

**UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2020-2021**

**REZUMATUL
TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat :

Prof.Univ.Dr. Circo Eduard

Doctorand :

Scutaru (Scriinic) Olesea

UNIVERSITATEA "OVIDIUS" DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2020-2021

TEZĂ DE DOCTORAT

**Statusul iodat și tiroidian la un lot de
gravide din zona perimarină a
României - implicații patologice**

Conducător de doctorat:

Prof.Univ.Dr. Circo Eduard

Doctorand

Scutaru (Scriinic) Olesea

CONSTANȚA 2021

CUPRINS

INTRODUCERE	8
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	10
CAPITOLUL 1	11
Fiziopatologia tiroidiană în sarcină	11
1.1. Fiziologia tiroidiană în sarcină	11
1.2. Hormonii tiroidieni și metabolismul periferic	14
1.3. Axa hipotalamo-hipofizo- tiroidiană în sarcina și efectul hCG.....	15
1.4. Modificări gestaționale ale autoimunității	16
1.5. Patologia tiroidiană în sarcină	17
1.5.1. Hipotiroidismul în sarcină.....	17
1.5.2. Hipertiroidia în sarcină	20
1.5.3. Hipertiroidismul gestational (HG) sau tirotoxicoza gestațională tranzitorie (TGT)....	22
1.5.4. Autoimunitatea tiroidiană în sarcină	22
1.5.5. Nodulii tiroidieni și cancerul tiroidian în sarcină	24
1.5.6. Tiroidita postpartum.....	24
1.5.7. Alăptarea și afecțiunile tiroidiene	25
Bibliografie selectivă:	26
CAPITOLUL 2	31
Statusul iodat în sarcină	31
2.1. Metabolismul iodului în sarcină	31
2.2. Evaluarea statusului iodat - indicatori	33
2.2.1. Metode clinice.....	33
2.2.2. Metode paraclinice	34
2.2.3. Controlul calității și valorile de referință ale laboratoarelor	35
2.2.4. Interpretarea rezultatelor	36
2.2.5. Raportul concentrației iodului urinar ajustat la creatinină urinară.....	37
2.3. Aspecte epidemiologice ale aportului iodat.....	38
2.3.1. Statusul iodat global.....	38
2.3.2. Statusul iodat în România în populația generală și femei însărcinate	42
2.3.3. Prevenția și tratamentul deficitului iodat	46
2.3.4. Indicatorii de eficiența a programelor de prevenire a deficitului iodat.....	48
2.4. Tulburările aportului iodat în sarcină	49
2.4.1. Tulburările prin deficit iodat	49
2.4.2. Tulburările prin exces iodat	51
Bibliografie selectivă:	52
CAPITOLUL 3	58
Implicații fetale și neonatale ale aportului inadecvat de iod	58
3.1. Corelația între statusul hormonal tiroidian matern și cel fetal.....	58
3.2. Screeningul tiroidian neonatal	58
3.3. Hipotiroidismul congenital (HC).....	60
3.3.1. Forme de hipotiroidism congenital	60
3.3.2. Metode de diagnostic și tratament în hipotiroidismul congenital	61
3.4. Hipertiroidismul congenital	62
Bibliografie selectivă	63
CAPITOLUL 4 Particularitățile screeningului tiroidian în sarcina	65
4.1. Screeningul tiroidian în sarcină	65
4.2. Prevenția complicațiilor gestaționale, prenatale și perinatale	65
4.3. Prevenția afectării dezvoltării neuropsihice fetale.....	66

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

4.4. Screeningul universal versus screeningul cazurilor cu risc crescut.....	67
Bibliografie selectivă:	68
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	70
CAPITOL 1	71
Motivația și obiectivele cercetării	71
Bibliografie selectivă:	73
CAPITOL 2: Materiale și metodă	74
2.1. Materiale folosite	74
2.2. Metodologie.....	74
2.3. Intervenția terapeutică	81
2.4. Analiză statistică a datelor	82
Bibliografie selectivă:	85
CAPITOL 3: Rezultatele cercetării	87
3.1. Caracteristicile generale ale grupului de studiu	87
3.1.1. Parametri materni	87
3.1.2. Parametrii neonatali	101
3.2. Determinarea indicatorilor statusului iodat matern	107
3.2.1. Concentrația iodului urinar matern - corelații, asocieri	116
3.2.2. Raportul CIU/CrU - corelații, asocieri.....	127
3.2.3. Analiza variabilelor studiate în funcție de aportul iodat adecvat sau insuficient bazat pe CIU matern.....	139
3.2.4. Analiză variabilelor studiate în funcție de aportul iodat adecvat sau insuficient bazat pe raportul CIU/CrU matern	153
3.3. Analiza statusului funcțional și ecostructural tiroidian matern	166
3.3.1. Corelații între variabile structurale tiroidiene și aportul iodat	208
3.4. Analiza statusului imun tiroidian matern.....	228
3.5. Evaluarea patologiei materno-fetale și neonatale	262
3.5.1. Screeningul tiroidian al gravidelor din studiu	297
CAPITOL 4 :Interpretarea rezultatelor și discuții	300
4.1. Caracteristicile generale ale lotului de studiu - date demografice, antecedente, modalitatea de aport iodat, parametri materni și neonatali	301
4.2. Determinarea indicatorilor statusului iodat	302
4.3. Analiză corelației, asocierii și distribuției CIU și a raportului CIU/CrU în funcție de variabilele studiate.....	304
4.4. Analiza aportului nutrițional iodat.....	307
4.5. Analiză statusului funcțional și ecostructural tiroidian matern	308
4.5.1. Asocieri între variabile hormonale si ecostructurale tiroidiene și aportul iodat	310
4.5.2. Disfuncțiile tiroidiene	312
4.6. Evaluarea autoimunității tiroidiene în sarcină	313
4.7. Evaluarea patologiei materno-fetale și neonatale în raport cu statusul iodat și funcțional tiroidian matern	315
4.8. Screeningul tiroidian în sarcină	319
Bibliografie selectivă:	319
CAPITOL 5 : Concluzii	323
BIBLIOGRAFIE GENERALĂ:	325
ANEXE	337
LUCRĂRI PUBLICATE	344
Lista articole publicate în extenso	344
Lista rezumate, postere, comunicări orale prezentate în cadrul unor manifestări științifice naționale și internaționale.....	344

Structura tezei de doctorat:

- Partea Generala - Stadiul actual al cunoasterii - distrubuita in 4 capitole
- Partea speciala - Contributia personala - distribuita in 5 capitole
- Teza contine: 235 de tabele si 261 de figuri
- Referinte bibliografice : 219

Cuvinte cheie: concentratie iod urinar, indicatori, tiroida, sarcina, tiroidita cronica autoimuna, zona perimarina.

Nota: Cuprinsul rezumatului este identic cu cel original din teza.

INTRODUCERE

Statusul iodat și tiroidian la femeile însărcinate reprezintă un element de bază în depistarea precoce, monitorizarea și tratamentul specific al eventualelor disfuncții tiroidiene, iar informațiile din aceasta lucrare fiind o sursă nouă și recentă sub aspectul tiropatiilor la gravide din zona perimarină a României.

Aportul iodat adecvat reprezintă elementul esențial în menținerea funcției normale tiroidiene în cursul sarcinii, hormonii tiroidieni jucând un rol important în dezvoltarea neurocognitivă a produsului de concepție. Echilibrul morfofuncțional tiroidian matern începe în perioada de dinaintea sarcinii, continuă pe durata ei și se reflectă în etapa postpartum și a întregii vieți a copilului. Astfel că Dobrogea, zona perimarină a României, este considerat teritoriu cu aport iodat suficient. Însă, anumite categorii populaționale cum ar fi: femeile însărcinate, copii, femeile care alăptează prezintă necesități crescute ale aportului iodat în cantități diferite și variabile, fiind necesară o adaptare conform reglementărilor internaționale și naționale.

Iodarea universală a sării destinate consumului uman, hranei animalelor și utilizării în industria alimentară, reglementată la nivel național în România prin hotărâre de guvern în 2002, reprezintă cea mai eficientă măsură de eradicare a tulburărilor prin deficit iodat.

Un număr vast de studii la nivel național s-au desfășurat privitor la statusul nutrițional iodat și tiroidian al gravidelor, majoritatea însă s-au realizat în zonele endemice, iar studii ample în regiunea perimarină lipsesc.

În acest context am încercat a elabora și desfășura un studiu prospectiv al gravidelor privind statusul iodat apreciat prin dozajul ioduriei, statusul morfo-funcțional tiroidian și aprecierea incidenței și prevalenței disfuncțiilor tiroidiene în primele luni de sarcină și influența acestora asupra complicațiilor materno-fetale în perioada antepartum și postpartum, deasemenea aprecierea asociației aportului insuficient sau în exces iodat sau al tiropatiilor asupra parametrilor neonatali. Un indicator al hipotiroidismului congenital determinat prin valoarea TSH-ului neonatal a fost de asemenea monitorizat.

PARTEA GENERALA

CAPITOLUL 1

Fiziopatologia tiroidiană în sarcină

Sarcina definește o unitate funcțională complexă - *unitate feto-placentară* - ce posedă activitate endocrină proprie cu o serie de modificări adaptative maternelor necesare dezvoltării embriofetale. Factorii implicați în geneza modificărilor morfo-funcționale tiroidiene sunt: endogeni - autoimunitatea, hormonii placentari; exogeni sau ambientali - aportul iodat, contactul cu substanțele gușogene, medicamentele. Principalele evenimente care au loc în timpul sarcinii sunt ¹: creșterea marcată a concentrațiilor serice a globulinei de legare a tiroxinei (TBG), scăderea moderată a concentrațiilor de hormoni libere (în condiții de iod suficient), care este amplificată semnificativ atunci când există restricții de iod sau deficit de iod evident, tendință frecventă spre o ușoară creștere a valorilor tirotropinei bazale sau hormonul stimulant al tiroidei (TSH) între primul trimestru și până la termen, stimulare directă a glandei tiroide maternelor prin niveluri ridicate de gonadotropină corionică umană (hCG), ce are loc în principal aproape de sfârșitul primului trimestru și poate fi asociat cu o scădere tranzitorie a TSH-ului seric și modificări ale metabolismului hormonilor tiroidieni materni. Placenta este permeabilă pentru anticorpii ATPO, ATG, anti-receptor TSH și medicamente antitiroidiene.

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

Patologia tiroidiană în sarcină

Prevalența disfuncțiilor tiroidiene manifeste clinic în sarcină se estimează a fi în jur de 1% ². Hipertiroidismul în sarcină prezintă o prevalență între 0,1 - 0,4%, hipotiroidismul clinic manifest (HCM) între 0,3 %- 0,5 %, iar hipotiroidism subclinic (HSC) între 2 - 3 % ³.

Hipotiroidismul în sarcină

- **Riscurile materne** ale hipotiroidismului sunt avort spontan și recurent, anemia, hipertensiune gestațională, dezlipire de placenta, hemoragii postpartum ⁵.
 - Studiul lui Abalovich și col. au demonstrat că femeile cu hipotiroidism clinic manifest inadecvat tratat prezintă un risc estimat de 60 % pentru avort ⁴.
- **Riscurile fetale** ale hipotiroidismului: naștere prematură, greutate mică la naștere, detresa respiratorie neonatală, restricție de creștere intrauterină cu suferință la naștere, mortalitate perinatală, deficit neurocognitiv cu afectarea dezvoltării neuropsihice a copilului ⁵.

Hipertiroidia în sarcină

- **Riscurile materne** ale hipertiroidiei sunt: avortul spontan, nașterea prematură, placenta praevia, hipertensiunea arterială indusă, insuficiență cardiacă congestivă, criză tireotoxică ^{5,6}.

- **Riscurile fetale** ale hipertiroidiei sunt : tireotxicoza fetală neonatală, greutate mică la naștere, restricție de creșterea intrauterină, prematuritatea, deces perinatal ^{5,7}. Tireotxicoza gestațională tranzitorie reprezintă un hipertiroidism clinic tranzitor, limitat frecvent la prima jumătate a sarcinii, diagnosticat între 1-3 % din sarcini.

Autoimunitatea tiroidiană în sarcină

Riscul de complicații materno-fetale intra/perinatale asociat cu autoimunitatea tiroidiană este susținut de numeroase studii de specialitate.

Cea mai frecventă *patologie gestațională* asociată tiroiditei cronice autoimune (TCA) este avortul spontan sau recurent (risc dublu⁸) și riscul de naștere prematură. Alte complicații asociate cu autoimunitatea tiroidiană au fost mortalitatea perinatală, dezlipirea de placenta, depresia postpartum sau sindromul de detresă respiratorie neonatală ⁹, problemele de externalizare a copiilor și anume cu deficitul de atenție și hiperactivitate ¹⁰.

Mecanisme posibile incriminate propuse au fost: procesul autoimun ce determină creșterea resorbției fetale, hipotiroidia anticorp mediată, reactivitate încrucișată a anticorpilor antitiroidieni cu receptorii hCG la nivelul zonei pelucida, prezența unei autoimunități non-organspecifică concurentă și nivelul crescut de citokine endometriale la femeile cu autoimunitate tiroidiană ^{5,11}.

Prevalența nodulilor tiroidieni în sarcină variază între 3% și 21 % și creștere cu paritatea și vârsta ⁵.

CAPITOLUL 2

Statusul iodat în sarcină

În cursul sarcinii aportul de iod suferă o serie de modificări ale concentrației din cauza necesarului crescut pentru menținerea stării de eutiroidie de către mamă, transferul de iod către făt precum și creșterea clearance-ului renal iodat matern, determinând astfel o creștere a necesarului iodat la femeile însărcinate ¹².

Datorită creșterii producției de hormoni tiroidieni, creșterii pierderilor de iod renal și a necesităților de iod fetal în sarcină, cerințele dietetice de iod sunt mai mari la femeile însărcinate decât la cele neînsărcinate ¹. Necesarul zilnic de iod reglementat de către OMS, împreună cu ICCIDD și UNICEF pentru femeile însărcinate este 250 mcg/zilnic. Indicatorii statusului iodat se determina prin **metode clinice**: volumului tiroidian prin examen obiectiv (inspecție și palpate) sau ecografie tiroidiana cu aprecierea gradului gușii sau **metode paraclinice**: TSH- ului neonatal, Tireoglobulina serica, concentrația hormonilor tiroidieni periferici (T3, T4), concentrația iodului urinar (CIU) ¹³.

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

Prevalența gușii la copiii de vârstă școlară conform OMS reprezintă criteriu epidemiologic pentru stabilirea severității deficitului de iod bazat la o valoare de **> 5 % caracteristic pentru un deficit iodat ușor, > 20% deficit moderat și > 30 % deficit sever**. Însă prevalența gușii este de o utilitate limitată deoarece nu reflectă impactul fortificării iodate, iar gușa poate persista luni sau ani în zonele endemice în care s-a corectat deficitul iodat, astfel acest indicator reflectă mai bine istoria statusului iodat pe termen lung al unei populații și nu statusul prezent ¹³.

TSH-ului neonatal se utilizează pentru screeningul hipotiroidismului congenital și poate fi util în aprecierea statusului iodat al populației, dar și al gradei de deficit iodat ce se pot stabili în funcție de prevalența populației neonatale cu TSH peste 5 mUI/L. Prevalența nou-născuților cu TSH > 5 mUI/L în peste 3 % din populația studiată este caracteristica unui deficit iodat ușor, peste 20 % reflecta un deficit iodat moderat, iar peste 40 % reflecta un deficit iodat sever. TSH-ul neonatal poate fi influențat de statusul nutrițional matern, modul de naștere, timpul de colectare a monstreii de sânge, expunerea maternă sau neonatală la antiseptice cu conținut iodat și metoda testării. Din cauza acestei variabilități intraindividuale în capacitatea tiroidei de a compensa aportul iodat inadecvat, TSH -ul nu este un indicator senzitiv al statusului iodat al populației, cu excepția evaluării neonatale ^{14,15}.

Concentrația iodului urinar (CIU) - este cel mai util indicator ce reflecta aportul recent al iodului. Criteriile epidemiologice pentru stabilirea statusului nutrițional iodat bazat pe mediana CIU pentru femeile însărcinate sunt: **aportul iodat inadecvat sub 150 mcg/l, adecvat între 150 - 249 mcg/l , mai mult decât adecvat între 250 -499 mcg/l și excesiv la peste 500 mcg/l** ¹⁵.

Aprecierea CIU din urină spontană la gravide poate subestima valoarea adevărată a nivelului iodului urinar, deoarece în cursul sarcinii rată filtrării glomerulare crește cu aprox. 40–50%, fiind motivul pentru creștea volumului urinar/24 h și determinând astfel o diluție a urinei, în consecință crescând și clearance-ul renal al iodului și excreția renală de iod. Astfel, adaptarea la condițiile de sarcină, prin excluderea unei variații ale volumului și diluției urinare, se poate realiza prin corecția concentrației iodului urinar la creatinină, oferind un index mai fidel al statusului iodat prin aprecierea raportului concentrației iodului urinar ajustat la creatinină urinară (**raport CIU/CrU**) ¹⁶.

Indicii de eficiența a programelor de prevenție a deficitului iodat

Cele mai recente date de monitorizare (naționale sau regionale) trebuie colectate în ultimii cinci ani. În susținerea unei eliminări durabile a deficitului de iod ca problemă de sănătate publică, OMS recomandă întrunirea următoarelor criterii ¹³:

1. Iodarea sării: Disponibilitatea și utilizarea sării adecvat iodate (> 15 ppm iod și < 40 ppm, la nivelul gospodăriei) trebuie garantat și demonstrat prin utilizarea **> 90% din gospodării**.

2. Statusul nutrițional iodat al populației: mediana concentrația iodului urinar în populația generală = 100-199 mcg/l, iar mediana concentrația iodului urinar la femeile gravide = 150–249 mcg/l.

Statusul iodat global

Date statistice furnizate de către IGN (Iodine Global Network) în 2017 privitor la statusul iodat global în rândul copiilor de vârstă școlară și femei însărcinate obținute în urma studiilor cross - secționale populaționale desfășurate între anii 2002 și 2017 printr-o căutare sistemică online în baza de date PubMed și ISI Web of Science au evidențiat ¹⁷ - o reducere semnificativă a numărului de țări cu aport iodat insuficient de la 54 în 2003 la 19 în 2017 din totalul de 194 de țări ce fac parte din OMS, iar în 2017 < 10 % din populația globului locuia în țări clasificate ca iod deficitare bazate pe aportul iodat în populația generală ¹⁷.

Datele recente din 2020 prezentate de IGN prezintă un tablou cel puțin la fel de optimist, în funcție de tipul datelor furnizate fie la nivel național sau subnațional, dar și informații cu vechime

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

de peste 15 ani. Astfel că în 2020 la nivel global în urma datelor din ultimii 15 ani mai sunt 23 de țări cu aport iodat insuficient, 14 țări cu aport iodat în exces și 115 țări cu un status nutrițional iodat adecvat, iar dacă includem și datele anterior anului 2004 numărul țărilor cu aport adecvat crește la 131¹⁸.

În 2003 conform „Iodine status worldwide - WHO Global Database on Iodine Deficiency” numărul persoanelor cu aport iodat insuficient la nivel mondial, estimat pe mediana concentrației iodului urinar (iodul urinar < 100 mcg/L) a fost de 1988 milioane, iar din aceștia 285 mln. (36,5%) fiind copii de vârstă școlară¹⁹. În urmă programelor de IUS aplicate în cât mai multe țări la nivel global, datele statistice oferite de Organizația Mondială a Sănătății în 2012 prezentau un număr de 1924,9 milioane de persoane cu deficit iodat, din care 246,2 mln. (29,8%) copii de vârstă școlară, cifre în scădere față de raportările din 2003²⁰.

Consumul de sare iodată din gospodării apreciat prin sondaje naționale, fiind un indicator de eficiență a programelor de combatere a deficitului iodat, indicau în 2012 că aproximativ 70 % din gospodării la nivel mondial aveau acces la sare iodată²⁰. În anul 2018 UNICEF a publicat harta globală a consumului de iod în gospodării, procent ce a crescut la 88 % față de 70 % în anul 2012²¹.

Statusul iodat în România în populația generală și femei însărcinate

În **2002** are loc introducerea Iodării Universale a Sării în România, fiind aprobată prin Hotărârea de Guvern (HG) nr. 568/2002, republicată în 2004, 2006 și ultima actualizare fiind în 2009^{22,23,24}.

Cel mai amplu studiu desfășurat la aprox.2 ani de la introducerea prin lege a iodării universale a sării (IUS) pe întreg teritoriu al României, pe populația de femei însărcinate efectuat de IOMC București împreună cu UNICEF România pe un lot de 1595 de cazuri în 2005, prezintă o mediană a CIU de **73 μg/l** corespunzătoare unui aport insuficient și deficit iodat moderat²⁵.

Unul din cele mai recente studii ale INOMC “ Alessandrescu - Rusescu” și IN de Endocrinologie “IC Parhon”, UMF “Carol Davila ” a fost efectuat în 2016 - 2017 din 15 județe endemice ale României, privind evaluarea statusului iodat în sarcină relevă în continuare o persistența a valorilor suboptimale ale ioduriei la gravidele din zonele endemice din România. Concluziile acestui studiu au fost: mediana CIU - 116 mcg/l ce demonstrează un aport iodat insuficient²⁶. Astfel la 15 ani de la implementarea iodării universale a sării în România, femeile însărcinate prezintă în continuare un deficit iodat ușor, probabil și din cauza reducerii aportului de sare al gravidelor sau unei iodări insuficiente a sării.

Însă există și date obținute la nivel național pentru gravide din zone non-endemice și endemice desfășurat în 2015 de către Ursu și col. pe un lot de 118 gravide ce au prezentat o mediană a CIU de 200,3 mcg/l corespunzătoare unui aport iodat adecvat²⁷.

Totuși conform celor mai recente date din **2020** din rețeaua globală a iodului - IGN (Iodine Global Network) populația generală a României se caracterizează printr-un **aport iodat adecvat** bazat pe determinarea ioduriei, prezentând o mediană a CIU la copiii de vârstă școlară de **255 mcg/l**^{28,29}.

Deși regiunile montane și perimontane de pe teritoriul României au fost considerate în trecut endemice privind deficitul iodat, conform studiilor recente din 2005 și 2014 efectuate după introducerea IUS începând cu 2002, regăsim un deficit de iod, deși de severitate ușoară, pe tot teritoriul României^{25,30}.

Statusul iodat în regiunea Dobrogei

Zona perimarină a României este considerată a fi regiunea cu aport iodat suficient. Primele date cu privire la statusul iodat al populației în această regiune se regăsesc în studiile Prof.Univ. Dr.

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

Circo Eduard începând cu anul 1986 când prevalența gușii la un număr de 1133 de copii de vârstă școlară din Mangalia a fost de **8,0%**, în 1991 un alt studiu pe 1095 de copii din 3 localități ale județului Constanța prezintă o prevalență a gușii de **10,7%**.

Ultimul sondaj desfășurat în regiunea Dobrogei a avut loc în 1995, pe un număr de 1010 copii, cu creșterea prevalenței gușii de până la **12,8 %** față de sondajele anterioare, toate aceste date certifica un deficit iodat ușor, rezultate ce au fost publicate în 1996 în revista *Romanian Journal of Endocrinology*³¹ și regăsite în baza de date globală a OMS privind deficit iodat pentru România³².

Studii despre gușa perimarină în rândul populației adulte desfășurate în Dobrogea în perioada 1998 - 2001 prezintă o prevalență crescută de până la 64,6% relevând implicarea unei serie de factori ambientali cu efect potențial gușogen în această regiune³³. S-au constatat o poluare cu nitriți, nitrați și substanțe organice în apa freatică din județul Constanța și Dunăre. De asemenea compoziția biochimică a solului dobrogean în care predomină rocile calcare și săruri alcaline vor determina ca apa freatică să fie caracterizată ca apă intens mineralizată din cauza sărurilor de calciu cu o reacție alcalină. O caracteristică a solului în care predomină rocile calcare este cantitatea scăzută în iod, fenomen ce este însă echilibrat de localizarea geografică a Dobrogei în care sursa marină de iod se asigură solului prin apa pluvială. Apariția însă a unor condiții particulare de interferență a sărurilor de calciu cu absorbția la nivel intestinal a iodurilor, de asemenea reactivitatea individuală sau variații cantitative zonale a iodului pot fi implicate în diferențele de aport iodat și prevalența crescută a gușii într-un areal geografic considerat suficient în iod³³.

Atestări anterioare introducerii IUS ale statusului nutrițional iodat al populației dobrogene prin determinarea ioduriei s-au desfășurat în rândul copiilor de vârstă școlară și comunicate în 1991 de către Simescu M și col., rezultatele de la nivelul județului Constanța au prezentat o mediană a concentrației iodului urinar de 107 mcg/l specifică unui aport iodat adecvat, iar în județul Tulcea o mediană de 34 mcg/l caracteristică unui aport insuficient de iod³⁴.

Necesitatea evaluării periodice la nivel populațional, în special în grupele vulnerabile, reprezintă o necesitate în contextul eforturilor naționale de prevenție și eliminare a tulburărilor prin deficit iodat.

Tulburările aportului iodat în sarcină

Tulburările prin deficit iodat

Conform OMS clasificarea deficitului iodat prin determinarea CIU pe grade de severitate pentru femeile însărcinate este următoarea: **sub 50 mcg/l - deficit sever, între 50 - 149 mcg - deficit mediu**²⁷. Deficitul iodat în sarcină atât mediu cât și cel sever se asociază cu o serie de complicații precum hipotiroidismul clinic și subclinic matern, cretinismul endemic, avortul spontan sporadic sau repetitiv, naștere prematură, mortalitate perinatală, greutate mică la naștere, restricție de creștere intrauterină (RCIU)^{5,35}. La nivel mondial statusul nutrițional iodat deficitar este cea mai importantă cauză de deficit mental ce poate fi prevenit, iar iodarea universală a sării fiind cea mai eficientă măsură ce poate preveni și ameliora acest deficit iodat³⁶.

Tulburările prin exces iodat

În cazul perioadei fetale, maturarea completă de a scăpa de sub efectul Wolff-Chaikoff apare la aprox. 36 săptăm. de sarcină, astfel fătul este predispus către hipotiroidism iod-indus³⁷. Un indicator al excesului iodat poate fi determinarea tireoglobulinei la femeile cu un risc de expunere la doze excesive de iod³⁸. Un alt risc al excesului iodat o reprezintă chiar și o doză redusă de iod ce poate fi trigger pentru declanșarea unei autoimunități tiroidiene³⁹. De asemenea s-au raportat hipotiroidii iod-induse la copii expuși la agenți de radiocontrast cu conținut iodat⁴⁰.

CAPITOLUL 3

Implicații fetale și neonatale ale aportului inadecvat de iod

Screeningul tiroidian neonatal

Screeningul universal al disfuncțiilor tiroidiene este o intervenție unanim acceptată a fi utilă și benefică pentru depistarea cât mai precoce și rapidă a patologiei tiroidiene. Testele funcționale tiroidiene au fost incluse în programele de screening pentru nou-născuți începând cu mijlocul anilor 1970 și au facilitat depistarea timpurie și tratamentul nou-născuților cu HC, eliminând în mare măsură afectarea neurodezvoltării din cadrul hipotiroidismului ^{41,42}.

Screeningul tiroidian în România se adresează tuturor nou-născuților. Incidența hipotiroidismului neonatal în România se situează între 1/3.000 - 1/4.000 de nou-născuți ⁴³. Cea mai recentă comunicare provenită din cadru IOMC Alfred Rusescu - Alecsandrescu - București relatează în 2016 o incidență de 1/3.285, iar în 2017 - 1/ 4.131 ⁴⁴.

În ultimii 10 ani au apărut studii ce descriu o serie de biomarkeri specifici ai proliferării și migrării neuronale ⁴⁵. BDNF (brain-derived neurotrophic factor) sau *factorul neurotrofic derivat din creier*, LPA (lysophosphatidic acid) sau acidul lizofosfatidic și GDNF (growth-derived neurotrophic factor) sau factorul neurotrofic de creștere, considerați a fi parametri utili în evaluarea neurodezvoltării infantile ⁴⁵. O serie de studii susțin că BDNF în sângele cordonului ombilical prezintă variații semnificative în condiții speciale precum prematuritatea sau preeclampsie ^{46,47}. Iar date experimentale au identificat asocierea între BDNF și hipotiroidism, chiar la modele cu hipotiroidism subclinic ^{48,49}. Deasemenea sunt prezente studii ce evidențiază o relație invers proporțională între nivelul BDNF și TSH precum și între BDNF și stresul oxidativ în cursul sarcinii, sugerând astfel o scădere la nivelul hipocampusului și cerebelului a concentrației de BDNF și creșterea stresului oxidativ în timpul neurodezvoltării precoce ceea ce poate contribui la apariția de efecte adverse ale hipotiroidismului din cursul sarcinii asupra neurodezvoltării produsului de concepție ⁵⁰.

Un alt aspect a fost descris în urmă eliminării potențialelor cofactori în relația dintre hormoni tiroidieni și neurotrofine, acidul lizofosfatidic a fost selectat că un marker al semnalului intracelular implicat direct în vascularizația unității utero-placentare și interacțiunea imunologică materno-fetală. Alterarea mecanismului semnalului intracelular LPA dependent din cursul sarcinii poate fi implicate din punct de vedere etiologic în apariția complicațiilor obstetricale, precum eșecul de implantare, preeclampsie și nașterea prematură. Astfel nivelul LPA și al neurotrofinelor poate fi utilizat în scop de biomarkeri ai neurodezvoltării în stadiile precoce de viață, dar și în calitate de potențiali predictorii a tulburărilor sistemului nervos ^{51,52}.

Ghidul MS din România recomandă screeningul HC prin dozajul TSH-ului, valoarea patologică (cut-off -ul) stabilită fiind de peste 20 mUI/ml, fiind considerată a indica un posibil hipotiroidism congenital ⁴³.

Hipertiroidismul congenital

Risc crescut pentru dezvoltarea hipertiroidismului îl prezintă nou-născuții din mame cu diagnostic de boală Graves, din cauza pasajului transplacentar al anticorpilor stimulatori ai receptorului de TSH. Incidența hipertiroidismului neonatal variază între 2- 20% în diferite studii. Tabloul clinic este diferit și poate include gușă ce poate determina chiar compresie la nivelul traheei, tahicardie, greutate mică la naștere, hipertensiune, diaree, iritabilitate, apetit capricios și câștig scăzut în greutate ⁵³.

CAPITOLUL 4

Particularitățile screeningului tiroidian în sarcina

Cele mai frecvente afecțiuni tiroidiene: hipotiroidismul, hipertiroidismul și autoimunitatea tiroidiană prezintă o serie de complicații materno-fetale în cursul sarcinii, nașterii și postpartum. Deși incidența hipotiroidismului clinic manifest este mult redusă comparativ cu hipotiroidismul subclinic, scopul principal în susținerea screeningului universal se referă la depistarea precoce a hipotiroidismului subclinic și prevenția unui eventual hipotiroidism manifest.

Numeroase societăți și asociații de endocrinologie nu au ajuns la un consens cu privire la susținerea sau respingerea screeningului tiroidian universal în cursul sarcinii. Majoritatea ghidurilor de specialitate recomandă identificarea gravidelor cu risc crescut pentru dezvoltarea afecțiunilor tiroidiene în cursul sarcinii, în această categorie fiind incluse gravidele cu istoric de hipotiroidism sau hipertiroidism, prezenta gușii sau autoimunității tiroidiene. Alți factori de risc sunt vârsta peste 30 ani ⁵⁴, istoric de avort, naștere prematură sau infertilitate ⁵⁵, diabet zaharat sau alte boli autoimune ⁵⁶, istoric de chirurgie tiroidiană sau iradiere cervicală anterioară ^{57,58}, istoric familial de autoimunitate tiroidiană ⁵⁹, utilizarea de amiodaronă ⁶⁰, obezitate morbidă ⁶¹, utilizarea recentă de substanțe de contrast iodate, multiparitatea ⁶² și originea dintr-o zonă cu deficit iodat moderat sau sever ⁶³.

Statusul tiroidian se poate determina rapid cu teste hormonale serice disponibile, precum dozajul TSH, FT4 și ATPO. Atenția principală asupra eficienței screeningului tiroidian în sarcina este concentrată pe identificarea eficacității tratamentului în special în populația de femei însărcinate cu hipotiroidism subclinic. Identificarea și tratarea cu LT4 a hipotiroidismului subclinic sau autoimunității tiroidiene în scopul reducerii complicațiilor obstetricale și perinatale reprezintă unul din cele mai investigate aspecte legate de utilitatea screeningului tiroidian în sarcină.

Un alt aspect foarte important legat de utilitatea screeningului o reprezintă eficacitatea terapiei cu levotiroxină a gravidelor cu hipotiroidism subclinic în scopul prevenției și reducerii afectării dezvoltării neurocognitive a copiilor.

Screeningul universal versus screeningul cazurilor cu risc crescut de tiropatii

Un aspect important prezentat de ghidurile de diagnostic și tratament al bolilor tiroidiene în cursul sarcinii și postpartum în 2011 de către ATA ⁶⁴ și în 2012 de către Endocrine Society ⁶⁵ ce extind noțiunea de gravide cu risc crescut incluzând și femeile cu vârstă peste 30 ani. În consecință această definiție extinsă a gravidelor cu risc crescut a crescut numărul cazurilor în populațiile de gravide cu vârstă maternală crescută. Există date destule de controversate în cadrul diferitor societăți de specialitate internaționale privitor la adoptarea unui screening universal sau caz cu risc crescut pentru femeile însărcinate. Nu s-a ajuns la un consens între cele mai mari forumuri de specialitate. Astfel, susținătorii ai screeningului universal sunt 74% din membrii ATA, iar în cel mai recent ghid din 2014 al ETA (European Thyroid Association) membrii acestei societăți pledează pentru screeningul universal invocând beneficiile terapiei precoce în hipotiroidismul clinic manifest, dar și riscul de subdiagnostic a unui număr crescut de al gravidelor cu hipotiroidism subclinic ^{64, 66}. Cele mai mari studii de screening prospective au evaluat gravide cu vârstă gestațională cuprinsă între 10 și 15 săptămâni de sarcină ⁶⁴. Interpretarea statusului tiroidian funcțional utilizând doar screeningul cazurilor la risc poate subdiagnostica până la aprox. 30 - 40 % din disfuncțiile tiroidiene susțin o serie de studii ^{67,68}.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

CAPITOL 1

Motivația și obiectivele cercetării

Disfuncția tiroidiană la o categorie specifică a populației, mai exact la gravide, reprezintă o prioritate interdisciplinară atât a medicului obstetrician, medicului de familie și nu în ultimul rând al endocrinologului, netratate aceste afecțiuni sunt asociate cu riscuri semnificative materne și fetale. Identificarea precoce a afecțiunilor tiroidiene în sarcină este esențială în prevenția și tratamentul acestor tulburări, aspect ce poate fi realizat prin efectuarea unui screening tuturor gravidelor în primul trimestru de sarcină.

Deși zona Dobrogei, areal marin și perimarin suficient în iod, presupune un aport suficient de iod necesar prevenției dezvoltării cretinismului și a retardului mental secundar deficitului iodat, totuși există o serie de alți factori ce pot influența starea de sănătate a mamei, menținerea sarcinii și dezvoltarea fătului: elemente gusogene, fumatul, hipotiroidismul matern clinic manifest sau subclinic, hipotiroxinemia maternă și desigur prezența autoanticorpilor antitiroidieni materni.

Studii publicate referitoare la indicatorii statusului nutrițional iodat în regiunea perimarină a României sunt cele anterioare introducerii prin legislație a iodării universale a sării, astfel în 1991 mediana ioduriei în rândul copiilor de vârstă școlară a fost 107 mcg/l caracteristică unui aport iodat adecvat, iar în 1996 prevalența gușii în Dobrogea a fost de 12,8% valoare ce indică un deficit iodat ușor (indicator ce reflectă însă predominant istoricul de aport iodat al unei regiuni și nu statusul nutrițional iodat prezent)^{69,70}.

În prezent lipsesc datele statistice din zona marină și perimarină a României privind statusul iodat la femeile însărcinate, dar și al statusului funcțional și autoimun tiroidian, acestea fiind motivele elaborării prezentei teze de doctorat cu tema „**Statusul iodat și tiroidian funcțional la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice**”.

Principalele obiective ale cercetării sunt:

1. Aprecierea statusul iodat matern în zona perimarină prin evaluarea ioduriei materne cu determinarea gradelor de deficit iodat sau prezența excesului iodat
2. Analiza statusului funcțional și ecostructural tiroidian matern
3. Identificarea și monitorizarea disfuncțiilor tiroidiene materne din cursul sarcinii
4. Aprecierea statusul autoimun tiroidian matern și corelația cu patologia materno-fetală
5. Determinarea incidenței complicațiilor materno- fetale la gravidele cu disfuncții tiroidiene
6. Analiza asociației între statusul nutrițional iodat matern și patologia materno- fetală din cursul sarcinii sau patologia neonatală
7. Analiza asociației între statusul funcțional și morfologic matern și patologia materno- fetală din cursul sarcinii sau patologia neonatală
8. Analiza unor posibili factori de risc: fumatul, paritate.
9. Influența terapiei specifice substitutive tiroxinice în cazul disfuncției tiroidiene asupra evoluției sarcinii.

CAPITOL 2

Materiale și metodă

Materiale folosite :

- Studiul s-a desfășurat în locația Ambulatoriului de specialitate din cadrul Clinicii Gastromond- Regina Maria, Constanța și dotările din cabinetele de consultații sau compartimentul de Endocrinologie al Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța.

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

- laboratoarele de analize Regina Maria cu analizoarele corespunzătoare pentru determinările hormonale și laboratorul de iod din cadrul Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Alfred Rusescu” - București cu dotările corespunzătoare pentru determinările testelor urinare
- probe de sânge recoltate pentru dozajul hormonal de care personalul din laborator conform recomandărilor de recoltare al laboratoarelor Regina Maria, iar probe de urină din emisie spontană pentru dozajul ioduriei, pahare de unică folosință, recoltoare universale, pipetă, frigider, lada frigorifică.
- ecograf LOGIQ P7 - General Electric cu sondă liniară L6-12 pentru examinarea imagistică a tiroidei

Metodologie:

Lucrarea științifică prezentă reprezintă un studiu clinic prospectiv pe un număr de 82 de gravide în I sau al II trimestru de sarcină, originare din zona Dobrogei: județele Constanța, Tulcea. Studiul s-a desfășurat în intervalul 10.2018 - 12.2020. Datele clinice și paraclinice au fost colectate de către medicul specialist endocrinolog Scrinic Olesea, sub îndrumarea coordonatorului tezei de doctorat Prof.Univ.Dr. Circo Eduard. Lotul studiat de gravide a fost realizat în urma aplicării unor criterii de includere și excludere.

Criterii de includere: sarcina confirmată, origine și reședința în județele Constanța sau Tulcea și gravide în I sau II-lea trimestru de sarcină, consimțământ informat semnat.

Criterii de excludere: gravide ce nu au născut în România, gravide cu valori extreme ale ioduriei peste 800 mcg/ml și absența consimțământului informat

Numărul de femei însărcinate incluse la debutul studiului a fost de 82, 2 gravide excluse deoarece au prezentat valori extreme > 800 mcg/ml (probe ce sugerau o contaminare cu iod), la reevaluarea postpartum încă 6 gravide au fost excluse deoarece nu au născut pe teritoriul României. La finalul studiului un număr de 74 de gravide au fost eligibile conform criteriilor de includere și excludere.

Studiul a primit avizul Comisiei de Bioetică a Universității „Ovidius” Constanța, precum și avizul Comisiei de etică pentru avizarea studiilor clinice și a lucrărilor de cercetare din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență „Sf.Apostol Andrei” Constanța.

1. Includerea în studiu - prima vizită a cuprins următoarele:

- descrierea studiului, obținerea acordului și semnarea consimțământului informat
- **anamneză, examen clinic endocrin** (prezenței gușii), **examen paraclinic:**
 - dozaj hormonal tiroidian: TSH, FT4, ATPO, ATG
 - dozajul iodului urinar din proba spontană, creatinină urinară și raportul dintre cele 2 analize
 - evaluarea imagistică a tiroidei

2. Reevaluarea prenatală a gravidelor în ultimul trimestru a inclus:

- prezența patologiei gestaționale și materno-fetale prenatale
- monitorizarea gravidelor cu tiropatii diagnosticate anterior sarcinii sau în cursul sarcinii, ajustarea terapiei de substituție tiroxinică

3. Reevaluarea postpartum:

- prezența patologiei perinatale și neonatale, particularitățile nașterii, parametrii neonatali
- determinarea statusului funcțional tiroidian al nou-născuților prin determinarea TSH-ului neonatal

Datele cercetării au fost introduse într-o bază de date Excel MS 2010 și apoi analizate și cu ajutorul programului de prelucrare statistică IBM SPSS Statistics 23. Procedurile utilizate au fost: statistici descriptive, grafice, teste statistice neparametrice - adresate variabilelor categoriale (testul χ^2 al asociației) și datelor ordinale sau adresate variabilelor numerice atunci când nu este satisfăcută condiția de normalitate (Testul Mann-Whitney U, Testul medianei, Testul Kruskal-Wallis).

CAPITOL 3

Rezultatele cercetării

3.1. Caracteristicile generale ale grupului de studiului

Caracteristicile de baza ale studiului	
Nr. cazuri	74
Media vârstei, ani (dev.std.)	29,9 (+/- 4,54)
Mediana vârstei gestaționale la includere (săptămâni)	11 (8, 13)
Sarcini multiple , n (%)	42 (56,7 %)
Mediu de proveniență: - urban - rural	56 (75,6) 18 (24,3)
IMC (kg/m2) (IQR)	23,21 (20,44 - 27,11)
Fumătoare, n (%)	30 (40,5)
Antecedente heredo-colaterale de tiropatii, n (%)	29 (39,1)
Antecedente personale patologice de tiropatii	21 (30,4)
Consum sare iodată, n (%)	61 (82, 43)
Consum suplimente cu iod (> 150 mcg/zi) , n (%)	25 (33,7)
Sarcini finalizate, n (%)	69 (93,2)

3.2. Determinarea indicatorilor statusului iodat matern

1. Analiza mediane concentrației iodului urinar (CIU) și raportului ioduriei ajustată la creatinina urinară (raport CIU/CrU)

	CIU, mediana (IQR)	CrU, mediana (IQR)	CIU/CrU, mediana (IQR)
Total , n=74	133.03 (69.1, 204.6)	0.98 (0.516, 1.430)	152.83 (102.55, 211.21)

3.2.1. Determinarea aportului iodat bazat pe CIU și raportului CIU/CrU

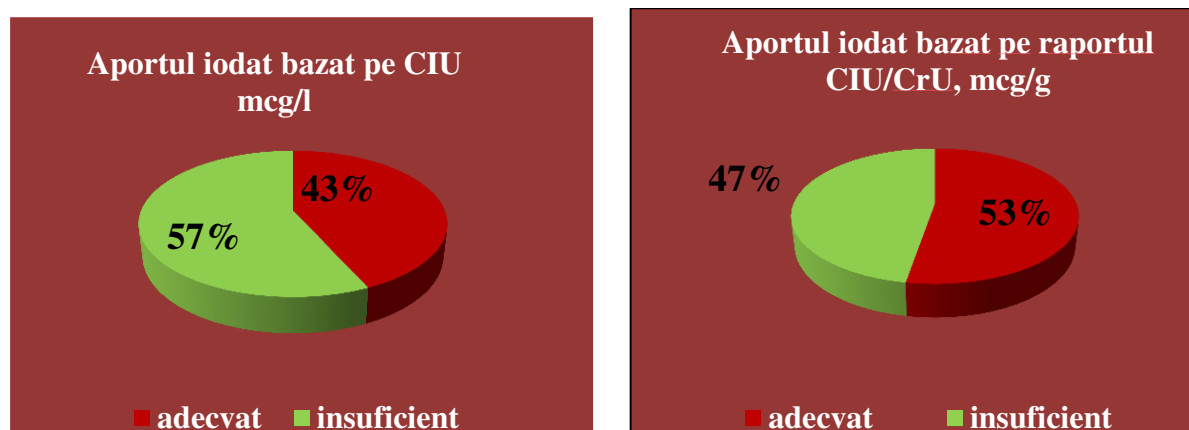


Figura nr. 58 și 60 - Reprezentare tip pie pentru variabila aportul iodat bazat pe valoarea concentrației iodului urinar și a raportului concentrației iodului urinar la creatinina urinară.

Aportul iodat adecvat se caracterizează prin valoarea iodului urinar > 150 mcg/l și insuficient < 150 mcg/l

3.2.2. Distribuția lotului pe intervale de valori ale CIU și raportului CIU/CrU cu aprecierea gradelor deficitului iodat

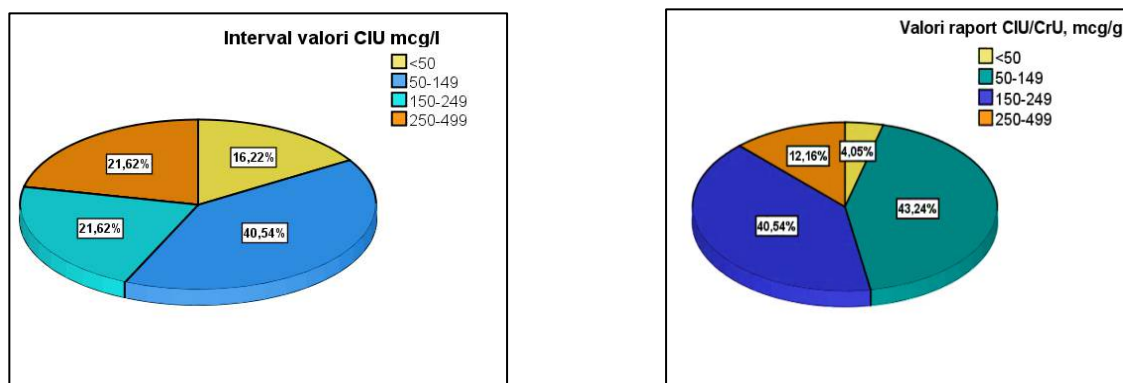


Figura nr. 64, 66 - Reprezentare tip pie pentru intervalul de valori CIU (mcg/l) și raport CIU/CrU mcg/g

3.2.3. Prevalența gușii materne – indicator clinic al statusului iodat

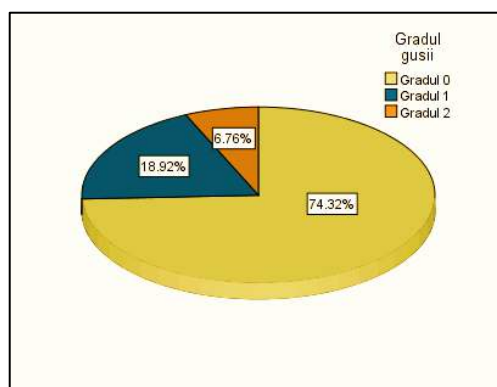


Figura nr. 130 - Reprezentare tip pentru variabilă prezența gușii la includerea în studiu

3.2.4. Determinarea TSH-ului neonatal și gradelor de severitate ale deficitului iodat

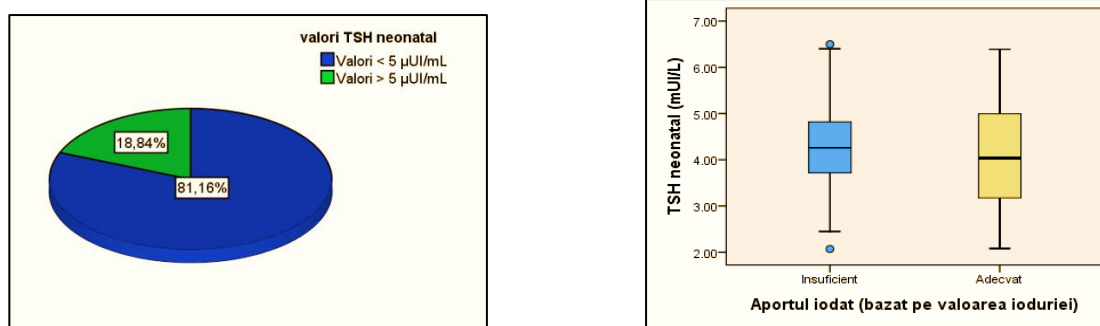


Figura nr. 68 - Reprezentare tip pie pentru variabila gradul de severitate a deficitului iodat bazat pe valoarea TSH-ului neonatal

Figura nr. 102 – Reprezentare grafică Box-Plot pentru variabilă TSH neonatal în funcție de aportului iodat bazat pe CIU

Valorile mediane ale TSH-ului neonatal au fost de 4,17 mUI/L (IQR: 3,54 și 4,84 mUI/L). Am identificat o diferență între valorile mediane ale TSH-ului în raport cu aportul iodat matern insuficient și adecvat 4,26 mUI/L versus 4,03 mUI/L, deși nesemnificativă statistic ($p = 0.540$).

3.2.5. Distribuția gravidelor din studiu în funcție de modalitatea de consum iodat

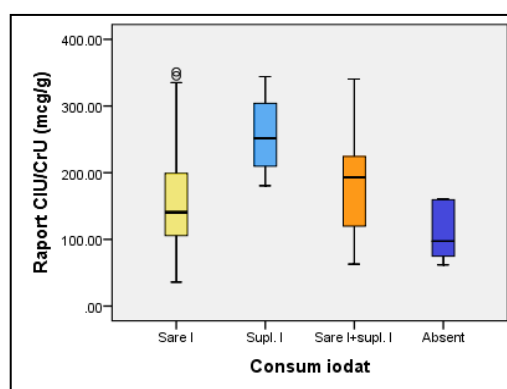
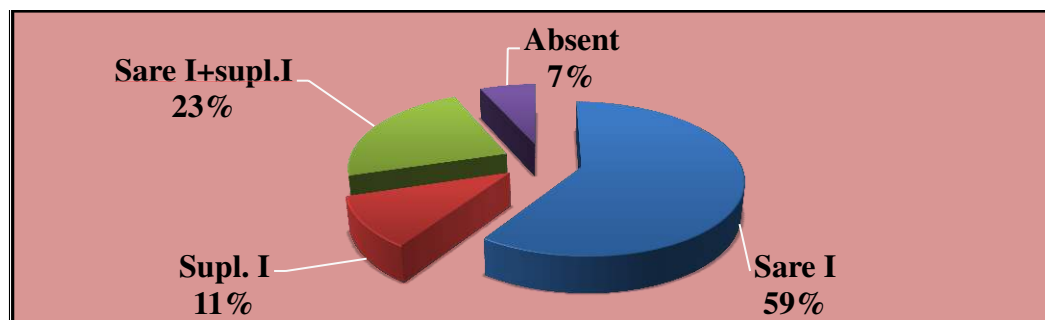
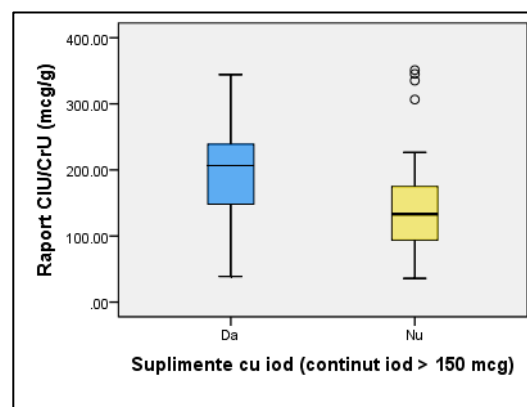
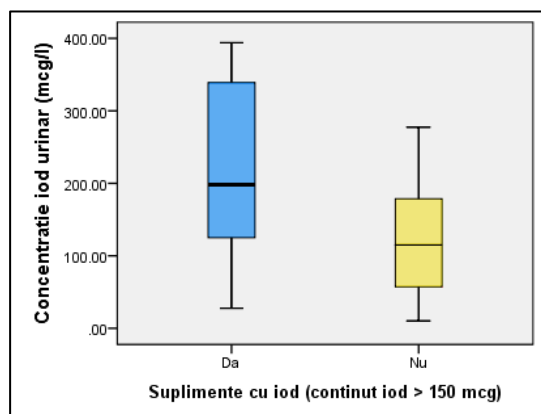


Figura nr. 85 - Reprezentare grafică Box-Plot pentru variabilă raportului CIU/CrU (mcg/l) în funcție de modalitatea de consum iodat a gravidelor

3.2.6. Statusul iodat bazat pe CIU si raportul CIU/CrU în funcție de consumul de suplimente iodate

	CIU, mediana (IQR)	CrU, mediana (IQR)	raport CIU/CrU, mediana (IQR)
Total , n=74	133.03 (69.1, 204.6)	0.98 (0.516, 1.430)	152.83 (102.55, 211.21)
Gravide cu suplimente iodate, n= 25	198.100	0,97	206.520
Gravide fără suplimente iodate, n=49	115.000	0,99	133.020
p	0,014*	0,02*	0,049*



Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

Figura nr. 74 și 85 - Reprezentare grafică Box-Plot pentru variabila Concentrație iod urinar (mcg/l) și raportul CIU/CrU în funcție de consumul de suplimente iodate

3.3. Analiza statusului funcțional și ecostructural tiroidian matern

3.3.1. Distribuția valorilor concentrațiilor serice hormonale tiroidiene pentru gravide la includerea în studiu:

	TSH (mUI/ml)	FT4 (pmol/L)	ATPO (UI/L)	ATG (UI/L)
Medie	3.239	15.075	64.162	58.651
Mediana	2.140	14.865	17.450	57.500
Deviatie standard	3.173	3.917	10.559	50.267

3.3.2. Analiza statusului funcțional matern la includerea în studiu

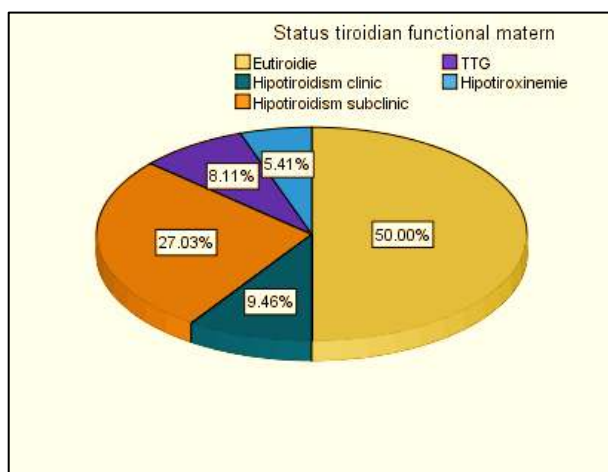


Figura nr. 134 - Distribuția gravidelor în funcție de statusul funcțional tiroidian matern

3.3.3. Stabilirea asociației între gradul de parturiție al gravidelor la includerea în studiu și micronodulii tiroidieni

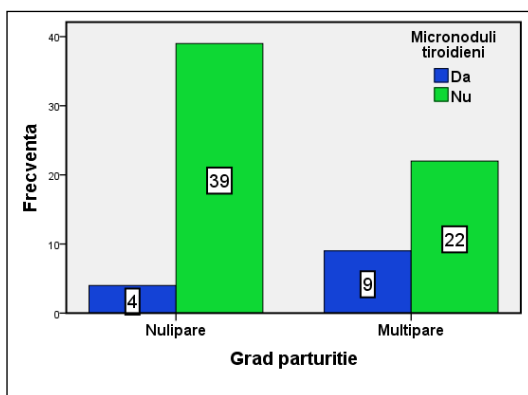


Figura nr. 126 – Reprezentare grafică tip coloană a variabilelor categoricale grad de parturiție a gravidelor și prezența micronodulilor tiroidieni

3.3.4. Valorile mediane ale TSH-ului matern în funcție de intervalul de valori a CIU mcg/l

Mediana TSH -ului pentru gravidele cu deficit iodat sever (iodurie < 50 mcg/l) au fost de 4,170 mUI/ml, deficit iodat moderat (iodurie între 50 -149 mcg/l) - 2,20 mUI/ml, gravidele cu aport iodat adecvat (iodurie 150-249 mcg/l) - 1,82 mUI/ml, iar gravidele cu aport iodat mai decât adecvat (250-499 mcg/l) au avut o mediana de 2,11 mUI/ml.

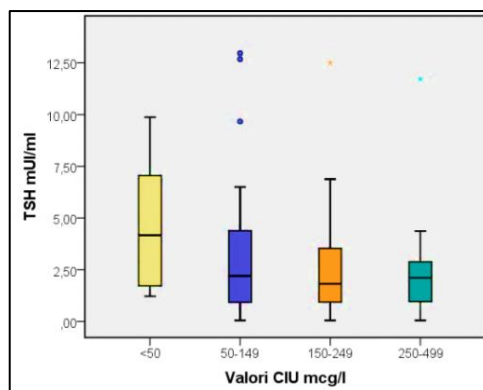


Figura nr. 154 - Reprezentare grafică Box-Plot pentru variabilă TSH în funcție de intervalul de valori a CIU mcg/l

3.3.5. Analiza patologiei tiroidiene intranatale

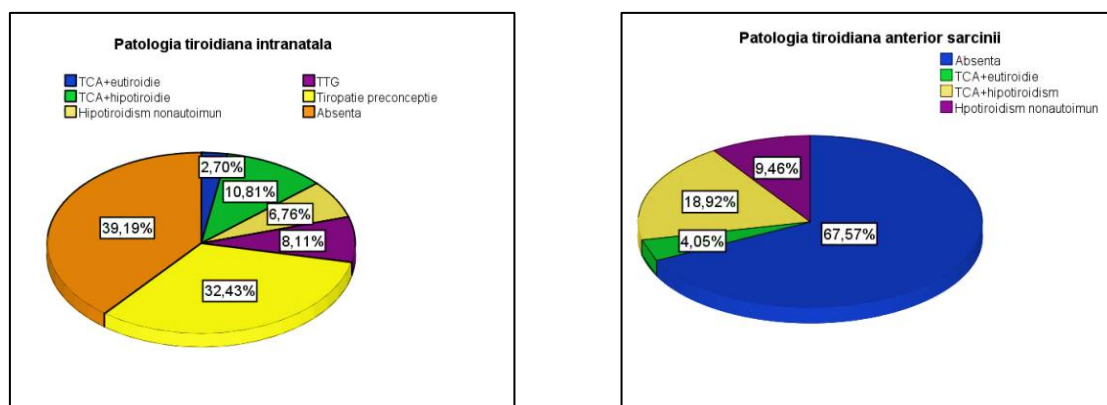


Figura nr. 136 si 137 - Reprezentare tip pie pentru variabilă Patologia tiroidiană diagnosticata în cursul sarcinii si anterior sarcinii

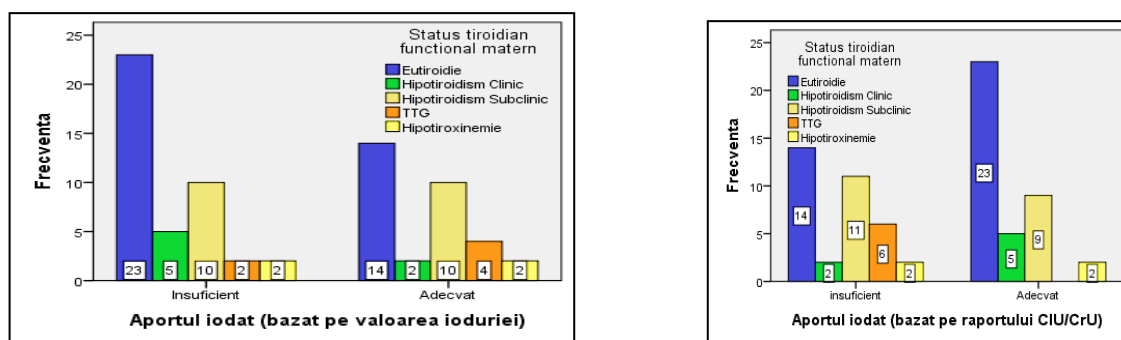


Figura nr. 98 si 112 – Reprezentare grafică tip coloană a variabilelor categoricale aportul iodat bazat pe iodurie si raportul ioduriei la creatinina urinara și status tiroidian funcțional matern

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

3.4. Analiza statusului imun tiroidian matern

Prevalența tiroiditei cronice autoimune în rândul gravidelor din studiu a fost de **36 %** din care 23 % diagnosticate anterior sarcinii și 13 % în cursul sarcinii. Am analizat variația valorilor mediane ale ATPO și ATG în raport cu concentrația iodului urinar, volumul tiroidian și parametrii neonatali și cu aportul iodat, gradele de deficit iodat, modalitatea de aport iodat, consumul de suplimente iodate, statusul tiroidian funcțional și modificările ecostructurale. Disfuncția tiroidiană predominantă a gravidelor cu tiroidita cronică autoimună a fost hipotiroidismului subclinic (17,6%) și hipotiroidismului clinic manifest (5,4%).

3.4.1. Prevalența disfuncției tiroidiene pentru gravidele cu tiroidita cronică autoimună

		ATPO/ATG pozitivi		Total
		Da	Nu	
Status funcțional tiroidian	Eutiroidie	9,5%	40,5%	50,0%
	Hipotiroidism clinic	5,4%	4,1%	9,5%
	Hipotiroidism subclinic	17,6%	9,5%	27,0%
	TTG	1,4%	6,8%	8,1%
	Hipotiroidism	2,7%	2,7%	5,4%
Total		36,5%	63,5%	100,0%

Testul χ^2 al asociației : $\chi^2_{\text{calc}} = 14,565$, $df = 4$, $p = 0.006 < \alpha = 0.05$, gravidele cu hipotiroidism subclinic având cea mai mare contribuție la rezultatul obținut.

3.4.2. Analiza comparativă între valorile mediane ale CIU și raportului CIU/CrU pentru gravidele cu și fără Tiroidita cronică autoimună

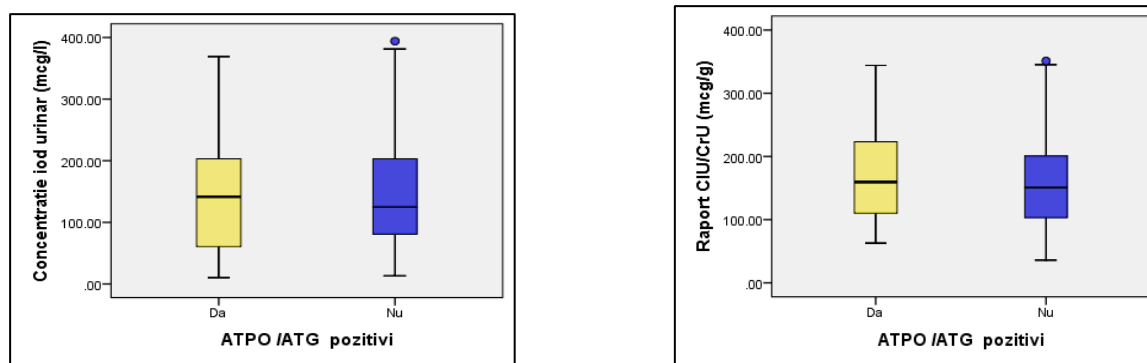


Figura nr. 214 și 215 – Reprezentare grafică Box-Plot pentru variabilă Concentrație iod urinar (mcg/l) și raportul CIU/CrU distribuit în funcție de ATPO/ATG pozitivi

Am identificat diferență între CIU pentru gravidele cu și fără TCA (141,4 mcg/l versus 124,9 mcg/l), însă fără semnificație statistică ($p = 0.629$), aceeași diferență fiind regăsită și pentru raportul CIU/CrU (159,48 mcg/g versus 150,82 mcg/g), de asemenea fără semnificație statistică între valorile mediane ($p = 1.000$).

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

3.4. 3. Distribuția gravidelor pe baza ATPO/ATG pozitivi în funcție intervalul de valori a CIU mcg/l

			ATPO/ATG pozitivi		Total
			Da	Nu	
Valori CIU (mcg/l)	<50	Frecvență (%)	8 (10,8%)	7(9,5%)	15(20,3%)
	50-149	Frecvență (%)	5(6,8%)	24(32,4%)	29(39,2%)
	150-249	Frecvență (%)	5(6,8%)	7(9,5%)	12(16,2%)
	250-499	Frecvență (%)	9(12,2%)	9(12,2%)	18(24,3%)
Total		Frecvență (%)	27 (36,5%)	47(63,5%)	74(100,0%)

Testul χ^2 al asociatei: $\chi^2_{\text{calc}} = 8.029$, $df = 3$, $p = 0.045 < \alpha = 0.05$.

3.5. Evaluarea patologiei materno-fetale și neonatale

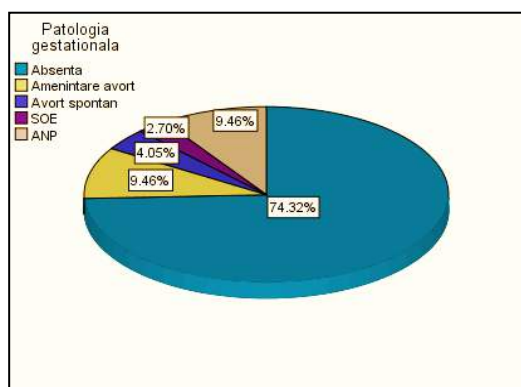


Figura nr. 226 - Reprezentare tip pie pentru variabila patologia gestațională

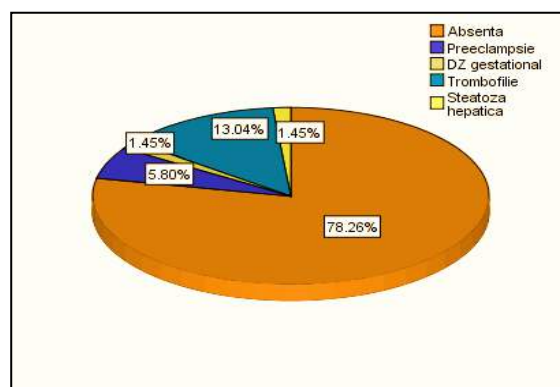


Figura nr. 228 - Reprezentare tip pie pentru variabilă patologie obstetricală prenatală

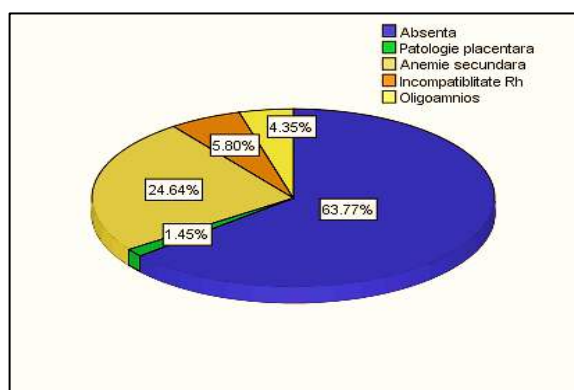


Figura nr. 230 - Reprezentare tip pie pentru variabilă patologie obstetricală perinatală

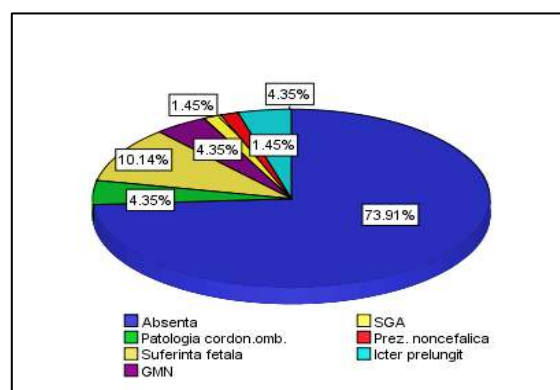
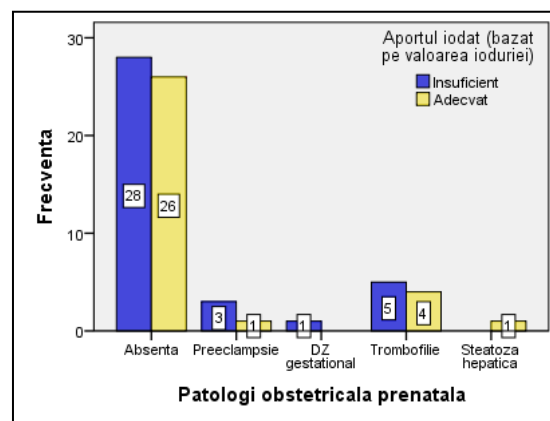
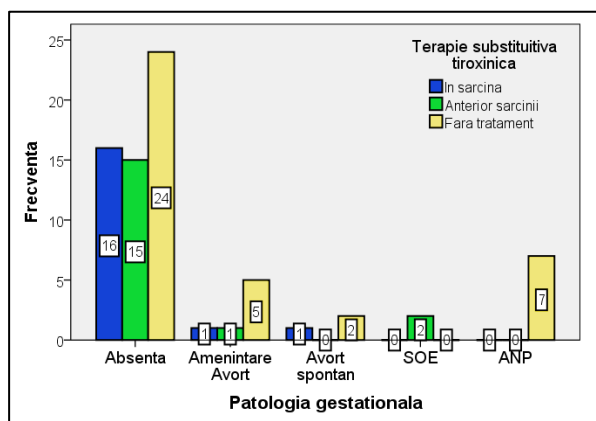
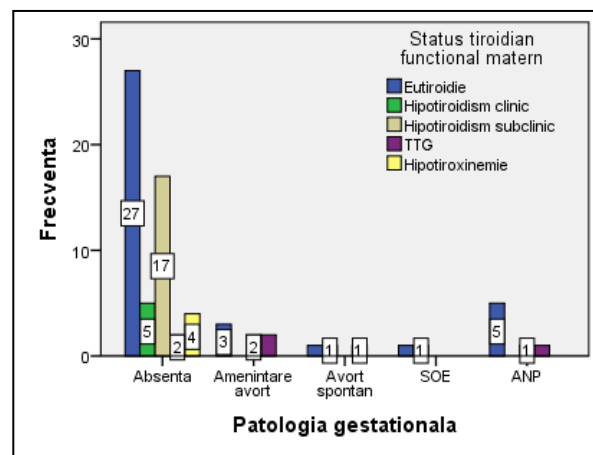
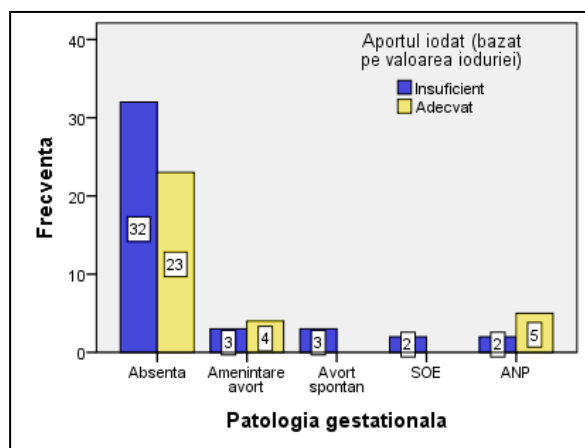


Figura nr. 232 - Reprezentare tip coloana pentru variabilă patologia neonatală

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

3.5.1. Am analizat asociatia patologiei gestionale, peri/prenatale și neonatale în raport cu statusul tiroidian funcțional matern, aportul iodat bazat pe iodurie, prezenta autoanticorpilor antitiroidieni și administrarea terapiei substitutive tiroxinice.



3.5.2. Determinarea concentrației iodului urinar în funcție de patologia gestațională

	Concentrație iod urinar (mcg/l)				
	Patologia gestațională				
	Absenta	Amenințare de avort	Avort spontan	Sarcina oprita în evoluție	Amenințare de naștere prematură
N	55	7	3	2	7
Mediana	124,63	225,90	83,070	91,10	149,70
p	0,342				

Valoarea cea mai scăzută a CIU caracteristica unui aport iodat insuficient cu deficit iodat moderat, a fost înregistrată în categoria gravidelor cu avort spontan, urmată de gravidele cu sarcini oprite în evoluție.

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

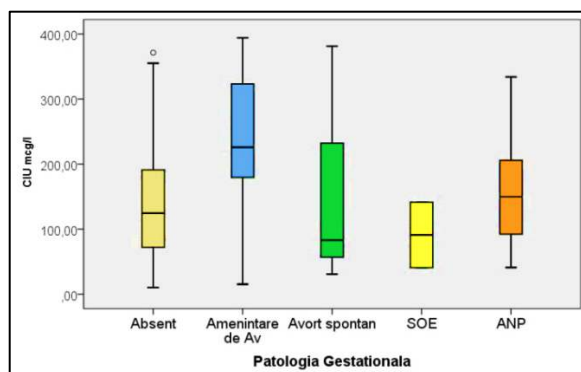


Figura nr. 245 – Reprezentare grafică Box-Plot pentru variabilă Concentrație iod urinar (mcg/l) distribuită în funcție de patologia gestațională

3.5.3. Screeningul tiroidian al gravidelor din studiu

Analiză comparativă între screeningul universal și cel țintit pentru diagnosticul tiropatiilor din cursul sarcinii

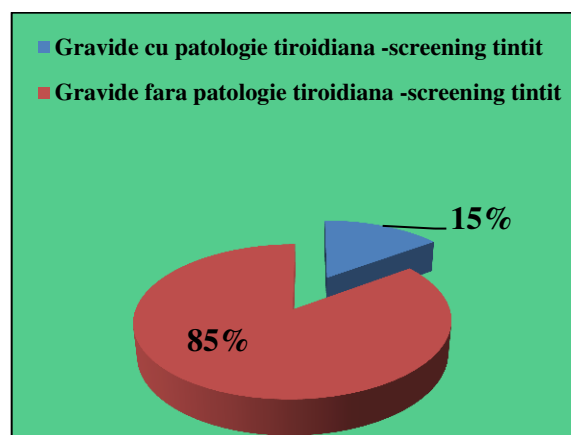
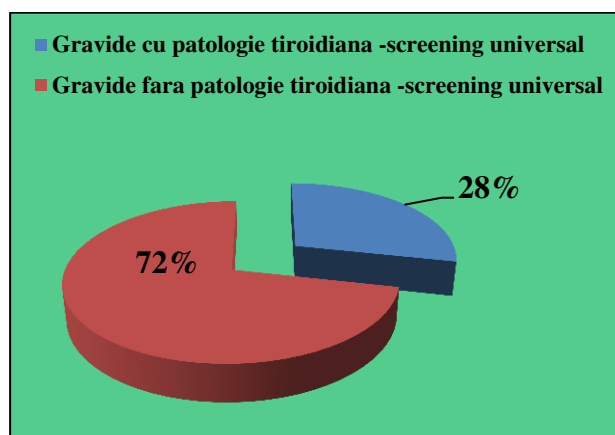


Figura nr. 252 și Figura nr. 253 - Reprezentare tip coloană și pie între analiză comparativă a screeningului universal versus screening țintit

Patologia tiroidiană diagnosticată în sarcină pentru toate cele 74 de gravide a fost de 21 cazuri (28,38%) - în cazul screeningului universal.

În cazul screeningului țintit conform recomandărilor ghidului de specialitate am identificat din 74 de gravide - 47 de cazuri cu cel puțin un factor de risc, iar din acest grup am identificat 11 cazuri de tiropatii, reprezentând 14,86 % din numărul total de gravide.

Capitol 4

Interpretarea rezultatelor și discuții

Motivația care a stat la baza acestui studiu a pornit din lipsa unor informații și date referitoare la statusul nutrițional iodat al femeilor însărcinate ce provin din zone fără deficit iodat și anume zona perimarină a României, regiunea Dobrogei în care sunt incluse județele Constanța și Tulcea. Studii populaționale la nivel național au prezentat o serie de rezultate din regiunile considerate endemice pentru deficitul de iod, majoritatea fiind desfășurate pe gravide în ultimul trimestru de sarcină.

Deasemenea spectrul tiropatiilor în zonele suficiente în iod sunt caracterizate de prevalența afecțiunilor tiroidiene autoimune, iar în condițiile de sarcină prezintă un interes crescut pentru endocrinolog deoarece necesită o monitorizare periodică cu inițierea sau ajustarea terapiei

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

corespunzătoare. Deși regiunea Dobrogei este caracterizată ca zona nonendemică pentru deficitul de iod, aportul iodat în condiții de nevoi crescute de iod, precum este sarcină, poate prezenta o serie de variabilități în funcție de numeroși factori asociați. Utilizarea sării iodate sau neiodate, a suplimentelor cu conținut iodat, consumul de alimente de origine marină sunt doar câteva din elementele ce pot influența statusul nutrițional iodat.

Originalitatea studiului prezent poate fi considerat faptul că este singurul studiu din ultimii 25 de ani ce efectuează o evaluare a statusului iodat al gravidelor la debutul sarcinii din zona perimarină a României, dar și depistarea unui deficit iodat în rândul gravidelor originare din Dobrogea, un areal recunoscut ca fiind fără deficit de iod.

Elemente limitative: valori serice hormonale neadaptate de către toate laboratoarele trimestru specific, lipsa informațiilor despre statusul iodat al gravidelor anterior sarcinii.

4.1. Caracteristicile generale ale lotului de studiu - date demografice, antecedente, modalitatea de aport iodat, parametrii materni și neonatali

Din totalitatea gravidelor din studiu au afirmat că **consumă sare iodată** doar **82,4%**, restul de 17,5% nu consumă sare deloc sau doar sare neiodată. Deși indicatorul eficienței programelor de prevenție a tulburărilor prin deficit iodat recomandat de OMS este utilizarea în peste 90% din gospodăria a sării iodate¹³.

Ponderea gravidelor din lotul studiat ce au utilizat suplimente cu iod (150 mcg/zi) a fost de **33,8%** (25 de cazuri). Conform ghidurilor societăților internaționale de specialitate aportul zilnic de iod în sarcina trebuie să crească la 250 mcg, astfel se recomandă administrarea suplimentelor prenatale cu conținut iodat între 150 și 200 mcg/zilnic atât în zonele iod-deficitare cât și în cele iod-suficiente^{3,5}.

Din totalul de 74 de gravide ce au intrat în studiu au finalizat sarcina **69 de gravide**, deoarece în 5 cazuri sarcina s-a fost întrerupt prin avort spontan - 3 cazuri (2 cazuri în I-trimestru și 1 caz în II-lea trimestru) și 2 cazuri de sarcini oprite în evoluție toate în primul trimestru.

4.2. Determinarea indicatorilor statusului iodat

Mediana concentrației iodului urinar pentru întregul lot studiat de 74 de gravid, a fost de **133.03 mcg/l** (IQR: 69,11; 204,65 mcg/l), valoare caracteristică unui **aport iodat insuficient**. Valori obținute fiind similare cu cel mai recent studiu național din 2016-2017 pe o populație de 665 de femei însărcinate, însă originare din zone endemice ale României cu o mediană a ioduriei de **116 mcg/l** specifică aportului insuficient de iod⁵.

Deasemenea regăsim un aport iodat insuficient cu predominanța unui deficit iodat moderat se regăsește în cel mai amplu studiu desfășurat în 2005 de către IOMC și UNICEF Romania la nivel național (mediană a CIU de **73 μg/l**)²⁵.

Însa populația generală a României se caracterizează conform medianei iodurie la copiii de vârstă școlară print-un aport iodat adecvat conform datelor recente din **2020** din rețeaua globală a iodului - IGN (Iodine Global Network) (mediană a CIU la copiii de vârstă școlară de **255 mcg/l**)^{28,29}. O serie de studii au susținut faptul că CIU la copii de vârstă școlară nu poate fi utilizată pentru a defini statusul iodat în sarcină, sugerând că și în regiunile geografice iod-suficiente se recomandă o suplimentare iodată adițională în sarcină și pe durata alăptării⁷¹.

Creșterea ratei de filtrare glomerulară în cursul sarcinii cu aproximativ 50% și a volumului urinar/24 h, va fi asociată și cu creșterea excreției renale de iod, **indicator al statusului nutrițional iodat** mai optim în condiții de sarcină, minimalizând variațiile cauzate de diferențele volumului și diluției urinare, este raportul între concentrația iodului urinar și creatinina urinară (**raport CIU/CrU**)^{72,73,74}. În studiu prezent **raportul medianei CIU/CrU** a fost de **152.83 mcg/g** (IQR: 102.55, 211.21), depășind astfel foarte puțin nivelul de referință de 150 mcg/g caracteristic unui **aport iodat adecvat** pentru femeile însărcinate.

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

Aportul iodat bazat pe valoarea CIU a identificat 56,7% din cazuri cu aport insuficient și 43,2% cu aport adecvat. Aportul iodat bazat pe **raportul CIU/CrU** a identificat doar 47,3% din gravide cu aport insuficient și 52,7 % cu aport adecvat. Astfel că evaluarea bazată doar pe CIU relevă o prevalență mai mare cu **9,4%** față de evaluarea bazată de raportul CIU/CrU a aportului iodat insuficient, supraestimând deficitul iodat în sarcina.

Distribuția gravidelor în funcție de intervalul de valori ale CIU cu determinarea gradelor de severitate a deficitului iodat a identificat *deficit iodat sever* (mediane CIU sub 50 mcg/l) în **16,2 %** din cazuri, *deficit iodat moderat* (mediană CIU între 50 - 149 mcg/l) au prezentat **40,5 %** din cazuri, restul de gravide au avut un *aport iodat adecvat* (mediană CIU între 150 - 249 mcg/l) fiind prezent în **21,6%** din cazuri, iar un *aport iodat mai mult decât adecvat* (mediane CIU între 250 - 499 mcg/l) a fost identificat în **21,62 %**.

Rezultate mult diferite au fost prezentate în 2016 în studiul realizat de Ursu și col. ⁷ pe un lot de 118 gravide din zone endemice și nonendemice în care deficit iodat sever au avut doar 1,7% în cazuri, iar deficit iodat moderat a fost descris în doar 28 %, însă toate au fost evaluate în ultimul trimestru de sarcină comparativ cu studiul prezent realizat în primele 2 trimestre de sarcină.

Distribuția similară a gravidelor în funcție de intervalul de valori pentru raportul CIU/CrU a prezentat diferențe și anume un procent de doar **4,1%** au avut un *deficit sever de iod* (<50 mcg/g), **43,2 %** din gravide au avut un *deficit iodat moderat*, iar *aport iodat adecvat* și *mai mult decât adecvat* au prezentat **40,5 %** și respectiv **12,2%** din cazuri.

Evaluarea TSH-ului neonatal la cei 69 de nou-născuți a relevat o medie de **4,26 mUI/l** cu intervalul intercuartilic între 3,54 - 4,84 mUI/l. Din totalul de 69 de nou-născuți doar 13 au prezentat valori ale TSH -ului peste 5 mUI/l, această prevalență de **18,8%** reprezentând un *deficit iodat ușor* al regiunii. Totuși TSH -ul neonatal reprezintă mai mult expresia statusului nutrițional din cursul sarcinii, fiind perioada cu cel mai mare necesar de iod și hormoni tiroidieni, astfel pot exista diferențe cu mediană ioduriei la copii de vârstă școlară ce reflectă mai fidel statusul iodat al populației generale ¹³.

Evaluarea gradului gușii la momentul includerii în studiu a gravidelor a relevat o prevalență de **25,68 %** caracteristică pentru un deficit iodat moderat, însă acesta nu reprezintă expresia aportului iodat recent, fiind un indicator ce reflectă istoricului de consum iodat pe termen îndelungat, iar sarcina la acestei femei fiind un stimul suplimentar al gușogenezei.

4.3. Analiza asocierii și distribuției CIU și a raportului CIU/CrU în funcție de variabilele studiate

În cazul analizei modalității aportului iodat în funcție de **raportul CIU/CrU** am constatat o diferență semnificativă statistică în distribuția mediane în categoriile analizate (**p = 0.049**). Valorile cele mai crescute ale mediane raportului CIU/CrU au fost înregistrate în cazul gravidelor cu aport iodat prin suplimente iodate (228 mcg/g) și cele cu consum de sare iodată și suplimente cu iod (197,7 mcg/g) specifice unui aport iodat adecvat, iar cea mai mică valoarea s-a înregistrat în cazul gravidelor ce consumă sare neiodată și nu utilizează suplimente iodate (**103,8 mcg/g** - aport iodat insuficient).

Determinarea CIU în funcție de **consumul de suplimente iodate** a constatat o valoare pentru gravidele ce consumă suplimente iodate de **198,1 mcg/l** (specifică *aportui iodat adecvat*) comparativ cu gravidele ce nu consumă suplimente iodate ce au avut o valoare mult scăzută a CIU - **115 mcg/l** (corespunzătoare unui *aport iodat insuficient*), cu o diferență semnificativă statistică atât a distribuției mediane CIU între gravidele cu și fără suplimente iodate (**p=0.001**) cât și între valorile mediane (**p=0.014**). Rezultate similare am regăsit și pentru raportul CIU/CrU gravidelor cu și fără suplimente iodate (206,5 mcg/g versus 133 mcg/g),cu diferențe semnificative statistice între valorile mediane (**p=0.049**), precum și în cazul distribuției valorilor raportului CIU/CrU (**p=0.005**).

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

Valorile medianei CIU pentru gravidele ce nu au finalizat sarcina au fost de **82,1 mcg/l** corespunzător unui *aport iodat insuficient* și **deficit iodat moderat**. Restul de 69 de gravide ce au finalizat sarcina au prezentat o mediană de 141,2 mcg/l corespunzător deasemenea unui aport insuficient, însă valori mai apropiate de limita inferioară a nivelului de aport iodat adecvat (150 mcg/l).

4.4. Analiza aportului nutrițional iodat

Am constatat o asocierie în urmă analizei statistice între aportul iodat baza pe CIU și gravidele ce au consumat suplimente iodate în cursul sarcinii (**p < 0.001**). Utilizarea de suplimente iodate fiind responsabilă de aportul iodat adecvat al gravidelor (**Reziduu Standard = 2.2**). Aceeași asocierie semnificativă a fost prezența și între aportul iodat bazat pe raportul CIU/CrU și gravidele cu consum de suplimente iodate (**p = 0.018**).

Analiză asocierii între aportul iodat (bazat pe CIU) și sarcinile finalizate a evidențiat o asocierie semnificativă statistică (**p = 0.043**) între gravidele cu aport iodat insuficient și sarcini nefinalizate, iododeficienta fiind un factor de risc pentru avortul spontan și recurent ⁵.

4.5. Analiza statusului funcțional și ecostructural tiroidian matern

Valori ușor crescute ale medianei TSH -ului au prezentat gravidele ce nu au finalizat sarcina, fiind gravidele cu avort sau sarcina oprită în evoluție comparativ cu gravidele ce au finalizat sarcina (2,87 versus 2.12 μ UI/mL), însă fără diferențe semnificative statistice (**p = 1,000**), știind că hipotiroidismul clinic manifest și subclinic se asociază cu un risc crescut de avort și sarcini oprite în evoluție ^{75,76}. Recomandarea de inițiere a tratamentului tiroxinic în sarcină a fost pentru 18 gravide ce au avut mediana TSH-ului de **5,07 μ UI/mL**, iar pentru gravidele aflate deja în tratament substitutiv tiroxinic și au necesitat ajustarea dozei valoarea mediană a TSH-ului a fost de 3,53 μ UI/mL, cu o diferență semnificativ statistică în distribuția valorilor mediane între categoriile analizate (**p = 0,001**). Statusul tiroidian funcțional matern al gravidelor la includerea în studiu a fost: hipotiroidism clinic manifest - 9,49%, hipotiroidism subclinic - 27,03 %, TTG -8,11%, iar hipotiroxinemie izolată în 5,41%.

Atât ghidul ATA⁵ cât și cel al Endocrine Society³ prezintă o incidența a hipotiroidismul clinic manifest (HCM) între 0.3%- 0,5%, iar hipotiroidism subclinic (HSC) între 2 - 3%, valori mai scăzute față de rezultatele obținute în studiul prezent.

Analiză statistică între TSH și ATPO a relevat o corelație slab pozitivă între valorile celor două variabile (**p=0.001**, coeficientul Spearman $\rho = 0.375$), nu același rezultat a fost obținut cu valoarea ATG (**p = 0.6411**, coeficientul Spearman $\rho = 0,055$).

Evaluarea morfologică tiroidiană a gravidelor incluse în studiu a identificat o predominanță a hipoecogenității (40,54%) și a ecostructurii neomogene (58,11%). În urma analizei statistice am constatat o predominanță semnificativă statistică a hipo și hiperecogenității în I trimestru de sarcină comparativ cu trimestrul II (**p = 0.034**).

Asocierea între paritate și prezența de formațiuni nodulare a fost una semnificativă statistic (**p = 0.028**) privind incidența mai mare a micronodulilor la gravidele multipare comparativ cu gravidele nulipare (12,2 % versus 5,4 %).

Deși valorile mediane ale volumului tiroidian au fost mai scăzute în I trimestru comparativ cu al II-trimestru (6,93 versus 7, 80 ml), totuși nu au existat diferențe semnificative statistic între mediane (**p = 0.690**). Atât gușa și volumul tiroidian se consideră un indicator al deficitului iodat în populația generală, aspect ce prezintă particularități în populația de femei însărcinate, ce prezintă și un proces de gușogeneză adaptativ unui necesar crescut de hormoni tiroidieni în sarcină în special pentru funcția adecvată trofoblastică a placentei ⁷⁷.

Gravidele fumătoare au avut un nivel ușor crescut al TSH -ului, dar fără diferențe semnificative față de gravidele nefumătoare (**p = 0.813**), fumatul fiind un factor de risc pentru dezvoltarea bolii și

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

oftalmopatiei Graves, deasemenea există o asociere între tiroidita Hashimoto, disfuncția tiroidiană postpartum și fumat.

Patologia tiroidiană diagnosticată în cursul sarcinii a fost înregistrată în 21 de cazuri (**28,3%**) cu predominanța *tiroiditei cronice autoimune* (**13,5%**) ce au asociat *eutiroidie* în **2,7%** și *hipotiroidism* în **10,8%** din cazuri, *hipotiroidism non-autoimun* au prezentat **6,76%** din cazuri, iar *TTG* în **8,11%** din totalul cazurilor studiate.

Evaluarea patologiei tiroidiene anterior sarcinii a identificat predominanța patologiei autoimune cu hipotiroidism clinic și subclinic (**18,92%**) sau cu eutiroidie (**4,05%**) și hipotiroidism non-autoimun în doar **9,46%**.

Deasemenea am constatat o asociere între tratamentul tiroxinic și modalitatea de aport iodat al gravidelor (**p=0.002**), contribuția crescută la valoarea statistică fiind absența consumului de sare iodată în categoria gravidelor cu tratament tiroxinic inițiat anterior sarcinii (**RS = 2,5**), majoritatea gravidelor fiind diagnosticate anterior sarcinii cu TCA.

4.6. Evaluarea autoimunității tiroidiene în sarcină

În urma evaluării am constatat că **36,5%** din cazuri au prezentat valori pozitive ale autoanticorpilor antitiroidieni (ATPO și ATG), fiind cazurile diagnosticate anterior sarcinii și cazurile diagnosticate în cursul sarcinii cu TCA. Analizând numărul cazuri cu TCA anterior sarcinii am identificat o prevalență de **23%**. Diagnosticarea cazurilor noi în sarcină de TCA în cadrul studiului a avut o incidență de **13,5%**. Prevalența patologiei autoimune în sarcină conform ghidului ATA este considerată a fi între **2 -17%** pentru gravidele neselectate^{3,78}, fiind și mai mare în cazurile cu istoric de avorturi recurente ajungând la aprox. **17-33%**^{79,80}.

Majoritatea gravidelor au avut diagnosticul de TCA stabilit în I- trimestru de sarcină comparativ cu cel de al II-trimestru (**24,3%** versus **12,2%**), însă fără o asociere semnificativă (**p = 0.339**).

Am identificat o asociere semnificativă statistică între ATPO/ATG pozitivi și ecogenitatea tiroidiană (**p = 0.002**), gravidele cu TCA au avut cea mai mare prevalență a hipoecogenității comparativ cu gravidele fără TCA (**24,3%** versus **16,3%**). Deasemenea a predominat și ecostructura neomogenă în rândul gravidelor cu TCA comparativ cu structura omogenă (**28,4%** versus **8,1%**), cu prezența unei asocieri semnificative statistice între autoanticorpi tiroidieni pozitivi și ecostructura tiroidiană (**p = 0.009**).

Distribuția gravidelor cu TCA în funcție de intervalul de valori ai CIU a identificat o prevalență semnificativă a autoanticorpilor tiroidieni pentru gravidele cu valori ale **CIU între 250-500 mcg/l** (**12,25%**) (**p = 0.045**). Valori ale ioduriei mai mult decât adecvat pot fi o cauza a agravării patologiei autoimune tiroidiene cu asocierea hipotiroidismului din cauza efectul stimulator direct al excesului iodat asupra celulelor imune sau a creșterii iodării tireoglobulinei cu creșterea imunogenității^{81,82}. Un alt mecanism al excesului iodat asociat în TCA ce va determina creșterea TSH este inhibiția semnificativă cronică a activității deiodinazei -II la nivelul hipotalamusului și hipofizei de aportului cronic crescut de iod, ce va determina scăderea producției de T3 în hipotalamus și hipofiză cu creșterea subsecventă a producției de TSH⁸³.

Valorile mediane ale TSH-ului au fost mai crescute în categoria gravidelor cu TCA comparativ cu gravidele fără afectare autoimună tiroidiană (**3,73** versus **1,69 mUI/ml**), cu diferențe semnificative statistice în distribuția valorilor TSH (**p = 0.001**) și a medianelor (**p = 0.001**), asociind pe lângă riscul autoimunității tiroidiene și riscul hipotiroidismului asupra evoluției sarcinii.

Evaluarea statusului funcțional tiroidian pentru gravidele cu TCA a identificat cea mai mare prevalență pentru hipotiroidism subclinic **17,6%**, eutiroidie în **9,5%**, hipotiroidism clinic în **5,4%**, hipotiroxinemie în **2,7%**, iar *TTG* în **1,4%**. Analiză statistică între TCA și statusul funcțional tiroidian a identificat o asociere semnificativă (**p= 0,006**), iar cea mai mare contribuție la rezultatul statistic a fost determinată de hipotiroidismul subclinic (Reziduu Standard = 2,1).

4.7. Evaluarea patologiei materno-fetale și neonatale în raport cu statusul iodat și funcțional tiroidian matern

Patologia materno-fetala și aportul iodat

Analiza *patologiei gestaționale* în raport cu aportul iodat bazat pe CIU a relevat faptul că toate cazurile de avort spontan și sarcini oprite în evoluție au avut un *aport iodat insuficient*, însă fără o asociere semnificativă statistică ($p = 0.154$), de asemenea și pentru aportului iodat bazat pe raportul CIU/CrU ($p = 0.336$).

Analiză *patologiei neonatale* pentru gravidele cu aport iodat insuficient (bazat pe CIU) a identificat cea mai mare incidența a suferinței fetale comparativ cu gravidele cu aport adecvat (7,2 % versus 3 %), iar icterul prelungit a fost mai frecvent în rândul gravidelor cu aport iodat adecvat (3%). Totuși nu am înregistrat nici o asociere semnificativă între aportul iodat bazat pe CIU și patologia neonatală ($p = 0.069$).

Absența unei asocieri între *patologia gestațională* și intervalul de valori a CIU cu aprecierea deficitului iodat a fost identificată la analiză statistică ($p = 0.243$). Toate gravidele cu avort spontan și sarcina oprită în evoluție au avut deficit iodat sever și moderat. Gravidele cu amenintare de naștere prematură au avut deficit iodat sever în 2,7 % din totalul gravidelor, iar amenințarea de avort în 1,4 % deficit sever și 2,7% deficit moderat.

Valoarea cea mai scăzută a medianei CIU s-a înregistrat în categoria de gravide cu avort spontan - **83,07 mcg/l** și sarcini oprite în evoluție - **91,1 mcg/l** corespunzătoare unui *aport iodat insuficient*.

Cea mai scăzută mediană a CIU la analiză *patologiei prenatale* a fost înregistrată la gravidele cu trombofilie - **79,4 mcg/l** corespunzătoare unui *aport iodat insuficient* și *deficit iodat moderat*. Gravidele cu preeclampsie însă au avut valoarea medianei de **270,3 mcg/l** specifică unui *aport iodat mai mult decât adecvat*.

Mediană CIU pentru gravidele cu nou-născuți cu GMN a fost de **79,4 mcg/l** specifică unui *aport iodat insuficient* și *deficit iodat moderat*. Încă cea mai mare valoare a medianei CUI a fost înregistrată la gravidele cu nou-născuți cu suferință fetală și RCIU - **265,1 mcg/l** corespunzătoare unui *aport mai mult decât adecvat*, acestea fiind gravidele ce au asociat și TCA.

Patologia materno-fetala și statusul funcțional tiroidian matern

Incidența cea mai mare a gravidelor cu *patologie perinatală* (anemie secundară, incompatibilitatea Rh, patologia lichidului amniotic și placentară) a fost identificată în sublotul cu hipotiroidism subclinic comparativ cu hipotiroxinemia izolată și hipotiroidismul clinic manifest (13% versus 2,9% și 1,4 %), însă fără o asociere semnificativă ($p = 0.980$).

Nou-născuții din mame cu hipotiroidism subclinic au prezentat o incidență mai mare a *patologiei neonatale* (patologia cordonului ombilical -2,9%, suferință fetală cu RCIU - 2,9%, GMN- 14% și SGA -1,4 %) comparativ cu hipotiroidismul clinic manifest (suferință fetală - 1,4 %) și hipotiroxinemia izolată (GMN - 1,4%). Analiză statistică nu a evidențiat însă o asociere semnificativă între statusul funcțional tiroidian și patologia neonatală ($p = 0.867$).

O metaanaliză recentă susține asocierea între RCIU și hipotiroidismul subclinic, cu un risc de 1,5, însă nu a identificat nici o asociere cu hipertiroidismul clinic manifest, hipotiroxinemia izolată sau valori ATPO pozitive ⁸⁴.

Incidența mai crescută a *patologiei gestaționale* a fost înregistrată la gravidele cu hipotiroidism subclinic pentru amenințare de avort - 2,7% și ANP -1,4%, gravidele cu hipotiroidism clinic manifest au prezentat avort spontan în 1,4% și sarcina oprită în evoluție în 1,4 %. ($p = 0.280$). Riscul de avort spontan și recurent crește odată cu creșterea concentrațiilor TSH -ului, amplificat de prezența autoanticorpilor tiroidieni pozitivi ⁸⁵, de asemenea și riscul de naștere prematură este asociat cu hipotiroidismul subclinic, hipotiroxinemia izolată și hipertiroidismul ^{86, 87}.

Patologia materno - fetală și indicație de substituție tiroxinică

Gravidele cu indicație de substituție tiroxinică în sarcină ca urmare a diagnosticului de hipotiroidism clinic manifest sau subclinic asociind TCA au prezentat o incidență mai mare a *patologiei perinatale* comparativ cu gravidele cu tratament tiroxinic inițiat anterior concepției (8,6 % versus 5,7 %), fără o asociere semnificativă ($p = 0.601$). În cazul *patologiei prenatale* am înregistrat o incidență mai mare pentru gravidele cu tratament tiroxinic inițiat anterior sarcinii comparativ cu tratamentul tiroxinic inițiat în cursul sarcinii (4,3% versus 2,9%), însă fără o asociere semnificativă ($p = 0.713$).

Patologia gestațională a avut o incidență mai mare în rândul gravidelor cu tratament tiroxinic inițiat anterior sarcinii comparativ cu gravidele cu terapie inițiată în cursul sarcinii (4,1 % versus 2,8%), cu o asociere semnificativă statistică între patologia gestațională și tratamentul tiroxinic ($p = 0.030$), contribuția cea mai mare fiind oferită de categoria de gravide cu tratamentul tiroxinic anterior sarcinii și adaptat tardiv ($RS = 2,2$). Studiile susțin o scădere semnificativă a riscului de avort și naștere prematură la inițierea precoce a tratamentului substitutiv tiroxinic⁵⁸, de asemenea scade și incidența patologiei gestaționale (avort și naștere prematură) în cazul gravidelor eutiroidiene ($TSH < 4,2$ mUI/L) cu TCA la inițierea terapiei tiroxinice în primul trimestru de sarcină⁸⁸.

Patologia materno-fetală și tiroidita cronică autoimuna

Nu am identificat o asociere între patologia gestațională și ATPO/ATG pozitivi ($p = 0.211$), deși autoimunitatea tiroidiană se asociază în studiile de specialitate cu risc crescut de avort spontan și naștere prematură⁷⁹. În cazul gravidelor cu TCA analiza în raport cu *patologia gestațională* a evidențiat o prevalență mai scăzută comparativ cu gravidele fără autoimunitate tiroidiană (6,8% versus 19,1%).

În cazul *patologiei neonatale* a predominat patologia de cordon ombilical (2,9%), suferință fetală (2,9%) și GMN (2,9%) în cazul gravidelor cu TCA. Nu am identificat o asociere semnificativă statistică între *patologia neonatală* și prezența valorilor ATPO/ATG pozitivi ($p = 0.687$).

4.8. Screeningul tiroidian în sarcină

Controversele privind efectuarea unui screening ținut pe grupe de risc și identificarea cazurilor la risc versus screeningul universal în sarcină au creat numeroase dezbateri la nivelul societăților internaționale de endocrinologie. Interpretarea statusului tiroidian funcțional utilizând doar screeningul cazurilor la risc poate subdiagnostica până la aprox. 30 - 40 % din disfuncțiile tiroidiene susțin o serie de studii^{67,68}.

Am evaluat gravidele incluse în studiu în funcție de prezența sau nu a factorilor de risc conform recomandărilor ATA⁵ și Societății Europene de Endocrinologie³. Ponderea gravidelor cu nici un factor de risc a fost redusă -36,5%, iar majoritatea gravidelor au avut cel puțin 1 factor de risc în 63,5% din cazuri.

În urmă screeningului universal a întregului lot am identificat 21 de gravide cu disfuncții tiroidiene (hipotiroidism autoimun/non-autoimun, TTG) reprezentând 28,38% din totalul lotului studiat. Comparativ în urma screeningului cazurilor ținută am identificat doar 11 cazuri de tiropatii de novo reprezentând 14,86% din numărul total de cazuri versus 21 de gravide cu disfuncții tiroidiene în cazul screeningului universal. Astfel există riscul de a omite 10 cazuri de gravide cu afecțiuni tiroidiene, reprezentând un procent de **13,5%** de cazuri nediate diagnosticate, procent similar cu studiile de specialitate^{67, 68, 89}.

CAPITOL 5

Concluzii

1. Evaluarea statusului nutrițional iodat la un lot de gravide provenind din zona perimarină a României, teritoriu geografic declarat fără deficit de iod constată valori ale ioduriei scăzute sub nivelul normal la 56,7% din cazuri, iar după ajustarea valorilor ioduriei la creatinina urinară dozată cantitativ procentul gravidelor cu iodurie subnormală rămâne semnificativ crescut-47,3%.

2. Aprecierea gradului severității deficitului iodat funcție de valoarea ioduriei, constatată o predominanță a deficitului moderat de iod (iodurie între 50 - 149 mcg/l) regăsit în 40,5% din cazuri, iar deficit iodat sever (iodurie sub 50 mcg/l) prezent la 16,2% din gravide.

3. Cauzele deficitului de iod într-o zonă nonendemică pot fi situații patologice individuale vizând biodisponibilitatea iodului sau neasigurarea aportului din sursă alimentară - alimente cu conținut scăzut de iod, confuzia între sare iodată și sare neiodată, ignorarea suplimentelor cu conținut iodat administrate în sarcină.

4. Pentru gravidele provenite din Dobrogea consumul adecvat de sare iodată în context casnic a fost de 82,4 %, valoare sub nivelul recomandat de OMS (> 90%) acceptat drept criteriu de eficiență pentru eliminarea deficitului iodat.

5. La 18 ani după implementarea programelor de IUS din 2002 și încadrarea României în țările cu aport iodat adecvat în rândul populației generale, începând cu 2014, eficacitatea programelor de prevenție a deficitului iodat poate fi menținută prin asocierea atât a aportului de sare iodată cât și utilizarea suplimentelor iodate, chiar și în zonele iod-suficiente din regiunea perimarină a țării, cu precădere în sarcină în condițiile unui necesar de iod crescut.

6. Valorile serice ale TSH -ului apreciat la nou-născuți a înregistrat o pondere de 18,8 % peste limita de 5 mUI/L corelat unui deficit iodat ușor, fiind considerat un indicator mai fidel al iododeficienței decât statusul iodat în rândul populației. Nu am identificat valori serice ale TSH -ului peste 20 mUI/l pentru nici unul din nou-născuți - considerat nivel maxim care ridică suspiciunea de hipotiroidism congenital.

7. Raportul concentrației iodului urinar/creatinina urinară reprezintă un indicator optim și util pentru precizarea nutriției cu iod în cursul sarcinii, constituind o modalitate de evaluare eficientă a aportului de iod la gravide, dar și a populației unui teritoriu studiat și caracterizat sub acest parametru. Este de luat în calcul și nivelul nutriției inadecvate cu iod anterior sarcinii.

8. În lotul gravidelor studiate, din punctul de vedere al patologiei tiroidiene 36,5% au prezentat tiroidită cronică autoimună. Pentru 23% din cazuri diagnosticul a fost stabilit anterior sarcinii, iar pentru 13,5% tiroidita cronică autoimună a fost diagnosticată pe parcursul sarcinii. Se remarcă o incidență crescută a tiroiditei cronice autoimune în rândul gravidelor cu posibilitatea apariției bolii pe parcursul sarcinii. Aportul de iod adecvat sau în exces în condiții de sarcină în cazurile cu autoimunitate tiroidiană, pune problema efectului excesului de aport iodat asupra declanșării sau evoluției agravate a bolii.

9. Prevalența utilizării suplimentelor iodate în lotul de gravide studiat a fost de 33,8%, cel mai redus consum fiind identificat la categoria de gravide cu autoanticorpi tiroidieni pozitivi. Individualizarea administrării de suplimente cu iod este necesară în cursul sarcinii pentru a preveni agravarea tiroiditei cronice autoimune. De menționat că în rândul gravidelor cu tiroidită cronică autoimună a predominat aportul iodat mai mult decât adecvat (iodurie între 250-500 mcg/l). Suplimentarea cu iod este necesară prevenției și tratării IDD, această trebuind menținută la un nivel de siguranță, iar efectuarea ioduriei în primul trimestru de sarcină indiferent de mediul de viață al gravidei ar putea permite o mai riguroasă prescriere a suplimentelor cu iod.

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

10. Statusul funcțional tiroidian al gravidelor din studiu a fost caracterizat de hipotiroidism subclinic (27,03%), hipotiroidism clinic manifest (9,49%) și hipotiroxinemie (5,41%). S-a constatat o incidență de 17,6% a hipotiroidismului subclinic de cauză autoimună, procent caracteristic pacienților provenind din regiunile fără deficit iodat. Deși consumul de suplimente iodate nu s-a asociat cu statusul funcțional tiroidian matern alterat, o influență semnificativă a acestuia s-a realizat asupra statusului iodat în sarcină apreciat prin valorile ioduriei.

11. Determinarea statusului funcțional tiroidian în sarcină necesită interpretarea valorilor serice ale hormonilor tiroidieni conform intervalelor de referință trimestru specifice, cea mai adecvată abordare fiind corelarea cu regiunea geografică de proveniență a gravidelor pentru identificarea cât mai precisă a disfuncțiilor tiroidiene.

12. Se constată variații particulare ale volumului, ecostructurii și ecogenității tiroidiene în sarcină în raport cu aportul iodat și gradele de deficit iodat, vârstă și paritatea, trimestrul de sarcină. Aceste elemente susțin evaluarea imagistică tiroidiană împreună cu statusul funcțional tiroidian începând cu primul trimestru de sarcină. S-a constatat o predominanță semnificativă statistică a micronodulilor tiroidieni în rândul gravidelor multipare comparativ cu gravidele nulipare (12,2% versus 5,4 %). Aportul scăzut de produse marine și consumul scăzut de sare iodată al gravidelor din zona Dobrogei poate influența volumul tiroidian separat de adaptarea fiziologică tiroidiană din sarcină.

13. În toate cazurile de sarcini nefinalizate (avort spontan sau recurent, sarcină oprită în evoluție) s-a constatat un aport iodat insuficient (iodurie <150 mcg/l) cu deficit iodat moderat (iodurie între 50-149 mcg/l). Majoritatea cazurilor cu amenințare de avort și amenințare de naștere prematură au avut un aport iodat adecvat (iodurie > 150 mcg/l).

14. S-a identificat o implicare crescută a hipotiroidismului subclinic în patologia gestațională (4%), prenatală (4,3%), perinatală (13%) și neonatală (8,6%). Gravidele cu tratament tiroxinic inițiat preconcepție și neadaptat condițiilor de sarcină sau adaptat tardiv au asociat o incidență crescută a patologiei gestaționale (4%). Patologia neonatală (suferință fetală, greutate mică la naștere, patologia de cordon ombilical) a predominat în rândul gravidele cu tiroidită cronică autoimună (8,7%).

15. Evaluarea populației de femei însărcinate doar prin screening țintit al cazurilor considerate cu risc pentru tiropatii dezvoltate în cursul sarcinii (în studiul nostru 14,8%) poate omite un număr semnificativ de cazuri comparativ cu screeningul universal (în lotul studiat 28,3%), date ce subliniază riscul subevaluării patologiei tiroidiene de sarcină.

16. Screeningul universal al statusului tiroidian și al autoimunității tiroidiene efectuat în cursul primului trimestru de sarcină reprezintă o activitate medicală prioritar cu efect de prevenție pentru unitatea materno-fetală sub aspectul patologiei tiroidiene ce trebuie extinsă și la gravidele provenite din zone geografice declarate cu aport adecvat de iod.

17. Menținerea colaborării între medicii de familie, medicii obstetricieni, neonatologi și endocrinologi este esențială în prevenția și scăderea incidenței patologiei materno-fetale prin depistarea timpurie a dezechilibrului hormonal tiroidian fie prin deficit iodat sau autoimunitate tiroidiană, ce prezintă un impact major în starea de sănătate a mamei și copilului. Identificarea precoce a disfuncțiilor tiroidiene în sarcină reprezintă o atitudine medicală obligatorie pentru evitarea riscului apariției patologiei materno - fetale și neonatale.

18. În condițiile iodării universale a sării chiar în zone geografice cu conținut adecvat de iod cum este zona perimarină, posibilitatea realizării unui deficit de iod și a afectării tiroidiene, inclusiv în sarcină, impune explorări periodice asupra acestui parametru, cu monitorizarea indicatorilor statusului iodat.

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

Bibliografie selectiva:

1. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid*. 2001;11(5):471-481.
2. Lazarus JH1, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol*. 2005 May;58(5):449-52.
3. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543-2565.
4. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1):63-68.
5. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum [published correction appears in *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1212]. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389.
6. Laurberg P, Bornaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(1):1-8.
7. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):946-949.
8. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA*. 1990;264(11):1422-1425.
9. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):E920-E924.
10. Ghassabian A, Bongers-Schokking JJ, de Rijke YB, et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children: the Generation R Study. *Thyroid*. 2012;22(2):178-186.
11. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun*. 2012;38(2-3):J275-J281.
12. Laurberg P, Cerqueira C, Ovesen L, et al. Iodine intake as a determinant of thyroid disorders in populations. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010; 24(1), 13-27.
13. World Health Organization.(2007). Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination : a guide for programme managers, 3rd ed. World Health Organization.
14. Pearce EN, Caldwell KL. Urinary iodine, thyroid function, and thyroglobulin as biomarkers of iodine status. *Am J Clin Nutr*. 2016;104 (Suppl 3):898S-901S.
15. Rodriguez-Diaz E, Pearce EN. Iodine status and supplementation before, during, and after pregnancy, Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2020; Volume 34, Issue 4: 101430.
16. Ji C, Bu Y, Tian C, et al. Determination of Reference Intervals of Ratios of Concentrations of Urinary Iodine to Creatinine and Thyroid Hormone Concentrations in Pregnant Women Consuming Adequate Iodine in Harbin, Heilongjiang Province. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(1):36-43.
17. Gizak M, Rogers L, Gorstein J, Zimmermann M, Andersson M - Global iodine status in school-age children, women of reproductive age, and pregnant women in 2017. Presented as a poster at Nutrition 2018, the American Society for Nutrition Annual Conference, on 9-12 June, 2018, Boston, MA, USA.
18. https://www.ign.org/cm_data/Global-Scorecard-2020-MAP-3-June-2020.pdf
19. World Health Organization. Iodine status worldwide. WHO Global Database on Iodine Deficiency. Department of Nutrition for Health and Development World Health Organization. Geneva. 2004.
20. Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(5):382-387.
21. <https://data.unicef.org/topic/nutrition/iodine/>
22. <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocumentAfis/36611>
23. <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocumentAfis/51326>
24. <http://legislatie.just.ro/Public/DetaliiDocumentAfis/7804>
25. Institutul pentru Ocrotirea Mamei și Copilului „Prof. Dr. Alfred Rusescu”, UNICEF – Reprezentanța în România. Statusul nutrițional al femeii gravide: România – 2005, vol. I, București: MarLink, 2006;
26. Gheorghiu ML, Ursu HI, Delia CE. Persistența valorilor suboptimale ale iodurii la gravide din zonele endemice din România: influența vârstei gestationale, a suplimentelor iodate și a tratamentului cu tiroxina, *Acta Endocrinologica*, 2018; vol. XIV, Suppliment 1: pg. 32
27. Ursu HI, Toader OD, Podia - Igna C, et al. Iodine Status in Pregnant Women after a Decade of Universal Salt Iodization in Romania. *Acta Endo (Buc)*.2016.Vol.12, Nr.2,161-167
28. https://www.ign.org/cm_data/Global-Scorecard-2020-3-June-2020.pdf
29. Nuță D, Nanu M, Delia CE et al. Iodine status assessment by urinary iodine concentration in Romania school aged children, 2015-2016, *Acta Endocrinologica*, vol XIV, Supplement 1, The 26th National Congress of the Romanian Society of Endocrinology. Sibiu, Romania, Jun 2018:30-1.
30. Nuță D, Nanu M, Delia CE, și col. - Evaluarea statusului de iod în rândul populației prin determinarea tsh-ului neonatal și a iodurilor la copilul școlar - 2014. A V-a Conferință Națională pentru Sănătate și Mediu. Institutul național de Sănătate Publică. 28 octombrie 2015
31. Circo E, Buzoianu O, Dascalu G, Muscalu A, Ionita I. Study of the nontoxic goiter prevalence in a paraendemic territory. *Romanian Journal of Endocrinology*, 1996, 34 :25-39.
32. WHO Global Database on Iodine Deficiency. The database on iodine deficiency includes data by country on goitre prevalence and/or urinary iodine concentration - ROMANIA. https://www.who.int/vmnis/iodine/data/database/countries/rou_idd.pdf

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

33. Circo E, Voinea C, Circo S, Beciu M. Perimarine goiter in Romania. *Romanian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2001;1(1): 98-102.
34. Simescu M, Popa M., Nicolaescu E, Gutenkunst R. Epidemiological Surveillance of Iodine Deficiency in Romania by Urinary Iodine Determinations in Children Aged 6-16 years from 30 counties. *Rom. J. Endocrinol*. 1991; 29(3-4):167-174
35. Manousou S, Andersson M, Eggertsen R, Hunziker S, Hulthén L, Nyström HF. Iodine deficiency in pregnant women in Sweden: a national cross-sectional study. *Eur J Nutr*. 2020;59(6):2535-2545.
36. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. *Public Health Nutr*. 2007;10(12A):1554-1570.
37. Theodoropoulos T, Braverman LE, Vagenakis AG. Iodide-induced hypothyroidism: a potential hazard during perinatal life. *Science* 1979;205:502e3.
38. Zimmermann MB, Aeberli I, Andersson M, et al. Thyroglobulin is a sensitive measure of both deficient and excess iodine intakes in children and indicates no adverse effects on thyroid function in the UIC range of 100-299 µg/L: a UNICEF/ICCIDD study group report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):1271-1280.
39. Shi X, Han C, Li C, et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1630-1638
40. Orito Y, Oku H, Kubota S, et al. Thyroid function in early pregnancy in Japanese healthy women: relation to urinary iodine excretion, emesis, and fetal and child development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1683-1688
41. Ford G, LaFranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: a worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014 Mar;28(2):175-87.
42. Dussault JH, Coulombe P, Laberge C, Letarte J, Guyda H, Khoury K. Preliminary report on a mass screening program for neonatal hypothyroidism. *J Pediatr*. 1975;86(5):670-674.
43. Ghidul pentru hipotiroidismul congenital, screening neonatal și tratament din 18.10.2010, Ministerul Sănătății, Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 799bis din 30/11/2010 Intrare în vigoare: 30/11/2010
44. <https://www.viata-medicala.ro/stiri/programul-national-de-hipotiroidism-neonatal-1514>
45. Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity: a review. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2018;65(2):107-113.
46. D'Souza VA, Kilari AS, Joshi AA, Mehendale SS, Pisal HM, Joshi SR. Differential regulation of brain-derived neurotrophic factor in term and preterm preeclampsia. *Reprod Sci*. 2014;21(2):230-235.
47. Bachnas MA, Mose JC, Effendi JS, Andonotopo W. Influence of antenatal magnesium sulfate application on cord blood levels of brain-derived neurotrophic factor in premature infants. *J Perinat Med*. 2014;42(1):129-134
48. Liu D, Teng W, Shan Z, et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism during pregnancy on brain development in rat offspring. *Thyroid*. 2010;20(8):909-915
49. Gilbert ME, Lasley SM. Developmental thyroid hormone insufficiency and brain development: a role for brain-derived neurotrophic factor (BDNF)? *Neuroscience*. 2013;239:253-270.
50. Abedelhaffez AS, Hassan A. Brain derived neurotrophic factor and oxidative stress index in pups with developmental hypothyroidism: neuroprotective effects of selenium. *Acta Physiol Hung*. 2013;100(2):197-210.
51. Nagamatsu T, Iwasawa-Kawai Y, Ichikawa M, et al. Emerging roles for lysophospholipid mediators in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72(2):182-191.
52. Ichikawa M, Nagamatsu T, Schust DJ, et al. Placental autotaxin expression is diminished in women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(9):1406-1411.
53. Kaplowitz PB. Neonatal Thyroid Disease: Testing and Management. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Apr;66(2):343-352
54. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-534.
55. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31(5):702-755.
56. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. De novo clinical hypothyroidism in pregnancies complicated by type I diabetes, subclinical hypothyroidism, and proteinuria: a new syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(2):442-446
57. De Carlucci D Jr, Tavares MR, Obara MT, Martins LA, Hojaij FC, Cernea CR. Thyroid function after unilateral total lobectomy: risk factors for postoperative hypothyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134(10):1076-1079.
58. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JW, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(7):2243-2255.
59. Manji N, Carr-Smith JD, Boelaert K, et al. Influences of age, gender, smoking, and family history on autoimmune thyroid disease phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4873-4880
60. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(6):735-751.
61. Rotondi M, Leporati P, La Manna A, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism? *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):403-40
62. Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, et al. Development of autoimmune overt hypothyroidism is highly associated with live births and induced abortions but only in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):2241-2249
63. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(4):286-295.
64. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum [published correction appears in *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1212]. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389
65. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543-2565.

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

66. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94.
67. Altomare M, La Vignera S, Asero P. High prevalence of thyroid dysfunction in pregnant women. *J Endocrinol Invest*. 2013 Jun;36(6):407-11.
68. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):203-207.
69. Simescu M, Popa M., Nicolaescu E, Gutenkunst R. Epidemiological Surveillance of Iodine Deficiency in Romania by Urinary Iodine Determinations in Children Aged 6-16 years from 30 counties. *Rom. J. Endocrinol*. 1991; 29(3-4):167-174
70. WHO Global Database on Iodine Deficiency. The database on iodine deficiency includes data by country on goitre prevalence and/or urinary iodine concentration - ROMANIA.
https://www.who.int/vmnis/iodine/data/database/countries/rou_idd.pdf
71. Delshad H, Touhidi M, Abdollahi Z, Hedayati M, Salehi F, Azizi F. Inadequate iodine nutrition of pregnant women in an area of iodine sufficiency. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(7):755-762
72. Andersen SL, Sørensen LK, Krejbjerg A, Møller M, Laurberg P. Challenges in the evaluation of urinary iodine status in pregnancy: the importance of iodine supplement intake and time of sampling. *Eur Thyroid J*. 2014;3(3):179-188.
73. Li C, Peng S, Zhang X, et al. The Urine Iodine to Creatinine as an Optimal Index of Iodine During Pregnancy in an Iodine Adequate Area in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1290-1298.
74. Ji C, Bu Y, Tian C, et al. Determination of Reference Intervals of Ratios of Concentrations of Urinary Iodine to Creatinine and Thyroid Hormone Concentrations in Pregnant Women Consuming Adequate Iodine in Harbin, Heilongjiang Province. *Biol Trace Elem Res*. 2020;193(1):36-43.
75. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1):63-68.
76. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):E44-E48.
77. Glinioer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997;18(3):404-433.
78. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):381-386.
79. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616. Published 2011 May 9.
80. Lata K, Dutta P, Sridhar S, et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr Connect*. 2013;2(2):118-124. Published 2013 Jun 22.
81. Papanastasiou L, Vatalas IA, Koutras DA, Mastorakos G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. *Thyroid*. 2007;17(8):729-739.
82. Shi X, Han C, Li C, et al. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant women in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1630-1638.
83. Li N, Jiang Y, Shan Z, Teng W. Prolonged high iodine intake is associated with inhibition of type 2 deiodinase activity in pituitary and elevation of serum thyrotropin levels. *Br J Nutr*. 2012;107:674-682.
84. Tong Z, Xiaowen Z, Baomin C, et al. The Effect of Subclinical Maternal Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3677.
85. Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*. 2014;24(11):1642-1649.
86. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2005;105(2):239-245.
87. Korevaar TI, Schalekamp-Timmermans S, de Rijke YB, et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4382-4390.
88. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2587-2591.
89. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1945-1952

Statusul iodat și tiroidian la un lot de gravide din zona perimarină a României - implicații patologice

Lucrări publicate

Lista articole publicate în extenso

1. Circo Eduard, **Scrinic Olesea**, Seceleanu Mihaela- „Structural and functional changes of maternal thyroid in pregnancy” – Current Health Sciences Journal, volum 40, Supliment 5, pg. 29 - 34, 2014, ISSN: 2067-0656.
Revistă indexată **BDI**
2. **Scrinic Olesea**, Circo Eduard - „Thyroid screening in pregnancy - a compulsory preventive activity” - ARS Medica Tomitana - 2015, Volum 3, Supliment 21, pg. 151- 156. ISSN: 1223-9666.
Revistă indexată **BDI**
<https://content.sciendo.com/view/journals/arsm/21/3/article-p151.xml?language=en>
3. **Scrinic Olesea**, Ibadula Seila, Circo Eduard - „Chronic autoimmune thyroiditis in pregnancy - perinatal outcome” - Current health sciences journal, volum 42, Supliment 5, pg. 68 - 71, 2016, ISSN: 2067-0656.
Revistă indexată **BDI**
4. **Scrinic Olesea**, Ibadula Seila, Circo Eduard - „Materno- fetal features in a group of pregnant women diagnosed with chronic autoimmune thyroiditis and vitamin d deficiency” - 6th SWS International Scientific Conference on Social Sciences, ISCSS 2019, Volum 6, Book number 3, pg. 553-560 ISBN: 978-619-7408-93-5 ; ISSN: 2682-9959
DOI: 10.5593/SWS.ISCSS.2019.3/S12.072
<https://www.sgemsocial.org/index.php/elibrary?view=publication&task=show&id=4257>
5. **Scrinic Olesea**, Ibadula Seila, Corina Delia, Prof. **Eduard Circo** - „Urinary iodine and thyroid status in a group of pregnant women from the perimarine area of Romania” - 7th SWS International Scientific Conference on Social Sciences, ISCSS 2020, 23-27.08.2020, Volume: 7, Book number 1, Pages: 593-600.
ISBN: 978-619-7603-02-6 ; ISSN:2682-9959 ;
DOI:10.5593/sws.iscss.2020.7.1/s13.72
<https://www.sgemsocial.org/index.php/conference-topics/jresearch?view=publication&task=show&id=4549>
6. **Scrinic Olesea**, **Delia Corina Elena**, **Toma Geanina Mirela**, **Circo Eduard** - „Indicators of iodine status in pregnancy and postpartum in a group of pregnant women from perimarine area of romania” - ARS Medica Tomitana - 2020; 2(26): pag. 65 - 71.

Lista postere, comunicări orale prezentate în cadrul unor manifestări științifice naționale și internaționale

1. **Olesea Scrinic**, Seila Ibadula, Eduard Circo - „Screeningul tiroidian la gravide - activitate profilactică obligatorie” - al X-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 02-05 septembrie **2015**, Constanta.
Volum de rezumate: N1/2015, Ediția 10/2015, ISSN: 2457-6883 - **comunicare orală**
2. **Scrinic Olesea**, Ibadula Seila, Gheorghita Raluca, Ilie Mihaela, Circo Eduard - „Evaluation of serum thyroglobulin during pregnancy - a marker of thyroid echostructure modification” - Revista Fiziologia - Physiology, **2015**, Supliment, ISSN 1223- 2076 - **poster**
3. Circo, Eduard; Seila, Ibadula; **Olesea, Scrinic**- „Small gestational age - implications of chronic autoimmune thyroiditis in pregnancy” - EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRICS Volume: 176 Issue: 11 Pages: 1481-1481, Meeting Abstract: 719 Published: NOV **2017**; IF: 2,24 - **poster**
<https://program.eventact.com/Lecture/155019/3030363>
4. Ibadula Seila, **Olesea Scrinic**, Eduard Circo - „Particularități materno-fetale la un lot de gravide diagnosticate cu tiroidita cronică autoimună și hipovitaminoză D” - Al XIII-lea Congres al Asociației de Endocrinologie Clinică din România, 5 – 8 septembrie **2018**, Teatrul Elisabeta, București.
Volum de rezumate: N2/2018, Ediția 13/2018, ISSN: 2457-688 - **comunicare orală**
5. **Olesea Scrinic**, Eduard Circo, Seila Ibadula - „Screeningul în sarcină trebuie să includă determinarea nivelului seric de vitamina D?” - Al XIV-lea Congres Asociației de Endocrinologie Clinică din România (AECR), Sinaia, 5-7 Septembrie **2019**.
Volum de rezumate: N3/2019, Ediția 14/2019, ISSN: 2457-6883 - **comunicare orală**
6. **Olesea Scrinic**, Seila Ibadula, **Eduard Circo** - „Functional thyroid changes in the first trimester of pregnancy in a normal iodine intake area” - 21st European Congress of Endocrinology, 18 - 21 May **2019** Lyon, France.
<https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0063/ea0063p771.htm> - **poster**
7. **Scrinic Olesea**, Ibadula Seila, Delia Corina, Circo Eduard - „Iodine status in a group of pregnant women with chronic autoimmune thyroiditis having as provenience perimarine area of Romania” - 22nd European Congress of Endocrinology - Online , 05 - 09 Sep **2020**, European Society of Endocrinology.
8. *Endocrine Abstracts* (2020) **70** EP415 | DOI:[10.1530/endoabs.70.EP415](https://doi.org/10.1530/endoabs.70.EP415) - **poster**