

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2023-2024

TEZA DE DOCTORAT

Conducător de doctorat: **Prof. univ. dr. Eduard Circo**

Doctorand: **Anca-Mihaela Belu**

CONSTANȚA, 2024

UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANTA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL MEDICINĂ
ANUL UNIVERSITAR 2023-2024

TEZĂ DE DOCTORAT

Implicațiile funcției tiroidiene la pacienții cu ciroză hepatică

Conducător de doctorat: **Prof. univ. dr. Eduard Circo**

Doctorand: **Anca-Mihaela Belu**

Notă: Seturile de date și scripurile tuturor analizelor statistice efectuate sunt disponibile pe platforma Open Science Framework și pot fi accesate la adresa:

https://osf.io/v4fdg/?view_only=e2347fc241c94523ac05078f26170fec

Cuprins

Introducere.....	pag 4
I.Ciroza hepatică – generalități.....	pag 5
II. Hormonii tiroidieni și rolul lor în activitatea ficatului.....	pag 7
Contributia personală	
III. Evaluarea relației dintre funcția tiroidiană și severitatea cirozei hepatice.....	pag 9
III.1. Obiective.....	pag 9
III.2. Metodologie generală.....	pag 10
Studiul I	
IV.Evaluarea activității tiroidiene la pacienții cu ciroză hepatică.....	pag. 11
IV. 1. Introducere.....	pag 11
IV.2. Ipoteză/Obiective...	pag 11
IV. 3. Material și metodă...	pag 12
IV.4. Rezultate...	pag 13
Studiul II	
V.Evaluarea corelației între profilul tiroidian și mortalitate la pacienții cu ciroză hepatică...	pag 19
V. 1. Material și metodă....	pag 19
V. 2. Ipoteza studiului ...	pag. 19
V.3. Rezultate...	pag 20
V.3.1. Analiza Kaplan Meier.....	pag 20
V.3.2. Curba ROC a clasificării supraviețuirii.....	pag 21
VI. Concluzii.....	pag 22

Cuvinte cheie – severitatea cirozei, mortalitate, activitatea tiroidiana

INTRODUCERE

Ciroza hepatică reprezintă o afecțiune complexă cu prognostic rezervat și evoluție multifactorială, care necesită monitorizare complexă. Pentru aceasta, a fost cercetată posibilitatea identificării unor conexiuni între aspectele paraclinice cu privire la activitatea tiroidei și evoluția cirozei hepatice, ce ar putea oferi oportunități noi pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice mai eficiente și personalizate..

Prezenta lucrare își propune analizarea funcției tiroidiene la pacienții cu ciroză hepatică cu scopul de a demonstra ca această monitorizare poate contribui semnificativ la supraviețuirea în ciroza hepatică, prin alegerea momentului potrivit pentru transplantul hepatic , dar și pentru prevenirea evoluției bolii.

Scopul tezei este acela de a stabili dacă există o legătură între modificările tiroidiene și evoluția cirozei hepatice, dar și posibilitatea ca modificările TSH , T3 si fT4 să reprezinte, alături de MELD, un factor de prognostic sau de evaluare a supraviețuirii . Se are în vedere evaluarea utilității testelor funcției tiroidiene, adițional scorului MELD, pentru a diferenția evoluția nefavorabilă a pacienților cu ciroză hepatică, inclusiv mortalitatea acestora.

Legătura dintre funcția tiroidiană , evoluția și mortalitatea în cadrul cirozei hepatice continuă să reprezinte un subiect de actualitate și deschide scena unor studii menite să îmbunătățească managementul acestei afecțiuni și să determine creșterea supraviețuirii.

I.Ciroza hepatică -generalități

Ciroza hepatică reprezintă o problemă de sănătate globală, determinând peste un milion de decese în 2020 (1), fiind o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la persoanele cu boală hepatică cronică din întreaga lume. În 2019, ciroza a fost asociată cu 2,4% din decesele globale, însă, în condițiile prevalenței în creștere a obezității și a consumului crescut de alcool, pe de o parte, și a îmbunătățirilor în gestionarea infecțiilor cu virusul hepatitei B și virusul hepatitei C, pe de altă parte, epidemiologia și problemele cirozei sunt în schimbare (2).

Diagnosticul de ciroză hepatică presupune existența insuficienței hepatice și a hipertensiunii portale. Se poate afirma că modificările morfofuncționale caracteristice procesului cirogen care apar în fazele avansate ale bolii sunt, de fapt, așa-numitele complicații ale acesteia.

Unii pacienți cu ciroză sunt complet asimptomatici și au o speranță de viață normală. Boala evoluează de la o fază asimptomatică (ciroză compensată) la o fază simptomatică (ciroză decompensată), ale cărei complicații duc adesea la spitalizare, afectarea calității vieții și mortalitate ridicată. Hipertensiunea portală progresivă, inflamația sistemică și insuficiența hepatică conduc la boală, iar managementul cirozei hepatice este centrat pe tratamentul cauzelor și a complicațiilor, transplantul hepatic putând fi, de asemenea, necesar. În general, pacienții au o multitudine dintre cele mai severe simptome ale bolii hepatice în stadiu terminal și o șansă limitată de supraviețuire (1), iar în ceea ce privește complicațiile, acestea apar în faza de decompensare a bolii (3).

Clasificarea Child Pugh sau Child-Turcotte-Pugh (CPS) este, de departe, cel mai larg aplicat și raportat sistem, deoarece este ușor de utilizat ca test la patul pacientului (4). Conține cinci variabile, inclusiv nivelurile serice de bilirubină și albumină, timpul de protrombină, ascita și encefalopatia. Cei doi determinanți clinici se bazează pe evaluare subiectivă și pot fi modificați prin terapie, iar CPS împarte pacienții în risc scăzut (**clasa A**), intermediar (**clasa B**) și ridicat (**clasa C**), cu 10 niveluri de diferență între pacientul cel mai puțin bolnav și cel mai avansat. În timp ce dezvoltarea clasificării CPS s-a bazat pe evaluarea empirică, studiile ulterioare au arătat

că CPS este predictiv în evaluarea prognosticului la pacienții cu boală hepatică. Aceste studii au demonstrat că fiecare dintre cele cinci variabile clinice individuale, precum și clasificarea generală a CPS au avut semnificație prognostică (5), iar dificultățile și variabilitatea interobservatori pentru parametrii subiectivi din clasificarea CPS au condus la dezvoltarea „modelului final” (6).

Sistemul de scor Child-Pugh este intens utilizat pentru a prezice mortalitatea la pacienții cu ciroză, aceștia fiind clasificați în cele trei categorii: **A** (funcție hepatică bună), **B** (funcție hepatică moderată) și **C** (disfuncție hepatică avansată), scorul ajutând și la prezicerea riscului de deces și a complicațiilor hepatice la pacienții cu boală hepatică. Studiarea cirozei în funcție de scorul Child-Pugh, împărțită în gradele A, B și C, și corelarea cu indicii hormonali tiroidieni serici pot oferi informații valoroase, rezultatele sugerând că, pe măsură ce scorul Child-Pugh este mai mare, prognosticul pacienților cu ciroză hepatică este mai nefavorabil (7).

Sistemul de scor Child-Pugh a fost conceptualizată inițial de Child și Turcotte în 1964 pentru a ghida selecția pacienților care ar beneficia de o intervenție chirurgicală electivă pentru decompresie portală, aceștia împărțind pacienții în cele trei categorii. Sistemul original de punctare a folosit cinci criterii clinice și de laborator: bilirubina serică, albumina serică, ascită, tulburare neurologică și starea clinică de nutriție (8), fiind modificat ulterior de Pugh și colab., înlocuindu-se starea clinică de nutriție cu timpul de protrombină și introducându-se puncte variabile pentru fiecare criteriu, pe baza creșterii severității (1):

Au existat trei limitări principale ale utilizării Scorului Child Pugh: 1. clasificarea ascitei și encefalopatiei necesită o evaluare subiectivă, 2. sistemul de clasificare nu ține cont de funcția renală și 3. există doar zece scoruri diferite (bazate pe puncte) disponibile. Această ultimă limitare a fost una semnificativă, deoarece pacienții nu au putut fi diferențiați în mod adecvat în funcție de severitatea bolii hepatice (9). Practic, un pacient cu un INR 6 și bilirubina 14 ar putea avea același scor Child-Pugh ca un pacient cu un INR 2,3 și bilirubina 4,0.

Scorul MELD

Scorul MELD are o gamă mai largă de valori, putând fi tratat ca variabilă continuă și a fost creat pentru a ține cont de aceste diferențe. Calculul inițial al scorului MELD a folosit nivelul de bilirubină al pacientului, nivelul creatininei, INR și cauza bolii hepatice (5). A evoluat în timp pentru a exclude cauzele bolii și ia în considerare nivelul seric de sodiu și dacă pacientul este sau nu este sub dializă (10).

Modelul pentru boala hepatică în stadiu terminal (MELD) a fost stabilit ca un indicator de încredere al supraviețuirii pe termen scurt la pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal. Recent, au apărut probleme privind precizia redusă a predicției mortalității prin MELD (11), existând și o serie de motive de îngrijorare, acestea variind de la modificări ale epidemiologiei bolii hepatice și dezvoltarea de terapii care modifică prognosticul, până la modificări în distribuția scorurilor MELD, creșterea vârstei și comorbidității la pacienții care așteaptă transplantul. În plus, au existat îngrijorări din ce în ce mai mari că femeile sunt dezavantajate de sistemul actual din mai multe motive, inclusiv supraestimarea creatininei serice a funcției renale la femei și, astfel, subestimarea riscului lor de mortalitate (12).

II. Hormoni tiroidieni și rolul lor în activitatea ficatului

Glanda tiroidă produce doi hormoni, tiroxina (T4) și triiodotironina (T3), aceștia acționând prin intermediul receptorilor hormonilor tiroidieni α și β , având un rol critic în diferențierea celulelor în timpul dezvoltării și în menținerea homeostaziei termogenice și metabolice la adulți (3). T4 este secretat de glanda tiroidă într-o cantitate de aproximativ douăzeci de ori mai mare decât T3, iar ambii hormoni sunt legați de proteinele plasmatiche, inclusiv globulina, care leagă tiroxina, transtiretina (cunoscută anterior ca prealbumină care leagă tiroxina) și albumina (13).

Ficatul joacă un rol important în metabolismul hormonilor tiroidieni, deoarece este principalul organ în conversia periferică a tetraiodotironinei (T4) în T3 de către deiodinaza de tip 1 (14). Această enzimă, prezentă în ficat în proporție de 30%-40%, reprezintă aproximativ 30%-40% din producția extratiroidiană de T3 și poate efectua atât 5'-deiodinarea, cât și 5-deiodinarea T4 la T3. Mai mult, ficatul este implicat în conjugarea și excreția hormonilor tiroidieni, precum și în sinteza globulinei de legare a tiroidei (15). T4 și T3 reglează rata metabolică bazală a tuturor celulelor, inclusiv a hepatocitelor, și, prin urmare, influențează funcția hepatică (13). Bolile tiroidiene pot perturba funcția hepatică, în timp ce boala hepatică poate modula metabolismul hormonilor tiroidieni și există asocieri clinice și de laborator între bolile tiroidiene și cele hepatice (13). Pacienții cu boală hepatică cronică pot avea tiroidită, hipertiroidism sau hipotiroidism, iar

pacienții cu tiroidită subacută sau hipertiroidism pot prezenta anomalii ale testelor funcției hepatice, care revin la normal pe măsură ce starea tiroidiană se îmbunătățește (16).

Până în prezent, studiile disponibile au arătat că modificările cele mai frecvente ale nivelului plasmatic al hormonilor tiroidieni sunt scăderea concentrației totale de T3 și T3 liber, asociată cu severitatea disfuncției hepatice. Aceste modificări ale nivelurilor de hormoni tiroidieni sunt atât de bine stabilite, încât unii cercetători au susținut utilizarea lor ca indicator sensibil al funcției hepatice (17).

Modificările nivelurilor hormonilor tiroidieni au fost importante pentru a prezice gradul de leziune hepatică la pacienții cu ciroză hepatică și au fost legate, în principal, de următoarele motive:

1. După apariția cirozei hepatice, tiroida poate suferi atrofie sau modificări degenerative ale mecanismului de feedback hormonal, afectând secreția și sinteza hormonilor tiroidieni (18).
2. Giroza hepatică este de obicei însoțită de modificări complexe ale homeostazei. Sub influența mecanismului de feedback al organismului, transformarea T4 este blocată, ceea ce duce la scăderea nivelului de T3 (13).
3. Giroza hepatică pune organismul într-o stare de stres, provocând disfuncția axei hipotalamus-hipofiză-tiroidă și scăderea reglării hormonilor tiroidieni, ceea ce determină modificarea nivelurilor serice ale hormonilor tiroidieni (18).
4. Metabolismul energetic al organismului este perturbat, hipersplenismul induce anemie, iar activitatea Na⁺-K⁺-ATP-azei este redusă (51), afectând procesul de absorbție a iodului și nivelurile hormonilor tiroidieni (19).

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

III. Evaluarea relației dintre funcția tiroidiană și severitatea cirozei hepatice

III.1. Obiective

Obiectivul general al lucrării îl reprezintă evaluarea relației dintre funcția tiroidiană și severitatea cirozei hepatice, având în vedere evaluarea profilului hormonal tiroidian la pacienții cu ciroză hepatică, precum și analiza scorului MELD și a hormonilor tiroidieni ca factor de evoluție și prognostic. Pentru aceasta, a fost cercetată posibilitatea identificării unor conexiuni între aspectele paraclinice cu privire la activitatea tiroidei și evoluția cirozei hepatice, ce ar putea oferi oportunități noi pentru dezvoltarea unor strategii de supraveghere clinică și paraclinică mai eficiente și personalizate. De asemenea, a fost studiată disfuncția tiroidiană în paralel cu evoluția cirozei pentru a avea o mai bună monitorizare a evoluției acestor pacienți, în paralel cu studierea riscul de mortalitate.

Studiul 1 a avut ca obiectiv evaluarea relației dintre profilul hormonal tiroidian și evoluția afecțiunii hepatice, cu evaluarea severității cirozei la pacienții fără modificări tiroidiene față de pacienții cu ciroza și cu modificări ale profilului hormonal tiroidian.

Obiectivul **studiului 2** a fost reprezentat de studierea mortalității la pacienții cirofici în raport cu modificările activității tiroidiene.

III.2. Metodologie generală

În cele 2 studii s-a analizat un lot de 419 pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică, internați în perioada martie 2022-martie 2023 în Spitalul Clinic Județean de Urgență Constanța.

III.2.1. Criterii de includere

Au fost incluși pacienți cu vârsta de cel puțin 18 ani, capabili să citească și să scrie, care și-au dat consimțământul informat, diagnosticați cu ciroză hepatică în urma unui examen clinic, paraclinic-biologic și investigații imagistice, clasificați în categorii de severitate și tratați corespunzător, prezenți în înregistrările unui internist sau gastroenterolog, ori diagnosticați recent în timpul internării spitalicești.

Diagnosticul de ciroză hepatică a fost confirmat clinic prin prezența semnelor și simptomelor insuficienței hepatice și a hipertensiunii portale, dar și paraclinic, pe baza testelor biologice și a metodelor de imagistică. Scorul MELD a fost calculat astfel încât fiecare caz să fie plasat într-o categorie în ceea ce privește evoluția și severitatea.

III.2.2. Criterii de excludere

Pacienții care au refuzat semnarea consimțământului informat au fost excluși din studiu. De asemenea, au fost excluși pacienții cunoscuți cu patologie tiroidiană, precum și cei aflați sub tratament medicamentos ce ar fi putut influența metabolismul hormonilor tiroidieni (ex. agentul de contrast cu iod și Amiodarona, care accentuează conversia T4 în Triiodotironină T3), dar și alte clase de medicamente, precum glucocorticoizii și Dopamina, care cresc secreția de TSH cu scăderea ulterioară a T3 (16). Au fost urmărite valorile TSH, T3 și fT4 precum și evoluția cirozei monitorizată prin probe de laborator, clasificare Child, zile de spitalizare, mortalitate. De asemenea, a fost studiat și scorul *MELD (Modelul pentru boala ficatului în stadiu terminal)*, un indicator de încredere al supraviețuirii pe termen scurt la pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal (17), conceput pe baza: bilirubinei serice, creatininei serice și INR (raportul internațional normalizat).

STUDIUL 1 – IV. Evaluarea activității tiroidiene la pacienții cu ciroză hepatică

IV.1. Introducere

Există o relație bidirecțională între ficat și tiroidă, în care ficatul joacă un rol fiziologic major în activarea, transportul, metabolismul și clearance-ul hormonilor tiroidieni(18) , în timp ce hormonii tiroidieni afectează activitățile hepatocitelor și metabolismul hepatic (19).

V.2. Ipoteză/Obiective

Principalul obiectiv al cercetării este acela de a investiga relația dintre variabilitatea hormonilor tiroidieni și severitatea cirozei hepatice.

IV.3. Material si metoda

La studiu au participat 419 pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică, internați În perioada martie 2022-martie 2023 în Spitalul Județean Constanța. Au fost aplicate criteriile de includere și excludere prezentate la Metodologia generală. S-au recoltate probe de sânge conform recoltării probelor prezentate anterior și pacienții au fost încadrați în clase de severitate conform clasificării Child- Pugh și a fost calculat scorul MELD.

Datele experimentale au fost prelucrate cu ajutorul programului de prelucrare statistică *IBM SPSS Statistics 25*. Procedurile utilizate au fost: *Statistici descriptive* (pentru caracterizarea variabilelor discrete și continue definite la nivelul bazei de date), *Grafice*, *Teste statistice parametrice* (Testul-t pentru compararea mediei a două eșantioane independente), *Teste statistice neparametrice* (Testul χ^2 al asociației, al legăturii dintre două variabile categoriale, cu determinarea în anumite situații a raportului de risc/șansă OR și a riscului relativ Rr, Testul z de comparare a doua proportii, Testul Mann-Whitney U, Testul Mediane).

Pacienții au fost împărțiți în două grupuri - **eutiroidieni** și **noneutiroidieni**. Grupul pacienților normotiroidieni sau eutiroidieni a inclus pacienții cu valori normale ale TSH, T3 și fT4 sau care au prezentat o modificare a unuia dintre aceste teste, care nu a fost menținută în dinamică. Cel de-al doilea grup de pacienți, non-eutiroidieni, a fost format din pacienții care au prezentat cel puțin două modificări care să reflecte dereglarea activității glandei tiroide, fie a unei probe care s-a menținut înafara limitei normalului pe parcursul internării, fiind confirmată de două determinări , fie de două teste diferite de investigare a activității tiroidiene , cu valori înafara normalului. Pentru împărțirea în cele două grupe au fost folosite ca reper de bază, determinările TSH, T3 și fT4 la internare urmărite în dinamică.

Tabel 1. Împărțirea pe grupuri a pacienților

Grup		Frecvență relativă	Frecvență procentuală
Valid	Eutiroidian	238	56.80%
	Noneutiroidian	181	43.20%
	Total	419	100.00%

IV. 4. Rezultate**Tabel 2.** Statistica descriptivă a grupurilor studiate

Grup		N	Minimum	Maximum	mean	Std deviation
Eutiroidian	Varsta (ani)	238	32.00	88.00	63.23	9.46
	MELD	238	5.00	30.00	12.61	3.48
	Zile spitalizare	238	.00	69.00	7.47	7.74
	TSH	238	.11	10.50	2.63	1.44
	T3	238	.80	8.20	1.95	.77
	fT4	238	10.10	23.00	14.33	2.48
	PROTEINE TOTALE(mg/dL)	238	4.60	7.60	6.47	.70
	ALBUMINA(mg/dL)	238	1.80	3.60	2.92	.42
	SODIU(mEq/L)	238	118.00	144.00	131.00	4.15
	POTASIU(mEq/L)	238	1.80	6.40	3.54	.82

Noneutiroidian	Vârsta(ani)	181	32.00	91.00	63.56	10.32
	MELD	181	7.00	31.00	16.01	4.56
	Zile de spitalizare	181	.00	37.00	7.03	6.46
	TSH(microUI/L)	181	.10	10.50	2.70	2.17
	T3(nmol/L)	181	.30	6.20	1.85	.72
	fT4 (pmol/L)	181	8.80	22.90	13.87	2.77
	Proteine totale(mg/dL)	181	4.10	7.80	6.24	.81
	Albumina(mg/dL)	181	1.60	3.40	2.79	.24
	Na(mEq/l)	181	116.00	144.00	130.78	4.64
	K(mEq/L)	181	2.00	6.40	3.78	.97

Analiza statistică descriptivă a celor două grupuri de pacienți, Grupul Eutiroidian și Grupul Noneutiroidian au arătat datele sistematizate în tabelul de mai sus

În grupul eutiroidian etiologia alcoolică este cea mai frecventă, urmată de etiologia virală B, etiologia virală C și cea mixtă. Etiologia în grupul noneutiroidian este reprezentată de alcool, urmat de infecția virală C, infecția virală B și etiologia mixtă (alcoolică și virală)

Tabelul 3. Rezultatul testului z de compararea a două proporții pentru Grup vs. Etiologia cirozei.

Etiologie ciroza	Eutiroidian			Noneutiroidian			z	p	Decizie
	Total	N ₁	p ₁	Total	N ₂	p ₂			
Alcoolică	238	121	0.5084	181	91	0.5028	0.114	0.909	NU
Virală B	238	53	0.2227	181	22	0.1215	2.675	0.007	DA
Virală C	238	42	0.1765	181	36	0.1989	-0.584	0.559	NU
Mixta	238	22	0.0924	181	32	0.1768	-2.553	0.011	DA

Exista diferențe semnificative statistic între proporția pacienților cu ciroza Virală B din grupul Eutiroidian $p_1 = 0.2227$ (22.27%) și proporția pacienților cu ciroză Virală C din grupul

Noneutiroidian $p_2 = 0.1215$ (12.15%) ($z = 2.675$, $p = 0.007$), respectiv există diferențe semnificative statistic între proporția pacienților cu ciroza Mixtă din grupul Eutiroidian $p_1 = 0.0924$ (9.24%) și proporția pacienților cu ciroza Mixtă din grupul Noneutiroidian $p_2 = 0.1768$ (17.68%) ($z = -2.553$, $p = 0.011$).

Tabelul 4. Tabel de contingenta Grup vs. Clasificare Child- Pugh

			Scor CP			
			A	B	C	Total
Grup	Eutiroidian	Count	60	102	76	238
		% within Grup	25.21%	42.86%	31.93%	100.00%
	Noneutiroidian	Count	18	104	59	181
		% within Grup	9.94%	57.46%	32.60%	100.00%
Total		Count	78	206	135	419
		% within Grup	18.62%	49.16%	32.22%	100.00%

Există o relație de dependență între variabila de grupare Grup (Eutiroidian, Noneutiroidian) și variabila de clasă Child-Pugh (A, B, C): $\chi^2_{\text{calc}} = 17.342$, $df = 2$, $p < 0.001 < \alpha = 0.05$ (Testul χ^2 al asocierii dintre două variabile categoriale).

Tabelul 5. Rezultatul testului z de compararea a două proporții pentru Grup vs. Clasă Child-Pugh.

Scor CP	Eutiroidian			Noneutiroidian			z	P	Decizie
	Total	N ₁	p ₁	Total	N ₂	p ₂			
A	238	60	0.2521	181	18	0.0994	3.977	0.000	DA
B	238	102	0.4286	181	104	0.5746	-2.961	0.003	DA
C	238	76	0.3193	181	59	0.3260	-0.144	0.885	NU

Există diferențe semnificative statistic între proporția pacienților din clasa Child Pugh A din grupul Eutiroidian $p_1 = 0.2521$ (25.21%) și proporția pacienților din clasa Child-Pugh A din grupul Noneutiroidian $p_2 = 0.0994$ (9.94%) ($z = 3.977$, $p < 0.001$), respectiv există diferențe semnificative statistic între proporția pacienților din clasa Child-Pugh B din grupul Eutiroidian $p_1 = 0.4286$ (42.86%) și proporția pacienților din clasa Child-Pugh B din grupul Noneutiroidian $p_2 = 0.5746$ (57.46%) ($z = -2.961$, $p = 0.003$).

Tabelul 6. Tabel de contingență Grup vs. Clasa Encefalopatie (West Haven).

			Clasa Encefalopatie (West Haven)					
			Grad 0	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV	Total
Grup	Eutiroidian	Count	171	18	35	10	4	238
		% within Grup	71.85%	7.56%	14.71%	4.20%	1.68%	100.00%
	Noneutiroidian	Count	113	10	39	11	8	181
		% within Grup	62.43%	5.52%	21.55%	6.08%	4.42%	100.00%
Total		Count	284	28	74	21	12	419
		% within Grup	67.78%	6.68%	17.66%	5.01%	2.86%	100.00%

Nu există o relație de asociație între variabila de grupare Grup (Eutiroidian, Noneutiroidian) și variabila Clasa Encefalopatie (West Haven) (Grad 0, I, II, III, IV): $\chi^2_{\text{calc}} = 8.124$, $df = 4$, $p = 0.087 > \alpha = 0.05$ (Testul χ^2 al asocierii dintre două variabile categoriale).

Tabelul 7. Tabel de contingență Grup vs. Deces

			Deces		Total
			Da	Nu	
Grup	Eutiroidian	Count	11	227	238
		% within Grup	4.6%	95.4%	100.0%
	Noneutiroidian	Count	22	159	181
		% within Grup	12.2%	87.8%	100.0%
Total		Count	33	386	419
		% within Grup	7.9%	92.1%	100.0%

Există o relație de dependență între variabila de grupare Grup (Eutiroidian, Noneutiroidian) și variabila Deces (Da, Nu): $\chi^2_{\text{calc}} = 8.041$, $df = 1$, $p = 0.005 < \alpha = 0.05$ (Testul χ^2 al asocierii dintre două variabile categoriale). Riscul de deces în grupul pacienților Eutiroidieni este considerat de 2.857 ori mai mic decât riscul de deces în grupul pacienților Noneutiroidieni: $OR = 0.350$, valoare semnificativă statistic, deoarece intervalul de confidență este 95% $IC = (0.165, 0.743)$. Proporția pacienților decedați în grupul pacienților Eutiroidieni ($p = 0.046$) este considerată de 2.631 ori mai mică decât proporția pacienților decedați în grupul pacienților Noneutiroidieni ($p = 0.1220$): $Rr = 0.380$, valoare semnificativă statistic, deoarece intervalul de confidență este 95% $IC = (0.189, 0.764)$.

Tabelul 8. Indicatori statistici corespunzători variabilei MELD

Grup	N	Medie	Mediana	SD	Minim	Maxim	Percentile	
							P25	P75
Eutiroidian	238	12.58	13.00	3.35	5.00	22.00	9.00	15.00
Noneutiroidian	181	16.01	16.00	4.56	7.00	31.00	13.00	19.00

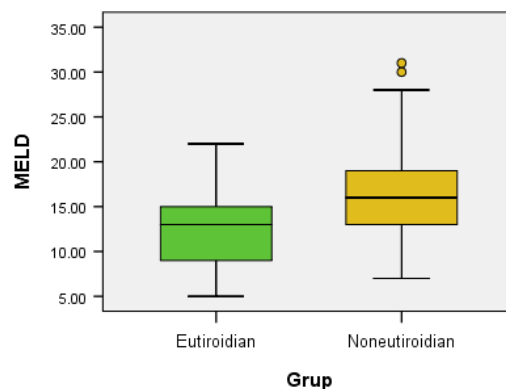


Figura 1. Reprezentare grafică Box plot a distribuției valorilor MELD corespunzătoarecelor două grupuri Eutiroidian/ Noneutiroidian.

Testul Kolmogorov-Smirnov infirmă îndeplinirea condiției de normalitate privind distribuția valorilor MELD în cele două grupuri: $KS = 0.109$, $df = 238$, $p < 0.001$ pentru grupul Eutiroidian, respectiv $KS = 0.118$, $df = 181$, $p < 0.001$, pentru grupul Noneutiroidian. Astfel, testul neparametric Mann-Whitney U arată că există diferențe semnificative statistic privind distribuția valorilor MELD ale pacienților din grupul Eutiroidian (Mediana = 13, $IQR = 6$, $n = 238$, Medie rank = 171.04) comparativ cu grupul Noneutiroidian (Mediana = 16, $IQR = 6$, $n = 181$, Medie rank = 261.23): $U = 12266.500$, $z = -7.579$, $p < 0.001 < \alpha = 0.05$). De asemenea, testul Mediane confirmă existența unei diferențe semnificative statistic între valorile mediane MELD ale celor două grupuri ($p < 0.001 < \alpha = 0.05$). Pacienții din grupul cu modificări tiroidiene prezintă valori mai mari ale scorului MELD și implicit un prognostic mai prost față de pacienții cirofici fără modificări ale probelor tiroidiene.

Tabelul 9 Tabel de contingentă Grup vs. Intervale MELD.

			MELD				Total
			(...-10)	[10-20)	[20-30)	[30-40)	
Grup	Eutiroidian	Count	60	174	4	0	238
		% within Grup	25.21%	73.11%	1.68%	0.00%	100.00%
	Noneutiroidian	Count	12	128	39	2	181
		% within Grup	6.63%	70.72%	21.55%	1.10%	100.00%
Total		Count	72	302	43	2	419
		% within Grup	17.18%	72.08%	10.26%	0.48%	100.00%

Tabelul 10. Tabel de contingenta Grup vs. Intervale TSH (microUI/L).

			TSH (microUI/L)			Total
			(...-0.27)	[0.27-4.20)	[4.20-...)	
Grup	Eutiroidian	Count	2	208	28	238
		% within Grup	0.84%	87.39%	11.76%	100.00%
	Noneutiroidian	Count	6	91	84	181
		% within Grup	3.31%	50.28%	46.41%	100.00%
Total		Count	8	299	112	419
		% within Grup	1.91%	71.36%	26.73%	100.00%

Se constată că valorile normale sunt cel mai frecvent întâlnite în ambele grupuri, dar în grupul noneutiroidian valorile mai mari decât limita normalului sunt în proporție de 46.41%, iar cele mai mici decât normalul sunt în proporție de 3.31 %.

Tabelul 11. Tabel de contingență Grup vs. Intervale T3 (nmol/L)

			T3 (nmol/L)			Total
			(...-1.3)	[1.3-3.1)	[3.1-...)	
Grup	Eutiroidian	Count	19	216	3	238
		% within Grup	7.98%	90.76%	1.26%	100.00%
	Noneutiroidian	Count	94	84	3	181
		% within Grup	51.93%	46.41%	1.66%	100.00%
Total		Count	113	300	6	419
		% within Grup	26.97%	71.60%	1.43%	100.00%

Pacienții din grupul noneutiroidian au prezentat valori normale ale T3 în 46.41% din cazuri, valori peste limita normală în 1.66% din cazuri și valori mai mici decât normalul în 51.93% din cazuri.

Tabelul 12. Tabel de contingență Grup vs. Intervale fT4 (pmol/L).

			fT4 (pmol/L)			Total
			(...-12)	[12-22)	[22-...)	
Grup	Eutiroidian	Count	42	194	2	238
		% within Grup	17.65%	81.51%	0.84%	100.00%
	Noneutiroidian	Count	62	118	1	181
		% within Grup	34.25%	65.19%	0.55%	100.00%
Total		Count	104	312	3	419
		% within Grup	24.82%	74.46%	0.72%	100.00%

Determinarea fT4 a arătat că cele mai multe valori se situează în limitele normale în ambele grupuri, dar pacienții din grupul noneutiroidian au prezentat valori mai mari decât normalul în 0.55 % din cazuri și valori peste limita normalului în 34.25% din cazuri.

Tabelul 13. Indicatori statistici corespunzători variabilei Proteine totale (mg/dL).

Grup	N	Medie	Mediana	SD	Minim	Maxim	Percentile	
							P25	P75
Eutiroidian	201	6.47	6.70	.70	4.60	7.60	5.90	7.00
Noneutiroidian	162	6.23	6.40	.80	4.10	7.40	5.80	6.90

Analiza contingenței de grup în raport cu Clasificarea Child Pugh a arătat că există o legătură între pacienții aparținând celor două grupuri studiate, conform testului asocierii dintre cele două variabile categoriale. Relația de legătură are semnificație statistică în cazul pacienților cu ciroza Child Pugh A și a celor cu ciroza Child Pugh B . Probabil că pacienții cu ciroza Child Pugh C nu prezintă asocierea între grupul Eutiroidian si Noneutiroidian din cauza afectării mai avansate a afecțiunii hepatice care are repercursiuni asupra întregului organism (20).

Tendința T3 de a înregistra valori scăzute mai frecvent decât fT4 poate fi explicată prin două mecanisme. Primul mecanism îl reprezintă transformare redusă a fT4 în T3 în periferie, la nivel hepatic, dată fiind lezarea funcțiilor ficatului (18). Al doilea posibil mecanism al scăderii T3 cu o frecvență mai mare decât scăderea fT4 poate fi pus pe seama scăderii nivelului proteinelor serice, de care se leagă T3, în timp ce fT4 este o fracțiune care circulă liber (21).

Valorile proteinelor serice au înregistrat valori cuprinse între 4.60 si 7.60 mg/dl în grupul eutiroidian , cu o medie de 6.47 si o mediană de 6.70 mg/dl. În grupul noneutiroidian s-au înregistrat valori cuprinse între 4.10 si 7.40 mg/dl, cu o medie de 6.23 si o mediana de 6.40.

Valorile TSH sunt asociate cu încadrarea pacientului în clasa Child Pugh. În cursul evoluției bolii, s-au constatat diferențe semnificative statistic ce sugerează faptul că valorile TSH cresc odată cu gradul de severitate al cirozei, astfel existând diferențe semnificative statistic între valorile TSH la pacienții cu ciroza Child C în raport cu pacienții cu ciroză Child B si Child A.

V. STUDIUL 2- Evaluarea corelației între profilul tiroidian și mortalitate la pacienții cu ciroza hepatică

Boala hepatică cronică și ciroza contribuie semnificativ la mortalitatea globală, cu îmbunătățiri limitate, în ciuda progreselor medicale.(19)

În cadrul celui de-al doilea studiu s-a analizat mortalitatea pacienților cu ciroza hepatică în raport cu modificările profilului tiroidian.

V.1. Material și metodă

Supraviețuirea a fost evaluată prin înregistrarea decesului după externare la pacienții cu ciroză hepatică.

La studiu au participat 419 pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică, internați în perioada martie 2022-martie 2023 în Spitalul Județean Constanța. Au fost aplicate criteriile de includere și excludere prezentate la Metodologia generală.

V.2. Ipoteza studiului

Valorile hormonilor tiroidieni sunt statistic semnificativ diferite la grupul de supraviețuitori în comparație cu grupul persoanelor decedate.

V.3 Rezultate

V.3.1. Analiza Kaplan Meier

Analiza datelor s-a realizat prin metoda Kaplan Meier cu urmărirea curbei de supraviețuire. În vederea descrierii supraviețuirii „medie” a pacienților din lotul studiat s-a folosit mediana timpului de supraviețuire , datele nefiind distribuite normal.

Pentru evaluarea diferențelor a fost folosit testul log-rank.

Analiza Kaplan-Meier a fost efectuată doar pentru datele de la internare.

Datele arată că pentru pacienții cu valori scăzute ale T3, probabilitatea de supraviețuire a fost de 89,0% (SE=24,16%, ÎÎ 95% [84,3%, 93,9%]) la 9 zile și 71,5% (SE=6,46%, ÎÎ 95% [59,9%, 85,4%]) la 22 de zile, în timp ce pentru pacienții cu valori normale ale T3 a fost de 92,3% (SE=6,45%, ÎÎ 95% [80,5%, 100,0%]) la 12 zile (Figura 16). Testul log-rank nu a indicat nicio diferență semnificativă statistic ($p=0,10$) între timpul median de supraviețuire al pacienților cu valori anormale ale T3 și cel al pacienților cu valori normale ale T3.

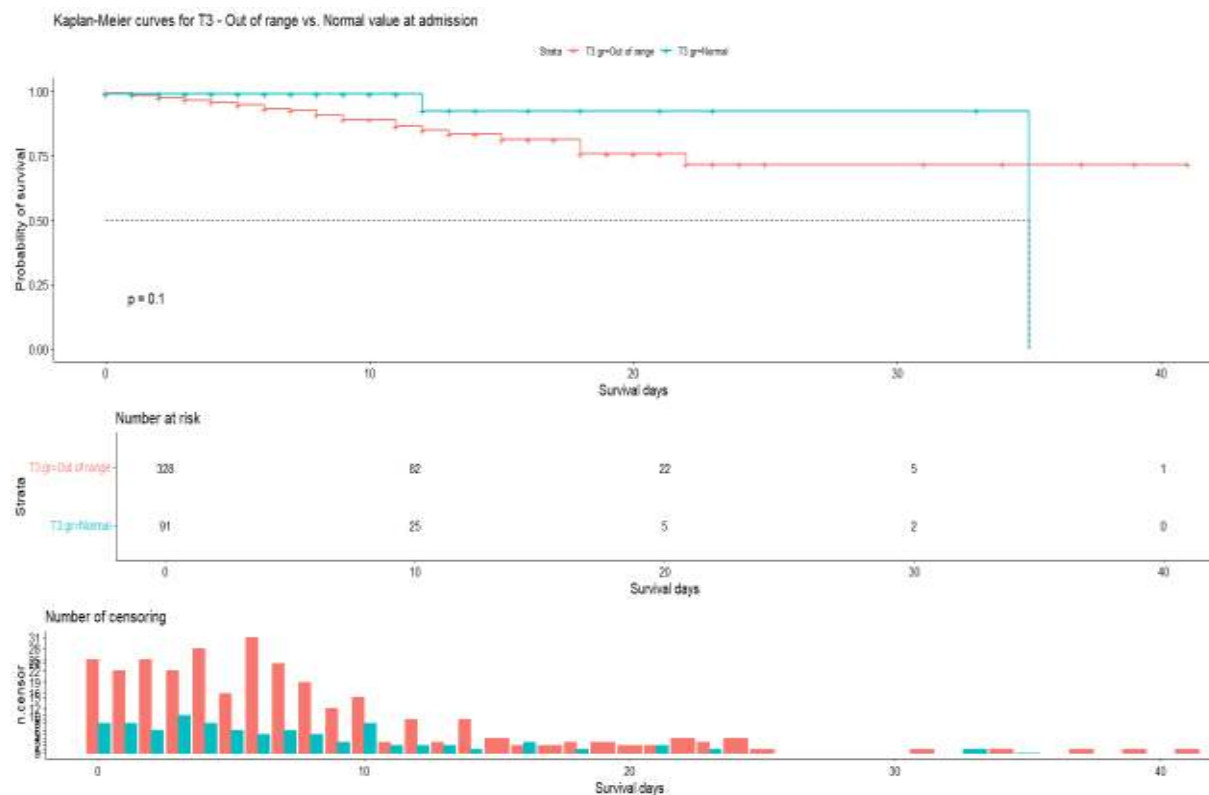


Figura 2. Curba Kaplan-Meier pentru T3 la internare. Valori normale vs. valori în afara intervalului normal

Pentru pacienții cu valori anormale ale fT4, probabilitatea de supraviețuire a fost de 90,40% (SE=5,03%, ÎÎ 95% [81,0%, 100,0%]) la 12 zile și de 73,8% (SE=11,84%, ÎÎ 95% [53,9%, 100,0%]) la 22 de zile, în timp ce pentru pacienții cu valori normale ale fT4 a fost de 85,3% (SE=3,39%, ÎÎ 95% [79,0%, 92,3%]) la 12 zile și 77,5% (SE=5,37%, ÎÎ 95% [67,7%, 88,8%]) la 18 zile (Figura 17). Testul log-rank nu a indicat nicio diferență semnificativă ($p=0,93$) între timpul

median de supraviețuire al pacienților cu valori anormale ale fT4 și cel al pacienților cu valori normale ale fT4.

Datele obținute arată că toți pacienții cu valori normale de TSH au supraviețuit, în timp ce pentru pacienții cu valori anormale de TSH probabilitatea de supraviețuire a fost de 88,8% (SE=2,39%, 95% CI [84,2%, 93,6%]) la 9 zile și 46,6% (SE=19,52%, 95% CI [20,5%, 100,0%]) la 35 de zile.

Testul log-rank indică o diferență semnificativă statistic ($p=0.003$), timpul mediu de supraviețuire al pacienților din grupul cu valori anormale de TSH fiind de 35 de zile, ceea ce este semnificativ mai scurt decât timpul de supraviețuire al pacienților din grupul cu valori normale de TSH (41 de zile).

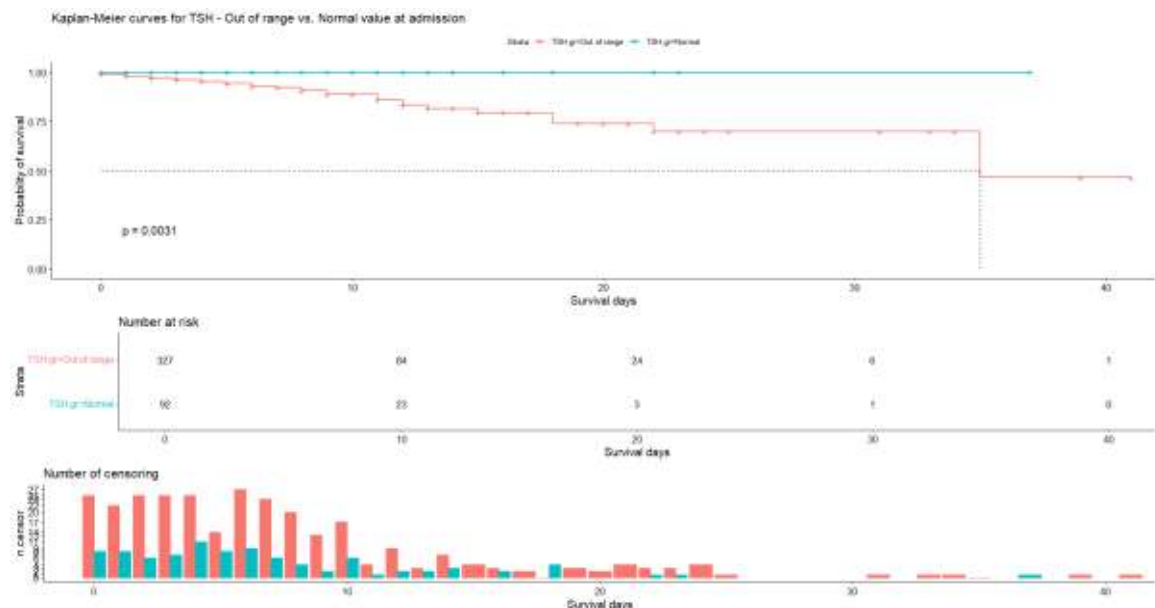


Figura 3 Curba Kaplan-Meier pentru TSH la internare. Valori normale vs. valori în afara intervalului normal

V.3.2. Curba ROC a clasificării supraviețuirii

Analiza ROC a indicat o acuratețe a clasificării supraviețuirii pe baza **hormonului TSH** de 62.23% (95% CI [52.44, 70.52]) la **internare** și de (62.71%, 95% CI [53.19, 70.88]) la **externare**, așadar acesta poate fi considerat un clasificator acceptabil al supraviețuirii la pacienții cu ciroză hepatică, chiar în condițiile în care s-a arătat că efectele sunt foarte mici, dar statistic semnificative.

Clasificarea supraviețuirii pe baza hormonului T3 a avut o acuratețe acceptabilă la internare 64.63% (95% CI [54.86, 73.73] și marginală la externare, cu o specificitate de 60.87% (95% CI [50.27, 71.42]) la externare , iar T3 poate fi considerat un clasificator acceptabil al supraviețuirii la pacienții cu ciroză hepatică, mai ales pe valorile de la internare, cele rezultate la externare avânt totuși prea multe predicții fals negative.

Clasificarea supraviețuirii pe baza hormonului fT4 a avut o acuratețe foarte mică, atât la internare 52.12% (95% CI [42.36, 61.70]), cât și la externare, (52.07%, 95% CI [41.08, 64.29]), așadar fT4 nu poate fi considerat un clasificator acceptabil al supraviețuirii la pacienții cu ciroză hepatică.

Analiza Kaplan – Meier arată că toți pacienții cu TSH normal supraviețuiesc, iar pentru cei cu valori anormale de TSH probabilitatea de supraviețuire a fost de 88,8% la 9 zile de spitalizare și de 46,6% la 35 de zile. Testul log-rank nu arată nicio diferență semnificativă statistic între T3 și fT4 la supraviețuitori și la non-supraviețuitori.

TSH poate fi un factor prognostic în legătură cu mortalitatea la pacienții cu ciroză hepatică. Monitorizarea TSH nu numai că poate îmbunătăți înțelegerea progresiei bolii, dar poate contribui semnificativ la supraviețuirea pacienților

VI. Concluzii

1. Pacienții cu ciroză hepatică prezintă în mod frecvent preturbări ale funcției tiroidiene. În cadrul acestor modificări , cea mai mare reprezentare o au creșterea TSH-ului, scăderea T3 și scăderea fT4.
2. Există o relație de legătură între severitatea cirozei hepatice exprimată prin clasele A, B și C – conform Clasificării Child Pugh și disfuncția activității glandei tiroide. Astfel, modificările funcției tiroidiene se întâlnesc cu precădere la pacienții cu ciroza Child Pugh B , în timp ce pacienții fără modificări tiroidiene aparțin cu o frecvență mai mare clasei Child Pugh A.
3. Creșterea TSH se întâlnește cel mai frecvent la pacienții cu ciroză Child Pugh C, iar valorile normale ale TSH se asociază cel mai des cu Clasa Child Pugh A. Scăderea T3 este depistată cu precădere la pacienții din clasa B și este mai puțin frecventă la cei aparținând Clasei Child Pugh A. În ceea ce privește valoarea fT4 nu s-a constatat o relație de asociere între variațiile acestui hormon și clasificarea Child-Pugh.

4. S-a constatat că nu există nici diferență semnificativă statistic între profilul hormonal tiroidian și gradul de encefalopatie hepatică , aceasta fiind diagnosticată cu o frecvență similară atât la pacienții eutiroidieni , cât și la cei noneutiroidieni.
5. Nivelul proteinelor serice la pacienții cu ciroză hepatică este corelat cu prezența modificărilor funcției tiroidiene. Astfel , hipoproteinemia apare mai frecvent și este mai severă în cazul pacienților noneutiroidieni decât la cei eutiroidieni.
6. Nu s-a putut demonstra o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește nivelul albuminei, la pacienții cirofici cu profilul tiroidian normal față de cei cu modificări tiroidiene.
7. La pacienții cu ciroză hepatică, nivelul seric al sodiului înregistrează variații similare indiferent de modificările care apar în profilul tiroidian. Determinarea potasiului seric la pacienții cirofici arată că hiperpotasemia este mai frecventă la pacienții noneutiroidieni, în timp ce nivelul scăzut de potasiu este mai frecvent întâlnit la pacienții eutiroidieni.
8. Valori ale scorului MELD peste 20 se întâlnesc cu o frecvență mai mare la pacienții noneutiroidieni, iar valori de peste 30 sunt întâlnite exclusiv la pacienții cu modificări ale profilului tiroidian. Valorile MELD mai mici sau egale cu 10 sunt asociate mai frecvent cu profilul tiroidian normal.
9. Rezultatele au evidențiat existența unui risc de deces mai mare la pacienții cu modificări ale funcției tiroidiene comparativ cu cei care nu au prezentat modificări la nivel tiroidian.
10. Probabilitatea de supraviețuire a pacienților cu ciroză și nivel anormal al T3 este mai mică decât cea a pacienților cirofici cu T3 normal.
11. Nu există nicio diferență semnificativă statistic în ceea ce privește probabilitatea de supraviețuire între pacienții care au avut valori anormale ale fT4 și cei cu fT4 normal.
12. Există o legătură între rata de supraviețuire și nivelul TSH la pacienții cu ciroză, toți pacienții care au decedat prezentând nivelul TSH-ului mai mare decât normalul.
13. Asocierea dintre modificările tiroidiene și severitatea cirozei precum și cu Scorul MELD reprezintă un element important în managementul cirozei hepatice cu stabilirea optimă a recomandării de transplant hepatic, dar și pentru evaluarea corectă și completă a severității bolii, cu scopul scăderii mortalității .

BIBLIOGRAFIE

1. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet* [Internet]. 2021 Oct [cited 2024 Jul 28];398(10308):1359–76. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067362101374X>
2. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jun;20(6):388–98.
3. Mueller S, Heilig M, editors. Alcohol and alcohol-related diseases. Volume 2. Cham: Springer Nature; 2023. 723 p.
4. Goldberg E, Chopra S, Runyon BA, Robson KM. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. 2021; Available from: <https://pro.uptodatefree.ir/Show/1263>
5. Bruinstroop E, Spek AH van der, Boelen A. Role of hepatic deiodinases in thyroid hormone homeostasis and liver metabolism, inflammation, and fibrosis. 2023 Jun 1 [cited 2024 Sep 9]; Available from: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/12/3/ETJ-22-0211.xml>
6. Shabtai Y, Nagaraj NK, Batmanov K, Cho YW, Guan Y, Jiang C, et al. A coregulator shift, rather than the canonical switch, underlies thyroid hormone action in the liver. *Genes Dev* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Sep 13];35(5–6):367–78. Available from: <http://genesdev.cshlp.org/content/35/5-6/367>
7. Ritter MJ, Amano I, Hollenberg AN. Thyroid Hormone Signaling and the Liver. *Hepatology* [Internet]. 2020 Aug [cited 2024 Jul 26];72(2):742. Available from: https://journals.lww.com/hep/abstract/2020/08000/thyroid_hormone_signaling_and_the_liver.27.aspx
8. B Patil M. Study of Thyroid Function Tests in Cirrhosis of Liver And Correlation of Thyroid Function Tests Levels With Severity of Liver Dysfunction. *J Endocrinol Metab Res* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Jul 29]; Available from: <https://maplespub.com/article/Study-of-Thyroid-Function-Tests-in-Cirrhosis-of-Liver-And-Correlation-of-Thyroid-Function-Tests-Levels-With-Severity-of-Liver-Dysfunction>
9. Goldberg IJ, Huang LS, Huggins LA, Yu S, Nagareddy PR, Scanlan TS, et al. Thyroid Hormone Reduces Cholesterol via a Non-LDL Receptor-Mediated Pathway. *Endocrinology* [Internet]. 2012 Nov [cited 2024 Sep 9];153(11):5143–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3473203/>
- 11 Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Chang M, Lai M. A quality improvement initiative decreases 30-day readmission rates for patients with cirrhosis: a prospective trial. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*

- [Internet]. 2016 May [cited 2024 Jul 29];14(5):753–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394424/>
13. Kowalik MA, Columbano A, Perra A. Thyroid Hormones, Thyromimetics and Their Metabolites in the Treatment of Liver Disease. *Front Endocrinol* [Internet]. 2018 Jul 10 [cited 2024 Aug 28];
 14. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Dysmetabolic Syndrome: The Need for Enhanced Thyrovigilance Strategies. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2021 Jan [cited 2024 Sep 9];2021(1):9641846. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2021/9641846>
 15. Gauthier BR, Sola-García A, Cáliz-Molina MÁ, Lorenzo PI, Cobo-Vuilleumier N, Capilla-González V, et al. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. *Aging Cell* [Internet]. 2020 [cited 2024 Sep 9];19(11):e13260. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ace1.13260>
 17. Kuna DRV, Baragi DSG, Patil DA, Jaligheid DK. Proportion And Patterns Of Thyroid Dysfunction In Patients With Chronic Liver Disorders At a Tertiary Care Hospital. *J Cardiovasc Dis Res*. 2024;(06).
 18. Petcu Lucian Cristian – Analiză statistică cu SPSS. Note de curs – Ovidius University Press [Internet]. [cited 2024 Sep 13]. Available from: <https://editura.univ-ovidius.ro/petcu-lucian-cristian-analiza-statistica-cu-spss-note-de-curs/>
 19. Vincken S, Reynaert H, Schiettecatte J, Kaufman L, Velkeniers B. Liver cirrhosis and thyroid function: Friend or foe? *Acta Clin Belg*. 2017 Apr;72(2):85–90.
 20. Chu CJ. Is Hypothyroidism a Treatment Option in Conditions of Liver Injury and Hepatic Encephalopathy? *J Chin Med Assoc* [Internet]. 2006 Dec [cited 2024 Sep 4];69(12):561. Available from: https://journals.lww.com/jcma/citation/2006/12000/is_hypothyroidism_a_treatment_option_in_conditions.2.aspx
 21. Laulund AS, Nybo M, Brix TH, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Hegedüs L. Duration of Thyroid Dysfunction Correlates with All-Cause Mortality. The OPENTHYRO Register Cohort. *PLOS ONE* [Internet]. 2014 Oct 23 [cited 2024 Sep 4];9(10):e110437. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0110437>