

PATTERN-UL MANIFESTĂRILOR CLINICE LA PACIENȚII CU HIPOTIROIDIE PRIMARĂ

Lorina Vudu – dr. șt. med., conf. univ.,
Catedra de endocrinologie,
Laboratorul de endocrinologie
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
tel.: +373-22-205-537, lorina.vudu@usmf.md

Rezumat

Hipotiroidia primară este o patologie cu afectarea poliorganică, dar stabilirea diagnosticului clinic poate fi dificilă, deoarece majoritatea simptomelor hipotiroidiei nu sunt patognomonice pentru această maladie. Este important de a edifica care simptome reflectă nemijlocit influența insuficienței hormonilor tiroidieni și care din ele reprezintă consecințele secundare ale modificărilor fiziologice și metabolice primare, determinate de insuficiența hormonilor. Analiza integrală a tabloului clinic (frecvența de manifestare a simptomelor hipotiroidiei și valoarea lor diagnostică), cât și a chestionarelor existente, ne-a determinat să elaborăm alt chestionar. Așadar, în investigațiile noastre, cele mai frecvente simptome și cele mai informative, din punct de vedere diagnostic, sunt în număr de 17. Aceste simptome au fost incluse în chestionarul nou elaborat Mini Questionnaire for Hypothyroidism Screening - mini QHS. Utilizarea chestionarului elaborat în practica endocrinologică a permis optimizarea screening-ului clinic și diagnosticului prezumptiv al hipotiroidiei primare și ameliorarea monitorizării clinice a pacientului în timpul tratamentului.

Cuvinte-cheie: manifestări, clinice, hipotiroidie, primară

Summary. The pattern of clinical manifestations in patients with primary hypothyroidism

Primary hypothyroidism represents a pathology with polyorganic damage, which is difficult to clinically diagnose, due to the fact that the majority of hypothyroidism symptoms are not pathognomonic signs for this disease. It is important to determine which symptoms reflect directly the influence of thyroid hormone deficiency and which of them represent the secondary consequences of the primary physiological and metabolic changes, caused by hormone deficiency. The integral analysis of the clinical picture (the manifestation frequency of hypothyroidism symptoms and their presumptive diagnostic value, obtained in our own studies), as well as the assessment of the existent questionnaires, determined us to elaborate another questionnaire. Our investigations implied 17 most frequent and most informative symptoms from the diagnostic point of view. These symptoms were included in the newly elaborated questionnaire Mini Questionnaire for Hypothyroidism Screening – mini QHS. The elaborated questionnaire used in endocrinological practice allows the optimization of the clinical screening and presumptive diagnosis of primary hypothyroidism and the improvement of the clinical monitoring of the patient during the treatment.

Key words: clinical, manifestations, primary, hypothyroidism

Резюме. Характер клинических проявлений у больных с первичным гипотиреозом

Первичный гипотиреоз характеризуется полиорганным поражением, установление клинического диагноза может представлять трудности, так как отсутствуют патогномоничные симптомы этого заболевания. Важно выделить клинические симптомы, которые отражают непосредственный эффект гормонов щитовидной железы, а какие являются следствием первичных метаболических и физиологических нарушений пониженной функции щитовидной железы. Тщательный анализ клинических симптомов (частота проявления симптомов гипотиреоза, их диагностическая ценность), выявленных в результате собственных исследований, а также существующих анкет было решающим фактором для решения о разработке новой анкеты. В наших исследованиях наиболее часто встречаемыми и информативными были 17 симптомов. Эти симптомы были включены в разработанную анкету Mini Questionnaire for Hypothyroidism Screening – мини QHS. Разработанный опросник, используемый в эндокринологической практике, позволяет оптимизировать клинический скрининг первичного гипотиреоза, а также улучшить клинический мониторинг пациента во время лечения.

Ключевые слова: клинические, проявления, первичный, гипотиреоз

Introducere

Unul din obiectivele studierii patternului clinic la pacienții cu hipotiroidie primară (HP) constă în determinarea conotației informative a simptomelor clinice și paraclinice prin prizma aprecierii afectării organelor, sistemelor și proceselor influențate de insuficiența hormonilor tiroidieni. Deși tabloul clinic al hipotiroidiei (H) este descris destul de detaliat, prezentând o afectare polisistemică, cu circa 30 semne și simptome, stabilirea diagnosticului clinic poate fi dificilă, datorită faptului că majoritatea simptomelor hipotiroidiei nu sunt patognomonice pentru această maladie [16]. Multe din simptomele ce reflectă dereglările organelor, sistemelor și proceselor fiziologice la pacienții cu hipotiroidie primară, sunt cauzate nu atât de influența directă a insuficienței hormonilor tiroidieni (HT), cât de carența efectului indirect a acestora, de afinitatea diferită a organelor și sistemelor față de HT, ceea ce presupune o abordare diferită a simptomelor și tratamentului maladii.

Se cunosc câteva mecanisme de acțiune ai HT. Acțiunea hormonilor tiroidieni se realizează la nivelul receptorilor nucleari, unde se favorizează transcripția genelor cu influență ulterioară asupra sintezei proteinelor și altor substanțe biologice active. Alte două mecanisme de acțiune se manifestă prin interacțiunea T_3 cu receptorii membranari, cu creșterea captării intracelulare a aminoacizilor și glucozei și stimularea Na^+/K^+-ATP -azei și prin interacțiunea hormonilor cu receptorii mitocondriali, prin care se reglează metabolismul oxidativ, oferind un efect calorigen în ficat, rinichi, mușchii scheletali, mușchiul cardiac, țesutul adipos [8,9].

Hormonii tiroidieni pătrund intracelular prin difuzie, unde sunt situați receptorii și formează complexul *hormon-receptor*. Cuplarea hormonului cu receptorul modifică conformația acestuia, făcându-l apt să interacționeze cu o porțiune din cromatina nucleară. În nucleu, complexul *hormon-receptor* este recunoscut și legat specific de o anumită porțiune a ADN-ului, numită *element de răspuns hormonal*. Interacțiunea *hormon-receptor-element de răspuns hormonal* are repercursiuni asupra promotorului care va modula inițierea transcripției unor gene specifice, stimulând inițierea transcripției. Astfel, dacă transcripția a fost inițiată, gene specifice din ADN vor fi transcrise sub formă de mRNA care, fiind eliberat în citoplasmă, va genera prin translație către ribozomi proteine cu funcții specifice [1].

Luând în considerare mecanismele influenței HT asupra receptorilor diferitor structuri celulare, consecințele modificării metabolice și fiziologice ale HT nu au o conotație nemijlocită cu simptomele H, ceea ce mărturisește despre caracterul secundar al tabloului

clinic. Înainte de a studia influența nemijlocită a HT asupra unor structuri-țintă, rezultatele cărora vor fi prezentate ulterior, a fost necesar de a preciza spectrul simptomelor clinice la pacienții cu HP.

Material și metode

S-au studiat 100 de pacienți cu HP fără comorbidități, ceea ce determină prezența unui tablou clinic mai redus, comparativ cu pacienții, care suferă de hipotiroidie cu diferite comorbidități.

Diagnosticul hipotiroidiei primare în condiții de staționar specializat nu prezintă dificultăți, deoarece există metode diagnostice obiective (TSH, T_4 liber etc.). Însă, în condiții de ambulator și la examinarea clinică a pacienților primari s-au utilizat instrumente și metode ce se utilizează pe larg în clinică pentru a evidenția la nivel clinic prezența dereglărilor în sistemul tiroidian (screening-ul clinic al hipotiroidiei). La examinarea clinică au fost utilizate chestionare și teste specializate elaborate în ultimii ani, care considerabil sporesc valoarea diagnostică la examinarea clinică, [5,11,15]. De rînd cu aprecierea cantitativă/calitativă a manifestărilor clinice, au fost aplicate: *check-list* a manifestărilor hipotiroidiei [5,11,15], profilul vegetativ-motor [10], screening-ul dereglărilor cognitive – MMSE [7], screening-ul dereglărilor psiho-emoționale – *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) [12], ceea ce a dat posibilitatea de a evidenția frecvența și intensitatea de manifestare a simptomelor la pacienții cu hipotiroidie primară fără comorbidități.

Rezultate. Analiza datelor proprii și din literatură privind efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni, inclusiv influența acestora asupra sistemului nervos și activității neuro-psihiice, sistemelor cardio-vascular, digestiv, de reproducere, creșterii și dezvoltării etc. mărturisesc că aceste procese sunt indirecte, secundare și nu sunt cauzate de efectul primar al HT asupra receptorilor nucleari care rezultă cu sinteza numărului mare de protein-enzime, proteine structurale, proteine de transport și alte substanțe, determinate de influența directă a hormonilor asupra transcripției genelor în celulele țintă. Afectarea organelor în H are loc sub influența diminuării transcripției genelor, în rezultat la ce se micșorează sinteza proteinelor-enzime, proteinelor structurale, proteinelor de transport și altor substanțe, dar mecanismele lor de afectare au caracter specific, determinat de matricea structurală și modul fiziologic de funcționare ale acestora.

Reieșind din experiența acumulată și datele din literatură, constatăm că în H sunt prezente mai multe sindroame clinice: sindromul metabolic-hipotermic (creștere ponderală, diminuarea temperaturii corpului, dislipidemie etc.); sindromul dermatopatiei și dereglărilor ectodermale (edem periorbital, facial, macro-

glosie, carotenodermie, păr uscat, subțire și fragil, căderea părului etc.); sindromul dereglărilor organelor sensoriale (diminuarea auzului, dereglări olfactive, diminuarea vederii nocturne); sindromul afectării sistemului nervos central și periferic (dereglări psihemoționale, dereglări cognitive, polineuropatii, dureri musculare, diminuarea reflexelor tendinoase etc.); sindromul afectării sistemului cardiovascular (afectarea miocardului, bradicardie, semne patologice ale ECG, hipotensiune arterială, uneori hipertensiune arterială, tahicardie etc.); sindromul afectării organelor digestive (hepatomegalie, dischinezia căilor biliare, constipație, atrofia mucoasei stomacului, diminuarea apetitului etc.); sindromul anemic (anemie hipocromă, normocromă, anemie B-12 deficitară, dereglarea proceselor de coagulare a sîngelui etc.); sindromul hipogonadismului hiperprolactinemic (oligomenoree, amenoree, galactoree etc.); sindromul hipoxemic-obstructiv (stări de apnee nocturnă etc.). Toate aceste sindroame au fost luate în considerare și au servit ca bază în studiul clinic. În studiile noastre s-au utilizat chestionarele american *Colorado*, a lui Lermann și Murray, Billewicz, Zulewski. Vom menționa că chestionarul american *Colorado* include un spectru larg de semne patologice [5], însă experiența acumulată de noi a demonstrat că mărirea numărului de semne patologice nu sporește considerabil valoarea diagnostică/prezumptivă a chestionarelor. Acest chestionar se bazează pe analiza prezenței/absenței unor simptome și atribuie o anumită pondere (unități) diagnostică fiecărui semn patologic și stabilește praguri diagnostice, cu o sensibilitate (Sn), specificitate (Sp) și valoare prezumptivă pozitivă (PPV) mai mare (scorul > 50 – Sn – 95,1%, Sp – 10,8%, PPV – 54,2%; scor > 100 – Sn – 59,3% Sp – 41,9%, PPV – 60,2%; scor > 150 – Sn – 51,2%, Sp – 68,9%, PPV – 64,6%; scor > 200 – Sn – 14,6%, Sp – 95,9%, PPV – 80%). Practica utilizării acestui chestionar a demonstrat complexitatea și relativitatea pragurilor diagnostice, ce a și servit ca motiv de a renunța la el în studiile ulterioare.

Un alt chestionar, elaborat de Zulewski et al. [15], conține semne clinice, frecvența cărora constituie: diminuarea reflexelor tendinoase – 77%, pielea uscată – 76%, încetinirea mișcărilor – 98,7%, diminuarea auzului – 97,5%; semne cu valoare predictivă pozitivă înaltă: încetinirea psiho-motorie – 96,5%, pastozitatea periorbitală – 94,2%; semne clinice cu o valoare predictivă negativă înaltă: reflexele tendinoase – 80,3%, tegumente uscate – 72,7%. Aplicînd acest chestionar, diagnosticul veridic a fost efectuat în circa 62% de cazuri de hipotiroidie manifestată clinic, comparativ cu 42% la aplicarea scorului Billewicz.

Timp de mai mulți ani am utilizat chestionarul TSQ (*Thyroid symptom questionnaire*) [11], care con-

stă din 12 întrebări, 4 dintre care se referă la funcțiile cognitive. Chestionarul a fost testat la 597 pacienți cu hipotiroidie și la 551 – cu eutiroidie, iar în rezultat a fost stabilit că valoarea diagnostică/prezumptivă crește în cazul cînd scorul este mai mare de 3 unități [11]. Experiența noastră de aplicare a acestui chestionar mărturisește că valoarea diagnostică nu este mai mare de 40%.

În scopul determinării utilizării unui sau altui chestionar, perfectării lor, s-a analizat frecvența manifestării simptomelor conform diverselor chestionare. S-a constatat, că unele simptome cu valoare diagnostică/prezumptivă importantă se manifestă destul de rar (răgușeala vocii, constipații, dereglarea echilibrului, modificarea masei corporale, încetinirea psiho-motorie, inhibarea reflexelor, hipercheratoza), pe cînd o serie de semne patologice au o frecvență de manifestare înaltă (scăderea transpirației, parestezii, tegumente reci, edeme faciale, tegumente uscate). Zulewski et al. au stabilit că practica ambulatorie demonstrează că orientarea spre simptome clinice separate nu are valoare diagnostică importantă, semnele clinice separate sunt non-specifice și deseori se manifestă și la persoane eutiroidie [15] și, că, întru eficientizarea diagnosticului, manifestările clinice trebuie să fie analizate în asocieră. Beckett G. A stabilit că, de vreme ce în practica endocrinologică sunt descrise manifestările clinice ale hipotiroidiei, care au o variabilitate mare și o instabilitate legată de afectarea sistemului tiroidian, dar și implicarea indirectă ale altor sisteme ale organismului, e necesar de a lua în vedere că aprecierea semnelor clinice în hipotiroidie are o importanță relativă în procesul diagnostic [2]. Despre aceasta mărturisește și studiul comparativ a lui Billewicz W.Z. [3], al diagnosticului clinic cu cel hormonal, care a evidențiat o identificare corectă în 21% cazuri. Din 388 pacienți cu hipotiroidie investigați, aproximativ 50% au fost clasificați ca eutiroidieni, iar 29% au fost clasificați ca fiind neclari [3]. Conform conceptului elaborat de noi, referitor la semnificația simptomelor clinice, importanța acestora este mai mare pentru aprecierea severității maladii și monitorizarea în dinamică [13].

Așadar, în prezent, studierea tabloului clinic se efectuează prin utilizarea diferitor chestionare, care se bazează pe ponderea diagnostică diferită a simptomelor și totodată aceste simptome nu reflectă nemijlocit starea de afectare a glandei tiroide prin prisma acestor chestionare. Concomitent, a fost stabilit incontestabil că hipotiroidia prezintă o maladie cu afectare polisistemică și instabilitate a simptomelor clinice, date care au fost confirmate de diferiți autori [3,4,5,11,15]. Inconsecvența indicilor clinici la diferiți autori ne-a determinat de a stabili ponderea manifestării acestora

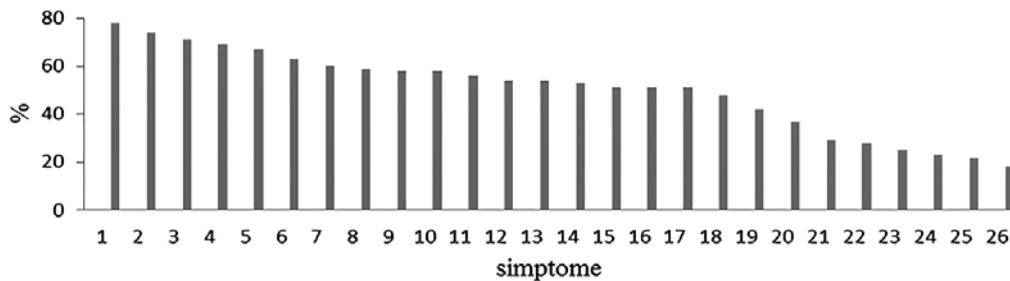


Fig. 1. *Patternul manifestărilor clinice la pacienții cu hipotiroidie primară autoimună fără comorbidități în conformitate cu simptomele mai informative (chec list) (n=100)*

Nota: este indicat procentul pacienților cu diferite dereglări: 1 - oboseală; 2 - tegumente uscate; 3 - tegumente reci; 4 - intoleranță pentru temperaturi scăzute; 5 - diminuarea transpirației; 6 - scăderea memoriei; 7 - încetinire psiho-motorie; 8 - dereglări vegetative cardiace, palpitații; 9 - edeme faciale; 10 - paliditatea tegumentelor; 11 - diminuarea dispoziției, apatie; 12 - edeme palpebrale; 13 - cefalee; 14 - păr uscat, rar, căderea părului; 15 - dureri musculare/dureri difuze în corp; 16 - somnolență diurnă, insomnie; 17 - vorbire încetinită; 18 - dereglări respiratorii, dispnee, sforăit; 19 - creștere ponderală; 20 - constipații, balonarea abdomenului; 21 - diminuarea auzului, instabilitatea echilibrului; 22 - hipercheratoză; 23 - nervozitate, anxietate; 24 - răgușeală; 25 - scăderea poftei de mâncare; 26 - dereglări menstruale.

la pacienții cu hipotiroidie primară pe fondal de tiroidita autoimună în condițiile geografice caracteristice Republicii Moldova.

Analiza simptomelor clinice la pacienții autohoni cu hipotiroidie primară în conformitate cu frecvența manifestării lor a dat posibilitatea ierarhizării celor mai frecvenți indicatori clinici care sunt prezentați în *fig. 1*.

Analiza comparativă a manifestărilor clinice, obținute în studiile proprii multianuale, cu cele descrise de Lermann și Murray [14] (*tab. 1*) mărturisește că în investigațiile noastre proprii, din 26 simptome 17 se manifestă cu o frecvență mai mare de 50%, în ale lui Lermann – din 22 simptome studiate valoare mai mare de 50% au prezentat 15, pe când în ale lui Murray – din 22-16.

Așadar, de facto, frecvența următorilor indici: păr uscat, rar, căderea părului; dereglări respiratorii, dispnea, sforăit prezentate de noi în *tab. 1*, corespunde cu ponderea prezentată de Lermann și Murray, și indicii – nervozitate, anxietate corespund relativ. Această necorespondere a frecvenței simptomelor poate fi explicată probabil prin faptul că din studiile noastre au fost excluși pacienții cu maladii asociate organice ale sistemului nervos și cardiovascular, hipotiroidia secundară. Frecvența înaltă în studiile lui Lermann și Murray a edemului palpebral; a somnolenței diurne, a insomniei; a hipercheratozei, comparativ cu studiile noastre, posibil se datorează evoluției mai îndelungate și insuficienței mai exprimate a HT.

Vom menționa că cinci simptome cu o frecvență mai mare de 50% sunt indicate din chestionarul nostru și chestionarul Zulewski: diminuarea transpirației (67%), tegumente uscate (74%), încetinirea psiho-motorie (60%), edeme periorbitale (54%), tegumente reci (71%), iar conform chestionarului TSO,

9 simptome au o frecvență mare de manifestare: scăderea memoriei (63%), dereglări vegeto-cardiace, palpitații (59%), oboseală (78%), intoleranță pentru temperaturi scăzute (69%), somnolență (51%), cefalee (54%), dureri musculare (51%), încetinirea psiho-motorie (60%), vorbire încetinită (51%). Așadar, în investigațiile noastre, cele mai frecvente simptome și cele mai informative din punct de vedere diagnostic sunt în număr de 17.

În baza acestor clasificări a simptomelor conform ponderei lor și analizei rezultatelor comparative cu datele lui Lermann și Murray, a fost elaborat mini Questionnaire for Hypothyroidism Screening - mini QHS, care include 17 simptome, care se întâlnesc la mai multe de 50% din pacienții: oboseală/slăbiciune musculară – 78%; tegumente uscate – 74%; tegumente reci – 71%; intoleranță la temperaturi scăzute – 69%; diminuarea transpirației – 67%; scăderea memoriei – 63%; încetinire psiho-motorie – 60%; dereglări vegeto-cardiace, palpitații – 59%; edem facial – 58%; paliditatea tegumentelor – 58%; diminuarea dispoziției, apatie – 56%; edeme palpebrale – 54%; cefalee – 54%, păr uscat, rar, căderea părului – 53%; somnolență – 51%; dureri musculare – 51%; vorbire încetinită – 51%.

Limitarea chestionarului elaborat de noi la 17 indici clinici se bazează pe faptul că indicii clinici cu valoarea clinică mai mare de 50%, cu atât mai mult, cei cu calitate mai mică de 50%, mărturisesc insuficient despre gradul de dereglare a funcției glandei tiroide. Concomitent, vom menționa că indicii clinici cu valoarea diagnostică mai mică de 50% nu reflectă semnificativ starea generală a organismului. Este firesc că semnificația acestui chestionar ar spori dacă, concomitent cu investigațiile clinice, s-ar efectua și unele studii paraclinice, direcționate spre determina-

Tabelul 1

Analiza comparativă a frecvenței manifestării a dereglărilor clinice în hipotiroidie primară conform investigațiilor proprii și datelor din literatură

Nr.	Check list (hipotiroidie) [Canaris]	Frecvența de manifestare		
		Investigațiile proprii (n=100)	Lermann (n=77)	Murray (n=100)
1	Oboseală/slăbiciune musculară	78	99	98
2	Tegumente uscate	74	97	79
3	Tegumente reci	71	82	60
4	Intoleranță pentru temperaturi scăzute	69	89	95
5	Diminuarea transpirației	67	83	80
6	Scăderea memoriei	63	57	41
7	Încetinirea psiho-motorie	60	-	-
8	Dereglări vegetative cardiace, palpitații	59	24	-
9	Edeme faciale	58	76	75
10	Paliditatea tegumentelor	58	59	76
11	Diminuarea dispoziției, apatie	56	-	73
12	Edeme palpebrale	54	90	86
13	Cefalee	54	-	-
14	Păr uscat, rar, căderea părului	53	55	57
15	Dureri musculare/dureri difuze în corp	51	-	81
16	Somnolență diurnă, insomnie	51	91	85
17	Vorbire încetinită	51	91	56
18	Dereglări respiratorii, dispnee, sforăit	48	45	40
19	Creștere ponderală	42	55	72
20	Constipații, balonarea abdomenului	37	57	50
21	Dereglarea auzului/echilibrului	29	25	16
22	Hipercheratoză	28	97	70
23	Nervozitate, anxietate	25	31	23
24	Răgușeală	23	32	33
25	Scăderea poftei de mâncare	22	30	40
26	Dereglări menstruale	18	9	-

rea gradului de afectare a structurilor-țintă, proceselor metabolice și fiziologice primare de influență nemijlocită a hormonilor tiroidieni.

Analiza simptomelor HP prezentate în *tab. 1*, conform reflectării dereglărilor din partea organelor și sistemelor, mărturisește că cele mai frecvente afecțiuni suferă:

- sistemul muscular (oboseală, slăbiciune musculară, încetinire psiho-motorie, dureri musculare, dureri difuze în corp);

- tegumentele (tegumente uscate, reci, paliditate);

- sistemul neuro-psihic (scăderea memoriei, încetinirea psiho-motorie, diminuarea dispoziției, apatie, cefalee, somnolență diurnă, vorbire încetinită, nervozitate, anxietate);

- sistemul cardiovascular (palpitații, cardialgii);
- dereglări metabolice tisulare (edeme palpebrale, faciale, intoleranță pentru temperaturi scăzute);
- sistemul respirator (dispnee, sforăit).

Chestionarul elaborat de noi are prioritate față de cele existente și utilizate în practica clinică prin

utilizarea în primul rând a indicilor cu valoarea diagnostică a stării organismului mai mare de 50%, cât și datorită faptului că indicii incluși în chestionar reflectă afectarea, într-o măsură mai mare sau mai mică, a sistemelor vitale ale organismului: cardiovascular, muscular, respirator, neuropsihic. Chestionarul se utilizează în practica clinică a clinicii de endocrinologie și în studiile științifice.

Concluzii

1. Simptomele clinice ale hipotiroidiei primare nu reflectă efectele directe ale hormonilor tiroidieni asupra structurilor-țintă, ci prezintă dereglări cauzate de afectarea secundară a organelor și sistemelor (cardiovascular, nervos, digestiv etc.), ceea ce se include indirect în procesul de evoluție a nozologiei, ceea ce permite stabilirea gradului de afectare a lor.

2. Patternul clinic al hipotiroidiei primare se exteriorizează printr-un complex de simptome nespecifice, ceea ce reflectă atât gradul de afectare a sistemului tiroidian, cât și gravitatea maladiei.

3. În baza frecvenței indicilor clinici la pacienții cu hipotiroidie primară, în scopul efectuării screenin-

gului severității hipotiroidiei a fost elaborat chestionarul Mini QHS, care include 17 cei mai informativi indici ai hipotiroidiei și care se manifestă la mai mult de 50% din bolnavi.

Bibliografie

1. Atanasiu V., *Biochimie medicală*, Ed. Universitară "Carol Davila", 2006.
2. Beckett G., Toft A., *First line thyroid function tests – TSH alone is not enough*. Clin.End., 2003; 58(1), p. 20-21.
3. Billewicz W.Z., Chapman R.S., Crooks J. et al., *Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism*. QJMed, 1969;38(150), p. 255-66.
4. Boelaert K., Franklyn J.A., *Thyroid hormone in health and disease*. J.End., 2005; 187(1), p. 1-15.
5. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C., *The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study*. Arch Intern Med, 2000;160(4), p. 526-34.
6. Doucet J., Trivalle C., Chassagne P. et al., *Does age play a role in clinical presentation of hypothyroidism?* J Am Geriatr Soc, 1994;42(9), p. 984-6.
7. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R., *"Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician*. J Psychiatr Res, 1975;12, p. 189-98.
8. Guyton A.C., Hall J.E. *Textbook of medical physiology - 11th ed.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006, 1116 p.
9. Lîsîi L., *Biochimie medicală*, Chișinău, 2007.
10. Moldovanu I., Odobescu S., Rotaru L., Albu S., Pavlic G., *Profilul vegetativ-motor-II al pacientului*, Indicație metodică. Chișinău, 2010, 35p.
11. Saravanan P., Chau W.F., Vedhra K., Greenwood R., Dayan C.M., *Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: Results of a large, controlled community-based questionnaire study*. Clin Endocrinol, 2002;57, p. 577-85.
12. Snaith R.P., *The Hospital Anxiety And Depression Scale. Health Qual Life Outcomes*, 2003; 1, p. 29.
13. Vudu L., *Hipotiroidia primară (aspecte clinico-patogenetice, diagnostice și terapeutice)*, 2017.
14. Wiersinga W. M., *Adult Hypothyroidism – Endotext*.
15. Zulewski H., Muller B., Exer P., *Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls*. Endocrinol. Metab, 1997; 82(3), p. 771-6.
16. Петунина Н.А., Гипотиреоз, Consilium medicum, 2008; 9(10), c. 49-53.