

## TIROIDA ȘI HIPOTIROIDIA PRIMARĂ

Liliana Groppa<sup>1</sup> – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Lorina Vudu<sup>2</sup> – dr. în șt. med., conf. univ.,  
Iuliana Radu<sup>1</sup> – doctorand,

<sup>1</sup>Disciplina Reumatologie și Nefrologie, Departamentul Medicină Internă,

<sup>2</sup>Catedra Endocrinologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

### Rezumat

Articolul conține o analiză a literaturii de specialitate privitor la problema patologiei tiroidiene, inclusiv a hipotiroidiei primare, cu descrierea epidemiologiei, etiologiei, manifestărilor clinice, diagnosticului și tratamentului. Acest articol conține 51 surse bibliografice.

**Cuvinte-cheie:** hipotiroidia primară, tiroida, manifestări clinice

### Summary. Thyroid and primary hypothyroidism

The article contains an analysis of the literature regarding the issue of thyroid pathology, including primary hypothyroidism, describing the epidemiology, etiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment. The review includes 51 bibliographical sources.

**Key words:** primary hypothyroidism, thyroid, clinical manifestations

### Резюме. Щитовидная железа и первичный гипотиреоз

В статье приведён анализ литературы относительно вопроса о патологии щитовидной железы, в том числе первичного гипотиреоза, с описанием эпидемиологии, этиологии, клинических проявлений, диагностики и лечения. Статья содержит 51 библиографических источников.

**Ключевые слова:** первичный гипотиреоз, щитовидная железа, клинические проявления

### Actualitatea temei

Hipotiroidia (hT) primară rămâne a fi în prezent una din cele mai frecvente patologii în endocrinologia modernă, dat fiind faptul că această maladie a sistemului endocrin deține al doilea loc după rata de incidență, după diabetul zaharat [1,2,3,4]. Tabloul clinic al afecțiunii nu este patognomonic și poate masca atât patologii terapeutice, cât și chirurgicale [1,5,6], de unde cunoșterea lui este una esențială în managementul acestei patologii.

### Scurt istoric

Pentru prima dată glanda tiroidă este descrisă de către Vesalius în anul 1543, iar denumirea îi aparține lui Warthon (Thomas) (1614 - 1673) fiind inspirat de

la termenul grecesc “thureos” (“scut”, “shield”). Hipotiroidismul este descris de Paracelsus (1606), Gull (1873), Ord (1878), Reverdin (1882), Kocher (1883), Murray (1891) [6].

### Epidemiologie

Conform datelor din literatura de specialitate 2-6% din populație suferă de hT și este în creștere continuă [1]. De exemplu în anul 2006 numărul de bolnavi cu patologie tiroidiană în Republica Moldova s-a dublat comparativ cu anul 2000 [2].

Conform datelor I. Duncea (2011) cauzele hT primare constituie: 50% - etiologie autoimună, 40% – secundare, ca rezultat al tratamentului hipertiroidiei (iod radioactiv, chirurgical, antitiroidiene de sinteză),

iar în 10% - cauze diverse (tratament de substituție în doze insuficiente, sechele ale radioterapiei cervicale sau toracice, efecte secundare ale tratamentului cu săruri de litiu, amiodarona, tratament chirurgical al cancerului tiroidian). Incidența maximă a debutului hT este între 40-60 ani [7].

Tiroidita autoimună afectează aproximativ 10-12% din populație, cu predominanță în rândul persoanelor de sex feminin (raportul femei/bărbați fiind de 9/1), evoluează cu hipotiroidie în 3% - 20% cazuri [8, 9]. Prevalența hT subclinice în populația generală variază între 1,3% - 17,5%, în funcție de vârstă și sex. Incidența hipotiroidiei subclinice este, de asemenea mai mare la femei decât la bărbați, crescând cu vârsta și atingând 21% la femei și, 16% la bărbați, la vârsta peste 74 de ani [10]. Studiile epidemiologice indică faptul că prevalența globală a hT manifeste în populație este de 0,2-2%, iar a celei subclinice - 7-10% în rândul femeilor și 2,3% în rândul bărbaților. În rândul femeilor de vârstă înaintată, prevalența tuturor formelor de hT poate atinge la 12% și mai mult [11]. Estimările studiului NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III pune în evidență prevalența hipotiroidismului în populația SUA care constituie 4,6% (0,3% - manifestă și 4,3% - subclinică). Totodată, prin acest studiu s-a constatat că ratele de prevalență cresc cu vârsta și se pot apropia de 20% la femei din populația generală sănătoasă în perioada postmenopauzală [12]. Potrivit rezultatelor unui studiu asemănător realizat în Norvegia a constatat că prevalența hipotiroidismului diagnosticat constituie 4,8% la femei și 0,9% la bărbați [13].

### Etiologie

Hipotiroidia primară se datorează deficitului secreției de hormoni tiroidieni și în baza studiilor [7,10,14,15,16,17,18,19], conform clasificării etiologice și patogenice poate fi clasificată în hipotiroidie congenitală și dobândită (tabelul 1). Conform etiologiei hT primară poate fi de următoarele tipuri: *hT tranzitorie* - apare în tiroiditele asimptomatice sau subacute; *hT subclinică (asimptomatică)* - reprezintă o stare definită prin valori normale ale nivelului hormonilor tiroidieni cu o creștere ușoară a tirotropinei (totuși unii pacienți pot prezenta simptome minore); *hT manifestă (clinică)* - nivelul tirotropinei (TSH) este ridicat, iar tiroxina liberă (FT4) scăzută, simptomatologia devenind evidentă [10,14].

### Manifestări clinice

Actualitatea cercetărilor în problema clinicii, diagnosticului și terapiei hT este condiționată nu numai de răspândirea formelor subclinice ale acestuia, dar și de caracterul polimorf, neordinar al manifestărilor [1]. Debutul hT este de obicei insidios, pot trece luni sau chiar ani de zile până la instalarea manifestărilor tipice ale mixedemului. Totodată, întreruperea terapiei de substituție conduce la instalarea mult mai rapidă (6 săptămâni) a tabloului clinic de mixedem.

Hipotiroidia determină diverse manifestări clinice care sunt în funcție de sistemul preponderent afectat.

### Tegumente și mucoase

Frecvența manifestărilor cutanate în cadrul hT este de aproximativ 78% [20]. Ca rezultat al acumulării de glicozaminoglicani (GAG) hidrofilici (în special al

Tabelul 1

### Clasificarea etiologică și patogenică a hipotiroidiei primare

<b>A. Congenitală</b>	
1. Disgenezia glandei tiroide:	hipoplazia glandei tiroide; aplazia glandei tiroide; ectopia tiroidiană.
2. Defecte congenitale de biosinteză a hormonilor tiroidieni (pot evolua cu gușă):	scăderea sensibilității la TSH; defect a transportării iodului; defect în organizarea iodului; defect în sinteza sau transportul tireoglobulinei; defect al deiodării tirozinelor.
<b>B. Dobândită (câștigată postnatal)</b>	
1. postoperatoriu (tiroidectomie totală sau subtotală)	
2. tratament cu iod radioactiv al tireotoxicozei și radioterapia tumorilor cu localizare cervicală	
3. tiroidita autoimună Hashimoto (poate evolua cu gușă)	
4. tiroidita silențioasă și post partum tiroidita subacută de Quervain	
5. deficit iodat (gușă endemică, cretinism)	
6. afecțiuni infiltrative sau granulomatoase (sarcoidoza, amiloidoza, histiocitoza, sclerodermie etc.)	
7. procese neoplazice tiroidiene	
8. blocare medicamentoasă (antitiroidiene, săruri de litiu, preparate de iod în exces (inclusiv iod conținut în amiodaronă și substanțele de contrast iodate), perchloratul, aminoglutetimida, etionamida, acid aminosalicilic, fenilbutazonă, sulfamide, nitroprusiatul de sodiu, Interferon- $\alpha$ ) – pot evolua cu gușă	

Notă: Afecțiunile tiroidiene primare reprezintă majoritatea cazurilor (95%), și doar 5% au origine extratiroidiană.

acidului hialuronic și condroitin sulfat B) în derm se produce un edem mucinos, denumit mixedem. Mixedemul apare preponderent în mod caracteristic periorbital, pe fața dorsală a mâinilor, picioarelor, în fosele supraclaviculare și ca regulă nu lasă godeu. Totodată mixedemul poate produce macroglosie și îngroșarea mucoaselor faringelui și laringelui, ceea ce contribuie la timbrul grav al vocii. Din cauza vasoconstricției cutanate tegumentele devin palide și reci; la aceasta contribuie și anemia. Uneori tegumentele sunt gălbui, datorită hipercarotenemiei rezultate din metabolizarea lentă a vitaminei A. Secrețiile glandelor sudoripare și sebacee sunt reduse, conducând la tegumente uscate (hipercheratoza în regiunea coatelor și genunchilor [17] până la ihtioză în cazuri severe. Părul devine roșcat, uscat, fragil (tendință la alopecie) [7,15,20,21,22]. Unghiile devin striate, friabile. Creșterea și regenerarea pielii și fanerelor este mult încetinită, iar cicatrizarea plăgilor este diminuată. În formele autoimune de hT apare vitiligo sau alopecia areata [7].

#### *Sistemul cardiovascular*

Datorită revărsatului pericardic mai întâi apare cardiomegalia, urmată de bradicardie, hipertensiune arterială diastolică, scăderea contractilității miocardului, scăderea vitezei circulației sanguine și volumului de sânge circulant [7,16,21], risc crescut de ateroscleroză [23]. Stările de hipotiroidie sunt însoțite de creșterea tensiunii arteriale diastolice [24,25,26,27,28]. Unii cercetători [26,29,30] indică o prevalență mai înaltă a hipertensiunii arteriale în stările de hipotiroidie cronică. Hipotiroidia subclinică, de asemenea contribuie la apariția hipertensiunii arteriale [31,32]. Un șir de studii recente [33,34,35,36] au relatat că și în categoria subiecților cu funcție tiroidiană normală este prezentă o asociere directă între valorile tensiunii arteriale sistolice și diastolice cu concentrația plasmatică a hormonilor tiroidieni.

Între 2 și 5% din pacienți, cu durată lungă de hT, prezintă angină pectorală [37], ischemie [27], aritmii [38].

*Sistemul respirator:* respirație nazală îngreuiată, sforăit nocturn, apnee de somn. Predispoziție la bronșite, pneumonii frecvente [10].

#### *Sistemul digestiv*

La afectarea sistemului digestiv în hT sunt caracteristice: atrofia mucoasei digestive, anorexie, macroglosie, hipoaciditate, gastrită cu grețuri, vome, scăderea motricității gastrointestinale, constipații, urmate de ocluzie intestinală, obezitate falsă [7,16]. În cavitatea bucală apare sângerarea gingiilor și apariția cariilor dentare [17]. Vizica biliară - hipotonă, cu dinamică redusă, ce conduce frecvent la formarea calculilor [7,39].

#### *Sistemul excretor*

Din partea rinichilor se constată scăderea ratei filtrației glomerulare, proteinuria moderată [7,16].

#### *Sistemul osteoarticular*

Reducerea formării și mai ales a resorbției osoase, corelată cu reducerea excreției de hidroxiprolină, determină densificări osoase. Prezența exudatului de GAG în sinoviale afectează mai cu seamă articulația genunchiului [7], cât și articulațiile mici (articulațiile interfalangiene mijlocii și terminale ale degetelor de la mâini și picioare), cu redoare consecutivă și poliartralgiei ("reumatism hipotiroidian") [39,40].

Infiltrarea musculaturii determină miopatia mixedematoasă, care se caracterizează prin astenie, crampe musculare, mialgii generalizate, alungirea timpului de relaxare [7]. La pacienții cu hT simptomele neuromusculare sunt prezente în 30-80% din cazuri [41].

#### *Sistemul nervos*

Hipotiroidia diminuează toate funcțiile psihice: atenția, percepția, memoria etc. Pacienții cu hT acuză: astenie, fatigabilitate, letargie, tulburări de memorie ("găuri de memoie"), reducerea posibilității exprimării verbale, somnolență, frilozitate. Este prezentă uneori hipoacuzia, pot fi prezente parestezii, iar compresia nervilor periferici poate realiza sindromul de tunel carpian sau tarsian [7]. Sindromul de tunel carpian se întâlnește în 15-30% la pacienții cu hT [41]. S-a stabilit ca de hT suferă - 9 pînă la 56% persoane, îndreptate la consultația psihologului sau psihiatru cu diagnosticul de trimitere „depresie” [42].

#### *Sistemul hematopoetic*

Sunt frecvente semnele de anemie (normo sau hipocromă, sideropenică, normo sau macrocitară, pseudo-bermeriană) cu determinism plurifactorial [7,39]. Este crescută fragilitatea vasculară [7].

#### *Sistemul imun*

Modificările autoimune sunt mai pronunțate la tineri de pînă la 25 ani și vârstnici de peste 50 ani, fiind determinate de restructurarea hormonală și efortul sistemului imun în aceste perioade de vîrstă [43]. Anomaliile imunologice invers, pot cauza efectul hT [7].

#### *Sistemul endocrin*

La pacienții de sex feminin pot apărea cicluri anovulatorii cu deficit progesteronic, hemoragii funcționale și amenoree, iar la bărbați - insuficiența și maturația testiculară întârziată, cu scăderea de testosteron, reducerea spermatogenezei și a libidoului [7].

#### **Diagnosticul de laborator**

Diagnosticul clinic poate fi confirmat prin investigații biochimice: nivel mărit de TSH, precum și FT4 scăzut în ser [44]. Un test veridic, folosit pe scară largă este determinarea TSH [39]. Totodată, în determinarea acestui test, pot apărea dificultăți, deoarece

TSH- ul poate creşte şi în faza de recuperare a unei boli grave. Totuşi un TSH iniţial de peste 25-30 mU/l sugerează o hT primară. De aceea testarea funcţiei tiroidei după revenirea din bolile acute ar trebui amânată sau cel puţin repetată analiza pentru confirmare sau infirmare [45].

### Tratamentul

Tratamentul de bază al pacienţilor cu hT include administrarea substituţiei cu hormoni tiroidieni pentru tot restul vieţii, cu excepţia cazurilor cu hT tranzitorie când deseori se administrează L-tiroxina pentru câteva luni [46,47]. În literatura de specialitate se recomandă de a determina dozele hormonosubstituţiei tiroidiene în funcţie de greutatea ţesutului tiroidian restant, sau la kg/corp de masă reală [48]. Persoanele cu un nivel seric TSH între 5 şi 10 mUI/L se recomandă de a fi tratate în mod selectiv [49]. Pacienţii cu un nivel seric TSH ce depăşeşte 10 mUI/L necesită de a fi luat în considerare pentru tratament cu levotiroxină din cauza riscului crescut de insuficienţă şi a mortalităţii cardiovasculare [50].

Ca o strategie alternativă la pacienţii cu probleme la administrarea levotiroxinei dimineaţa pe stomacul gol este administrarea levotiroxinei seara la culcare [51]. La pacienţii mai în vârstă şi a celor cu risc cardiovascular levotiroxină trebuie iniţiată într-o doză diminuată 0,025 mg pe zi. Această doză poate fi crescută treptat de 0,025 până la 0,05 mg la fiecare patru - şase săptămâni, până la revenirea nivelului TSH la stare normală [18]. Reducerea în greutate şi a edemelor, creşterea pulsului şi debitului cardiac au loc deja la începutul tratamentului, însă răguşală, anemia, modificările pielii şi a părului pot dura mai mult timp (luni) [37].

### Concluzie

Afectarea tiroidei se răsfrânge negativ asupra stării organismului şi a calităţii vieţii pacientului. Diagnosticul dificil în hipotiroidia primară este condiţionat nu numai de răspândirea formelor subclinice dar şi de caracterul polimorf, neordinar al manifestărilor clinice, fapt ce necesită diferenţierea ei de alte patologii netiroidiene. Incidenţa înaltă a hT, evoluţia asimptomatică, în special la persoanele vârstnice, impune necesitatea de screening al disfuncţiilor tiroidiene. Luând în consideraţie gravitatea modificărilor polimorfe în funcţie de sistemele afectate în hT, sunt necesare studii de lungă durată pe grupuri mari de pacienţi, ce ar permite evaluarea prognosticului fiecărui sistem în parte. Testarea funcţiei tiroidiene a unui pacient în stare critică reprezintă o provocare încă.

### Bibliografie

1. Vudu L. *Viziuni moderne asupra clinicii, diagnosticul şi terapiei hipotiroidismului (Revista literaturii)*. Bu-

letinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei Ştiinţe medicale, 2014; 4(45): 197-205.

2. Anestiadi Z. *Epidemiologia patologiei glandei tiroide în Republica Moldova*. Arta Medica. Ediţie specială, 2007; 263-264.

3. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C. *The Colorado thyroid disease prevalence study*. Archives of internal medicine, 2000; 4(160): 526-534.

4. Van Trotsenburg A.S., Vulsma T., Van Santem H.M. et al., *Lower neonatal screening thyroxine concentrations in dwn syndrome newborns*. J.Clin.Endocrinol. Metab., 2003; 88(4): 1512-1515.

5. Shakaib U. Rehman, Dennis W. Cope, Anna D. Senseney, Walter Brzezinski. *Thyroid Disorders in Elderly Patients*. Southern Medical Journal, 2005; 98(5): 543-549.

6. Zbranca E., Mogoş V., Găleşanu C., Vulpoi C. *Endocrinologie clinică*. Editura Cutia Pandorei, 1997.

7. Duncea I., Ghervan C., Gheorgescu C., Valea A., Lencu C., Ilie I. *Endocrinologie*. Cluj-Napoca, 2011; 102-111.

8. Susan R. Rose, Rosalind S. Brown, Lawson Wilkins. *Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism*. American academy of pediatrics, 2006; 129(4): 1103.

9. Zbranca E. *Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*, Polirom, 2007.

10. Anestiadi Z., Zota L., Vudu L. et al. *Hipotiroidia*. Protocol clinic Naţional, Chişinău 2010; 4, 19, 26.

11. Муравьева Г. В., Девликамова Ф. И. *Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы*, ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА 2013; 01(13). <http://mfvt.ru/nervno-myshechnye-oslozhneniya-pri-zabolevaniyax-shhitovidnoj-zhelezy/>.

12. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D. et al. *Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab., 2002; 87(2): 489-499.

13. Bjoro T., Holmen J., Kruger O. et al. *Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population, The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT)*. Eur J Endocrinol, 2000; 143(5): 639-647.

14. Braunwald E., Fauci S. A., Kasper D. L., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J. L. Harrison. *Manual De Medicina Internă (15<sup>a</sup> Ed.)*. Editura ştiinţelor medicale, 2002; 944-847

15. Grigorie D. *Endocrinologia clinică, Ediţia a II-a revizuită şi adăugită*, Editura Universitară. "Carol Davila" Bucureşti, 2008; 89-95, 116-120.

16. Zota L., Alexeev L., Caradja Gh. et alt. *Endocrinologie clinică, curs de prelegeri*. Centrul editorial-poligrafic Medicina, Chişinău 2004; 97-100.

17. Балаболкин М. *Эндокринология*. Москва "Медицина", 1989; 187-188.

18. Hueston W. *Treatment of hypothyroidism*. Am Fam Physician, 2001; 64(10): 1717-1724.

19. Jamenson J. Dunlop R. *Harrison's Endocrinology 3rd Edition*. Medical, 2013; 71-72.

20. Vudu L., Muravca T., Muravca A. *Particularităţi*

de afectare a pielii în patologia glandei tiroide. *Analele științifice USMF „Nicolae Testemițanu”*. 2013; 3(14): 339-344.

21. Ursu H. I. *Manual de endocrinologie*. Editura universală Carol Davila, București, 2011; 37-38.

22. Brănișteanu D. E., Dimitriu A., Vieriu M., Boda D., Stoleriu G., Molodoi D. A., Brănișteanu D. *Cutaneous manifestations associated with thyroid disease*. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2014; 118(4): 953-958.

23. Andronati V., Grib L., Izvoreanu A., Cardaniuc L. *Semnificația hipotiroidismului subclinic și a terapiei de substituție în dezvoltarea patologiei cardiovasculare*. *Curieru medical*, 2012; 3(327): 19-22.

24. Ojamaa K., Klemperer J., D., Klein I. *Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle*. *Thyroid*, 1996; 6(5): 505-512.

25. Park K. W., Dai H.B., Ojamaa K., Lowenstein E., Klein I., Sellke F.W. *The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries*. *Anesth Analg*, 1997; 85(4): 734-738.

26. Fletcher A. K., Weetman A. P. *Hypertension and hypothyroidism*. *J Hum Hypertens*, 1998; 12(2), 79-82.

27. Polikar R., Burger A.G., Sherner U., Nicod P. *The thyroid and the heart: a reevaluation*. *Circulation*, 1993; 87, 1435-1441.

28. Streeten D. H., Anderson G.H., Howland T., Chiang R., Smulyan H. *Effects of thyroid function on blood pressure. Recognition of hypothyroid hypertension*. *Hypertension*, 1988; 11(1): 78-83.

29. Klein I. *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. *Am J Med*, 1990; 88(6): 631-637.

30. Saito I., Ito K., Saruta T. *Hypothyroidism as a cause of hypertension*. *Hypertension*, 1983; 5(1): 112-115.

31. Faber J., Petersen L., Wiinberg N., Schifter S., Mehlsen J. *Hemodynamic changes after levothyroxine treatment in subclinical hypothyroidism*. *Thyroid*, 2002; 12(4): 319-324.

32. Luboshitzky R., Aviv A., Herer P., Lavie L. *Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism*. *Thyroid*, 2002; 12(5): 421-425.

33. Asvold B. O., Bjoro T., Nilsen T. I., Vatten L. J. *Association between blood pressure and serum thyroid-stimulating hormone concentration within the reference range: a population-based study*. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2007; 92(3): 841-845.

34. Gumieniak O., Hurwitz S., Perlstein T. S., Nguemezi U. C., Hopkins P. N., Jeunemaitre X., Williams G. H. *Aggregation of high-normal thyroid-stimulating hormone in hypertensive families*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(11): 5985-5990.

35. Gumieniak O., Perlstein T. S., Hopkins P. N., Brown N. J., Murphey L. J., Jeunemaitre X., Hollenberg N. K., Williams G. H. *Thyroid function and blood pressure homeostasis in euthyroid subjects*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7): 3455-3461.

36. Iqbal A., Figenschau Y., Jorde R. *Blood pressure in relation to serum thyrotropin: the Tromso study*. *J Hum Hypertens*. 2006; 20(12): 932-936.

37. Toft A. D. *Thyroxine therapy*. *N Engl J Med*. 1994; 331(4): 174-180.

38. Polikar R., Feld O. K., Dittrich H. C., Smith J., Nicod P. *Effect of thyroid replacement therapy on the frequency of benign atrial and ventricular arrhythmias*. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14(4): 999-1002.

39. Bezer G. *Tabloul clinic, diagnostic si tratamentul hipotiroidiei primare (revista literaturii)*. *Arta Medica*, editie specială 2014; 2(53): 62-64.

40. Muller-Ladner U., Meier F., Wohrle R., Rub A. *Compendiu de reumatologie*, Farmamedia, 2014; 129.

41. Kedlaya D. *Hypothyroid Myopathy Clinical Presentation*, 2015; <http://emedicine.medscape.com/article/313915-clinical>].

42. Третьяк С. И., Хрыщанович В.Я. *Современные методы лечения гипотиреоза*, Минск: БГМУ, 2011.

43. Caradja Gh. *Imunitatea în hipotiroidia primară*. *Curierul Medical*, 2004; 2(278): 24-25.

44. El-Shafie K. *Clinical presentation of hypothyroidism*. *J Family Community Med*. 2003; 10(1): 55-58.

45. Vărtosu A., Harea D., Alexa Z., Anestiadi Z. *Sindromul bolii eutiroidiene - între teorie și practică*. *Arta medica*, ediție specială, 2014; 2(53): 102-106.

46. Castro M., Caraballo P., Morris J. *Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(9): 4154-4159

47. Schlumberger M., Corone C. *Le nodule thyroïdiens: bilan et surveillance*. *Med. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2005; Numéro Hors série: 25-28.

48. Caradja Gh. *Hormonosubstituția pacienților cu hipotiroidie postoperatorie*, *Anale Științifice USMF „Nicolae Testemițanu”*, 2013; Ediția a XIV-a: 353-356.

49. Qari F. *Hypothyroidism in Clinical Practice*, *J Family Med Prim Care*. 2014; 3(2): 98-101.

50. Hien T. Nghiem. *ADHD Medications in Adults Yield Mixed Cardiovascular Risk Results*, 2013. <http://www.medscape.org/viewarticle/759069>.

51. Chakera A., Pearce S., Vaidya B. *Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities*, *Drug Des Devel Ther*. 2012; 6, 1-11.