

UNIVERSITATEA OVIDIUS CONSTANTA
SCOALA DOCTORALA DE STIINTE APLICATE
DOMENIUL DE DOCTORAT BIOLOGIE/BIOCHIMIE

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

STUDII BIOCHIMICE, CLINICE ȘI MODIFICĂRI PROVOCADE DE INFECȚIA SARS-COV-2 ÎN PATOLOGIA TIROIDIANĂ

Conducător de doctorat,

Prof.univ.dr. CS I Natalia Roșoiu

Membru Titular al Academiei Oamenilor de Știință din România

Student-doctorand,

Drd. Timofte Anne-Lise Mihaela (Voiculescu)

CONSTANȚA, 2021

C U P R I N S

STUDII BIOCHIMICE, CLINICE ȘI MODIFICĂRI PROVOCATE DE INFECȚIA SARS-COV-2 ÎN PATOLOGIA TIROIDIANĂ

OBIECTIVELE ȘI SCOPUL LUCRĂRII	8
PARTEA I. STADIUL CUNOAȘTERII	3
CAPITOLUL 1. GLANDA TIROIDA.....	3
1.1. Anatomia glandei tiroide	3
1.2. Embriologie	5
1.3. Fiziologie	5
CAPITOLUL 2. HORMONII TIROIDIENI.....	6
2.1. Sinteza hormonilor tiroidieni.....	8
2.1.1. Etapele biosintezei hormonilor tiroidieni	9
2.1.2. Mecanisme de reglare a sintezei și secreției hormonilor hipofizari	13
2.1.3. Metabolizarea hormonilor tiroidieni.....	16
2.2. Efectele acțiunii hormonilor tiroidieni	16
2.3. Deficiențe tiroidiene funcționale	19
2.3.1. Hipertiroidism.....	19
2.3.2. Hipotiroidismul.....	21
CAPITOLUL 3. INFLUENȚA VIRUSULUI SARS-CoV-2 ASUPRA FUNCȚIONĂRII GLANDEI TIROIDE	25
3.1. Disfuncțiile glandei tiroide la pacienții cu COVID-19.....	29
3.1.1. Tireotoxicoze	31
3.1.2. Hipotiroidism.....	31
PARTEA II. CONTRIBUȚII PERSONALE	32
INTRODUCERE	32
CAPITOLUL 4. MATERIALE SI METODE.....	34
4.1. Mod de recoltare a probelor de sânge venos	34
4.2. Aparatură și mod de lucru	38
4.2.1. Analizorul COBAS INTEGRA 400 Plus	38
4.2.2. Analizor Cobas E 411	40
4.3. Parametri biochimici analizați	42
4.3.1. Glucoza serică.....	42
4.3.2. Hemoglobina Glicozilată (HbA1C).....	44
4.3.3. Colesterolul total	50
4.3.4. HDL – Colesterol	51
4.3.5. LDL - Colesterol.....	56
4.3.6. Trigliceride	59

4.3.7. Ioni de Na ⁺ , K ⁺	62
4.4. Parametri imunologici analizați.....	64
4.4.1. TSH – Hormonul de Stimulare Tiroidiană (tiotropina).....	64
4.4.2. T3 – Triiodotironina	68
4.4.3. T4 - Tiroxina.....	71
4.4.4. FT4 Tiroxina liberă.....	75
4.4.5. FT3 Triiodotironina liberă	78
4.4.6. ANTI-TPO – Anticorpi antitireoperoxidaza (ATPO)	81
4.4.7. ANTI – TG – Anticorpi antitiroglobulina (ATG)	85
CAPITOLUL 5. REZULTATE ȘI DISCUȚII	90
5.1 Corelații între markerii biochimici din patologia tiroidiană cu cei din metabolismul glucidic	100
REZULTATE (Voiculescu si col., 2020).....	101
5.2. Rezultate privind corelația între parametrii tiroidieni și parametrii metabolismului lipidic (Voiculescu si col., studiul în curs de publicare)	106
5.3. Rezultate privind parametrii imunologici înregistrați la pacienții diagnosticați cu COVID -19 (Voiculescu si col., 2020, 2021,)	112
CONCLUZII GENERALE.....	115
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	117
PUBLICATII.....	130

ABREVIERI

ACTH	–	Hormonul adrenocorticotrop
AAP	–	Aminoantipirina
ACE2	–	Enzima de conversie a angiotensinei
ADA	–	Asociația Americană de Diabet
ADP	–	Adenozindifosfat
AG	–	Acizi grasi
ANS	–	Acidului 8-anilino-1-naftalen sulfonic
Anti-TG	–	Anti-tireoglobulina
Anti-TPO	–	Anti-tiroidperoxidaza
APC	–	Celule prezentatoare de antigen
ARDS	–	Sindrom de detresă respiratorie acută
ARN	–	Acid ribonucleic
ATG	–	Anti-tiroglobulina
ATP	–	Adenozintrifosfat
ATP-aza	–	Adenozintrifosfataza
ATPO	–	Anti-tiroidperoxidaza
CD4+	–	Glicoproteina ce servește drept coreceptor pentru receptorul celulelor T
CD8+	–	Clule T citotoxice
CFAS U	–	Calibrator for automated systems
CHD	–	Coronary heart disease / Boala coronariana
CHER	–	Colesterol esteraza
CHOD	–	Colesterol oxidaza
CVD	–	Cardiovascular disease / Boala cardiovasculara
DCCT	–	Diabetes Control and Complications Trial / Controlul Diabetului si Incercarea Complicațiilor
DCM	–	Metoda desemnata de comparatie
DI	–	Deiodinaza
DIT	–	Diiodotirozina
DZ	–	Diabet zaharat
EASD	–	Asociația Europeană pentru studiul Diabetului
ECA2	–	Enzima de conversie a angiotensinei
ECLIA	–	Electrochemiluminiscenta
EDTA	–	Acidul etilendiaminotetraacetic

EMSE – N-etil-N-(3-metilfenil)-N-succinil etilenediamină

FDH – Hipertiroxinemie disalbuminemică familială

FT3 – Triiodotironina liberă

FT4 – Tiroxina liberă

G6PDH – Glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza

GK – Glucokinaza

GPO – Glicerol-fosfat dehidrogenază

HAMA – Anticorpi umani anti-murini

Hb – Hemoglobina

HbA1C – Hemoglobina glicozilata

HbAC – Hemoglobinopatie C

HbAD – Hemoglobinopatie D

HbAE – Hemoglobinopatie E

HbAS – Hemoglobinopatie S

HbCC – Hemoglobina de tip C

HbF – Hemoglobina de tip F

HbSC – Hemoglobina de tip S-C

HbSS – Hemoglobina de tip S

hCG – Gonadotropina corionică umană

HCl – Acid clorhidric

HDL – Lipoproteine cu densitate mare

HK – Hexokinaza

HPLC – Cromatografie de lichid de înaltă performanță

I¹²³ – Izotop de iod

I¹³¹ – Izotop de iod

IDF – Federația Internațională pentru Diabet

IFCC – Federația Internațională a Chimiei Clinice

IFG – Glicemie bazala modificată

IFN- γ – Interferon γ Hemoglobina

Ig G – Imunoglobulina G

Ig M – Imunoglobulina M

IL – Interleukina

ISE – Ion selective electrode

K⁺ – Ion de Potasiu/Kaliu

KClO₄ – Perclorat de potasiu
LCR – Lichid cefalorahidian
LDL – Lipoproteine cu densitate mică
LPL – Lipoprotein lipaza
MC – Manager Calitate
MERS – Sindromul respirator din Orientul Mijlociu
MES – Acid-2-morfolino-etan-sulfonic
MIT – Monoiodotirozina
Na⁺ – Ion de Sodiu/Natriu
NADP⁺ – Nicotinamid adenin dinucleotid fosfat
NADPH – Nicotinamid adenin dinucleotid fosfat forma redusă
NaF – Fluorură de sodiu
NAPQI – N-acetil-p-benzochinonă imină
NCEP – Programul National de Educatie pentru Colesterol
NGSP – National Glycohemoglobin Standardization Program
-NH₂ – Grupare amino
NIH – National Institutes of Health
NIS – Simporter sodiu-iod
NTI – Pacienți cu afecțiuni netiroidiene
OMS – Organizatia Mondială a Sănătății
PO – Procedură operatională
PRO CELL – Soluție spălare
PS – Procedura specifică
PS – Producție sangvină
PTU – Propiltiouracil
QC – Control de calitate
RAC – Responsabil asigurarea calității
RCOOH – Acid carboxilic
RIC – Radioiodocaptare
RMB – Rata metabolismului bazal
RPM – Rotatii pe minut
RS – Rata secreție
rT₃ – Revers triiodotironina

SARS – Sindromul respirator acut sever
SARS-CoV-2 – Sindromul respirator acut sever al Coronavirusului
SNC – Sistemul nervos central
T1/2 – Timp de înjumătățire
T3 – Triiodotironina
T4 – Tiroxina
TBG – Globulina de legare a tiroxinei
TBPA – Prealbumina de legare a tiroxinei
Tc^{99m} – Technetiu izotop
Th1 – Citokină produsă de limfocitele T Helper, implicate în răspunsul imun
Th17 – Celule T helper pro-inflamatorii produse de interleukina 17
Thaliu²⁰¹ – Talu izotop
TINIA – Test imunoturbidimetric prin inhibare
TMPRSS2 – Protează transmembranară serina 2
TNF – Factor de necroză tumorală
TPO – Tiroperoxidaza
TRAb – Anticorpi anti receptor TSH
TRH – Hormonul eliberator de TSH
TRIS – Soluție tampon tris(hidroximetil)-aminometan
TSH – Hormonul tireotrop / tireotropina
TTAB – Bromură de tetradeciltrimetilamoniu
VLDL – Lipoproteine cu densitate foarte mică

OBIECTIVELE ȘI SCOPUL LUCRĂRII

Am abordat acest subiect întrucât patologia tiroidiană are o incidență crescută, urmărind în mod special relația dintre afecțiunile metabolice și afecțiunile tiroidiene. Prin monitorizarea markerilor tiroidieni și cei biochimici de la primele simptome ar putea fi prevenite numeroase afecțiuni tiroidiene, sau depistate în stadii ce permit un tratament mult mai eficient.

Endocrinologia este știința care studiază structura și funcția sistemului endocrin, biosinteza, acțiunile și metabolismul hormonilor, statusul lor fiziologic și patologic.

La ora actuală, evaluarea stării de sănătate a unui pacient este diferită față de anii trecuți. Astfel, se admite că pacientul poate prezenta în același timp mai multe boli, și de aceea este necesar ca o boală să fie evaluată în contextul prezenței și a altor patologii.

Glanda tiroidă este prezentată în literatura de specialitate ca fiind organul ce controlează procesele metabolice, ceea ce înseamnă că starea generală a unui organism depinde de funcționarea optimă a acestei glande endocrine.

Tiroida poate provoca probleme de sănătate la orice vârstă, afecțiunile acesteia având cauze multiple: factori nutriționali, deficitul de iod, factori infecțioși, poluarea, stresul, expunerea la diferite substanțe sau factorul imun.

Scăderea puterii de concentrare fără o cauză cunoscută, stări de melancolie recurentă, stare generală proastă, ar putea indica o funcționare incorectă a glandei tiroide.

Astfel, obiectivele științifice ale prezentei lucrări au fost:

Determinarea parametrilor biochimici și markerilor tiroidieni

Dozarea markerilor tiroidieni la pacienții diagnosticați cu Covid 19

S-au folosit date din literatura de specialitate atât de la nivel național cât și la nivel internațional, prin studiu bibliografic.

Studiul și-a propus să analizeze relația dintre metabolismul glucidic, lipidic și markerii tiroidieni.

În analiza statistică, au fost utilizate aplicații software recomandate pentru prelucrarea datelor obținute în urma aplicării metodelor de cercetare și pentru a concluziona într-un mod cât mai obiectiv rezultatele. În vederea interpretării rezultatelor statistice a fost utilizat IBM SPSS Statistics.

Studiul efectuat și rezultatele obținute ne-au permis să formulăm aprecieri, comentarii și concluzii de mare actualitate și de importanță științifică fundamentală și aplicativă.

Astfel, datele obținute pot fi utile personalului medical de specialitate în stabilirea diagnosticului, prognosticului și aplicarea terapiei în patologia tiroidiană.

Scopul acestei teze este de a evalua incidența bolii tiroidiene și stabilirea corelațiilor între markerii tiroidieni și cei biochimici, precum și influența virusului SARS-Cov 2 asupra glandei tiroide.

5.1 Corelații între markerii biochimici din patologia tiroidiană cu cei din metabolismul glucidic

Diabetul zaharat (DZ), tulburarea endocrină heterogenă comună, este în creștere la nivel global. DZ pe termen lung este asociat cu complicații vasculare care sunt responsabile de creșterea morbidității și mortalității la subiecții diabetici. O nouă adăugare la aceste complicații este disfuncția tiroidiană, care este indicată de studiile recente.

Disfuncția tiroidiană se întâlnește din ce în ce mai mult la pacienții cu diabet zaharat. Diabetul, poate afecta funcția tiroidiană într-o măsură variabilă, iar disfuncția tiroidiană necunoscută nu doar că înrăutățește controlul metabolic, ci împiedică și gestionarea diabetului. De asemenea, studiile au sugerat că pacienții cu diabet zaharat de tip 2, cu hipotiroidism subclinic, sunt expuși riscului de complicații, precum nefropatia și evenimentele cardiovasculare. Prin urmare, pacienții cu diabet zaharat trebuie să fie examinați pentru disfuncție tiroidiană.

Hipotiroidismul este mai frecvent întâlnit în zonele unde există deficit de iod. Un risc crescut spre a dezvolta hipotiroidismul îl au cei care au fost depistați cu anticorpi tiroidperoxidază și care au valori ale TSH-ului spre limita superioară a intervalului biologic de referință. (Ursu și col., 2014).

Hipotiroidismul afectează metabolismul glucidic pe diferite căi (Ali și col., 2020):

1. S-a descoperit că hormonul tiroidian stimulează expresia transportorului glucozei insulin sensibil (GLUT4) astfel că în hipotiroidism, nivelul acestui transportor este scăzut.

2. Activitatea enzimelor implicate în sinteza hormonilor este crescută în hipotiroidism pentru că una dintre cele mai importante funcții ale hormonului tiroidian este reducerea expresiei acestor enzime, ceea ce conduce la o micșorare a ratei de degradare a insulinei și creșterea sensibilității la insulina exogenă. De aceea, la instalarea hipotiroidismului la pacienții cu diabet preexistent, există o scădere a necesității de insulină.

3. Hipotiroidismul poate afecta aportul de glucoză la nivel tisular. Secretia locală de T3 poate fi afectată de polimorfismul genei 5-deionidaza tip 2 (D2) care apare în hipotiroidism, conducând la scăderea aportului de glucoză.

Multe gene implicate în metabolismul glucozei sunt reglementate de hormonul tiroidian activ T3, care își exercită acțiunea prin legarea la receptorul hormonului tiroidian (TR). Acești receptori sunt derivați din două gene separate, care codifică cele patru izomorfe majore de legare ale T3: TR α 1, TR β 1, TR β 2 și TR β 3. TR α 1 și TR β 1 sunt larg exprimate și abundența lor relativă dictează dacă țesuturile țintă T3 afișează capacitatea de reacție TR α 1 sau TR β 1, sau nu prezintă specificitate izomorfă TR deloc (Yen, 2001). Se consideră că TR α 1 este implicat în

principal în efectele metabolice ale hormonului tiroidian, în timp ce TR β 1 și TR β 2 sunt considerate a fi regulatori cheie în echilibrarea axei hipotalamo-hipofizo-tiroidiene și menținerea stării eutiroidiene.

Obiectivul acestui studiu a fost acela de a face un screening al incidenței bolii tiroidiene în județul Constanța, România la pacienți diagnosticați cu diabet zaharat de tip II în scopul de a evalua tendința de asociere a disfuncției hormonului tiroidian cu procesul diabetic prin corelarea parametrilor glicemici și ai profilului tiroidian în ser.

Studiul a cuprins un număr de 153 de pacienți care s-au prezentat începând cu 2018 pentru efectuarea de analize, cu respectarea normelor GDPR. De la acești pacienți au fost prelucrați următorii parametri:

Pentru evaluarea funcției tiroidiene:

FT3 – triiodotironina liberă

FT4 – tiroxina liberă

TSH – hormon de stimulare tiroidiană, tireotropină

Anti-TPO – anticorpi de peroxidază tiroidiană (anti-tiroidperoxidază)

Pentru evaluarea metabolismului glucidic:

Glucoza serică

Hemoglobina glicozilată – HbA1C

REZULTATE (Voiculescu si col., 2020)

Pentru evaluarea funcției tiroidiene precum și a metabolismului glucidic, au fost înrolați în studiu 153 de pacienți, cu vârsta medie 44,36 ani. Dintre aceștia, 112 de pacienți sunt de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 18 și 76 de ani, și 41 pacienți de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 18 și 73 de ani (tabel 3).

Tabel 3. Categoriile de pacienți analizați în funcție de sex și vârstă

Sex	Nr. probe	Vârsta	
Ambele sexe	153	Medie	44,36
		stdev	17,2466
		Min	18
		max	76
Masculin	41	medie	43,68
		stdev	17,4950
		Min	18
		max	73
Feminin	112	medie	44,1196
		stdev	17,1927
		Min	18
		max	76

Valorile medii ale markerilor tiroidieni si glucidici sunt prezentate in tabelul 4.

Tabel 4. Valorile medii ale parametrilor tiroidieni si glucidici

Nr probe	Sex	Marker	TSH (μUI/ml)	FT3 (pmol/l)	FT4 (pmol/l)	Anti-TPO (UI/ml)	Glukoza (mg/dl)	HbA1C (%)
153		Medie	3,15	4,96	15,72	38,51	93,11	6.50
		stdev	3,8573	1,1177	4,3878	135,0417	24,2376	1,0177
		Min	0.005	3	8.55	7.01	64,4	4,9
		max	30.34	7.49	47.91	1185	186.8	8,6
41	M	medie	2,82	4,93	15,71	31,17	92,41	6,21
		stdev	2,5006	1,0983	4,5450	108,7514	24,2271	1,0363
		Min	0.005	3	10.45	10	64,4	4.9
		max	15.04	7.49	35.06	282,5	186.8	7.9
112	F	medie	3,41	4,98	15,73	46,27	93,82	6,79
		stdev	4,2172	0,8905	4,5769	154,5749	23,2344	1,2325
		Min	0.005	4	8.55	7.01	65.2	4.9
		max	30.34	6.99	47.91	1185	178.7	8.6

Hormonul de stimulare tiroidiană se formează în celulele bazofile specifice din glanda pituitară anterioară și este supus unei secvențe circadiene de secreție. Eliberarea hormonului TSH reprezintă mecanismul de reglare central pentru acțiunea biologică a hormonilor tiroidieni, având o acțiune stimulantă în toate stadiile de formare și secreție a hormonilor tiroidieni. TSH-ul este un hormon sensibil la schimbările de concentrație a hormonilor tioidieni liberi ceea ce determină un feed-back pozitiv sau negativ corespunzător al TSH-lui. TSH-ul este un parametru foarte sensibil și specific în evaluarea funcției tiroidiene și este deosebit de important pentru depistarea sau excluderea tulburărilor de la nivelul circuitului central de reglare dintre hipotalamus, glanda pituitară și tiroidă (**N.Roșoiu, 2011**). La pacienții de ambele sexe luati in studiu valoarea medie a TSH a fost de 3,15 **μUI/ml**, la cei de sex masculin valoarea medie a TSH a fost de 2,82 **μUI/ml** si valori mai mari, dar nu peste limita maxima, la cei de sex feminin 3,41 **μUI/ml**. Din totalul de 112 de pacienți de sex feminin evaluați, 22 (19,6%) au prezentat o valoare peste modificări ale tireotropinei (TSH), dar din aceștia numai 3 au avut creșteri peste intervalul biologic de referință al anticorpilor anti TPO. Dintre pacienții de sex masculin, doar 5 au avut valori mai mari de 4,2 **μUI/mL** ale TSH. TPO (peroxidaza specifică tiroidei) este implicată în formarea hormonilor tiroidieni T3 și T4. Se recomandă dozarea anticorpilor anti-TPO, marker utilizat în diagnosticul tiroiditei autoimune. 90% dintre pacienții diagnosticați cu tiroidită Hashimoto și 70% dintre pacienții cu boala Graves prezintă un titru crescut al anti-TPO (**N.Rosoiu, 2008**).

Măsurarea directă a T3,T4 furnizează o valoare a hormonului circulant total, aceasta nepermițând diferențierea dintre hormonii T3 și T4 liberi sau legați. Cea mai utilă metodă de evaluare a hormonilor tiroidieni este cea care răspunde la TSH, pentru că valoarea TSH-ului reflectă cantitatea de hormon liber, biologic activ, în țesutul țintă. Cea mai mare fracțiune din triiodotironina totală se leagă la proteinele transportoare (TBG, prealbumina, albumina). Triiodotironina liberă (FT3) este forma activă fiziologică a hormonului tiroidian triiodotironina (T3). Determinarea T3 libere prezintă avantajul de a nu depinde de modificările în concentrațiile și proprietățile de legare a proteinelor de legare; astfel, nu este necesară determinarea suplimentară a unui parametru de legare (T-uptake,TBG) (**Rosoiu, 2005**). Valorile obținute în studiul nostru au variat între 4,98 pmol/l la pacienții de sex feminin și 4,93 pmol/l la pacienții de sex masculin.

Determinarea tiroxinei libere (FT4) reprezintă un element important în diagnosticul clinic de rutină. Tiroxina liberă se determină împreună cu TSH (tirotropina) în suspiciunea de tulburări ale funcției tiroidiene (**Tietz, 1995**). Valorile obținute în studiul nostru au variat între 15,73 pmol/l la pacienții de sex feminin și 15,71 pmol/l la pacienții de sex masculin.

Glicemia a variat de la o medie de 92,11 mg/dl la cei 153 pacienți, la 92,41 mg/dl la pacienții de sex masculin și 93,82 mg/dl la cei de sex feminin. Hemoglobina glicată (%) a variat între 6,79% la pacienții de sex feminin, 6,21% la cei de sex masculin, cu o medie de 6,5%.

DISCUȚII

Patologia tiroidiană autoimună are o prevalență semnificativă în populația generală.

În hipotiroidismul primar, clinic manifest, TSH este crescut față de valoarea maximă de referință, iar FT4 și T3 au valori scăzute, sub limita inferioară a valorilor de referință.

În hipotiroidismul subclinic, TSH este crescut față de valoarea maximă de referință, iar FT4 se poate încadra în valori normale.

În hipotiroidismul autoimun, modificările apar la parametrii tiroidieni astfel: TSH crescut, FT4 scăzut sau în valori normale, dar cu creșteri semnificative ale titrurilor anticorpilor ATPO și Anti-TG.

În hipotiroidism, nivelul hormonilor tiroidieni fiind ridicat, atât gluconeogeneza cât și glicogenoliza cresc, ducând la creșterea glucozei.

În hipertiroidism, concentrația TSH-ului este scăzută, cu valori ale concentrațiilor hormonilor tiroidieni crescute, sau valori normale, dar spre limitele superioare ale intervalelor biologice de referință.

S-a constatat că femeile și persoanele în vârstă prezintă frecvent această patologie. Tiroidita Hashimoto și boala Graves se pot întâlni la pacienții cu diabet de tip 1

(Howson și col. 2007, Perros și col, 1995). O serie de studii recomandă ca pacienților cu diabet zaharat de tip I să li se evalueze funcția tiroidiană prin determinarea Anti-TPO și AntiTg **(Umpierrez și col, 2003).**

Screeningul TSH, Anti-TPO și Anti-Tg este important pentru depistarea precoce a disfuncției tiroidiene la pacienții cu diabet autoimun, observându-se că diabetul autoimun este destul de frecvent asociat cu patologia autoimună tiroidiană **(Jin și col., 2004).** Frecvența disfuncției tiroidiene la pacienții cu diabet zaharat este de aproximativ 11%. S-a constatat că apariția disfuncțiilor tiroidiene crește odată cu vârsta, iar acest lucru se întâmplă la nivel global, iar în întreaga lume, boala tiroidiană este mai puțin frecventă la bărbați comparative cu femeile, ceea ce a fost demonstrat și în studiul nostru.

S-a raportat că hipotiroidismul subclinic apare la aproximativ 4% - 8,5% și poate ajunge la 20% la femeile peste 60 ani, în timp ce hipertiroidismul subclinic apare mai puțin frecvent și este raportat a fi de aproximativ 2%. În hipotiroidism, rezistența la insulină a fost studiată și demonstrată prin diverse studii in vitro și preclinice **(Ali și col.2020).**

Hormonii tiroidieni cresc rata de producție a glucozei hepatice, în principal prin creșterea activității gluconeogenetice hepatice, dar și a glicogenolizei. Gluconeogeneza transformă precursorii nonhexozici în molecula de glucoză. Acest efect, în general, nu determină o creștere a glucozei în plasmă, dar influențează răspunsul secreției pancreatice prin creșterea producției de insulină **(Zimmermann, 2011).**

Hormonii tiroidieni sporesc disponibilitatea materiei fundamentale pentru creșterea activității gluconeogenetice, adică aminoacizi și glicerol, determinând expresia unor enzime cheie din gluconeogeneză.

Schimbările generale cauzate de hipotiroidism sunt absorbția redusă a glucozei din sistemul gastro-intestinal, acumularea de glucoză în țesuturile periferice, procesul de gluconeogeneză va fi încetinit, producția de glucoză din ficat va scădea și va crește rezistența tisulară la insulină. Relația dintre diabetul zaharat și disfuncția tiroidiană s-a dovedit a fi foarte puternică.

5.2. Rezultate privind corelația între parametrii tiroidieni și parametrii metabolismului lipidic (Voiculescu si col., studiul în curs de publicare)

Metabolismul lipoproteinelor este recunoscut ca o țintă a acțiunii hormonului tiroidian, acțiune care include atât sinteza cât și degradarea lipidelor. Mai mult, TSH poate conduce la creșterea sintezei colesterolului și scăderea excreției hepatice a acizilor biliari. În funcție de nivelul hormonului tiroidian, echilibrul va fi înclinat către un catabolism accentuat, care apare în tirotoxicoză, sau acumularea de lipide, datorită catabolismului scăzut, în hipotiroidism. Hipotiroidismul este asociat cu ateroscleroza, iar dislipidemia secundară este, în mare parte, responsabilă pentru acest lucru. Deși nivelurile ridicate ale colesterolului total și ale LDL colesterolului sunt principala sursă de degradare a lipoproteinelor în hipotiroidism, s-a observat că, și VLDL acumulat în sânge, poate fi o cauză a hipotiroidismului.

Scopul acestui studiu a fost acela de a pune în evidență modificări particulare ale metabolismului lipidic în contextul bolii tiroidiene.

Markerii biochimici și hormoni au fost determinați în laboratorul de analize medicale al Centrului Medical Unirea.

Studiul a cuprins un număr de 153 de pacienți care s-au prezentat în decurs de 3 luni pentru efectuarea de analize, cu respectarea normelor GDPR. De la acești pacienți au fost prelucrați următorii parametri:

Evaluarea funcției tiroidiene:

FT3 – triiodotironina liberă

FT4 – tiroxina liberă

T3 – triiodotironina

T4 – tiroxina

TSH – tirotropina

Anti-Tg – anticorpi anti-tireoglobulină

Anti-TPO – anticorpi de peroxidază tiroidiană

Evaluarea metabolismului lipidic:

Colesterol total seric (Chol. total)

Trigliceride serice (Tg)

Fracțiune lipoproteică cu densitate mare (HDL)

Fracțiune lipoproteică cu densitate mică (LDL).

Determinările biochimice au fost realizate pe ser. Echipamentul de laborator folosit pentru markerii biochimici a fost analizorul automat de biochimie COBAS INTERGRA 400 PLUS, prin metode colorimetrice enzimactice.

Pentru determinarea markerilor tiroidieni a fost utilizat analizorul automat de imunologie COBAS E411, prin metode imunochimice cu detecție prin electrochemiluminescență (ECLIA).

Kiturile de reactivi utilizate pentru determinarea diferiților markeri biochimici și imunologici sunt conforme cu standardele internaționale și a metodelor standardizate.

Calibrarea și controlul echipamentelor s-a realizat cu ser calibrator și ser control normal și ser control patologic pentru fiecare marker.

Rezultate:

Pentru evaluarea funcției tiroidiene precum și a metabolismului lipidic, au fost înrolați în studiu 153 de pacienți, cu vârsta medie 44,36 ani. Dintre aceștia, 112 de pacienți sunt de sex feminin, cu vârsta cuprinsă între 18 și 76 de ani, și 41 pacienți de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 18 și 73 de ani (tabel 5).

Tabel 5. Categoriile de pacienți analizați în funcție de sex și vârstă

Sex	Nr probe	Vârsta	
Ambele sexe	153	Medie	44,36
		stdev	17,2466
		Min	18
		max	76
Masculin	41	medie	43,68
		stdev	17,4950
		Min	18
		max	73
Feminin	112	medie	44,1196
		stdev	17,1927
		Min	18
		max	76

Valorile medii ale markerilor tiroidieni și cei ai profilului lipidic sunt prezentate în tabelul

6.

Tabel 6. Valorile medii ale parametrilor tiroidieni și cei ai profilului lipidic

Nr probe	Sex	Marker	TSH (μUI/ml)	FT3 (pmol/l)	FT4 (pmol/l)	Anti-TPO (UI/ml)	Chol total (mg/dl)	HDL Chol (mg/dl)	LDL Chol (mg/dl)	Trig (mg/dl)
41	M	medie	2,82	4,93	15,71	31,17	215,2171	47,4732	123,8171	169,2122
		stdev	2,5006	1,0983	4,5450	108,7514	54,74659	15,2984	42,46184	122,8556
		Min	0.005	3	10.45	10	127,80	25,30	55,00	78,00
		max	15.04	7.49	35.06	282,5	367,30	118,40	250,60	860,90
112	F	medie	3,41	4,98	15,73	46,27	212,5911	58,0696	120,4384	139,9393
		stdev	4,2172	0,8905	4,5769	154,5749	55,62890	14,41508	40,41732	70,6489
		Min	0.005	4	8.55	7.01	124,00	33,80	61,70	11,40
		max	30.34	6.99	47.91	1185	371,70	95,80	251,00	291,60

Raportat la numărul de paciente înrolate în studiu, 28 paciente au prezentat modificări ale parametrilor tiroidieni.

Studiile actuale indică faptul că patologia tiroidiană este mai frecventă la femei în raport cu sexul masculin (**Zbranca E și col.,2008**), studiul nostru confirmând acest lucru prin faptul că majoritatea pacienților prezentați pentru evaluarea tiroidiană sunt femei (112 paciente) și deasemenea, un procent crescut 25 % (28 paciente) dintre acestea prezintă patologie tiroidiană, iar dacă ne raportăm la totalul de pacienți reprezintă 18,30%.

Din numărul total de pacienți înrolați în studiu, 71,43 % prezintă valori în intervalul de referință, iar 28,57 % prezintă modificări ale markerilor tiroidieni.(Fig. 20)

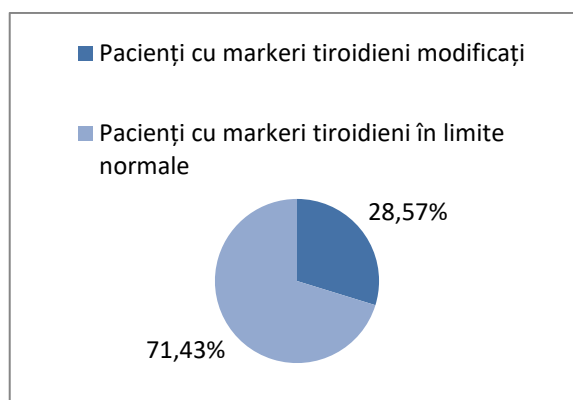


Fig. 20 Distribuția pacienților în funcție de prezența markerilor tiroidieni modificați.

Correlations

	TSH	COL
Pearson Correlation TSH	1	0,530**
Sig.(2-tailed)		0.000
N	112	112
Pearson Correlation COL	0,530**	1
Sig.(2-tailed)	0,000	
N	112	112

	TSH	COL
Pearson Correlation TSH	1	0,671**
Sig.(2-tailed)		0.000
N	41	41
Pearson Correlation COL	0,671**	1
Sig.(2-tailed)	0,000	
N	41	41

**, Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

**, Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Nivelurile crescute ale TSH au fost asociate cu valori mai ridicate ale colesterolului total, atât pentru femei (Fig. 21) cât și pentru bărbați (Fig. 22)

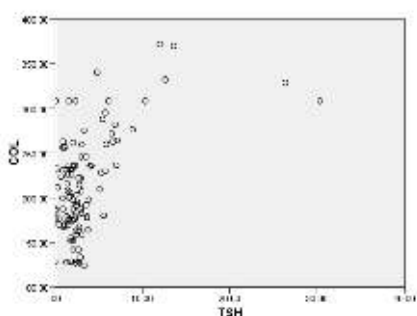


Fig. 21 Asocierea TSH cu Colesterolul
pentru femei

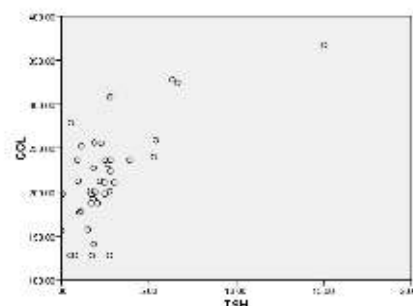


Fig. 22 Asocierea TSH cu Colesterolul
pentru bărbați

Metabolismul lipidic modificat a fost prezent și la pacienții cu Anti-TPO, în care un pacient a prezentat hipertrigliceridemie și un alt pacient a avut HDL-colesterol scăzut. Din lotul luat în studiu, au fost 5 pacienți cu valori ridicate ale colesterolului total, aceștia prezentând valori mari și ale TSH. În studiu au fost incluși și pacienți cărora nu li s-a evaluat profilul lipidic, deși markerii tiroidieni au prezentat modificări: valori crescute ale TSH, dar cu valori normale, sau ușor scăzute ale FT4.

De asemenea, valori crescute de Anti-TPO s-au întâlnit atât la pacienții cu hipercolesterolemie, cât și la pacienții cu valori optime ale colesterolului. Pentru ceilalți parametri tiroidieni, FT3, FT4, T3, T4, AntiTg, nu s-au observat modificări semnificative ce ar putea fi luate în calcul. Ceea ce se constată este faptul că pacienții cu modificări în metabolismul lipidic prezintă un risc crescut de a dezvolta boli cardiovasculare prin valori crescute ale factorilor favorizanți: colesterol total, trigliceride, HDL-colesterol și HDL-colesterol scăzut, factor protector cardiovascular scăzut. Consecință a tulburărilor în funcționalitatea glandei tiroide o reprezintă bolile cardiovasculare, la care se adaugă diabetul zaharat datorat hiperglicemiei care poate să însoțească patologia tiroidiană.

DISCUȚII

Disfuncția tiroidiană poate fi asociată cu bolile cardiovasculare, chiar dacă rolul funcției tiroidiene în metabolismul lipidic nu este foarte bine cunoscut.

Nivelul crescut de TSH, a fost asociat cu nivelul crescut de colesterol total și LDL-Colesterol subliniind importanța axei hipofizo-tiroidian-cardiace în metabolismul lipidic.

Pentru a arata importanța FT4 și FT3, în implicarea metabolismului lipidic, sunt necesare studii suplimentare.

Bolile cardiovasculare reprezintă un procent destul de ridicat al deceselor, asociate fiind cu dislipidemiile, obezitatea și sindromul metabolic, care sunt factori de risc pentru bolile cardiovasculare.

Glanda tiroidă este organ endocrin important, implicat în apariția și dezvoltarea bolilor cardiovasculare.

Chiar dacă se știe că hormonii tiroidieni au efecte proeminente asupra metabolismului colesterolului, asocierea acestora rămâne încă în studiu.

În prezent, abordarea internațională asupra evaluării stării de sănătate a unui pacient este diferită față de anii trecuți. Se consideră că este nevoie să se ia în considerație faptul că un pacient poate prezenta în același timp mai multe boli și de aceea este necesar ca o boală să nu fie evaluată ca o entitate de sine stătătoare, ci în contextul prezenței și a altor patologii.

Astfel, nici patologia tiroidiană nu face excepție, mai ales că, glanda tiroidă este implicată în controlul și reglarea metabolismului gluci. Implicarea glandei tiroide în metabolismul glucidic, lipidic, proteic și mineral fosfo-calcic, tulburări ale acestora, vor duce în final la apariția unor patologii grave asociate bolii tiroidiene.

Manifestările patologiei tiroidiene variază considerabil de la zonă geografică la alta și sunt determinate în principal de disponibilitatea iodului în alimentație. În zonele cu deficit de iod în alimentație predomină hipotiroidismul, pe când în zonele cu alimentație cu conținut corespunzător de iod sunt mai mult prezente boli tiroidiene autoimune (**Vanderpump, 2011**).

Studiile încearcă să pună în evidență manifestarea unor boli cum sunt: dislipidemiile, bolile cardiovasculare, osteoporoza, tulburările neuromusculare, boli neuropsihice, care, persoanele diagnosticate inițial cu aceste boli, s-a constatat la o evaluare a profilului tiroidian că acestea au markerii funcției tiroidiene modificați.

Studii asupra tulburărilor în metabolismul lipidic precum și a metabolismului fosfo calcic au pus în evidență prezența afecțiunilor cardiovasculare și a osteoporozei care asociau modificări ale markerilor tiroidieni (**Wright și col., 2009, Xiang și col. 2008**).

Studii recente au pus în evidență o creștere a riscului cardiovascular la tineri cu TSH crescut (**Rodondi și col. 2010**).

În urma studiilor realizate pe pacienți cu sindrom metabolic s-au observat niveluri scăzute ale T4 și niveluri crescute ale TSH. Acești pacienți aveau niveluri scăzute de HDL colesterol și niveluri crescute ale colesterolului total, LDL colesterolului și trigliceridelor (**Gutch M. și col, 2017; Chugh K. și col, 2012; Kumar HK. și col, 2009; Agarwal P. și col, 2015**). Rezultate

asemănătoare au fost obținute în cazul unui alt studiu realizat pe pacienți cu hipotiroidism subclinic. Acești pacienți aveau niveluri crescute de TSH, colesterol total, LDL colesterol și trigliceride, însă niveluri scăzute de HDL colesterol (**Liang LB,și col, 2013**).

Efectele hormonilor tiroidieni asupra metabolismului lipidic includ: utilizarea substraturilor lipidice, creșterea sintezei și mobilizării trigliceridelor stocate în țesutul adipos, creșterea concentrației de acizi grași nesaturați și creșterea activității lipoprotein-lipazei.

Hipotiroidismul sever poate fi asociat cu concentrații crescute de colesterol total și lipoproteine aterogene.

5.3. Rezultate privind parametrii imunologici înregistrați la pacienții diagnosticați cu COVID -19 (Voiculescu si col., 2020, 2021,)

Boala COVID – 19, izbucnită în decembrie 2019 și cauzată de SARS COV 2, continuă să facă victime și la momentul acesta. Se știe că principalele organe afectate de SARS-COV-2 sunt plămânii și sistemul imunitar, dar nu este clar dacă COVID-19 are un efect asupra funcției tiroidiene.

Cunoscând faptul că virusul pătrunde în organism prin intermediul ACE2, și că aceasta se găsește în cantitate ridicată în glanda tiroidă, au început studii privind COVID-19 și bolile glandei tiroide.

Hormonii tiroidieni modulează răspunsurile imune înnăscute și adaptative atât prin mecanisme de genomică cât și prin mecanisme de nongenomică. Concentrațiile de L-thyroxine (T4) și 3,3',5-triiodo-L-tironina (T3) stimulează producția și eliberarea de citokine, care sunt componente ale „furtunii citokinice” specifice infecției virale sistemice (**Shih și col., 2004; Davis și col., 2016**). Mai mult, hormonii tiroidieni sunt capabili să potențeze acțiunea antivirală a IFN- γ .

Astfel, clinicienii, au observat că infecțiile respiratorii ar putea produce o furtună tiroidiană la pacienții cu hipertiroidism decompensat, favorizând riscul de deces. De menționat este faptul că T4-principalul hormon secretat de glanda tiroidă, este cunoscut pentru a activa trombocitele (**Davis și col., 2018**). Acest lucru poate susține coagularea patologică întâlnită ca și complicație a infecțiilor cu virusuri. Această observație motivează studierea în continuare a relației dintre COVID-19 și glanda tiroidă.

Obiectivul studiului nostru a fost de a evalua funcția tiroidiană la pacienții confirmați cu COVID-19, fără antecedente de boala tiroidiană. Diagnosticul de COVID – 19 este confirmat prin manifestările clinice și determinările de laborator (analiza RT-PCR).

La studiu au participat 32 de pacienți : 21 bărbați și 11 femei cu vârste cuprinse între 25 ani și 58 ani, în intervalul mai-iulie 2021. Dintre aceștia, 14 pacienți au fost confirmați cu COVID – 19 : 4 femei și 10 bărbați. Vârsta medie pentru bărbații diagnosticați pozitiv a fost de 45 ani, pentru cei diagnosticați negativ a fost de 46,3 ani. Vârsta medie pentru femeile diagnosticate pozitiv a fost de 39,5 ani, pentru cele diagnosticate negativ a fost de 45,3 ani. Forma bolii acestora a fost medie sau severă, neajungând niciunul în forma critică. Pacienții luați în studiu sunt fără afecțiuni tiroidiene, ca istoric medical.

Parametrii tiroidieni studiați au fost T3,T4 și TSH, aceștia fiind comparați între pacienții testați pozitiv la COVID-19 și cei cu rezultat negativ la COVID-19, aceștia din urmă fiind considerați lot de control.

Rezultatele înregistrate la femeile intrate în studiu sunt redată în tabelul 7:

Tabel 7. Parametrii tiroidieni la femeile diagnosticate pozitiv/negativ la Sars Cov-2

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
T3(1,3-3,1 nmol/l) FN	7	1.48	1.91	1.7429	.17007
T4(66-181 nmol/l) FN	7	97.67	123.40	112.5386	9.60684
TSH(0,27-4,2 μ UI/ml) FN	7	.92	4.50	2.3466	1.33433
T3(1,3-3,1 nmol/l) FP	4	1.24	2.03	1.5825	.33310
T4(66-181 nmol/l) FP	4	62.36	97.48	84.2275	16.12489
TSH(0,27-4,2 μ UI/ml) FP	4	.39	2.03	1.0458	.75517

Rezultatele înregistrate la bărbații intrați în studiu sunt redată în tabelul 8 :

Tabel 8. Parametrii tiroidieni la bărbații diagnosticați pozitiv/negativ la Sars Cov-2

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
T3(1,3-3,1 nmol/l) MP	10	1.55	1.99	1.7250	.15487
T4(66-181 nmol/l) MP	10	61.27	101.90	79.3800	14.02973
TSH(0,27-4,2 μ UI/ml) MP	10	.31	2.42	1.2183	.67812
T3(1,3-3,1 nmol/l) MN	11	1.44	2.06	1.7773	.17647
T4(66-181 nmol/l) MN	11	84.92	126.80	104.1800	11.94351
TSH(0,27-4,2 μ UI/ml) MN	11	1.06	4.22	2.1400	1.05905

În ceea ce privește diferențele între cele 2 loturi, la bărbați se constată ca există diferențe semnificative între valorile T4 și TSH, conform Tabel 9.

Tabel 9. Diferențele între cele 2 loturi: bărbați și femei testați RT-PCR pentru SARS-COV-2

Paired Samples Test									
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	T3FP - T3FN	-.09750	.49922	.24961	-.89188	.69688	-.391	3	.722
Pair 2	T4FP -T4FN	-24.04000	21.34059	10.67029	-57.99763	9.91763	-2.253	3	.110
Pair 3	TSHFP - TSHFN	.40229	1.35211	.51105	-.84821	1.65278	.787	6	.461
Pair 4	T3MN - T3MP	.06300	.24445	.07730	-.11187	.23787	.815	9	.436
Pair 5	T4MN - T4MP	25.63200	22.43782	7.09546	9.58095	41.68305	3.612	9	.006
Pair 6	TSHMN - TSHMP	1.01870	1.22307	.38677	.14377	1.89363	2.634	9	.027

DISCUȚII:

-Nivelurile de TSH și T3 la pacienții cu COVID-19 au fost mai mici decât valorile celor din lotul de control.

-Cu cât este mai severă forma COVID-19, valorile TSH și T3 sunt mai mici. Scăderea nivelului TSH dar și a T3 poate fi corelat cu severitatea bolii. TSH suprimat, este probabil corelat cu creșterea citokinelor proinflamatorii, așa cum este IL 6.

-T4 nu prezintă modificări semnificative la niciunul din grupurile studiate, deși se observă că acest parametru are valori ușor mai mici la grupul de pacienți confirmați cu COVID-19.

-Scăderea TSH la pacienții confirmați cu COVID-19 poate fi asociată cu modificările celulelor secretoare de TSH în hipofiză.

Pentru a determina impactul complet al COVID-19 asupra axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian, se recomandă dozarea FT4, FT3 precum și a ATPO atât în timpul bolii, cât și după recuperare.

CONCLUZII GENERALE

Din analiza rezultatelor obtinute, putem formula urmatoarele aprecieri, comentarii si concluzii:

1. Patologia tiroidiană se întâlnește mai frecvent la sexul feminin, de la vârstă tânără până la vârste înaintate.
2. Hiperglicemia din patologia tiroidiană este importantă de evaluat deoarece s-a constatat că diabetul autoimun se asociază cu patologia tiroidiană autoimună. Screeningul TSH, Anti-TPO și Anti-Tg este important pentru depistarea precoce a disfuncției tiroidiene la pacienții cu diabet autoimun, observându-se că diabetul autoimun este destul de frecvent asociat cu patologia autoimună tiroidiană (**Jin și col., 2004**).
3. Frecvența disfuncției tiroidiene la pacienții cu diabet zaharat este de aproximativ 11%. S-a constatat că apariția disfuncțiilor tiroidiene crește odată cu vârsta, iar acest lucru se întâmplă la nivel global, iar în întreaga lume, boala tiroidiană este mai puțin frecventă la bărbați comparativ cu femeile, ceea ce a fost demonstrat și în studiul nostru.
4. Patologia derivată din tulburările metabolismului glucidic și lipidic poate fi prezentă la pacienții cu modificări tiroidiene, dislipidemia putând să însoțească patologia tiroidiană ce o complică.
5. Tulburările cardiovasculare pot fi o consecință a patologiei asociate dislipidemie-patologie tiroidiană ce poate complica viața pacientului.
6. Implicarea hormonilor tiroidieni în reglarea metabolismelor glucidic și lipidic îi face pe cercetători să se gândească ca în tratamentul hipercolesterolemiei și a scăderii în greutate, să fie folosiți analogi ai hormonilor tiroidieni. (**Baxter JD, Webb P., 2009 ; Delitala AP, și col, 2017; Shoemaker T, și col, 2012**)
7. Nivelurile de TSH și T3 la pacienții cu COVID-19 au fost mai scăzute decât valorile celor din lotul de control.
8. Scaderea nivelului TSH dar și a T3 poate fi corelat cu severitatea bolii. TSH suprimat, este probabil corelat cu creșterea citokinelor proinflamatorii, așa cum este IL
9. T4 nu prezintă modificări semnificative la niciunul din grupurile studiate, deși se observă că acest parametru are valori ușor mai mici la grupul de pacienți confirmați cu COVID-19.
10. Scaderea TSH la pacienții confirmați cu COVID-19 poate fi asociată cu modificările celulelor secretoare de TSH în hipofiză.

11. Pentru a determina impactul complet al COVID-19 asupra axului hipotalamo-hipofizar-tiroidian, se recomanda dozarea FT4, FT3 precum si a ATPO atât în timpul bolii,cât și după recuperare
12. Afectiunile tiroidiene ocupa un loc important în cazul patologiilor din țara noastră, cea mai sub-diagnosticată dintre acestea, fiind hipotirpoidismul.
13. Corelarea parametrilor metabolici cu cei tiroidieni este de o reală importanță și în cazul afecțiunilor metabolice datorită implicării hormonilor tiroidieni în reglarea metabolismului lipidelor și carbohidraților.
14. Această teză a evidențiat incidența bolii tiroidiene stabilind și corelațiile între markerii tiroidieni și cei biochimici, precum și influența virusului SARS-Cov 2 asupra glandei tiroide.
15. Studiul efectuat și rezultatele obținute ne-au permis să formulăm aprecieri, comentarii si concluzii de mare actualitate și de importanță științifică fundamentală și aplicativă.
16. Astfel, datele obținute de mare actualitate, contribuie la îmbogățirea cunoștințelor de specialitate, prezentând un suport științific pertinent personalului medical de specialitate în stabilirea diagnosticului, prognosticului și aplicarea terapiei în patologia tiroidiană.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

1. Agarwal P, Singh MM, Gutch M. Thyroid function and metabolic syndrome. *Thyroid Research and Practice*. 2015 Sep 1;12(3):85.
2. Ali A, Allehibi K, Al-Juboori N. Glycemic status in patients with primary hypothyroidism and its relation to disease severity. *Mustansiriya Med J*. 2020;19:20–4.
3. Baxter JD, Webb P. Thyroid hormone mimetics: potential applications in atherosclerosis, obesity and type 2 diabetes. *Nature reviews Drug discovery*. 2009 Apr;8(4):308.
4. Chugh K, Goyal S, Shankar V, Chugh SN. Thyroid function tests in metabolic syndrome. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012 Nov;16(6):958.
5. Davis PJ, Mousa SA, Schechter GP. *New interfaces of thyroid hormone actions with blood coagulation and thrombosis*. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(7):1014–9. <https://doi.org/10.1177/1076029618774150>.
6. Delitala AP, Delitala G, Sioni P, Franciulli G. Thyroid hormone analogs for the treatment of dyslipidemia: past, present and future. *Current medical research and opinion*. 2017 Nov 2; 33(11):1985-93.
7. Gutch M, Rungta S, Kumar S, Agarwal A, Bhattacharya A, Razi SM. Thyroid functions and serum lipid profile in metabolic syndrome. *Biomedical journal*. 2017 Jun 1;40(3):147-53.
8. Howson J., Dunger D., Nutland S., Stevens H., Wicker L., Todd J. A type 1 diabetes subgroup with a female bias is characterised by failure in tolerance to thyroid peroxidase at an early age and a strong association with the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene. *Diabetologia*, 2007, vol. 50, p.741-746.
9. Jin P., Zhou Z., Yang L., Yan X., WANG J., Zhang D., Huang G. Adult-onset latent autoimmune diabetes and autoimmune thyroid disease. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2004, vol. 43 (5), p. 363-367.
10. Kumar HK, Yadav RK, Prajapati J, Reddy CV, Raghunath M, Modi KD. Association between thyroid hormones, insulin resistance, and metabolic syndrome. *Saudi Med J*. 2009 Mar 1;30(7):907-11.
11. Liang LB, Zhang M, Huang HJ, Wang YJ, Li SQ. Blood lipid, glucose and uric acid in people with subclinical hypothyroidism. *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Sichuan University. Medical science edition*. 2013 Nov;44(6):954-6.
12. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med*. 1995 Jul;12(7):622–7.
13. Perros P., McCrimmon R., Frier B. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med*, 1995, vol. 12, p. 622-627.
14. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010;304:1365–74.
15. Rosoiu N, Serban M, Badiu G. Medical Biochemistry. Intermediate metabolism with clinical correlations. In Constanta: Muntenia; 2005. p. 107–50.
16. Rosoiu N, Verman IG. Clinical biochemistry. In Constanta: Muntenia; 2008. p. 162–84.
17. Rosoiu N. Medical biochemistry - Course. In Constanța: Ex Pont; 2011. p. 168-170,435-438

18. Shih CH, Chen SL, Yen CC, *Thyroid hormone receptordependent transcriptional regulation of fibrinogen and coagulation proteins. Endocrinology. 2004*; 145(6):2804–14. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1372>.
19. Shoemaker T, Kono T, Mariash C, Evans-Molina C. Thyroid hormone analogue for the treatment of metabolic disorders: new potential for unmet clinical needs? *Endocrine Practice* 2012 Jul 11;18(6):954-64.
20. Tietz N.W. *Clinical Guid to Laboratory Tests*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co 1995:596.
21. Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995;124-127(chloride), 840-841 (lithium), 502-507(potassium), 562-565 (sodium).
22. Tietz NW, ed. *Clinical Guide to Laboratory Tests*, 3rd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company 1995;610-611.
23. Umpierrez G.E., Latif K. A., Murphy M. B., Lambeth H. C., Stentz F., BUSH A., Kitabchi A. E. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diabetes Care*, 2003, vol. 26, p. 1181-1185.
24. Vanderpump M. P. J. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin* 2011; 99: 39–51. DOI:10.1093/bmb/ldr030.
25. **Voiculescu A-L M**, Anghel A, Gurgas L, Roşoiu N, Significance of Hematological Parameters and Biochemical Markers in Severe Forms of Covid-19, Academy of Romanian Scientists, Annals Series on Biological Sciences, 9, 2, 88-99, (2020).
26. **Voiculescu A-L M**, Anghel A, Gurgas L, Petcu L, Roşoiu N, Correlations between biochemical markers in thyroid pathology with those in carbohydrates metabolism, *ARS Medica Tomitana*. 26, 2, 100 – 104, (2020).
27. **Voiculescu A-L M**, Anghel A, Roşoiu N , Effects of COVID-19 on the Thyroid Gland, *The Publising House Medicine of the Romanian Academy, Proc. Rom. Acad., Series B*, 23(1), 132-135 (2021).
28. **Voiculescu A-L M**, Anghel A, Roşoiu N , Immunity from SARS-COV-2 *The Publising House Medicine of the Romanian Academy, Proc. Rom. Acad., Series B*, 23(1), 90-93 (2021).
29. Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, Marshall MJ. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2009;2(1):56-64.
30. Xiang G.D, Sun H.L, Hou J. Changes in endothelial function and its association with plasma osteoprotegerin in hypothyroidism with exercise-induced silent myocardial ischemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69(5):799-803.
31. Zbranca E. şi col. *Endocrinologie. Ghid de diagnostic şi tratament în bolile endocrine*. Ediția a-III-a. Ed. Polirom, 2008, 103-166.
32. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):376–408.

PUBLICATII

I. LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE IN REVISTE COTATE BDI SI ISI

- 1). VOICULESCU A-L M., ANGHEL A., GURGAS L., ROȘOIU N., Significance of Hematological Parameters and Biochemical Markers in Severe Forms of Covid-19, Academy of Romanian Scientists, Annals Series on Biological Sciences, 9, 2, 88-99, (2020).
- 2). VOICULESCU A-L M., ANGHEL A., GURGAS L., PETCU L. ROȘOIU N., Correlations between biochemical markers in thyroid pathology with those in carbohydrates metabolism, ARS Medica Tomitana, 26, 2, 100 – 104, (2020).
- 3). VOICULESCU A-L, ANGHEL A., ROȘOIU N., Effects of COVID-19 on the Thyroid Gland, The Publishing House Medicine of the Romanian Academy, Proc. Rom. Acad., Series B, 23(1), 132-135 (2021).
- 4). VOICULESCU A-L, ANGHEL A., ROȘOIU N., Immunity from SARS-COV- 2 The Publishing House Medicine of the Romanian Academy, Proc. Rom. Acad., Series B, 23(1), 90-93 (2021).

II. LUCRĂRI PREZENTATE LA DIFERITE MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE NAȚIONALE ȘI INTERNAȚIONALE ȘI PUBLICATE ÎN CĂRȚI DE REZUMATE (ABSTRACT BOOKS)

- 1). GHIDUS D., VERMAN G.I., MIHAILOV I.C., TIMOFTE A.M., ROSOIU N., The iron in associated pathology of rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C, Academia Oamenilor de Stiinta din Romania, Sesiunea stiintifica de toamna, 24-26 septembrie, Iasi, 51-52, (2015).
- 2). VERMAN G.I., GHIDUS D., MIHAILOV C.I., VOICULESCU A.M., ROSOIU N., Fibrinogen, iron and antioxidants in chronic hepatitis C, Academia Oamenilor de Stiinta din Romania, Sesiunea stiintifica de toamna, 24-26 septembrie, Iasi, 66-67, (2015).
- 3). GHIDUS D., VERMAN I.G., VOICULESCU A-L., MIHAILOV C., ROSOIU N., Rheumatoid Arthritis and Associated Comorbidities, Academia Oamenilor de Stiinta din Romania, Sesiunea stiintifica de toamna, 22-24 septembrie Durau - Neamt, 73, (2016).
- 4). VOICULESCU A-L.M., SAMARGIU D.M., ROSOIU N., Thyroid pathology in diabetes mellitus, Academia Oamenilor de Stiinta din Romania, Sesiunea stiintifica de primavara, 24 martie Bucuresti, 36, (2017).
- 5). VOICULESCU A.L., SAMARGIU D.M., ROSOIU N., Variation of some Biochemical markers of Thyroid function, Archives of the Balkan Medical Union, Vol.52, October Sofia, P47 (2017).
- 6). VOICULESCU A-L., ANGHEL A., GURGAS L., ROSOIU N., The Significance of Hematological Parameters and Biochemical Markers in Severe Forms of COVID-19, Academia Oamenilor de Stiinta din Romania, Conferinta Stiintifica de Toamna, 59-61, (2020).
- 7). VOICULESCU A-L., ANGHEL A., GURGAS L., ROSOIU N., Efficiency of vaccines against COVID 19, Academia Oamenilor de Stiinta din Romania, Conferinta Stiintifica de Primavara, 43-44, (2021).