

6. KulieT., Slattengren A., Redmer J., *Obesity and Women's Health: An Evidence-Based Review*. In: J. Am. Board Fam. Med., January-February 2011, nr. 24, p. 75-85.
7. Rooney B., Schauburger C.W., Mathiason M.A. *Impact of perinatal weight change on long-term obesity and obesity-related illnesses*. In: Obstet. Gynecol., 2005, Dec., nr. 106(6), p. 1349-1356.
8. Wu Y.K., Berry D.C. *Impact of weight stigma on physiological and psychological health outcomes for overweight and obese adults: A systematic review*. In: J. Adv. Nurs, 2017, Nov. 23. doi: 10.1111/jan.13511.
9. Garvey W., Garber A., Mechanick J., et al. *American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease*. In: Endocr. Pract., 2014, vol. 20, nr. 9, p. 977-989.
10. Vazquez G., Duval S., Jacobs DR., Silventoinen K. *Comparison of Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist/Hip Ratio in Predicting Incident Diabetes: A Meta-Analysis*. In: Epidemiol. Rev., 2007, nr. 29, p. 115-128. Epub. 2007 May 10.
11. Bray G., Frühbeck G., Ryan D., Wilding J. *Management of obesity*. In: Lancet, 2016, May 7, nr. 387(10031), p. 1947-1956. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00271-3. Epub. 2016 Feb. 10.
12. Karam J., McFarlane S. *Secondary causes of obesity*. In: Therapy, 2007, nr. 4(5), p. 641-650.
13. Hainer V., Toplak H., Mitrakou A. *Treatment modalities of obesity: what fits whom?* In: Diabetes Care, 2008, Feb., nr. 31, suppl. 2, p. 269-277. doi: 10.2337/dc08-s265
14. Logue E., et al. *Longitudinal Relationship between Elapsed Time in the Action Stages of Change and Weight Loss*. In: Obesity Research, 2005, nr. 12, p. 1499-1508.
15. O'Brien S., Holubkov R., Reis E. *Identification, evaluation, and management of obesity in an academic primary care center*. In: Pediatrics, 2004, Aug., nr. 114(2), p. 154-159.
16. Suastika K. *Update in the management of obesity*. In: Acta Med. Indones., 2006, Oct.-Dec., nr. 38(4), p. 231-237.
17. Aronne L. *Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks*. In: Obes. Res., 2002, Dec., nr. 10, suppl. 2, p. 105-115.
18. Ello-Martin J., Roe L., Ledikwe J., et al. *Dietary energy density in the treatment of obesity: a year-long trial comparing 2 weight-loss diets*. In: Am. J. Clin. Nutr., 2007, Jun, nr. 85(6), p. 1465-1477.
19. Raynor H., Looney S., Steeves E., et al. *The effects of an energy density prescription on diet quality and weight loss: a pilot randomized controlled trial*. In: J. Acad. Nutr. Diet., 2012, Sep., nr. 112(9), p. 1397-1402.
20. Denney-Wilson E., Campbell K. *Eating behaviour and obesity*. In: BMJ, 2008, nr. 337. doi: https://doi.org/10.1136/bmj.a1926
21. Dennis E., Dengo A., Comber D., et al. *Water consumption increases weight loss during a hypocaloric diet intervention in middle-aged and older adults*. In: Obesity, 2010, vol. 18(2), p. 300-307.
22. Strasser B. *Physical activity in obesity and metabolic syndrome*. In: Ann. NY Acad. Sci., 2013, Apr., nr. 1281(1), p. 141-159.
23. Maleckas A., Gudaitytė R., Petereit R. *Weight regain after gastric bypass: etiology and treatment options*. In: Gland Surg., 2016, Dec., nr. 5(6), p. 617-624.

**Carolina Pitterschi**, lector,  
Laboratorul de endocrinologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel: 069120007  
e-mail: carolina.pitterschi@usmf.md

CZU: 616.441-008.64:614.253.1

## HIPOTIROIDIA ÎN PRACTICA MEDICULUI DE FAMILIE: ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

**Lorina VUDU<sup>1,2</sup>, Larisa ZOTA<sup>1</sup>,  
Stela VUDU<sup>2</sup>, Carolina PETERSCHI<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>Catedra Endocrinologie, IP USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Laboratorul de endocrinologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Hipotiroidia este cea mai frecventă afecțiune endocrină și se caracterizează prin deficiența hormonilor tiroidieni. Scăderea concentrației hormonilor se răsfrânge asupra tuturor organelor și sistemelor organismului uman. Aproape jumătate din cazurile de hipotiroidism sunt diagnosticate întâmplător, deoarece în stadiile inițiale ale dezvoltării sale, hipotiroidia se desfășoară asimptomatic. Diagnosticul contemporan al sindromului de hipotiroidie este bazat pe determinarea concentrației de TSH și de T<sub>4</sub> liber; acești indici se utilizează și pentru a controla eficiența tratamentului persoanelor cu hipotiroidie. Se recomandă depistarea cazurilor noi la unele grupe de pacienți. Circa 5-10% dintre pacienții bine controlați biochimic, cu hipotiroidie tratată cu L-T<sub>4</sub>, prezintă simptome persistente, cum ar fi depresia și dereglarea stării psihice.

**Cuvinte-cheie:** hipotiroidie, diagnostic, tratament, medic de familie

### Summary

**Hypothyroidism in family physician practice: actualities in diagnosis and treatment**

Hypothyroidism is the most common endocrine disorder characterized by hormone deficiency. Decrease in thyroid hormone levels affects all organs and systems of the human body. Nearly half of the cases of hypothyroidism are randomly diagnosed, as hypothyroidism occurs asymptotically in its early stages of development. The current diagnosis of hypothyroidism is based on the determination of free TSH and T<sub>4</sub>; these indices are also used to control treatment efficacy. Screening is recommended in some pa-

tients groups. About 5-10% of the biochemically controlled patients treated with L-T4 have persistent symptoms such as depression and psychiatric disorders.

**Keywords:** hypothyroidism, diagnosis, treatment, family physician

## Резюме

### Гипотиреоз в практике семейного врача: новое в диагностике и лечении

Гипотиреоз является наиболее распространенным эндокринным расстройством, характеризующимся гормональной недостаточностью. Снижение уровня гормонов щитовидной железы влияет на все органы и системы организма человека. Почти в половине случаев гипотиреоз диагностируется случайно, так как протекает бессимптомно на ранних стадиях развития. Диагноз гипотиреоза базируется на определении ТТГ и свободной фракции  $T_4$ ; эти показатели также используются для контроля эффективности лечения. Рекомендуется проводить скрининг на гипотиреоз в некоторых группах пациентов. У 5-10% пациентов с гипотиреозом, компенсированных биохимически, сохраняются такие симптомы как депрессия и психические расстройства.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, диагностика, лечение, семейный врач

Hipotiroidia (H) este cea mai frecventă afecțiune endocrină și se caracterizează prin deficiența hormonilor. Prevalența H manifeste în populația generală variază în limitele de 0-3% și 3-7% în SUA și între 0-2% și 5-3% în Europa [1; 2; 6; 11]. O metaanaliză [23] a studiilor efectuate în nouă țări europene a estimat prevalența H nediate diagnosticate la circa 5% din populație. Diferențele în starea de iodinare afectează prevalența H, ce apare frecvent atât la populațiile cu un aport relativ înalt de iod, cât și la cele cu deficit sever de iod [16; 23]. Circa 8-10% dintre femei pot suferi de H. Incidența tulburărilor tiroidiene la femei este de 10 ori mai mare decât la bărbați, în special după vârsta de 40 de ani, la persoanele cu dimensiuni reduse ale corpului la naștere și în timpul copilăriei și la indivizii de rasă caucasiană [1; 17].

Lipsa sau scăderea concentrației sau a efectului hormonilor tiroidieni se răsfrânge asupra tuturor organelor și sistemelor organismului uman. Debutul și evoluția hipotiroidiei deseori se caracterizează prin simptome și semne nespecifice, care pot fi întâlnite în diferite alte patologii, inclusiv în cele terapeutice, în special la pacienții vârstnici, care prezintă mai puține semne și simptome și care evoluează mai puțin clasic decât la pacienții mai tineri [8]. Conform datelor statistice, aproape jumătate din cazurile de hipotiroidism sunt diagnosticate întâmplător, deoarece în stadiile inițiale ale dezvoltării sale, H se des-

fășoară asimptomatic. Deseori, aceasta se manifestă cu simptome nespecifice și subtile: slăbiciune, dureri musculare, somnolență, care pot fi atribuite stresului, oboselii, deficitului de vitamine sau surmenajului.

Criteriile diagnosticării de laborator al hipotiroidiei primare sunt bine determinate, iar tabloul clinic este descris destul de detaliat (circa 30 de semne și simptome), polimorfismul sindroamelor și semnelor hipotiroidiei, în special ale hipotiroidiei subclinice, creează deseori dificultăți și pot fi cauza diagnosticării și tratamentului incomplete sau neadecvate, ca urmare hipotiroidia rămânând necompensată, ceea ce creează un șir de probleme subiective și obiective în tratamentul acestor bolnavi.

Într-un studiu caz-control [7], niciunul dintre cele 34 de simptome legate cu H nu a putut fi utilizat pentru a identifica pacienții cu hipotiroidie. Mai mult decât atât, 15% din pacienții cu H autoimună sunt asimptomatici sau prezintă doar un simptom asociat cu afecțiunea dată. În același timp, 70% din subiecții eutiroidieni de control prezintă una sau mai multe acuze asociate cu H [7].

Hipotiroidia, ca și alte maladii ale glandelor endocrine ce depind de funcția hipofizei, se împarte în primară (tirogenă), secundară (hipofizară), terțiară (hipotalamică) și periferică (tisulară) (vezi tabelul).

### Cauzele hipotiroidiei

<b>Hipotiroidia primară</b>
Tiroidita cronică autoimună Tiroidectomia totală, subtotală Tratamentul cu iod radioactiv Deficiența sau excesul de iod Tratamentul cu tiamazol, propiltiouracil, carbonat de litiu, amiodaronă, interferon-alfa, interleukina-2, inhibitorii tirozin-kinazei, perclorat de potasiu, tiocianați Patologiile infiltrative – tiroidita fibroasă, hemocromatoza, sarcoidoza Tiroidita subacută granulomatoasă, tiroidita post-partum, tiroidita silențioasă Congenitală – agenezia, disginezia glandei tiroide, defectele enzimatice în sinteza hormonilor tiroidieni
<b>Hipotiroidia secundară (deficit de TSH)</b>
Tumori cromofobe Infecții Procese inflamatorii Intervenții chirurgicale Iradieră zona hipotalamo-hipofizare Insuficiența izolată a TSH Idiopatică
<b>Hipotiroidia terțiară (deficit de TRH)</b>
Tumori hipotalamice Infecții Procese inflamatorii Intervenții chirurgicale Iradieră zona hipotalamo-hipofizare Lezarea țesutului hipotalamo-hipofizare
<b>Hipotiroidia periferică</b>
Rezistența periferică la acțiunea hormonilor tiroidieni Neutralizarea hormonilor tiroidieni de către anticorpi Anorexia nervoasă etc.

Astfel, H este clasificată după nivelul de afectare a sistemului *hipotalamus – hipofiză – glanda tiroidă – țesuturile-țintă*, după etiopatogeneza, după gradul de afectare a organelor interne. O entitate aparte este H congenitală care de asemenea poate fi primară, secundară, terțiară.

Hipotiroidia primară este o afecțiune polisistemică, ale cărei manifestări clinice se caracterizează prin polimorfism, cu dezvoltarea diferitor sindroame: hipotermic-metabolic (adaos ponderal, diminuarea temperaturii corpului, dislipidemie, sporirea lipoproteinelor de densitate joasă și a trigliceridelor etc.); dermopatie (edem cutanat, carotenodermie, alopecie etc.); sindromul disfuncției organelor senzoriale (diminuarea vederii, auzului, voce răgușită etc.); sindroame de afectare a sistemului nervos central și periferic (somniaț, scăderea memoriei, parestezii, polineuropatii, dereglări psihoemoționale – atacuri de panică, bradifrenie, depresie, stări de delir etc.); sindromul cardiovascular (hiper- sau hipotonie, bradicardie sau tahicardie, voltaj scăzut, unda T negativă pe ECG etc.); afectarea organelor digestive (hepatomegalie, dischinezia căilor biliare, a intestinului gros, atrofia mucoasei gastrice, constipație etc.); sindromul afectării sistemului osteoarticular: poliartrozii, sindrom de canal carpian sau tarsian, artropatie degenerativă, osteoartroză secundară etc. [12; 18]; sindrom anemic și hemoragic; hipogonadism (hiperprolactinemie, oligomenoree, polimenoree etc.); sindrom hipoxic-obstructiv (stări de apnee nocturnă, hipoventilație alveolară etc.).

După gradul de gravitate, H se împarte în *subclinică, manifestă* (compensată, decompensată), *complicată* (poliserozită, insuficiență cardiacă, adenom hipofizar secundar, cretinism, comă mixodematoasă).

Diagnosticul contemporan al sindromului de H este bazat pe determinarea concentrației de TSH și de  $T_4$  liber; acești indici se utilizează și pentru a controla eficiența tratamentului persoanelor cu H. Pentru H primară este caracteristică creșterea concentrației de TSH și scăderea  $T_4$  liber. Determinarea concentrației de  $T_4$  total (care include atât forma hormonului legată cu proteina de transport, cât și forma liberă – anume aceasta este forma activă a hormonului) are o importanță de diagnostic mai puțin semnificativă, pentru că orice oscilație a concentrației de proteine-transportoare modifică raportul dintre aceste două forme și nu reflectă real funcția glandei tiroide.

În H secundară și în cea terțiară, concentrația de TSH este scăzută sau se află la limita inferioară a valorilor normale. Pentru diagnosticul diferențial al

H secundare și terțiare se aplică proba cu administrarea tiroliberinei și determinarea ulterioară a reacției TSH: în cazul în care concentrația de TSH nu crește, se confirmă diagnosticul de H secundară (afecțiunea hipofizei); dacă se depistează valori crescute de TSH, este diagnosticată forma terțiară (hipotalamică) a maladiei.

La depistarea concentrației crescute de TSH se recomandă determinarea repetată a acesteia (la un interval de la câteva săptămâni până la șase luni). Dacă se depistează repetat valori crescute ale TSH (peste 10 mUI/l), diagnosticul de H manifestă se poate considera confirmat, investigația de  $T_4$  nu este oportună. Pacientului trebuie să i se indice tratamentul de substituție.

În caz de normalizare spontană a TSH, se recomandă supravegherea activă, cu determinarea anuală a concentrației de TSH. La creșterea limitrofă a concentrației de TSH (4–10 mUI/l), cu scopul diagnosticului H subclinice este indicată determinarea concentrației de  $T_4$  liberă.

În practică, la depistarea unui nivel ridicat de TSH (peste 20 mUI/l) și dacă există tabloul clinic al H, determinarea repetată a TSH nu are sens, și terapia de substituție trebuie începută imediat.

Dat fiind că H primară, în majoritatea cazurilor, se dezvoltă pe fundal de tiroidită autoimună, se determină markerii serologici ai procesului autoimun – anticorpii către tiroglobulină și tiroperoxidază. Este stabilită o corelație între nivelul de TSH și prezența anticorpilor antitiroidieni, în special antimicrosomiali [26]. Sporul anual al frecvenței hipotiroidiei la bolnavii cu nivel majorat al anticorpilor constituie 26%.

Stabilirea cauzelor H este importantă, dar nu modifică substanțial algoritmul terapiei acesteia, cu excepția sindromului Schmidt (asocierea H de geneză autoimună cu insuficiența corticosuprarenală) – în acest caz, inițial se compensează insuficiența suprarenală, apoi insuficiența tiroidiană.

TSH prezintă fluctuații circadiene, cu concentrații mai înalte spre sfârșitul zilei. Pacienții cu H severă au o secreție neregulată de TSH [19]. Au fost descrise variații sezoniere, cu concentrații mai înalte de TSH iarna și primăvara decât toamna și vara [15].

*Screening.* Asociația Americană a Glandei Tiroide și Asociația Americană a Endocrinologilor Clinici recomandă screeningul după o anumită vârstă (variind de la fiecare cinci ani pentru subiecții cu vârsta >35 ani, până la periodic pentru subiecții cu vârsta ≥60 ani), în special la femei [5;10]. Grupul de Lucru Preventiv al SUA (US Preventive Service Task Force) nu a găsit dovezi pentru sau contra screeningului, în timp ce Colegiul Regal al Medicilor din Marea



Britanie [24] sugerează că screeningul populației generale este nejustificat. Cu toate acestea, dovezile [10] susțin depistarea hipotiroidiei la pacienții cu demență, infertilitate, boli autoimune, hipercolesterolemie, dismenoree sau o anamneză familială de hipotiroidie autoimună, la pacienții ce administrează amiodaronă sau săruri de litiu, ori la cei cu risc de hipotiroidie iatrogenă.

Scopul farmacoterapiei hipotiroidiei este normalizarea completă a stării bolnavului: dispariția simptomelor clinice ale maladiei și menținerea constantă a concentrației de TSH în limitele normei (0,4–4,0 mIU/l). Compensarea eficientă la majoritatea bolnavilor cu H primară se poate obține prin prescrierea de levotiroxină (eutirox) în doză de 1,6–1,8 mkg la 1 kg de masă corporală în 24 de ore. Preparatele de eutirox se produc în doze de 25, 50, 75, 100, 125 și 150 mkg într-un comprimat, care permit o dozare ușoară a terapiei substitutive a hipotiroidiei. În terapia substitutivă a H primare, valoarea țintă a TSH este de 0,5–1,5 mIU/l, iar în cea secundară (centrale) scopul constă în menținerea tiroxinei libere din sânge la un nivel corespunzător treimii superioare a valorilor normale pentru acest indicator. Terapia substitutivă în hipotiroidia primară se efectuează, de regulă, pe viață. Totodată, trebuie luat în calcul faptul că terapia substitutivă cu levotiroxină (L-T4) se prescrie dacă există hipotiroidie subclinică persistentă, iar în cazurile de asociere a sarcinii cu H subclinică, doza substitutivă completă de L-T4 se indică imediat. În sarcină, doza calculată de L-T4 constituie 2,0–2,2 mkg la 1 kg de masă corporală în 24 de ore [4].

Gravitatea și durata hipotiroidiei reprezintă criteriile principale care determină tactica medicului în momentul începerii tratamentului. În etapa inițială a terapiei se ia în calcul vârsta pacientului și prezența patologiei asociate, în primul rând, a maladiilor sistemului cardiovascular. Bolnavilor cu patologie cardiacă sau cu vârsta peste 55 de ani, L-T4 li se prescrie conform calculului 0,9 mkg la 1 kg de greutate. Doza inițială de preparat constituie 12,5–25 mkg/24 de ore și trebuie mărită cu 12,5–25 mkg la un interval de 10–30–60 de zile, până la normalizarea concentrației de TSH în sânge. La apariția sau agravarea simptomatologiei cardiace, trebuie efectuată corectarea terapiei cardiace.

Există opinia potrivit căreia, dacă compensarea hipotiroidiei la pacienții în etate este dificilă, atunci ținta TSH poate fi în limitele valorilor caracteristice pentru hipotiroidia subclinică (cel mult 10 mIU/l), iar perioada de ajustare a dozei optime poate atinge șase luni, adică doza de L-T4 optimă pentru aceștia este cea care atenuează simptomatologia hipotiroidis-

mului, fără a agrava patologia cardiacă, și nu cea care restabilește concentrația normală de  $T_4$  și TSH în ser.

Cu toate acestea, o rată estimată de 35–60% de pacienți tratați cu L-T4 nu ating limita-țintă a TSH (fie tratați excesiv, fie insuficient) [22]. Rezultatele unui studiu retrospectiv de cohortă din Marea Britanie [22] au arătat că, după cinci ani de tratament cu L-T4, aproape 6% dintre pacienți au concentrații de TSH mai mici de 0,1 mIU/l și mai mult de 10% au concentrații de TSH mai mari de 10,0 mIU/l. Tratamentul excesiv poate avea efecte dăunătoare, cum ar fi fibrilația atrială și osteoporoza, și trebuie întotdeauna evitat, în special la pacienții vârstnici și la femeile în post-menopauză. Tratamentul insuficient poate duce la un risc crescut de boli cardiovasculare și la semne și simptome persistente.

Factorii ce împiedică atingerea de către pacienți a țintelor tratamentului includ prescrierea sau aportul dozelor inadecvate, interacțiunea cu suplimentele sau medicația, patologii medicale concomitente și neaderența la tratament. Doze mai mici de L-T4 sunt necesare pentru a suprima secreția de TSH la pacienții vârstnici, iar doze mai mari sunt necesare după tiroidectomie.

L-T4 se absoarbe în intestinul subțire, iar administrarea se recomandă dimineața, cu 30–60 de minute înainte de micul dejun, doza nictimală totală poate fi luată într-o singură priză. Administrarea înainte de culcare (la 2–3 ore după ultima masă) ar putea ameliora absorbția și poate fi considerată pentru a crește complianța [3].

Unele medicamente pot interacționa cu absorbția, disponibilitatea sau metabolismul L-T4. Patologiile gastrointestinale ce reduc absorbția L-T4 includ gastrita cu *Helicobacter pylori*, boala celiacă și gastrita atrofică autoimună. Rezultatele unor studii [21] sugerează că formulele lichide și pe bază de gel ale levotiroxinei nu depind de pH-ul gastric pentru absorbție și ar putea fi o soluție pentru acești pacienți. Pentru subiecții la care persistă concentrațiile înalte de TSH și alte cauze au fost excluse, trebuie considerată și discutată cu pacientul posibilitatea de neaderență – o cauză frecventă a eșecului tratamentului.

Circa 5–10% din pacienții bine controlați biochimic, cu hipotiroidie tratată cu L-T4, prezintă simptome persistente, cum ar fi depresia și dereglarea stării psihice [20]. Bolile concomitente sau statutul de peri-menopauză ar putea fi cauzele acestor acuze și, prin urmare, trebuie excluse. Pacienții cu H au o prevalență mai înaltă a bolilor autoimune decât populația generală, ceea ce ar putea duce la simptome similare. A fost sugerată ideea că autoimunitatea per se duce la simptome persistente.

O explicație pentru acuzele persistente la unii pacienți ar putea fi imperfecțiunile monoterapiei cu L-T4 în sine. În general, L-T4 poate asigura concentrații suficiente de tiroxină circulantă, care poate fi apoi transformată în triiodotironină prin deiodinare cu ajutorul deiodinazei 1 și 2. Cu toate acestea, la pacienții eutiroidieni, circa 20% din  $T_3$  circulantă își are originea din secreția tiroidiană directă, pe când la bolnavii aflați la monoterapie cu L-T4, toată cantitatea de  $T_3$  derivă din conversia tiroxinei periferice în  $T_3$ . Drept consecință, pacienții aflați la monoterapie cu L-T4 prezintă un raport mai înalt de tiroxină liberă către  $T_3$  decât pacienții eutiroidieni. Unii bolnavi cu TSH normalizat prezintă concentrații serice mai mici de  $T_3$  decât valorile de referință, pe când concentrațiile serice de tiroxină liberă sunt înalte [13; 14]. Semnificația clinică a acestui fapt nu este cunoscută. Monoterapia cu L-T4 nu poate restabili concentrațiile fiziologice de  $T_3$  sau efectele biologice dependente de hormonii tiroidieni în toate țesuturile [9; 25].

Deși o concentrație normală de TSH reflectă eutiroidie la nivel de hipofiză, aceasta nu reflectă numaidecât eutiroidia în toate țesuturile. Diferențele specifice țesuturilor în inactivarea deiodinazei 2 ar putea juca un rol, având ca rezultat normalizarea concentrațiilor de  $T_3$  din hipotalamus înainte de normalizarea completă a concentrațiilor de  $T_3$  în restul organelor [25].

## Bibliografie

1. Aoki Y., Belin R.M., Clickner R. et al. *Serum TSH and total T4 in the United States population and their association with participant characteristics: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 1999-2002)*. In: *Thyroid*, 2007, nr. 17, p. 1211-1223.
2. Åsvold B.O., Vatten L.J., Bjørø T. *Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway*. In: *Eur. J. Endocrinol.*, 2013, nr. 169, p. 613-620.
3. Bolk N., Visser T.J., Nijman J. et al. *Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial*. In: *Arch. Intern Med.*, 2010, nr. 170, p. 1996-2003.
4. Brabant G., Beck-Peccoz P., Jarzab B. et al. *Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH?* In: *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, nr. 154, p. 633-637.
5. Brenta G., Vaisman M., Sgarbi J.A. et al. *For the Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS) Study Group. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism*. In: *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2013, nr. 57, p. 265-291.
6. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al. *The Colorado thyroid disease prevalence study*. In: *Arch. Intern Med.*, 2000, nr. 160, p. 526-534.
7. Carlé A., Pedersen I.B., Knudsen N. et al. *Hypothyroid symptoms and the likelihood of overt thyroid failure: a population-based case-control study*. In: *Eur. J. Endocrinol.*, 2014, nr. 171, p. 593-602.
8. Carlé A., Pedersen I.B., Knudsen N. et al. *Hypothyroid symptoms fail to predict thyroid insufficiency in old people: a population-based case-control study*. In: *Am. J. Med.*, 2016, nr. 129, p. 1082-1092.
9. Escobar-Morreale H.F., del Rey F.E., Obregón M.J. et al. *Only the combined treatment with thyroxine and triiodothyronine ensures euthyroidism in all tissues of the thyroidectomized rat*. In: *Endocrinology*, 1996, nr. 137, p. 2490-2502.
10. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H. et al. *For the American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults Study Groups. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association*. In: *Endocr. Pract.*, 2012, nr. 18, p. 988-1028.
11. Garmendia Madariaga A., Santos Palacios S., Guillén-Grima F. et al. *The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis*. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, nr. 99, p. 923-931.
12. Groppa L., Vudu L., Radu I. *Manifestări musculoscheletice în hipotiroidie*. În: *Sănătate publică, economie și management în medicină*, 2016, nr. 2(66), p. 113-114.
13. Gullo D., Latina A., Frasca F. et al. *Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients*. In: *PLoS One*, 2011, nr. 6, p. 225-252.
14. Jonklaas J., Davidson B., Bhagat S. et al. *Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy*. In: *JAMA*, 2008, nr. 299, p. 769-777.
15. Kim T.H., Kim K.W., Ahn H.Y. et al. *Effect of seasonal changes on the transition between subclinical hypothyroid and euthyroid status*. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013, nr. 98, p. 3420-3429.
16. Laurberg P., Cerqueira C., Ovesen L. et al. *Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations*. In: *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, nr. 24, p. 13-27.
17. McLeod D.S., Caturegli P., Cooper D.S. et al. *Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel*. In: *JAMA*, 2014, nr. 311, p. 1563-1565.
18. Radu I., Groppa L., Vudu L. *Musculoskeletal impairment in primary hypothyroidism*. In: *Rev. Med. Chir. Soc. Nat.*, 2016, nr. 120(2), p. 244-251.
19. Roelfsema F., Pereira A.M., Adriaanse R. et al. *Thyrotropin secretion in mild and severe primary hypothyroidism is distinguished by amplified burst mass and Basal secretion with increased spikiness and approximate entropy*. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010, nr. 95, p. 928-934.
20. Saravanan P., Chau W.F., Roberts N., et al. *Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study*. In: *Clin. Endocrinol.*, 2002, nr. 57, p. 577-585.
21. Seng Yue C., Benvenega S., Scarsi C. et al. *When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets*. In: *J. Pharm. Sci.*, 2015, nr. 18, p. 844-855.
22. Taylor P.N., Iqbal A., Minassian C. et al. *Falling threshold for treatment of borderline elevated thyrotropin levels: balancing benefits and risks: evidence from a large community-based study*. In: *JAMA Intern Med.*, 2014, nr. 174, p. 32-39.

23. Teng W., Shan Z., Teng X. et al. *Effect of iodine intake on thyroid diseases in China*. In: N. Engl. J. Med., 2006, nr. 354, p. 2783–2793.
24. Vanderpump M.P., Ahlquist J.A., Franklyn J.A. et al. *Consensus statement for good practice and audit measures in the management of hypothyroidism and hyperthyroidism*. The Research Unit of the Royal College of Physicians of London, the Endocrinology and Diabetes Committee of the Royal College of Physicians of London, and the Society for Endocrinology. In: BMJ, 1996, nr. 313, p. 539–544.
25. Werneck de Castro J.P., Fonseca T.L., Ueta C.B. et al. *Differences in hypothalamic type 2 deiodinase ubiquitination explain localized sensitivity to thyroxine*. In: J. Clin. Invest., 2015, nr. 125, p. 769–781.
26. Калинин А.П., Потемкина Е.Е., Пешева Н.В. и др. *Иммунологические аспекты аутоиммунного тиреодита*. В: Пробл. эндокр., 1994 № 40(1), с. 56-58.

**LorinaVudu**, conf. univ.,  
Catedra Endocrinologie;  
Laboratorul de endocrinologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel. 079314035  
e-mail: lorina.vudu@usmf.md

CZU: 616.441-008.61:616.36-008.811.6

## SINDROMUL DE COLESTAZĂ ASOCIAT TIREOTOXICOZEI

**Valentina CASIAN<sup>1</sup>, Gheorghe HAREA<sup>2</sup>,  
Zinaida ALEXA<sup>1,3</sup>,**

<sup>1</sup>Catedra Endocrinologie, IP USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Laboratorul de gastroenterologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>3</sup>secția de endocrinologie, IMSP SCR Timofei Moșneaga

### Rezumat

*Tireotoxicoza, de orice geneză, este o stare gravă, cu afectare multiorganică, în primul rând a sistemului cardiovascular, sistemului nervos central, dar și cu afectarea tractului gastrointestinal și a ficatului. Afectarea ficatului se manifestă prin majorarea nivelului de ALAT, ASAT, al fosfatazei alcaline; colestaza apare rar, iar colestaza cu icter secundar – în cazuri foarte rare. Afectarea hepatică asociată hipertiroidismului și/sau tireotoxicozei cuprinde modificări asociate cu efectele excesului de hormoni tiroidieni, leziuni hepatice legate de insuficiența cardiacă, precum și prezența unei maladii hepatice concomitente. În articol este prezentat cazul clinic al unei paciente cu tireotoxicoză și sindrom colestatic. Pacienta în vârstă de 55 de ani a fost internată cu acuze la dispnee, palpitații și icter. Din datele*

*de laborator se determină creșterea bilirubinei, pe contul celei directe; majorarea fosfatazei alcaline și hipertiroidie. Pe fondul terapiei cu Tiamazol, peste șapte zile, nivelul bilirubinei s-a micșorat considerabil, iar fosfataza alcalină s-a diminuat până la valori normale.*

**Cuvinte-cheie:** hipertiroidism, colestază, icter

### Summary

#### **Cholestasis in a patient with hyperthyroidism**

*Hyperthyroidism can affect multiple organ systems, including the cardiovascular, nervous, gastrointestinal, and hepatic systems. Hyperthyroidism is often associated with abnormal hepato-cellular enzymes particularly ALT, AST and alkaline phosphatase elevation. Clinical icterus in hyperthyroidism is extremely rare and few patients have minimal jaundice, if at all. There are several mechanisms of liver dysfunction in the setting of hyperthyroidism, including liver abnormalities due to hyperthyroidism alone, liver damage related to heart failure and hyperthyroidism, and concomitant liver disease in the setting of hyperthyroidism. We report a patient with hyperthyroidism and jaundice and present a literature review. A 55-year-old woman presented with a history of dyspnea, palpitations, and jaundice. Laboratory tests showed hyper-bilirubinemia (mainly direct bilirubin), a raised alkaline phosphatase level, and hyperthyroidism. Thiamazole was started, and in 7 days alkaline phosphatase level normalized and bilirubin levels improved.*

**Keywords:** hyperthyroidism, cholestasis, jaundice

### Резюме

#### **Холестаз у больного с гипертиреозом**

*Для гипертиреоза характерно поражение многих органов и систем, в первую очередь сердечнососудистой, нервной систем, но и желудочно-кишечного тракта и печени. Поражение печени проявляется в основном повышением уровня АЛТ, АсАТ, щелочной фосфатазы; легкая желтуха встречается редко, а клинически явная желтуха – крайне редкое явление. Существует несколько механизмов дисфункции печени при гипертиреозе, включая повреждение печени из-за самого гипертиреоза, поражение печени связанное с сердечной недостаточностью при гипертиреозе, а также сопутствующая патология печени у больного с гипертиреозом. В статье представлен клинический случай больной с гипертиреозом и выраженной желтухой. 55-летняя женщина была госпитализирована с жалобами на одышку, сердцебиения и желтуху. Лабораторные анализы выявили гипербилирубинемия, в основном за счет прямого билирубина, повышение уровня щелочной фосфатазы и гипертиреоз. На фоне терапии Тиамазолом, через 7 дней уровень билирубина существенно уменьшился, а уровень щелочной фосфатазы снизился до нормальных показателей.*

**Ключевые слова:** гипертиреоз, холестаз, желтуха