

UNIVERSITATEA “ OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2022-2023

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. Circo Eduard

Doctorand:

Ibadula (Musledin) Șeila

CONSTANȚA 2023

UNIVERSITATEA “ OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2022-2023

TEZĂ DE DOCTORAT

DEFICITUL DE VITAMINA D – IMPLICAȚII ÎN PATOLOGIA AUTOIMUNĂ TIROIDIANĂ

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. Circo Eduard

Doctorand:

Ibadula (Musledin) Șeila

CONSTANȚA 2023

CUPRINS

INTRODUCERE	13
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	16
CAPITOLUL 1 - VITAMINA D	16
1. Metabolismul vitaminei D	17
2. Efectele vitaminei D	19
A. Efectele clasice ale vitaminei D	19
B. Efectele non-clasice ale vitaminei D	20
Vitamina D și autoimunitatea	23
Vitamina D și sistemul cardio-vascular	25
Vitamina D și implicațiile oncologice	25
Vitamina D implicații în diabetul zaharat și sindromul metabolic	25
Vitamina D și alte afecțiuni extrascheletale.....	26
Vitamina D și implicațiile în funcționarea sistemului nervos.....	26
Vitamina D și implicațiile în patologia mamară	26
3. Deficitul de vitamina D	26
A. Modul de dozare și valori de referință	29
B. Implementarea unui sistem de predicție a nivelului de vitamina D (chestionar)	30
4. Tratamentul cu vitamina D – principii	30
BIBLIOGRAFIE	31
CAPITOLUL 2 - TIROIDA ȘI AUTOIMUNITATEA TIROIDIANĂ	39
2.1. Tiroida - fiziologie și implicări patologice	39
2.2. Bolile autoimune tiroidiene	43
1. Tiroidita cronică autoimună (tiroidita Hashimoto)	44
Definiție.....	44
Epidemiologie	44
Mecanismul autoimunității.....	44
Aspecte clinice	48
Investigații în tiroidita cronică autoimună	49
Tratament.....	50
2. Boala Basedow Graves	50
Definiție.....	50
Epidemiologie	50
Patogenia	51
Aspecte clinice	53
Investigații de laborator în boala Graves.....	53
Tratament.....	54

BIBLIOGRAFIE	55
CAPITOLUL 3 - VITAMINA D ȘI BOLILE AUTOIMUNE TIROIDIENE - IMPLICAȚII ALE FACTORULUI DE ACTIVARE LIMFOCITARĂ (BAFF)	60
BIBLIOGRAFIE	64
CAPITOLUL 4 - GHIDURILE ACTUALE ÎN CEEA CE PRIVEȘTE SUPLEMENTELE CU VITAMINA D	67
BIBLIOGRAFIE	72
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ.....	74
CAPITOLUL 1	76
1. Motivația și obiectivele lucrării.....	76
Bibliografie.....	77
CAPITOLUL 2	78
Material și metodă.....	78
2.1 Materiale folosite:	78
2.2 Metodologia de realizare a proiectului de cercetare:	78
Bibliografie.....	85
CAPITOLUL 3	85
Rezultatele studiului.....	85
3.1 Caracteristicile generale ale celor două loturi studiate (date demografice, antecedente) si descrierea parametrilor clinico-paraclinici urmăriți în rândul celor două loturi de studiu	86
3.2. Descrierea statusului funcțional și ecostructural tiroidian și evaluarea sinologică în rândul pacienților din cele două loturi de studiu	116
3.3. Analiza coexistenței sindromului depresiv în rândul pacienților celor două loturi de studiu.....	148
3.4. Studiul statusului de vitamina D și a BAFF în rândul pacienților cu patologie autoimună tiroidiană	158
3.4. Determinarea indicelui de masa corporala (IMC- kg/m2) in rândul pacienților din cele doua loturi de studiu.....	196
CAPITOLUL 4	210
Interpretarea rezultatelor și discuții.....	210
4.1. Caracteristicile generale ale celor două loturi studiate (date demografice, antecedente) și descrierea parametrilor clinico-paraclinici determinați.....	211
4.2 Aprecierea ecostructurii tiroidiene și mamare în corelație cu statusul funcțional tiroidian	217
4.3 Incidenta sindromului depresiv în rândul pacienților celor două loturi de studiu.	224
4.4 – Determinarea nivelului seric BAFF corelat statusului vitaminei D la pacienții cu patologie autoimună tiroidiană.....	226
Bibliografie.....	233
CAPITOLUL 5 - Concluzii.....	239
Bibliografie generală	241
ANEXE	264
LUCRĂRI PUBLICATE	273
Lista articole publicate în extenso.....	273

Listă rezumate, postere, comunicări orale susținute în cadrul unor manifestări științifice naționale și internaționale.....	274
--	------------

Structura tezei de doctorat:

- Partea Generală - Stadiul actual al cunoașterii - distribuită în 4 capitole
- Partea speciala - Contribuția personală - distribuită în 4 studii
- Teza conține: 154 de tabele și 109 de figuri
- Referințe bibliografice : 376 titluri

Cuvinte cheie: tiroida, tiroidita cronică autoimună, boala Graves, vitamina D, BAFF, patologie mamară benignă, depresie, zona perimarină.

Nota: Cuprinsul rezumatului este identic cu cel original din teză

INTRODUCERE

Autoimunitatea este incriminată în patogeneza unor afecțiuni tiroidiene definind boli specifice: tiroidita cronică autoimună (Hashimoto) și boala Graves.

În apariția acestor boli autoimune tiroidiene, sunt implicați o serie de factori de risc genetici și epidemiologici. Deficitul de vitamina D este frecvent întâlnit la pacienții cu patologie autoimună tiroidiană, fiind considerat ca unul din factorii care pot crește prevalența unor boli autoimune.

Nivelul seric al BAFF este crescut în rândul pacienților cu boli autoimune și suspicionează mecanisme complexe de promovare a autoimunității precum și interferențe etiopatogenice. Deși literatura de specialitate nu oferă suficiente informații în ceea ce privește implicarea BAFF în amplificarea procesului autoimun tiroidian, studiul de față subliniază importanța precizării unor mecanisme imune mult mai complexe și al efectului acestora asupra elementelor clinice.

Scopul acestei lucrări este de a verifica ipoteza implicării deficitului de vitamina D în realizarea disfuncției tiroidiene și/sau a nivelului seric al autoanticorpilor tiroidieni, la pacienții cu patologie autoimună tiroidiană și rolul factorului de BAFF în modularea acestui proces.

Alături de analiza autoimunității și a vitaminei D, s-a urmărit totodată impactul acestor elemente asupra stării generale de sănătate, fiind determinate o serie de constante biologice cu impact major asupra organismului: metabolism fosfo-calcic, metabolism lipidic, profil glicemic.

Leziunile mamare benigne au ca substrat lezional epitelul mamar sau altă componentă a țesutului mamar. Coincidența leziunilor mamare și ale tiroidei întâlnite în bolile autoimune tiroidiene s-ar putea explica pe baza existenței unor structuri cu rol de autoantigene.

Evaluarea sindromului depresiv în rândul pacienților cu boala autoimună tiroidiană poate fi efectuată cu ușurință în cadrul evaluării pacientului prin aplicarea inventarului depresiei Beck.

Am încercat elaborarea unei metode cost-eficiente de determinare a vitaminei D, printr-un scurt chestionar pentru a putea anticipa categoriile de pacienți cu risc de hipovitaminoză D în vederea corecției nivelului seric.

PARTEA GENERALĂ CAPITOLUL 1

Vitamina D – fiziologie, roluri și implicații patologice

Vitamina D prezintă o structură chimică similară hormonilor steroizi, ca urmare, încadrarea vitaminei D ca hormon este argumentată de următoarele caracteristici: secreția endogenă, prezența unui receptor specific, acțiunea la nivelul multiplelor organe și țesuturi, sinteza la nivelul mai multor organe și inducerea de răspunsuri biologice după cuplarea cu receptorul specific. [7]

Importanța vitaminei D constă în principal în efectul pe care aceasta îl exercită asupra homeostaziei fosfo-calcice și asupra metabolismului osos, însă are și efecte pleiotrope extrascheletale încă în curs de cercetare.

Vitamina D și autoimunitatea

O combinație de factori de risc genetici și epidemiologici [72,73] dar și factori de mediu contribuie la dezvoltarea bolilor autoimune. Un factor important este reprezentat de disponibilitatea unui nivel adecvat de vitamină D, studiile epidemiologice sugerând că deficitul de vitamina D se asociază cu o incidență mai mare a bolilor autoimune [71, 74,75].

Vitamina D și implicațiile în funcționarea sistemului nervos : efectul neuroprotector al vitaminei D este asociat cu influența sa asupra producției și eliberării neurotrofinelor, sinteza de neuromediatorii, reglarea homeostaziei calciului intracelular și prevenirea leziunilor oxidative la nivelul țesutului nervos. [88]

Vitamina D și implicațiile în patologia mamară: receptorul de vitamină D este prezent și la nivelul țesutului mamar, vitamina D având un rol în dezvoltarea și funcția țesutului glandular mamar. [90] Leziunile benigne ale sânului pot fi asociate cu comportamente clinice distincte. Clasificarea precisă a acestor leziuni este utilă în managementul pacientului în ceea ce privește profilaxia și tratamentul chirurgical. [91]

Implementarea unui sistem de predicție a nivelului de vitamina D (chestionar): având în vedere costurile crescute ale dozajului de vitamina D în rândul populației și ipoteza că majoritatea ar avea un deficit de vitamina D a dus la alcătuirea unor chestionare cu scopul de a identifica persoanele cu deficit de vitamină D. Studii în rândul diferitelor categorii de populații au dus la concluzia că aceste chestionare au un rol benefic, cost-eficient în predicția deficitului de vitamina D. OMS încurajează chestionarele de autoevaluare pentru aprecierea nivelului de sănătate în rândul populației [118,119,120]

CAPITOLUL 2

Tiroida și autoimunitatea tiroidiană

Glanda tiroidă este cel mai mare organ specializat în producția hormonală endocrină. Aceasta este alcătuită din foliculi tiroidieni, reprezentând unitatea funcțională a tiroidei, având funcția de a secreta o cantitate adecvată de hormoni tiroidieni.

Bolile autoimune tiroidiene

Autoimunitatea este implicată în patogeneza multor boli tiroidiene, incluzând boala Basedow-Graves, tiroidita Hashimoto, tiroidita postpartum și unele forme de disfuncție tiroidiană neonatală. [18]

În rândul bolilor autoimune, bolile autoimune tiroidiene au o prevalență crescută, afectând între 1-5% din populație. Cele mai frecvente două patologii autoimune tiroidiene sunt reprezentate de boala Basedow-Graves și tiroidita cronică autoimună (Hashimoto). [19]

A. Tiroidita cronică autoimună (tiroidita Hashimoto)

Tiroidita autoimună sau tiroidita Hashimoto (HT), cea mai frecventă tulburare autoimună a tiroidei, este o boală inflamatorie a tiroidei caracterizată de o infiltrare limfocitară a tiroidei și producție de autoanticorpi împotriva antigenilor specifici tiroidiei: tiroglobulina și tiroperoxidaza, ducând la o glandă disfuncțională.

Tiroidita Hashimoto este principala cauză a hipotiroidismului în zonele lumii cu iod suficient, ca urmare a transformării fibroase a celulelor foliculare. Aproximativ 20-30% dintre pacienți suferă de tiroidită autoimună, a cărei cauză este cert multifactorială: o combinație de susceptibilitate genetică și factori de mediu care determină pierderea toleranței imunologice, în consecință cu un atac autoimun asupra țesutului tiroidian și apariția bolii. [24,25]

B. Boala Basedow Graves

Boala Graves (BG) este o boală autoimună ce afectează în primul rând glanda tiroidă. Reprezintă cea mai frecventă cauză de hipertiroidism și poate să apară la toate vârstele cu o incidență mai crescută la femeile de vârstă reproductivă (20-40 ani) și este responsabilă de 60-80% dintre cazurile de tireotoxicoză.

Factorii de mediu incriminați includ stresul, fumatul, infecțiile și expunerea la cantități mari de iod. Statusul postpartum, care poate fi asociat cu creșterea funcției imunitare, poate de asemenea să declanșeze apariția bolii Graves la femeile susceptibile genetic. [1]

În boala Graves, limfocitele T devin sensibilizate la antigenii tiroidieni stimulând celulele B să sintetizeze anticorpi împotriva acestor antigene. Un astfel de anticorp este direcționat împotriva receptorului de TSH (TRAb) din membrana tirocitelor, stimulând creșterea și funcția tiroidiană. Acest anticorp este cunoscut și ca TSAb (thyroid stimulating antibody) sau TSI (thyroid stimulating immunoglobulin), fiind produs de clonele celulelor B, care infiltrază tiroida.

CAPITOLUL 3

Vitamina D și bolile autoimune tiroidiene - implicații ale factorului de activare limfocitară (BAFF)

Factori de risc genetici, epidemiologici [2,3] dar și factori de mediu contribuie la apariția bolilor autoimune. Un factor important este reprezentat de disponibilitatea unui nivel adecvat de vitamina D, multiple studii sugerând că deficitul de vitamina D se asociază cu o incidență mai mare a bolilor autoimune [1,4,5].

Cercetările anterioare au arătat că celulele dendritice, macrofagele, celulele T, celulele B și alte celule ale sistemului imunitar exprimă VDR. Astfel, vitamina D are rol de reglare asupra mecanismelor imunitare înnăscute și adaptative ale organismului. [14]

Date experimentale au sugerat de asemenea că aceste citokine proinflamatorii cunoscute ca inițiatoare ale procesului autoimun au rol de asemenea în prevenția tiroiditei autoimune. [30,32]

BAFF (factor de activare a limfocitelor B) aparținând familiei factorului de necroză tumorală este o citokină vitală pentru celulele B care ajută la reglarea răspunsurilor imune atât înnăscute, cât și adaptive. Nivelurile serice crescute de BAFF se găsesc într-un număr de boli autoimune diferite, iar BAFF se găsește în situsurile inflamatorii în care există neogenează limfoidă. Antagonismul BAFF a fost utilizat în mai multe modele de boli autoimune, ducând la epuizarea celulelor B, scăderea activării celulelor T și a DC și o reducere a sarcinii inflamatorii generale. BAFF, prin interacțiunea sa cu receptorul său (BAFF-R), este necesar pentru supraviețuirea celulelor B naive mature, toate fiind epuizate de blocarea BAFF. [34]

BAFF este secretat atât de celulele epiteliale cât și direct de limfocitele B, ceea ce subliniază efectul important al acestui factor în inițierea și în perpetuarea disfuncționalităților limfocitare [36,37].

Un alt studiu asupra bolilor tiroidiene autoimune în care au fost înrolați pacienți cu TH și BG a studiat efectul BAFF și al altor 28 factori circulanți (IFN- α , IL-4, TNF- α , eotaxina) în evoluția acestor patologii. A fost raportat faptul că BAFF este cel mai bun indicator circulant pentru a identifica GD și HT dintre toți cei 29 de biomarkeri aleși și ar putea fi utilizat pentru a prezice severitatea bolii în HT și GD activ. [41] Asocierea unor boli autoimune la anumite categorii de pacienți suspicionează interferențe etiopatogenice. [42]

CAPITOLUL 4

Ghidurile actuale în ceea ce privește suplimentele cu vitamina D

Menținerea unui nivel adecvat de vitamina D este esențială pentru o sănătate optimă. Este general acceptat că nivelul seric al 25-OH-vitaminei D este cel mai bun indicator al rezervelor de vitamina D din organism, există însă, unele controverse cu privire la limitele ce definesc normalitatea. În 2011, Institutul American de Medicină (IOM) a propus luarea în considerare a nivelurilor de 25- OH- vitamina D de 20 ng/mL ca prag de normalitate pentru conținutul de vitamina D organică[2].

Un grup de experți ai Consiliului pentru Alimentație și Nutriție (FNB) de la Academii Naționale de Științe, Inginerie și Medicină (NASEM) au raportat că persoanele cu nivel seric al 25-OH- vitaminei D mai mic de 12 ng/mL (30 nmol/L) au risc de deficit de vitamina D. Un nivel seric de 20 ng/mL (50 nmol/L) sau mai mult este suficient pentru majoritatea oamenilor.

Consiliul pentru Alimentație și Nutriție (FNB) a subliniat, de asemenea, că concentrațiile serice mai mari de 125 nmol/L (50 ng/mL) pot fi asociate cu efecte adverse. Cu toate acestea, dovezile actuale sugerează că un nivel seric între 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L) este benefic pentru majoritatea persoanelor având în vedere ca valorile mai mari (aproape de 50 ng/mL) reduc mortalitatea. [1]

Societatea de Endocrinologie recomandă ca femeile însărcinate sau care alăptează să consume minim 600 UI de vitamina D pe zi. [7].

Academia Americană de Pediatrie recomandă ca toți sugarii alăptați și parțial alăptați să primească un supliment zilnic de 400 UI de vitamina D. Se recomandă să nu se depășească doza de 1000 UI/zi cumulată din suplimentare și dietă. Doza zilnică recomandată pentru copii și adolescenți este de 600–1000 UI/zi până la 2000UI/zi în cazul celor cu obezitate. [8].

Pentru majoritatea adulților, doza zilnică recomandată de vitamina D este de 800–2000 UI pe zi, dar ceva de organizațiile de sănătate recomandă doze mai mari (până la 4000 U.I.) pentru anumite populații, cum ar fi vârstnicii, persoanele obeze și persoanele cu expunere limitată la soare sau la cei cu piele închisă la culoare. [1,10]

În concluzie, vitamina D, influențează sistemele imunitare înnăscute și adaptative pentru a lupta împotriva agenților patogeni. Studiile clinice subliniază importanța menținerii statusului vitaminei D în intervalul normal, deoarece un nivel seric scăzut de 25(OH)D este corelat cu diferite tulburări legate de sistemul imunitar.[21]

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

CAPITOLUL I

Motivația și obiectivele cercetării

La ora actuală, atenția este îndreptată către aspectul patologic, deficitul de vitamina D fiind subiect larg dezbătut în literatura de specialitate. Având în vedere că multiple studii prospective și epidemiologice demonstrează legătura acestui deficit cu un risc crescut în dezvoltarea unor boli cronice precum bolile autoimune, diabet zaharat de tip II, neoplazii, boli cardiovasculare și boli infecțioase, determinarea și tratarea acestuia sunt esențiale în practica medicală. [1]

Disfuncția tiroidiană reprezintă o patologie generată cel mai adesea de existența bolilor autoimune tiroidiene, având o prevalență de aproximativ 5% [2]. Procesul autoimun este declanșat ca urmare a unui cumul de factori genetici, endogeni și de mediu. Citokinele joacă un rol important în patogenizarea bolilor autoimune tiroidiene. Deși prezintă adesea roluri contradictorii în modularea procesului autoimun, studiul citokinelor necesită o atenție sporită în contextul unui răspuns imun specific, în vederea dezvoltării unor strategii adecvate de modulare a răspunsurilor citokinelor pentru a menține sau a restabili starea de sănătate. În acest sens, factorul de activare a celulelor B (BAFF), aparținând familiei factorului de necroză tumorală (TNF), contribuie la modularea tulburărilor autoimune. Deși sunt rezultate limitate și contradictorii în ceea ce privește concentrațiile serice ale BAFF sau efectele sale funcționale, acesta poate deveni o țintă terapeutică. [3]

Ca urmare a aspectelor mai sus menționate, scopul acestei lucrări este de a oferi date și argumente suficiente pentru investigarea aprofundată a problematicii și determinarea aplicabilității concluziilor în practica medicală curentă.

Obiectivul principal al acestui studiu:

Determinarea corelațiilor între deficitul de vitamina D și patologia autoimună tiroidiană la un lot de pacienți din Dobrogea, zona geografică non-endemică, cu grad de însoțire crescut.

Pentru realizarea acestui obiectiv am dozat la toți pacienții incluși în studiu nivelul seric BAFF, 25-OH-vitamina D, dozajul hormonal, nivelul anticorpilor antitiroidieni și complementar, examinarea ecografică a tiroidei.

Obiectivele secundare ale studiului:

1. Identificarea pacienților cu patologie autoimună tiroidiană care asociază deficit al vitaminei D, cu determinarea gradelor de deficit al vitaminei D.
2. Aprecierea statusului funcțional și ecostructural tiroidian în rândul pacienților incluși în studiu.
3. Determinarea celorlalte constante biologice specifice în corelație cu statusul funcțional al tiroidei.
4. Evaluarea psiho-socială a pacienților cu patologie autoimună tiroidiană prin completarea unui chestionar pentru aprecierea gradului de depresie (chestionar Beck)
5. Aprecierea nivelului seric al vitaminei D în rândul pacienților incluși în studiu prin completarea unui chestionar și compararea rezultatelor cu nivelurile serice obținute la pacienți.
6. Investigarea unor posibile implicații ale hipovitaminozei D și a patologiei autoimune tiroidiene în inițierea unei patologii mamare apreciată prin examen ultrasonografic.
7. Analiza unor posibili factori favorizanți ai hipovitaminozei D: indicele de masă corporală, vârstă, mediul de proveniență, antecedentele personale patologice.
8. O posibilă implicare a hipovitaminozei D în activarea factorului BAFF la pacienții cu boală autoimună tiroidiană.

Rezultatele finale preconizate ale proiectului de cercetare au fost următoarele:

- evaluarea incidenței deficitului de vitamina D în rândul pacienților cu tiropatii autoimune, într-o zonă geografică non-endemică, cu un grad crescut de însoțire
- determinarea nivelului seric al BAFF în rândul pacienților cu patologie tiroidiană autoimună apreciată comparativ funcție de severitatea deficitului de vitamina D
- compararea nivelului seric al BAFF funcție de tipul și titrul anticorpilor antitiroidieni

Avantajele de perspectivă ale studiului:

- identificarea unor aspecte noi în ceea ce privește implicațiile deficitului de vitamina D în patologia autoimună tiroidiană
- determinarea factorului de creștere limfocitară în rândul bolilor autoimune respectiv în patologia tiroidiană autoimună ca element modulator al procesului
- comunicarea și susținerea concluziilor și rezultatelor în cadrul conferințelor științifice de profil, publicarea acestora în reviste naționale și internaționale indexate și cotate BDI.
- Precizări privind beneficiile și modalitățile de profilaxie și tratament în deficitul de vitamina D în rândul pacienților cu patologie autoimună tiroidiană

CAPITOLUL 2

Materiale și metodă

2.1. Materiale folosite:

- Locația Ambulatoriului de specialitate din cadrul clinicii Circo Dentistry, Constanța și dotările din cabinetul de consultații
- Formularul de informare privind metoda de desfășurare și scopul studiului și consimțământul informat al pacientului inclus în studiu (Anexa 1)
- Fișele de includere în studiu ale pacienților și chestionarele dedicate acestora (Anexa 2 și Anexa 3, 4)
- Laboratorul de analize NPA Constanța dotat cu aparatură corespunzătoare determinărilor hormonale dar și cu kitul special pentru determinarea nivelului seric al factorului de activare limfocitară (BAFF)
- Probele de sânge recoltate pentru dozajul hormonal, biochimic și imunologic de către personalul calificat din cadrul laboratorului NPA, conform recomandărilor de recoltare specifice, produse de papetărie necesare înscrispționării de către personalul medical a datelor de identificare a probelor biologice, frigider pentru depozitarea probelor recoltate.
- Ecograf Vinno E10 dotat cu sonda liniară F4-12L (6-12 MHz) pentru examinarea imagistică a tiroidei și a sânilor
- Laptop și soft pentru utilizarea programelor de analiză statistică a datelor colectate

2.2 Metodologia de realizare a proiectului de cercetare:

Prezenta lucrare științifică reprezintă un studiu clinic observațional descriptiv al unui număr de 80 de pacienți cu patologie tiroidiană autoimună, din zona Dobrogei. Studiul a fost efectuat în intervalul 01.2021 – 01.2022. Datele clinice și paraclinice au fost colectate de către medicul specialist endocrinolog Ibadula (Musledin) Șeila, sub îndrumarea coordonatorului tezei de doctorat Prof. Univ .Dr. Circo Eduard. Evaluările s-au desfășurat în cabinetul de consultații din cadrul clinicii Circo Dentistry SRL, Constanța. Pentru dozarea BAFF, pacienții au fost investigați în cadrul Laboratorului NPA – Constanța, str. Str. I. G. Duca, nr. 44, intersecția cu Str Țepeș Voda avizat conform protocolului de colaborare.

Lotul de pacienți studiat a fost format ca urmare a întrunirii unor criterii de includere și respectiv de excludere. Obiectivele și protocolul cercetării au fost explicate participanților aceștia semnând consimțământul informat. S-a precizat obligativitatea investigatorului în asigurarea protecției datelor personale și utilizarea rezultatelor obținute în scop personal terapeutic dar și ca date cu caracter științific cu posibilitatea comunicării lor în cadrul unor manifestări medicale.

Criterii de includere în studiu:

- pacienți cu patologie autoimună tiroidiană
- origine și reședință în județul Constanța

Criterii de excludere din studiu:

- absența consimțământului informat
- pacienții cu altă patologie autoimună asociată
- pacienții cu alte patologii cunoscute ca și cauze ale deficitului de vitamina D

Numărul de pacienți incluși în studiu a fost de 87, dintre aceștia un număr de 80 au întrunit criteriile de includere și excludere în studiu. Protocolul studiului a fost avizat de Comisia de Bioetică a Universității „Ovidius” Constanța.

Evaluarea pacienților în cadrul studiului a respectat următoarele etape:

- descrierea studiului, obținerea acordului de participare la studiu și semnarea consimțământului informat
- **Anamneza:** vârstă, sex, mediul de proveniență, originea și reședință, studii, modalitatea de aport al vitaminei D, antecedente personale patologice, antecedente heredo-colaterale de tiropatii, medicație curentă
- **Examenul clinic** a inclus examenul *obiectiv general* și *examenul obiectiv endocrin*
- **Examenul paraclinic** a inclus:
- dozajul hormonal: TSH, FT4, ATPO, ATG, TRAb și determinarea statusului funcțional tiroidian: hipotiroidism subclinic, hipotiroidism clinic manifest și hipertiroidism
- dozajul: 25-OH-vitamina D și clasificarea pacienților funcție de valoarea obținută: deficiență severă, deficiență, insuficiență, nivel optim
- dozajul nivelului seric al BAFF
- evaluarea ultrasonografică a tiroidei și a sanului cu ajutorul ecografului multidisciplinar Vinno E10, cu sondă liniară tip F4- 12L pentru părți moi

CAPITOLUL 3

Rezultatele cercetării

3.1 Caracteristicile generale ale celor două loturi studiate (date demografice, antecedente) și descrierea parametrilor clinico-paraclinici urmăriți în rândul celor două loturi de studiu

Întregul grup (N = 80) de studiu a fost împărțit în două loturi de studiu: Lotul 1 – incluzând 62 de pacienți (77.5%) cu TCA și Lotul 2 – incluzând 18 pacienți (22.5%) cu BG.

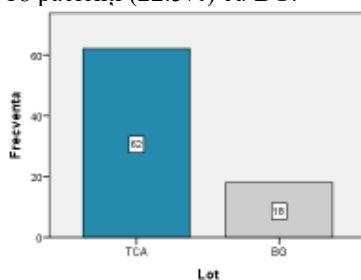


Figura nr. 1 – Reprezentarea grafică tip coloană & pie pentru distribuția pacienților pe loturi de studiu

În cele două loturi de studiu, valoarea medie de vârstă pentru lotul TCA (N = 62) este 46.47 ani $\pm$ 13.37DS iar pentru lotul BG (N = 18) este 52.33 ani $\pm$ 13.81DS (Tabel 4).

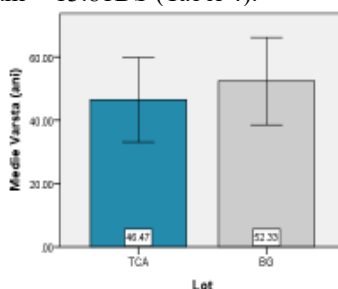


Figura nr. 5 - Reprezentare grafică tip bar $\pm$ error bar ale valorilor medii de vârstă pentru loturile analizate

În grupul de studiu cu TCA au fost incluse 50 de femei (62.5%) și 12 pacienți de sex masculin (15%) (Tabel 7). Pentru lotul de studiu cu BG – 17 dintre pacienți (21.3%) au fost de sex feminin, iar 1 pacient (1.3%) a fost de sex masculin.

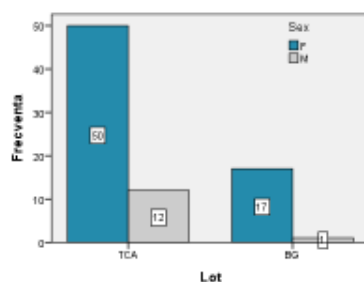


Figura nr. 9. Reprezentare grafică tip coloană a distribuției pe sexe în cele două loturi

Au fost consemnate antecedentele personale patologice ale pacienților incluși și grupate ca antecedente cardiovasculare, tulburări metabolice și respectiv patologie oncologică (Tabel 10).

Tabel nr. 10 - Repartiția pacienților în funcție de antecedentele personale patologice

	Grup studiu (n)	Procentual (%)
Antecedente cardiovasculare		
Absente	51	63.75
HTA	29	36.25
Aritmie	10	12.5
Cardiopatie ischemică	10	12.5
Tulburări metabolice		
Absente	21	26.25
Dislipidemie	58	72.5
Diabet zaharat tip 2	6	7.5
Glicemie bazală modificată	21	26.25
Obezitate (IMC)	19	23.8
Patologie oncologică		
Prezentă	9	11.25

3.2. Descrierea statusului funcțional și ecostructural tiroidian și evaluarea sinologică în rândul pacienților din cele două loturi de studiu

3.2.1. Determinarea valorilor medii ale ATPO în cele două loturi de studiu TCA și BG

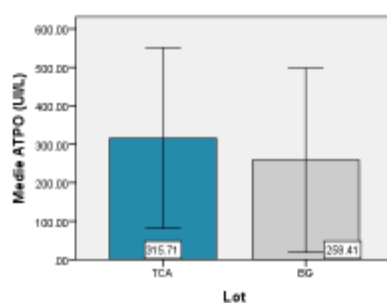


Figura nr. 44 - Reprezentare grafică tip Bar+Error bar ale valorilor medii de ATPO pentru loturile analizate

3.2.2. Determinarea valorilor medii ale ATG în cele două loturi de studiu TCA și BG

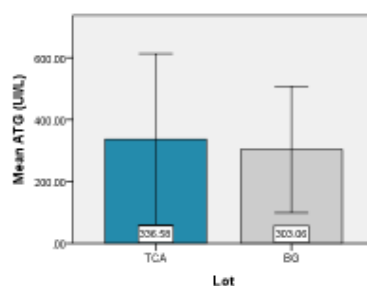


Figura nr. 45 - Reprezentare grafică tip Bar + Error bar ale valorilor medii de ATG pentru loturile analizate

3.2.3. Analiza valorilor TRAb în rândul lotului de studiu BG

Anticorpul TRAb reprezintă markerul bolii Graves și sunt corelați cu severitatea și gradul de activitate al bolii.

Tabel nr. 34 - Determinarea valorilor medii ale TRAb în rândul lotului de studiu BG.

Valoare TRAb					
	N	Minim	Maxim	Medie	Deviație standard
TRAb (UI/L)	18	3.53	26.18	13.793	6.968

Tabel nr. 36 - Distribuția pacienților din cele două loturi de studiu în funcție de statusul funcțional tiroidian

Funcția tiroidiana la nivelul loturilor de studiu							
			Funcție tiroidiană				Total
			Eutiroidism	Hipotiroidism subclinic	Hipotiroidism clinic	Hipertiroidism	
Lot	TCA	Count of Total	30 37.5%	18 22.5%	14 17.5%	0 0.0%	62 77.5%
	BG	Count of Total	0 0.0%	0 0.0%	0 0.0%	18 22.5%	18 22.5%
Total		Count of Total	30 37.5%	18 22.5%	14 17.5%	18 22.5%	80 100.0%

3.2.4 -Determinarea caracteristicilor ecostructurale ale tiroidei în cele două loturi

Tabel nr. 38 - Analiza ultrasonografică a omogenității tiroidiene în cele două grupuri de studiu

			Ecografie tiroidă ecogenitate			Total
			Izoecogenă	Hipoecogenă	Hiperecogenă	
Lot	TCA	Count	9	52	1	62
		% of Total	11.3%	65.0%	1.3%	77.5%
	BG	Count	0	7	11	18
		% of Total	0.0%	8.8%	13.8%	22.5%
Total	Count	9	59	12	80	
	% of Total	11.3%	73.8%	15.0%	100.0%	

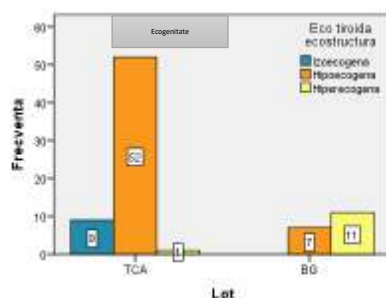


Figura nr. 50 - Reprezentare grafică tip coloană pentru variabilele pentru variabila ecogenitate tiroidiană în fiecare lot studiat.

În loturile studiate, modificările omogenității prezintă o relație de dependență (o asociație, o legătură): $\chi^2_{\text{calc}} = 39.363$, $df = 2$, $p < 0.001 < \alpha = 0.05$ (Chi-Square Test) astfel că pentru pacienții cu TCA este predominantă hipoeecogenitatea prin comparație cu BG unde este predominantă hipereecogenitatea.

3.2.5. Analiza ultrasonografică a ecostructurii tiroidiene în cele două grupuri de studiu

Tabel nr. 39 - Distribuția pacienților din studiu în funcție de ecostructură tiroidiană

			Ecografie tiroidă - ecostructură		Total
			Neomogenă	Omogenă	
Lot	TCA	Count	53	9	62
		% of Total	66.3%	11.3%	77.5%
	BG	Count	10	8	18
		% of Total	12.5%	10.0%	22.5%
Total		Count	63	17	80
		% of Total	78.8%	21.3%	100.0%

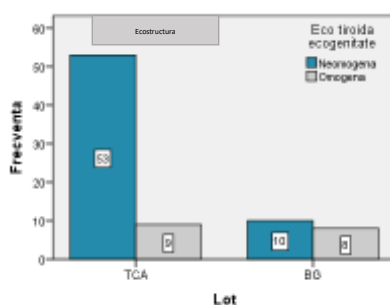


Figura nr. 51 - Reprezentare grafică tip coloană pentru variabilele lot și ecostructură tiroidiană

Între cele două variabile categoricale ecostructură tiroidiană/lot există o relație de dependență (o asociație, o legătură): $\chi^2_{\text{calc}} = 7.467$, $df = 1$, $p = 0.006 < \alpha = 0.05$ (Chi-Square Test). Riscul de a identifica o tiroidă neomogenă la pacienții din lotul TCA fost de **4.711 ori** mai mare decât la pacienții din lotul BG: **OR = 4.711**, 95% IC = (1.465, 15.145).

3.2.6. Analiza frecvenței macronodulilor tiroidieni în rândul pacienților

Macronodulii, definiți ca entități solide, cu dimensiuni $> 1\text{ cm}$, având caracteristici variabile, importante în clasificarea TIRADS au fost prezenți la 11.3 % din pacienții cu TCA și la 8.8% din pacienții cu BG. (Tabel nr. 41)

Tabel nr. 41 - Distribuția pacienților din cele două subgrupuri în funcție de prezența de macronoduli tiroidieni

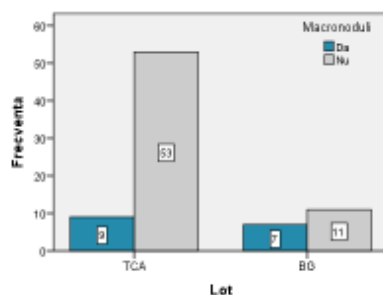


Figura nr. 52 - Reprezentare grafică tip coloană pentru variabila macronoduli și lot

Pentru acest tip de modificare ecostructurală, între cele două variabile lot și macronoduli există o relație de dependență (o asociație, o legătură): $\chi^2_{\text{calc}} = 5.179$, $df = 1$, $p = 0.023 < \alpha = 0.05$ (Chi-Square Test). Riscul de a identifica prezența macronodulilor la pacienții din lotul TCA fost de **3.745** (1/0.267) ori mai mic decât la pacienții din lotul BG: **OR = 0.267**, 95% IC = (0.082, 0.870).

3.2.7. Analiza volumului tiroidian în cadrul celor două loturi de studiu

Tabel nr. 47 - Distribuția pacienților din studiu în funcție de volumul tiroidian

	Lot	N	Medie	Deviație standard
Volum tiroidian (ml)	TCA	62	7.235	3.177
	BG	18	11.714	2.980

În urma acestei analize se constată că **există** diferențe semnificative între valorile medii ale volumului tiroidian ale loturilor TCA și BG: $t = -5.336$, $df = 78$, $p < 0.001 < \alpha = 0.05$ (Independent Samples Test)

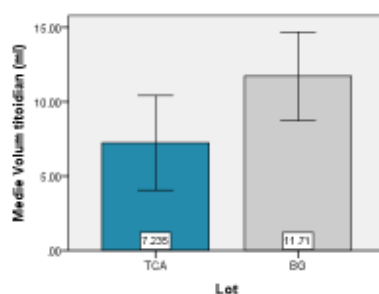


Figura nr. 56 - Reprezentarea grafică tip bar + error bar ale valorilor medii ale volumului tiroidian pentru loturile analizate

Tabel nr.60 - Clasificarea TIRADS a pacienților cu gușă nodulară în rândul celor două loturi de studiu

			Scor TIRADS				Total
			TIRADS 1	TIRADS 2	TIRADS 3	TIRADS 4	
Lot	TCA	Count	39	12	8	3	62
		% of Total	48.8%	15.0%	10.0%	3.8%	77.5%
	BG	Count	8	3	5	2	18
		% of Total	10.0%	3.8%	6.3%	2.5%	22.5%
Total	Count	47	15	13	5	80	
	% of Total	58.8%	18.8%	16.3%	6.3%	100.0%	

Descrierea modificărilor ecostructurale mamare în rândul pacienților cu patologie autoimună în funcție de nivelul de vitamina D

Tabel nr. 61 - Distribuția pacienților din cele două loturi de studiu în funcție de scorul BIRADS și tipul de anticorpi prezenți

Lot				ATPO/ATG/ATPO+ATG			Total
				ATPO+	ATG+	ATPO/ATG+	
TCA	Ecografie mamară	BIRADS 1	Count	2	1	11	14
			% of Total	4.0%	2.0%	22.0%	28.0%
		BIRADS 2	Count	5	2	15	22
			% of Total	10.0%	4.0%	30.0%	44.0%
		BIRADS 3	Count	5	1	6	12
			% of Total	10.0%	2.0%	12.0%	24.0%
		BIRADS 4	Count	1	0	1	2
			% of Total	2.0%	0.0%	2.0%	4.0%
	Total	Count	13	4	33	50	
		% of Total	26.0%	8.0%	66.0%	100.0%	
BG	Ecografie mamară	BIRADS 1	Count	1	0	1	2
			% of Total	5.9%	0.0%	5.9%	11.8%
		BIRADS 2	Count	2	1	4	7
			% of Total	11.8%	5.9%	23.5%	41.2%
		BIRADS 3	Count	1	0	5	6
			% of Total	5.9%	0.0%	29.4%	35.3%
		BIRADS 4	Count	0	1	1	2
			% of Total	0.0%	5.9%	5.9%	11.8%
	Total	Count	4	2	11	17	
		% of Total	23.5%	11.8%	64.7%	100.0%	

Determinarea modificărilor ecostructurale mamare (scor BIRADS) în cele două loturi de studiu în funcție de statusul 25-OH-vitaminei D

Tabel nr. 67 - Distribuția pacienților din cele două loturi de studiu în funcție de scorul BIRADS și tipul de statusul 25-OH-vitaminei D

Lot				Status Vitamina D				Total
				Deficiență severă	Deficiență	Insuficiență	Nivel optim	
TCA	Ecografie mamară	BIRADS 1	Count	1	5	6	2	14
			% of Total	2.0%	10.0%	12.0%	4.0%	28.0%
		BIRADS 2	Count	2	10	7	3	22
			% of Total	4.0%	20.0%	14.0%	6.0%	44.0%
		BIRADS 3	Count	1	8	2	1	12
			% of Total	2.0%	16.0%	4.0%	2.0%	24.0%
		BIRADS 4	Count	1	0	1	0	2
			% of Total	2.0%	0.0%	2.0%	0.0%	4.0%
		Total	Count	5	23	16	6	50
			% of Total	10.0%	46.0%	32.0%	12.0%	100.0%
BG	Ecografie mamară	BIRADS 1	Count	0	2	0		2
			% of Total	0.0%	11.8%	0.0%		11.8%
		BIRADS 2	Count	4	3	0		7
			% of Total	23.5%	17.6%	0.0%		41.2%
		BIRADS 3	Count	1	3	2		6
			% of Total	5.9%	17.6%	11.8%		35.3%
		BIRADS 4	Count	0	2	0		2
			% of Total	0.0%	11.8%	0.0%		11.8%
		Total	Count	5	10	2		17
			% of Total	29.4%	58.8%	11.8%		100.0%

3.3. Analiza coexistenței sindromului depresiv în rândul pacienților celor două loturi de studiu

Tabel nr. 74 - Distribuția pacienților pe loturi de studiu funcție de gradul de depresie și tipul de anticorpi prezenți

Lot				ATPO/ATG/ATPO+ATG			Total
				ATPO+	ATG+	ATPO/ATG+	
TCA	Scor depresie	Normal	Count	5	5	19	29
			% of Total	8.1%	8.1%	30.6%	46.8%
		Depresie ușoară	Count	7	1	18	26
			% of Total	11.3%	1.6%	29.0%	41.9%
		Depresie moderată	Count	3	0	1	4
			% of Total	4.8%	0.0%	1.6%	6.5%
		Depresie severă	Count	1	0	2	3
			% of Total	1.6%	0.0%	3.2%	4.8%
		Total	Count	16	6	40	62
			% of Total	25.8%	9.7%	64.5%	100.0%
BG	Scor depresie	Normal	Count	1	0	5	6
			% of Total	5.6%	0.0%	27.8%	33.3%
		Depresie ușoară	Count	3	3	5	11
			% of Total	16.7%	16.7%	27.8%	61.1%
		Depresie moderată	Count	0	0	1	1
			% of Total	0.0%	0.0%	5.6%	5.6%
		Total	Count	4	3	11	18
			% of Total	22.2%	16.7%	61.1%	100.0%

3.4. Analiza loturilor de studiu în funcție de gradul de depresie și statusul funcțional tiroidian

Tabel nr. 77 - Distribuția pacienților pe loturi de studiu funcție de gradul de depresie și statusul funcțional tiroidian

Lot				Funcția tiroidiană				Total
				Eutiroidism	Hipotiroidism subclinic	Hipotiroidism clinic	Hipertiroidism	
TC A	Scor depresie	Normal	Count % of Total	13 21.0%	10 16.1%	6 9.7%		29 46.8%
		Depresie ușoară	Count % of Total	12 19.4%	7 11.3%	7 11.3%		26 41.9%
		Depresie moderată	Count % of Total	3 4.8%	0 0.0%	1 1.6%		4 6.5%
		Depresie severă	Count % of Total	2 3.2%	1 1.6%	0 0.0%		3 4.8%
	Total		Count % of Total	30 48.4%	18 29.0%	14 22.6%		62 100.0%
BG	Scor depresie	Normal	Count % of Total				6 33.3%	6 33.3%
		Depresie ușoară	Count % of Total				11 61.1%	11 61.1%
		Depresie moderată	Count % of Total				1 5.6%	1 5.6%
	Total		Count % of Total				18 100.0%	18 100.0%

Tabel nr. 79 - Distribuția pacienților pe loturi de studiu funcție de gradul de depresie și nivelul seric 25-OH-vitaminei D

Lot	Scor depresie		N	Minim	Maxim	Medie	Deviație Standard
TCA	Normal	25-(OH)-vitamina D (ng/mL)	29	9.20	37.70	20.73	7.55
	Depresie ușoară	25-(OH)-vitamina D (ng/mL)	26	7.00	39.00	19.53	7.65
	Depresie moderată	25-(OH)-vitamina D (ng/mL)	4	14.00	38.00	23.00	11.17
	Depresie severă	25-(OH)-vitamina D (ng/mL)	3	7.00	26.40	14.80	10.24
BG	Normal	25-(OH)-vitamina D (ng/mL)	6	9.00	21.00	13.58	4.63
	Depresie ușoară	25-(OH)-vitamina D (ng/mL)	11	7.00	18.00	11.76	3.21
	Depresie moderată	25-(OH)-vitamina D (ng/mL)	1	28.00	28.00	28.00	.

3.4. Studiul statusului de vitamina D și a BAFF în rândul pacienților cu patologie autoimună tiroidiană

În ceea ce privește nivelul seric al vitaminei D, valorile obținute au fost grupate în 4 categorii: deficiență severă < 10 ng/ml; deficiență : 10-20 ng/dl; insuficiență 21-29 ng/ml; nivel optim > 30 ng/ml.

Factorul de activare limfocitară (BAFF) a fost analizat pentru ambele loturi de studiu, raportat la factorii demografici, nivel seric al vitaminei D și factorii specifici disfuncției tiroidiene.

3.4.1. Principalii indicatori statistici calculați pentru variabila vitamina D în rândul celor două loturi în funcție de vârstă

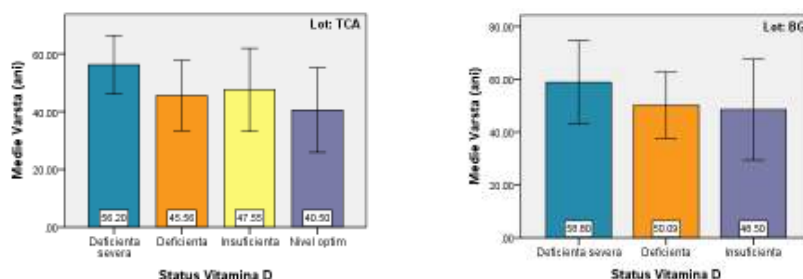
Tabel nr. 81 - Principalii indicatori statistici ai variabilei vârstă studiată pe categorii ale vitaminei D în lotul TCA

	N	Medie	Deviație Standard	Minim	Maxim
Deficiență severă	5	56.20	10.06	46.00	72.00
Deficiență	27	45.56	12.17	27.00	72.00
Insuficiență	22	47.55	14.38	22.00	75.00
Nivel optim	8	40.50	14.63	22.00	61.00

Tabel nr. 82 - Principalii indicatori statistici ai variabilei vârstă studiată pe categorii ale vitaminei D în lotul BG

	N	Medie	Deviație Standard	Minim	Maxim
Deficiență severă	5	58.80	15.83	40.00	75.00
Deficiență	11	50.09	12.56	31.00	67.00
Insuficiență	2	48.50	19.09	35.00	62.00

Pentru situația dată, se constată că **există** diferențe semnificative între valorile medii de vârstă (ani) pentru cel puțin două dintre grupurile analizate: $F = 9.242$, $p = 0.001 < \alpha = 0.05$ (OneWay ANOVA Test). Analiza statistică arată că există diferențe semnificative numai între valorile medii corespunzătoare grupelor Deficiență severă și Deficiență, Deficiență severă și Insuficiență, Deficiență severă și Nivel optim ($p < \alpha = 0.05$).

**Figura nr. 65** și **Figura nr. 66** - Reprezentare grafică tip Bar + Error bar ale valorilor medii de vârstă pentru grupurile analizate**Tabel nr. 83** - Variabila vârstă studiată pe categorii în rândul pacienților lotului TCA raportat la statusul vitaminei D

			Categorii de vârstă (ani)			Total
			(22-40]	(40-60]	(60-75]	
Status Vitamina D	Deficiență severă	Count	0	4	1	5
		% of Total	0.0%	6.5%	1.6%	8.1%
	Deficiență	Count	8	15	4	27
		% of Total	12.9%	24.2%	6.5%	43.5%
	Insuficiență	Count	8	10	4	22
		% of Total	12.9%	16.1%	6.5%	35.5%
	Nivel optim	Count	4	3	1	8
		% of Total	6.5%	4.8%	1.6%	12.9%
Total	Count	20	32	10	62	
	% of Total	32.3%	51.6%	16.1%	100.0%	

Tabel nr. 84 - Variabila vârstă studiată pe categorii în rândul pacienților lotului cu BG raportat la statusul vitaminei D

			Categorii de vârstă (ani)			Total
			(22-40]	(40-60]	(60-75]	
Status Vitamina D	Deficiență severă	Count	1	2	2	5
		% of Total	5.6%	11.1%	11.1%	27.8%
	Deficiență	Count	4	5	2	11
		% of Total	22.2%	27.8%	11.1%	61.1%
	Insuficiență	Count	1	0	1	2
		% of Total	5.6%	0.0%	5.6%	11.1%

Total	Count	6	7	5	18
	% of Total	33.3%	38.9%	27.8%	100.0%

În urma analizei statistice, atât pentru pacienții cu TCA cât și pentru pacienții cu BG s-a constatat că între cele două variabile studiate nu există o relație de dependență (o asociație, o legătură): $\chi^2_{\text{calc}} = 4.097$, $df = 6$, $p = 0.664 > \alpha = 0.05$ (Chi-Square Test); respectiv $\chi^2_{\text{calc}} = 2.354$, $df = 4$, $p = 0.671 > \alpha = 0.05$ (Chi-Square Test).

3.4.2. Determinarea statusului de vitamina D în rândul celor două loturi în funcție de sex

Pentru lotul pacienților cu TCA – un număr de 54 de pacienți au asociat nivel scăzut al vitaminei D (deficiență severă, deficiență, insuficiență) dintre care 44 de sex feminin (5 paciente cu deficit sever, 23 paciente cu deficiență și 16 paciente cu insuficiență) și 10 de sex masculin (4 pacienți cu deficit de vitamina D și 6 pacienți cu insuficiență).(Tabel nr. 85)

Tabel nr. 85 - Distribuția pe sexe a statusul vitaminei D în rândul lotului TCA

			Sex		Total
			F	M	
Status Vitamina D	Deficiență severă	Count	5	0	5
		% of Total	8.1%	0.0%	8.1%
	Deficiență	Count	23	4	27
		% of Total	37.1%	6.5%	43.5%
	Insuficiență	Count	16	6	22
		% of Total	25.8%	9.7%	35.5%
	Nivel optim	Count	6	2	8
		% of Total	9.7%	3.2%	12.9%
Total	Count	50	12	62	
	% of Total	80.6%	19.4%	100.0%	

Din punct de vedere statistic, nu există o relație de dependență între cele două variabile studiate, (o asociație, o legătură): $\chi^2_{\text{calc}} = 2.604$, $df = 3$, $p = 0.457 > \alpha = 0.05$ (Chi-Square Test), deși este notabilă hipovitaminoza D la pacienții de sex feminin comparativ cu sexul masculin unde valorile vitaminei D au fost ușor mai mari.

Pentru lotul pacienților cu BG – toți pacienții au prezentat un nivel scăzut al vitaminei D dintre care 17 de sex feminin (5 paciente cu deficit sever, 10 paciente cu deficiență și 2 paciente cu insuficiență) și 1 pacient de sex masculin (cu deficiență). (Tabel nr. 86)

Tabel nr. 86 - Distribuția pe sexe a statusul vitaminei D în rândul lotului BG

			Sex		Total
			F	M	
Status Vitamina D	Deficiență severă	Count	5	0	5
		% of Total	27.8%	0.0%	27.8%
	Deficiență	Count	10	1	11
		% of Total	55.6%	5.6%	61.1%
	Insuficiență	Count	2	0	2
		% of Total	11.1%	0.0%	11.1%
Total	Count	17	1	18	
	% of Total	94.4%	5.6%	100.0%	

Analiza statistică aplicată pentru cele două variabile arată că **nu există** o relație de dependență (o asociație, o legătură): $\chi^2_{\text{calc}} = 0.674$, $df = 2$, $p = 0.714 > \alpha = 0.05$ (Chi-Square Test), fapt explicat de o inegalitate a lotului în ceea ce privește distribuția pe sexe.

3.4.6. Stabilirea asocierii dintre nivelul ATPO și statusul vitaminei D în rândul lotului cu TCA

Determinarea nivelului seric al ATPO raportat la statusul vitaminei D reprezintă un element de interes pentru pacienții cu TCA și respectiv BG.

Tabel nr. 89 - Stabilirea principalilor indici statistici pentru valorile ATPO raportat la statusul vitaminei D în lotul TCA

ATPO (UI/mL)					
	N	Medie	Deviație standard	Minim	Maxim
Deficiență severă	5	316.98	85.86	229.00	410.00
Deficiență	27	317.76	270.02	11.00	850.00
Insuficiență	22	296.22	198.98	15.00	600.00

Nivel optim	8	361.61	287.53	23.00	875.00
-------------	---	--------	--------	-------	--------

Pentru situația dată, se constată că **nu există** diferențe semnificative între valorile medii ale ATPO pentru grupurile analizate: $F = 0.147$, $p = 0.931 > \alpha = 0.05$ (OneWay ANOVA Test). Varianțele (SD^2) sunt considerate inegale (Levene Statistic = 3.351, $p = 0.025 < \alpha = 0.05$) dar, se remarcă faptul că pentru pacienții cu deficiență severă a vitaminei D, valoarea minimă este semnificativ mai mare.

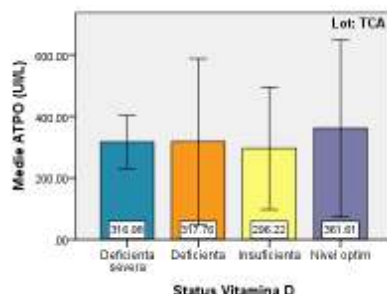


Figura nr. 67 - Reprezentare grafică tip Bar + Error bar ale valorilor medii de ATPO pentru grupurile analizate
3.4.5. Stabilirea asocierii dintre nivelul ATG și statusul vitaminei D în rândul lotului cu TCA

Tabel nr. 90 - Stabilirea principalilor indici statistici pentru valorile ATG raportat la statusul vitaminei D în lotul TCA

ATG (UI/mL)					
	N	Medie	Deviație standard	Minim	Maxim
Deficiență severă	5	357.00	347.30	20.00	790.00
Deficiență	27	295.10	224.37	17.00	898.00
Insuficiență	22	356.10	321.80	15.00	890.00
Nivel optim	8	410.11	293.93	23.00	879.00

Pentru situația dată, se constată că **nu există** diferențe semnificative între valorile medii de ATG pentru grupurile analizate: $F = 0.424$, $p = 0.737 > \alpha = 0.05$ (OneWay ANOVA Test). Varianțele (SD^2) sunt considerate egale (Levene Statistic = 2.036, $p = 0.119 > \alpha = 0.05$) iar comparativ cu nivelul ATPO, se remarcă faptul că nu există diferențe majore între valoarea minimă sau maximă a ATG.

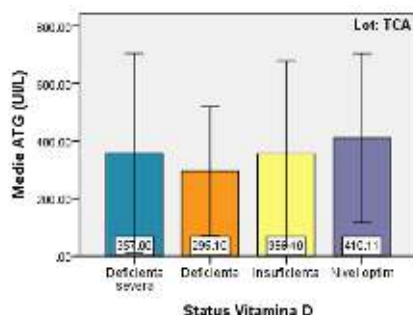


Figura nr. 68 - Reprezentare grafică Bar + Error bar ale valorilor medii de ATG pentru grupurile analizate

Analiza nivelului seric BAFF în rândul celor două loturi de studiu TCA și BG raportat la nivelul seric al vitaminei D

Tabel nr.101 - Determinarea nivelului seric al BAFF (ng/ml) în rândul pacienților studiați în funcție de statusul vitaminei D

		BAFF (pg/mL)				
Lot		N	Medie	Deviație standard	Minim	Maxim
TCA	Deficiență severă	5	.14	.08	.04	.20
	Deficiență	27	.13	.10	.02	.40
	Insuficiență	22	.12	.10	.01	.40
	Nivel optim	8	.06	.02	.03	.10
BG	Deficiență severă	5	.42	.17	.12	.55
	Deficiență	11	.48	.15	.09	.59
	Insuficientă	2	.17	.14	.07	.27

Pentru situația dată, se constată că **există** diferențe semnificative între valorile medii de BAFF pentru cel puțin două dintre grupurile analizate: $F = 3.021$, $p = 0.031 < \alpha = 0.05$ (OneWay ANOVA Test). Analiza PostHoc

Multiple Comparisons – Bonferroni (Levene Statistic = 2.334, $p = 0.083 > \alpha = 0.05$, Varianțele (SD^2) sunt considerate egale) arată că **există** diferențe semnificative numai între valorile medii corespunzătoare grupelor: Deficiență severă și Nivel optim, Deficiență și Nivel optim, Insuficiență și Nivel optim ($p < \alpha = 0.05$).

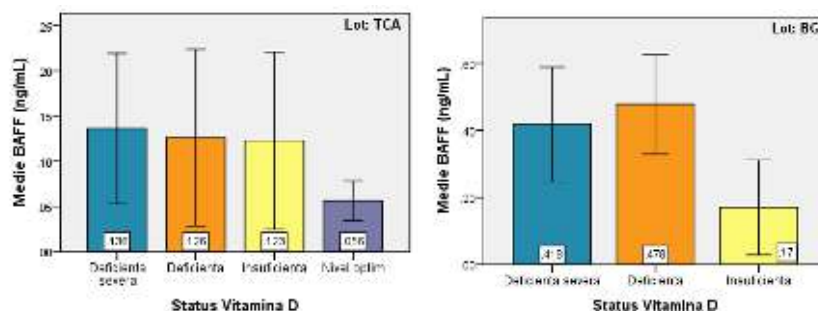


Figura nr. 73 si Figura nr. 74 - Reprezentare grafică tip Bar + Error bar ale valorilor medii de BAFF pentru grupurile analizate

3.4.16. Analiza statusului autoimun tiroidian și a factorului de activare limfocitară (BAFF) în rândul pacienților incluși în studiu și pe loturi de studiu

Dozarea factorului de activare limfocitară (BAFF) s-a efectuat cu scopul de a căuta existența unor asocieri între acesta, variațiile deficitului de vitamina D și variațiile hormonale și de a înțelege dacă există o posibilă implicare a BAFF în amplificarea procesului autoimun tiroidian.

3.4.17. Determinarea nivelului seric al BAFF (pg/ml) în rândul pacienților cu TCA și BG

Studiul nivelului seric al BAFF reprezintă un element important, în cadrul lucrării. Valoarea medie de BAFF pentru lotul TCA ($N = 62$) este 0.12 pg/ml cu o deviație standard (SD) de 0.10 ng/ml iar pentru lotul BG ($N = 18$) valoarea medie de BAFF este 0.43 ng/ml cu o deviație standard (SD) de 0.17 pg/ml. Varianțele (SD^2) celor două loturi sunt considerate inegale: $F = 10.444$, $p = 0.002 < \alpha = 0.05$ (Levene's Test). (Tabel nr. 102)

Tabel nr. 102 - Determinarea valorii medii a BAFF în rândul celor două loturi de studiu

	Lot	N	Medie	Deviație standard
BAFF (pg/mL)	TCA	62	.12	.10
	BG	18	.43	.17

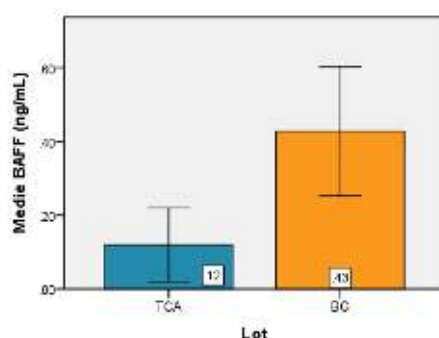


Figura nr. 75 - Reprezentare grafică Bar + Error bar ale valorilor medii de BAFF pentru loturile analizate

Pentru situația dată, se constată că **există** diferențe semnificative între valorile medii ale BAFF ale loturilor TCA și BG: $t = -7.132$, $df = 20.346$, $p < 0.001 < \alpha = 0.05$ (Independent Samples Test).

3.4.18. Determinarea valorii medii a nivelului seric al vitaminei D în rândul celor două loturi de studiu

Valoarea medie de 25-OH-vitamina D pentru lotul TCA ($N = 62$) este 20.09 ng/ml ± 7.87 DS iar pentru lotul BG ($N = 18$) valoarea medie de 25-OH-vitamina D este 13.27 ng/ml ± 5.16 DS. Varianțele (SD^2) celor două loturi sunt considerate inegale: $F = 5.871$, $p = 0.018 < \alpha = 0.05$ (Levene's Test). (Tabel nr. 105)

Tabel nr. 105 - Determinarea principalilor indicatori statistici ai nivelului seric al vitaminei D, comparativ, în rândul celor două loturi de studiu

25-(OH)-vitamina D (ng/mL)			
		Lot	
		TCA	BG
N	Valid	62	18
Mean		20.09	13.27
Median		19.10	11.65
Mode		16.00	11.00
Std. Deviation		7.87	5.16
Minimum		7.00	7.00
Maximum		39.00	28.00
Percentiles	25	14.75	9.93
	50	19.10	11.65
	75	25.00	16.25

Pentru situația dată, se constată că **există** diferențe semnificative între valorile medii de 25-OH-vitamina D ale loturilor TCA și BG: $t = 4.330$, $df = 42.348$, $p < 0.001 < \alpha = 0.05$ (Independent Samples Test).

3.4.22. Analiza unei posibile asocieri între nivelul seric al 25-OH-vitaminei D și nivelul seric BAFF în rândul celor două loturi studiate

În urma investigațiilor efectuate, s-a urmărit determinarea existenței unei posibile asocieri între nivelul seric al 25-OH-vitaminei D și nivelul seric BAFF în rândul celor două loturi studiate (Tabel nr. 107)

Tabel nr. 107 - Distribuția pacienților pe loturi de studiu în funcție de valoarea serica a BAFF și a 25-OH-vitaminei D

Lot			25-(OH)-vitamina D (ng/mL)
TCA	BAFF (pg/mL)	Pearson Correlation	-.236
		Sig. (2-tailed)	.065
		N	62
BG	BAFF (pg/mL)	Pearson Correlation	-.218
		Sig. (2-tailed)	.384
		N	18

În urma testului de corelație atât în lotul TCA ($r = -0.236$, $p = 0.065 > \alpha = 0.05$) cât și în lotul BG: ($r = -0.218$, $p = 0.384 > \alpha = 0.05$), cele două variabile nu sunt corelate.

3.4.23. Evaluarea nivelului seric BAFF funcție de statusul nivelului de vitamina D în rândul pacienților studiați

Nivelul seric BAFF raportat la statusul vitaminei D a indicat pentru lotul cu TCA, valori medii ale BAFF de 0.14pg/ml pentru pacienții cu deficiență severă de vitamina D și valori de 0.06 pg/ml în rândul celor cu valori optime ale vitaminei D.

Nivelul seric BAFF raportat la statusul vitaminei D a indicat pentru lotul cu BG, valori medii ale BAFF de 0.42pg/ml pentru pacienții cu deficiență severă de vitamina D și valori de 0.48 pg/ml în rândul celor cu deficiență de vitamina D și valori 0.17 pg/ml pentru cei cu insuficiență de vitamina D. (Tabel nr.108)

Tabel nr. 108 - Distribuția valorilor BAFF seric funcție de statusul vitaminei D în rândul pacienților din cele două loturi de studiu

Lot	Status Vitamina D	N	Minim	Maxim	Medie	Deviație standard
TCA	Deficiență severă BAFF (pg/mL)	5	.04	.20	.14	.08
	Deficiență BAFF (pg/mL)	27	.02	.40	.13	.10
	Insuficiență BAFF (pg/mL)	22	.01	.40	.12	.10
	Nivel optim BAFF (pg/mL)	8	.03	.10	.06	.02
BG	Deficiență severă BAFF (pg/mL)	5	.12	.55	.42	.17
	Deficiență BAFF (pg/mL)	11	.09	.59	.48	.15
	Insuficiență BAFF (pg/mL)	2	.07	.27	.17	.14

3.4.27. Determinarea existenței unei corelații între nivelul seric BAFF și ATPO în rândul celor două loturi de studiu

În urma testului de corelație atât în lotul TCA ($r = -0.150$, $p = 0.246 > \alpha = 0.05$) cât și în rândul lotului BG ($r = 0.023$, $p = 0.929 > \alpha = 0.05$) cele două variabile nu sunt corelate. (Tabel nr. 112)

Tabel nr. 112 – Corelații între nivelul seric BAFF și ATPO în rândul celor două loturi de studiu

Lot			ATPO (UI/mL)
TCA	BAFF (pg/mL)	Pearson Correlation	-.150
		Sig. (2-tailed)	.246
		N	62
BG	BAFF (pg/mL)	Pearson Correlation	.023
		Sig. (2-tailed)	.929
		N	18

3.4.28. Determinarea existenței unei corelații între nivelul seric BAFF și ATG în rândul celor două loturi de studiu

În urma testului de corelație în lotul de pacienți cu TCA cele două variabile sunt corelate: $r = -0.264$, $p = 0.038 < \alpha = 0.05$ (Corelație (-) slabă până la moderat). Pentru lotul cu BG, cele două variabile nu sunt corelate: $r = 0.314$, $p = 0.204 > \alpha = 0.05$. (Tabel nr. 113)

Tabel nr. 113 - Corelație între nivelul seric BAFF și ATG în rândul celor două loturi de studiu

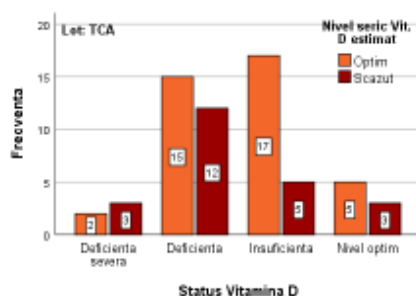
Lot			ATG (UI/mL)
TCA	BAFF (pg/mL)	Pearson Correlation	-.264*
		Sig. (2-tailed)	.038
		N	62
BG	BAFF (pg/mL)	Pearson Correlation	.314
		Sig. (2-tailed)	.204
		N	18

3.4.44. Analiza aplicabilității chestionarului pentru determinarea statusului de vitamina D

Chestionarele sunt adesea folosite cu scopul de a obține într-un mod simplu și rapid date utile pentru întocmirea unor calcule statistice iar utilitatea lor este dovedită într-o multitudine de cazuri.

Analiza comparativă a pacienților din lotul TCA funcție de nivelul seric al 25-OH-vitaminei și D nivel estimativ obținut în urma chestionarului

În urma aplicării chestionarului, în lotul cu TCA a fost descrisă o valoare estimativă a vitaminei D - ca fiind scăzută la 23 pacienți (37.1%) sau optimă la 39 pacienți (62.9%), în funcție de răspunsurile pacienților.

**Figura nr. 97** - Reprezentare grafică tip coloană a valorilor serice a vitaminei D comparativ cu valoarea serică estimativă în rândul lotului cu TCA**3.4.58. Analiza comparativă a pacienților din lotul BG în funcție de nivelul seric al 25-OH-vitaminei și D nivel estimativ obținut în urma chestionarului**

În urma aplicării chestionarului, în lotul cu BG a fost descrisă o valoare estimativă a vitaminei D - ca fiind scăzută la 17 pacienți (94.4 %) și respectiv optimă la 1 pacient (5.6%), în funcție de răspunsurile pacienților. (Tabel nr. 154)

Tabel nr.154 - Distribuția pacienților cu BG în funcție de nivelul de vitamina D determinat – comparativ cu nivelul de vitamina D – estimat

			Nivel seric Vit.D estimat		Total
			Optim	Scăzut	
Status Vitamina D	Deficiență severă	Count	0	5	5
		% within Status Vitamina D	0.0%	100.0%	100.0%
		% within Nivel seric Vit.D estimat	0.0%	29.4%	27.8%

	Deficiență	Count	1	10	11
		% within Status Vitamina D	9.1%	90.9%	100.0%
		% within Nivel seric Vit.D estimat	100.0%	58.8%	61.1%
	Insuficiență	Count	0	2	2
		% within Status Vitamina D	0.0%	100.0%	100.0%
		% within Nivel seric Vit.D estimat	0.0%	11.8%	11.1%
Total	Count		1	17	18
	% within Status Vitamina D		5.6%	94.4%	100.0%
	% within Nivel seric Vit.D estimat		100.0%	100.0%	100.0%

CAPITOLUL 4

Interpretarea rezultatelor și discuții

Motivația care a stat la baza studiului efectuat a fost absența unor date legate de statusul vitaminei D la pacienții cu patologie autoimună tiroidiană provenind din zona perimarină a României, regiunea Dobrogea ce include județele Tulcea și Constanța.

Deși este considerată o zonă non-endemică și cu un regim crescut de însorire, deficitul de vitamina D în asociere cu patologia tiroidiană este frecvent întâlnită în Dobrogea, fapt explicat probabil de prezența unei varietăți de factori implicați în declanșarea procesului autoimun pe de o parte și în reducerea aportului adecvat de vitamina D.

Promovare și diseminare - Asocierea frecventă a deficitului de vitamina D cu tiropatiile autoimune implică un screening al statusului de vitamina D atunci când patologia autoimună este dovedită iar corectarea deficitului de vitamina D este absolut necesară în această situație. Informarea și promovarea studiului în rândul medicilor de familie în cadrul prezentărilor orale și comunicări științifice aduce un beneficiu important în diagnosticul și urmărirea acestor categorii de pacienți.

Originalitatea studiului constă în analiza factorului BAFF implicat în cascada autoimunității cu efort considerat modulator în procesul autoimun tiroidian dar și implicarea posibilă a deficitului de vitamina D, marker ce ar putea fi util în studiul altor patologii autoimune.

Puncte slabe: numărul relativ redus de pacienți incluși în studiu, testarea BAFF – neaplicată anterior în cadrul altor laboratoare din România pentru rezultate comparative.

4.1. Caracteristicile generale ale celor două loturi studiate (date demografice, antecedente) și descrierea parametrilor clinico-paraclinici determinați

Se remarcă existența unui număr mai mare de pacienți cu TCA comparativ cu BG în cadrul întregului lotul studiat, având în ambele loturi predominant vârsta cuprinsă între 40-60 ani, fiind identificată totodată o incidență mai mare a bolilor autoimune la sexul feminin.

Pentru ambele loturi, mediul de proveniență majoritar al pacienților din cele două loturi a fost mediul urban.

Analiza antecedentelor patologice a pacienților indică existența în special a afecțiunilor cardio-vasculare și metabolice la pacienții cu tiropatii și, într-un procent mult mai mic existența patologiei oncologice

Determinările de laborator ale constantelor biologice, demonstrează variabilitatea de răspuns a indivizilor la modificările nivelului hormonal tiroidian în cazul patologiei autoimune tiroidiene.

4.2 Aprecierea ecostructurii tiroidiene și mamare în corelație cu statusul funcțional tiroidian

Modificările eco-structurale mamare cu caracter benign au un determinism plurifactorial, prezența autoimunității tiroidiene și a deficitului de vitamina D fiind considerați factori etiologici în dezvoltarea mastopatiei benigne cu rol cert dar mecanism incomplet precizat.

Particularitățile de expresie a autoimunității și funcționalității receptorului vitaminei D, fluctuațiile cantitative ale acestora la nivelul țesutului mamar și specificul indisponibilității componentelor tisulare mamare oferă o variabilitate lezională cu multiple individualități.

Corelarea cu patologia malignă a sânelui a prezenței autoanticorpilor antitiroidieni și a hipovitaminozei D reprezintă o motivație de studiu aprofundat a problematicii.

Standardizarea modificărilor mamare prin mijloace imagistice este o metodă exploratorie utilă și perfectibilă.

Rezultatele studiului nostru susțin asocierea dintre bolile benigne mamare și patologia tiroidiană. O implicație importantă a acestei descoperiri poate fi demonstrarea necesității screeningului pentru o potențială patologie a sânelui la femeile cu patologie tiroidiană autoimună în practica clinică

4.3 Incidenta sindromului depresiv în rândul pacienților celor două loturi de studiu

Existența depresiei trebuie evaluată în rândul pacienților cu tiropatii autoimune, prezența acestora fiind frecventă la aceasta categorie de pacienți.

Utilizarea unui test rapid de evaluare și chiar autoevaluare poate aduce beneficii suplimentare în evoluția stării generale a pacientului cu afecțiuni tiroidiene și îmbunătățirea calității vieții.

Hipovitaminoza D este prezentă în rândul acestor pacienți însă nu este direct proporțională cu severitatea depresiei.

Studii suplimentare sunt necesare pentru atribuirea unui rol terapeutic specific pentru vitamina D la pacienții cu depresie asociind patologie autoimună tiroidiană.

4.4 – Determinarea nivelului seric BAFF corelat statusului vitaminei D la pacienții cu patologie autoimună tiroidiană

În rândul pacienților cu patologie tiroidiană autoimună nivelul seric BAFF în lotul nostru de studiu a fost semnificativ mai mare la pacienții cu BG comparativ cu cei având TCA. Prezența diferită cantitativ a nivelului seric BAFF în rândul pacienților cu BG ar putea fi corelată cu nivelul seric scăzut semnificativ al 25-OH-vitaminei D la aceștia comparativ cu nivelul seric al vitaminei înregistrat la pacienții cu tiroidită cronică autoimună.

Rolul imunomodulator al vitaminei D ar putea fi corelat efectului intensificat al autoimunității în mod diferit pentru pacienții cu boli autoimune tiroidiene.

Lipsa corelației statistice între nivelul seric mediu al BAFF și nivelul autoanticorpilor tiroidieni ATPO și TRAb în cele două loturi dar existența unei corelații semnificative statistice cu nivelul ATG în cazul lotului cu TCA, atestă complexitatea mecanismelor de realizarea a procesului autoimun.

Rolul vitaminei D în condiții de carență în realizarea variabilelor de acțiune a autoimunității tiroidiene implică studii populaționale extinse, motivate de creșterea semnificativă a incidenței bolilor tiroidiene autoimune și a carentei vitaminei D la nivel populațional.

Există o gamă foarte variată de factori ce influențează nivelul seric de vitamina D. Având în vedere ca screeningul deficitului de vitamina D în populația generală, asimptomatică, nu este recomandat, iar majoritatea societăților de profil și ghidurilor internaționale recomandă evaluarea statusului vitaminei D doar la grupe cu risc crescut, dezvoltarea unui chestionar standardizat poate fi utilă în prezicerea deficitului de vitamina D și recomandarea suplimentării cu vitamina D la categoriile cu risc.

În Dobrogea, incluzând și zona perimarină a României, se constată o incidență crescută a hipovitaminozei D de 76,16%, comparativ cu populația celorlalte regiuni geografice. Studii efectuate la nivelul României privind incidența și implicațiile patologice ale hipovitaminozei D constată variații geografice, sezoniere și de vârstă în populația studiată.

Un alt aspect important al utilizării unui chestionar în evaluarea statusului de vitamina D este și aspectul financiar, date fiind costurile analizei nivelului seric în populație, mai ales pentru pacienții cu boli cronice care necesită o monitorizare periodică a constantelor biologice.

Deși este un chestionar de ușor de aplicat, rezultatele pot fi incomplete datorită unor factori individuali implicați. Chestionarul poate identifica persoanele și populația țintă pentru riscul hipovitaminozei D, determinând o atitudine medicală profilactică.

CAPITOLUL 5

Concluzii

1. În lotul studiat de pacienți cu boală autoimună tiroidiană se remarcă existența unui număr mai mare de pacienți cu TCA comparativ cu BG în cadrul întregului lot studiat, predominând în ambele loturi vârstă cuprinsă între 40-60 ani – 48.8% (N= 39), fiind identificată totodată o pondere mai mare a bolilor autoimune tiroidiene la sexul feminin – 83.3% (N= 67) comparativ cu sexul masculin – 16.3% (N =13).
2. Analiza antecedentelor patologice a pacienților indică existența în special a afecțiunilor cardio-vasculare și metabolice – 36.5% (N= 29) și respectiv 73.5% (N = 59) la pacienții cu tiropatii și, într-un procent mult mai mic existența patologiei oncologice (11.25%).
3. Determinările constantelor biologice, demonstrează impactul patologiei tiroidiene autoimune asupra metabolismului lipidic, fiind evidentă incidența crescută a dislipidemiei la pacienții studiați.
4. Examinarea ultrasonografică a tiroidei a relevat aspectul predominant hipoecogen la pacienții cu TCA. Determinarea volumului tiroidian remarcă valori semnificativ mai mari ale volumului tiroidian la pacienții cu BG ($11.71\text{ml} \pm 2.98\text{DS}$ / $7.23\text{ml} \pm 3.17\text{DS}$) asociat unei vascularizații intensificate comparativ cu pacienții cu TCA.
5. Prezența formațiunilor nodulare descoperite ecografic indică o tendință de formare a macronodulilor la pacienții cu BG iar în ceea ce privește apariția micronodulilor s-a observat ca pot fi prezenți în egala măsură la ambele patologii.

6. În urma evaluării ecografice a nodulilor în cele două loturi prin calculul scorului TIRADS, s-a constatat ca un număr redus de pacienți cu patologie autoimună tiroidiană au avut un scor TIRADS 4 (3.8%), care sa impună investigații suplimentare precum puncția biopsie.
7. Modificările ecostructurale mamare cu caracter benign au fost frecvent întâlnite în rândul pacienților cu TCA și BG, fiind identificate predominant la categoria de vârstă 40-60 ani, prezenta autoimunității tiroidiene și a deficitului de vitamina D putând fi incriminați drept posibili factori etiologici asociați în dezvoltarea mastopatiei benigne.
8. Analizarea modificărilor mamare clasificate conform scorului BIRADS raportate la valorile vitaminei D remarcă valori serice medii ușor mai mici în cazul pacienților cu leziuni mamare având scor BIRADS 4 comparativ cu BIRADS 1,2 sau 3, în special la pacientele cu TCA, sugerând astfel rolul probabil al hipovitaminozei D în implicarea dezvoltării patologiei benigne mamare.
9. Existența depresiei evaluată în rândul pacienților cu tiropatii autoimune prin utilizarea unui test rapid, a constatat prezența acesteia frecventă la această categorie de pacienți - 53.2 % dintre pacienții cu TCA și 66.7% din pacienții cu BG studiați. Identificarea severității afecțiunii poate aduce beneficii suplimentare în evoluția stării generale a pacientului cu afecțiuni tiroidiene, controlul tulburărilor simptomatice asociate și îmbunătățirea calității vieții.
10. Hipovitaminoza D a fost prezentă în rândul pacienților cu afecțiuni tiroidiene autoimune studiați asociind, conform testului Beck, diferite grade de depresie însă nu a fost proporțională cu severitatea depresiei.
11. Evaluarea statusului vitaminei D pe un lot de pacienți provenind din zona perimarină a României, asociind patologie autoimună tiroidiană a indicat o incidență crescută a deficitului de vitamina D în rândul acestei categorii de pacienți – 90% (N= 72) din pacienții studiați, contrar așteptărilor, raportat la nivelul crescut de însorire în această zonă geografică.
12. Identificarea hipovitaminozei D a fost întâlnită atât la pacienții cu TCA cât și BG, în special pentru categoria de vârstă de 40-60 ani, nefiind însă într-o relație de dependență cu nivelul anticorpilor tiroidieni sau cu statusul funcțional tiroidian, și fără o influență a mediului de proveniență al acestora.
13. Screeningul deficitului de vitamina D în populația generală nu este recomandat în prezent, însă evaluarea statusului vitaminei D doar la grupe cu risc crescut prin dezvoltarea unui chestionar standardizat poate fi util în precizarea deficitului de vitamina D și recomandarea suplimentării cu vitamina D la aceste categorii cu risc.
14. Deși este un chestionar de ușor de aplicat, rezultatele pot fi incomplete datorită unor factori individuali implicați: vârstă, sex, status nutrițional, patologii asociate. Chestionarul poate identifica persoanele și populația țintă pentru riscul hipovitaminozei D, determinând o atitudine medicală profilactică.
15. În rândul pacienților cu patologie tiroidiană autoimună nivelul seric BAFF pentru lotul de studiu a fost semnificativ mai mare la pacienții cu BG ($0.43 \text{ ng/ml} \pm 0.17 \text{ DS}$) comparativ cu cei având TCA ($0.12 \text{ ng/ml} \pm 0.10 \text{ DS}$) deși, în lotul pacienților cu TCA, se observă valori ale BAFF semnificativ mai mari raportat la gradul de hipovitaminoză.
16. Pacienții cu BG au prezentat valori mai mari ale BAFF comparativ cu TCA dar și o valoare medie semnificativ mai mică a nivelului seric de 25-OH-vitamina D, rolul vitaminei D în condiții de carență în realizarea variabilelor de acțiune a autoimunității tiroidiene fiind evident dar necesitând studii populaționale extinse.
17. Lipsa corelației statistice între nivelul seric mediu al BAFF și nivelul autoanticorpilor tiroidieni ATPO și TRAb în cele două loturi dar existența unei corelații semnificative statistice cu nivelul ATG în cazul lotului cu TCA, atestă complexitatea mecanismelor de realizarea a procesului autoimun.
18. Măsurarea BAFF la pacienții cu BG a obținut concentrații mai mari la cei asociind simptomatologie oculară, putând fi utilizat ca și indicator pentru activitatea bolii Graves cu complicații extratiroidiene pe substrat autoimun cum ar fi oftalmopatia Graves- Basedow.
19. Rezultatele obținute în cadrul lotului studiat pledează pentru o posibilă corelație între deficitul de vitamina D și mecanismul prin care aceasta este implicată în modularea procesului autoimun, limitarea în cazul de față fiind numărul redus de pacienți înrolați în studiu. Aceste rezultate motivează însă continuarea cercetării pe loturi de studiu extinse.
20. Beneficiile de diagnostic și tratament relativ facil al carenței de vitamina D în bolile autoimune tiroidiene, boli cu o incidență în continuă creștere, justifică continuarea cercetării în acest segment de patologie.

Bibliografie selectivă

1. Gallieni, Maurizio, et al. "Vitamin D: physiology and pathophysiology." *The International journal of artificial organs* 32.2 (2009): 87-94.
2. Prietl, Barbara, et al. "Vitamin D and immune function." *Nutrients* 5.7 (2013): 2502-2521
3. Becker, Kevin G. "The common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease." *Current opinion in allergy and clinical immunology* 1.5 (2001): 399-405.

4. Moroni, Luca, Ilaria Bianchi, and Ana Lleo. "Geoepidemiology, gender and autoimmune disease." *Autoimmunity reviews* 11.6-7 (2012): A386-A392.
5. Zittermann, Armin. "Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?." *British Journal of Nutrition* 89.5 (2003): 552-572.
6. Cantorna, Margherita T., et al. "Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system." *The American journal of clinical nutrition* 80.6 (2004): 1717S-1720S.
7. Bivona, G., Gambino, C. M., Iacolino, G., & Ciaccio, M. (2019). Vitamin D and the nervous system. *Neurological research*, 41(9), 827-835.
8. Lopes, N., Paredes, J., Costa, J. L., Ylstra, B., & Schmitt, F. (2012). Vitamin D and the mammary gland: a review on its role in normal development and breast cancer. *Breast Cancer Research*, 14(3), 1-7.
9. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchio C, Reis-Filho JS: Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010, 57: 171-192
10. De Bruin, A. (1996). *Health Interview Surveys: Towards International Harmonization of Methods and Instruments*. WHO Regional Publications, European Series, No. 58. Office of Publications, WHO Regional Office for Europe, Scherfigsvej 8, DK-2100 Copenhagen 0, Denmark (39 Swiss francs).
11. Andrews G, Kemp A, Sunderland M, Von Korff M, Ustun TB. Normative data for the 12 item WHO Disability Assessment Schedule 2.0. *PLoS One*. 2009;4: e8343. pmid:20020047
12. Ustün TB, Chatterji S, Kostanjsek N, Rehm J, Kennedy C, Epping-Jordan J, et al. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ*. 2010;88: 815–823. pmid:21076562
13. Gardner, David G., and Dolores M. Shoback. *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. McGraw-Hill Education, 2017.
14. Fröhlich, E., & Wahl, R. (2017). Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Frontiers in immunology*, 8, 521.
15. Tomer, Y. (2014). Mechanisms of autoimmune thyroid diseases: from genetics to epigenetics. *Annual review of pathology*, 9, 147.
16. Burek, C. L., & Rose, N. R. (2008). Autoimmune thyroiditis and ROS. *Autoimmunity reviews*, 7(7), 530-537.
17. Ragusa, Francesca, et al. "Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy." *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 33.6 (2019): 101367.
18. Prietl, Barbara, et al. "Vitamin D and immune function." *Nutrients* 5.7 (2013): 2502-2521.
19. Becker, Kevin G. "The common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease." *Current opinion in allergy and clinical immunology* 1.5 (2001): 399-405.
20. Moroni, Luca, Ilaria Bianchi, and Ana Lleo. "Geoepidemiology, gender and autoimmune disease." *Autoimmunity reviews* 11.6-7 (2012): A386-A392.
21. Zittermann, Armin. "Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?." *British Journal of Nutrition* 89.5 (2003): 552-572.
22. Cantorna, Margherita T., et al. "Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system." *The American journal of clinical nutrition* 80.6 (2004): 1717S-1720S
23. Lang PO, Aspinall R. Can we translate vitamin D immunomodulating effect on innate and adaptive immunity to vaccine response. *Nutrients*. (2015) 7:2044–60. doi: 10.3390/nu7032044
24. Rasmussen, Ase Krogh. "Cytokine actions on the thyroid gland." *Danish medical bulletin* 47.2 (2000): 94-114.
25. Al-Jameil, Noura, et al. "Thyroid dysfunction: an autoimmune aspect." *International journal of clinical and experimental medicine* 8.5 (2015): 6677.
26. Moisini, I., & Davidson, A. (2009). BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases. *Clinical & Experimental Immunology*, 158(2), 155-163.
27. Clatworthy, M. R. "Targeting B cells and antibody in transplantation." *American journal of transplantation* 11.7 (2011): 1359-1367.
28. Moisini, I., and A. Davidson. "BAFF: a local and systemic target in autoimmune diseases." *Clinical & Experimental Immunology* 158.2 (2009): 155-163.
29. Vannucchi, Guia, et al. "Serum BAFF concentrations in patients with Graves' disease and orbitopathy before and after immunosuppressive therapy." *The Journal of Clinical Endocrinology* 97.5 (2012): E755-E759.
30. Cheng, C. W., Wu, C. Z., Tang, K. T., Fang, W. F., & Lin, J. D. (2020). Simultaneous measurement of twenty-nine circulating cytokines and growth factors in female patients with overt autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*, 53(5), 261-269.
31. Yamashita, Hiroyuki, et al. "High prevalence of vitamin D deficiency in Japanese female patients with Graves' disease." *Endocrine journal* 48.1 (2001): 63-69.

32. Sorrenti, Vincenzo, et al. "Vitamin D Physiology, Deficiency, Genetic Influence, and the Effects of Daily vs. Bolus Doses of Vitamin D on Overall Health: A Clinical Approach." *Nutraceuticals* 3.3 (2023): 403-420.
33. Ross, A.C.; Manson, J.E.; Abrams, S.A.; Aloia, J.F.; Brannon, P.M.; Clinton, S.K.; Durazo-Arvizu, R.A.; Gallagher, J.C.; Gallo, R.L.; Jones, G.; et al. The 2011 report on dietary intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 53–58.
34. Holick, M.F.; Binkley, N.C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Gordon, C.M.; Hanley, D.A.; Heaney, R.P.; Murad, M.H.; Weaver, C.M. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Med. J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 1911–1930.
35. Perrine, C.G.; Sharma, A.J.; Jefferds, M.E.D.; Serdula, M.K.; Scanlon, K.S. Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics* **2010**, *125*, 627–632.
36. Rashad, Dina, et al. "Vitamin D supplementation influence in insulin resistant pre-diabetic obese patients." *Egyptian Journal of Chemistry* 66.6 (2023): 255-266.
37. Baeke, Femke, et al. "Vitamin D: modulator of the immune system." *Current opinion in pharmacology* 10.4 (2010): 482-496.
38. Antonelli, A., Ferrari, S. M., Corrado, A., Di Domenicantonio, A., & Fallahi, P. (2015). Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity reviews*, *14*(2), 174-180.
39. Ganesh, B. B., Bhattacharya, P., Gopisetty, A., & Prabhakar, B. S. (2011). Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, *31*(10), 721-731.
40. Lahiri, A., Pochard, P., Le Pottier, L., Tobón, G. J., Bendaoud, B., Youinou, P., & Pers, J. O. (2012). The complexity of the BAFF TNF-family members: implications for autoimmunity. *Journal of autoimmunity*, *39*(3), 189-198.

LUCRĂRI PUBLICATE

Lista articole publicate în extenso

1. Circo Eduard, Scrinic Olesea, **Ibadula Seila** -"Chronic idiopathic urticaria and chronic autoimmune thyroiditis – diseases with common evolutive parameters" - Current health sciences journal, volum 41, Supliment 1, pg. 25 - 29, 2015, ISSN 2067-0656.
Revistă cotate **BDI**
2. Circo Eduard, Scrinic Olesea, **Ibadula Seila**- "Thyroid autoimmunity and hypercalcaemia – additional risk factors in development of pshyco-behavioral disorders" - Current health sciences journal, volum 41, Supliment 1, pg. 87 - 91, 2015, ISSN 2067-0656.
Revistă cotate **BDI**
3. Mihaela Seceleanu, **Seila Ibadula**, Olesea Scrinic, Ganta Cristina, **Eduard Circo** - "Atherogenic index and coronarian risk – comparative assessment regarding the particularities of chronic autoimmune thyroiditis presence " - ARS Medica Tomitana - 2015, Volum 21, Supliment 3, pg. 146- 150, 101515/ars -2015-0037, ISSN 1223-9666.
<https://sciendo.com/article/10.1515/arsm-2015-0037>
Revistă cotate **BDI**
4. Scrinic O., **Ibadula Seila**, Circo Eduard- " Graves disease and Down Syndrom - clinical case" - ARS Medica Tomitana - 2015, Volum 3, Supliment 21, pg. 163- 168, 101515/ars -2015-0037, ISSN 1223-9666.
<https://content.sciendo.com/view/journals/arsm/21/3/article-p163.xml>
Revistă cotate **BDI**
5. Circo Eduard, Scrinic Olesea, **Ibadula Seila** -" Vitamin D deficiency - possible involment in rised atherogenic index and increased vascular risk in hypothyroidism and coexistence of autoimmune thyroid disease " - Current health sciences journal, volum 42, Supliment 5, pg. 31 - 34, 2016, ISSN 2067-0656 (print), 2069-4032 (online).
Revistă cotate **BDI**
6. **Ibadula Seila** , Scrinic Olesea, Roxana Anghel, Eduard Circo - " Assesment of the degree of depression in patients with chronic autoimmune thyroiditis depending he serum autoantibodies and thyoid hormone levels" - Current health sciences journal, volum 42, Supliment 5, pg. 78 - 81, 2016, ISSN 2067-0656 (print), 2069-4032 (online).
Revistă cotate **BDI**
7. Razvan Circo, Cristina Grosu, **Seila Ibadula**, Eduard Circo - "Periodontal disease in patients with chronic autoimmune thyroiditis - particularities of expression " - al XXVI-lea Congres National de Endocrinologie,

- cu participare internațională, Sibiu, 27-30 iunie 2018; Acta Endocrinologica, The International Journal of the Romanian Society of Endocrinology, vol. XIV , supliment 1, iunie 2018, pg.163.
8. R. Circo; **S. Ibadula**; O. Scrinic; M. Beciu; E. Circo - "Deficient dental hygiene in patients with chronic autoimmune thyroiditis and periodontal disease - pathological correlations" - 6th SWS International Scientific Conference on Social Sciences ISCSSL 2019 – DOI:10.5593/SWS.ISCSSL.2019.3/S12.058
 9. Scrinic, Olesia, **Ibadula, Seila**; Circo, Eduard - "MATERNAL 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 ISCSSL 2019, Nr.3, vol.6 , pg. 553-560.
ISBN: 978-619-7408-93-5 ; **ISSN:** 2682-9959
DOI: 10.5593/SWS.ISCSSL.2019.3/S12.072
<https://www.sgemsocial.org/index.php/elibrary?view=publication&task=show&id=4257>
 10. **Ibadula Seila**; Scrinic Olesia; Circo Eduard - Is the questionnaire useful in assessing serum vitamin d levels in patients with autoimmune thyroid disease?; SOCIAL SCIENCES: Section Sociology and Social Work; DOI 10.5593/sws.iscsl.2020.7.1/s13.67
ISSN 2682-9959 **ISBN**; 978-619-7603-02-6
 11. **Seila Ibadula**, Doina Raducan, Eduard Circo - B-CELL ACTIVATION FACTOR (BAFF) - EXPRESSION PARTICULARITIES IN PATIENTS WITH THYROID AUTOIMMUNE DISEASE AND VITAMIN D DEFICIENCY Section: 13. SOCIAL SCIENCES: Section Digital societies, Transformations and Healthcare DOI 10.35603/sws.iscsl.2021/s13.66
ISSN 2682-9959; **ISBN** 978-3-903438-00-2