

Școala doctorală în domeniul Științe medicale
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.441-008.64:616-002.2(043.2)

VUDU Stela

PARAMETRII CLINICO-METABOLICI ȘI INFLAMAȚIA
***LOW-GRADE* LA PACIENȚII**
CU HIPOTIROIDIE DE ORIGINE AUTOIMUNĂ

321.02 – ENDOCRINOLOGIE

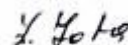
Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Catedrei de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

Conducător

Zota Larisa, dr.șt.med., conf.univ.



Conducător prin cotutelă

Corvilain Bernard, MD PhD, prof.univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Curocichin Ghenadie, dr.hab.șt.med., prof.univ.

Roufosse Florence, MD PhD, prof.univ.

Goffard Jean-Cristophe, MD PhD, prof.univ.

Susținerea va avea loc la 13.10.2026, ora 15:30, în incinta USMF "Nicolae Testemițanu", bd. Șt. cel Mare și Sfânt, 165, biroul _ în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 01.07.2026 (proces verbal nr.11).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Groppa Liliana, dr.hab.șt.med., prof.univ., USMF "Nicolae Testemițanu"
Membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei



Membrii:

Zota Larisa, dr.șt.med., conf.univ.,
USMF "Nicolae Testemițanu", conducător de doctorat

Corvilain Bernard, MD PhD, prof.univ.,
Universitatea Liberă din Bruxelles, Belgia, conducător prin cotutelă

Curocichin Ghenadie, dr.hab.șt.med., prof.univ.,
USMF "Nicolae Testemițanu", referent

Mocanu Veronica, dr.hab.șt.med., prof.univ.,
UMF "Grigore T Popa", Iași, România, referent

Cogan Elie, MD PhD, Emeritus Professor în medicină internă,
Membru de onoare a Academiei Regale de Medicină a Belgiei,
referent

Autor

Vudu Stela



© Vudu, Stela, 2026

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
CONȚINUTUL TEZEI.....	6
CONCLUZII GENERALE.....	22
RECOMANDĂRI	23
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	23
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR ACTIVE LA FORUMURI	
ȘTIINȚIFICE.....	26
ADNOTARE	29
ANNOTATION	30

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța problemei abordate. Hormonii tiroidieni sunt esențiali pentru creștere, dezvoltare neuronală, reproducere și reglarea diferitor tipuri de metabolism, inclusiv energetic [1]. Hipotiroidia este o afecțiune frecventă, cu potențiale consecințe nefavorabile asupra sănătății [2,3]. Din cauza variației mari în prezentarea clinică și absența specificității simptomelor, diagnosticul hipotiroidiei este predominant biochimic și se bazează pe intervalele de referință statistice ale parametrilor hormonalți relevanți. Prevalența hipotiroidiei manifeste în populația generală variază între 0–3% și 3–7% în SUA și între 0–2% și 3–5% în Europa [4], în funcție de definiția utilizată. O meta-analiză a studiilor realizate în 9 țări europene a estimat prevalența hipotiroidiei nediagnosticate, incluzând atât cazurile manifeste, cât și cele ușoare, la aproximativ 5% [5]. În Republica Moldova, prevalența tiroiditei autoimune este de 11,3%, a hipotiroidiei – 9,5 %, iar a hipotiroidiei pe fundal de tiroidită autoimună – 6,1% [6]. În regiunile cu aport suficient de iod, cea mai frecventă cauză de hipotiroidie este tiroidita autoimună cronică [7]. Problema hipotiroidiei subclinice rămâne actuală. Studiile arată un risc proaterogen și CV crescut, iar necesitatea tratamentului continuă să fie dezbătută [8,9]. Terapia de substituție hormonală tiroidiană cu levotiroxină reprezintă tratamentul standard pentru pacienții cu hipotiroidie [10,11]. Cu toate acestea, o proporție semnificativă de pacienți tratați cu levotiroxină continuă să prezinte simptome persistente, în ciuda atingerii ținutelor biochimice ale terapiei, ceea ce a ridicat întrebarea dacă tratamentul cu levotiroxină este suficient pentru toți pacienții sau dacă ar trebui adoptate terapii alternative [12].

Procesul inflamator *low-grade* implică activarea sistemului imun, care nu se manifestă prin semne clinice evidente, dar care poate contribui la deteriorarea progresivă a funcției tiroidiene [13,14]. Se consideră că inflamația *low-grade* asociată hipotiroidiei autoimune are un rol important în evoluția bolii, afectând atât funcția tiroidiană, cât și riscul pentru alte comorbidități, cum ar fi afecțiunile cardiovasculare, tulburările metabolice, chiar și afectarea neuropsihică [15]. Inflamația *low-grade* este considerată un factor de risc independent pentru ateroscleroză [16]. Hipotiroidia autoimună – manifestă și subclinică, prin mecanisme inflamatorii și dislipidemie, poate accelera procesul aterosclerotic [17-19]. Markerii inflamatori sistemici, cum ar fi hs-PCR, interleukinele, TNF- α pot corela cu severitatea disfuncției tiroidiene și riscul cardiovascular [20].

Există dovezi contradictorii privind efectul tratamentului cu levotiroxină asupra reducerii inflamației *low-grade*. Unele studii arată o scădere a markerilor inflamatori după normalizarea TSH, în timp ce altele nu găsesc o diferență semnificativă [20,21].

Așadar, inflamația *low-grade* poate avea un impact semnificativ asupra sănătății pacienților cu hipotiroidie autoimună, ceea ce valorifică necesitatea unei evaluări sistematice a markerilor inflamatori și a factorilor de risc cardiovascular, chiar și în stadiile asimptomatice ale bolii.

Un alt aspect actual în abordarea persoanelor cu hipotiroidie autoimună este calitatea vieții, deoarece tiroidita Hashimoto, nu afectează doar funcția tiroidiană, ci are un impact semnificativ asupra stării generale de bine [22,23]. Chiar și după normalizarea valorilor hormonale prin tratament de substituție, unii pacienți continuă să prezinte simptome precum oboseală cronică, tulburări de somn, depresie și anxietate, probleme cognitive [24]. Studiarea calității vieții în hipotiroidia autoimună este importantă pentru oferirea unui tratament holistic, nu doar hormonal, cât și pentru îmbunătățirea sănătății mintale, creșterea gradului de satisfacție și aderență la tratament [25,26].

Așadar, inflamația sistemică de grad redus, recunoscută ca și factor important implicat în patogenia și progresia mai multor boli cronice netransmisibile, dar insuficient investigată în tiroidita autoimună, necesită o studiere mai aprofundată în hipotiroidia de genезă autoimună.

Scopul studiului. Evaluarea biomarkerilor inflamației sistemice de grad redus și a relației acestora cu parametrii clinici, metabolici și calitatea vieții la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună, înainte și după tratamentul cu levotiroxină, pentru a integra conceptul de inflamație *low-grade* în managementul hipotiroidiei autoimune.

Obiectivele cercetării:

1. Caracterizarea profilului clinic și hormonal la persoanele cu hipotiroidie autoimună.
2. Analiza profilului metabolic la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună.
3. Aprecierea biomarkerilor inflamatori la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună și analiza relației acestora cu profilul hormonal și metabolic.
4. Evaluarea efectului tratamentului cu levotiroxină asupra parametrilor clinico-metabolici și biomarkerilor inflamatori.
5. Evaluarea calității vieții la persoanele cu hipotiroidie autoimună înainte și după tratamentul cu levotiroxină.

Metodologia generală a cercetării științifice. Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării a fost realizat un studiu observațional prospectiv, longitudinal, controlat, cu evaluări repetate. În studiu au fost incluse persoane cu diagnosticul confirmat de hipotiroidie autoimună manifestă și subclinică și persoane sănătoase în lotul de control. Subiecții au fost selectați din cadrul secției consultative republicane a ISMP Spitalul Clinic Republican ”Timofei Moșneaga”, secții consultative raionale, municipale.

Cercetarea a fost efectuată în baza avizului pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării (proces verbal nr. 3/5 din 15.03.2019) și în baza deciziei Consiliului Științific al Consorțiului nr. 2/4.15 din 10.04.2025 cu privire la aprobarea proiectului de cercetare, temei, conducătorului științific, conducătorului prin cotutelă și comisiei de îndrumare la teza de doctor în științe medicale.

Ipoteza cercetării. Hipotiroidia de etiologie autoimună este caracterizată prin prezența inflamației *low-grade*, care este asociată cu risc crescut de dereglări metabolice. Identificarea rolului inflamației *low-grade* în hipotiroidia autoimună poate contribui la optimizarea strategiilor terapeutice și la îmbunătățirea prognosticului bolii.

Semnificația teoretică. Cercetarea contribuie la aprofundarea cunoștințelor privind rolul inflamației *low-grade* în hipotiroidia de etiologie autoimună și evidențiază interacțiunea acesteia cu disfuncția tiroidiană, metabolismul lipidic și factorii de risc cardiovascular. Prezența și persistența inflamației *low-grade* după inițierea tratamentului cu levotiroxină sugerează mecanisme patogenetice în evoluția hipotiroidiei, independente de normalizarea funcției glandei tiroide. Aceste rezultate impun necesitatea monitorizării și reevaluării tratamentului în hipotiroidia autoimună.

Valoarea aplicativă a temei constă în demonstrarea necesității aprecierii prezenței inflamației *low-grade* ca factor patogen relevant și a gradului de inflamație. Identificarea persistenței inflamației este oportună și după inițierea tratamentului cu levotiroxină, cu utilizarea markerilor inflamatori. Aplicarea chestionarului ThyPRO-39 a relevat afectarea considerabilă a QOL, în pofida tratamentului de substituție cu levotiroxină, ceea ce subliniază necesitatea unei abordări diagnostice și terapeutice extinse, care prevede nu doar normalizarea parametrilor hormonal, dar și aprecierea și îmbunătățirea QOL. Rezultatele astfel contribuie la elaborarea unor recomandări clinice individualizate în managementul acestei afecțiuni.

Noutatea și originalitatea științifică. A fost identificată prezența inflamației sistemice de grad redus la persoanele cu hipotiroidie autoimună (atât manifestă, cât și subclinică), ceea ce indică un factor de risc cardiovascular crescut (determinat nu doar de dislipidemie), mai ales la femeile tinere fără obezitate, considerate *a priori* cu risc cardiovascular scăzut. A fost determinat că persoanele cu creatinfosfokinaza foarte crescută (>1000 U/L) prezintă un nivel al hs-PCR < 1 mg/L, ceea ce indică un proces inflamator scăzut. Studiul a evidențiat interacțiunea complexă dintre inflamația *low-grade*, metabolismul lipidic, funcția renală și hipotiroidie. Aceste rezultate contribuie la înțelegerea mecanismelor patogenice comune dintre disfuncția tiroidiană, inflamația *low-grade* și riscul cardiovascular, oferind noi perspective pentru evaluarea și managementul pacienților cu hipotiroidie. A fost stabilită relația directă între nivelul crescut al TSH (>100 μ UI/mL) și nivelul crescut al CK (>1000 U/L). Originale sunt și datele despre impactul negativ al bolii asupra QoL, mai ales la scalele Simptomele Hipotiroidiei, Simptomele Gușii și Aspectul Exterior, dar și persistența unor simptome, în pofida tratamentului de substituție, ceea ce sugerează că terapia standard cu levotiroxină nu este întotdeauna suficientă și este necesară o abordare individualizată în managementul hipotiroidiei.

Implimentarea rezultatelor științifice.

Recomandările practice sunt utilizate în secția de endocrinologie a IMSP Spitalul Clinic Republican “Timofei Moșneaga” (SCR), secția de endocrinologie a IMSP Spitalul Clinic Municipal “Sfânta Treime”, în procesul didactic de pregătire a studenților, rezidenților, cadrelor medicale la Catedra de endocrinologie a IP USMF “Nicolae Testemițanu”.

Aprobarea rezultatelor cercetării.

Rezultatele tezei au fost prezentate, discutate și aprobate în cadrul ședinței Catedrei de endocrinologie și Laboratorului de endocrinologie a USMF “Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 14 din 12.05.2026) și ședinței Seminarului de profil 321. Medicină Generală/Specialitatea: 321.01. Boli Interne (Gastroenterologie, Hepatologie); 321.02. Endocrinologie; 321.08 Dermatologie și Venerologie (proces verbal nr. din 15.06.2026).

Publicații la tema de cercetare. Rezultatele obținute sunt publicate în 8 articole în reviste științifice (inclusiv 1 în baza de date Web of Science și 1 în baza de date Scopus), 12 teze la conferințe internaționale și naționale, 1 Protocol Clinic Național. Rezultatele au fost prezentate la 13 congrese internaționale (Finlanda, Suedia, Turcia, România, SUA) și naționale, sub formă de participări active și postere moderate. În baza rezultatelor obținute în cercetare au fost înregistrate 4 certificate de inovator și 4 acte de implementare.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 107 pagini text de bază și include: introducere, 7 capitole, 24 figuri, 13 tabele, concluzii generale, recomandări practice; lista referințelor bibliografice cu 354 de surse, anexe, certificate de inovator și acte de implementare, lista publicațiilor/participărilor la forumuri științifice, declarația privind asumarea răspunderii.

Cuvinte - cheie: hipotiroidie autoimună, hipotiroidie subclinică, tiroidită autoimună, inflamație sistemică *low grade*, hs-PCR, risc cardiovascular, nonHDL-colesterol, creatinkinaza, levotiroxină, calitatea vieții, ThyPRO-39.

CONȚINUTUL TEZEI

Capitolul 1 (Hipotiroidia primară autoimună – situația actuală) cuprinde o sinteză a literaturii științifice de specialitate referitor la actualitățile despre dereglările metabolice, riscul cardiovascular atât în hipotiroidia manifestă, cât și în hipotiroidia subclinică. Este expusă informația actuală despre inflamația sistemică de grad redus în tiroidita autoimună, tratamentul hipotiroidiei apărute în rezultatul tiroiditei autoimune. Au fost descrise unele mecanisme

patogenetice implicate în apariția inflamației *low grade* în hipotiroidie. Este relatată informația actuală referitoare la calitatea vieții persoanelor cu hipotiroidie și impactul tratamentului de substituție. Sunt expuse particularitățile de evoluție ale hipotiroidiei, complicațiile acestuia și tratamentul în dependență de gradul de afectare a funcției tiroidiene.

Capitolul 2 (Material și metode de cercetare). Conform scopului și obiectivelor propuse, a fost efectuat un studiu observațional prospectiv, longitudinal, controlat, cu evaluări repetate. A fost elaborată metodologia cercetării, cu determinarea criteriilor de includere și excludere a pacienților în studiu. Cercetarea s-a desfășurat pe parcursul anilor 2018-2024 în conformitate cu Principiile Declarației de la Helsinki – WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (revizia 2013, Fortaleza). Studiul a fost aprobat la ședința Comitetului de Etică a Cercetării a USMF Nicolae Testemițanu (proces verbal nr. 3/5 din 15.03.2019).

Studiul științific a fost realizat în câteva etape. Pacienții au fost selectați din Secția consultativ-diagnostică a Spitalului Clinic Republican “Timofei Moșneaga” (SCR), din Centrele consultative raionale și orășenești, investigați în condiții de ambulatoriu; o parte din pacienți au fost spitalizați în secția endocrinologie a SCR pentru investigații diagnostice și tratament. Lotul de pacienți a inclus 65 persoane cu hipotiroidie de etiologie autoimună, iar lotul de control – 65 persoane practic sănătoase. Datele despre fiecare pacient au fost introduse în fișa de anchetare, care a inclus acuzele, anamneza bolii, examenul fizic, analizele de laborator, chestionarul de evaluare a calității vieții pentru persoanele cu patologia glandei tiroide (ThyPRO-39). A II-a etapă a inclus monitorizarea pacienților la interval de 8 și 16 săptămâni de la vizita inițială, cu evaluarea profilului hormonal, biochimic, a markerilor inflamatori, iar la interval de 16 săptămâni, a fost reevaluat ThyPRO-39.

Design-ul studiului este prezentat în figura 1.

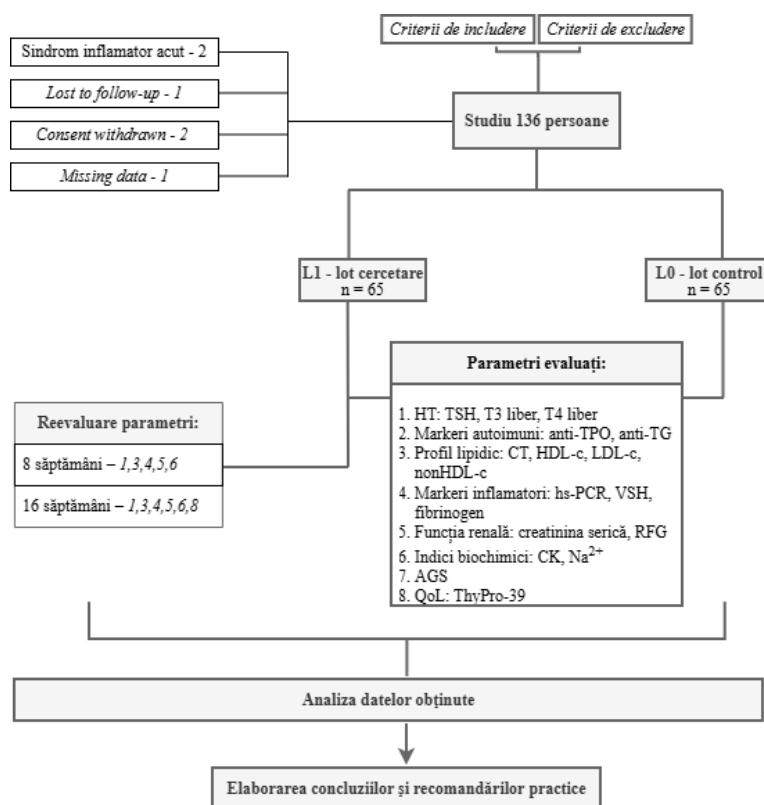


Figura 1. Design-ul studiului

Ajustarea dozei se efectua la necesitate, în funcție de valoarea TSH: 1) TSH < 0.4 μ UI/mL – doza se micsora cu 25 mcg/zi; 2) TSH $\geq$ 0.4 și $\leq$ 4 μ UI/mL – doza nu se modifica; 3) TSH > 4, dar < 15 μ UI/mL – se adăugau 12,5-25 mcg/zi; 4) TSH > 15 μ UI/mL – 50 mcg Levotiroxină.

Diagnosticul hipotiroidiei primare a fost stabilit în baza acuzelor, istoricului bolii, examenului clinic, analizelor biochimice și imunologice, în conformitate cu Clasificatorul Internațional al Maladiilor, recomandările ATA/AACE *Clinical Practice Guideline for Hypothyroidism in Adults*, 2014/2012.

Criteriile de includere:

- Vârsta între 18 și 65 ani
- Hipotiroidie de genă autoimună netratată, fără semne și simptome de patologie asociată recentă sau în curs de desfășurare
- Acordul informat al pacientei/pacientului de a participa la studiu

Criterii de excludere:

- Administrarea preparatelor ce pot interfera cu funcția tiroidiană (interferon, amiodaronă, hipolipemiente, supresori de apetit, suplimente de vitamine, antioxidante, beta-blocante, metoclopramidă, domperidon)
- Maladii sistemice (maladii ale țesutului conjunctiv), diabet zaharat, obezitate de grad II și mai mult, tumori maligne, antecedente de maladii respiratorii și cardiovasculare, alte maladii intercurrente acute și cronice
- Tabagism activ, alcoolism
- Femei însărcinate

Pacienții înrolați în studiu au fost supuși unui examen complex. Inițial au fost intervievați, s-au cules datele anamnestice privind acuzele principale, durata și debutul maladiei, anamnesticul eredo-colateral; s-a efectuat examenul clinic și paraclinic. Toate datele obținute au fost incluse în tabele de codificare conform unui chestionar elaborat. Următorii parametri au fost evaluați: hemoleucograma, profilul hormonal tiroidian – TSH, T4 liber, T3 liber, Anticorpi anti-TPO, Anticorpi anti-TG, markerii inflamatori – hs-PCR, fibrinogen, VSH, examenul biochimic al sângelui: profilul lipidic – colesterolul total (CT), LDL-c, HDL-c, non-HDL-c, funcția renală – creatinina serică și rata filtrării glomerulare (RFG), Na⁺ seric, creatinfosfokinaza (CK).

Calitatea vieții a fost apreciată prin chestionarul ThyPRO-39. Un chestionar completat la vizita inițială (din sublotul HM) a fost pierdut. ThyPRO-39 constă din 39 de itemi rezumați în 13 scale care includ simptomele fizice, funcționale, mentale (tulburări cognitive, anxietate, depresivitate, susceptibilitate emoțională), aspectul exterior, starea de bine, precum și nivelul de participare în activitățile cotidiene, viața socială. Persoana oferă răspunsuri pentru perioada de referință de ultimele 4 săptămâni. Fiecare scală conține întrebări (itemi), care sunt evaluate de pacient pe o scară de 5 puncte: 0 — deloc; 1 — foarte puțin; 2 — puțin; 3 — destul de mult; 4 — foarte mult. Scorul obținut este de la 0 la 100, scorurile mai mari indică scăderea calității vieții și scoruri mai mici indică o calitate mai bună a vieții. Itemii 3B, 6G și 7H trebuie calculați invers, adică „deloc” punctat cu 4, „foarte puțin” - 3, „puțin” - 2, „destul de mult” - 1 și „Foarte mult” - 0. Scorul este rezumat conform formulei „Scor transformat = (scor sumar brut/cel mai mare scor posibil sumar brut)*100”.

Metode de prelucrare statistică. Pentru prelucrarea statistică au fost utilizate softurile: MS Excel, PSPP 2.0.1 (GNU PSPP Statistical Analysis Software. Release 2.0.1. Boston, MA: Free Software Foundation), IBM SPSS Statistics (Version 29). Pragul de semnificație aplicat a fost $p < 0,05$. La raportarea datelor s-au folosit următoarele măsuri: pentru variabile categoriale: frecvențe absolute și proporții; pentru variabile numerice: valoarea medie, devierea standard

(DS), intervalul de încredere (Î95%), mediana, intervalul intercuartilic (IIQ), percentila 25 și 75, valoarea minimă și maximă. Diferențele între valorile medii în subloturi pentru variabilele numerice au fost analizate prin aplicarea procedurii parametrice (ANOVA) cu calculul statisticii F. Pentru evidențierea diferențelor statistice între loturi, la necesitate s-a aplicat statistica Student t. În cazul în care varianța valorilor în subloturi era inegală, conform testului Levene's, s-a aplicat testul non-parametric Kruskal Wallis. În prezența distribuției normale și a varianțelor omogene au fost aplicate teste parametrice; la încălcarea premiselor – testele non-parametrice corespondente. Pentru investigarea dinamicii acestor valori s-a folosit statistica parametrică Student t și statistica non-parametrică Wilcoxon Signed Rank Test. Setul de variabile categoriale a fost analizat aplicând testul χ^2 . Corectarea după Bonferroni a fost utilizată pentru comparații pe subloturi și comparațiile pereche din analiza dinamicii. Pentru familiile numeroase (comparațiile pe subloturi din capitolul 6) a fost utilizată procedura secvențială Holm-Bonferroni, mai puțin conservatoare. Pentru chestionarul ThyPRO-39 a fost aplicat testul Cronbach-alfa (calculat separat pentru fiecare scală), cu scop de verificare a integrității secțiunilor chestionarului (prag de acceptare $\geq 0,70$). Pentru analiza asocierilor între variabilele numerice s-a aplicat testul corelația după Pearson (r). Pentru analiza multivariată s-a folosit metoda de regresie liniară multiplă. Pentru vizualizarea datelor numerice s-au folosit diagrame în bare verticale, box-plot, scatter-plot.

Capitolul 3 (Evaluarea dereglărilor clinice, hormonale, metabolice în lotul de studiu) este alcătuit din 5 subcapitole, primul fiind dedicat descrierii lotului general de studiu. În studiu au fost incluse 130 persoane, dintre care 65 – cu diagnosticul de hipotiroidie autoimună, au constituit lotul de cercetare (L1), iar lotul de control (L0) a inclus 65 de persoane sănătoase. Loturile au fost comparabile după vârstă și sex. L1 a inclus 55 femei (86 %) și 10 bărbați (14 %), iar L0 a fost constituit din 53 femei (83%) și 12 bărbați (17%). Vârsta medie în L1 a fost $41,3 \pm 13,4$ ani, iar L0 – $41,7 \pm 6,6$ ani. În studiul nostru predomină femeile, ceea ce corespunde și datelor din literatură, care arată o prevalență mai mare a patologiilor glandei tiroide, inclusiv hipotiroidiei, în rândul femeilor, predominanța feminină fiind atribuită diferențelor de sex în funcția imună, similar multor boli autoimune [27]. În același timp, este important de menționat că în studiul nostru au fost selectate persoanele a căror vârstă nu depășea 65 de ani, pentru a scădea riscul existenței unor patologii cronice asociate, care ar favoriza prezența procesului inflamator cronic [28].

Studierea pattern-ului hormonal a loturilor de cercetare a evidențiat nivelul TSH de $50,59 \pm 63,82$ μ UI/mL, T4 liber – $0,66 \pm 0,34$ ng/dL, T 3 liber – $2,47 \pm 1,11$ pg/mL, antiTPO – $635,05 \pm 447,89$ UI/mL, antiTG – $246,84 \pm 608,17$ UI/mL în L1. Aceste date sunt caracteristice hipotiroidiei de geneză autoimună și corespund datelor din literatură [29]. În L0 nivelul TSH era de $1,80 \pm 0,66$ μ UI/mL, antiTPO – $19,28 \pm 32,15$ UI/mL. Diferențele între loturi după TSH ($F=37,4$, $p < 0,001$) și antiTPO ($F=120,4$, $p < 0,001$) au fost statistic semnificativ.

Rezultatele studierii hipotiroidiei pe parcursul mai multor ani și datele literaturii din domeniu ne-au permis să sintetizăm cele mai des întâlnite simptome, semne clinice și paraclinice ale hipotiroidiei, care au servit ca bază în studiul nostru clinic. Aceste manifestări clinice și paraclinice sunt următoarele: sindromul metabolic-hipotermic (adaos ponderal, frilozitate, miopatie, dislipidemie etc.); dermopatia hipotiroidiană și sindrom ectodermal (edeme periorbitale și facial, carotenodermie, păr uscat, subțire și fragil, căderea părului etc.); dereglările organelor senzoriale (diminuarea auzului, dereglări olfactive); afectarea sistemului nervos central și periferic (dereglări psiho-emoționale, dereglări cognitive, polineuropatie periferică, diminuarea reflexelor tendinoase etc.); afectarea sistemului cardiovascular (bradicardie, semne patologice ale ECG, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială diastolică etc.); afectarea organelor digestive (constipație, ficat

steatozic metabolic asociat, diskinezia căilor biliare, atrofia mucoasei gastrice, diminuarea apetitului etc.); sindromul anemic (anemie normocromă, hipocromă, anemie B12 deficitară, dereglarea proceselor de coagulare a sângelui etc.); hipogonadism hiperprolactinemic (oligomenoree, amenoree, galactoree etc.); sindromul hipoxemic-obstructiv (sforăit, hipoventilare, apnee nocturnă).

Aceste date ne-au permis să stabilim frecvența manifestărilor simptomelor la pacienții cu hipotiroidie primară fără comorbidități (fig. 2).

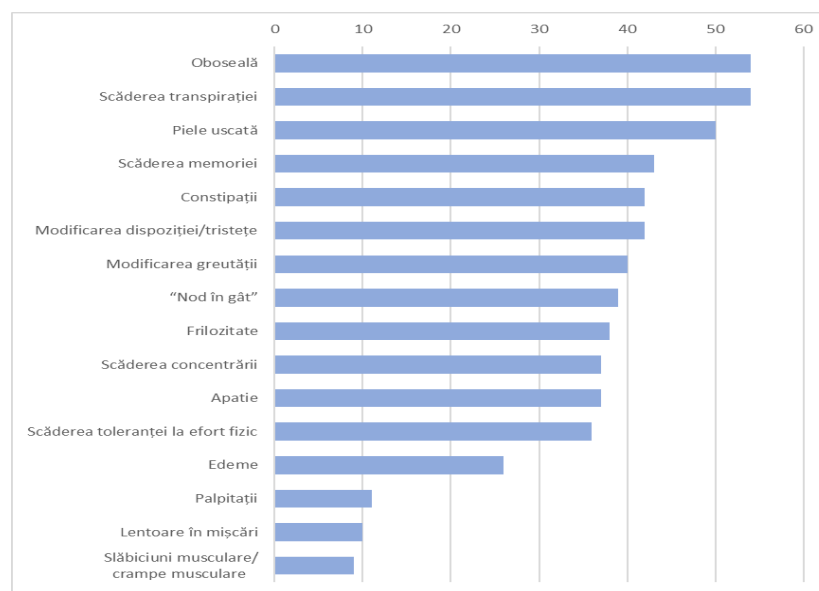


Figura 2. Frecvența principalelor semne și simptome la pacienții cu hipotiroidie autoimună

Practica clinică demonstrează că orientarea după simptome clinice separat nu are valoare diagnostică importantă, iată de ce acestea sunt considerate nonspecifice și, deseori, se manifestă și la persoanele cu eutiroidie [30]. Analiza simptomelor hipotiroidiei prezentate în figura 2, care arată dereglările mai multor organe și sisteme, sugerează că cel mai frecvent afectate (care și constituie pattern-ul clinic al hipotiroidiei) în studiul nostru sunt:

- Încetinirea proceselor metabolice (oboseală, disfuncție cognitivă, adaos ponderal, scăderea transpirației, frilozitate, piele uscată);
- Sistemul gastro-intestinal (constipații);
- Sistemul neuro-psihic (modificarea dispoziției/tristețe, apatie, anxietate, oboseală);
- Sistemul muscular (slăbiciune musculară, crampe musculare, încetinire motorie, scăderea toleranței la efort fizic);
- Acumularea mucopolizaharidelor (edeme);
- Sistemul cardiovascular (palpitații).

HT sunt vitali pentru reglarea diferitor metabolisme, dezechilibrul HT poate avea consecințe clinice semnificative, afectând multiple sisteme ale organismului. HT au efect major asupra creșterii și dezvoltării organismului, metabolismului energetic, proteic, lipidic, glucidic, hidro-salin. Ei reglează numeroase gene implicate în lipogeneză [31].

În studiul nostru, în grupul pacienților cu hipotiroidie și în grupul control, valoarea medie a CT a constituit $6,07 \pm 2,10$ mmol/l și respectiv $5,54 \pm 1,01$ mmol/l ($F=3,20$, $p=0,076$), LDL-c – $3,96 \pm 1,67$ mmol/l și respectiv $3,39 \pm 0,76$ mmol/l ($F=6,12$, $p=0,015$), iar HDL-c – $1,53 \pm 0,46$ mmol/l și respectiv $1,66 \pm 0,31$ mmol/l ($F=3,60$, $p=0,061$). Totodată, mediana HDL-c a fost 1,49 mmol/l și respectiv 1,69 mmol/l în L1 și L0 ($KW=6,57$, $gl=1$, $p=0,010$).

Analiza corelațională a CT a arătat corelații pozitive și negative cu unii indici studiați, prezentați în tabelul 1.

Tabelul 1. Corelația CT cu diferiți parametri

	CT	p
TSH	0,35**	0,004
fT4	-0,51**	<0,001
fT3	-0,58**	<0,001
Creatinina	0,32 **	0,005
CK	0,25*	0,042
HDL	0,42 **	<0,001
LDL	0,94 **	<0,001
NonHDL	0,97**	<0,001
Fibrinogen	-0,27*	0,029
VSH	0,39**	0,001

Notă: Datele sunt reprezentate ca și coeficient de corelație (r), care nu include “1” și variază de la -1 la +1.

**Corelațiile sunt semnificative la nivelul 0,01. *Corelațiile sunt semnificative la nivelul 0,05.

Analiza corelațională a arătat că LDL-c prezintă o corelație pozitivă slabă cu vârsta ($r=0,25$, $p<0,01$), IMC ($r=0,36$, $p<0,001$), CK ($r=0,27$, $p<0,05$), moderată cu TSH ($r=0,41$, $p<0,001$), creatinina ($r=0,41$, $p<0,001$), VSH ($r=0,46$, $p<0,001$), nonHDL-c ($r=0,96$, $p<0,001$), CT ($r=0,94$, $p<0,001$), și o corelație negativă cu fT4 ($r=-0,53$, $p<0,001$), fT3 ($r=-0,56$, $p<0,001$).

Analiza asocierilor a arătat că HDL-c prezintă o corelație pozitivă cu CT ($r=0,43$, $p<0,001$), nonHDL-c ($r=0,20$, $p<0,05$) și o corelație negativă cu IMC ($r=-0,30$, $p=0,001$), hs-PCR ($r=-0,22$, $p<0,05$), creatinina ($r=-0,23$, $p<0,01$), fT3 ($r=-0,28$, $p<0,05$).

Analiza rezultatelor obținute la persoanele cu hipotiroidie a evidențiat particularități ale indicatorilor evaluați, astfel, pentru o studiere mai profundă a acestora, s-a decis de evaluat aparte HM și HS.

Așadar, s-au determinat diferențe statistic semnificative în valorile medii a nivelului CT, LDL-c, dar nu HDL-c între HM și grupul control, cât și între HM și HS, iar în HS nu au fost diferențe statistic semnificative la nivelul indicilor profilului lipidic, comparativ cu L0. Totodată, valorile medianei CT nu prezintă diferență statistică între HM și control. Valorile medianelor pentru HDL-c în HS și lotul de control au fost 1,52 mmol/l și respectiv 1,69 mmol/l, iar în HM și lotul de control: 1,41 mmol/l și respectiv 1,69 mmol/l (KW=6,65, gl=2, $p=0,036$) (fig.3).

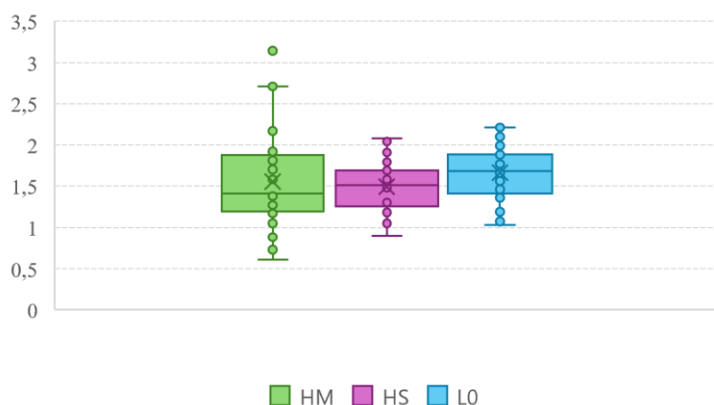


Figura 3. Distribuția valorilor HDL-c la pacienții cu HM, HS și L0

Este bine cunoscut că dereglarea metabolismului lipidic caracteristică hipotiroidiei este proaterogenă și prezintă un risc cardiovascular important. Hipotiroidia prezintă un risc crescut nu doar pentru morbiditatea, dar și mortalitatea cardiovasculară.

CT, LDL-c, HDL-c, TG sunt cel mai frecvent utilizați indicatori predictivi ai riscului CV. Totuși, studiile populaționale au arătat că atât nonHDL-c, cât și ratio CT/HDL-c sunt predictori mai buni ai aterosclerozei subclinice, ușor de măsurat și care nu necesită colectare *a jeun* [32]. În ultimul timp, tot mai mult se utilizează nonHDL ca indice care determină riscul CV, fiind parametru de referință în formulele de apreciere a riscului vascular – SCORE2 și SCOREOP [33,34].

Valoarea medie a nonHDL-c în L1 a constituit $4,54 \pm 1,92$ mmol/l, iar în L0 – $3,88 \pm 0,94$ mmol/l ($F=6,00$, $p=0,016$), inclusiv la 75 % nivelul nonHDL-c era mai mare de 3,37 mmol/l.

Studierea parametrului nonHDL-c în subgrupul HM a arătat o valoare medie de $5,31 \pm 2,19$ mmol/l, în HS $3,63 \pm 0,96$ mmol/l ($p<0,001$); diferență statistic semnificativă a fost și între subgrupul HM și control ($p<0,001$), dar nu între subgrupul HS și control. Analiza corelațională a arătat că nonHDL-c prezintă o corelație pozitivă cu vârsta ($r=0,29$, $p=0,001$), IMC ($r=0,37$, $p<0,001$), TSH ($r=0,39$, $p<0,001$), creatinina ($r=0,41$, $p<0,001$), VSH ($r=0,42$, $p=0,001$), HDL-c ($r=0,20$, $p<0,05$), CK ($r=0,28$, $p<0,05$), antiTPO ($r=0,21$, $p<0,05$) și o corelație negativă cu fT4 ($r=-0,55$, $p<0,001$), fT3 ($r=-0,56$, $p<0,001$), fibrinogen ($r=-0,27$, $p<0,05$) (fig. 4).

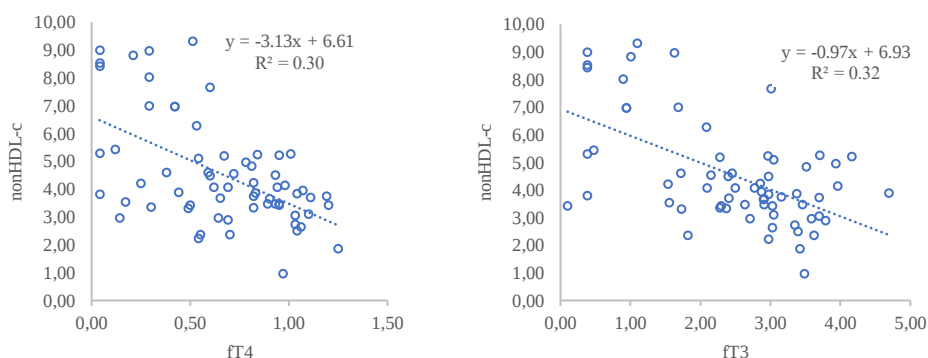


Figura 4. Reprezentarea raportului invers între fT4 și fT3 și nonHDL-c

Din punct de vedere clinic, această relație sugerează că monitorizarea și gestionarea nivelului de fT4 și fT3 sunt importante pentru profilul lipidic și riscul cardiovascular al pacienților. Având în vedere că aproximativ 30 % din variația nonHDL-c este explicată de formele libere ale hormonilor tiroidieni (conform R^2), este probabil că alți factori (genetici, dietetici sau legați de alte comorbidități) contribuie la nivelul de nonHDL-c.

Creșterea creatininei serice în hipotiroidie poate reprezenta fie o simplă alterare funcțională a fluxului sanguin renal, fie o disfuncție renală organică. În studiul nostru, nivelul creatininei serice în grupul persoanelor cu hipotiroidie a constituit $69,66 \pm 18,41$ mcmol/L, iar în lotul de control – $62,23 \pm 11,81$ mcmol/L ($F=7,407$, $p=0,007$). Diferență statistic semnificativă a fost determinată și la nivelul valorilor mediane ale creatininei serice în grupul persoanelor cu hipotiroidie, comparativ cu cele din lotul de control; mediana a constituit 68,30 mcmol/L și respectiv 58,65 mcmol/L ($KW=5,23$, $df=1$, $p=0,022$).

Modificări statistic veridice au fost stabilite și la calcularea RFG după formula *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration – CKD-EPI Creatine Equation* (2021). Astfel,

valorile medii ale RFG calculate la persoanele cu hipotiroidie și control au fost 100,57 și, respectiv, 109,27 ml/min/1,73 m² (F=9,126, p=0,003). Diferențe statistic semnificative au fost determinate și la nivelul valorilor mediane ale RFG în grupul persoanelor cu hipotiroidie, comparativ cu cele din lotul de control; mediana a constituit 101,00 și respectiv 113,50 ml/min/1,73 m² (KW=5,62, df=1, p=0,018) (fig. 5).

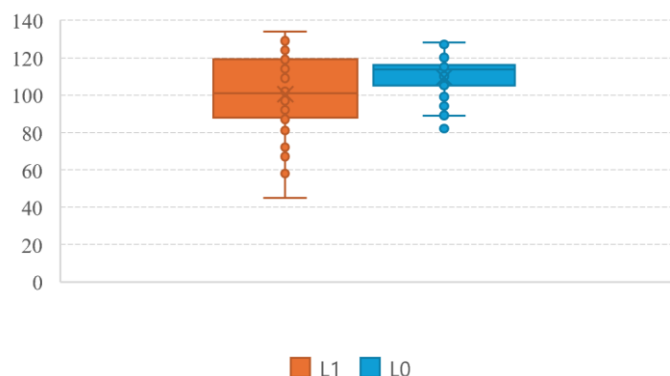


Figura 5. Distribuția valorilor creatininei serice la persoanele din L1 și L0

Așadar, tabloul clinic al hipotiroidiei este nespecific în majoritatea cazurilor, cu modificări metabolice și afectarea mai multor sisteme de organe.

Capitolul 4. (Evaluarea markerilor inflamației subclinice în lotul de studiu) este dedicat studierii markerilor inflamației subclinice. În studiul nostru nivelul hs-PCR a constituit $2,20 \pm 1,64$ mg/L la persoanele cu hipotiroidie, iar în grupul control – $1,05 \pm 0,52$ mg/L (F=28,33, p<0.001). Mediana hs-PCR a fost semnificativ mai mare la persoanele din L1 comparativ cu cele din L0 și a constituit 1,73 mg/L și respectiv 0,93 mg/L (KW=16,78, df=1, p=0.001).

În practica clinică deseori apare întrebarea privind necesitatea tratamentului HS. Având în vedere că inflamația *low-grade* și HS sunt factori de risc pentru dezvoltarea patologiei CV, noi ne-am propus să comparăm nivelul inflamației subclinice în rândul persoanelor cu HM, HS și grupul control. Evaluarea nivelului hs-PCR în diferite sugrupuri de hipotiroidie au relevat următoarele rezultate: valoarea medie a hs-PCR a fost de $2,37 \pm 1,8$ mg/L în HM, valoare semnificativ mai mare comparativ cu L0 (p<0.001), iar în HS, valoarea medie a hs-PCR a fost de $2,0 \pm 1,42$ mg/L, de asemenea, semnificativ mai mare comparativ cu L0 (p=0,002) (tab. 2).

Tabelul 2. Nivelul hs-PCR în subloturile investigate

	HM n=35	HS n=30
Media	2,37	2,00
Devierea standard	1,80	1,42
Mediana	2,46	1,56
IIQ	2,81	1,76
Percentila 25	0,74	0,98
Percentila 75	3,55	2,78
Minimum	0,30	0,34
Maximum	6,90	5,50

Mediana hs-PCR la persoanele cu HM a constituit 2,46 mg/L și la persoanele cu HS respectiv 1,56 mg/L (KW=16,83, df=2, p<0,001) (fig. 6).

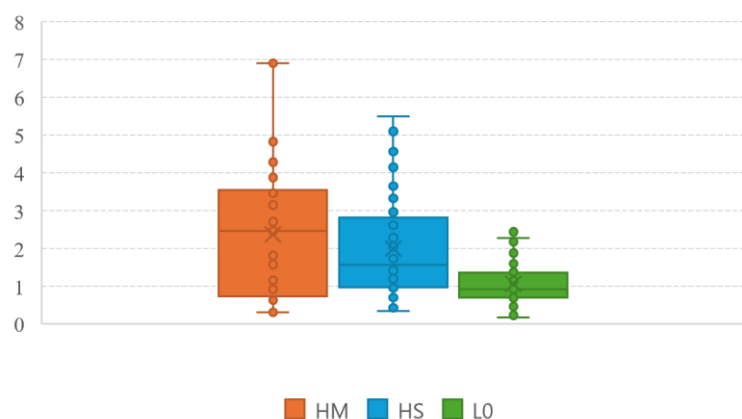


Figura 6. Distribuția valorilor hs-PCR la persoanele cu HM, HS și L0

Hs-PCR oferă informație de prognostic al riscului CV, comparabil cu cel al valorilor colesterolului și tensiunii arteriale. Valorile hs-PCR < 1, 1-3 și > 3 mg/l indică un risc CV scăzut, moderat și înalt [35]. În L1, doar în 1/3 din cazuri, valoarea hs-PCR a fost < 1 mg/l, la 43,1 %, valoarea hs-PCR a fost 1-3 mg/l, ceea ce corespunde unui risc cardiovascular moderat, iar în 26,2 % - > 3 mg/l (risc CV înalt). În L0, nici o persoană nu a avut valoarea hs-PCR > 3 mg/l, 43,8 % au avut o valoare a hs-PCR inclusă în intervalul 1-3 mg/l, iar 56,3 % au avut valori ale hs-PCR < 1 mg/l. Compararea pe subgrupuri a arătat că repartizarea persoanelor cu HM a fost de circa 30 % pentru cele 3 valori ale hs-PCR: < 1, 1-3 și > 3 mg/l, iar în HS repartizarea a fost respectiv 30 %, 50 % și 20 % pentru aceleași valori ale hs-PCR, ceea ce arată că în HM mai multe persoane au valori ale hs-PCR care corespund unui risc CV înalt. Valori ale hs-PCR > 3 mg/l, care corespund unui risc CV înalt, au fost determinate doar la persoanele cu hipotiroidie – în 26,2 % cazuri, în HM - 31,4 % și în HS - 20 % (tab. 3).

Tabelul 3. Distribuția nivelurilor hs-PCR conform gradului de inflamație

	HM				HS				Control		
	hs-PCR				hs-PCR				hs-PCR		
	<=1	1-3	>3	Total	<=1	1-3	>3	Total	<=1	1-3	Total
N	11	13	11	35	9	15	6	30	37	28	65
Media	0,57	2,06	4,53	2,37	0,74	1,80	4,38	2,00	0,69	1,53	1,05
DS	0,25	0,65	1,29	1,80	0,25	0,62	0,84	1,42	0,21	0,40	0,52
M	0,47	2,46	4,00	2,46	0,72	1,58	4,36	1,56	0,73	1,48	0,93
IIQ	0,43	0,96	1,43	2,81	0,39	1,05	1,45	1,8	0,35	0,53	0,66
P 25	0,31	1,57	3,55	0,74	0,57	1,23	3,65	0,98	0,53	1,21	0,70
P 75	0,74	2,53	4,98	3,55	0,96	2,28	5,10	2,78	0,88	1,74	1,36
Min	0,30	1,10	3,15	0,30	0,34	1,01	3,33	0,34	0,17	1,03	0,17
Max	0,97	2,75	6,90	6,90	0,99	2,96	5,50	5,50	0,98	2,44	2,44

Notă: N – număr total, Mean – valoarea medie, SD – deviații standard, M – mediana, P 25 – percentile 25, P 75 – percentila 75, IIQ – interval inter quartile, Min – valoarea minimă, Max – valoarea maximă.

Analiza corelațională a arătat că hs-PCR prezintă o corelație pozitivă slabă cu TSH ($r=0.258$, $p=0.003$), masa corporală ($r=0.289$, $p=0.001$), IMC ($r=0.371$, $p<0.001$), antiTPO

($r=0.232$, $p=0.009$), ratioCT/HDL-c ($r=0.263$, $p=0.034$), LDL-c ($r=0.181$, $p=0.041$) și o corelație negativă slabă cu HDL-c ($r=-0.215$, $p=0.014$).

Studierea nivelului CK a relevat o valoare medie de $499,00 \pm 1058,31$ mg/L la persoanele cu hipotiroidie, aprecierea acestui indice în subgrupul HM a determinat valoarea medie de $832,17 \pm 1362,35$ U/L și în subgrupul HS a fost de $110,31 \pm 74,30$ U/L, ceea ce constituie o diferență statistic semnificativă ($F=8,382$, $p=0,005$). Valoarea medianei CK a fost semnificativ mai mare la persoanele din subgrupul HM comparativ cu cea din subgrupul HS și a constituit $196,20$ U/L și respectiv $87,90$ U/L ($DF=1$, $p<0,001$).

Analiza corelațională a arătat că CK prezintă o corelație pozitivă cu TSH ($r=0.432$, $p<0,001$), creatinina serică ($r=0.543$, $p<0,001$), CT ($r=0.253$, $p<0,05$), LDL-c ($r=0.268$, $p<0,05$), nonHDL-c ($r=0.275$, $p<0,05$), ratioCT/HDL-c ($r=0.249$, $p<0,05$), masa corporală ($r=0.292$, $p<0,05$) și o corelație negativă cu fT4 ($r=-0.473$, $p<0,001$), fT3 ($r=-0.473$, $p<0,001$), RFG ($r=-0.378$, $p=0,002$).

Am constatat de asemenea că, în subgrupul HM, media CK este diferită pentru diferite niveluri ale hs-PCR. Pentru hs-PCR < 1 mg/L, media CK a fost de $1746,85 \pm 2083,32$ U/L, ceea ce este semnificativ mai mult comparativ cu media CK de $354,22 \pm 421,90$ U/L pentru hs-PCR în intervalul 1-3 mg/L ($p<0,05$). Media CK pentru hs-PCR > 3 mg/L a fost de $482,34 \pm 636,18$ U/L. În subgrupul HS, diferențe statistic semnificative ale mediei CK pentru diferite niveluri ale hs-PCR nu au fost determinate. Valoarea medie a CK a fost de $97,31 \pm 33,89$ U/L, $131,80 \pm 96,30$ U/L și $76,08 \pm 33,39$ U/L pentru valori ale hs-PCR < 1 mg/L, 1-3 mg/L și > 3 mg/L respectiv.

În rândul persoanelor cu HM, am identificat 10 persoane cu un nivel al CK foarte înalt : > 1000 U/L, cu o valoare medie de $2483,04 \pm 1881,27$ U/L. Valoarea medie a hs-PCR la acestea a fost de $1,17 \pm 1,36$ mg/L, ceea ce este semnificativ mai puțin comparativ cu valoarea medie a hs-PCR ($2,62 \pm 1,59$ mg/L) în rândul persoanelor cu HM și CK < 1000 U/L ($223,54 \pm 190,77$ U/L) ($F=3,396$, $p<0,05$) (fig. 7).

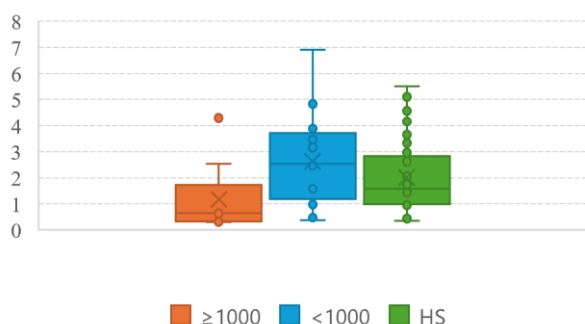


Figura 7. Distribuția valorilor hs-PCR în dependență de nivelul CK la persoanele cu HM

Analiza distribuției valorilor CK în dependență de nivelul hs-PCR arată că pentru valori ale hs-PCR ≤ 1 mg/L, valoarea medie a CK a fost $1746,85 \pm 2083,32$ U/L (mediana $1128,70$ U/L), pentru hs-PCR 1-3 mg/L – $354,22 \pm 421,90$ U/L, valoare semnificativ diferită de subgrupul precedent ($p=0,030$), iar pentru hs-PCR > 3 mg/L – $482,34 \pm 636,18$ U/L.

Valoarea medianei hs-PCR la persoanele cu CK > 1000 U/L a fost semnificativ mai mică comparativ cu valoarea medianei la persoanele cu CK < 1000 U/L și a constituit $0,63$ U/L și respectiv $2,53$ U/L ($KW=9,382$, $DF=1$, $p=0,009$).

La persoanele cu HM și CK > 1000 U/L, nivelul TSH a constituit $123,81 \pm 37,67$ μ UI/mL, comparativ cu $74,65 \pm 73,23$ μ UI/mL în HM și CK < 1000 U/L ($p<0,05$). Valoarea fT4 a fost de $0,25 \pm 0,23$ ng/dL și $0,46 \pm 0,21$ ng/dL pentru CK > 1000 U/L și < 1000 U/L respectiv ($p<0,05$).

Acceași dependență a fost găsită și pentru nivelul fT3, care a fost $1,07 \pm 0,81$ pg/mL și respectiv $2,22 \pm 1,12$ pg/mL pentru CK > 1000 U/L și < 1000 U/L ($p < 0,05$).

Valoarea medie a creatininei serice la persoanele cu HM și CK > 1000 U/L a fost de $89,83 \pm 24,80$ μ mol/L, ceea ce este semnificativ mai mult comparativ cu valoarea medie a creatininei serice de $72,59 \pm 14,19$ μ mol/L în rândul persoanelor cu HM și CK < 1000 U/L. Valoarea medie a creatininei serice la persoanele cu HS a fost $60,37 \pm 13,01$ μ mol/L ($F=13,426$, $p < 0,001$) (fig. 8).

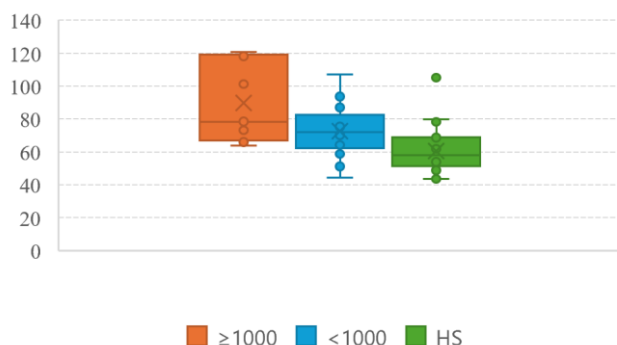


Figura 8. Distribuția valorilor creatininei serice în dependență de nivelul CK la persoanele cu hipotiroidie

Studierea parametrilor metabolismului lipidic la persoanele cu CK > 1000 U/L și < 1000 U/L a evidențiat o valoare medie a CT de $8,25 \pm 2,72$ mmol/l și respectiv $6,31 \pm 2,22$ mmol/l ($p < 0,05$), a LDL-c de $5,75 \pm 2,25$ mmol/l și respectiv $4,07 \pm 1,69$ mmol/l ($p < 0,05$), iar a nonHDL-c de $6,60 \pm 2,24$ mmol/l și respectiv $4,78 \pm 2,02$ mmol/l ($p < 0,05$).

Așadar, la persoanele cu hipotiroidie a fost determinată prezența inflamației *low-grade*, care reprezintă un factor de risc cardiovascular și au fost evidențiate corelații între markerii inflamatori, parametrii lipidici și funcția renală.

Capitolul 5. (Impactul tratamentului de substituție cu levotiroxină asupra indicilor studiați). Tratamentul de elecție al hipotiroidiei este monoterapia cu levotiroxină. Prezența simptomelor clinice și confirmarea hormonală a HM este indicație pentru inițierea tratamentului de substituție [36]. Țintele tratamentului cu levotiroxină în hipotiroidie sunt ameliorarea simptomelor și normalizarea concentrației de TSH și fT4. Majoritatea ghidurilor societăților internaționale recomandă luarea deciziei despre necesitatea tratamentului în funcție de vârstă, nivelul TSH, simptome, riscul cardiovascular și alte comorbidități [37].

Studierea nivelului TSH în L1 a arătat o scădere considerabilă pe fundal de tratament, de la $50,59 \pm 63,82$ μ UI/mL la $6,22 \pm 12,10$ μ UI/mL și respectiv $4,46 \pm 8,43$ μ UI/mL peste 8 ($t=6,31$, $p < 0,001$) și 16 săptămâni ($t=6,31$, $p < 0,001$). Nivelul fT4 a crescut semnificativ în același interval de timp, de la $0,66 \pm 0,34$ până la $1,16 \pm 0,23$ ($t=-9,93$, $p < 0,001$) și $1,20 \pm 0,24$ ($t=-10,26$, $p < 0,001$).

În subgrupul HM, nivelul TSH a scăzut după 8 săptămâni de tratament cu T4, atingând o valoare medie de $8,60 \pm 16,08$ μ UI/mL, considerabil mai mică decât valoarea inițială de $87,71 \pm 67,75$ μ UI/mL ($t=8,08$, $p < 0,001$), iar peste 16 săptămâni după inițierea tratamentului și, ca rezultat al modificării dozei de T4, la necesitate, valoarea medie a TSH a constituit $5,68 \pm 11,01$ μ UI/mL (95% CI 1,91; 9,46) ($t=8,01$, $p < 0,001$).

Nivelul fT4 a crescut după 8 săptămâni de tratament, atingând o valoare medie de $1,18 \pm 0,28$ ng/dL, considerabil mai mare decât valoarea inițială de $0,40 \pm 0,23$ ng/dL ($t=-13,79$,

p<0,001), iar peste 16 săptămâni după inițierea tratamentului și, ca rezultat al modificării dozei de T4, la necesitate, valoarea medie a fT4 a constituit 1,22±0,24 ng/dL (t=-14,35, p<0,001).

În subgrupul HS, nivelul TSH a scăzut considerabil după 8 săptămâni de tratament cu T4, atingând o valoare medie de 3,44±2,27 μ UI/mL, considerabil mai mică decât valoarea inițială de 7,30±2,50 μ UI/mL (t=8,07, p<0,001), iar peste 16 săptămâni după inițierea tratamentului și, ca rezultat al modificării dozei de T4, la necesitate, valoarea medie a TSH a constituit 3,03±3,28 μ UI/mL (95% CI 1,80; 4,25) (t=7,10, p<0,001). Valoarea medianei pentru TSH de asemenea a scăzut semnificativ peste 8 și respectiv 16 săptămâni de tratament cu T4, de la 6,72 la 3,08 (WSR=4,78, p<0,001) și respectiv 3,03 (WSR=4,54, p<0,001).

Nivelul fT4 a crescut după 8 săptămâni de tratament, atingând o valoare medie de 1,13±0,17 ng/dL, considerabil mai mare decât valoarea inițială de 0,96±0,14 ng/dL (t=-6,23, p<0,001), iar peste 16 săptămâni după inițierea tratamentului și, ca rezultat al modificării dozei de T4, la necesitate, valoarea medie a fT4 a constituit 1,17±0,24 ng/dL (t=-5,04, p<0,001). Valoarea medianei pentru fT4 de asemenea a crescut semnificativ peste 8 și respectiv 16 săptămâni de tratament cu T4, de la 0,95 la 1,11 (WSR=4,28, p<0,001) și respectiv 1,21 (WSR=3,86, p<0,001).

Comparația nivelului CT în L1 până și după tratament a arătat evoluția favorabilă a acestuia după 16 săptămâni de tratament, de la 6,07±2,10 mmol/l la 5,16±1,26 mmol/l (t=4,19, p<0,001), a LDL-c de la 3,96±1,67 mmol/l la 3,28±1,00 mmol/l (t=3,46, p=0,001), nonHDL-c de la 4,54±1,92 la 3,68±1,17 mmol/l (t=4,44, p<0,001). Nu s-a observat o evoluție favorabilă a nivelului de HDL-c pe fundal de tratament de substituție, de la 1,53±0,46 mmol/l la 1,48±0,36 mmol/l (t=1,14, p=0,258).

Efectele tratamentului cu levotiroxină asupra indicilor profilului lipidic în subgrupuri sunt ilustrate în tabelul 4.

Tabelul 4. Efectele tratamentului cu levotiroxină asupra indicilor profilului lipidic

Indici	HM				HS			
	Fără tratament	8 săptămâni tratament	16 săptămâni tratament	p	Fără tratament	8 săptămâni tratament	16 săptămâni tratament	p
CT	6,87±2,45	5,05±1,36	5,32±1,50	<0,001*,†	5,13±1,02	5,29±1,13	4,98±0,90	0,011‡
LDL-c	4,56±1,96	3,00±0,94	3,36±1,12	<0,001*, <0,005†	3,26±0,83	3,38±1,02	3,19±0,84	0,103* 0,543†
HDL-c	1,56±0,57	1,32±0,34	1,46±0,44	<0,001*, <0,005‡	1,50±0,30	1,48±0,27	1,51±0,22	0,51* 0,671†
Non HDL-c	5,31±2,19	3,74±1,26	3,86±1,33	<0,001*,†	3,64±0,96	3,81±1,08	3,47±0,92	0,07* 0,144† 0,003‡

Notă. * - valoarea p pentru perioada 0-8 săptămâni de tratament, † - valoarea p pentru perioada 0-16 săptămâni de tratament, ‡ - valoarea p pentru perioada 8-16 săptămâni de tratament.

Studierea modificărilor nivelului creatininei serice la persoanele cu hipotiroidie a evidențiat scăderea concentrației peste 8 și 16 săptămâni de tratament cu T4, de la 69,66±18,41 μ mol/L la 61,78±12,45 μ mol/L (t=4,85, p<0,001) și respectiv 60,19±10,15 μ mol/L (t=5,61, p<0,001). În subgrupul HM, nivelul creatininei serice până la tratament a fost 77,62±18,77 μ mol/L, iar după 8 și 16 săptămâni de tratament cu T4, a scăzut până la 63,21±12,41 μ mol/L (t=6,34, p<0,001) și respectiv 61,71±9,96 μ mol/L (t=6,91, p<0,001). În subgrupul HS, nu au

fost determinate diferențe semnificative din punct de vedere statistic în nivelul creatininei serice după 8 și 16 săptămâni de tratament cu T4.

Valoarea medie a RFG în L1 a constituit $100,57 \pm 20,40$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ până la tratament și $109,34 \pm 14,98$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ după 8 săptămâni ($t=-5,17$, $p<0.001$) și $111,06 \pm 12,55$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ($t=-6,10$, $p<0.001$) după 16 săptămâni de tratament cu T4.

Nivelul RFG de asemenea a suferit schimbări statistic semnificative în subgrupul HM, de la $91,89 \pm 19,80$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ la $107,77 \pm 14,88$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ($t=-6,83$, $p<0.001$) și respectiv $109,51 \pm 11,87$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ ($t=-7,63$, $p<0.001$) după 8 și 16 săptămâni de tratament. În subgrupul HS, nu au fost determinate diferențe semnificative din punct de vedere statistic în nivelul RFG pe fundal de tratament cu T4.

Nivelul hs-PCR de asemenea suferă modificări pe fundal de tratament cu levotiroxină [38, 20]. Valoarea medie a hs-PCR pe fundal de 8 și respectiv 16 săptămâni de tratament cu T4 în L1 s-a modificat până la $1,80 \pm 1,24$ mg/L ($t=1,98$, $p=0,053$) și respectiv $1,63 \pm 1,10$ mg/L ($t=2,80$, $p=0,007$), comparativ cu $2,20 \pm 1,64$ mg/L până la tratament. În același timp, mediana hs-PCR la 16 săptămâni a fost de 1.26 [0.84-2.00] în comparație cu valoarea medianei pînă la tratament de 1,73 [0.96-3.15]. La examinarea acestei diferențe prin teste non parametrice se conturează o diferență statistică semnificativă ($p=0.017$).

În subgrupul HM, nivelul hs-PCR a fost de $2,37 \pm 1,80$ mg/L până la tratament și $1,92 \pm 1,27$ mg/L și respectiv $1,57 \pm 0,91$ mg/L ($t=1,44$, $p=0,017$) după 8 și 16 săptămâni de tratament. Valoarea medianei hs-PCR s-a modificat de la 2,46 până la tratament la 1,43 în perioada de la 8 la 16 săptămâni de tratament ($WSR=204,0$, $p=0,069$), iar după 16 săptămâni de tratament a atins valoarea de 1,29 ($WSR=186,0$, $p=0,035$) (fig.9).

În subgrupul HS, nu au fost determinate diferențe semnificative din punct de vedere statistic în nivelul hs-PCR pe fundal de tratament cu T4.

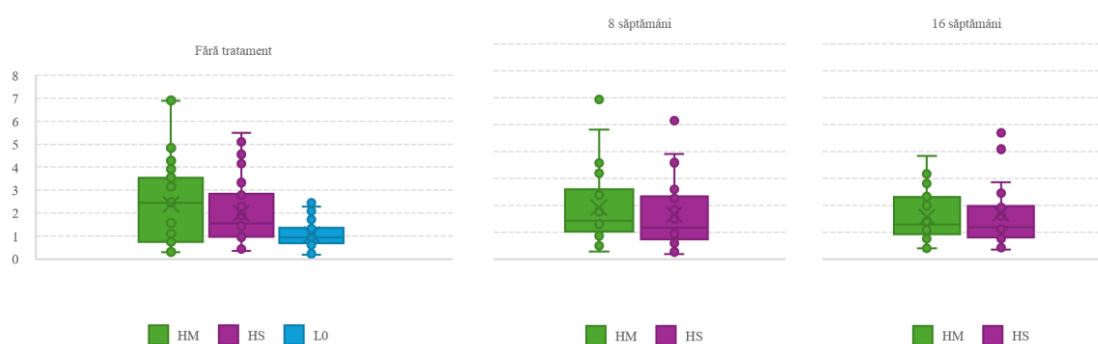


Figura 9. Dinamica hs-PCR în HM și HS pe fundal de 8 și 16 săptămâni de tratament cu T4

Dinamica nivelului hs-PCR pe fundal de tratament, reieșind din nivelul hs-PCR ca și indicator al riscului CV, a evidențiat modificări importante, ilustrate în figura 10. Analizând evoluția nivelului hs-PCR pe fundal de tratament, în intervalele <1 , $1-3$ și >3 mg/L în L1, comparativ cu L0, am atestat că, dacă înainte de inițierea T4, 26,2 % din persoanele cu hipotiroidie aveau nivelul hs-PCR >3 mg/L, atunci peste 8 săptămâni – 15,4%, iar peste 16 săptămâni doar 9,2%. În L0, nici o persoană nu avea nivelul hs-PCR >3 mg/L. Valoarea hs-PCR între 1 și 3 mg/L a fost determinată la 43,1 % din L1, iar la 8 și 16 săptămâni de tratament, la 52,3 % și respectiv 55,4% persoane. Valoarea hs-PCR <1 mg/L, care corespunde

unui risc CV scăzut, a fost determinată doar la 30,8% persoane din L1 (la cei cu CK > 1000 U/L), comparativ cu 56,3 % persoane din L0 ($p<0,001$).

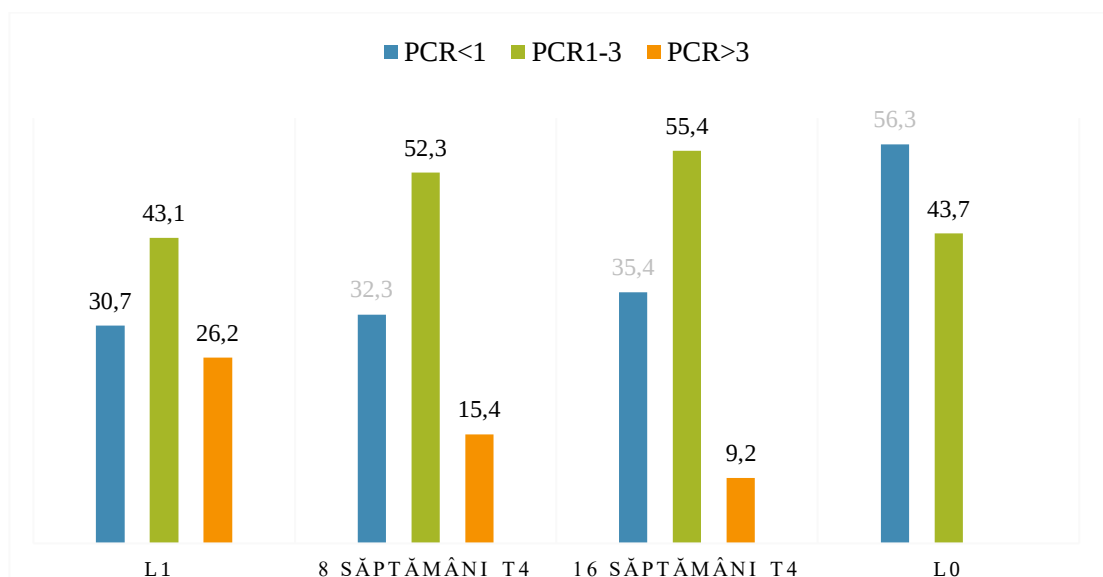


Figura 10. **Dinamica hs-PCR în intervalele <1, 1-3 și >3 mg/L pe fundal de tratament cu T4**

Studierea CK în L1, pe fundal de 16 săptămâni de tratament, a arătat o scădere a valorii medii de la $488,21 \pm 1063,06$ U/L la $94,24 \pm 51,76$ U/L ($t=2,98$, $p=0,004$), iar în subgrupul HM – de la $832,17 \pm 1362,35$ U/L la $92,38 \pm 39,89$ U/L ($t=3,23$, $p=0,003$).

În rândul persoanelor cu HM și nivelul CK > 1000 U/L ($2483,04 \pm 1881,27$ U/L), valoarea medie a hs-PCR ($1,17 \pm 1,36$ mg/L) nu s-a schimbat semnificativ pe fundal de 16 săptămâni de tratament cu T4 ($1,12 \pm 0,73$ mg/L), totuși valoarea medianei hs-PCR a crescut după 8 săptămâni de tratament, de la 0,63 la 1,33 mg/L. În același timp, în rândul persoanelor cu HM și CK < 1000 U/L ($223,54 \pm 190,77$ U/L), valoarea medie a hs-PCR a scăzut de la $2,62 \pm 1,59$ mg/L la $1,75 \pm 0,93$ mg/L pe fundal de tratament.

Putem concluziona că rezultatele tratamentului cu levotiroxină sugerează un impact benefic asupra metabolismului lipidic, funcției renale, inflamației *low-grade*, indicând o ameliorare a factorilor de risc cardiovascular asociați hipotiroidiei.

Capitolul 6. (Calitatea vieții persoanelor cu hipotiroidie autoimună). Chestionarul ThyPRO-39 este utilizat pentru aprecierea simptomelor fizice, funcționale, mentale, aspectul exterior, starea de bine, nivelul de participare în activitățile cotidiene și viața socială a persoanelor cu hipotiroidie.

Studierea scalelor calității vieții – Tulburări Cognitive, Depresivitatea, Activitatea cotidiană, Aspectul Exterior și Scorul Compozit au fost diferite în grupul L1 comparativ cu grupul L0. Scorul mediu pe Tulburări Cognitive a fost de $34,58 \pm 26,47$ în L1, comparativ cu $23,88 \pm 19,78$ în L0 ($F=6,71$, $p=0,011$), pe Depresivitate – $43,34 \pm 18,88$ în L1, comparativ cu $37,52 \pm 12,87$ în L0 ($F=4,16$, $p=0,043$), Activitate Cotidiană – $31,59 \pm 28,57$ în L1, comparativ cu $20,86 \pm 22,28$ în L0 ($F=5,62$, $p=0,019$), Aspect Exterior – $33,00 \pm 26,24$ în L1, comparativ cu $13,16 \pm 16,69$ în L0 ($F=26,07$, $p<0,001$), Scor Compozit - $39,75 \pm 16,29$ în L1, comparativ cu $33,20 \pm 13,60$ în L0 ($F=6,10$, $p=0,015$). Studiarea aspectelor calității vieții – Anxietatea, Susceptibilitatea Emoțională, Simptomele funcționale (Oboseala), Viața Socială, nu au fost semnificativ diferite în grupul L1 comparativ cu grupul L0. După corecție, rămân semnificative diferențele pentru scalele Simptomele Gușii, Simptomele Hipotiroidiene și Aspectul Exterior.

Scorurile pentru Tulburările Cognitive, Activitatea Cotidiană, Depresivitate și Scorul Compozit nu ating semnificația statistică după corecție, deși erau semnificative la pragul brut: Tulburările Cognitive ($p = 0,027$; p Holm = 0,216), Activitatea Cotidiană ($p = 0,048$; p Holm = 0,334), Scorul Compozit ($p = 0,021$; p Holm = 0,186). Pentru Oboseală, Anxietate, Depresivitate, Susceptibilitate Emoțională, Viață Socială nu s-au constatat diferențe nici la pragul brut.

După 16 săptămâni de tratament de substituție cu levotiroxină, s-a observat o îmbunătățire a tuturor scalelor QoL studiate, comparativ cu datele înainte de tratament (tab. 5).

Tabelul 5. Dinamica schimbării scorurilor QoL în L1 pe fundal de tratament

Scala	Diferențe pereche				t	p
			95% CI			
	Media	DS	Lower	Upper		
Hypo_p- Hypo_d	21,39	17,78	16,95	25,83	9,63	<0,001
Gușă_p- Gușă_d	12,17	12,62	9,02	15,32	7,72	<0,001
Oboseală_p - Oboseală_d	12,84	14,70	9,17	16,52	6,99	<0,001
Cogniție_p - Cogniție_d	17,78	19,97	12,79	22,77	7,13	<0,001
Anxietate_p - Anxietate_d	18,70	16,33	14,62	22,78	9,16	<0,001
Depresivitate_p - Depresivitate_d	12,06	17,44	7,71	16,42	5,53	<0,001
Suscept_p - Suscept_d	9,45	14,99	5,71	13,20	5,05	0,001
Social_p – Social_d	10,69	20,50	5,57	15,81	4,17	<0,001
Cotidian_p - Cotidian_d	21,55	20,12	16,52	26,57	8,57	<0,001
Cosmetic_p - Cosmetic_d	14,41	18,30	9,84	18,98	6,30	<0,001
Compozit_p - Compozit_d	15,55	11,85	12,59	18,51	10,50	<0,001

Notă: Suscept – Susceptibilitate Emoțională, Cotidian – Activitatea Cotidiană, Cosmetic – Aspect Exterior, _p – înainte de tratament, _d – după tratament.

Diferențele rămân semnificative și după corecție.

Studierea scalelor QoL în subgrupurile HM și HS a arătat că testul global rămâne semnificativ după corecție pentru trei scale: Simptomele de Gușă (p Holm = 0,003; $\varepsilon^2 = 0,116$), Simptomele Hipotiroidiene (p Holm = 0,004; $\varepsilon^2 = 0,109$) și Aspectul Exterior (p Holm < 0,001; $\varepsilon^2 = 0,193$). Analiza post-hoc arată că fiecare dintre aceste diferențe provine de la o singură formă clinică. Simptomele de Gușă au fost diferite în HS comparativ cu L0 ($p = 0,001$; $r = 0,418$), Simptomele Hipotiroidiene ($p < 0,001$; $r = 0,369$) și itemii privind Aspectul Exterior ($p < 0,001$; $r = 0,501$) au diferențiat HM de L0. Studiarea scalelor Depresivitate, Activitate Cotidiană și Scor Compozit în HM, la pragul brut arată diferențe statistice: Depresivitate $p = 0,025$, Activitate Cotidiană $p = 0,044$, Scor Compozit $p = 0,042$, dar nu ating semnificație după corecție. Tulburările Cognitive, Oboseala, Anxietatea, Susceptibilitatea Emoțională, Viața Socială nu au atins diferențe semnificative nici la pragul brut. În HS comparativ cu L0, nicio scală, în afară de Simptomele Gușii, nu au atins diferențe semnificative.

Pe fundal de tratament cu levotiroxină timp de 16 săptămâni, în subplotul cu HM, toate scalele investigate s-au ameliorat semnificativ. În subplotul cu HS, din scalele evaluate, toate s-au ameliorat semnificativ, cu excepția Depresivității și a Vieții Sociale. Amplitudinea ameliorării a fost mai mare în forma manifestă, ceea ce corespunde severității inițiale mai pronunțate a simptomatologiei în acest subplot.

Așadar, QoL pacienților cu hipotiroidie este scăzută, iar tratamentul de substituție are un efect favorabil asupra unor aspecte ale calității vieții (fig. 11).

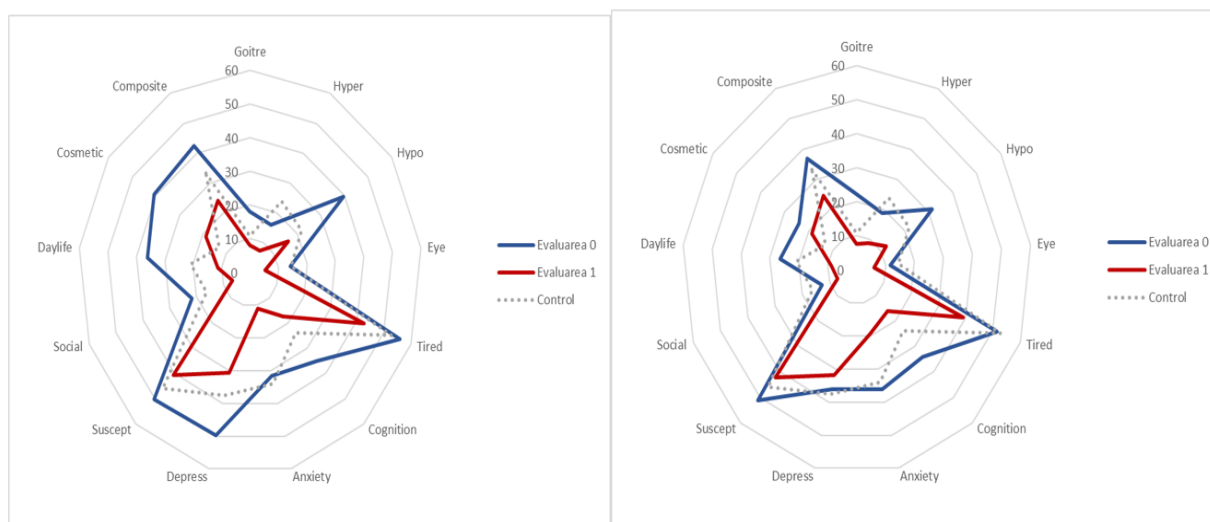


Figura 11. QoL în HM (stânga) și HS (dreapta) pe fundal de tratament cu T4

Pentru evaluarea impactului parametrilor clinici și biochimici asupra calității vieții pacienților s-a aplicat analiza de regresie liniară multiplă, variabilă dependentă fiind scorul compozit ThyPRO-39 la vizita inițială. Variabilele explicative testate au fost IMC, vârsta, hs-PCR, TSH, creatinina, CT, Na^+ , fibrinogenul, T4 liber, T3 liber, antiTPO, RFG. Modelul optim a reținut patru predictori: colesterol total, fibrinogen, T4 liber, T3 liber (tabelul 6).

Tabelul 6. Coeficienții regresiei pentru chestionarul ThyPRO-39

Predictor	B (ES)	β	t	p	ÎI 95% pentru B
Constanta	56,532 (13,472)	—	4,196	< 0,001	29,575; 83,489
Colesterol total	1,545 (1,056)	0,199	1,462	0,149	-0,569; 3,659
Fibrinogen	-6,384 (2,877)	-0,260	-2,219	0,030	-12,140; -0,628
T4 liber	14,317 (7,413)	0,298	1,931	0,058	-0,516; 29,151
T3 liber	-6,138 (2,410)	-0,416	-2,547	0,013	-10,961; -1,316

Notă: B — coeficientul de regresie nestandardizat; ES — eroarea standard; β — coeficientul standardizat.

Modelul este semnificativ, $F(4;59) = 5,927$; $p < 0,001$ și explică 23,8% din varianța scorului compozit (R^2 ajustat=0,238, $R^2 = 0,287$). Nivelul T3 liber și fibrinogenul s-au dovedit factori de impact. Coeficienții negativi indică o relație inversă: pe măsură ce nivelul acestora scade, scorul ThyPRO-39 crește. Valoarea T4 liber a indicat o tendință de asociere pozitivă cu scorul ThyPRO-39, iar colesterolul total nu a fost semnificativ.

Rezultatele evaluării calității vieții persoanelor cu HM și HS după 16 săptămâni de tratament cu levotiroxină, au evidențiat că scorurile pacienților tratați au fost semnificativ mai mici decât cele ale lotului de control pentru anumite scale: Oboseală, Anxietate, Depresivitate, Impact Social, Impact asupra Vieții Cotidiene, Scor Compozit. După corecție, rămân semnificative diferențele pentru Oboseală, Anxietate, Depresivitate, Scor Compozit. Aceasta poate rezulta nu doar datorită impactului favorabil al tratamentului de substituție, dar și din convergența mai multor factori: fenomenul de „*response shift*”, beneficiile monitorizării medicale regulate și ale comportamentelor sănătoase asociate, precum și heterogenitatea stării de bine din lotul „sănătos”, care poate include persoane cu probleme emoționale sau stres cronic.

Așadar, mulți factori joacă un rol important în determinarea nivelului de satisfacție și a calității vieții persoanelor cu hipotiroidie. Atât hipotiroidia, ca și patologie, cât și vârsta, sexul, așteptările individuale și modul de comunicare cu medicul curant sunt cele care definesc percepția finală asupra sănătății.

CONCLUZII GENERALE

1. Profilul clinic al hipotiroidiei primare se caracterizează printr-un complex de simptome nespecifice (oboseală, hipohidroză, piele uscată), simptome care reflectă afectarea sferei psihice (scăderea memoriei, modificarea dispoziției) și afectarea sistemului gastrointestinal (constipații).
2. Dereglările metabolismului lipidic în hipotiroidie indică un profil proaterogen și risc cardiovascular crescut în L1 și în sublotul hipotiroidiei manifeste. Funcția renală este afectată în L1 și în sublotul hipotiroidiei manifeste, cu valori semnificativ mai mari de creatinină serică și valori scăzute ale RFG comparativ cu persoanele sănătoase.
3. Nivelul crescut al hs-PCR la persoanele cu hipotiroidie, atât în hipotiroidia manifestă, cât și în hipotiroidia subclinică, confirmă prezența inflamației sistemice de grad redus. Valori ale hs-PCR care reprezintă un factor de risc cardiovascular crescut (>3 mg/L) au fost determinate doar la pacienții cu hipotiroidie, mai frecvent în hipotiroidia manifestă decât în cea subclinică.
4. Valori semnificativ crescute ale creatinkinazei în hipotiroidia manifestă și corelațiile între creatinkinază, severitatea deficitului tiroidian și funcția renală – creatinina serică și RFG indică un impact complex al hipotiroidiei asupra sistemului muscular și funcției renale. La persoanele cu valori ale CK > 1000 U/L, nivelul hs-PCR a fost < 1 mg/L, ceea ce sugerează mecanisme fiziopatologice distincte, care necesită investigații suplimentare.
5. Tratamentul cu levotiroxină a avut un impact benefic asupra funcției renale, metabolismului lipidic și tendința de scădere a inflamației low-grade, indicând o ameliorare a factorilor de risc cardiovascular asociați hipotiroidiei. Efectele tratamentului au fost mai evidente în hipotiroidia manifestă comparativ cu cea subclinică.
6. Studiarea calității vieții a evidențiat înrăutățirea semnificativă a acesteia la persoanele cu hipotiroidie, în special în ceea ce privește scalele Simptome Hipotiroidiene, Aspect Exterior și Simptome de Gușă. Pe fundal de tratament de substituție cu levotiroxină, s-au îmbunătățit semnificativ toate scalele în L1 și în HM, iar în HS ameliorarea scalelor Depresivității și a Vieții sociale nu a atins semnificația după corecție.
7. Identificarea unui tablou clinic nespecific și heterogen, a unui profil metabolic proaterogen, prezența inflamației sistemice de grad redus, afectarea de organ (funcția renală, mușchi) și a calității vieții, în hipotiroidia de etiologie autoimună la persoanele tinere, justifică o abordare individualizată în managementul maladiei.

RECOMANDĂRI

1. Efectuarea screening-ului factorilor de risc cardiovascular la persoanele tinere cu hipotiroidie, pentru inițierea tratamentului precoce și prevenirea complicațiilor cardiovasculare.
2. Identificarea și monitorizarea inflamației subclinice prin hs-PCR – biomarker al inflamației sistemice de grad scăzut care oferă informații prognostice importante despre riscul cardiovascular, similar cu colesterolul și tensiunea arterială, alături de alți parametri biologici, ar putea fi util pentru stratificarea riscului cardiovascular la persoanele cu hipotiroidie, care ar putea beneficia cel mai mult de intervenții precoce.
3. Determinarea CK trebuie inclusă în evaluarea și monitorizarea pacienților cu hipotiroidie, îndeosebi în forma manifestă, cu sau fără simptome musculare, pentru a detecta precoce afectarea musculară severă. Corelațiile CK cu severitatea deficitului tiroidian și cu funcția renală impun un management integrat, cu monitorizarea concomitentă a funcției renale.
4. Aprecierea calității vieții persoanelor cu hipotiroidie, utilizând chestionarul ThyPRO-39, pentru identificarea unor simptome nespecifice persistente, care pot trece neobservate în cadrul evaluării clinice standard, reprezintă un instrument valoros care ajută la personalizarea tratamentului și la optimizarea îngrijirii persoanelor cu hipotiroidie autoimună, oferind o perspectivă detaliată a impactului bolii asupra vieții cotidiene.
5. Monitorizarea pe termen mai lung a pacienților cu hipotiroidie autoimună cu adoptarea unei abordări individualizate dincolo de normalizarea TSH și furnizarea unei informații de calitate, centrate pe pacient, pentru creșterea satisfacției față de tratament și îmbunătățirea calității vieții.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Wang Y, Sun Y, Yang B, et al. The management and metabolic characterization: hyperthyroidism and hypothyroidism. *Neuropeptides*. 2023 Feb;97:102308.
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):301–16.
3. Vudu L. Particularitățile clinice, metabolice, și neuro-psihice la bolnavii cu hipotiroidie primară. *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale*. 2015;3(48):158–61.
4. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism. *Lancet (London, England)*. 2017 Sep;390(10101):1550–62.
5. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, et al. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;99(3):923–31.
6. Vudu S. Epidemiology of primary hypothyroidism in the Republic of Moldova. In: *Endocrine Abstracts [Internet]*. BioScientifica; 2024 [cited 2025 May 27]. Available from: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0099/ea0099p582>
7. Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, et al. Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Prim [Internet]*. 2022;8(1):30. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00357-7>
8. Yoo WS, Chung HK. Subclinical Hypothyroidism: Prevalence, Health Impact, and Treatment Landscape. *Endocrinol Metab (Seoul, Korea)*. 2021 Jun;36(3):500–13.
9. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid Hormones and Cardiovascular Function and Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr;71(16):1781–96.
10. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther*. 2019 Sep;36(Suppl 2):47–58.
11. Ramírez Stieben LA, Pustilnik E, Feldman R, et al. Optimal levothyroxine dose to achieve euthyroidism in patients with primary hypothyroidism: analysis according to etiology. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2022 Dec;79(4):353–7.
12. Taylor PN, Medici MM, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Hypothyroidism. *Lancet (London, England)*. 2024 Oct;404(10460):1347–64.
13. Rönnbäck C, Hansson E. The Importance and Control of Low-Grade Inflammation Due to Damage of Cellular Barrier Systems That May Lead to Systemic Inflammation. *Front Neurol*. 2019;10:533.
14. Kyritsi EM, Kanaka-Gantenbein C. Autoimmune Thyroid Disease in Specific Genetic Syndromes in Childhood and Adolescence. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:543.
15. Abdoli A, Taghipour A, Pirestani M, et al. Infections, inflammation, and risk of neuropsychiatric disorders: the neglected role of “co-infection”. *Heliyon*. 2020 Dec;6(12):e05645.
16. Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr;7(1):131.
17. Papadopoulou AM, Bakogiannis N, Skrapari I, et al. Thyroid Dysfunction and Atherosclerosis: A Systematic Review. *In Vivo*. 2020;34(6):3127–36.
18. Alomair BM, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, et al. Increased thyroid stimulating hormone (TSH) as a possible risk factor for atherosclerosis in subclinical hypothyroidism. *Thyroid Res*. 2024 Jun;17(1):13.
19. Ma Y, Wu S, Lai J, et al. Exploring the comorbidity mechanisms between atherosclerosis and hashimoto's thyroiditis based on microarray and single-cell sequencing analysis. *Sci Rep*. 2025 Jan;15(1):1792.
20. Tellechea ML. Meta-analytic evidence for increased low-grade systemic inflammation and oxidative stress in hypothyroid patients. Can levothyroxine replacement therapy mitigate the burden? *Endocrine [Internet]*. 2021 Apr 1 [cited 2023 Dec 14];72(1):62–71. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12020-020-02484-122>.
21. Bilgir O, Bilgir F, Calan M, et al. Comparison of pre- and post-levothyroxine high-sensitivity c-reactive protein and fetuin-a levels in subclinical hypothyroidism. *Clinics (Sao*

- Paulo). 2015 Feb;70(2):97–101.
22. Kotak PS, Kadam A, Acharya S, et al. Beyond the Thyroid: A Narrative Review of Extra-thyroidal Manifestations in Hashimoto's Disease. *Cureus*. 2024 Oct;16(10):e71126.
 23. Thatipamala P, Noel JE, Orloff L. Quality of Life After Thyroidectomy for Hashimoto Disease in Patients With Persistent Symptoms. *Ear Nose Throat J*. 2022 Aug;101(7):NP299–304.
 24. Hirtz R, Keesen A, Hölling H, et al. No Effect of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on Health-Related Quality of Life and Mental Health in Children and Adolescents: Results From a Nationwide Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:454.
 25. Romero-Gómez B, Guerrero-Alonso P, et al. Health-Related Quality of Life in Levothyroxine-Treated Hypothyroid Women and Women without Hypothyroidism: A Case-Control Study. *J Clin Med*. 2020 Nov;9(12).
 26. Kollerits E, Zsila Á, Matuszka B. Quality of life, social support, and adherence in female patients with thyroid disorders. *BMC Womens Health*. 2023 Nov;23(1):567.
 27. Mammen JSR, Cappola AR. Autoimmune Thyroid Disease in Women. *JAMA*. 2021 Jun;325(23):2392–3.
 28. Costello-White R, Ryff CD, Coe CL. Aging and low-grade inflammation reduce renal function in middle-aged and older adults in Japan and the USA. *Age (Dordr)*. 2015 Aug;37(4):9808.
 29. Li J, Huang Q, Sun S, et al. Thyroid antibodies in Hashimoto's thyroiditis patients are positively associated with inflammation and multiple symptoms. *Sci Rep [Internet]*. 2024;14(1):27902. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78938-7>
 30. Zamwar UM, Muneshwar KN. Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism. *Cureus*. 2023 Sep;15(9):e46241.
 31. Zhang D, Wei Y, Huang Q, et al. Important Hormones Regulating Lipid Metabolism. *Molecules*. 2022 Oct;27(20).
 32. Hou Q, Li S, Gao Y, Tian H. Relations of lipid parameters, other variables with carotid intima-media thickness and plaque in the general Chinese adults: an observational study. *Lipids Health Dis*. 2018 May;17(1):107.
 33. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021 Jul;42(25):2439–54.
 34. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*. 2021 Jul;42(25):2455–67.
 35. Ridker PM. A Test in Context: High-Sensitivity C-Reactive Protein. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb;67(6):712–23.
 36. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, et al. Hypothyroidism. *Lancet (London, England)*. 2017 Sep;390(10101):1550–62.
 37. Sue LY, Leung AM. Levothyroxine for the Treatment of Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:591588.
 38. Vudu S, Behnke A. C-reactive Protein Levels in Patients With Autoimmune Hypothyroidism Before and After Levothyroxine Treatment. *Cureus*. 2023 Dec;15(12):e50848.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR ACTIVE LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a dnei Vudu Stela, absolventa doctoratului, Catedra de endocrinologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova,
realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema
**„Parametrii clinico-metabolici și inflamația low-grade la pacienții
cu hipotiroidie de origine autoimună”**
Specialitatea 321.02 - Endocrinologie

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale***

1. **Vudu S.**, Behnke A. C-reactive Protein Levels in Patients With Autoimmune Hypothyroidism Before and After Levothyroxine Treatment. In: *Cureus*. 2023; 15(12):e50848.doi:10.7759/cureus.50848.(IF:1.2).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38249164/>
2. **Vudu S.**, Nizamudeen F. Health-Related Quality of Life in Autoimmune Hypothyroidism: A Prospective Cohort Study with Cross-Sectional Comparison Using ThyPRO-39. In: 7th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings, 2025, vol 134 pp 76-85. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-032-06497-4_8

- Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- articole în reviste de categoria B**

3. **Vudu S.**, PETERSCHI C., Vudu L., Zota L. Mecanismele etiopatogenetice implicate în dezvoltarea tiroiditei autoimune: sinteză narativă de literatură [Current etiopathogenetic mechanisms involved in the development of autoimmune thyroiditis: narrative review]. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2018, nr. 3(17), pp. 68-74. ISSN 2345-1467. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/9642>
4. Vudu L, Zota L., **Vudu S.**, PETERSCHI C. Hipotiroidia în practica medicului de familie: actualități în diagnostic și tratament. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Nr.1-2(75-76)/2018; 57-62. e-ISSN 2587-3873.
<https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/1294>
5. **Vudu S.**, Krishna G. D. Low-grade systemic inflammation in subclinical hypothyroidism. In: *Moldovan Medical Journal*, 2022, nr. 1(65), pp. 56-60. ISSN 2537-6373. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/21734>
6. PETERSCHI, C., Vudu L., **Vudu S.** Importanța aprecierii markerilor autoimuni suprarenalieni în unele endocrinopatii autoimune. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2015, nr. 1(46), pp. 159-162. ISSN 1857-0011.
https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/36329
7. Șeremet, A., **Vudu, S.**, Uzun, T., et al. The prevalence of dyslipidemia in the population of the Republic of Moldova (preliminary data). In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2024, nr. 1(78), pp. 248-252. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.30>
8. Фурдуй, Т., Вуду, Л., Чокінэ, В., Фурдуй, В., **Вуду С.**, et al. Гормоны как индукторы и регуляторы метаболических, пролиферативных и физиологических процессов, определяющих состояние здоровья. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții*, 2011, nr. 3(315), pp. 4-15. ISSN 1857-064X.
https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/003_Art.de.fond.Gormoni.cac.induktori.i.regulatori.metaboliceschih.pdf

- Rezumate în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

9. **Vudu S.**, Nizamudeen F. Health-Related Quality of Life in Autoimmune Hypothyroidism: A Prospective Cohort Study with Cross-Sectional Comparison Using ThyPRO-39. In: 7th

- International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering. ICNBME 2025. IFMBE Proceedings, 2025, vol 134 p. 111, Springer, Cham.
10. **Vudu S.** Lipid profile in subclinical and overt hypothyroidism. In: *Endocrine Abstracts. ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES). Helsinki, Sweden; 2024, p. 35.* <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0102/ea0102106>
 11. **Vudu S.** Epidemiology of primary hypothyroidism in the Republic of Moldova. In: *Endocrine Abstracts. The 26th European Congress of Endocrinology. Stockholm, Sweden; 2024, p. 284.* <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0099/ea0099p582>
 12. **Vudu S., Seremet A., Vudu L.** C reactive protein in patients with autoimmune hypothyroidism before and after levothyroxine treatment. In: *Endocrine Abstracts. The 25th European Congress of Endocrinology. Istanbul, Turkey; 2023, p. 311.* <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0090/ea0090p220>
 13. **Vudu S., Seremet A., Vudu L.** Ameliorarea proteinei C-reactive înalt sensibile la pacienții cu hipotiroidism sub tratament cu levotiroxină. In: *Abstracts Book. Al 31-lea Congres Național al Societății Române de Endocrinologie, Oradea, România; 2023.*
 14. **Vudu S., Arnaut O., Șeremet A., et al.** Prevalence of metabolic diseases in the adult population of the Republic of Moldova – an epidemiological study (preliminary data). In: *Acta Diabetologica Română. Vol 49. Abstracts Book. Al 49-lea Congres Național Al SRDNBM. Poiana Brașov, România; 2023, pp. 15-16.*
 15. **Vudu S.** A case of Hashimoto thyroiditis and membranoproliferative glomerulonephritis. In: *Endocrine Abstracts. ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES). Birmingham, UK; 2021, p. 33* <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0075/ea0075t03>
 16. **Surguci D., Vudu S.** Autoimmune polyglandular syndrome type 2: a case report. In: *The 10th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera: abstract book. Chișinău; 2024, p. 57. ISBN 978-9975-3544-2-4.* <file:///C:/Users/user/Downloads/Abstract%20Book%20MedEspera%2024-27%20April,%202024.pdf>
 17. **Nizamudeen F., Vudu S.** Quality of life of patients with thyroid dysfunction. În: *Culegere de rezumate, Conferința științifică anuală „Cercetare în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”, MJHS, Chișinău; 2024, vol. 11(3), p. 376. ISSN: 2345-1467.* <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/29952>
 18. **Vudu S., Zota L., Rizov C., Vudu L.** Comparison of high sensitivity C-reactive protein level in autoimmune hypothyroidism before and after treatment with levothyroxine. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova; 2022, 3(29), p.251. ISSN 2345-1467.* <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24700>
 19. **Rizov C., Caradja Gh., Vudu S., Munteanu D.** Assessment of the link between cardiac autonomic neuropathy and thyroid function. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova; 2022, 3(29), p. 170. ISSN 2345-1467.* <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24619>
 20. **Vudu S.** Nivelul markerilor inflamatori sangvini la pacienții cu hipotiroidie autoimună tratați cu levotiroxină. In: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; 2020, Chișinău. p. 273.* https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/125536
- Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare la saloanele de invenții**
21. **Vudu L., Pitserschi C., Vudu S. et al.** Utilizarea chestionarului de evaluare a riscului hipotiroidiei mini CSH. Nr. 6280, 02.10.2024.
 22. **Vudu S., Curocichin Gh., Vudu L.** Evaluarea non-HDL-colesterolului ca predictor al riscului cardiovascular în hipotiroidia de genă autoimună. Certificat de inovator Nr. 6281, 02.10.2024.
 23. **Vudu S., Groppa L., Rizov C., Vudu L.** Screening-ul proteinei C reactive înalt sensibile ca marker al inflamației subclinice în hipotiroidia de genă autoimună. Certificat de inovator Nr. 6283, 02.10.2024.

24. **Vudu S.**, Piterschi C., Seremet A., Vudu L. Utilizarea chestionarului ThyPRO-39 la persoanele cu hipotiroidie de genă autoimună. Certificat de inovator Nr. 6284, 02.10.2024.

**Participări cu comunicări la forumuri științifice:
internationale**

25. **Vudu S.** Prevalence of metabolic diseases in the adult population of the Republic of Moldova – an epidemiological study (preliminary data). Poiana Brașov, România. 21-24 mai 2023.
26. **Vudu S.** Endocrine Diseases in Moldova. Successes and Struggles. Medical Grand Rounds. Carilion Clinic Endocrinology. Virginia, USA. 10 iunie 2022, on-line.
27. **Vudu S.** Autoimmune polyglandular syndrome type 2: a case report. The 10th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera. Chișinău, 24-27 aprilie 2024.

naționale

28. **Vudu S.** Inflamația subclinică la persoanele cu hipotiroidie de origine autoimună. *Congresul de Medicină Internă din Republica Moldova cu participare internațională, Ediția IV.* Chișinău, 13-14 septembrie 2024.
29. **Vudu S.** Disfuncțiile tiroidiene și insulinoresistența – conexiuni medicale și nutriționale. *Forum de Nutriție și Dietetică, Ediția V.* Chișinău, 15 martie 2025.
30. **Vudu S.** L'inflammation subclinique dans l'hypothyroïdie auto-immune et l'effet du traitement par lévothyroxine sur les biomarqueurs de l'inflammation. *MT180 "Ma Thèse en 180 secondes", 4ème édition.* Chișinău, 23 iunie 2023.
31. **Vudu S.** Nivelul proteinei C reactive înalt sensibil în hipotiroidismul autoimun înainte și după tratamentul cu levotiroxină. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 77-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”.* Chișinău, Moldova, 20 oct. 2022.
32. Rizov C., **Vudu S.**, Caradja Gh., Munteanu D. Evaluarea legăturii dintre neuropatia autonomă cardiovasculară și funcția tiroidiană. *Conferința științifică anuală consacrată aniversării a 77-a de la fondarea USMF „N. Testemițanu”,* Chișinău, RM, 20 oct. 2022.
33. **Vudu S.** L'inflammation subclinique dans l'hypothyroïdie auto-immune et l'effet du traitement par lévothyroxine sur les biomarqueurs de l'inflammation. *MT180 "Ma Thèse en 180 secondes", 3ème édition.* Chișinău, 15 iunie 2022.

**Participări cu postere la foruri științifice:
internationale**

34. **Vudu S.** Lipid profile in subclinical and overt hypothyroidism. *ESE Young Endocrinologists and Scientists (EYES).* Helsinki, Sweden, 6-8 septembrie 2024.
35. **Vudu S.** Epidemiology of primary hypothyroidism in the Republic of Moldova. *The 26th European Congress of Endocrinology.* Stockholm, Sweden, 11-14 mai 2024.
36. **Vudu S.** C reactive protein level in patients with autoimmune hypothyroidism before and after levothyroxine treatment. *25th European Congress of Endocrinology,* Istanbul, Turkey, 13-16 mai 2023.

naționale

37. **Vudu S.**, Nizamudeen F. Quality of life of patients with thyroid dysfunction. *Conferința științifică anuală „Cercetare în biomedicină și sănătate: Calitate, Excelență și Performanță”,* Chișinău, 17 Octombrie 2024

Protocol Clinic Național:

38. Vudu L., Șeremet A., **Vudu S.**, et al. Hipotiroidia: protocol clinic național PCN 34 (ediția a II-a): Chișinău: 2023. 45 p. <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/12/PCN-34-Hipotiroidia-editia-II-aprobat-prin-Ordinul-MS-nr.1163-21.12.2023.pdf>

ADNOTARE

Stela Vudu „Parametrii clinico-metabolici si inflamația *low-grade* la pacienții cu hipotiroidie de origine autoimună”.

Teză de doctor în științe medicale, 321.02 Endocrinologie, Chișinău, 2026.

Structura tezei: Teza include introducerea, 7 capitole, concluzii generale, recomandări, bibliografie (354 titluri), 107 pagini text, 24 figuri, 13 tabele, 4 certificate de inovator, 4 acte de implementare, anexe. Rezultatele au generat 8 publicații în extenso, 12 teze la conferințe internaționale și naționale, 1 Protocol Clinic Național și 13 prezentări la congrese internaționale și naționale.

Cuvinte-cheie: : hipotiroidie autoimună, hipotiroidie subclinică, tiroidită autoimună, inflamație *low grade*, hs-PCR, risc cardiovascular, nonHDL-colesterol, creatinkinaza, levotiroxină, calitatea vieții, ThyPRO-39.

Scopul cercetării științifice: Evaluarea biomarkerilor inflamației sistemice de grad redus și a relației acestora cu parametrii clinici, metabolici și calitatea vieții la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună, înainte și după tratamentul cu levotiroxină, pentru a integra conceptul de inflamație *low-grade* în managementul hipotiroidiei autoimune.

Obiective: Caracterizarea profilului clinic și hormonal la persoanele cu hipotiroidie autoimună. Analiza profilului metabolic la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună. Aprecierea biomarkerilor inflamatori la persoanele cu hipotiroidie de etiologie autoimună și analiza relației acestora cu profilul hormonal și metabolic. Evaluarea efectului tratamentului cu levotiroxină asupra parametrilor clinico-metabolici și biomarkerilor inflamatori. Evaluarea calității vieții la persoanele cu hipotiroidie autoimună înainte și după tratamentul cu levotiroxină.

Noutatea și originalitatea științifică: A fost identificată prezența inflamației *low-grade* la persoanele cu hipotiroidie autoimună, ceea ce reprezintă un factor de risc cardiovascular crescut, mai ales la femeile tinere fără obezitate, considerate *a priori* cu risc cardiovascular scăzut. A fost determinat că persoanele cu creatinfosfokinaza foarte crescută (>1000 U/L) prezintă un nivel al hs-PCR < 1 mg/L, ceea ce indică un proces inflamator scăzut. Studiul a evidențiat interacțiunea complexă dintre inflamația *low-grade*, metabolismul lipidic, funcția renală și hipotiroidie. Rezultatele contribuie la înțelegerea mecanismelor patogenice comune dintre disfuncția tiroidiană, inflamația *low-grade* și riscul cardiovascular, oferind noi perspective pentru evaluarea și managementul pacienților cu hipotiroidie. Originale sunt și datele despre impactul semnificativ negativ al bolii asupra calității vieții, mai ales la scalele Simptomele Hipotiroidiei, Simptomele Gâtului și Aspectul Exterior, dar și persistența unor simptome, în pofida tratamentului de substituție, ceea ce sugerează că terapia standard cu levotiroxină nu este întotdeauna suficientă și este necesară o abordare individualizată în managementul hipotiroidiei.

Semnificația teoretică: Cercetarea contribuie la aprofundarea cunoștințelor privind rolul inflamației *low-grade* în hipotiroidia de etiologie autoimună și evidențiază interacțiunea acesteia cu disfuncția tiroidiană, metabolismul lipidic și factorii de risc cardiovascular. Prezența și persistența inflamației *low-grade* după inițierea tratamentului cu levotiroxină sugerează mecanisme patogenetice în evoluția hipotiroidiei, independente de normalizarea funcției glandei tiroide.

Valoarea aplicativă: constă în necesitatea aprecierii prezenței inflamației *low-grade* ca factor patogenetic relevant și a gradului de inflamație. Identificarea persistenței inflamației este oportună și după inițierea tratamentului cu levotiroxină. Aplicarea chestionarului ThyPRO-39 a relevat afectarea considerabilă a calității vieții, în pofida tratamentului de substituție cu levotiroxină, ceea ce subliniază necesitatea unei abordări diagnostice și terapeutice extinse, care prevede nu doar normalizarea parametrilor hormoni, dar și aprecierea și îmbunătățirea calității vieții. Rezultatele astfel contribuie la elaborarea unor recomandări clinice individualizate în managementul acestei afecțiuni.

ANNOTATION

Stela Vudu „Clinical and metabolic parameters and low-grade inflammation in patients with autoimmune hypothyroidism”.

PhD Thesis in Medical Sciences, 321.02 Endocrinology, Chişinău, 2026.

Thesis structure: The thesis includes an introduction, 7 chapters, general conclusions, recommendations, bibliography (354 references), 107 text pages, 24 figures, 13 tables, 4 inovator certificates, 4 implementation acts, appendices. The results generated 8 *in extenso* publications, 12 thesis at international and national conferences, 1 National Clinical Guideline and 13 presentations at international and national congresses.

Key words: autoimmune hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, autoimmune thyroiditis, low grade inflammation, hs-CRP, cardiovascular risk, nonHDL-cholesterol, creatine kinase, levothyroxine, quality of life, ThyPRO-39.

To evaluate biomarkers of low-grade systemic inflammation and their relationship to clinical and metabolic parameters, and evaluation of quality of life in individuals with autoimmune hypothyroidism, before and after treatment with levothyroxine, in order to integrate the concept of low-grade inflammation into the management of autoimmune hypothyroidism.

Objectives: Characterisation of the clinical and hormonal profile in individuals with autoimmune hypothyroidism. Analysis of the metabolic profile in individuals with autoimmune hypothyroidism. Assessment of inflammatory biomarkers in individuals with autoimmune hypothyroidism. Evaluation of the effect of levothyroxine treatment on clinical and metabolic parameters, and inflammatory biomarkers. Assessment of quality of life in individuals with autoimmune hypothyroidism before and after levothyroxine treatment.

Scientific novelty: The presence of low-grade inflammation in individuals with autoimmune hypothyroidism has been identified, which represents an increased cardiovascular risk factor, especially in young non-obese women, considered *a priori* to have low cardiovascular risk. It was determined that individuals with very high creatine phosphokinase (>1000 U/L) have a hs-PCR level < 1 mg/L, indicating a low inflammatory process. The study highlighted the complex interaction between low-grade inflammation, lipid metabolism, renal function and hypothyroidism. The results contribute to the understanding of the common pathogenic mechanisms between thyroid dysfunction, low-grade inflammation and cardiovascular risk, offering new perspectives for the evaluation and management of patients with hypothyroidism. Original are the data on the significant negative impact of the disease on quality of life, especially on the Hypothyroid Symptoms, Goitre Symptoms, and Cosmetic Complaints scales, as well as the persistence of some symptoms, despite substitution treatment, which suggests that standard levothyroxine therapy is not always sufficient and an individualized approach is necessary in the management of hypothyroidism.

Theoretical significance: The research contributes to the deepening of knowledge regarding the role of low-grade inflammation in autoimmune hypothyroidism and highlights its interaction with thyroid dysfunction, lipid metabolism and cardiovascular risk factors. The presence and persistence of low-grade inflammation after the initiation of levothyroxine treatment suggests pathogenetic mechanisms in the evolution of hypothyroidism, independent of the normalization of thyroid gland function.

Practical value: the need to assess the presence of low-grade inflammation as a relevant pathogenic factor and the degree of inflammation. Identification of the persistence of inflammation is also appropriate after the initiation of levothyroxine treatment. The application of the ThyPRO-39 questionnaire revealed a considerable impairment of quality of life, despite the substitution treatment with levothyroxine, which emphasizes the need for an extensive diagnostic and therapeutic approach, which provides not only the normalization of hormonal parameters, but also the assessment and improvement of QOL. The results thus contribute to the development of individualized clinical recommendations in the management of this condition.