

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

***Studiul unor noi parametri biochimici în
afecțiunile tiroidiene***

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Conducător de doctorat:
PROF. UNIV. DR. GREABU MARIA**

**Student-doctorand:
RUS-HRINCU FLORENTINA**

2020

Cuprins

Introducere.....	1
I. Stadiul actual al cunoașterii.....	6
1. Tiroida și patologiile asociate.....	7
1.1. Tiroida- anatomie și funcționalitate.....	7
1.2. Tiroida – patologii asociate.....	13
2. Markerii tiroidieni și de stres oxidativ. Tiroida și metabolismul.....	35
2.1. Markerii tiroidieni.....	35
2.1.1. Hormonul de stimulare tiroidiană – TSH.....	36
2.1.2. Hormonii tiroidieni: 3,5,3'-tetraiodotironina și 3,5,3'-triiodotironina.....	40
2.1.3. Anti-tireoperoxidaza.....	45
2.1.4. Deiodurazele.....	46
2.1.5. Estradiolul în afecțiunile tiroidiene.....	50
2.2. Tiroida și stresul oxidativ.....	51
2.2.1. Dual oxidaza 2 în afecțiunile tiroidiene.....	52
2.2.2. Acidul uric în afecțiunile tiroidiene.....	54
2.2.3. Albumina în afecțiunile tiroidiene.....	55
2.2.4. Cortizolul în afecțiunile tiroidiene.....	56
2.2.5. Capacitatea antioxidantă totală în afecțiunile tiroidiene.....	58
2.3. Tiroida și metabolismul.....	59
II. Contribuția personală.....	61
3. Ipoteza de lucru și obiective generale.....	62
4. Metodologie generală.....	63
5. Studiul 1. Implicarea deiodurazei 2 în afecțiunile tiroidiene.....	69
5.1. Introducere. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	69
5.2. Materiale și metode.....	70
5.3. Rezultate.....	72
5.4. Discuții.....	76
5.5. Concluzii.....	79
6. Studiul 2. Implicarea capacității antioxidante totale în disfuncția tiroidiana.....	80
6.1. Introducere. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	80

6.2. Materiale și metode.....	81
6.3. Rezultate.....	83
6.4. Discuții.....	91
6.5. Concluzii.....	93
7. Studiul 3. Acidul uric și albumina. Sunt acești markeri biochimici de interes în patologia tiroidiană?.....	94
7.1. Introducere. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	94
7.2. Materiale și metode.....	96
7.3. Rezultate.....	97
7.4. Discuții.....	117
7.5. Concluzii.....	119
8. Studiul 4. Acidul uric și capacitatea antioxidantă totală în patologia tiroidiană.....	120
8.1. Introducere. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	120
8.2. Materiale și metode.....	121
8.3. Rezultate.....	123
8.4. Discuții.....	127
8.5. Concluzii.....	129
9. Studiul 5. Studiul relației dintre estradiol și disfuncția tiroidiană. Există relație între estradiol și acid uric în afecțiunile tiroidiene?.....	130
9.1. Introducere. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	130
9.2. Materiale și metode.....	132
9.3. Rezultate.....	133
9.4. Discuții.....	144
9.5. Concluzii.....	146
10. Studiul 6. Cortizolul în patologia tiroidiană.....	147
10.1. Introducere. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	147
10.2. Materiale și metode.....	148
10.3. Rezultate.....	149
10.4. Discuții.....	157
10.5. Concluzii.....	158
11. Studiul 7. Patologia tiroidiană și stresul oxidativ. DUOX2 - un nou actor în diagnosticul afecțiunilor tiroidiene?.....	159
11.1. Introducere. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	159
11.2. Materiale și metode.....	160

11.3. Rezultate.....	162
11.4. Discuții.....	171
11.5. Concluzii.....	173
12. Studiul 8. Există corelație între parametrii de metabolism și capacitatea antioxidantă totală în cazul patologiei tiroidiene?.....	174
12.1. Introducere. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	174
12.2. Materiale și metode.....	175
12.3. Rezultate.....	177
12.4. Discuții.....	183
12.5. Concluzii.....	184
13. Concluzii și contribuții personale.....	185
13.1. Concluzii generale.....	185
13.2. Contribuții personale.....	188
Bibliografie.....	190
Anexe.....	206

Introducere – problema fundamentală

Conform informației existente în literatura de specialitate, glanda tiroidă controlează toate procesele metabolice, ceea ce înseamnă că starea generală a unui organism depinde de funcționarea optimă a acestei glande endocrine.

Simptomele precum starea generală proastă, scăderi ale energiei sau a puterii de concentrare fără cauză cunoscută, precum și stări de melancolie recurentă, nu ar trebui ignorate pentru că ar putea indica o funcționare incorectă a tiroidei.

Tiroida poate provoca probleme de sănătate la toate vârstele: la naștere, în adolescență, în timpul sarcinii sau la bătrânețe.

Afecțiunile tiroidiene pot avea cauze multiple cum ar fi: factorul imun, factori nutriționali, deficitul de iod, factorii infecțioși, poluarea, expunerea la diferite substanțe, precum și stresul.

Atât la nivel internațional, cât și la nivel național, studiile au arătat că sexul feminin este mult mai afectat de aceste disfuncționalități decât sexul masculin. Astfel datele Institutului National de Sănătate Publică arată că 86% din pacienții români cu Hipotiroidism sunt femei.

Într-un comunicat oficial din mai 2018, consilierul prezidențial pe probleme de sănătate, Loreta Păun, afirma: “Cele mai recente statistici indică o creștere a numărului de cazuri pentru România. Astfel, în 2016 s-au înregistrat 83.413 cazuri noi de boli tiroidiene, de două ori mai multe decât în 2010. Conform datelor furnizate de Institutul Național de Sănătate Publică, la sfârșitul anului 2017, incidența tiroidei cronice autoimune a crescut cu 71% în intervalul 2010-2016, incidența tumorii maligne tiroidiene a crescut cu 22%, iar a hipotiroidiei cu 58%”.

Medicii spun că hipotiroidismul este cea mai sub-diagnosticată afecțiune cu care se confruntă femeile din România.

Ipoteză și obiective

Astfel am considerat că descoperirea unor noi parametrii biochimici, precum și a noi factori de risc corelați cu afecțiunile tiroidiene, ar reprezenta un motiv suficient de întemeiat pentru a alege această temă pentru o teză de doctorat.

În cadrul acestei lucrări va fi tratată relația dintre stresul oxidativ și funcția tiroidiană, rolul anumitor enzime cum sunt dual oxidazele și al capacității antioxidante totale în afecțiunile tiroidiene. De asemenea se urmărește și relația dintre afecțiunile metabolice, afecțiunile tiroidiene și stresul oxidativ.

În prezent cercetările sunt orientate spre identificarea cauzei afecțiunilor, și tot mai multe patologii sunt asociate stresului oxidativ. Dacă s-ar monitoriza markerii de stres oxidativ și s-ar observa o modificare cât de mică la nivelul acestora, poate că ar putea fi prevenite numeroase afecțiuni printre care și cele metabolice sau cele ale tiroidei, sau măcar depistate în stadii incipiente, stadii care permit un tratament mult mai eficient.

Din nefericire în momentul de față în România nu se face screening pe astfel de parametri. Cu o astfel de lucrare încerc să atrag atenția asupra unei noi perspective. Cum de-a lungul timpului parametrii din ce în ce mai noi au ajuns să fie utilizați ca parametri de rutină, poate că vor ajunge și markerii stresului oxidativ să capteze atenția și să își arate importanța în diagnostic și tratament.

Studiile internaționale arată că deja lumea științifică și-a îndreptat atenția în această direcție. Există studii făcute pe șobolani cu hipotiroidism indus cărora li se administrează extract de ginseng pentru a reduce nivelul stresului oxidativ. Administrarea extractului de ginseng a dus și la scăderea deteriorării datorată hipotiroidismului indus care se făcea vinovat de producția de radicali liberi.

Obiectivele științifice ale prezentei lucrări doctorale au fost:

- ◆ Evaluarea posibilei contribuții a DIO2 la existența nivelurilor crescute de FT3.
- ◆ DIO2 ar putea să fie utilizat ca marker biochimic în afecțiunile tiroidiene?
- ◆ Cum și în ce măsură este implicată CAT în hipotiroidism și hipertiroidism?
- ◆ În ce măsură sunt sau nu implicați UA și albumina în hipertiroidism și hipotiroidism?
- ◆ Există corelație între UA și albumină în cazul afecțiunilor tiroidiene?
- ◆ Există vreo legătură între CAT și UA în cazul afecțiunilor tiroidiene?
- ◆ Există o relație între E2 și afecțiunile tiroidiene?

- ◆ Ce relație este între UA și E2 în cazul pacienților cu hipotiroidism?
- ◆ Există sau nu vreo relație între UA și E2 în cazul pacienților cu hipertiroidism?
- ◆ Implicarea cortizolului în afecțiunile tiroidiene.
- ◆ Determinarea eventualei relații dintre DUOX2 și hipotiroidism.
- ◆ Există sau nu relație între DUOX2 și hipertiroidism?
- ◆ Există corelație între DUOX2 și ATPO în afecțiunile tiroidiene?
- ◆ Este implicat SO în afecțiunile tiroidiene?
- ◆ Tratarea relației dintre CAT și markerii metabolici în patologia tiroidiană.

Metodologia de cercetare

Metodologia de cercetare face apel la metode și tehnici de cercetare mixte, atât calitative cât și cantitative. Culegerea datelor a fost realizată prin studiu bibliografic al situației actuale atât la nivel național cât și la nivel mondial, utilizând date din literatură și bazele de date științifice existente.

Pe lângă datele din literatură au fost efectuate și studii pe produsele biologice (ser) ale pacienților și voluntarilor care și-au dat acordul în scris pentru prelucrarea acestor probe.

Probele pacienților au fost recoltate, separate, stocate și analizate conform indicațiilor producătorului kiturilor de reactivi. Alegerea pacienților și voluntarilor a fost realizată în colaborare cu medici specialiști endocrinologi precum și cu susținerea unui laborator de analize medicale din București. Probele au fost recoltate, stocate și analizate în decurs de 2 ani.

Au fost utilizate echipamente automate sau semiautomate de ultimă generație, verificate de către inginerii de service pentru a asigura precizia în măsurare a acestora și a minimiza sursa de eroare. Acolo unde a fost posibil au fost utilizate și metode de control tocmai pentru a ne asigura că rezultatele sunt cât mai precise. Metodele de determinare utilizate au fost: chimia umedă, ELISA și chemiluminiscența.

Kiturile utilizate în analiza parametrilor cuantificați au fost achiziționați de la companii de prestigiu, cu acreditare, nefiind utilizați reactivi individuali ci doar kituri dedicate, unele dintre ele cu sistem închis. Acest lucru a fost de preferat tocmai pentru a spori acuratețea metodelor și, implicit obținerea de rezultate cât mai exacte.

În analiza statistică, au fost utilizate aplicații software recomandate pentru prelucrarea datelor obținute în urma aplicării metodelor de cercetare și pentru a concluziona într-un mod cât mai obiectiv rezultatele. S-a procedat la:

- Definierea colectivității statistice cercetate;
- Elaborarea metodelor de recoltare a datelor;
- Stabilirea mărimii și structurii eșantioanelor de lucru;
- Prelucrarea informațiilor;
- Analiza și interpretarea acestora;
- Elaborarea concluziilor;

Procesul de cercetare s-a desfășurat conform etapelor clasice:

- Determinarea problemei și stabilirea obiectivelor de cercetare;
- Elaborarea planului de cercetare pentru colectarea datelor;
- Implementarea planului de cercetare prin colectarea și analiza datelor;
- Interpretarea și analiza rezultatelor obținute

În vederea interpretării rezultatelor statistice a fost utilizat ca model cursul de corelație statistică al Universității de Medicină și Farmacie din Craiova.

Studiile lucrării

Prezenta lucrare este alcătuită dintr-o parte generală și o parte experimentală. În prima parte a lucrării se dorește a expune stadiul actual al cunoașterii în domeniul ales. Aceasta este alcătuită din două capitole. Primul capitol cuprinde informații despre anatomia și funcționalitatea glandei tiroide precum și despre patologii tiroidiene. Cel de al doilea capitol expune informații despre parametri asociați afecțiunilor tiroidiene, atât cei folosiți în diagnostic în prezent cât și cei ce ar reprezenta un real interes în viitor.

Cea de a doua parte a acestei lucrări este reprezentată de partea de contribuție personală. Aceasta este împărțită la rândul ei în opt studii care tratează relațiile dintre diferiți parametri biochimici în cazul hipotiroidismului și al hipertiroidismului.

Primul studiu tratează contribuția DIO₂ la existența nivelurilor crescute de FT₃. Rezultatele obținute au arătat faptul că nu există diferență semnificativă între voluntarii sănătoși și pacienții cu hipertiroidism. În cazul pacienților cu TSH normal, FT₄ normal și FT₃ crescut este înregistrată o activitate mai mare a DIO₂ decât în grupul de control și decât în cazul grupului pacienților cu hipertiroidism.

Cel de al doilea studiu are ca obiectiv analizarea implicării CAT în hipertiroidism și hipotiroidism. Rezultatele au arătat faptul că activitatea CAT este semnificativ mai scăzută în cazul pacienților cu afecțiuni tiroidiene față de grupul de control.

În cel de al treilea studiu au fost analizate nivelurile UA și albuminei serice în cazul pacienților cu afecțiuni tiroidiene. Rezultatele au arătat o creștere a nivelului UA în hipertiroidism, precum și o scădere a concentrației albuminei. În cazul hipotiroidismului s-a observat o creștere a concentrației de albumină.

Studiul cu numărul patru și-a propus să trateze relația dintre UA și CAT în cazul patologiei tiroidiene. În acest caz, interpretarea statistică a rezultatelor obținute a evidențiat o corelație înaltă între UA și CAT atât în cazul hipertiroidismului cât și în cazul hipotiroidismului.

Următorul studiu, cel cu numărul cinci, analizează relația dintre E2 și disfuncția tiroidiană, precum și relația dintre E2 și UA în afecțiunile tiroidiene. Rezultatele obținute indică o creștere a E2 în cazul pacienților cu hipertiroidism și a celor cu hipotiroidism, precum și o relație între E2 și UA în patologia tiroidiană.

În cadrul celui de-al șaselea studiu atenția este îndreptată asupra implicării cortizolului în malfuncția tiroidiană. Rezultatele obținute au arătat faptul că în hipertiroidism cortizolul scade, în timp ce în hipotiroidism nivelul acestuia crește.

Penultimul studiu al acestei lucrări doctorale tratează implicarea SO în patologia tiroidiană. Drept urmare au fost analizate comparativ nivelurile DUOX2, ATPO și CAT, iar rezultatele au arătat o scădere a DUOX2 asociată hipertiroidismului, în timp ce în hipotiroidism activitatea DUOX2 crește. Datele statistice au arătat corelații între DUOX2 și ATPO. Corelații semnificative au fost obținute și între CAT și DUOX2 susținând ideea implicării SO în disfuncția tiroidiană.

Ultimul studiu al acestei lucrări a urmărit relația dintre CAT și markerii de metabolism: colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, trigliceride și glucoză. Rezultatele au arătat corelații semnificative între activitatea antioxidantă și markerii metabolici atât în cazul hipotiroidismului cât și în cazul hipertiroidismului.

Concluzii generale

🦋 Drept urmare, în urma primului studiu s-a observat o creștere semnificativă a concentrației DIO2 în cazul pacienților din G3 precum și a raportului FT3 la FT4, acest lucru indicând o activitate crescută a DIO2 în cazul acestor pacienți.

🦋 Potențialul terapeutic al DIO2 este deosebit de interesant. În cazul în care calea de semnalizare a DIO2 ar putea fi utilizabilă din punct de vedere farmaceutic, ar putea revoluționa tratamentul a numeroase afecțiuni: malfuncție tiroidiană, sindrom metabolic, obezitate sau diabet de tip II.

🦋 Prin analiza comparativă a nivelului CAT în grupurile pacientelor cu afecțiuni tiroidiene s-a observat o activitate a CAT scăzută atât în cazul hipotiroidismului, cât și în cazul hipertiroidismului.

🦋 În același timp, analiza statistică a datelor a evidențiat o corelație semnificativă între scăderea activității CAT odată cu scăderea FT4 și FT3 în hipotiroidism.

🦋 Pe de altă parte s-a observat scăderea activității CAT corelată cu creșterea FT4 și FT3 în hipertiroidism.

🦋 Cu toate acestea între grupurile de pacienți cu hipotiroidism și cei cu hipertiroidism nu au fost observate diferențe semnificative ale activității CAT.

🦋 Rezultatele celui de al treilea studiu au arătat o implicare a UA în patologia tiroidiană.

🦋 Așadar în hipertiroidism s-au observat corelații semnificative între concentrația de UA și TSH, FT4 și FT3. S-a observat o creștere a concentrației de UA corelată cu scăderea TSH raportat la grupul de voluntari sănătoși. De asemenea, s-a observat corelație semnificativă între concentrațiile crescute ale HT și valori crescute ale UA tot în cazul pacienților cu hipertiroidism.

🦋 În cazul hipotiroidismului a fost observată o creștere a nivelului UA corelată cu creșterea valorii TSH precum și cu scăderea sintezei HT.

🦋 În ceea ce privește albumina, a fost observată o creștere a nivelului acestui parametru corelată cu creșterea nivelului HT în cazul pacienților cu hipertiroidism comparativ cu grupul de control alcătuit din voluntari fără afecțiuni tiroidiene.

🦋 În același timp s-a observat că în cazul pacienților cu hipotiroidism scăderea concentrației HT atrage după sine creșterea nivelului albuminei serice.

🦋 O corelație semnificativă a fost observată și între creșterea nivelului albuminei și creșterea nivelului TSH în hipotiroidism.

🦋 Având în vedere implicarea HT în respirația mitocondrială și în metabolismul oxidativ, aceștia ar putea fi implicați și în reglarea producerii de radicali liberi, așadar orice variație în secreția HT se pare că ar avea efect direct asupra SO.

🦋 Au fost comparați statistic markerii biochimici UA și albumina atât în hipertiroidism cât și în hipotiroidism și în ambele patologii s-au observat creșteri ale UA asociate cu creșterii ale concentrației albuminei. Având în vedere legătura acestor parametri cu SO putem afirma că ei acționează sinergic în patologia tiroidiană atrăgând atenția asupra implicării SO în patologia tiroidiană.

🦋 Din analiza comparativă între UA și CAT în patologia tiroidiană s-a observat o valoare crescută a UA și o valoare scăzută a CAT atât în hipertiroidism cât și în hipotiroidism. Acest fapt întărește implicarea SO în disfuncțiile de la nivelul tiroidei.

🦋 În urma analizei nivelului E2 în cazul pacienților cu afecțiuni tiroidiene a fost observată o creștere semnificativă a acestui parametru atât în hipersecreția HT cât și în hiposecreția acestora comparativ cu grupul voluntarilor fără afecțiuni tiroidiene.

🦋 În cadrul aceluiași studiu au fost analizate comparativ nivelurile UA și E2 și au fost observate creșteri ale ambilor parametri corelată atât cu hipertiroidismul cât și cu hipotiroidismul.

🦋 Cel de al șaselea studiu a analizat relația dintre cortizol și markerii uzuali ai patologiei tiroidiene. Prezenta cercetare doctorală a arătat faptul că valori scăzute ale cortizolului sunt asociate hipertiroidismului, în timp ce în cazul hipotiroidismului a fost observată o creștere semnificativă statistic a valorii acestui hormon.

🦋 În cazul pacienților cu hipertiroidism a fost observată o activitate scăzută a CAT și DUOX2, precum și o creștere a activității ATPO.

🦋 În ceea ce privește hipotiroidismul au fost obținute niveluri crescute de ATPO și DUOX2 asociate cu o activitate scăzută a CAT.

🦋 Scăderea activității CAT și creșterea activității DUOX2 duce la acumulare de ROS.

🦋 În plus, corelațiile obținute în urma analizei statistice dintre DUOX2 și ATPO și CAT și DUOX2 indică implicarea SO în patologia tiroidiană.

🦋 În ultimul studiu al prezentei lucrări a fost analizată relația dintre markerii metabolici și cei ai SO în cazul pacienților cu afecțiuni tiroidiene.

- 🦋 Drept urmare în cazul pacienților cu hipertiroidism au fost observate valori crescute ale colesterolului total, HDL colesterolului, LDL colesterolului, trigliceridelor și glicemiei, asociate cu o scădere a activității CAT, comparativ cu grupul voluntarilor sănătoși.
- 🦋 În cazul pacienților cu hipotiroidism au fost observate valori crescute ale colesterolului total, LDL colesterolului și trigliceridelor, asociate cu valori mai scăzute ale HDL colesterolului și activității CAT.
- 🦋 Așadar rezultatele studiului leagă SO și de afecțiunile metabolice pe lângă malfuncția tiroidiană.
- 🦋 Totalitatea rezultatelor obținute în urma studiilor desfășurate în cadrul acestei lucrări doctorale indică implicarea SO în patologia tiroidiană.
- 🦋 De asemenea, rezultatele acestei lucrări indică importanța testării mai multor parametri biochimici în cazul în care se suspectează o eventuală patologie tiroidiană sau chiar în screening în vederea depistării precoce a acestor afecțiuni.
- 🦋 Corelarea parametrilor metabolici cu cei tiroidieni și cu markerii de SO este de o reală importanță și în cazul afecțiunilor metabolice datorită implicării HT în reglarea metabolismului lipidelor și carbohidraților.
- 🦋 Aceste informații deschid o nouă perspectivă de tratament a afecțiunilor metabolice, hipercolesterolemiei sau obezității utilizând analogi ai HT sau suplimentarea dietei pacienților cu antioxidanți.

Contribuții personale

Această lucrare are scopul de a trage un semnal de alarmă asupra patologiei tiroidiene, care ia amploare în continuare în țara noastră.

Acesta este motivul pentru care au fost selecționate aceste patologii și analizați parametri care nu sunt în mod uzual în atenția specialiștilor în diagnosticul patologiilor tiroidiene. Dintre acești parametri putem menționa CAT, DUOX2, E2, albumină, UA.

Elementul de originalitate al acestei teze este reprezentat de analiza corelațiilor dintre markerii ai SO precum CAT și DUOX2 și parametrii biochimici utilizați în diagnosticul uzual.

Prin analiza acestor noi markeri și noi relații dintre aceștia se poate urmări mai eficient evoluția bolii, precum și adapta un eventual tratament. De asemenea, dacă acești

parametri ar fi utilizați în screening, orice modificare a concentrației lor de la o rundă de testare la alta ar putea indica prezența unei afecțiuni în stadiu incipient.

În prezent nu se utilizează activitatea DUOX2 în diagnosticul patologiei tiroidiene. De asemenea, după cunoștințele noastre, în literatura de specialitate nu există date cu privire la corelarea nivelului DUOX2 cu hipertiroidismul.

Corelarea markerilor de metabolism cu CAT în patologia tiroidiană este de asemenea de interes putând genera noi metode de tratament, poate chiar minim invazive doar prin modificarea regimului alimentar al pacientului prin introducerea unei cantități crescute de antioxidanți acolo unde este necesar.

Obiectivele științifice ale acestei lucrări au fost atinse în cadrul fiecărui studiu. Una dintre limitările întâlnite în cadrul acestei lucrări doctorale a fost reprezentată de faptul că analizele statistice nu au fost realizate separat pe sexe, însă acest lucru nu a fost posibil din cauza numărului mic de pacienți bărbați înscriși în studiu.

Din punct de vedere tehnico-economic, metodele și kiturile utilizate în cadrul acestei lucrări sunt metode utilizate în mod uzual la nivelul majorității laboratoarelor din România, tehnicile fiind omologate și acreditate. De asemenea echipamentele utilizate în cadrul acestei lucrări sunt echipamente larg răspândite în laboratoarele clinice din țara noastră, cel puțin în marile orașe. Nu trebuie realizate noi proceduri sau noi metode, ci doar trebuie achiziționate noi kituri care în acest moment pot fi utilizate doar în scop de cercetare: DUOX2 și CAT.

De asemenea ar trebui analizați prin comparație și alți parametri care se analizează în mod uzual, unii dintre ei fiind chiar decontați de casa de asigurări de sănătate publică: profilul lipidic, glucoza, UA, albumina, ATPO, E2, cortizol.

Lichidul biologic analizat este de asemenea un avantaj, deoarece vorbim de serul obținut din sângele periferic, deci o metodă deja cunoscută.

Singurul dezavantaj economic care ridică în acest moment probleme este costul crescut al kiturilor ELISA pentru CAT și DUOX2, acest lucru datorându-se faptului că aceste kituri sunt în prezent utilizate doar în cercetare. Dacă ar ajunge însă a fi utilizați ca analiți clinici se poate obține un preț mai avantajos. Aceste kituri au totuși avantajul că au în interior tot ce este necesar analizei, mai fiind necesar doar un cititor de plăci ELISA și un minim echipament de laborator reprezentat de pipete automate, vârfuri, pahare și apă distilată, echipamente care se găsesc în orice laborator clinic.

În concluzie în cadrul prezentei lucrării au fost observate noi corelații între parametri biochimici și markeri de SO care ar putea aduce lumină asupra diagnosticului precoce al afecțiunilor tiroidiene.

Bibliografie

1. Henry John Bernard. Evaluation of endocrine function. în *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. ASM Press, USA, 20 Ed., 1998, 310-311.
2. Ion Teodorescu Exarcu. Adenohipofiza. în *Fiziologia și fiziopatologia sistemului endocrin*. Editura Medicală, Romania, Ed. 1989, 216-236.
3. Jacques Wallach. Afecțiuni endocrine. în *Interpretarea testelor de diagnostic*. Editura Științelor Medicale, Romania, Ed. 7, 2001; 760-763.
4. Guyton AC, Hall JE, Cuculici GP, Gheorghiu AW. *Tratat de fiziologie a omului*. Editura Medicală Callisto; 2007.
5. Slater S. The discovery of thyroid replacement therapy. Part 3: A complete transformation. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2011 Mar 1;104(3):100-6.
6. SAWIN, Clark T. The invention of thyroid therapy in the late nineteenth century. *The Endocrinologist*, 2001, 11.1: 1-3.
7. Ro că AJ. Terapia de suplencia tiroidea: una historia del siglo XIX que aún genera noticias en el siglo XXI. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*. 2018 Mar 18;5(1):37-40.
8. SLATER, S. The discovery of thyroid replacement therapy. Part 2: the critical 19th century. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2011, 104.2: 59-63.
9. Tröhler, U. "Towards endocrinology: Theodor Kocher's 1883 account of the unexpected effects of total ablation of the thyroid." (2010).
10. Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *Journal of Neuro-ophthalmology*. 2014 Jun 1;34(2):177-85.
- 11 . Menconi F, Marcocci C, Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmunity reviews*. 2014 Apr 1;13(4-5):398-402.
12. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016 Oct 1;26(10):1343-421.
13. Ghemigian A, Popescu I, Petrova E, Ghemigian M. Adenomul toxic tiroidian—prezentare de caz și considerații generale. *Romanian Journal of Medical Practice*. 2015 Jun 1;10(2).

14. Choudhary A. Current Concepts in the Management of Hyperthyroidism. *Recent Advances in Pediatric Medicine: Synopsis of Current General Pediatrics Practice*. 2017 Aug 1;1:144-59.
15. Cerci C, Cerci SS, Eroglu E, Dede M, Kapucuoglu N, Yildiz M, Bulbul M. Thyroid cancer in toxic and non-toxic multinodular goiter. *Journal of postgraduate medicine*. 2007 Jul 1;53(3):157.
16. Lassen PB, Kyrilli A, Lytrivi M, Corvilain B. Graves' disease, multinodular goiter and subclinical hyperthyroidism. In *Annales d'Endocrinologie* 2018 Sep 25. Elsevier Masson.
17. Sung JY, Baek JH, Jung SL, Kim JH, Kim KS, Lee D, Kim WB, Na DG. Radiofrequency ablation for autonomously functioning thyroid nodules: a multicenter study. *Thyroid*. 2015 Jan 1;25(1):112-7.
18. Cunha FM, Rodrigues E, Oliveira J, Saavedra A, Vinhas LS, Carvalho D. Graves' disease in a mediastinal mass presenting after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter: a case report. *Journal of medical case reports*. 2016 Dec;10(1):70.
19. de Rienzo-Madero B, Sabra JP, Gand E, Donatini G, Kraimps JL. Unilateral benign multinodular versus solitary goiter: Long-term contralateral reoperation rates after lobectomy. *Surgery*. 2019 Jan 1;165(1):75-9.
20. Nijensohn DE, Dagi TF. Neurosurgical Intervention. *Treatment Resistance in Psychiatry: Risk Factors, Biology, and Management*. 2018 Sep 11:377.
21. Brotfain E, Koyfman L, Frenkel A, Smolikov A, Zlotnik A, Klein M. Iodine-induced hyperthyroidism—an old clinical entity that is still relevant to daily ICU practice: a case report. *Case reports in endocrinology*. 2013;2013.
22. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014 Mar;10(3):136.
23. Leung AM, Braverman LE. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*. 2012 Oct;19(5):414.
24. Blanco Sánchez T, Sanz Fernández M, Castro Gómez M, Muñoz Calvo MT, Argente J. Tirotoxicosis facticia y trastorno de la conducta alimentaria. In *Anales de Pediatría* 2014 (Vol. 80, No. 2, pp. 133-134).
25. Hatem MA, So B. Struma ovarii. *Journal of Biomedical Graphics and Computing*. 2014 Nov 1;4(4):22.
26. Altschul RL, Theise ND, Rapkin M, O'Brien R, inventors; Pop Test Oncology LLC, assignee. System and Method for Diagnosis and Treatment. United States patent application US 15/854,053. 2018 May 3.

27. Mincer DL, Jialal I. Hashimoto Thyroiditis. InStatPearls [Internet] 2018 Sep 8. StatPearls Publishing.
28. Gao L, Ma B, Zhou L, Wang Y, Yang S, Qu N, Gao Y, Ji Q. The impact of presence of Hashimoto's thyroiditis on diagnostic accuracy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in subcentimeter thyroid nodules: A retrospective study from FUSCC. *Cancer medicine*. 2017 May;6(5):1014-22.
29. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campenni A, Alibrandi A, De Luca F, Wasniewska M. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *European journal of endocrinology*. 2017 Feb 1;176(2):133-41.
30. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *European thyroid journal*. 2014;3(2):76-94.
31. Sim SY, Lethem C, Coppini DV. Characteristics and outcomes of patients with hyperthyroidism attending a hospital endocrine clinic—A retrospective study. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2019 Jan;2(1):e00046.
32. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, Leese G, McCabe C, Perros P, Smith V, Williams G. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clinical endocrinology*. 2016 Jun;84(6):799-808.
33. McAninch EA, Bianco AC. The history and future of treatment of hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 2016 Jan 5;164(1):50-6.
34. Brancatella A, Ricci D, Marino M, Vitti P, Latrofa F. IgM thyroglobulin autoantibodies are detectable in serum of patients with subacute thyroiditis. In 20th European Congress of Endocrinology 2018 May 8 (Vol. 56). BioScientifica.
35. v Hennessey J. Subacute thyroiditis. In Endotext [Internet] 2018 Jun 12. MDText. com, Inc..
36. Prieto-Tenreiro A, Diaz-Guardiola P. Isolated idiopathic central hypothyroidism in an adult, possibly caused by thyrotropin releasing hormone (TRH) deficiency. *Hormones*. 2010 Apr 1;9(2):176-80.
37. Biondi B. The normal TSH reference range: what has changed in the last decade? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9): 3584-3587.
38. Wartofsky L., and Richard A. D. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9): 5483-5488.

39. Duntas LH. Thyroid function in aging: a discerning approach. *Rejuvenation research*. 2018 Feb 1;21(1):22-8.
40. Fischer S, Ehlert U. Hypothalamic–pituitary–thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. *Depression and anxiety*. 2018 Jan;35(1):98-110.
41. Hoermann R., Midgley J.E.M., Giacobino A., et al. Homeostatic equilibria between free thyroid hormones and pituitary thyrotropin are modulated by various influences including age, body mass index and treatment. *Clin Endocrinol* .2014;81.6: 907-915.
42. Liu H, Yang LH, Yin G, Xie QB. Correlation of thyroid autoantibodies, system lupus erythematosus immunologic indicators and disease activity in SLE with HT. *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Sichuan University. Medical science edition*. 2018 Mar;49(2):179-82.
43. Gutch M, Kumar S, Gupta KK. Prognostic value of thyroid profile in critical care condition. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2018 May;22(3):387.
- H, Wang H. Relationship between thyroid function and elevated blood pressure in euthyroid adults. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2018 Oct;20(10):1541-9.
44. Urrunaga-Pastor D, Guarnizo-Poma M, Moncada-Mapelli E, Aguirre LG, Lazaro-Alcantara H, Paico-Palacios S, Pantoja-Torres B, Benites-Zapata VA, Metabolic Syndrome Research Group. High free triiodothyronine and free-triiodothyronine-to-free-thyroxine ratio levels are associated with metabolic syndrome in a euthyroid population. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018 Apr 1;12(2):155-61.
45. Xu R, Huang F, Zhang S, Lv Y, Liu Q. Thyroid function, body mass index, and metabolic risk markers in euthyroid adults: a cohort study. *BMC endocrine disorders*. 2019 Dec;19(1):58.
46. Araya AV, Lanas A, Massardo T, Berrocal I, Caamaño E, González P. Follow up of subjects without known thyroid pathology, participants in a study that assessed the frequency of positive anti-thyroperoxidase autoantibodies (ATPO). *Revista médica de Chile*. 2012 Nov;140(11):1506-7.
47. Valverde-R C, Orozco A, Solís-S JC, Robles-Osorio L. Iodothyronine deiodinases: emerging clinical crossroads. In *Cellular Endocrinology in Health and Disease* 2014 Jan 1 (pp. 365-377). Academic Press.
48. Sutcliffe C, Harvey PW. Endocrine Disruption of Thyroid Function: Chemicals, Mechanisms, and Toxicopathology. In *Endocrine Disruption and Human Health* 2015 Jan 1 (pp. 201-217).

49. Cavalieri EL, Rogan EG, Zahid M. Critical depurinating DNA adducts: Estrogen adducts in the etiology and prevention of cancer and dopamine adducts in the etiology and prevention of Parkinson's disease. *International journal of cancer*. 2017 Sep 15;141(6):1078-90.
50. Spencer WA, Vadhanam MV, Jeyabalan J, Gupta RC. Oxidative DNA damage following microsome/Cu (II)-mediated activation of the estrogens, 17 β -estradiol, equilenin, and equilin: role of reactive oxygen species. *Chemical research in toxicology*. 2012 Jan 6;25(2):305-14.
51. Zane M, Parello C, Pennelli G, Townsend DM, Merigliano S, Boscaro M, Toniato A, Baggio G, Pelizzo MR, Rubello D, Boschin IM. Estrogen and thyroid cancer is a stem affair: a preliminary study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017 Jan 1;85:399-411.
52. Trenti A, Tedesco S, Boscaro C, Trevisi L, Bolego C, Cignarella A. Estrogen, angiogenesis, immunity and cell metabolism: solving the puzzle. *International journal of molecular sciences*. 2018 Mar;19(3):859.
53. Faria CC, Peixoto MS, Carvalho DP, Fortunato RS. The Emerging Role of Estrogens in Thyroid Redox Homeostasis and Carcinogenesis. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019.
54. Stepniak J, Lewinski A, Karbownik-Lewinska M. Sexual Dimorphism of NADPH Oxidase/H₂O₂ System in Rat Thyroid Cells; Effect of Exogenous 17 β -Estradiol. *International journal of molecular sciences*. 2018 Dec;19(12):4063.
55. Harper RW, Xu C, Eiserich JP, Chen Y, Kao CY, Thai P, Setiadi H, Wu R. Differential regulation of dual NADPH oxidases/peroxidases, Duox1 and Duox2, by Th1 and Th2 cytokines in respiratory tract epithelium. *FEBS letters*. 2005 Aug 29;579(21):4911-7.
56. van der Vliet A, Danyal K, Heppner DE. Dual oxidase: a novel therapeutic target in allergic disease. *British journal of pharmacology*. 2018 May;175(9):1401-18.
57. Rus-Hrincu F, Totan A, Belusi cã AI, Stanescu II, Greabu M. CLINICAL SIGNIFICANCE OF SOME NEW THYROID PARAMETERS. *Romanian Medical Journal*. 2018 Jan 1;65(1).
58. Carvalho DP, Dupuy C. Role of the NADPH oxidases DUOX and NOX4 in thyroid oxidative stress. *European thyroid journal*. 2013;2(3):160-7.
59. Itahana Y, Han R, Barbier S, Lei Z, Rozen S, Itahana K. The uric acid transporter SLC2A9 is a direct target gene of the tumor suppressor p53 contributing to antioxidant defense. *Oncogene*. 2015 Apr;34(14):1799.

60. Chao G, Zhu Y, Fang L. Retrospective Analysis of the Correlation between Uric Acid and Thyroid Hormone in People with Normal Thyroid Function. *Journal of Diabetes Research*. 2019;2019.
61. Desideri G, Bocale R, D'Amore AM, Carnassale G, Necozone S, Barini A, Barini A, Lombardi CP. Thyroid hormones modulate uric acid metabolism in patients with recent onset subclinical hypothyroidism by improving insulin sensitivity. *Internal and emergency medicine*. 2019 Mar 13:1-5.
62. Liu D, Yun Y, Yang D, Hu X, Dong X, Zhang N, Zhang L, Yin H, Duan W. What Is the Biological Function of Uric Acid? An Antioxidant for Neural Protection or a Biomarker for Cell Death. *Disease markers*. 2019;2019.
63. Medina-Navarro R, Corona-Candelas I, Barajas-Gonzalez S, Díaz-Flores M, Duran-Reyes G. Albumin antioxidant response to stress in diabetic nephropathy progression. *PLoS One*. 2014 Sep 4;9(9):e106490.
64. Ataş H, Kocabıyık M, Gönül M, Öztürk Y, Kavutçu M. Usefulness of ischemia-modified albumin in predicting oxidative stress in patients with vitiligo. *Biomarkers in medicine*. 2017 Jun;11(6):439-49.
65. Oncel M, Kızılcı A, Onen S. Evaluation of the Relationship Between Ischemia-Modified Albumin Levels and Thyroid Hormone Levels. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2015 Nov;29(6):427-31.
66. Dahiya K, Verma M, Dhankhar R, Singh V, Ghalaut PS, Seth S. Alteration of ischemia modified albumin and nitric oxide levels in hypothyroidism. *Clinical laboratory*. 2014;60(6):969-72.
67. Erem C, Suleyman AK, Civan N, Mentese A, Nuhoglu I, Uzun A, Ersoz HO, Deger O. Ischemia-modified albumin and malondialdehyde levels in patients with overt and subclinical hyperthyroidism: effects of treatment on oxidative stress. *Endocrine journal*. 2015:EJ14-0542.
68. Reddy VS, Bukke S, Mahato K, Kumar V, Reddy NV, Munikumar M, Vodelu B. A meta-analysis of the association of serum ischaemia-modified albumin levels with human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Bioscience reports*. 2017 Feb 28;37(1):BSR20160268.
69. Ebrecht M, Hextall J, Kirtley LG, Taylor A, Dyson M, Weinman J. Perceived stress and cortisol levels predict speed of wound healing in healthy male adults. *Psychoneuroendocrinology*. 2004 Jul 1;29(6):798-809.

70. Agha-Hosseini F, Shirzad N, Moosavi MS. The association of elevated plasma cortisol and Hashimoto's thyroiditis, a neglected part of immune response. *Acta Clinica Belgica*. 2016 Mar 3;71(2):81-5.
71. Agbaht K, Gullu S. Adrenocortical reserves in hyperthyroidism. *Endocrine*. 2014 Feb 1;45(1):136-43.
72. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Experimental Physiology: Translation and Integration*. 1997 Mar 1;82(2):291-5.
73. Suresh DR, Annam V, Pratibha K, Prasad BM. Total antioxidant capacity—a novel early bio-chemical marker of oxidative stress in HIV infected individuals. *Journal of biomedical science*. 2009 Dec;16(1):61.
74. Mancini A, Raimondo S, Di Segni C, Persano M, Gadotti G, Silvestrini A, Festa R, Tiano L, Pontecorvi A, Meucci E. Thyroid hormones and antioxidant systems: focus on oxidative stress in cardiovascular and pulmonary diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013 Dec;14(12):23893-909.
75. Piazero BK, Gomes DV, Vigário P, Salerno VP, Vaisman M. Evaluation of redox profiles in exogenous subclinical hyperthyroidism at two different levels of TSH suppression. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2018 Oct;62(5):545-51.
76. Tang XL, Liu XJ, Sun WM, Zhao J, Zheng RL. Oxidative stress in Graves' disease patients and antioxidant protection against lymphocytes DNA damage in vitro. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005 Sep 1;60(9):696-700.
77. Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, Suresh V, Sachan A, Rao PS, Bitla AR. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. *Hormone and Metabolic Research*. 2013 Sep;45(10):754-8.
78. Metwalley KA, Farghaly HS, Saad K, Othman HA. Oxidative status in children and adolescents with autoimmune thyroiditis. *Clinical and experimental medicine*. 2016 Nov 1;16(4):571-5.
79. Cheserek MJ, Wu GR, Ntazinda A, Shi YH, Shen LY, Le GW. Association Between Thyroid Hormones, Lipids and Oxidative Stress Markers in Subclinical Hypothyroidism/Povezanost IzmeU Tireoidnih Hormona, Lipida I Markera Oksidativnog Stresa U Subkliničkoj Hipotireozii. *Journal of medical biochemistry*. 2015 Jul 1;34(3):323-31.
80. Gutch M, Rungta S, Kumar S, Agarwal A, Bhattacharya A, Razi SM. Thyroid functions and serum lipid profile in metabolic syndrome. *Biomedical journal*. 2017 Jun 1;40(3):147-53.

81. Webb P. Thyroid hormone receptor and lipid regulation. *Current opinion in investigational drugs* (London, England: 2000). 2010 Oct;11(10):1135-42.
82. Chugh K, Goyal S, Shankar V, Chugh SN. Thyroid function tests in metabolic syndrome. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012 Nov;16(6):958.
83. Agarwal P, Singh MM, Gutch M. Thyroid function and metabolic syndrome. *Thyroid Research and Practice*. 2015 Sep 1;12(3):85.
84. Korzeniowska K, Ramotowska A, Szypowska A, Szadkowska A, Fendler W, Kalina-Faska B, Młynarski W, Jarosz-Chobot P, Myśliwiec M. How does autoimmune thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus influence glycemic control, lipid profile and thyroid volume?. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015 Mar 1;28(3-4):275-8.
85. Chang CH, Yeh YC, Shih SR, Lin JW, Chuang LM, Caffrey JL, Tu YK. Association between thyroid dysfunction and dysglycaemia: a prospective cohort study. *Diabetic Medicine*. 2017 Nov;34(11):1584-90.
86. Delitala AP, Delitala G, Sioni P, Fanciulli G. Thyroid hormone analogs for the treatment of dyslipidemia: past, present, and future. *Current medical research and opinion*. 2017 Nov 2;33(11):1985-93.
87. Mikami, T., and M. Sorimachi. Uric acid contributes greatly to hepatic antioxidant capacity besides protein. *Physiological research*. 2017; 66(6): 1001-1007.
88. Chuang, C. C., Shiesh, S. C., Chi, C. H., Tu, Y. F., Hor, L. I., Shieh, C. C., & Chen, M. F. Serum total antioxidant capacity reflects severity of illness in patients with severe sepsis. *Critical Care*,2006; 10(1), R36.
89. Taravati, A., & Tohidi, F. Comprehensive analysis of oxidative stress markers and antioxidants status in preeclampsia. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2018; 57(6), 779-790.
90. Rus-Hrincu, F., Totan A., Stanescu A. M. A., Belusi că A.I., & Greabu M. DUOX2, a new player on the scene of thyroid hormones. *Romanian Journal of Medical Practice*,2019; 14(3).