

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

**ENDOCRINOLOGIA
CLINICĂ**
Curs de prelegeri

Chișinău-2004

616.4
E 52

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

NICOLAE TESTEMIȚANU

CATEDRA DE ENDOCRINOLOGIE

ENDOCRINOLOGIA CLINICĂ

Curs de prelegeri

Redactor științific: Z. Anestiadi, șefa Catedrei de Endocrinologie
a Universității de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu", profesor universitar

647291

UNIVERSITATEA DE STAT
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"NICOLAE TESTEMIȚANU"
BIBLIOTECA

sl

Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*

Chișinău-2004

CZU 616.43(075.8)

E 52

Aprobat și recomandat spre editare de Consiliul metodic central al USMF
Nicolae Testemițanu din 6.11.03

Colectivul de autori:

Conferențieri: L. Zota; L. Alexeev; Gh. Caradja; V. Rusnac;
L. Vudu; dr. șt. med. V. Anestiadi și T. Tudose;
dr. L. Darciuc; secundari clinici: Z. Alexa,
V. Harbuz, L. Marcoci

Redactor: Silvia Donici

Redactor coordonator: Lidia Ciobanu

Machetare computerizată: Natalia Tacu

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Endocrinologia clinică: Curs de prelegeri / L. Zota,
L. Alexeev, Gh. Caradja, ...; red. șt.: Z. Anestiadi; Univ. de
Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Catedra
de Endocrinologie. - Ch.: Centrul Ed.-Poligr. "Medicina",
2004. - 344 p.

Bibliogr. p. 326-328 (30 tit.)

ISBN 9975-918-29-8

300 ex.

616.43(075.8)

© C.E.P. Medicina, 2004

© Z. Anestiadi, L. Zota, L. Alexeev ș.a.

ISBN 9975-918-29-8

PREFAȚĂ

Aceasta este prima carte de Endocrinologie în limba română, scrisă de colaboratorii Catedrei de Endocrinologie sub redacția profesorului universitar Zinaida Anestiadi, șefa Catedrei de Endocrinologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Cartea apare la timpul potrivit, completând lipsa de literatură în domeniul endocrinologiei pentru studenți. Ea prezintă o generalizare a experienței bogate acumulate de autori în predarea endocrinologiei în cadrul învățământului superior medical.

Conținutul lucrării este menținut la un nivel științific înalt și se deosebește prin prezentarea concisă a unor probleme ample.

Cartea va fi utilă nu numai pentru studenții medici, dar și pentru medicii de diverse specialități.

RECTORUL

USMF “Nicolae Testemițanu”

academician al AȘ a RM

dr. hab. în șt. med., profesor universitar

ION ABABII

INTRODUCERE ÎN ENDOCRINOLOGIE

Endocrinologia (de la gr. *endon* – înăuntru, *krinein* – a elimina și *logos* – știință) este știința ce studiază structura și funcțiile sistemului endocrin, biosinteza, acțiunile și metabolismul hormonilor, statusul lor fiziologic și patologic. Termenul de hormon (de la gr. *hormauo* – a pune în mișcare, a stimula) a fost introdus de *Bayllis* și *Starling* în 1905.

La ora actuală s-a stabilit că sistemul endocrin este format din glande endocrine, numite și “tradiționale” (hipofiza, tiroida, paratiroidele, suprarenalele, gonadele, epifiza, timusul) și din celule dispersate în alte orane și țesuturi care alcătuiesc *sistemul endocrin difuz*. Meritul în descoperirea unor astfel de celule aparține savantului englez *Pearce* care în 1966 a individualizat un ansamblu de celule cu origine comună în creasta neurală, capabile să capteze și să decarboxileze precursorii aminelor biogene (*Amine Precursor uptake* and *Decarboxylase* – APUD). Sistemul endocrin difuz cuprinde și celulele aparatului digestiv, care secretă numeroși hormoni gastrointestinali: gastrin, peptidul gastroinhibitor (GRP), peptidul vasoactiv intestinal (AVP), substanța-P, enteroglucagonul etc., precum și celulele din pancreas, rinichi, inimă ș. a.

Sistemul endocrin controlează:

- creșterea și dezvoltarea pre- și postnatală;
- metabolismele intermediare (proteic, glucidic, lipidic, mineral, hidro-electrolitic);
- reproducerea;
- transformările maligne și promovarea creșterii unor tumori.

Glandele endocrine tradiționale au următoarele particularități:

- structură glandulară;
- produc hormoni;
- nu au canale excretorii;
- secretă produsele activității sale direct în sânge.

Hormonii produși de glandele endocrine “tradiționale”, numiți hormoni “tradiționali”, au următoarele particularități:

- sunt produși de structuri glandulare specializate;
- sunt secretați direct în sânge;

- au structura chimică specifică;
- exercită influență generală asupra organismului, posedă acțiune la distanță.

Acțiunea biologică a hormonilor “tradiționali”:

- activează permeabilitatea membranelor celulare pentru metaboliți, asigurând participarea lor la toate formele de metabolism;
- participă la reglarea funcțiilor vitale ale organismului: creștere, dezvoltare, diferențierea funcției țesuturilor, respirație, circulație, digestie, reproducere;
- participă la asigurarea activității sistemului imun, a rezistenței organismului la stres și adaptarea la mediul ambiant.

La ora actuală s-a stabilit că hormonii, în calitate de elemente informaționale care activează prin intermediul unor receptori capabili să-i recunoască, pot acționa:

- la distanță, pe organe țintă, la care ajung pe cale circulatorie;
- local, dar pe alte celule decât cele care i-au produs, exercitând o *acțiune paracrină*, și pe celula care i-a produs – *acțiune autocrină*.

Așa substanțe biologice active cum sunt glucoza, acizii grași liberi, prostaglandinele sunt numite *parahormoni*, deoarece sunt produse în diverse țesuturi, care nu au structură glandulară specifică.

Hormonii produși de celulele sistemului nervos și care sunt eliberați în circulația sanguină sistemică, se numesc *neurohormoni*.

Hormonii “locali”, produși de neuronii cerebrali și care influențează activitatea unor neuroni vecini, sunt numiți *neuromodulatori*. *Neurotransmițătorii* sunt mesagerii eliberați numai la nivelul sinapselor neuronale, unde pot declanșa potențiale de acțiune.

Sistemul nervos și cel endocrin asigură transmiterea informației între celule și țesuturi, asigurând funcționarea organismului ca un tot întreg. Actualmente a devenit evidentă capacitatea unor hormoni de a funcționa ca neuromodulatori sau neurotransmițători între cele două sisteme, stabilindu-se o zonă importantă de suprapunere. Astfel, mesagerii informației sistemului endocrin sunt *hormonii*, substanțe secretate de celule (organe) specializate, transportate spre alte țesuturi cărora le reglează funcțiile. Acțiunea hormonilor este mediată de *receptori*, structuri macromoleculare membranare, citoplasmice sau genetice cu care aceștea interacționează specific.

Legătura dintre sistemul nervos și cel endocrin este realizată de *hipotalamus*, o parte a diencefalului.

Hipotalamusul influențează eliberarea hormonilor hipofizari pe cale neuronală, direct prin tractul hipotalamo-hipofizar în hipofiza posterioară și pe cale vasculară, prin sistemul port hipotalamo-hipofizar în hipofiza anterioară. Influențează, de asemenea, activitatea medulo-suprarenalei și a pancreasului endocrin prin legăturile sale eferente simpatiche.

Împreună cu hipofiza (cu hormonii tropi hipofizari) constituie sistemul neuro-hormonal integru, funcția căruia este menținută prin mecanismul specific „feed-back” (conexiune inversă). Acesta include, de asemenea, neurohormonii hipotalamici – *releasing factors* – care sporesc eliberarea hormonilor tropi adenohipofizari “*liberine*” sau inhibă – “*statine*”.

La baza activității sistemului endocrin stau hormonii produși de componenții săi enumerați în continuare.

Hipotalamusul (partea medio-bazală) produce releasing hormoni (factori de origine polipeptidică);

Hipofiza, lobul anterior (adenohipofiza)

- adrenocorticotrop (ACTH) polipeptidă;
- somatotropină, hormonul de creștere (STH, GH) (*peptid growth hormon*);
- prolactină (PRL) – peptidă;
- tireotrop (hormon tireostimulator) – TSH (glicoproteidă);
- folitropină (hormon foliculostimulator) – FSH (glicoproteidă);
- lutropină (hormonul luteinizant) – LH, numit la bărbați hormon de stimulare a celulelor interstițiale (ICSH) – glicoproteidă.

Hipofiza, partea intermediară:

- melanocitostimulator (MSH) – polipeptidă.

Hipofiza, partea posterioară (neurohipofiza), locul de depozitare a hormonilor produși în hipotalamusul anterior.

Hipotalamusul anterior (nucleii supraoptic și paraventriculari) este locul de producere a hormonului antidiuretic (vasopresina) – ADH și oxitocinei (polipeptide).

Glanda tiroidă:

- tiroxină (tetraiodtironina) – T_4 ;
- triiodtironină – T_3 ; aminoacizi iodați;
- tirocalcitonină (polipeptidă).

Glandele paratiroide:

- paratirin (parathormon) – peptidă.

Pancreasul endocrin:

- insulină (polipeptidă);
- somatostatina (polipeptidă);
- glucagon (polipeptidă).

Suprarenalele:**Cortexul suprarenal:**

- aldosteron;
- cortizol (hidrocortizon);
- corticosteron;
- androgeni;
- estrogeni;
- progesteron (steroidi).

Medula suprarenală:

- adrenalină;
- noradrenalină (catecolamine).

Ovarele:

- estradiol;
- progesteron (steroidi).

Testiculele:

- testosteron;
- estrogeni (steroidi).

Epifiza:

- melatonină (aminoacid).

Timusul:

- timozină;
- timopoetină;
- T- activină.

Hipotalamusul

Hipotalamusul este o parte a diencefalului în care se află grupe gangliolare, nuclee și importante căi de conducere vegetativă.

El exercită multiple funcții:

- termoreglare,

- diureză,
- senzație de sete și reglarea aportului de lichide;
- senzațiile de foame și sațietate și reglarea aportului alimentar;
- reglarea funcțiilor sexuale (pe cale nervoasă și endocrină);
- reglarea unor stări emoționale (frică, furie, calm);
- controlul parțial al somnului și reacției de trezire;
- reglarea circulației, respirației, metabolismului;
- procesul învățării, memorării, motivației;
- reglarea sistemului endocrin.

Situat sub talamus, în spațiul optopeduncular, hipotalamusul este constituit din prelungirea inferioară a ventriculului al III-lea, formând planșeul și pereții laterali ai acestuia. Pâlnia realizată este *infundibulul*, iar zona din jur este acoperită de o lamă de substanță cenușie - *tuber cinereum*. Vârful infundibulului formează *eminența mediană*, care se prelungește inferior cu *tija hipofizară*. Hipotalamusul are un diametru de 2,5 cm și o greutate de 4 g.

În componența hipotalamusului se disting următoarele nuclee: supraoptic, paparaventriculari, suprachiasmatici, preoptic anterior și posterior etc. Nucleul supraoptic și paraventricular sunt constituite din neuroni de talie mare și formează împreună cu lobul posterior al hipofizei sistemul *hipotalamo-neurohipofizar* (magnocelular).

Eminența mediană, zona preoptică și alte nuclee hipotalamice, numite și *zone hipofizotrope* (parvocelulare), produc *hormoni hipofizotropi* (releasing factori, hormoni – liberine și statine). Ea este legată de lobul anterior al hipofizei prin sistemul port hipotalamo-hipofizar și de lobul posterior hipofizar prin tractul supraoptic-retrohipofizar.

Neurohormonii hipotalamici sunt peptide sau amine. Cei *hipofizotropi* controlează activitatea adenohipofizei la nivelul căreia ajung pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar. Aceștea sunt fie activatori (liberine), fie inhibitori (statine). Un alt grup îl formează hormonii *neurohipofizari* care se sintetizează în nucleele supraoptic și paraventricular și ajung în neurohipofiză pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar.

Neurohormonii hipofizotropi

Neurohormoni activatori (liberine – releasing):

- TRH (Thyrotropin – *releasing hormon*), tiroliberină, tripeptidă, stimulează specific eliberarea TSH și secreția prolactinei (PRL) și a gonadotropilor;
- Gn-RH sau LH – RH (gonadoliberină, gonadotropin – *releasing hormon*, *luteinizing hormone releasing hormone*): decapeptidă, stimulează secreția FSH și LH;
- CRH (corticoliberină, corticotropin *releasing hormone*): polipeptidă cu 41 de acizi aminici, stimulează secreția ACTH și a beta- lipoproteinei LPP (hormonul lipotrop);
- GH – RH sau GRH (somatoliberină, *growth hormone releasing hormone*): polipeptidă cu 44 de acizi aminici, stimulează secreția GH (STH).

Neurohormoni inhibitori (statine):

- somatostatin (GH-IH, GIH – *growth hormone inhibiting hormone*): peptidă cu 14 aminoacizi, inhibă secreția GH (STH) TSH;
- PIH sau PJF (*prolactin inhibiting factor sau hormon*): monoamină (dopamina). Inhibă secreția de prolactină și de TSH;
- melanoliberină – *melanotropin releasing factor* (MRF);
- melanostatin – *melanotropin inhibitor factor* – MIF.

Hormonii hipotalamici neurohipofizari

- ADH – hormon antidiuretic, argininvasopresin AVP, polipeptidă cu 9 aminoacizi. Acțiuni: antidiuretică (favorizează reabsorbția facultativă a apei în partea distală a nefronului), intervine în producerea senzației de sete, diminuează secrețiile digestive, produce vasoconstricție și hipertensiune arterială;
- Oxitocina (OXT) sau ocitocina (OT) are efecte stimulatorii asupra musculaturii uterine și a fibrelor musculare netede ale peretelui vascular. Este implicată în reacțiile miotonice.

Hipotalamusul influențează eliberarea hormonilor hipofizari pe cale neurală, direct prin tractul hipotalamo-hipofizar în hipofiza posterioară, și pe cale vasculară, prin sistemul port hipotalamo-hipofizar în hipofiza anterioară.

O ramură nouă a endocrinologiei moderne este *psihoneuroendocrinologia*, care are ca obiect de studiu hormonii hipotalamici capabili să funcționeze ca hormoni, neuromodulatori și neurotransmițători (CRH, VIH, gastrina, secretina, colecistochinina, neurosterozii, catecolaminele).

Mecanismul de acțiune al hormonilor

Hormonii își manifestă acțiunea biologică formând complex cu receptorii – molecule informative care transformă semnalul hormonal în acțiune hormonală. Receptorii sunt de 2 tipuri: *de membrană* – pentru hormoni hidrosolubili (peptide, catecolamine) și *nucleari*, pentru hormonii liposolubili (steroizi, vitamina D) și cei tiroidieni.

Efectul biologic al hormonilor ce interacționează cu receptorii localizați pe membrana plasmatică are loc cu participarea “mesagerului secundar”. În funcție de faptul ce fel de substanță exercită această funcție, hormonii pot fi subdivizați în trei grupe:

1. Hormoni al căror efect biologic este realizat cu participarea adenzin-monofosfatului ciclic (AMPC).
2. Hormoni ce-și realizează acțiunea cu participarea în calitate de “mesager secundar” a calciului ionizat.
3. Hormoni polipeptidici și proteici pentru care “mesagerul secundar” încă nu este cunoscut.

Mecanismele de reglare ale sistemului endocrin

Activitatea sistemului endocrin este reglată la două niveluri distincte:

- nivelul producției hormonale a glandei endocrine (I);
- nivelul receptorilor (II) specifici din țesuturile țintă.

Reglarea la nivelul producției (I) se face prin trei mecanisme:

1. Reglarea prin “feed-back” (conexiune inversă).
2. Reglarea neurogenă (inclusiv anticipativ).
3. Reglarea prin bioritm.

I. Reglarea prin „feed-back”. Reglarea prin “feed-back” poate fi negativă sau pozitivă. Conexiunea feed-back negativă se înregistrează în cazurile când creșterea nivelului hormonului unei glande periferice inhibă eliberarea hormonului reglator hipofizar (de exemplu, creșterea concentrației de tiroxină în sânge inhibă secreția TSH hipofizar).

Conexiunea “feed-back” pozitivă se constată în situația când creșterea nivelului unui hormon în sânge stimulează eliberarea altui hormon. De exemplu, creșterea nivelului de estradiol în anumite momente provoacă creșterea de 6-8 ori a LH și de 3-4 ori a nivelului FSH în hipofiză, ceea ce declanșează ovulația.

Într-un sistem reglat prin feed-back se disting:

- ansa (bucla) lungă, prin care se atestă că concentrația hormonilor glandei periferice poate influența eliberarea releasing hormonilor hipotalamici și tropilor hipofizari;
- ansa scurtă, prin care se descoperă că concentrația hormonilor hipofizari modulează eliberarea de releasing hormoni hipotalamici;
- ansa ultracurtă prezintă o varietate de interacțiuni în limitele hipotamusului, când eliberarea unui hormon hipotalamic influențează procesele de secreție hipotalamică.

Ansele lungă și scurtă ale interrelației feed-back funcționează ca sisteme de tip închis, adică sunt sisteme autoreglatoare.

II. Reglarea neurogenă este asigurată de traductori neuroendocrini: hipotalamus, medulosuprarenală, pineală, pancreas. În acest caz se asigură o reglare în cascadă, centrii superiori de control folosind cantități mult mai mici de hormoni decât cele ce reprezintă răspunsul periferic al glandelor țintă. Cei mai importanți neurotransmițători hipotalamici sunt dopamina, noradrenalina și serotonina.

III. Reglarea prin bioritm. Secreția endocrină are un bioritm înăscut, sincronizat extern de factori de mediu. În funcție de periodicitatea lor, se disting bioritmuri:

- ultradiene (cu o periodicitate de ordinul minute – ore, de exemplu, secreția pulsatilă a gonadotropilor);
- circadiene (cu o periodicitate de 24 ore, de exemplu, secreția cortizolică);
- circatrigintane (evenimente repetabile la aproximativ 30 de zile, de exemplu, ovulația);
- circumanuale.

Reglarea la nivel tisular (II) se face prin modificarea sensibilității receptorilor și poate fi de tip *reductiv* – “*down regulation*” (scăderea numărului și afinității receptorilor disponibili în cazul expunerii celulei la

o concentrație hormonală mare), sau de tip *amplificat* – “*up regulation*” (creșterea numărului și afinității receptorilor în cazul în care scade concentrația de hormon disponibil la nivel tisular).

Reglarea postreceptor este în relație cu activitatea proteinkinazelor și fosforilarea proteică.

Alte mecanisme reglatorii includ legarea de proteinele transportatoare și variația în acest fel a fracțiilor libere, active ale hormonilor, precum și degradarea acestora cu posibilitatea de a modifica parțial concentrația lor în sânge.

Stările patologice de hiperfuncție sau hipofuncție trebuie înțelese ca un dezechilibru al sistemului neuroendocrin la nivelul uneia sau mai multor verigi ale acestuia. De exemplu, o stare de “hipercortizolism” poate fi consecința unui exces de corticoliberină sau de ACTH (corticotropină), sau un exces primar de cortizol; un deficit de metabolizare; un deficit de legare de proteinele de transport; o hipersensibilitate a receptorului.

Așadar, patologia endocrină poate fi:

- *primară* (leziuni la nivelul glandei endocrine);
- *secundară* (leziuni la nivelul adenohipofizei);
- *terțiară* (leziuni la nivelul hipotalamusului).

Etapele dezvoltării endocrinologiei

În dezvoltarea endocrinologiei se disting mai multe perioade.

I. *Descriptivă*: descrierea glandelor endocrine și a relației lor cu unele maladii.

II. *Anatomo-clinică și experimentală*.

III. *Dezvoltarea mai multor direcții de cercetare*:

- identificarea și izolarea hormonilor;
- identificarea unor elemente de morfofiziologie fundamentală a sistemului endocrin;
- dezvoltarea metodologiei de explorare a funcției glandelor endocrine;
- descifrarea fiziopatologiei mai multor afecțiuni endocrine.

IV. *Perioada modernă* caracterizată prin:

- aplicarea practică a descoperirilor în domeniul imunologiei pentru stabilirea metodologiei dozărilor radioimunologice a căror sensibilitate a crescut prin posibilitatea de a produce anticorpi monoclonali;

- identificarea factorilor de creștere, esențiali pentru controlul endocrin și paracrin al creșterii;
- identificarea de noi hormoni:
- hormoni hipotalamici pentru descoperirea cărora *Scally, Gaillemin* au primit premiul Nobel;
- hormonii tubului digestiv.
 - descoperirea conceptului de sistem APUD;
 - descoperirea receptorilor membranari de la nivelul genomului, precum și stabilirea sistemului de mesageri secundari cu care receptorii sunt cuplați: adenilciclaza, tirozin-kinaza, proteinele-G, sistemul fosfatidil-inozitol calciu;
 - apariția noțiunii de prohormon: proinsulina, big AcTH, pro- și pre – pro PTH (parathormon).

În prezent s-au înregistrat progrese remarcabile în fiziopatologia și terapia bolilor endocrine care țin de:

- descoperirea suportului autoimun al unor boli endocrine și a predispoziției genetice de dezvoltare a acestor afecțiuni legate de constelația HLA;
- descoperirea farmacologiei hormonale cu apariția de tratamente antitumorale în patologia endocrină tumorală (bromcriptina, somatostatina, blocanți ai steroidogenezei);
- utilizarea largă a hormonilor și blocanților receptorilor hormonal: corticoterapia, contraceptivele hormonale, inductorii de ovulație care permit utilizarea tehnicilor de fertilizare *in vitro*;
- dezvoltarea terapiei antitumorale pentru tumori cu hormonodependența cunoscută, precum și pentru alte categorii de tumori (tratamentul cancerului mamar, de prostată);
- dezvoltarea tehnicilor de intervenție transfenoidală pentru tumorile hipofizei;
- apariția unor posibilități de manipulare a comportamentului sexual.

Endocrinologia este considerată pe drept cuvânt o știință fundamentală, reprezentând unul dintre elementele raționamentului oricărui cercetător sau practician.

Prelegerea 2

HIPOFIZA. AFECȚIUNILE HIPOFIZARE: ACROMEGALIA ȘI GIGANTISMUL

2.1. Hipofiza

Hipofiza, sau glanda pituitară, a fost descrisă în 1543 de *Vesal*. Ea este situată la baza creierului, într-o loja osoasă numită *șaua turcească* (fosa hipofizară a osului sfenoid) și este acoperită de o expansiune a *durei mater*, care formează diafragma șei. Acesta este străbătut de tija pituitară (6 mm lungime), care începe din *tuber cinereum* și prin care hipofiza este legată de hipotalamus. La adult, hipofiza are în medie o greutate de 0,6 g și dimensiuni de 6/8/10 mm. Din punct de vedere topografic, hipofiza este formată din trei lobi.

Lobul anterior sau *adenohipofiza*, are origine extodermică și provine dintr-o invaginare a *pungii Rathke*, constituind 70-75% din glandă. El cuprinde partea distală (*pars distalis*), partea tuberală (*pars tuberalis*) și partea intermediară (*pars intermedia*), virtuală la om.

Lobul posterior sau *neurohipofiza* are origine diencefalică. Este format din lobul nervos (*pars nervosa*), eminența mediană a *tuber cinereum* și tija infundibulară (pedunculul), legată direct de hipotalamus.

Lobul intermediar, rudimentar la om, este o porțiune mică situată între cei doi lobi.

Vascularizarea hipofizei este asigurată de artera hipofizară superioară și inferioară. Arterele hipofizare se adună în venule la nivelul eminenței mediane și tije hipofizare. Neurohormonii hipotalamici ajung prin sistemul port hipofizar, ce constituie o rețea de capilare, în hipofiza anterioară de unde drenează apoi în sinusul cavernos și jugular.

Rapoartele anatomice ale hipofizei

Superior:

- lobul frontal;
- ventriculul III;
- chiasma optică.

Anterior:

- fosele nazale
- sinusul sfenoidal

Posterior:

- lama patrulateră
- trunchiul bazilar și ramurile sale.

Lateral – sinusurile cavernoase (carotida internă, mușchii oculomotori II, IV, VI).

Adenohipofiza

Histologia:

1. Clasic, la nivelul adenohipofizei, se descriu celule:

- acidofile;
- bazofile;
- cromofobe.

2. Imunohistochimic și în microscopia electronică după secreție se descriu celule:

- somatotrope – 50%;
- lactotrope – 10-15%;
- tireotrope – 10%;
- corticotrope – 15-20%;
- gonadotrope – 10-15%;
- alte tipuri de celule: cromofobe, celule primitive de diferențiere.

Hormonii adenohipofizari

Adenohipofiza este locul de secreție al unor hormoni polipeptidici (GH, STH), PRL, ACTH) și glicoproteici (TSH, FSH, LH) care controlează funcția glandelor periferice (hormoni gonadotropi) sau acționează direct asupra diverselor aparate, sisteme, metabolisme.

STH (GH), hormon somatotrop, este o structura polipeptidică constituită din 191 de acizi aminici. Are caracter de specie. Astfel, la om este activ doar cel uman produs de hipofiză. Ingineria genetică a făcut posibilă sinteza acestui hormon în condiții de laborator. Acțiunile hormonului sunt mediate de somatomedine, peptide hepatice asemănătoare proinsulinei, denumite și JGF (*insuline like growth factor*). La acestea se referă anabolismul proteic, proliferarea celulară, creșterea cartilajului și osului.

STH exercită și acțiuni directe: lipoliza, antagonizarea acțiunilor periferice ale insulinei, hiperglicemie, retenție de sodiu și apă.

Reglarea secreției de GH este asigurată de GH – RH, somatostatina, feed-back metabolic (glicemia și nivelul somatomedinelor).

PRL – prolactina – polipeptidă formată din 198 de acizi aminici, asemănătoare ca structură (și în parte ca acțiuni) somatotropinei. Induce și menține secreția lactică a glandei mamare, stimulată de estrogeni și progesteron. La nivel hipotalamic, PRL inhibă secreția Gn – RH și scade secreția de gonadotropi hipofizari.

Reglarea secreției PRL este asigurată de PIH (dopamină). Posibil că există și un PRH – hormon stimulatoral a secreției de PRL. Secreția de PRL este stimulată și de FSH, estrogeni, serotonină, efort fizic. Secreția de PRL este blocată de L – DOPA și agonistii dopaminergici.

ACTH – hormon adenocorticotrop. Este o (corticotropina) polipeptidă din 39 de acizi aminici. Activitatea biologică este asigurată de gruparea 1-24 a acizilor aminici. Secreția ACTH are un ritm circadian cu maxim matinal (orele 6.00 – 9.00) și minim la miezul nopții. Stimulează funcția corticosuprarenalei, în special secreția de glucocorticoizi și sexoizi suprarenali, și mai puțin de mineralocorticoizi. Controlul feed-back este asigurată de cortizol. CRH-ul hipotalamic stumulează secreția.

TSH – hormon titeotrop (tireostimulator). Este o glicoproteină cu 2 subunității: α - (alfa) și β - (beta). Subunitatea alfa este comună tuturor hormonilor glicoproteici (TSH, FSH, LH) și are 96 acizi aminici; subunitatea beta este specifică, incluzând 110 acizi aminici. TSH controlează morfogeneza tiroidei și toate etapele biosintezei hormonilor tiroidieni.

Reglarea secreției de TSH este asigurată de TRH și feed-back (prin T_4 convertit în T_3 , precum și prin metaboliți de tipul TRIAC (acid triiodtiroacetic), TETRAC (acid teraiodtiroacetic); de GH-RH, precum și de bioritm. La femei, estrogenii scad LH-ul la începutul fazei foliculare (feed-back negativ). Pe măsură ce estrogenii cresc și ating un nivel critic preovulator, declanșează prin feed-back pozitiv o creștere a LH (*peak ovulator*). Această creștere determină ruperea foliculului ovarian și formarea corpului luteal. Progesteronul inhibă LH. La bărbat feed-back-ul este asigurată de testosteron. Există un bioritm lunar la femeie și un bioritm ultradian (la circa 90 minute) la ambele sexe.

Hormonii gonadotropi - FSH și LH. LH – *hormonul luteinizant* (numit la bărbat ICSH). Subunitatea alfa are 96 acizi aminici, iar β -beta – 108.

547291



Secreția se face pulsativ sub influența Gn-RH. La femei, induce sinteza de androgeni de către celulele tecale ale foliculilor ovarieni (care ulterior vor fi transformați în estrogeni de către celulele foliculare). La bărbați, stimulează celulele Leydig și producerea de androgeni (testosteron).

FSH – hormonul foliculostimulator. Subunitatea alfa numără 96 de acizi aminici, iar beta – 115. Secreția este pulsativă sub influența Gn-RG. Acționează la nivelul celulelor granuloase foliculare (la femei) și a celulelor Sertoli (la bărbați). La femei, stimulează producerea de estrogeni, iar la bărbați dezvoltarea receptorilor pentru LH în celulele Leydig. Crește producerea de testosteron – *binding – protein* la nivelul celulelor Sertoli. Este un factor major implicat în spermatogeneză. Reglarea este asigurată de Gn-RH și mecanismul feed-back. La femei feed-back-ul negativ este asigurat de estrogeni și de inhibină (peptidă secretată de celulele granuloase foliculare). La bărbați feed-back-ul este asigurat de inhibină (secretată de celulele Sertoli). Bioritmul FSH este similar cu cel al LH.

2.2. Afecțiunile hipofizare. Acromegalia

Acromegalia este o boală determinată de hipersecreția de STH (GH), ceea ce duce la creșterea accentuată a scheletului și viscerelor.

Etiologie

1. Hipofizară:

- Tumori hipofizare secretante de STH (90% din cazuri); 5% secretă plurihormonal. La momentul diagnosticului, 75% sunt macroadenoame.
- Carcinom de celule somatotrofe (rar).
- Hiperplazie de celule somatotrofe prin hipersecreție de GH-RH.

2. Extrahipofizară:

- Adenom hipofizar ectopic (< 1%): în sinusul sfenoid, parafaringial, suprașelar.
- Tumori cu secreție paraneoplazică de GH (< 1%): plămân, ovar, sân, pancreas.
- Exces de GH-RH afectare hipotalamică; carcinoid bronșic/intestinal, tumori pancreatice (produc hiperplazie hipofizară).

Majoritatea acromegaliilor sunt determinate de tumori hipofizare, celelalte cauze reprezentând mai puțin de 5%.

Etiologia hipofizară tumorală este susținută de :

- concentrația serică mică a GH-RH la majoritatea pacienților;
- absența hiperplaziei celulelor somatotrofe din afara ariei adenomului;
- revenirea la un ritm normal a secreției de GH după înlăturarea adenomului;
- tumorile hipofizare sunt monoclonale.

Patogenie

STH induce sinteza hepatică de somatomedine (IGF_1) (*Insuline like growth factor – I*), care la adult acționează la nivel subperioatal și determină creșterea în grosime a oaselor late.

Alte efecte ale excesului de STH sunt independente de IGF_1 :

- hiperglicemie (crește rezistența periferică la insulină, efect antiinsulinic);
- lipoliză, cu creșterea nivelului de AGL (acizi grași liberi (AGL) *free fat acids* (FFA) în circulație, poate favoriza insulinorezistența;
- retenția de sodiu (poate favoriza hipertensiunea arterială).

Astfel, acțiunile STH-ului (GH-ului) sunt de două tipuri:

- IGF_1 *dependente*: creșterea sintezei de ARN și ADN, a sintezei proteice, a transportului de aminoacizi, a masei musculare, proliferarea celulară, creșterea cartilajului și osului (osul crește prin condrogeneză). Aceste acțiuni asigură creșterea organismului și au determinat denumirea somatotropului de “hormon de creștere”;
- IGF_1 *independente*: rezistență periferică la acțiunea insulinei, hiperinsulinism, lipoliză, hiperglicemie, retenție de sodiu-apă. Aceste efecte explică apariția diabetului zaharat secundar în acromegalie.

Prin efectul de masă (a adenomului hipofizar), poate apărea insuficiența hipofizară (gonadotropi, TSH, ACTH) și tulburări de câmp vizual.

Adenoamele eozinofile, fiind “macroadenoame”, sunt cauza dezvoltării sindromului tumoral hipofizar cu hipertensiune intracraniană și manifestări caracteristice.

Anatomie patologică

Cel mai frecvent există un adenom hipofizar cu celule somatotrofe. Adenoamele mixte cu celule lactotrofe și somatotrofe au uneori celule cu secreție somatomamotrofă.

Adenoamele cu secreție mixtă reprezintă 7% din tumorile hipofizare. Uneori se asociază secreția de TSH, FSH și alte peptide. Carcinoamele secretante de STH sunt rare, se diagnostichează doar prin prezența metasta-

zelor la distanță. Hipoplazia hipofizară cu celule somatotrofe este o raritate întâlnită doar în tumori pancreatice, cu secreție paraneoplazică de GH-RH.

Tabloul clinic

Debutul bolii este insidios și se manifestă prin simptome necaracteristice: dureri difuze, modificări ale extremităților, somnolență, tulburări gonadice uneori psihice. În acromegalia confirmată se pot evidenția mai multe categorii de semne ce alcătuiesc un tablou clinic caracteristic și pot fi grupate în trei sindroame de bază: somato-visceral, tumoral și endocrino-metabolic.

Din manifestările sindromului somato-visceral predomină modificările scheletului. Se constată o hipertrofie inegală (disproporțională) a oaselor, fiind afectate mai ales oasele scurte de la degete și oasele plate. Ca urmare a sporirii procesului de osificare periostală, compacta oaselor se îngroasă, iar pe locul de inserție al mușchilor apar exostoze.

La oasele feței apar modificări care schimbă aspectul exterior al bolnavului (*facies acromegalicus*): fața se alungește, pomeții obrazilor și arcadele zigomatice devin proeminente, bazele frontale și arcadele sprâncenare sunt dezvoltate exagerat, iar maxilarele, mai ales cel inferior, se hipertrofiază (*prognathism*). Dinții nu cresc proporțional cu maxilarul și apar *diasteme* (spații între dinți). Calota craniană se îngroasă, protuberanța occipitală și mastoidele se hipertrofiază, nasul se îngroașă și se mărește, buzele se răsfâng, iar pleoapele, urechile și limba se hipertrofiază. Părțile moi ale capului se îngroașă.

Uneori apar cute grosolane ale pielii în regiunea cervico-occipitală, descrisă sub termenul de *cutis girata*, precum și pe frunte.

La nivelul trunchiului se constată o creștere exagerată a vertebrelor. Din cauza dezvoltării mai rapide a vertebrelor decât a ligamentelor, apare cifoza, prezentă la aproximativ 80% din cazuri; curbura costale tind să se exaveze, iar clavicula, omoplații, sternul și coastele se hipertrofiază.

Oasele membrelor devin groase, cu tuberozități. Extremitățile distale ale membrelor superioare și inferioare se îngroașă în mod caracteristic: palmele se lătesc, degetele devin cilindrice. Pliurile palmare sunt adânci și din cauza hipertrofiei părților moi dau mâinii un aspect capitonat. Hipertrofia este accentuată, îndeosebi la degetul mare și la călcâie.

Pielea bolnavilor cu acromegalie este în general îngroșată și umedă, realizând un aspect de "pahidermie". Se constată uneori pete brune sau vitiligo, nevi, xantoame. Hipertricoza este destul de frecvent întâlnită la femei. Părul capului devine gros și aspru.

Glandele sebacee și sudoripare se hipertrofiază, secreția lor fiind exagerată. La nivelul articulațiilor apare o artrită caracterizată prin îngroșarea cartilajului articular și prin hipertrofia ligamentelor intraarticulare, capsulare și sinoviale. Hipertrofia laringelui determină modificări ale timbrului vocii, care devine mai grav. În perioada de debut a bolii, mușchii se hipertrofiază, în timp ce forța musculară diminuează; în fazele mai avansate survine atrofia musculară.

Viscerale sunt mărite în volum. Splanhomegalia este mai accentuată la sexul masculin. În unele cazuri, hipertrofia cardiacă este impresionantă: adeseori bolnavii prezintă bradicardie și hipertensiune arterială.

Procesul de visceromegalie interesează și ficatul (hepatomegalie), splina (splenomegalie), intestinul (mega- și dolico colon). Bolnavii au apetitul crescut, senzație de greutate abdominală și constipație.

Sindromul hipofizar – tumoral se caracterizează prin simptome care apar cel mai precoce, cum este cefaleea, care evoluează în crize retrooculare sau bitemporale. În stadiul incipient, durerea de cap se produce prin compresiunea cortului hipofizar, care are o inervație bogată. Cefaleea scade în intensitate o dată cu instalarea tulburărilor vizuale, dar devine din nou intensă în ultima etapă a bolii, fiind însoțită de semne de hipertensiune intracraniană, somnolență, bradicardie și, mai rar, grețuri și vărsături. Când tumora comprimă regiunea hipotalamică, se constată polifagie, tulburări de somn, transpirații excesive.

Tulburările de vedere constituie un alt grup de semne ale sindromului tumoral care apar ca urmare a compresiunii exercitate de tumora hipofizară asupra chiasmei optice. Hemidiscromatopsia bitemporală (bolnavul nu distinge verdele și roșul în părțile laterale extreme ale câmpului vizual) este urmată de hemianopsie bitemporală (pierderea vederii în jumătatea externă a câmpului vizual). Tulburările apar mai întâi în cadranul superoextern, apoi în cel inferoextern, direcția săgeții fiind de sus în jos și din afară înăuntru. Modificările câmpului vizual pot fi unilaterale și bilaterale. În cazul de la urmă, de cele mai multe ori sunt inegale. Dintre modificările fundului de ochi se atestă edemul papilar, urmat de stază și atrofie. În unele cazuri de acromegalie apare atrofia optică primitivă cu omiterea fazei de edem papilar. Diminuarea acuității vizuale este proporțională cu intensitatea leziunilor oculare.

Examenul radiologic al șei turcești arată modificări importante, condiționate de prezența adenomului hipofizar și manifestate sub formă de șa balonizată; șa în cupă; șa uzată; șa distrusă.

Radiografia craniului pune în evidență îngroșarea calotei și pneumatizarea accentuată a sinusurilor. Se semnalează frecvent sinostoza tibioperoneală și aspectul “de ancoră” al ultimelor falange.

Sindromul endocrino-metabolic. În sfera endocrină, cea mai des este perturbată funcția genitală. La femei apare frecvent amenoreea (35% din cazuri), oligomenoreea și galactoreea, iar la bărbați impotența, după o exagerare temporară a funcției sexuale.

Se poate constata hiperplazia difuză a glandei tiroide sau gușa nodulară, asociată cu exoftalmie sau chiar cu hipertiroidie. Modificările funcției corticosuprarenale se exprimă fie prin exces hormonal, fie prin deficit hormonal. Diabetul zaharat în acromegalie se întâlnește în 15-20% din cazuri, iar glicozuria în 40%. Scăderea toleranței la glucoză este apreciată prin testul oral. Diabetul zaharat în acromegalie prezintă o serie de particularități: sensibilitatea redusă la insulină; raritatea comei acidocetozice; posibilitatea vindecării spontane; variabilitatea mare a glicemiei. În faza incipientă a bolii, conținutul de insulină este crescut ca urmare al unei hiperplazii a celulelor beta-insulare. Ulterior se produce o epuizare a secreției acestor celule.

Diagnosticul

Pozitiv: sugerat de aspectul clinic și confirmat de teste paraclinice.

- Nivelul bazal de STH în plasmă 40 ng/ml (analiza radioimunologică). Concentrațiile cuprinse între 1 și 40 ng/ml necesită un test de inhibiție;
- Răspunsul STH la testul de hiperglicemie provocată (OGTT = *oral glucose tolerance test*). În normă, după administrarea a 75 g de glucoză per os, nivelul plasmatic de STH scade sub 1 ng/ml (2 mU/L). În acromegalie STH se secretă autonom, nesupresat de hiperglicemie și concentrația plasmatică nu scade până la aceste valori, rămâne nemodificată sau poate crește paradoxal.
- Testul oral de toleranță la glucoză poate obiectiva schimbări ale toleranței la glucoză (20-40% din pacienți) sau diabet zaharat clinic manifest (15-20% din pacienți).

IGF₁ – plasmatic se corelează cu nivelul STH. Normal <1,4 U/mL. Determinarea IGF₁ este preferabilă la pacienții cu diabet, la care nu se poate efectua OGTT.

Imagistica evidențiază adenomul hipofizar. Șaua turcescă vizualizată pe radiografii și tomografii simple va fi eronată și lărgită prin compresiunea osului de către tumoră în stadiile II și prin invazie în stadiile avansate.

Vizualizarea directă a masei tumorale se face prin tomografia computerizată eventual cu injectare de substanță de contrast.

RMN (rezonanța magnetică nucleară). Importanță prezintă PET (*positron emission tomography*) și SPECT cu octeotid marcat (*single photon emission computed tomography*).

Concentrația plasmatică a hormonilor hipofizari se poate determina prin metode de radioimun dozare (RIA) sau ELISA (Imunoenzimatice); FIA (Fluoroimunologie); IRMA (Imunoradiometrie).

- STH în OGTT (*oral glucose tolerance test*): concentrația hormonului de creștere în cursul unei probe de hiperglicemie provocată scade la normal până la valori mai mici de 1 ng/ml; în acromegalie evolutivă GH nu se inhibă sau crește paradoxal.

Examen oftalmologic:

- Câmp vizual: cu hemianopsie bitemporală (este caracteristică, dar pot apărea și alte modificări);
- Acuitatea vizuală scăzută;
- Fund de ochi: edem papilar, urmat de stază și atrofie, atrofie optică;
- Teste pentru insuficiența hipofizară: dozarea hormonilor hipofizari (TSH, ACTH, LH, FSH) poate pune în evidență scăderea lor parțială sau totală; hipofunția glandelor periferice și scăderea nivelului circulant de T_3 , T_4 , cortizol etc;
- Prolactinemia este crescută peste 25 ng/ml;
- Testul dinamic cu administrarea de agoniști dopaminergici (*Bromocriptina*) per os: inhibă eliberarea de GH la 75% dintre pacienți cu acromegalie (reacție paradoxală). Se atestă agoniștii dopaminergici, stimulează secreția de GH (STH).
- Alte date de laborator:
 - fosfatemie peste 45 mg/l;
 - calciurie peste 200 mg/ 24 ore;
 - hiperoxiprolinurie peste 25 mg/24 ore;
 - crește fosfataza alcalină.

Diagnostic diferențial:

1. Creșterea fiziologică a STH bazal la persoane active, la efort fizic, insuficiență hepatică, diabet zaharat necontrolat.
2. Alte cauze de mărire a mâinilor: muncă manuală, hipotiroidie, osteoartropatie, pachidermoperiostoză.

3. Mixedem: infiltrația mucopolizaridică a țesuturilor moi.
4. Acromegaloidie: trăsături caracteristice nedeterminate de GH.
5. Schimbarea aspectului exterior în timpul gravidității, determinat de efectul hormonului lactogen placentar (HPL) de tip GH.

Evoluție: de regulă lentă, cu remisii spontane și recidive.

Complicații:

- diabet zaharat și complicațiile sale;
- complicații neurologice: nevralgii (prin strâmtorarea orificiilor de emergență a nervilor spinali), tulburări senzoriale, sindrom tunel carpian;
- cardiomiopatie, hipertensiune arterială;
- îngustarea căilor respiratorii superioare, cu apnee obstructivă în timpul somnului (obstructive apneea).

Tratament:

- *obiectiv:* readucerea GH la normal, stabilizarea/reducerea dimensiunilor tumorale, menținerea unei funcții hipofizare normale, corectarea complicațiilor vizuale sau neurologice, prevenirea recurenței;
- *Criterii de eficiență* a tratamentului: concentrația GH în limite normale, supresibilă în cursul OGTT sub 1 ng/mL, fără răspuns paradoxal la teste dinamice;
- *Mijloacele terapeutice:*
 - chirurgical: hipofizectomia se practică pentru tumori mari, cu extensie extrașelară, cu sindrom chiasmatic, diabet zaharat.
- *Radioterapie:*
 - *Convențională și supravoltată* este foarte eficientă, dar efectul apare treptat în 1-3 ani;
 - *Normovoltată* se administrează 200 R/ședință, în mai multe serii, până la doza de 4000-5000 rads/hipofiză. Unitățile de măsură ale iradierii sunt roentgheni (R), pentru emisia radioactivă “rad” sau “gray”. 1 G = 100 rd – pentru recepția tisulară;
 - *Radioterapie neconvențională*, implant stereotaxic de Au¹⁹⁸ sau Yttrium ⁹⁰ sunt metode mai radicale, care presupun complicații.
- *Chimioterapie:*

Somatostatina este un peptid cu 14 aminoacizi, cu efecte de scurtă durată și tranzitorii asupra secreției celulelor somatotrofe (< 3h), iar la anularea administrării apare fenomenul rebound (creșterea semnificativă a concentrației GH). Inhibă, de asemenea, secreția de insulină, glucagon și TSH.

În clinică se folosește un analog sintetic al somatostatinelor cu moleculă mai mică, reprezentând primii 8 aminoacizi din somatostatina.

Octreotid (minisomatostatina). Administrarea sa (100 mg x 3 / zi) determină scăderea cu 85% a GH și IGF₁ circulante fără "rebound". Există și octreotid depot. Aprecierea existenței receptorilor tumorali pentru octreotid se poate face prin tomografie computerizată prin emisie de fotoni (SPECT), după administrarea de I¹²³ – Tyr – Octreotid. Efectul citonecrotic al octreotidului nu a fost demonstrat.

Bromcriptina se administrează în doze mici de 5 mg/zi. Exercițiul are efect antisecretor, scade secreția de GH. La pacienții cu hiperprolactinemie asociată, acționează pe componenta celulară lactotrofă, cu efect citonecrotic (în doze antitumorale, 20-40 mg/zi).

În insuficiența hipofizară, însoțită de hipogonadism, hipotiroidie, hipocorticism se administrează hormoni. La femei – hormoni sexuali feminini (în succesiunea ciclului menstrual), și la bărbați - masculini; la necesitate se vor administra corticosteroizi după principiile cunoscute.

Prognostic

Durata vieții în acromegalie este scurtată semnificativ din cauza leziunilor cardiovasculare și cerebrovasculare.

2.3. Afecțiunile hipofizare. Gigantismul

Gigantismul este un sindrom de hiperfuncție hipofizară somatotropă caracterizat printr-o dezvoltare excesivă a taliei, care depășește cu cel puțin 20% înălțimea medie corespunzătoare sexului și vârstei. În gigantism ritmul de creștere este mai accentuat în perioada pubertății, dar creșterea continuă și după 20 de ani. Gigantismul se stabilește, de regulă, în cazul când talia depășește 200-205 cm.

Etiopatogenie

Creșterea exagerată și nemodulată a conținutului de hormon somatotrop poate fi cauzată de prezența unei hiperplazii hipofizare cu debut înaintea închiderii cartilajelor de creștere. Dacă secreția continuă și după închiderea acestora, apare gigantoacromegalia.

Tabloul clinic

Pentru gigantism sunt caracteristice simptome somatoviscerale, neurologice și psihice.

Simptomele somatoviscerale constau în creșterea (alungirea) membrilor, a capului cu alungirea oaselor faciale, toracele rămânând îngust, subdezvoltat, înfundat. Mandibula poate fi ușor alungită, prognantă sau nemodificată. La membrele inferioare apare *genu valgum*.

Viscerele cresc în volum cu modificări tipice de visceromegalie: cardiomegalie asociată cu hipertensiune arterială și tulburări circulatorii; gastromegalie; hepatomegalie; megacolon, însoțit de dispepsii și constipatii.

Pubertatea apare tardiv și cu hipodezvoltarea organelor genitale externe și interne. Secreția scăzută de hormoni steroizi are repercursiuni asupra caracterelor secundare sexuale; pilozitate, musculatură, forță musculară. Spermatogeneza este scăzută, pot apărea tulburări de dinamică sexuală.

La fete se poate dezvolta insuficiența ovariană, amenoree și sterilitate, realizând un infantilogigantism.

Simptomele neurologice. Cea mai importantă este cefaleea cu localizare retroorbitală, iar dacă tumora se dezvoltă ascendent, apar și semne oftalmologice, până la hemianopsie.

Simptomele psihice constau într-o retardare mintală până la debilitate psihică. La unii bolnavi se poate remarca o tulburare de comportament (puerilism), astenie, nevroză, melancolie și foarte rar crize de violență.

Diagnosticul

Diagnosticul se bazează pe datele clinice și paraclinice.

Diagnosticul pozitiv se face în baza unei talii de peste 2 metri, prezența modificărilor viscerale, neurologice, psihice și endocrine și a sindromului tumoral hipofizar.

Diagnosticul de laborator se bazează pe dozarea somatotropului (metoda radioimunologică) cu valori între 2-6 ng/ml, care în gigantism sunt crescute.

Se poate doza STH_seric și după stimularea cu insulină sau după inhibiția cu glucoză. Dozarea fosforului plasmatic și a fosfatazei atestă valori crescute. Eventualele tulburări de glicoreglare pot fi evidențiate prin hiperglicemia provocată (OGTT).

Prezența unei tumori poate fi evidențiată prin radiografii șelale; radiografii craniene din profil sau tomografie computerizată (CT), rezonanța magnetică nucleară (RMN).

La toate aceste examinări se adaugă explorarea glandelor hipofizodependente, în primul rând a gonadelor, apoi a corticosuprarenalelor și tiroidei.

Diagnosticul diferențial se face cu: hipertrofia familială, macrosomia hipofizară, gigantismul cerebral, cu sindroamele Klinefelter și Marfan.

Formele clinice

- **Gigantismul pur** caracterizat prin talie peste 2 metri, membre și trunchi alungite, dar cu proporționalitate păstrată, visceromegalie, șea turcească mărită;
- **Gigantoacromegalie.** Apare după 20 de ani și este cauzată de secreția crescută de STH, cartilaje de creștere deschise. Drept urmare, la creșterea în lungime se adaugă și creșterea în grosime;
- **Gigantismul cu eunucoidism** prezintă gonade hipodezvoltate, talie peste 2 metri, membre lungi, disproporționate în raport cu trunchiul, visceromegalie, șea turcească mărită;
- **Gigantismul familial** se întâlnește în familiile în care majoritatea membrilor au talie înaltă, până la 2 metri. Proporționalitatea în dezvoltare se păstrează, visceromegalie nu se constată, șeaua turcească este normală.

Evoluție și complicații

Boala debutează în copilărie, prepubertal sau pubertal. După o scurtă perioadă normală, se atestă scăderea rezistenței față de infecții, astenie, slăbirea forței musculare. Moartea survine între 30-40 de ani fie prin diverse complicații ale tumorii, fie prin apariția unor infecții cum este TBC, cașexie hipofizară, comă diabetică, hipertensiune intracraniană.

Tratamentul

În formele cu etiologie tumorală se efectuează intervenția chirurgicală. Referitor la activitatea gonadică se administrează testosteron, fiole de 25 mg i/m la 3 zile sau testolent (omnaderen, sustenon) 1 fiolă de 100 mg i/m la 2-3 sau 4 săptămâni. În insuficiența ovariană se administrează un tratament estrogenic sau estrogeno-progestativ. La acest tratament se pot adăuga glucocorticoizi, mai ales la bolnavii hipofizectomiști, și tratament cu hormoni tiroidieni, dacă sunt simptome de hipotiroidism.

Prognosticul

Încrâcit capacitatea de muncă și rezistența la efort fizic sunt scăzute, bolnavii vor fi încadrați la sectoarele de muncă ce necesită un efort fizic minim.

Dacă apar complicații ca tulburări endocrine, modificări ale extremităților, bolnavul este inapt de muncă.

AFECȚIUNILE HIPOFIZARE. NANISMUL HIPOFIZAR

Nanismul hipofizar este o hipotrofie staturo-ponderală marcată și armonică, cu deficit statural mai mare de 3 deviații standard față de media de înălțime corespunzătoare vârstei, sexului și rasei, determinată de deficitul de STH hipofizar survenit în copilărie.

Este considerat nanic un adult de sex masculin la o talie sub 130 cm și de sex feminin la o talie sub 120 cm.

Etiologie

Aproximativ 50% din cazurile de nanism endocrin sunt corelate cu deficitul de hormon somatotrop care poate fi:

1. Deficit izolat de STH de cauză genetică (genă/ gene alterată/ alterate, neuroni neurosecretori lezați):

- Tip I – cu ereditate autozomal recesivă:
 - IA – fără STH circulant;
 - IB – cu STH circulant.
- Tip II – cu ereditate autozomal dominantă;
- Tip III – cu ereditate recisivă legată de cromozomul X;
- Tip IV – cu prezența de STH bioinactiv/ polimerizat.

2. Deficit de STH de cauză organică:

- Leziuni intracraniene:
 - tulburări de dezvoltare;
 - disgenezie hipofizară;
 - anomalii de structură anatomică a liniei mediane.
- Tumori:
 - craniofaringiom;
 - gliom de hiazmă optică;
 - pinelom ectopic;
 - adenom hipofizar.
- Reticuloendotelioze:
 - boala Hand-Schuler-Christian;
 - histiocitoza X.

- Hipofizita autoimună.
- Traumatisme craniocerebrale.
- Radioterapie sau intervenții chirurgicale la nivelul hipotalamo-hipofizar.
- Infecții.

3. STH normal sau crescut (cauză pseudohipofizară):

- Cu somatomedine scăzute:
 - sindrom Laron cu 2 variante: absența receptorului STH în ficat; absența proteinei de transport a STH;
 - malnutriție;
 - defect de generare a IGF cu STH normal (pigmeii africani).
- Cu somatomedine crescute:
 - nanism hipersomatomedinic;
 - sindrom Lanes-Bierrick;
 - insuficiență renală rezistentă la acțiunea somatomedinelor prin acumulare de anioni.

Tabloul clinic

Manifestările clinice cuprind:

- fenomene de insuficiență hipofizară;
- fenomene tumorale mecanice, dacă factorul determinant este cel tumoral.

Fenomenele de insuficiență hipofizară pot interesa STH în exclusivitate sau în asociație cu alți tropi: gonadotropi sau/și TSH. Datorită acestor posibilități, nanismul hipofizar se poate prezenta sub mai multe forme clinice:

- nanism hipofizar pur, exclusiv cu manifestări clinice de insuficiență a STH;
- nanismul hipofizar cu hipotiroidie, în care se combină manifestările clinice ale insuficienței de STH cu cele ale insuficienței tiroidiene;
- nanismul hipofizar cu hipotiroidie și infantilism sexual, consecință a asocierii deficitului somatotrop, tireotrop și gonadotrop.

Nanism hipofizar pur

La naștere, greutatea și lungimea copilului sunt, de obicei, normale, dar după un timp, în cele mai multe cazuri după vârsta de 3 ani, viteza de creștere încetinește (1-3 cm/an) și se remarcă deficitul statural. Curba individuală de creștere se apropie de orizontală și este perturbată din momentul declanșării bolii. Hipotrofia staturală este mai pronunțată în cazul când încetinirea creșterii a survenit la o vârstă mai fragedă.

Proporția și armonia segmentelor corpului sunt păstrate, deci este vorba de un pitic armonic. Faciesul este mic, rotund, fruntea bombată, rădăcina nasului deprimată, evocând fizionomia unei păpuși. Tegumentele sunt subțiri, fine, cu desen vascular evident, lipsite de elasticitate, cu cicatrizarea întârziată a rănilor, des cu descuamare fină superficială. Tegumentele faciale sunt uscate, cu riduri fine, fără pilozitate și se zbăresc de timpuriu, la definitivarea dezvoltării sexuale. Ochii sunt mici, rotunzi, expresivi, vioi. Gura mică cu deschidere circulară. Mandibula rămâne nedevelopată și redă feței un aspect de “profil de pasăre” – retrognatism mandibular. Tot din această cauză dinții sunt mici și înghesuiți. Erupția dentară este întârziată.

Extremitățile sunt mici, fine, acromicrice, în concordanță cu subdezvoltarea musculo-scheletică. Organele interne la fel sunt mici – splahnomicie. Organele genitale externe, deși mici, sunt normal dezvoltate în raport cu talia. Caracterele sexuale secundare se dezvoltă tardiv, sexualizarea rămânând incompletă:

- la băiat penisul și scrotul rămân mici, dar în armonie cu talia. Pilozitatea pubiană este slab dezvoltată, la fel și cea facială. Vocea rămâne nemodificată sau bitonală;
- la fetiță vulva rămâne infantilă. Pilozitatea pubiană este săracă, sânii slab dezvoltați. Menstrele dacă și apar, apoi târziu, sunt neregulate și se suspendă de timpuriu.

La maturitate, la ambele sexe, se mențin caracterele scheletice juvenile. Nanicii hipofizari au tulburări de termoreglare, sudorație minimă, deoarece funcționarea glandelor sudoripare este controlată de axa STH-IGF. Toleranța la efort este scăzută, fac ușor hipoglicemii, lipotimii.

Dezvoltarea psihico-intelectuală este normală, dar din cauza taliei mici ei devin complexați și au unele tulburări de comportament. Trăsăturile de caracter pot fi marcate de negativism, melancolie, izolare, inhibiție.

Apetitul este scăzut, constituind deseori motivul inițial pentru consult la medic.

Uneori tabloul clinic este completat de simptomatologia cauzei bolii (tumori hipotalamo-hipofizare) sau ale bolilor asociate. La deficitul hipofizar pluritrop se asociază simptomele caracteristice hormonilor deficitari (TSH, FSH, LH).

Nanism hipofizar cu hipotiroidie

La trăsăturile generale ale nanismului hipofizar pur se asociază o serie de elemente semiologice, caracteristice insuficienței tiroidiene. Tegumen-

tele sunt groase, reci, aspre, uscate, carotenodermice, mai ales în podul palmelor. Țesutul subcutanat este infiltrat de edem mucos, modificând în special faciesul care devine rotund, ușor umflat, cu fantele palpebrale micșorate. Părul este lipsit de luciu, uscat, aspru. Unghiile sunt groase, mate, friabile. Sunt caracteristice tulburările funcționale, în special bradicardia și tranzitul intestinal încetinit.

Dezvoltarea psihosomatică este încetinită și întârziată, acest fenomen fiind cu atât mai pronunțat, cu cât insuficiența tiroidiană este mai intensă și mai precoce.

Nanism hipofizar cu infantilism sexual

Până la vârsta pubertății, evoluția bolii și aspectul bolnavilor sunt asemănătoare cu nanismul hipofizar pur. Particularitățile acestei forme de nanism asociat cu deficit de gonadotropine se manifestă ca o consecință a lipsei de sexualizare.

La băiat organele genitale externe rămân infantile: penisul mic și subțire, scrotul mic, nefaldurat și nepigmentat, testiculele și epididimul sunt mici, uneori cu criptorhid uni- sau bilateral. Pilozitatea pubio-axială și facială nu se dezvoltă. Pilozitatea corporală este mult redusă. Vocea rămâne infantilă.

La fată labiile mari și mici, la fel și tractul genital intern, rămân nedezvoltate. Pilozitatea pubio-axială lipsește, sânii nu se dezvoltă, areolele sunt mici și palide, mameloanele de asemenea sunt mici și nereliefate, uneori invaginate. Amenoreea este primară. La ambele sexe se mențin caracterelor scheletice juvenile și se remarcă o tendință spre obezitate moderată cu caracter ginoid.

Examene de laborator

1. Dozarea hormonului somatotrop seric are valoare diagnostică doar în cazul în care este scăzut (8% din nanisme).

2. Testul de stimulare a STH:

- Cu insulină. În nanismul prin deficit de STH, testul este negativ; valorile STH rămân nemodificate după stimularea hipotalamo-hipofizară determinată de hipoglicemie prin administrarea de insulină 0,05 – 0,1 UI/ kg/corp.
- Cu glicină sau arginină – 0,25 g/kg/corp i/v în 5 – 10 min sau 0,5 g/kg/corp în perfuzie 30 min; aceleași interpretări ca și pentru testul cu insulină.
- Cu clonidină 100 mg/m² - se recoltează sânge la 60 min, cu dozarea STH; aceleași interpretări.

Alte determinări:

- determinarea SM: SMC sau IGF -1 = 2 – 5 u/ml (RIA); în nanismul hipofizar < 0,5 u/ml;
- determinarea Ac – anti-STH și anti-proteină de transport.

3. Testele privind funcția celorlalți tropici hipofizari:

- Pentru TSH seric și testul de stimulare cu TRH: sunt normale în nanismele hipofizare pure și scăzute în nanismele hipofizare cu insuficiență tiroidiană.
- Pentru gonadotropi: dozarea LH și FSH serice radioimunologic în perioada pubertară arată valori normale sau ușor scăzute în raport cu vârsta cronologică în cazul nanismului hipofizar pur și valori scăzute în cazul nanismului hipofizar cu infantilism sexual.
- Pentru funcția corticotropă se dozează radioimunologic ACTH-ul plasmatic sau se apreciază rezervele hipofizare de ACTH prin testul la Metapiron: sunt normale în nanismele hipofizare pure, iar în nanismele hipofizare asociate cu insuficiență corticosuprarenală ACTH-ul plasmatic este scăzut, iar testul la Metapiron negativ.

Evidențierea unor valori normale sau excesive de STH, însoțite de valori scăzute sau de absența somatomedinelor (IGF1), indică la nanism Laron.

Răspunsul pozitiv la testele de stimulare cu liberine (tireoliberina - TRH, gonadoliberina-GH-RH, somatoliberina - GRH), în absența modificărilor șelare, sugerează originea hipotalamică a nanismului.

4. Semiologia metabolică:

- *Metabolismul glucidic:* hipoglicemie, mai des la efort, toleranța la glucoză este bună, iar la insulină scăzută.
- *Metabolismul proteic:* bilanțul azotic este negativ sau slab pozitiv, cu scăderea urinară a creatininei și hidroxiprolinei.
- *Metabolismul lipidic:* colesterolul seric este ușor crescut în nanismul hipofizar pur și mai accentuat în cel cu hipotiroidie.
- *Metabolismul hidromineral:* nivelul fosforului seric și al fosfatazei alcaline este diminuat.

5. Radiologic:

- *Tulburări morfologice ale hipofizei* se pot evidenția prin examenul radiologic clasic, tomografic sau RMN a craniului și a șei turcești.

În cazul tumorilor hipofizare intrașelare (adenom cromofob), șaua se modifică în raport cu volumul tumorii, prezentând: șaua cu contur multiplu, șaua mărită în volum cu marginile neregulate erodate sau cu apofizele clinoidice și lama patulateră dispărute.

În cazul tumorilor hipofizare extrașelare (craniofaringiom), șaua apare fie turtită de sus în jos, cu contur alungit, fie distrusă. Sunt semnificative calcifierile intrașelare sau haloul opac, în semicerc, în zona suprașelară.

Se pot evidenția și alte aspecte incriminabile în etiologia nanismelor hipofizare: calcifieri micronodulare extrașelare, sechele ale meningitelor tuberculoase, leziuni de hidrocefalie sau semne de hipertensiune intracraniană cu accentuarea desenului vascular, impresiuni digitale.

- *Vârsta osoasă* (se apreciază radiologic prin nucleeele de osificare) este întârziată față de vârsta cronologică, dar egală sau ușor întârziată față de vârsta înălțimii.
- *Cartilajele de creștere* rămân deschise până la vârsta de 20 – 30 de ani.
- *Țesut osos* radiotransparent, vizibil mai intens la întârzieri pubertare.

Diagnosticul diferențial

Nanism hipotiroidian. Mixedemul congenital și hipotiroidismul dobândit netratat afectează creșterea staturală, proporțiile segmentare și encefalitatea. Aspectul este de “pitic dizarmonic”: cap mare, trunchi voluminos, extremități mici. Pielea este infiltrată, uscată și palidă. Inteligența este mult afectată – retard mintal.

Caracteristici paraclinice:

- STH bazal și după stimulare este normal;
- IGF sunt scăzuți;
- funcția tiroidiană scăzută;
- vârsta osoasă este drastic scăzută, asociindu-se cu elemente de disge-nezie epifizară.

Hipercorticismul, fie endogen sau iatrogen, realizează la copil o tulburare de creștere cu somatomedine normale sau crescute.

Hipoparatiroidismul și pseudohipoparatiroidismul produc un deficit statural dizarmonic, cu facies “în lună plină”, obezitate centripetă, scurta-re a membrelor, brahidactilie, brahimetacarpie și brahimetatarsie.

Diabetul zaharat, rău controlat prin dietă și insulinoterapie, este urmat de hepatomegalie (steatoză hepatică), retenție a dezvoltării somatice și sexuale (sindrom Mauriac).

Pubertatea și pseudopubertatea precoce dau o talie finală mică, urmare a sudării precoce a cartilajului de creștere.

Deficitul hormon-vitamina D (de aport, de generare, de acțiune) produce o alterare a nivelului seric al IGF-1 și osteocalcinei, cu deficit statural disarmonic, mai accentuat la formele familiale (vitaminorezistență) și mai atenuat în formele cu tulburare de aport sau de generare. STH este normal la probele de stimulare.

Disgenezia gonadală – sindromul Turner - se definește prin elemente fundamentale:

- Hipotrofie staturală marcată, cu valori medii ale înălțimii în jurul a 140 cm, și disarmonică (gâtul scurt, toracele lat, mameloane îndepărtate, trunchiul ceva mai alungit comparativ cu membrele inferioare scurte).
- Malformații somatice numeroase și grave: inserația joasă a părului pe frunte și ceafă, anomalii buco-dentare, *pterygium colli-fald musculo tegumentar* întins în evantai pe fețele latero-posterioare ale gâtului de la apofizele mastoide la umeri –“gât de sfinx”, cubitus valgus, coarctarea aortei și alte anomalii ale cordului, colonului, nevi pigmentari răspândiți pe față sau corp ș.a..
- Sexualizarea pubertară lipsește.
- Dozările hormonale – gonadotropinele (FSH, LH) – sunt crescute, iar valorile hormonilor ovarieni sunt practic nule.
- USG – organele genitale sunt de tip feminin, dar hipoplastice, gonadele absente sau rudimentare.
- Examenul citogenetic – cromatina sexuală absentă, cariotipul 45X0 sau mozaicisme cu linii 45X.

Piticismul familial. Copilul se naște cu greutate și dimensiuni mici. Vârsta osoasă corespunde cu vârsta cronologică, sexualizarea este normală, STH are valori normale.

Condrodistrofia este lipsa genetică a cartilajului de creștere. Aspect: membre scurte, cap și trunchi normale. Sexualizarea este normală.

Malnutriția este cauza cea mai frecventă de hipotrofie staturală în lume. S-a demonstrat că în subnutriție există un deficit de somatomedină-C (IGF-1).

Nanismul psiho-social a fost descris încă în 1967 la copii lipsiți de afecțiunea maternă, proveniți din medii ostile, al căror ritm de creștere

este asemănător cu cel determinat de deficitul de STH. Acești copii au și o întârziere de vorbire, o conduită alimentară bizară, însoțită de polidipsie. Schimbarea mediului familial este însoțită de reluarea ritmului normal de creștere. Este implicat deficitul de somatoliberină.

Sindroamele de malabsorbție și bolile intestinale inflamatorii cronice cauzează hipotrofie staturală prin deficit de IGF-1.

Afecțiunile cronice renale. Insuficiența renală cronică, acidoza tubulară renală sunt însoțite de încetinirea ritmului de creștere prin pierderea proteinocalorică, de potasiu, bicarbonați și IGF-1. O altă cauză renală reprezintă osteodistofia renală care se manifestă prin hipocalciemie, hipofosfatemie, hiperfosfatazie, acidoză metabolică și hiperparatiroidism secundar, reversibil la administrarea de calcitriol.

Boli cardiace cronice. Cardiopatiile congenitale cianogene (defectul septal interventricular, tetralogia Fallot), valvulopatiile mitrale, tricuspida- le și aortice sunt însoțite de încetinirea creșterii la acești pacienți.

Boli hematologice. Talasemia majoră, siclemia sunt însoțite de hipotro- fie staturală prin deficit de IGF-1.

Infecțiile specifice – sifilis, malarie, tuberculoză.

Principii și metode terapeutice

Tratamentul etiologic este posibil atunci când se cunoaște factorul cau- zal și acesta poate fi abordat, de exemplu, în tumorile hipofizare.

Tratamentul patogenetic are ca obiective principale corectarea tulburărilor de creștere și a tulburărilor endocrine asociate. În nanismul hipofizar – prin lipsa STH-ului – singurul element capabil să corecteze aceste tulburări este administrarea exogenă substitutivă a acestui hormon. Ca medicație se admi- nistrează STH-ul sintetizat de *Escherichia coli* căreia i s-a grefat gena umană de sinteză a STH-ului (metoda ADN recombinat). Folosirea STH-ului recol- tat din hipofizele umane a fost interzisă, deoarece s-a demonstrat posibilita- tea transmiterii encefalitei subacute spongioase Jakob-Creutzfeldt.

În prezent se folosesc următoarele preparate:

– *Norditropin* (Novo-Nordisk) cu administrare automată, flacoane de 12 UI;

– *Humatrop* (Eli Lilly) flacoane de 4 și 16 UI;

– *Saizen* (Serono), singurul preparat mamalian în flacoane de 4 UI și injectoare automate 16 UI. Doza recomandată este de 0,06 mg/kg/corp

(0,2 UI/kg/corp) peste 1 zi, sau 0,035 mg/kg/corp (0,1 UI/kg/corp) zilnic seara, înainte de somn. Administrarea se face subcutanat, schimbând locul injecției pentru a preveni lipoatrofia. Eficiența se măsoară în centimetri recuperați în creșterea taliei. În normă ea constituie 8-12 cm în primul an de tratament, urmată de o viteză progresiv descrescândă, dar care poate dura 3-4 ani. Dacă în primele 6 luni de tratament rata creșterii nu depășește 2,5 cm, în următoarele luni doza poate fi dublată. Dacă rezultatele nu sunt satisfăcătoare, tratamentul se suspendează. Efectul STH-ului administrat exogen este cu atât mai bun cu cât vârsta de instituire a tratamentului este mai precoce, deoarece răspunsul cartilajului de creștere la STH scade progresiv cu avansarea în vârstă.

În formele hipotalamice, cu hipofiza integră, se poate aplica tratamentul cu somatoliberină sintetică. Somatomedina C (IGF) este singurul remediu eficient în tratamentul nanismului Laron. Este un tratament scump, în curs de cercetare. Dacă nanismul hipofizar este însoțit de tulburări ale glandelor endocrine hipofizo-dependente, se va face corectarea acestor tulburări. Tulburările glandei tiroide se anihilează substitutiv, administrându-se hormoni tiroidieni. În nanismele hipofizare asociate cu insuficiență de ACTH se institue substituția cu glucocorticoizi.

Un mijloc important de tratament în nanism este administrarea substanțelor anabolizante - steroizi de sinteză cu structură asemănătoare testosteronului. Aceste substanțe stimulează creșterea taliei sporind sinteza proteică în general, inclusiv în cartilajele de creștere ale oaselor lungi, și secreția de STH endogen. Doza folosită la pacienții cu dezvoltare osoasă întârziată este în jur de 1 mg/kg/corp pe lună intramuscular pentru *retabolil* și 0,1-0,15 mg/kg/corp în zi per oral pentru *metandrostenolon*. Tratamentul se începe, de regulă, la vârsta de 5-7 ani și se face în cure a câte 2-3 luni cu intervale de 2-4 săptămâni și se sistează atunci când:

- vârsta osoasă se egalează sau depășește vârsta cronologică;
- apar semnele de pubertate proprie (steroidii anabolici inhibă prin feed-back negativ secreția gonadotropă pulsatilă);
- apar efecte adverse așa ca hirsutism, virilizare somatică (clitoromegalie).

Corectarea insuficienței gonadice. Deoarece hormonii sexuali și gonadotropinele accelerează diferențierea scheletului și osificarea cartilajelor de creștere, această corecție se va face numai după pubertate. Băieților la

vârsta de 15-16 ani li se administrează gonadotropine – *gonadotropina corionică* în doze de 1000 – 1500 UI i/m de 2-3 ori pe săptămână timp de 2-3 luni cu intervale de 3 luni. În caz de efect insuficient, de la vârsta de 16 ani se administrează doze mici de androgeni (*metiltestosteron* în doză de 5-10 mg/zi sublingual). Fetelor, ce au depășit vârsta de 16 ani, li se administrează estrogeni în doze mici, imitând ciclul menstrual normal (3 săptămâni fiecare lună). În faza a doua a ciclului, se poate administra *gonadotropină corionică* 1000 – 1500 UI de 3-5 ori pe săptămână sau preparate cu acțiune gestagenă (*pregnină, progesteron*).

După închiderea zonelor de creștere, este indicat tratamentul substitutiv permanent cu hormoni gonadici în doze terapeutice conform sexului pentru a asigura dezvoltarea normală a organelor genitale, a semnelor sexuale secundare, a libidoului și potenței sexuale. Tinerilor li se administrează preparate androgenice cu acțiune prelungită (*testenat, sustanon-250, omnadren-250*).

Tinerelor li se administrează lunar tratament secvențional estrogen-progesteronic. Tratamentul este de durată lungă, de preferință până la vârsta de climacteriu fiziologic.

Este indicată dieta bogată caloric, cu proteine, glucide, săruri de Ca, P, vitamine, preparate de Zn care stimulează activitatea IGF-1.

Prognosticul depinde de factorul cauzal al bolii. În formele genetice ale nanismului, prognosticul pentru viață este favorabil. În caz de adenom hipofizar și leziuni organice ale SNC, el este determinat de dinamica evoluției procesului patologic de bază.

Metodele contemporane de tratament au sporit cu mult capacitatea fizică și de muncă a pacienților, precum și durata vieții lor. În perioada tratamentului activ, pacienții necesită control medical fiecare 2-3 luni, în terapia de întreținere – fiecare 6-12 luni.

Alegerea profesiei corespunzător posibilităților fizice și psihice ale bolnavilor are o importanță primordială în adaptarea lor socială. Este rezonabilă alegerea unei profesii care nu necesită efort fizic sporit, dar care permite manifestarea capacităților intelectuale.

Insuficiența adenohipofizară: hipopituitarismul la adult

Insuficiența adenohipofizară poate fi definită ca un deficit al producției de hormoni adenohipofizari, fie prin leziuni locale, fie prin lipsa stimulării de către hipotalamus.

Ea se poate manifesta sub formă de insuficiență hipotalamo-hipofizară, hipopituitarism postpartum – sindromul Scheehan, cașexie hipofizară – boala Simmonds.

În anul 1914 M. Simmonds descrie o stare cașectică însoțită de o involuție catastrofală a țesuturilor și organelor, a aparatului sexual, determinate de necroza septico-embolică a adenohipofizei, instalată după o naștere patologică cu hemoragie masivă. În 1938 Scheehan arată că necroza hipofizară nu duce în mod obligatoriu la cașexie. O mare parte din cazuri evoluează într-o formă mai ușoară, descrisă de el și cunoscută ca sindromul Scheehan.

Manifestările clinico-metabolice ale insuficienței hipofizare depind de:

- rapiditatea instalării deficitului;
- etapa cronologică de creștere și dezvoltare a individului la care apare acest deficit;
- severitatea deficitului secretor (parțial sau total);
- originea deficitului: primitiv hipofizar (este distrus cel puțin 75% din parenchimul glandular) sau secundar unui defect secretor cantitativ sau pulsatil al neurohormonilor stimulatori hipotalamici (insuficiența hipotalamică);
- Etiopatogenia insuficienței.

Etiologie

1. *Invaziv* tumoral:

- macroadenom hipofizar secretant / nesecretant;
- craniofaringiom;
- metastaze;
- meningiom, gliom de nerv optic, pinealom;
- anevrism carotidian.

2. *Ischemic*:

- necroza hipofizară postpartum = *sindrom Scheehan*: un colaps provocat de hemoragie în timpul sau după travaliu produce vasospasm hipotalamo-hipofizar, cu necroză ischemică a adenohipofizei care poate

fi însoțită de insuficiența secreției tuturor hormonilor adenohipofizari (STH, PRL, TSH, ACTH, FSH, LH) – panhipopituitarism sau selectiv, insuficiența unuia sau a mai multor hormoni. Adenohipofiza de gestație este hiperplaziată prin lactotrofe și are un necesar de oxigen crescut. Extinderea necrozei la eminența mediană poate determina un diabet insipid asociat;

- apoplexie hipofizară prin infarctizarea unei tumori hipofizare sau prin hemoragie hipofizară.

3. Infiltrativ: sarcoidoză, histiocitoză X, hemocromatoză;

4. Iatrogen: postchirurgical (hipofizectomie, secționarea tijeii hipofizare); postradioterapie, după tratament substitutiv prelungit.

5. Infecțios: meningită TBC, encefalită, sifilis, micoze;

6. Posttraumatism cranian;

7. Imunologic (rar): hipofizită autoimună;

8. Izolat (congenital): mono sau pluritrop (de exemplu, deficit de LH și FSH cu anosmie – sindrom Kallman);

9. Idiopatic (familială).

Tabloul clinic

Instalarea bolii se produce, de obicei, insidios, excepție făcând hipopituitarismul postchirurgical și cel secundar unei apoplexii hipofizare. Particularitatea mecanismului patogenic realizează variații în modalitatea de prezentare a bolii:

- În adenomul hipofizar apare simptomatologia sindromului tumoral, iar în adenoamele hipersecretoarii se adaugă cadrul sistemic, secundar hipersecreției hormonale patologice. Compresiunea tijeii hipofizare sau leziunile primitive hipotalamice suprimă controlul inhibitor al prolactostatinei asupra secreției de PRL, aceasta crescând, de regulă, discret;
- În sindromul Scheehan există antecedente obstetricale, agalactie precoce postpartum, amenoree, epilare pubio-axială.

Tabloul clinic poate îmbrăca aspecte variate după predominarea deficitului secundar parțial sau total al hormonilor secretați de glandele periferice, dependente funcțional de secreția hipofizară.

La examenul fizic al pacientului se constată:

- tegumente fine, palide, uscate, cu elemente de senescență;
- astenie, scăderea capacității de efort fizic și intelectual.

Deficitul de STH:

- la adult contribuie la procesul de distrofie cutanată, cicatrizarea întârziată a rănilor, întârzierea consolidării fracturilor osoase, diminuarea densității osoase, scăderea toleranței la efort fizic, diminuarea necesarului de insulină la diabetic.

Deficitul de LH și FSH produce:

- la femei tinere – oligomenoree, hipomenoree, amenoree însoțită de fenomene de desexualizare: căderea părului axilar și pubian, involuția tractului genital, atrofia sânilor, indiferență sexuală și frigiditate; la menopauză nu apar semne clinice evidente;
- la bărbat – scade libidoul, se atrofiază penisul, testiculele, prostata, scade frecvența bărbieritului;
- la ambele sexe scade interesul pentru sexualitate, apar epilare pubioaxială, sterilitate, osteoporoză precoce, se accentuează ridurile faciale.

Deficitul de TSH produce:

- un hipotiroidism secundar, fără gușă, mai “blând” ca manifestare comparativ cu hipotiroidismul primar: oboseală, somnolență, intoleranță la frig, piele uscată, păr fragil, scăderea memoriei, bradilalie, bradipsihie, bradicardie, scăderea tensiunii arteriale, constipație.

Deficitul de ACTH produce:

- hipocorticism secundar (“addisonism alb”) – slăbiciune generală, astenie, scăderea poftei de mâncare până la anorexie, grețuri, vărsături, scădere ponderală, hipotensiune arterială cu frecvente stări de lipotimie, hipoglicemie, anemie, depigmentarea tegumentelor și atrofie musculară;
- în caz de stres – insuficiență suprarenală acută.

Prolactina prezintă particularități simptomatice în funcție de nivelul seric. În cazul hiperprolactinemiei (proces compresiv hipotalamo-hipofizar) se pot produce amenoree și galactoree, iar în hipoprolactinemie (proces distructiv hipofizar) hipogalactoree până la agalactie postpartum.

Componentul hipotalamic se poate manifesta în simptomatologia clinică prin tulburări de termoreglare, mai des hipotermie, uneori cu subfebrilitate și crize vegetative cu hipoglicemie, frisoane, sindrom de tetanie și poliurie. Dereglările psihice sunt prezente în toate variantele de insuficiență hipotalamo-hipofizară: scăderea activității emoționale, indiferență, depresii, psihoze.

Insuficiența hipotalamo-hipofizară determinată de un proces invaziv tumoral hipofizar sau hipotalamic, se asociază cu un șir de simptome ale hipertensiunii intracraniene: oftalmologice, radiologice și neurologice (cefalee, scăderea acuității vizuale și micșorarea câmpului vizual).

Boala Simmonds apare în aceleași condiții etiologice ca și sindromul Scheehan, deosebirea pare a fi în gradul de extindere a leziunilor care interesează și hipotalamusul cu disfuncția centrului ventromedial hipotalamic și asocierea cașexiei. Debutul este asemănător cu cel din boala Scheehan: agalactie, amenoree cu fenomene intense de desexualizare. Destul de repede se asociază anorexia totală cu o scădere marcată în greutate: în medie 2-6 kg pe lună, iar în formele galopante 25-30 kg. În perioada terminală, cașectică, slăbirea este extremă, bolnavii cântărind 25-30 kg. Pielea este uscată, atrofică, de paloare ceroasă. Fața este ridată, senilă. Mușchii se atrofiază. Părul cade de pretutindeni, iar cel care rămâne albește. Se dezvoltă osteoporoza, se atrofiază mandibula, cad dinții, unghiile se rup. Se constată bradicardie, TA scăzută cu frecvente stări de lipotimie, colaps în ortostatism. Bolnavii acuză vertijuri, senzație de frig, căreia îi corespunde o hipotermie veritabilă. Mișcărilor sunt lente, leneșe, adesea dureroase. Progresează rapid fenomenele de marasm, involuție senilă. Se dezvoltă o slăbiciune generală marcată, apatie, adinamie și starea de comă cu sfârșit letal fără tratament specific.

Diagnosticul pozitiv este pus la:

- determinarea etiopatogeniei hipofuncției (istoric, clinic, explorări imagistice hipotalamo-hipofizare, examenul fundului de ochi, campimetrie);
- determinarea nivelului seric al hormonilor tropi (ACTH, PRL, TSH, STH, LH, FSH) și a celor produși de glandele endocrine periferice. Hormonii tropi nu cresc nici la un efect de feed-back pozitiv realizat prin nivelul scăzut al hormonilor periferici. Administrarea exogenă a hormonilor tropi poate stimula secreția hormonală periferică dependentă de aceștea.

În *deficitul de ACTH* se determină:

- cortizol seric scăzut;
- 17-OCS și 17-CS, urinari scăzuți.

La stimularea cu ACTH exogen acești indici creșc.

În *deficitul de TSH* se determină:

- nivelul T_3 și T_4 serici scăzut;
- iodocaptarea tiroidei redusă;
- metabolism bazal scăzut.

La testul de stimulare cu TSH exogen acești indici cresc, dar rămân fără răspuns la stimularea cu tireoliberină.

În *deficitul de gonadotropine* se determină:

- la femei - estradiol și progesteron seric scăzuți;
- la bărbați - testosteron seric scăzut.

La testul de stimulare cu gonadotropină acești indici cresc.

Sunt caracteristice tulburări metabolice așa ca hipoglicemie, anemie hipocromă, hipercolesterolemie, aclorhidrie gastrică, hiponatriemie, hiperkaliemie.

Tratamentul insuficienței hipofizare

- **Tratamentul etiologic.** În tumorile hipotalamo-hipofizare, în funcție de caracterul acestora, este indicat tratament chirurgical sau tratament cu iradiere (radioterapie, gamaterapie, iradiere cu fascicul de protoni);
- **Tratamentul de substituție** este modalitatea terapeutică fundamentală. Se face cu analogi sintetici ai hormonilor glandelor periferice. Acest tratament va fi urmat toată viața. Ordinea introducerii substituției este foarte precisă:

În primul rând se va substitui deficitul de *cortizol* cu cortizon (de elecție) în doze de 20-30 mg/zi. Doza zilnică se va repartiza astfel: 2/3 dimineața la ora 7 și 1/3 la ora 18 (conform ritmului circadian de secreție). În tratamentul de durată nu este necesară asocierea mineralocorticoizilor. În cazul unui stres (boală acută, intervenție chirurgicală), pacientului i se va majora doza substitutivă de 8-10 ori.

Substituția tiroidiană se va introduce după cea cortizonică pentru a evita decompensarea suprarenală acută ca urmare a creșterii necesităților metabolice, induse de tratamentul cu hormoni tiroidieni. Tratamentul se face cu levotiroxină, începând cu doze mici. Dozele substitutive se cresc treptat fiecare 5-7 zile până se ajunge la doza adecvată, care compensează hipotiroidia.

Hipogonadismul se va trata diferențiat, în funcție de sex și de vârsta pacientului. Bărbatul adult va primi *sustanon -250* sau *omnadren 250 mg*,

i/m la 3-4 săptămâni. Femeia, a cărei sexualizare trebuie să fie susținută, va fi tratată cu cicluri artificiale estrogen-progesteronice.

La adult **deficitul de STH și PRL** nu necesită substituție terapeutică.

Bolnavii cu insuficiență adenohipofizară necesită un regim alimentar înalt caloric, bogat în vitamine, proteine, cu adaos de sare de bucătărie. Se vor administra periodic anabolice steroidiene. Terapia de substituție se va face toată viața. Capacitatea de muncă a acestor bolnavi, de regulă, este scăzută.

Diabetul insipid

Diabetul insipid este un sindrom poliropolidipsic determinat de deficit în sinteza, transportul și eliberarea hormonului antidiuretic (vasopresina), mai rar de o tulburare de receptivitate tubulară renală față de vasopresină.

Clasificare

1. Diabet insipid nefrogen.
2. Diabet insipid neurogen.

Diabet insipid nefrogen. Nivelul ADH circulant este normal, iar răspunsul renal scăzut.

Poate fi dobândit:

- afecțiuni renale cronice ce interesează zona medulară și tubii contorți (pielonefrită, IRC, rinichi polichistic, amiloidoză, boala Sjögren);
- tulburări electrolitice: deficit cronic de potasiu, hipercalemie;
- medicamente: Li, amfotericină, vinblastină.

Congenital: deficit de răspuns la ADH, lipsa de sensibilitate a adenilat-ciclazei la ADH.

Diabet insipid neurogen (central). Leziunile hipotalamice și ale tijeii hipofizare dau diabet insipid permanent, iar leziunile sub eminența mediană induc diabet insipid tranzitoriu.

Etiologie:

- traumatism psihic sever;
- intervenții chirurgicale pe hipofiză;
- traumatisme cranio-cerebrale, îndeosebi cu fracturi de bază de craniu;
- tumori hipotalamo-hipofizare primitive sau metastatice;
- neuroinfecții de tip meningoencefalite;

- mai rar – sarcoidoză, histiocitoză, infecții luetice;
- familial;
- idiopatic.

Patogenie

Deficitul de vasopresină apare ca urmare a lezării nucleelor supraoptice și paraventriculare. Mai frecvent se instalează diabetul insipid în leziunile din regiunea infundibulului, unde se strâng axonii neuronilor hipotalamici, formând fasciculul nervos hipotalamohipofizar. În absența de vasopresină, rinichiul nu poate concentra urina. Lipsa reabsorbției apei la nivelul tubului renal distal se exprimă printr-o poliurie hipostenurică, polidipsia fiind secundară poliuriei.

În forma nefrogenă congenitală sau dobândită, la o valoare normală sau crescută a vasopresinei, răspunsul tubului renal lipsește, reabsorbția facultativă a apei nu are loc.

Tabloul clinic este dominat de cele 2 simptome majore: poliuria și polidipsia.

Poliuria este durabilă și continuă ziua și noaptea. În formele ușoare, bolnavii urinează între 4 – 5 litri timp de 24 ore, în cele medii 5-10 l/24 ore și în formele severe 11 – 20 litri și mai mult. Pierderile de săruri sunt însă în limitele normei, de aceea densitatea urinei este foarte mică 1001 – 1005. Restricția hidrică nu modifică decât foarte puțin diureza, iar densitatea urinei rămâne neschimbată.

Polidipsia este consecința inevitabilă a poliuriei și este proporțională cu aceasta. Polidipsia este excesivă, imperioasă și invincibilă. Restricția consumului de apă nu poate fi suportată de bolnavi și determină semne de deshidratare acută intra- și extracelulară: scădere în greutate, febră, frisoane, tahicardie, cefalee, greață, agitație psihomotorie și chiar colaps.

În diabetul insipid central simptomele apar brusc și se constituie treptat în forma nefrogenă dobândită.

Uneori tabloul clinic este completat de simptomele proprii procesului patologic care a produs boala: tulburări vizuale, cefalee, scădere ponderală, amenoree, anorexie sau bulimie etc.

Diagnostic

Diabetul insipid se suspectă în caz de:

- diureză peste 2 – 3 l/zi;
- densitate urinară sub 1005;

- osmolaritate urinară sub 200 mOsm/kg;
- osmolaritate plasmatică peste 290 mOsm/kg.

Testul restricției hidrice: cu 12 ore înainte de efectuarea probei, bolnavul nu va consuma ceai, cafea, alcool, nu va fuma, va evita consumul excesiv de sare și proteine. Dimineața se recoltează prima urină, apoi bolnavul este cântărit și se recoltează o probă de sânge pentru hematocrit și presiunea osmotică a plasmiei. Bolnavul se izolează într-o cameră fără sursă de apă. Se urmărește volumul, osmolaritatea și densitatea urinară fiecare oră, de asemenea și masa ponderală. Testul se planifică pe 6 – 8 ore, dar se oprește când pacientul a pierdut 5% din greutatea inițială sau când apar primele semne de deshidratare. La sfârșitul probei, bolnavul se cântărește, se determină hematocritul și osmolaritatea plasmiei pentru a aprecia gradul de deshidratare. În deficitul de ADH, urina rămâne diluată cu densitate și osmolaritate scăzută, iar hematocritul și osmolaritatea plasmatică cresc.

Testul la ADH permite diagnosticul diferențial între diabetul insipid nefrogen și cel neurogen. Se administrează adiuretin intranasal și se urmărește diureza. În formele de insuficiență centrală de ADH, urina se normalizează. În diabetul insipid nefrogen, volumul urinar rămâne crescut, iar densitatea sub 1005.

Pentru stabilirea etiologiei diabetului insipid, se impun explorări:

- neurooftalmologice (fundul de ochi, campimetria);
- neuroradiologice (Rg craniului cu șaua turcească, CT, RMN).

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele afecțiuni:

- potomanie:
 - polidipsia se instalează progresiv, nu există o cauză organică;
 - este un teren psihic particular sau traumatism psihologic;
 - testul restricției hidrice este pozitiv.
- cu alte poliurii hipostenurice (hiperparatiroidism, hiperaldosteronism primar și nefropatie kaliopenică);
- diabet zaharat – densitatea urinei crescută, glucozurie și hiperglicemie;
- nefroscleroză compensată, poliurică-poliuria are caracter izostenuric, sunt prezente și alte semne de suferință renală ca hipertensiunea arterială.

Tratament

În tumori, infecții, boli de sistem se impune un tratament etiologic. Tratamentul patogenic este cel hormonal substituitiv, care se va face toată viața. Cu acest scop se aplică:

Adiuretină (pulbere de neurohipofiză de porc sau vite cornute mari). Se administrează în prize nazale câte 0,03 – 0,05, 3-4 ori pe zi, conducându-ne după efectul antidiuretic. Poate provoca reacții iritante locale sau alergice severe care limitează utilizarea ei.

Lizin-vasopresina sintetică – un preparat sub formă de spray nazal. Exerciță o acțiune de scurtă durată și necesită administrări repetate. Este bine tolerată de bolnavi, nu are efecte adverse locale sau generale.

DDAVP (1-desamino 8-D-arginin-vasopresina) comercializat sub denumirea de *adiuretin*, este medicația de elecție a diabetului insipid central. Are efect antidiuretic prelungit (12-24 ore), este presor neglijabil, poate fi prescris gravidelor întrucât nu are efect teratogen. Se administrează intranasal în doză de 10-20 μ g pentru maturi și 5 μ g pentru copii de 1-2 ori pe zi.

Tratamentul ne hormonal poate fi folosit în unele forme de diabet insipid central cu deficit hormonal parțial. Sunt indicate:

Clorpropamida – potențează efectul ADH-ului endogen la nivelul tubului renal și stimulează secreția acestuia la nivel hipotalamic. Doza zilnică este de 100 – 500 mg. Riscul hipoglicemiei recomandă prudență la vârstnici și abținere la copii.

Carbamazepina (200-600 mg/zi) și *clofibratul* (2-3 g/zi) stimulează secreția hipotalamică de ADH.

Indometacina (100 mg/zi) potențează efectul ADH-ului la nivel renal prin inhibiția sintezei intrarenale a prostaglandinelor.

Diureticele tiazidice scad poliuria la pacienții cu diabet insipid central și nefrogen. Hidroclorotiazida este eficientă în doză de 50-100 mg/zi. Este necesară asigurarea aportului de potasiu pentru a preveni hipokaliemia.

Prognosticul este satisfăcător. În formele simptomatice depinde de caracterul și evoluția afecțiunii de bază.

Prelegerea 4

TUMORILE HIPOFIZARE

Tumorile hipofizare prezintă formațiuni generate de țesut hipofizar sau de celule embrionare nediferențiate.

Hipofiza mărită și deformată a fost descrisă pentru prima dată de *Pierre Marie* în 1886 la un bolnav cu acromegalie, existența hipofizei fiind cunoscută timp de peste două milenii.

Frecvența tumorilor hipofizare constituie 10 – 15% din totalul tumorilor intracraniene și circa 40% din cazurile de boli hipofizare.

Stadiile evolutive ale tumorilor hipofizare

- **intrahipofizar**, inițial, caracterizat de hiperplazie, microadenom sub 5 mm în diametru, fără compresiunea membranei hipofizare, uneori cu dereglări clinice, hormonale.
- **intrașelar**, atinge pereții osoși ai șeii, destinde dura mater, lărgeste, deformează șeaua turcească, inclusiv intrarea în ea, dedublează conturul, mărește diametrul, verticalizează dorsul șeii, subțiază pereții șelari formînd neregularități, tumoarea rămânând însă în limitele șeii;
- **invaziv**, cu expansiunea supra- sau infrașelară a tumorii.

Dezvoltarea suprașelară a tumorii duce la ruperea cortului șelar format de dura mater și invadarea encefalului, provocînd compresiunea chiasmei și a nervilor optici, a nervilor oculari motori, a hipotalamusului, hipertensiune intracraniană. Creșterea infrașelară distruge planșeul șelar, cu pătrunderea tumorii în sinusul sfenoidal.

Expansiunea difuză a tumorii, fiind persistentă și îndelungată, poate distruge complet peretele șelar cu invadarea formațiunilor învecinate și dezvoltarea simptomelor clinice de compresiune corespunzătoare.

Clasificarea

- **benigne (adenoame)**, întîlnite în 80 – 90% de cazuri;
- **maligne**, rareori primare, mai des cu metastaze în plămâni, sân, neoplasme;
- **craniofaringioame** (disgenetice).

Adenoamele hipofizare

Clasificarea

a. După criteriul histologic (microscopic):

- cromofobe (50%), secretante de PRL, STH, TSH, FSH, LH sau nesecretante;
- acidofile (35%), secretante de PRL și/sau STH;
- bazofile (15%), secretante de ACTH, TSH, FSH, LH.

b. După criteriul funcțional:

- secretante (85 – 90%):

a) primare de PRL (50%), STH (25%), ACTH (10%), MSH (5%), TSH (5%), FSH și LH;

b) secundare (reactive) – la insuficiența primară a unei glande endocrine periferice:

- ACTH secretante după suprarenalectomia bilaterală fără substituție hormonală (sindromul Nelson);
- TSH secretante (insuficiență primară tiroidiană netratată – mixe-dem);
- FSH, LH secretante (hipogonadism primar netratat).
- nesecretante (10 – 15%), cromofobe sau craniofaringioame.

c. După criteriul de dimensiuni (stadiile Hardy):

- stadiul I, microadenom sub 10 mm în diametru;
- stadiul II, macroadenom de 10 – 20 mm, intra-, sau, și extrașelar;
- stadiul III, invaziv localizat, cu infiltrarea osului șelar;
- stadiul IV, invaziv difuz, cu distrucția osului șelar.

Tabloul clinic

a. Sindromul funcțional (endocrin) include:

- simptome de hipersecreție hormonală adenomhipofizară: galactoree – pentru PRL, acromegalie, gigantism – pentru STH, boala Cushing – pentru ACTH, melanodermie - pentru MSH (POMC), tireotxicoză - pentru TSH primar crescut și mixedem – la TSH mărit secundar;

- simptome de hiposecreție hormonală hipofizară parțială sau totală datorate compresiunii asupra hipofizei de către adenoamele mari, în special, cromofobe și craniofaringioame, condiționând nanism hipofizar, diabet insipid, sau/și hipofuncții secundare ale glandelor endocrine periferice: hipotiroidie, hipocorticism, hipogonadism;

- *simptome mixte de hiper- și hipofuncție hipofizară*. De exemplu, hipersomatotropism (acromegalie sau gigantism) cu insuficiență gonadotropă sau/și tireotropă.

b. Sindromul tumoral include semne clinice determinate de sediul, volumul tumorii și gradul de compresiune intra- sau/și extrahipofizară:

- *macroadenom intrașelar* care poate genera cefalee frontală, retroorbitală, greață, vomă;
- *expansiune inferioară*, în sinusul sfenoidal: epistaxis, hemoptizii, scurgeri nazale de licvor, meningită;
- *creștere laterală*, spre sinusul cavernos: paralizia nervilor oculomotori III, IV, VI, exoftalmie unilaterală;
- *compresiune superioară*, prehiasmatică: hemianopsie bitemporală, anosmie, tulburări comportamentale, diabet insipid;
- *extindere retrochiasmatică*: hipertensiune intracraniană, modificări hipotalamice, nervoase (afectarea ventriculului III) și de trunchi cerebral: dereglări de temperatură, apetit (obezitate, cașexie), epilepsie.

Investigații imagistice și de laborator:

- *radiografia craniului* cu centrarea șei turcești, tomografia computerizată (TC), rezonanța magnetică nucleară (RMN) confirmă prezența tumorii, sediul, dimensiunile, forma, gradul de invaziune și distrucție locală;
- *ecoscopia, TC, RMN* a glandelor endocrine periferice pun în evidență modificări organice primare sau secundare;
- *dozările serice de hormoni hipofizari, tiroidieni, corticosuprarenali*, precum și *testele de stimulare și inhibiție*, certifică starea funcțională a tumorii, hipofizei și a glandelor endocrine periferice, precizând și diagnosticul;
- *examenul câmpului vizual, al fundului de ochi, ecoencefalografia* și alte metode semnifică compresiunea extrahipofizară.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele patologii:

- *șa turcească constituțional mare*;
- *sindrom de șa vidă*;
- *anevrism carotidian*;
- *chisturi arahnoidiene sau dermoide*;
- *tumori craniene cu modificări secundare în șaua turcească (gliom, meningiom)*;

- craniofaringiom;
- hiper- sau hiposecreții de hormoni hipofizari și/sau ai altor glande endocrine.

Evoluție

Lentă, dar persistentă în majoritatea cazurilor. Tratamentul adecvat al tumorilor sub 2 cm în multe cazuri este eficient. În cazurile cu evoluție persistentă, cu compresiuni și distrucții evidente, apar complicații neurooftalmice, metabolice, hipopituitarism, diabet insipid, infarct și ictus intra- sau extrahipofizar.

Tratament

Obiective și metode de realizare

Înlăturarea tumorii are scop preventiv (evitarea complicațiilor mecanice și hormonale) și curativ (eliminarea cauzei care produce dezechilibrul hormonal și tulburările mecanice). Se practică două metode de abordare a tumorii hipofizare:

- *abordul transsfenoidal, rinoseptal, microchirurgical* include incizie sublabială cu decolarea mucoasei septale, rezecția porțiunii inferioare a cloazonului nazal, ablația rostrului sfenoidal, rezecția durei mater, înlăturarea tumorii prin polul său inferior. Este indicat în adenoamele mari, intrahipofizare, care se dezvoltă în sinus. Riscurile sunt limitate, metoda fiind preferată și eficientă în 80% din cazuri. Poate genera rinoree și sindrom de șa turcească vidă;
- *abordul transfrontal, intracranian* include deschiderea cavității cranienne prin volet frontal, a scizurii Sylvius, vizualizarea regiunii optochiasmatică și abordarea tumorii prin polul său anterosuperior. Este indicat în tumorile hipofizare cu dezvoltare suprașelară și în craniofaringioame. În circa 40% de cazuri apar complicații: hematom, edem cerebral, lezarea formațiunilor vecine, diabet insipid, tulburări neurologice.

Distrugerea celulelor tumorale se obține folosind iradiieri externe sau interne cu următoarele metode:

- *radioterapie convențională, clasică*, cea mai frecvent practică. Se folosește o sursă de Rx de înaltă energie îndreptată spre hipofiză din 3-5 câmpuri, care se schimbă zilnic (frontal, 2 temporale, occipital sau 2 maxilozigomatice). Se începe cu o doză mică (25 – 50 r în zi), care se crește progresiv până la 200 r zilnic. Aceasta se menține până la atingerea dozei sumare eficiente (5000 – 7000 r) în funcție de excesul hormonal produs de tumoare;

- *telegamaterapia* cu Co 60, caracterizată printr-un răspuns tardiv de peste 3 ani și hipopituitarism frecvent;
- *radioterapie supravoltată* cu accelerator liniar, betatron (800 – 1000 Kw);
- *radioterapie neconvențională* cu particule grele (nuclee de Helium);
- *radioterapie interstițială* cu plasare de sursă radiantă - Au 198, Itrium 90, în hipofiză.

Indicațiile radioterapiei: tumori hipofizare cu volum moderat, hormonal-secretante, cu evoluție progresivă, nereceptive la tratamentul medicamentos administrat, sau/și cu recidive după adenomectomia hipofizară.

Mai sensibile la tratament sunt adenoamele acidofile și bazofile, puțin sensibile, cromofobe și prolactinoamele.

Contraindicații: tumori voluminoase, cu expansiune intracraniană, cu tulburări oculare grave.

Complicații: epilarea părului din zona câmpului radiat după doza de 3000 r, reversibilă spontan după 2 – 3 luni de la încetarea iradierii. Edemul și staza papilară, lezarea tractului optic, a nervului oculomotor comun, arterita cerebrală radică, necroza hipofizară și cerebrală. Aceste complicații apar în caz dacă nu este respectată regula de a se începe terapia cu doze mici, crescute progresiv, repartiția defectuoasă a iradierii, volumul mare al tumorii.

Radioterapia distruge, în special, celulele cu rată mare de proliferare, tumorale, oprind astfel progresia tumorală, micșorând volumul ei și restabilind funcția hipofizară.

Blocarea secreției tumorale este eficientă prin faptul că acționează selectiv pe receptorii neurohormonali ai celulelor secretante de tropi, inhibând secreția hormonilor hipofizari corespunzători. Astfel:

- *derivații ergolinici (bromcriptina, bromergonul, parlodelul)* stimulează receptorii dopaminergici (PIF) ai celulelor prolactinice, blocând sinteza de prolactină;
- *somatostatina (minisomatostatina, osteotid)* blochează receptorii celulelor somatotrope;
- *ciproheptadina* antagonizează serotonina și histamina, inhibând celulele corticotrope.

Terapia medicamentoasă este indicată în tumorile secretante, înainte și după tratamentul chirurgical și cu iradiere. Nu se recomandă în timpul radioterapiei, deoarece scade sensibilitatea celulelor tumorale la iradiere.

Corectarea tulburărilor hormonale secundare este recomandată în cazurile cu insuficiențe secundare ale glandelor hipofizodependente și constă în administrarea hormonilor glandelor respective: pentru tiroidă – hormoni tiroidieni, pentru corticosuprarenale – hormoni glucocorticosteroizi, pentru testicule – testosteron, pentru ovare – estrogeni și progestine. Astfel, se înlătură dereglările de metabolism și se restabilește feed-back-ul spre hipotalamus și hipofiză.

Anularea edemului și a stazei intra- și extrahipofizare se obține la administrarea spironolactonei (*verospiron, uracton* sau *triampur*), soluției de *magneziu sulfat* de 25% 10 ml și a *eufilinei* de 2,4% 10 ml intravenos, lent. Cu ajutorul acestei medicații se diminuează cefaleea, greața, voma, vertijul, dereglările de vedere, uneori reactive la terapia radicală, conservatoare, chirurgicală.

Dispensarizarea. Pe parcursul primului an se recomandă consult periodic fiecare 3 luni. În anul 2 – fiecare 6 luni, cu efectuarea de investigații hormonale și imagistice. În cazul evoluției favorabile a bolii, controalele se vor efectua fiecare 6-12 luni.

Prognosticul. Prognosticul este favorabil, cu excepția tumorilor mari cu distrucții intra- și extrahipofizare pronunțate. În ceea ce privește restabilirea completă a sănătății și a capacității de muncă, prognosticul este rezervat, majoritatea bolnavilor fiind invalizi.

Prolactina (PRL)

Structura biochimică. Prolactina este un hormon polipeptidic format din 198 de aminoacizi legați într-un lanț asemănător ca structură și acțiune cu GH (16% din aminoacizi comuni) și cu CS – somatotropina corionică (13% din aminoacizi comuni). PRL umană are cele mai multe secvențe comune cu cele de porc și de berbec (respectiv 73% și 60% de omologare).

Sediul sintezei. Prolactina se sintetizează în celulele lactotrofe, acidofile, diseminate rar, în întreaga adenohipofiză, în special la bărbat.

Secreția PRL este episodică cu rata secreției de cca 400μg/24h. La 1-2 ore de la adormire, indiferent de perioada zilei, secreția de prolactină crește.

La nou-născut nivelul PRL este crescut, scade în primele luni de viață și e ușor crescut la fete în perioada pubertară.

La femei PRL înregistrează valori mai ridicate în faza luteică, în sarcină (din cauza nivelului mult crescut al estrogenilor), în postpartum (ca urmare

a stimulării mameloanelor prin supt), apoi scade până la valori normale la 6 luni de la naștere, lactația putând fi menținută la supt.

Eliberarea PRL și TRH-ului este stimulată de estrogeni, serotonină, hipoglicemie, somn, efortul fizic, actul sexual, stres. L-DOPA, agonistii dopaminergici și antagoniștii serotoninei, hiperglicemia, glucocorticoizii, hormonii tiroidieni blochează secreția serotoninei.

Concentrația serică a prolactinei la femeile negravidă este de 16-20 ng/ml (200 – 400 Mu/ml), iar la bărbați și copiii prepuberi aceste valori sunt mai mici. Timpul de înjumătățire a PRL este de 20-30 minute.

Efectele biologice ale prolactinei se exercită direct asupra țesuturilor țintă, nefiind mediate.

Împreună cu estrogenii, progesteronul, steroizii suprarenali, GH, insulina, prolactina contribuie la dezvoltarea normală a glandei mamare, inducerea și menținerea secreției lactate.

PRL stimulează procesele anabolice din organism, inclusiv și sinteza proteinelor și a altor compuși din lapte, preîntâmpină pierderile de Na^+ și apă. Este hormon luteotrop prin menținerea corpului galben, a sintezei de progesteron și a colesterolului.

PRL inhibă secreția de GRH, FSH, LH și acțiunea lor la nivel gonadic.

Controlul secreției de PRL este asigurat în mare măsură de PIF (Dopamină) și mai puțin de PRH, TRH și mecanismul serotoninergic, inclusiv iritarea mamelonului cu scăderea DOPA, creșterea PRH și a PRL. Un rol de stimulare au și estrogenii, care în sarcină duc la proliferarea și multiplicarea celulelor lactotrofe.

A fost depistată și reglarea neurogenă (de exemplu, la stres) și prin mecanism feed-back scurt (prolactina majorată crește dopamina).

Receptorii pentru PRL sunt localizați preponderent la nivel mamar și gonadic.

Metabolismul. 75% din PRL se inactivează în ficat și 25% – în rinichi.

Sindromul hiperprolactinic

Sindromul hiperprolactinic întrunește patologiiile din afara perioadei de sarcină și alăptare, caracterizate de creșterea evidentă a PRL, lactație persistentă și, în majoritatea cazurilor, dismenoree.

Sinonime – sindromul galactoree-amenoree, sindromul lactației persistente cu dismenoree, sindromul Chiari-Frommel, prolactinom.

Scurt istoric. Sindromul hiperprolactinic a fost definit pentru prima dată de către *Hipocrate* din Cos, în cartea "Aforisme – V", aforismul 39 "Dacă la o femeie care nici însărcinată nu e și nici nu a născut, apare lactație, atunci menstrele ei pot înceta". În 1855 *Chiari*, iar peste câțiva ani și *Frommel*, au descris pentru prima dată sindromul galactoree-amenoree postpartum cu tulburări psihotice și malnutriție. În 1932 *Argonz del Castilio* a descris sindromul la femei care nu au fost însărcinate, dar cu gonadotrofine absente și estrogeni scăzuți. În 1954 *Forbbest* și *Albright* descriu prolactinomia cu lactoree-amenoree.

Frecvența. 0,1 – 0,2% dintre femei suferă de prolactinom. La bărbați apare de 3 – 4 ori mai rar. Peste 40% dintre adenoamele hipofizare sunt prolactinoame. Sindromul hiperprolactinic e prezent la 2 – 3% dintre femei.

Cauzele hiperprolactinemiilor patologice

I. Afecțiuni hipotalamice:

- procese infiltrative – histiocitoza X, sarcoidoză;
- boli inflamatorii – encefalite;
- tumori primare (craniofaringiom, meningiom, astrocitom, tuberculom, pinealom) și secundare (metastaze);
- traumatisme craniocerebrale;
- afecțiuni vasculare: infarctizări, embolisme;
- postiradiere.

II. Leziuni ale tijei hipotalamohipofizare:

- secțiuni (chirurgicale, traumatice);
- compresii exercitate de tumori ale regiunii hipotalamo-hipofizare;
- afecțiuni vasculare.

III. Leziuni hipofizare:

- tumori hipofizare hipersecretante de prolactină (micro- sau macroadenoame);
- tumori mixte (secretante de prolactină și ACTH, rareori de GH și TSH);
- hiperplazia celulelor lactotrofe (în afara sarcinii);
- șa turcească vidă.

IV. Medicamentoase:

- psihotrope (fenotiazine – *clorpromazină*, *butirofenone*, *surpiride*, *pimozine*);
- antihipertensive (*rezerpina*, *alfa-metildopa*);
- antiemetice (*metaclopramide*, *dorperidon*);

- antihistaminice – blocați-H₂ receptori (*cimetidin*);
- opiacee și opioide (*morfină, metadonă*);
- hormoni (*estrogeni, contraceptive orale, TRH*);
- inhibitori de monoaminoxidaze;
- digitale, amfetamine, vit D, izoniazidă.

V. Producție ectopică de prolactină:

- neoplasm renal;
- neoplasm bronhogenic;
- tumori ale tractului digestiv.

VI. Boli endocrine:

- hipotiroidism primar;
- boala Addison;
- carcinomul adrenal feminizant;
- carcinomul testicular;
- sindromul ovarelor polichistice;
- pubertatea precoce;
- sindromul olfactogenital;
- hipoglicemia.

VII. Boli cronice:

- insuficiența renală cronică;
- insuficiența hepatică.

VIII. Leziuni iritative ale peretelui toracic:

- inflamații, mastite, herpes Zoster, pleurezie;
- traumatisme, stimulare mecanică a sânilor, mamelonului;
- arsuri.

IX. Prin mecanism neuroendocrin:

- efort fizic;
- stres prelungit;
- leziuni vaginale, uterine, sterilet.

X. Hiperprolactinemie idiopatică:

- fără modificări organice, uneori cu hipercalcemie.

Patogenie

Hiperprolactinemiile funcționale de lungă durată (luni, ani) deseori conduc la scăderea sintezei de prolactostatină și/sau la creșterea prolactoliberinei – motiv de hiperplazie lactotrofă și formare de micro- sau ma-

croadenom hipofizar. Unii autori afirmă că microadenomul este un adenom aparte prin complexul enzimatic diferit de cel al macroadenomului, este mai rezistent la tratament și nu e un pro- sau macroprolactinom.

La nivel hipotalamic, are loc alterarea eliberării pulsatile de GH-RH, determinând hipogonadism hipogonadotrop.

La nivel suprașelar – îngustarea câmpului vizual, anosmie, diabet insipid, hipertensiune intracraniană.

La nivel hipofizar – scade secreția pulsatilă de LH și FSH și peak-ul preovulator de LH, determinând amenoree, anovulație, sterilitate (hipogonadism secundar).

Uneori, ca urmare a compresiunii, scade nivelul seric de TSH, ACTH, generând insuficiența secundară tiroidiană și corticosuprarenală cu simptomatologia corespunzătoare.

La nivel corticosuprarenal poate devia steroidogeneza spre formare de androgeni și generare de hirsutism.

La nivel gonadic – inhibă feed-back-ul pozitiv estrogenic și steroidogeneza la femeie, scade testosteronul, spermatogeneza la bărbat (scade libidoul, potența, induce infertilitate).

Tabloul clinic se compune din următoarele sindroame și modificări de geneză diferită.

La femei:

- sindromul mamar: galactoree spontană sau provocată cu aspect lăcșos până la înțos, în afara sarcinii sau a alăptării, mai des bilaterală, deseori însoțită de senzație de tensiune în sâni;
- sindromul gonadic: oligobradimenoree, spaniomenoree, amenoree, oare polichistice virilizante, sterilitate secundară (90% cazuri) prin anularea procesului de selectare, creștere și maturare a foliculului Graaf, cu anovulație, involuția tractului genital, cu vagin și uter hipoplazic, diminuarea libidoului cu depresie, anxietate (hipoestrogenism secundar indus);
- alte modificări endocrine și de metabolism: uneori osteopenie, retenție hidrică cu pastozitate, hirsutism, acnee, hiperpigmentare, anabolism proteic, efect antilipolitic, diabetogen.

La bărbați:

- sindromul mamar: uneori ginecomastie, rareori galactoree de hiperestrogenemie relativă sau absolută generată și nu de hiperprolactinemie;

- sindromul gonadic: tulburări ale dinamicii sexuale (diminuarea libidoului, erecției, ejaculării, orgasmului, impotență), condiționate de scăderea secreției de testosteron, reducerea spermatogenezei (oligo-, azoospermie, infertilitate), prin inhibiția gonadotropilor.

La copii și adolescenți:

- retardare pubertară cu amenoree primară fără galactoree, indusă de scăderea estrogenilor de către prolactina crescută.

În prolactinoamele mari, indiferent de vârstă și sex, pot fi prezente:

- sindromul tumoral hipofizar cu greață, vomă, cefalee, vertij, tulburări de vedere;
- sindromul de insuficiență hipofizară parțială sau totală cu hipogonadism, hipotiroidie, hipocorticism secundare.

Evoluție

Lentă, progresivă, uneori cu recidive sau remisie spontană prin necroza adenomului hipofizar la unele gravide.

Complicații

neuro-oftalmice:

- hemianopsie bitemporală progresivă până la orbire;
- leziunea nervilor cranieni III, IV, VI;
- hipertensiune intracraniană însoțită de cefalee, vărsături incoerente, edem papilar, rinoree cu licvor, dereglări de temperatură, de apetit, de somn, epilepsie temporală;
- ruperea chistului sau hemoragie acută intra- sau suprașelară.

În cazurile cu compresii și distrucții intrahipofizare pronunțate se poate înregistra *insuficiență secundară corticosuprarenală, tiroidiană, gonadală.*

Investigații de laborator și imagistice

Valorile prolactinei serice sunt crescute în majoritatea cazurilor. Creșterea moderată este caracteristică pentru formele idiopatice, funcționale.

Nivelul seric peste 100 ng/ml (normal 5 – 20 la femei și sub 10 ng/ml la bărbat) confirmă prolactinomul, de regulă, fiind direct proporțional cu dimensiunea tumorii.

Testul de stimulare cu TRH, i.v. 200-400 mkg, pune în evidență creșterea moderată sau nulă a prolactinei la 30 și 60 min de la injectare în cazurile cu prolactinom, pe când la prolactina de bază normală are loc o creștere explozivă a acesteia.

Evoluția hiperprolactinemiei nu este direct proporțională cu cea clinică. Astfel, în unele cazuri de galactoree-amenoree (în special după naștere), prolactina poate fi normală sau subnormală, alteori hiperprolactinemia nu se manifestă simptomatologic.

Testul de inhibiție (frenaj) cu L-DOPA (500 mg per os cu dozări ale prolactinei peste 30,60,120,180 min) este negativ în caz de prolactinom voluminos, hipersecretant (în mod normal scade prolactina cu mai mult de 50% din valoarea de bază).

FSH, LH, estrogenii, progesteronele uneori și ACTH scad progresiv, în timp ce STH și TSH pot fi creșuți sau scăzuți.

Radiografia craniului cu centrarea șei turcești, TC, RMN pot confirma prolactinoamele și urmări extinderea lor.

Diagnosticul diferențial se face cu hiperprolactinemiile patologice (vezi cauzele) și fiziologice din perioada pubertară, faza luteală, sarcină, alăptare, somn, stres, act sexual, efort fizic.

Tratamentul

Obiective și metodele de realizare

- **Normalizarea nivelului prolactinei serice** poate fi obținută prin:
 - Creșterea producției sau acțiunii dopaminei (DOPA), stimulând astfel PIF, care va inhiba secreția de prolactină;
 - Creșterea producției de DOPA prin L-DOPA (precursor al DOPA), 2-3 g/zi;
 - Accelerarea eliberării de DOPA din terminațiile nervoase specifice – amantadina.
- **Stimularea receptorilor dopaminergici lactotrofi**, inhibarea sintezei și excreției PRL:
 - *Bromocriptina (bromergon, parlodel, previdel)* extrasă din secara cornută. Efectul antiprolactinic este pozitiv în toate formele de hiperprolactinemie, medicația fiind de elecție.

Tratamentul se începe cu doze mici de 1,25 mg, administrate la cină, care se cresc fiecare 3-7 zile cu câte 1,25 mg, administrate și la prânz, la dejun, până se ajunge la 5-10 mg/zi care se mențin timp de 4-24 luni, apoi se anulează treptat în 1-3 luni. În doze de 10-50 mg/zi are efect citolitic și citonecrotic direct proporțional cu dimensiunile și activitatea tumorii. Uneori apar efecte secundare: cefalee, vertij, greață, vomă, hipotensiune

sistolică (prin activarea receptorilor de dopamină din SNC), congestie nazală (blocarea receptorilor alfa adrenergici), constipații, somnolență, astenie, tulburări psihice, care dispar la încetinirea tempoului de creștere a dozelor și la administrarea *spironolactonei*, soluției de sulfat de magneziu, eufilină. O dată cu normalizarea secreției de prolactină se restabilește funcția ovariană, fiind posibilă și sarcina.

Efectul bromocriptinei este sporit de inhibitorii receptorilor estrogenici (*tamonefril*).

- *Piridoxina (B-6)* are efect benefic în hiperprolactinemiile modeste, netumorale;
- Fiind mai puțin active, se utilizează rar: pergolidele (cabergolina) cu acțiune lungă, 20-30mg de 2 ori pe săptămână; *lizuridele* 0,2-1,6 mg/zi; *lergotrilul* – 6 mg/zi; *peritolul* 6-12 mg/zi, *ciproheptadina* 2 – 30 mg/zi.

- **Distrucția celulelor tumorale** prin radioterapie este recomandată în alternare cu tratamentul conservativ și cel chirurgical în caz de ineficiență a tratamentelor medicamentoase sau la recidivarea tumorii. Se abordează hipofiza din 3-5 câmpuri cu 5000-7000 r la cura de tratament (vezi tratamentul tumorilor hipofizare). Radioterapia în prolactinom este mai puțin eficientă decât în alte tumori adenohipofizare ținând cont de sensibilitatea scăzută a celulelor lactotrofe la iradiere.

- **Înlăturarea tumorii** pe cale chirurgicală se aplică în prolactinoamele mai puțin sensibile la bromocriptină. Metoda de elecție este adenomectomia prin abord transsfenoidal. În cazurile cu macroadenoame, semne de distrucție șelară cu compresiune pronunțată progresivă, este nevoie de adenomectomie transfrontală, urmată deseori de recidive și complicații pe parcursul primilor 10 ani (vezi tratamentul tumorilor hipofizare).

- **Îndepărtarea factorului etiologic:** medicamentelor administrate, patologiilor asociate cu creșterea prolactinei (vezi cauzele hiperprolactinemiei).

- **Corectarea insuficienței adenohipofizare induse.** Se administrează hormoni tiroidieni în caz de hipotiroidie; *corticosteroizi* – în hipocorticism; *estrogeni-progestine* – în hipogonadism; *adiuretin, adiurecrină* în diabet insipid.

Dispensarizare

Se va consulta endocrinologul fiecare 3-6 luni, neurologul, oftalmologul, ginecologul. Fiecare 12 luni se va face craniografia, dozarea hormonală, examenul câmpului vizual, al uterului, ovarelor.

Prognostic. În majoritatea cazurilor, prognosticul este favorabil, capacitatea de muncă și sănătatea se restabilesc cu dispariția simptomelor clinice, micșorarea volumului tumoral, restabilirea fertilității.

În macroadenoame, în special maligne, prognosticul este nefavorabil, decesul poate surveni din cauza comei, hemoragiilor hipotalamo-hipofizare, compresiunii centrilor hipotalamici.

Profilaxie

- administrarea atentă, de scurtă durată, a medicamentelor care cresc prolactina;
- investigarea și tratamentul precoce al bolnavilor cu galactoree și dereglări de ciclu menstrual;
- tratamentul adecvat de corecție și substituție hormonală a patologiilor endocrine și neendocrine cu predispoziție de creștere a prolactinei;
- dispensarizarea pentru tratament și evitarea complicațiilor.

4.1. Sindromul adipozo-genital

Definiție. Sindrom hipotalamic caracterizat de obezitate și hipogonadism.

Sinonime. Distrofia adipozo-genitală, sindromul Babinski-Fröhlich.

Istoric. Primele descrieri datează cu 1889 (Pehcrant), 1900 (Babinski), 1901 (Fröhlich).

Frecvența este crescută la băieții de 6 - 7 ani, în special de 10 - 13 ani, posibil datorită și diagnosticării mai ușoare decât la fete.

Etiologie: infecții intrauterine, traumatism cerebral la naștere și în copilărie, tumori, tromboze, embolii, hemoragii cerebrale, infecții acute (virotice, scarlatina etc.) și cronice (tuberculoza, lues). Deseori e imposibil de a stabili cauza bolii.

Patogenia include afectarea nucleelor hipotalamice, paraventriculare și ventromediale cu creșterea apetitului și masei corporale. Afectarea părții mediobazale a hipotalamusului, precum și obezitatea, scad secreția gonadotropinei, condiționând retardarea sexuală. Uneori apare insuficiența tiroidiană și corticosuprarenală.

Tabloul clinic. Obezitate uniformă, în special pe față, trunchi, bazin, coapse, ginecomastie falsă. Pielea fină, uneori se văd vasele sanguine. Crește apetitul. Semne sexuale primare și secundare slab pronunțate:

la băieți – testicule mici, uneori criptorhidie, penis infantil ascuns în cuta grăsoasă abdominală, pilozitate dificilă de tip feminin, deseori lipsește pe față, vocea subțire;

la fete – deseori par mai în vârstă, lipsește sexualizarea secundară, pilozitatea axilopubiană scăzută, amenoree primară, organe genitale externe și interne slab dezvoltate;

la adulți – regresivitatea caracterelor sexuale secundare, diminuarea funcției genitale, obezitate progresivă.

Modificări condiționate de factorul etiologic – tumoare, hemoragie, traumatism cerebral, cefalee, vertij, greață, diabet insipid, modificări neurovegetative.

Modificări din partea organelor interne apar peste câțiva ani: dispnee, hipertensiune arterială, dischinezie biliară, constipații etc.

Diagnosticul pozitiv include: anamneza cu concretizarea factorului etiologic, manifestările clinice enumerate, examenul radiologic, tomografic, RMN a creierului cu depistarea posibilei hipertensiuni intracraniene, tumori hipotalamo-hipofizare ș. a.; examenul de laborator cu frecvente hipoglicemii matinale și creșteri nesemnificative ale acestora în testul de toleranță cu glucoză, metabolism bazal scăzut, hormoni sexuali și metabolici scăzuți ș. a.

Diagnosticul diferențial se face cu alte sindroame hipotalamice cu obezitate:

- **sindromul Lawrence-Moon-Bardel-Biedl** cauzat de aberațiile cromozomiale și caracterizat de obezitate, hipogonadism, dereglări de creștere și vicii congenitale: debilitate, retinită pigmentară apoi orbire, sindactilie, polidactilie;
- **obezitate constituțional-alimentară** cu repartizare uniformă a țesutului lipidic, hipogonadismul lipsește sau este slab pronunțat, efect terapeutic mai bun și prognostic mai favorabil;
- **sindromul Barraker-Simmonds** apare mai des la femeile tinere (dar în general rar), caracterizat de obezitatea bazinului și a membrelor inferioare cu normo- sau hipotrofia părții superioare a corpului. Pot fi prezente simptome neurovegetative, hipertensive, vestibulare,

diabet insipid, zaharat, hipoglicemii spontane, amenoree, sindrom hiperhidropexic;

- **sindromul Dercum** – mai des întâlnit la femei în perioada climacterică cu obezitate, caracterizat de lipomatoză generalizată – noduli lipidici subcutanați, dureroși cu prurit, hiperemie. Uneori – dereglări neurotice, astenie, hipogonadism. Rareori, masa corporală normală;
- **sindromul Morganii** – Stuart – Moreli – mai des la femeile de peste 40 ani, pilozitate de tip masculin, hipertensiune arterială, dismenoree, îngroșarea lamelei interne osoase frontale, uneori: hiperhidroză craniană, cefalee, dispnee, diabet zaharat, adenoame tiroidiene, paratiroidiene, suprarenale;
- **sindromul Prader-Willi** cu obezitate, hipogonadism, hiperfagie, diabet zaharat, retardare intelectuală congenitală;
 - **bazofilism pubertar** sau **juvenil** condiționat de hiperstimulare cu hiperplazia celulelor bazofile LH, FSH, ACTH și STH, după amigdalectomie, reumatism. Apare la 9-15 ani și 16- 20 ani, mai des la fete cu obezitate de tip feminin, deseori dermatoze, piele marmorie, strii roze, creștere și maturizare sexuală accelerată, hipertensiune arterială cu angiopatii, cefalee, scăderea memoriei.

Tratamentul

Obiective și metode de realizare

Înlăturarea factorului etiologic:

- în caz de tumoare – ablație chirurgicală, radioterapie.
- în meningite, encefalite ș.a. – antiinflamatoare.

Terapia obezității:

- **dieta 8** (după Pevzner), cu scăderea aportului caloric alimentar, mese frecvente din alimente permise;
- **combaterea senzației de foame** cu alimente sau derivați bogați în celuloză, anorexigene (*fepranon*, *dezopimon* cu acțiuni adverse: depresie sau iritabilitate, aritmii, hipertensiune arterială, insomnii, dependență);
- **diminuarea absorbției intestinale** cu *normoponderol*, *magneziu sulfat*, *sorbit*, *xilit*;
- **atenuarea excitabilității pancreatice** prin excluderea dulciurilor, reducerea consumului de hidrocarbonați, mese cu orar fix;
- **deshidratare ușoară** cu diuretice, *spironolactonă* și analogii ei, mai rar *furosemida*, *hipotiazid* cu preparate de potasiu.

Înlăturarea hipogonadismului. *Gonadotropină corionică (profazi)*, câte 500-1500 UA, i/m, la 2-3 zile, în total 10 - 15 injecții, la necesitate repetate peste 3 - 6 luni.

Mai târziu, în perioada pubertară, postpubertară - *testosteron propionat* 1-5%, 1ml, i/m, peste 2 - 3 zile, sau *metiltestosteron* 5 - 10 mg, 2 - 3 ori/zi, sublingual.

La fete și femei, după vârsta de 10-12 ani se administrează 15-20 zile estrogeni (*microfolin, foliculin, sinestrol*) și 8-10 zile progestine (*pregnin, progesteron*).

Medicația hormonală de substituție include: la insuficiență tiroidiană - *L-tiroxină, triiodtironină, tireocomb, tireotom*; la insuficiență corticosuprarenală - *prednisolon, dexametazon, DOXA*; la insuficiența de vasopresină (diabet insipid) - *adiuretin, adiurecrin, pituitrin* ș.a.

4.2. Sindromul secreției inadecvate de ADH

Definiție - sindrom determinat de secreția exagerată de vasopresină, care se manifestă prin retenția lichidului în organism și lipsa setei.

Sinonime - sindrom *Parhon*, sindrom hiperhidropexic, hipervasopresionism, antidiabet insipid.

Istoric. În anul 1933 Parhon a informat despre antidiabetul insipid idiopatic cu oligurie, lipsa setei și cu edeme. În 1957 W.B.Schwartz și F.Bartter au descris sindromul legat de hipersecreția primară, inadecvată, nefiziologică de ADH.

Etiologie

Sindromul secreției inadecvate de ADH are o origine destul de variată care poate fi:

- *hipotalamică*: leziuni cerebrale traumatice, inflamatorii, tumorale, viscerale, metabolice;
- *tumorală*: cancer bronhopulmonar, intestinal, pancreatic, hemangioame, neuroblastom, cancer de prostată, timom, limfom, compresiuni pe vena cavă inferioară;
- *viscerală* (somatică): pulmonară (tuberculoză, embolii, abcese pulmonare, pneumonii, bronșite obstructive), cardiovasculară, renală cu potențarea ADH-lui.
- *idiopatică*, cu afectarea primară a hipofizei;

- *iatrogenă*: după rezecția hipofizară (peste 1-2 săptămâni), după tratamentul diabetului insipid, la administrarea de vincristin, dihidroergocriptin, nicotin, clopropamidă, pulbere de retrohipofiză;

Factori declanșatori: gripă, neuroinfecție, sarcină, naștere, avort, expunerea la soare, stres.

Patogenie

Consecințele excesului de vasopresină sunt: hiperhidratarea, hiperosmolaritatea serică, hiponatriemia prin diluție care scade setea, migrația sodiului și a apei în celule (de aceea, în majoritatea cazurilor, lipsesc edemele), hipernatriuria și hiperosmolaritatea urinară, determinată posibil de scăderea sintezei de aldosteron și de factorul natriuretic atrial la hipervolemie, generând scăderea reabsorbției tubulare de potasiu, scăderea secreției de mineralocorticoizi și a filtrației glomerulare cu blocarea setei, intoxicație cu apă.

Tabloul clinic

Pot fi înregistrate oliguria (sub 300ml/24h) permanentă, sau periodică (în sindromul Parhon), creșterea masei corporale. Rareori - edeme neînsemnate, iar la adenom hipofizar cu ACTH crescut – hiperpigmentare și hipercorticism.

Hipervolemia generează intoxicație cu apă, edem cerebral cu iepuizarea rezervelor cerebrale de electroliți și aminoacizi, instalarea celor mai importante simptome:

- astenie fizică persistentă în repaus, pronunțată la efort;
- anorexie profundă pentru alimente și lichide, grețuri, vomă, constipații;
- apatie sau iritabilitate, dezorientare, dereglarea somnului, scăderea reflexelor tendinoase, cefalee, hipotermie, reflexe patologice - la Na seric 110-120mEq/l; stupoare, areflexie, paralizie pseudobulbară – la Na seric 100 -110mEq/l; comă prin intoxicație cu apă și deces în cca 50% cazuri – la Na seric sub 100mEq/l.

Investigații de laborator

Valori crescute de ADH în ser, hipoaldosteronemie, hiponatriemie, hipocloremie, normo- sau hipokaliemie, hipoosmolaritate serică, scăderea hematocritului, a proteinelor și a osmolarității plasmatice, a creatininei și a ureei serice. Crește excreția sodiului și osmolaritatea urinei.

Clearance-ul apei libere este constant negativ.

Proba cu restricție hidrică (700 ml/zi) ameliorează datele clinice și de laborator.

Proba încărcării cu lichide (15 – 20 ml/kilocorp) a restricției saline și administrarea diureticelor accentuează hiponatriemia și intoxicarea cu apă.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele patologii: hepatice, renale, cardiace, insuficiența corticosuprarenală, hipercorticism, hipotiroidie, hiperaldosteronism secundar indus de administrarea incorectă a diureticelor, pseudohiponatriemie, întâlnită în hiperproteinemie și la administrarea manitolului, hiponatriemie asociată cu hipocaliemie, intoxicarea cu apă ca urmare a polidipsiei psihogene.

Este dificilă diferențierea cu sindromul edemelor idiopatice, întâlnit mai des la femeile în vârstă de 20 - 50 ani, generat de modificări neuro-endocrine și hemodinamice cu dezechilibrare hidrosalină, caracterizat de edeme generalizate sau locale pe față, gambe, uneori premenstruale, ortostatice sau emoționale de stress, cu semne icterice, vegeto-vasculare, cicluri menstruale ovulatorii, sete.

Tratamentul

Obiective și metode de realizare

Înlăturarea factorului etiologic: a tumorii (chirurgical sau radioterapie), a urmărilor traumatismului și infecțiilor cerebrale, administrarea unor medicamente care cresc secreția de ADH.

Înlăturarea semnelor de exces de ADH:

- restricție hidrică până la 700 ml/24h;
- forțarea diurezei cu *furosemid*;
- corticoterapie, pentru a crește filtrația glomerulară și a coreja hiponatriemia;
- carbonat de litiu, 500-1000 mg/zi, pentru blocarea receptorilor vasopresinei;
- *demeclociclina (declomicin)*, 0.6-1.2 gr/zi, pentru provocarea diabetului insipid nefrogen, reversibil;
- derivat de fenition, pentru a inhiba eliberarea de vasopresină;
- administrarea de soluții saline hipertonică și a preparatelor de potasiu, pentru restabilirea echilibrului hidrosalin;
- *bromocriptina*, uneori eficientă în edemele idiopatice.

Prognosticul

Depinde de factorul etiologic și este nefavorabil, în special în distrujeciile hipotalamo-hipofizare și intoxicațiile grave cu apă.

Profilaxia

Este dificilă din cauza polietietologiei sindromului și include: înlăturarea precoce a factorului etiologic și limitarea lichidelor.

4.3. Sindromul de hipofiză izolată

Definiție. Este o patologie determinată de lezarea tijeii hipofizare cu scăderea sau lipsa efectului liberinelor, statinelor hipofizare și a vasopresinei.

Etiologie

Iatrogen, datorat secțiunii vaselor porto-hipofizare și a tractului supra-optic. Uneori apare exoftalmie progresantă malignă, tumori metastazante endocrino-dependente, tumori suprașelare.

Patogenie

Factorul etiologic blochează stimulinele și/sau inhibinele hipotalamice la nivelul adenohipofizei cu lipsa sau scăderea vasopresinei în neurohipofiză.

Tabloul clinic

- prezența factorului etiologic, care poate genera sindromul;
- semne clinice de insuficiență adenohipofizară totală sau subtotală;
- galactoree, deseori dismenoree;
- diabet insipid cu diferit grad de manifestare;
- scăderea vederii, auzului.

Diagnosticul de laborator și instrumental

- ACTH, LH, FSH, TSH, STH, scăzuți;
- PRL serică crescută;
- densitatea urinară sub 1010 g/l;
- probe la realizing hormoni cu răspuns bun;
- radiografia, CT, RMN craniană – modificări intra-, supraselare;
- examen oftalmologic – îngustarea câmpului vizual.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele patologii:

- insuficiența hipofizară primară de tip sindrom Simonds (cașexie hipofizară);
- sindromul Sheehan (necroza hipofizară postpartum) caracterizat de ACTH, STH, FSH, LH serici scăzuți, PRL scăzută și răspuns la RH deficitar;
- Macroprolactinomul, cu PRL serică, de regulă, peste 200ng/ml.

Tratamentul

Obiective și metode de realizare

Înlăturarea cauzei - a tumorii chirurgical sau prin radioterapie.

Substituția deficitului hormonal:

- prin administrarea de *prednisolon*, *DOCA*, *tiroxină*, *triiodtironină*, hormoni sexuali (*testosteron*, *estrogeni*, *progistine*), *adiuretin*, *adiurecrin* ș.a.

Blocarea hiperprolactinemiei:

- cu *bromocriptină*, *bromergon*, *parlodel*, care duce la dispariția galactoreei, dar nu asigură un ciclu menstrual normal, deoarece la hipofiză nu ajunge Gn-RH.

Prognosticul

La înlăturarea factorului etiologic, poate fi restabilită legătura hipotalamus – hipofiză cu o oarecare ameliorare a activității hipofizare, de aceea prognosticul pentru viață deseori este favorabil; pentru restabilirea sănătății și a capacității de muncă – nefavorabil, cu invalidizarea bolnavului.

4.4. Craniofaringiomul

Definiție. Este o tumoare disgenetică, disembrioplastică, formată din resturile celulelor scuamoase embrionare după migrarea craniană a pungii Rathke, formând hipofiza.

Frecvența: 5 – 10% dintre tumorile intracraniene la copii, dar e depistată în 40% de cazuri la vârsta de 15 – 40 ani. La adulți apare mai rar.

Sediul: suprașelar - în 70 - 80%, supraintrașelar – 10 - 15%, intrașelar – în 10 - 15% de cazuri.

Structură

De regulă, este bine incapsulată, cu structură chistică sau solidă, multiloculară și frecvent calcificată. Mai des e benignă, dar poartă caractere evolutive maligne, comprimând hipotalamusul, ventriculul III, hiasma optică, hipofiza.

Tabloul clinic

- semne de hipertensiune intracraniană generate de hidrocefalee (cefalee, greață, vome, vertij, edem papilar);
- modificări de câmp vizual cu sindrom de chiasmă optică (la 65%);
- întârzierea vârstei osoase sau hipotrofie staturală, nanism armonic;

- hipogonadism sau pubertate tardivă (la 60%);
- diabet insipid (la 30%);
- insuficiență tiotropă și/sau corticotropă (la 30%);
- exces sau deficit ponderal hipotalamic (la 20%);
- insuficiență tiroidiană sau corticosuprarenală secundare (la 20%);
- la adult: hipogonadism secundar cu amenoree-galactoree, infertilitate
 - la femei și tulburări de dinamică sexuală – la bărbați.

Investigații imagistice și de laborator

- radiografia, CT, RMN cu adenom-chist, calcificări supra-, sau intrașelare;
- examen oftalmologic cu explorarea fundului de ochi (edem papilar, decolare);
- câmpimetrie, cu evidențierea hemianopsiilor;
- nivelul seric al hormonilor tropici și periferici deseori scăzut, etc.

Tratamentul

Obiective și metode de realizare

Înlăturarea cauzei include excizia chirurgicală a tumorii pe cale transfrontală (de elecție) și asocierea radioterapiei convenționale supravoltată postoperatorie, relativ rezistentă. Sunt frecvente complicațiile postoperatorii – diabet insipid, disfuncție hipotalamo-hipofizară, lezuni de chiasmă optică, recidiva tumorii.

Corectarea insuficienței hipofizare cu tratament de substituție: *hormoni tiroidieni, corticosteroizi, gonadotropi, sexuali, adiuretină, adiurecrină.*

Stimularea creșterii și maturizării sexuale cu somatotropină, coriogonină.

Evoluția deseori lentă, persistentă, cu compresioni mari suprașelare și sindrom tumoral evident, uneori cu recidive postterapeutice. Se impun investigații imagistice și hormonale fiecare 6 - 12 luni.

Prognostic favorabil pentru viață în cazul tumorilor cu diametru până la 3 cm. În tumori mai mari, cu evoluție persistentă, recidive, insuficiență hipofizară globală, prognosticul este rezervat.

4.5. Sindromul de șa turcească goală

Definiție. Este o formă nozologică cu spațiu subarahnoidal, intrașelar lărgit, într-o șa turcească, de regulă, mărită.

Istoric. În 1951 C. Busch, pentru prima dată a diferențiat șeaua turcească parțial goală, întâlnită la autopsii, de insuficiența diafragmului șelar.

Frecvența este de 20-30% cazuri de șua turcească mărită, în special la femei.

Etiopatogenia

Incluce insuficiența diafragmului șelar, îngroșarea durei mater din acoarișul șeii turcești, formând un arahnoidocel, care ocupă o parte din hipofiză, restul fiind ocupat de licvorul subarahnoidian, care apasă, deformează hipofiza și șaua turcească.

Clasificare

- primar: generat, de regulă, de incompetența congenitală a diafragmului șelar;
- secundar: după intervenție chirurgicală, radioterapie hipofizară, la infarct de hipofiză (postpartum, hipertonii intracraniene, hidrocefalee, tumori suprașelare cu hemoragii, compresiune de chiasmă și aspirația, tumorii intrașelare (PRL sau GH) în creștere sau în involuție, uneori cu lezarea capsulei intrahipofizare).

Tabloul clinic

- în debut, semnele clinice lipsesc;
- obezitate, în 70% de cazuri;
- cefalee, în 70% de cazuri cu diferit grad de intensitate;
- tulburări de vedere (hemianopsie bitemporală, edem papilar);
- rinoree, întâlnită rar, datorată ruperii în partea inferioară a șeii turcești cu pulsări de licvor (se recomandă tamponada șeii turcești cu mușchi);
- semne de insuficiență sau hipersecreție de hormoni hipofizari: STH, ACTH, PRL.

Diagnosticul pozitiv

- anamneză și semnele clinice;
- radiografia, TC, RMN a creierului - contur șelar dublu cu delimitare intrahipofizară, șaua mărită, uneori deformată, demineralizată, simetrică în proiecția frontală, șa închisă, mărirea dimensiunii verticale;
- modificări în secreția de hormoni hipofizari bazali, deseori crește prolactina.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele patologii:

- tumorile hipofizare evolutive;
- adenoame hipofizare recidivante;
- craniofaringiomul.

Prezența șeii turcești vide nu exclude prezența tumorii hipofizare.

Tratamentul

Se recomandă înlăturarea arahnoidocelului. Este indicat, în special, atunci când apar tulburări de vedere, rinoree și alte manifestări clinice pronunțate.

Profilaxia include preîntâmpinarea traumelor, infecțiilor, inclusiv intrauterine, a trombozelor, tumorilor creierului și a hipofizei.

Prognosticul

Depinde de gradul compresiunii hipofizare, asocierea distrucției șelare și gradul de insuficiență adenohipofizară și a glandelor endocrine periferice.

4.6. Sindromul Nelson

Definiție. Acest sindrom include adenomul hipofizar secretant de ACTH, care apare după adrenalectomia bilaterală fără iradierea hipofizei și e caracterizat de insuficiența corticosuprarenală și hiperpigmentarea tegumentelor.

Istoric. A fost descris pentru prima dată de către Nelson în 1958.

Frecvența: 20-30% din cazuri, după 2-5 ani de la suprarenalectomia bilaterală.

Etiopatogenie. După adrenalectomia bilaterală, crește progresiv ACTH-ul seric, condiționat de hiperplazia hipofizei, urmată de micro- și macrotropinom (în 90% din cazuri cromofob, benign, dependent de hipotalamus). Are loc hiperpigmentarea pielii și a mucoasei - rezultat al prezenței în molecula de ACTH a radicalilor de aminoacizi așezați în aceeași ordine ca și în molecula de α -MSH. Surplusul de ACTH, în lipsa hipercorticismului, determină activarea lipolizei, hipoglicemia. Uneori scade memoria, deviază comportamentul și reflexele.

Din cauza stimulării cu ACTH a celulelor gonadale steroidosecretante, pot apare tumori testiculare, paratesticulare, paraovariene cu virilism.

Tabloul clinic

- hiperpigmentarea tegumentelor și a mucoaselor cu evoluție treptat persistentă, la început a cicatricelor, plicilor de flexiune a zonelor normal pigmentate și a mucoaselor, până la hiperpigmentație generalizată și foarte intensă.
- crize de insuficiență corticosuprarenală, cu creștere a tensiunii arteriale, uneori cu tablou clinic de abdomen acut, înlăturate ușor la administrarea hidrocortizonului, dezoxicorticosteronului sau a analogilor;

- simptome clinice ale sindromului tumoral hipofizar de diferită intensitate.

Diagnosticul pozitiv

- confirmarea adenomectomiei bilaterale din ultimii 2 – 5 ani;
- apariția și agravarea semnelor clinice menționate;
- confirmarea adenomului hipofizar cu/sau fără simptome neurooftalmologice;
- creșterea evidentă de ACTH-lui seric, în special dimineața și noaptea, peste 200pg/ml, pe fondalul cortizolului, uneori și a altor hormoni trofici scăzuți.

Tratamentul

Obiective și metode de realizare

Compensarea insuficienței corticosuprarenale și inhibiția secreției de corticotrop releasing factor prin feed-back-ul negativ, cu tratament permanent glucocorticoid (hidrocortizon, dexametazon, prednizolon).

Unii autori recomandă în regim de urgență radioterapia fosei hipofizare.

Blocarea stimulării celulelor corticotrope de către corticoliberină prin administrare simultană de ciproheptadină (*peractin sau peritol*);

- scăderea secreției de ACTH prin administrarea *bromocriptinei*;
- distrugerea celulelor tumorale prin radioterapia fosei hipofizare;
- înlăturarea sindromului tumoral prin adenomectomie, recomandată la distruccii mari, invazive, intra- și suprașelare cu tulburări neurooftalmologice pronunțate.

Profilaxia include tratamentul eficient al bolii și sindromului Cushing, dispensarizarea după adrenalectomie cu administrarea precoce a corticosteroidilor.

BOALA IŢENKO-CUSHING

Boala Iţenko-Cushing este o patologie hipotalamo-hipofizară cu hipersecreţie de ACTH şi hiperstimulare morfofuncţională a corticosuprarenalelor.

Scurt istoric. În 1924 neurologul rus *N. M. Iţenko* a descris pentru prima dată tabloul clinic al bolii determinate de lezarea centrilor hipotalamici. În 1932, chirurgul american *Harvey Cushing*, primul a descris sindromul numit "bazofilism hipofizar", condiţionat de adenom hipofizar.

Frecvenţa bolii este de 70% la adulţi şi 20 - 30% la copiii cu hipercorticism de etiologie endogenă. În cca 80% de cazuri sunt prezente microadenoame intraşelare, bazofil-cromofobe sau bazofile.

Etiopatogenia

Comoziile cerebrale, neuroinfecţiile, traumatismul psihic, intoxicaţiile, sarcina, naşterea afectează hipotalamusul (în special nucleele paraventriculare şi supraoptice), scad activitatea dopaminergică de inhibiţie, urmată de hipertonia şi autonomia centrilor secretanţi de CRF, STH, prolactină, FSH, LH, TSH. Se formează adenom hipofizar autonom al celulelor corticotrope, rezultat al afectării primare a hipotalamusului.

Restabilirea ritmului secretor de ACTH şi cortizol după adenomectomia hipofizară la majoritatea bolnavilor confirmă ipoteza afectării primare a hipofizei. Consecinţa secreţiei excesive de ACTH este modificarea morfofuncţională a corticosuprarenalelor: hiperplazia difuz adenomatoasă, în special a zonei fasciculate cu secreţie exagerată de glucocorticoizi, care generează hipercorticism.

Deregările hipotalamo-hipofizo-suprarenale se asociază deseori cu scăderea STH, FSH, LH, TSH şi creşterea prolactinei serice.

Afectarea mecanismelor centrale de reglare a tonusului vascular, hipersecreţia cortico- şi mineralocorticosuprarenală, modificările în sistemul renin-angiotensină duc la instalarea hipertensiunii arteriale.

Modificările de metabolism

Metabolismul proteic. Predomină catabolismul proteic manifestat prin:

- hipo-, atrofie musculară cu miopatie proximală;

- descompunerea proteinelor osoase cu osteoporoză, hipercalciurie, litiază renală;

- catabolismul peretelui vascular cu fragilitate vasculară, hemoragii;

- descompunerea proteinelor din piele cu verjeturi roșii-violacee.

Metabolismul glucidic. Crește glicemia prin următoarele mecanisme:

- creșterea absorbției de glucoză la nivel intestinal;

- blocarea trecerii glucozei în celulă prin inhibarea hexochinazei;

- stimularea neoglucoogenezei hepatice și activarea glucozo-6 fosfatazei;

- scăderea utilizării tisulare de glucoză în ciclul Krebs;

- epuizarea treptată a pancreasului endocrin cu instalarea diabetului zaharat.

Metabolismul lipidic:

- descompunerea lipidelor de la extremități și redistribuția lor centripetă, posibil ca urmare a afectării nervilor periferici;

- hipercolesterolemie, generată de ateroscleroză.

Metabolismul hidrosalin. Prin efectul mineralocorticoid are loc:

- retenție de sodiu și apă cu hipertensiune arterială;

- degenerație vasculară de tip sclerotic;

- hipokaliemie cu astenie;

- alcaloză metabolică cu edeme.

Modificări de imunitate: limfocitopenie, eozinopenie, neutrofilie, scăderea rezistenței la infecții, a răspunsului febril și capacității de regenerare a plăgilor.

Modificări hematopoietice: crește eritropoieza, factorii coagulării V și VIII, protrombina, determinând tromboze și tromboembolii.

Clasificarea

După gradul de manifestare: ușoară, de gravitate medie, gravă.

După evoluție: progresantă (rapidă, în câteva luni, întâlnită mai frecvent în formele tumorale) și torpidă (cu evoluție lentă, în formele hiperplazice).

Tabloul clinic

A. Semne clinice de leziune hipotalamo-hipofizară: cefalee, greață, vertij, vome, tulburări de vedere, gust, miros, auz, memorie, psihice, comportamentale.

B. Modificări determinate de hipercorticim (metabolice, la distanță):

- *Adipozitate centripetă:* facies rotunjit "de lună plină"; gât gros, cilindric, pare scurtat; torace globulos, cu reliefuri osoase șterse;

- adipozitate locală în proiecția vertebrei VII cervicale (“gibozitate climacterică”, “ceafă de bizon”, “cocoașă de dromader”); abdomen voluminos, “de batracian”, cu strat adipos ferm, nu face pliuri; membrele subțiri cu gropi în șold și în centura scapulară.
- *Tegumentele* subțiri, uscate, cu striuri roșii-purpurii (catabolism proteic) situate preponderent pe flancurile abdomenului, sâni, părțile mediale ale brațelor, coapselor, adâncite la pipăit, mai intense colorate, mai late și mai difuz răspândite o dată cu agravarea bolii, și invers, mai pale și mai mici – la tratament eficient. Deseori pielea are nuanță marmorie, cu acnee, pete echimotice, furuncule, seboree, tulburări trofice, uneori hiperpigmentare, acrocianoză, hiperemia obrazilor în formă de fluture.
 - *Pilozitatea* rareori se intensifică la bărbați, iar la femei poartă caractere bărbătești, cu fire de păr de culoare închisă, groase, ondulate, deseori alopeție.
 - *Unghiile* subțiri cu modificări trofice, deseori cu infecții sau micoze.
 - *Tulburări osteoarticulare* – rezultat al osteoporozei generalizate: dureri osoase, modificări de curbură și lungime a coloanei vertebrale, scădere în înălțime, tasări și fracturi ale vertebrelor, osteoporoză, alte fracturi osoase cu refacere lentă și cu pseudoarticulații.
 - *Modificări musculare*: hipo-, atrofie musculară, preponderent a membrelor, toracelui, care împreună cu redistribuția adiposă realizează aspectul “cartof pe scobitori”. Forța musculară diminuată, astenie fizică.
 - *Tulburări pulmonare* – consecințe ale reactivității scăzute: bronșite, pneumonii, tuberculoză cu caverne, hemoptizii.
 - *Tulburări vasculare*: echimoze, peteșii, gingivoragii, epistaxis, hemoptizii, tromboflebite, hematurii, melene, uneori fatale.
 - *Modificări cardiace*: deseori suflu cardiac la apex și aortă, tahiaritmii, hipertensiune arterială sistolică și diastolică, crize de angor pectoral, accidente vasculare, insuficiență cardiacă.
 - *Tulburări digestive*: uneori hepatite, gastrite erozive, ulcere gastroduodenale cu hemoragii, melenă.
 - *Modificări renale*: litiază renală, eliminare de calculi, colici renale, uneori hematurie, infecții renale, sepsis, nefroscleroză.

- *Tulburări neuro-psihiice*: neurite, radiculite, modificări de sensibilitate, scade puterea de concentrare, atenția, memoria, intelectul, labilitate emoțională, anxietate, depresie, euforie, suicid, stări maniacale și epileptice.

- *Modificări endocrine*:

tiroida – hipotiroidie, deseori ușoară, cu tegumente uscate, aspre, descuamate.

paratiroidale – parestezii, excitabilitate, ca urmare a pierderii de calciu.

pancreasul – uneori diabet zaharat steroid, în primii ani cu rezervă pancreatică, apoi cu epuizarea pancreasului endocrin.

gonadele: la femei – oligospaniomenoree până la amenoree, sterilitate secundară, diminuarea libidoului, hipertrofia clitorisului, hipotrofia uterului, ovarelor, sânilor, hipervascularizare și fragilitate vasculară vulvo-vaginală.

la bărbat – scade libidoul, potența, erecția, ejacularea, hipotrofia testiculelor, scade spermatogeneza, ginecomastia, rărirea părului facial.

Diagnostic de laborator

Se pune în evidență:

- eritrocitoză, leucocitoză neutrofilă pe contul limfocito- și eozinopeniei;

- crește fibrinogenul, colesterolul, Na, Cl și scade P, K seric (osteoporoza).

Hormonii serici:

- crește concentrația serică de ACTH, cortizol, testosteron și a metabolitilor – 17 – OHCS și 17 – KS, uneori și PRL. Poate fi scăzut nivelul de FSH, LH, TSH, STH;

EKG - semne de hipokaliemie – PQ scurtat, QT alungit, QRS de amplitudine crescută, segmentul ST subdenivelat, T aplatizat sau negativ, unda U - vizibilă.

Investigații imagistice

Radiografia craniului cu centrarea șeii turcești, TC, RMN deseori pun în evidență lărgirea intrării șelare, balonarea, deformarea, osteoporoza șeii.

Ecoscopia, pneumosuprarenografia, TC, RMN pot decela hiperplazia bilaterală a suprarenalelor, uneori adenomatoasă.

Radiografia oaselor certifică osteoporoză, fracturi consolidate dificil cu pseudoarticulații.

Testul cu dexametazon. Se administrează câte 2 mg fiecare 6 ore pe parcursul a 2 zile. În boala Ițenko-Cushing scade excreția de 17 – OHCS și 17 – KS cu peste 50%, iar în sindromul Cushing aceasta rămâne neschimbată.

Diagnosticul diferențial se face cu:

- sindromul Cushing;
- secreția ectopică de ACTH în tumorile bronhopulmonare, mai rar timice, gastrice, pancreatice, medulare, tiroidiene, feocromocitom;
- bazofilism juvenil;
- diabetul hipertensivilor;
- hipercorticismul indus de supradozare de corticosteroizi și adrenocorticotropină;
- hipercorticismul funcțional (obezitate, sportivi, sarcină, etilism);
- psihoză, depresie, anorexia nervoasă.

Tratamentul

Obiective și metode de realizare

Blocarea hipertoniiei hipotalamo-hipofizare prin terapie neuromodulatorie:

- *ciproheptadină* (*peritol*, *periacin*), tablete a câte 4 mg, blochează secreția de CRF și receptorii serotoninici, inhibând secreția de ACTH. Se începe tratamentul cu 12 mg/zi, crescând doza treptat timp de 2 săptămâni până la 24 mg/zi, menținându-se uneori și până la 5 ani;
- *bromocriptină*. Este eficientă în cazurile însoțite și de hiperprolactinemie (vezi tratamentul sindromului hiperprolactinic);
- *rezerpină*, 1 mg/zi. Asigură supresia hipotalamo-hipofizară și scade tensiunea arterială.

Anularea sindromului tumoral și endocrinofuncțional hipofizar prin:

- *adenomectomie*, preponderent transsfenoidală, deoarece predomină microadenoamele intrahipofizare. Ablația este dificilă (adenomul nu este încapsulat), cu posibilă insuficiență hipofizară, diabet insipid, recidive;
- *radioterapia* este o metodă de distrucție des recomandată, date fiind dimensiunile mici ale adenoamelor ACTH secretante. Se aplică metoda și dozele menționate la tratamentul adenoamelor hipofizare, alternând iradierea cu terapia medicamentoasă. Unii autori preferă protonoterapia într-o ședință unică, cu repetarea ei în 90% cazuri la 12 luni.

Abolirea hiperfuncției corticosuprarenale este recomandată bolnavilor cu forme grave, persistente ale catabolismului proteic, osteoporozei și hipertensiunii arteriale:

- *suprarenalectomia* subtotală, combinată. Se înlătură suprarenala mai mare și mai deformată, apoi, la necesitate, peste o lună și mai mult, se înlătură o parte din a doua suprarenală. Astfel, se evită insuficiența corticosuprarenală brutală.

Prevenirea instalării sindromului Nelson se realizează prin utilizarea radioterapiei hipofizare peste o lună de la adrenalectomie.

Distrugerea chimică a corticosuprarenalelor poate fi recomandată până la și după adrenalectomie și se obține prin administrare de:

- *lysodren (mitotan, hioditan, orimiten)*, tablete a 500 mg, cu doza de atac de 8 – 10 g/zi, urmată de doza de întreținere de 3 – 5 g/zi pentru câțiva ani.

Blocarea biosintezei hormonilor CSR prin anularea efectelor unor enzime:

- *cytadren*, câte 250 mg – 2 g/zi;
- *metryapon (metopiron)*, câte 250 mg – 1,5 g/zi;
- *ketoconazol (nizoral)*, 400 mg/zi.

Blocarea receptorilor steroizi:

- *mefipriston (RU-486)*, antagonistul receptorilor de progesteron, glucocorticoizi.

Înlăturarea tulburărilor de metabolism se poate obține prin administrare de:

- *timalin, T-activin*, la scăderea imunității;
- *retabolil*, 0,5 g, i.m., repetate peste 14 zile, stimulează anabolismul proteic;
- *spironolactonă (verospiron)*, 50 – 100 mg, scade hipertensiunea intracraniană și alcaloza hipokaliemică;
- *biguanide* (sulfonilureice, insulină – mai rar), în diabetul zaharat steroid;
- *hipotensive, glicozizi cardiaci, antibiotice, ș.a.* – la necesitate.

TIROIDA. AFECȚIUNILE TIROIDIENE (II)

Scurt istoric

Noțiunea de gușă este cunoscută din antichitate. Prima intervenție chirurgicală asupra gușii a fost efectuată în China cu 2800 ani î.e.n. Prezența gușii este semnalată în cărțile sacre ale Indiei cu 2000 de ani î.e.n. Referiri la gușă fac și poetul latin *Calus Valerius Catullus* (anii 87-57 î.e.n), poetul roman *Juvenal* (anii 60-140 e.n.). Unele aspecte ale afecțiunilor tiroidiene au fost immortalizate pe pânzele marilor pictori (Michelangelo Buomarroti, Leonardo da Vinci, Rubens, Dürer etc.). Afecțiunile tiroidiene au fost reflectate și în operele clasicilor universali *Goethe*, *Shakespeare*, *Marco Polo* etc. și ai literaturii române: *Calistrat Hogaș* (“în Munții Neamțului”), *Barbu Delavrancea* (nuvela “Zobie gușatul”), *Ion Creangă* (Amintiri din copilărie) etc.

- 1543 – *Vesalius* descrie glanda tiroidă;
- 1835 – 40 – *Graves*, *Basedow* descriu tabloul clinic al hipertiroidiei;
- 1883 – *Kocher* – pionier în chirurgia tiroidei;
- 1915 – *Kendall* descoperă tiroxina;
- 1940 – 50 *Hertz*, *Hamilton*, *Lawrance* utilizează iodul radioactiv în diagnosticul și tratamentul hipertiroidiei;
- 1953 – *Gross*, *Pitt-Rivers* descoperă triiodtironina;
- 1959 – *Yalow*, *Berson* pun la punct tehnicile de determinare radioimunologică a hormonilor.

Anatomia și fiziologia tiroidei

Dezvoltarea embrională a tiroidei începe în săptămâna a 3-a de sarcină și se încheie în săptămâna a 12-a.

Tiroida este situată pe partea anterioară a traheei, între cartilajul tiroidian și inelele traheiene 5-6. Volumul tiroidian variază în funcție de vârstă și sex, și constituie la adult 18-25 g. Are formă de fluture și constă din doi lobi uniți printr-un istm tiroidian. La 1/3 din subiecți există al treilea lob – piramidal (restul ductului tireoglosus).

Tiroida este învelită de o capsulă conjunctivală, de la care merg în interiorul parenchimului septuri care o împart în fracțiuni mai mici

– *lobuli*. Uneori pot fi identificați lobuli tiroidieni aberanți în regiunea gâtului, cavității bucale etc. Vascularizarea tiroidei este asigurată de arterele tiroidiene superioare și inferioare, iar inervația de sistemul nervos simpatic și parasimpatic. Glanda tiroidă este unul din organele cu cel mai mare debit circulator, care constituie 5ml/g pe minut, depășindu-l pe cel renal de 5-7 ori.

Unitatea funcțională a tiroidei este *foliculul*, o veziculă înconjurată de epiteliu unistratificat (tireociți). În interiorul ei se află o substanță coloidală, numită *tireoglobulină* – o proteină cu o greutate moleculară înaltă. Foliculii inactivi conțin mult coloid, iar cei activi – cantități mici. Forma și dimensiunile foliculilor depind de starea funcțională. Foliculii sunt înconjurați de o rețea densă de capilare, vase limfatice și fibre nervoase.

Hormonii tiroidieni iodați sunt: *tetraiodtironina* ori *tiroxina* (T_4), *triiodtironina* (T_3) și *triiodtironina* “*inversată*” ($r T_3$).

Pe lângă celule foliculare, în tiroidă există și celule parafoliculare – celulele C, care sintetizează calcitonina - hormon implicat în metabolismul fosfo-calcic, antagonist al parathormonului.

Biosinteza hormonilor tiroidieni (HT) presupune:

A. *Sinteza tireoglobulinei*, precursorul hormonilor tiroidieni. Are loc în tireociți. Ulterior ea se supune iodării și trece în lumenul foliculului.

B. *Sinteza hormonilor tiroidieni iodați include următoarele etape:*

1. Captarea iodurii plasmatică în tireocit, ori iodocaptarea tiroidiană. Fiecare individ necesită zilnic 150-200 μg iod, care este obținut din mediul înconjurător sub formă de iodură de sodiu ori potasiu din alimentele de origine animalieră (60%) și vegetală (32%), din apă și aer (câte 4%). Din acest total de iod anorganic, tiroida captează cca 40%, restul fiind eliminat preponderent cu urina. Mecanismul de “sechestrare” a iodului de către tireociți este un proces activ cu o trecere de la o concentrație mai mică spre una mai mare, așa-numita “pomă de iod”, care se datorează, probabil, prezenței unei proteine specifice cu afinitate crescută pentru iod.
2. Procesul de oxidare a iodului anorganic, care necesită intervenția peroxidazei.
3. Organificarea iodurii prin formarea monoiodtirozinei și diiodtirozinei (MIT și DIT). Procesul are ca rezultat fixarea iodului elementar

pe tirozină din molecula de tireoglobulină în poziția 3 și formarea de MIT, ori în poziția 3 și 5 – DIT.

4. Cuplarea iodtirozinelor.

MIT + DIT = triiodtironină (T_3);

DIT + DIT = tetraiodtironină sau tiroxină (T_4).

Toate aceste procese sunt stimulate de hormonul tireotrop adenohipofizar (TSH) și inhibitate de antitirodiencele de sinteză, unele din ele fiind influențate și de elemente halogene (brom, litiu etc.).

Odată sintetizați în tireociți, hormonii tiroidieni sunt depozitați împreună cu tireoglobulina în lumenul foliculului. Secreția hormonilor tiroidieni se produce pe măsura scăderii concentrației lor în ser sub influența TSH care activează proteazele, intervine scindarea și eliberarea hormonilor în ser.

În sânge HT circulă în stare cuplată cu proteinele de transport (globuline, albumine, prealbumine), și doar 0,03 din total – în stare liberă pentru T_3 și 0,3 – pentru T_4 .

Degradarea HT iodată are loc în ficat, rinichi și alte organe prin:

- conjugare: glucuron și sulfoconjugare în ficat;
- deiodare: scindarea în MIT și DIT, utilizați pentru sinteza noilor hormoni și transformarea T_4 în T_3 ;
- dezaminare cu formarea de TRIAC și TETRAC.

Acțiunea biologică a HT

T_3 este de 4 ori mai activ decât T_4 . Concentrația T_4 în plasmă este de 50-60 ori mai mare decât T_3 . Timpul de înjumătățire a T_4 este de 7 - 8 zile, T_3 – o zi. Din totalul de T_3 doar $1/3$ este secretat de tiroidă, restul provine din conversiunea T_4 la periferie, astfel T_3 fiind hormonul activ. Revers T_3 are o acțiune biologică foarte slabă.

Efectele HT în concentrații fiziologice

1. Efect calorigenic. Cresc utilizarea de O_2 și producția de căldură la nivelul majorității țesuturilor. Favorizează adaptarea la frig.
2. Efect permisiv necesar pentru insulină, glucagon, somatotrop și adrenalină. Se realizează prin modificarea afinității receptorilor hormonilor amintiți și influențează:
 - a) ***metabolismul glucidic***. Cresc absorbția intestinală a glucozei și consumul periferic al acesteia. Favorizează de asemenea sinteza hepatică și musculară a glicogenului;

- b) **metabolismul proteic.** Stimulează sintezele proteice, în special a proteinelor enzimatice, intensificând procesele metabolice și cele de creștere;
- c) **metabolismul lipidic.** Crește lipoliza, dar și lipogeneza, scad colesterolul circulant;
- d) **metabolismul mineral.** Intervin în modularea echilibrului fosfocalcic la nivelul scheletului;
- e) **metabolismul vitaminelor.** Favorizează conversiunea carotenuului în vitamina A;
- f) **sinergismul tireo-catecolamic.** Stimulează sinteza, creșterea numărului și afinității receptorilor β - adrenergici pentru catecolamine, majorând efectul lor;

3. Stimulează creșterea, dezvoltarea și maturarea țesuturilor, în special ale celor nervos și osos.

În concentrații exagerate, hormonii tiroidieni intensifică lipoliza, catabolismul proteic, glicogenoliza și glicoliza, cresc calorigeneza ca urmare a intensificării preponderente a proceselor de oxidare și mai puțin de fosforilare oxidativă (formarea ATP). Scindarea ultimelor două procese conduce la formarea excesivă de energie și reducerea acumulării ei, ceea ce duce la eliminarea ei în exterior.

Reglarea funcției tiroidiene se efectuează prin mecanismul feedback dintre hormonii tiroidieni, tiroliberina hipotalamică și TSH-ul adenohipofizar.

Creșterea concentrației sanguine de T_4 și/sau T_3 diminuează prin feedback negativ secreția de tiroliberină și respectiv TSH. Scăderea nivelului T_4 și/sau T_3 în circulație prin feedback pozitiv stimulează secreția lor. De asemenea TSH-ul stimulează hiperplazia și hipertrofia parenchimului tiroidian.

Tiroliberina, paralel cu TSH-ul, sporește și secreția prolactinei. Alt mecanism de reglare a funcției tiroidiene este autoreglarea tiroidiană, care constă în faptul că nivelul crescut al iodului organificat intratiroidian scade sensibilitatea glandei la TSH. În același timp, excesul de iod inhibă sinteza HT și este cunoscut ca "efectul acut Wolff-Chaikoff". Acest efect este de scurtă durată (10-15 zile), fiind urmat de fenomenul "de scăpare" și tiroida nu mai reacționează.

Evaluarea funcției tiroidiene

Metodele clinice de evaluare a funcției tiroidiene sunt inspecția, palparea și uneori auscultația tiroidei și a suprafețelor adiacente.

În statele exsovietice mai persistă următoarea clasificare a gradului de mărire a tiroidei:

gradul I – la inspecție tiroida este invizibilă, se palpează istmul tiroidian;

gradul II – istmul este vizibil, se palpează și ambii lobi;

gradul III – sunt vizibili ambii lobi și istmul tiroidian, intervine o îngroșare moderată a gâtului;

gradul IV – mărirea excesivă a tiroidei cu semne de compresiune a esofagului, traheei, vaselor sanguine ale gâtului;

gradul V – gușa de dimensiuni imense.

Gradele de mărire a tiroidei conform clasificării OMS:

0 – tiroida este invizibilă și nu se palpează;

1 – tiroida se palpează, volumul ei nu depășește falanga terminală a degetului mare de la mâna individului (tiroida palpabilă);

2 – volumul glandei depășește mărimea falangei (tiroida vizibilă).

În occident, volumul tiroidian se determină prin ecografie.

Metodele paraclinice de investigare a tiroidei

Metodele radiologice și radioimunologice constau în utilizarea izotopilor iodului (I^{131} ; I^{125} ; Tc^{99}). Prin metodele radioimunologice se determină nivelul T_4 total, T_3 total, TSH și anticorpii antitiroidieni. Drept marker este utilizat I^{125} cu o perioadă de înjumătățire de 60 zile. În radiologie este utilizat I^{131} cu o perioadă de înjumătățire de 8 zile (pentru determinarea radioiodocaptării și scintigrafiei tiroidiene și tratamentul bolii Graves-Basedow) și Tc^{99} cu o perioadă de semiînjumătățire de 6 ore (pentru scintigrafia tiroidei).

Radioiodocaptarea se determină la intervale de 2, 4 și 24 de ore după administrarea a $3,5 \mu\text{Cu } I^{131}$ și reprezintă: la 2 ore – 10 - 15 %; la 4 ore – 20 - 30% și la 24 ore – 30 - 40%. Rezultatele testului au o importanță relativă, deoarece acestea sunt influențate de deficitul ori excesul de iod etc.

Scintigrafia tiroidiană este indicată doar în cazul prezenței unui sau mai multor noduli pentru a determina gradul de activitate (noduli “reci” ori “fierbinți”).

Pentru determinarea funcției tiroidiene, se mai folosesc probele de stimulare și inhibiție.

Testul de stimulare cu TSH (testul Querido) este folosit pentru diferențierea hipotiroidiei

Testul cu tiroliberină (TRH) vizează stimularea de TSH. Este util în diferențierea hipotiroiziilor secundare de cele terțiare. În boala Graves – răspuns absent (lipsa fenomenului feed-back), în hipotiroiziile primare – răspuns exagerat.

Testul de inhibiție cu T_3 (testul Werner) (frenare cu hormoni tiroidieni – T_3 , 7 zile câte $100\mu\text{g}/\text{zi}$) permite aprecierea integrității feed-back-ului hormonal (pierdut în majoritatea formelor de tireotxicoză). Util în diagnosticul tireotxicozelor, tulburărilor de hormonogeneză, cercetarea gradului de autonomizare a nodulilor tiroidieni.

Ecografia tiroidei permite determinarea volumului ei, depistarea modificărilor nodulare, aprecierea stării funcționale a acesteea etc.

Din alte investigații ale tiroidei menționăm reflexograma achiliană și nivelul colesterolului.

Afecțiunile tiroidiene

În prezent sunt cunoscute următoarele afecțiuni tiroidiene:

1. *Gușa difuză toxică* (boala Graves, boala Basedow, hipertiroidia autoimună).
2. *Adenomul tireotoxic* (boala Plummer).
3. *Gușa multinodulară toxică*.
4. *Hipotiroidia* (primară, secundară, terțiară).
5. *Tiroiditele*:
 - a) acută;
 - b) subacută (de Quervain);
 - c) autoimună (Hashimoto);
 - d) fibroasă (Riedel);
6. *Gușa endemică*.
7. *Gușa sporadică*.
8. *Gușa nodulară*.
9. *Cancerul tiroidian* (folicular, papilar, medular, sarcomul tiroidian).
10. *Ectopia tiroidiană*.

Gușa difuză toxică

(Boala Graves, boala Basedow, hipertiroidia autoimună)

În țările exsovietice este cunoscută sub denumirea de gușă difuză toxică (GDT), iar în occident ca hipertiroidie sau boala Graves. Hipertiroidia este însă o noțiune vastă care include de la cele mai ușoare forme de creștere a funcției tiroidiene, cum ar fi hașitoxicoza, până la cea mai gravă afectare a funcției tiroidei – boala Graves.

GDT trebuie delimitată de tireotxicoză, care reprezintă un sindrom tireotoxic determinat fie de creșterea funcției tiroidei, fie de distrucția parenchimului tiroidian ori aport exogen de hormoni tiroidieni. Sindromul tireotoxic însoțește GDT doar până la instalarea eutiroidiei, când semnele clinice ale acestuia sunt suspendate cu antitiroidiene de sinteză și beta-blocați, în timp ce boala ca atare se va vindeca abia peste 1,5 - 2 ani.

Din totalul de hipertiroidii, incidența GDT este de 70 - 90%. Poate fi întâlnită la orice vârstă, mai frecvent între 30 - 50 de ani, preponderent la femei, raportul F/B fiind de 6:1.

GDT este o afecțiune autoimună, cu predispoziție ereditară, determinată de o creștere intensă a funcției tiroidiene și respectiv a concentrației T3 și T4 în ser, manifestată printr-un veritabil "incendiu" metabolic. Afecțiunea este moștenită pe calea autozom-recesivă și autozom-dominantă.

Studiile genetice au demonstrat o frecvență mult mai sporită a GDT la purtătorii genelor HLA - B8, HLA - DR3 și HLA - CW3.

Etiopatogenia

Factorul predispozant este ereditatea, prin care se transmite un deficit al T-supresorilor, care în condiții normale nu permit supraviețuirea clonilor "interziși" ai limfocitelor-T, inhibând proliferarea lor. În cazul deficitului T-supresorilor, clonii limfocitelor-T vor ieși de sub control și vor interacționa cu antigenul specific tiroidian, iar drept urmare, se vor implica în proces limfocitele-B responsabile pentru formarea anticorpilor. Cu aportul nemijlocit al T-helperilor, limfocitele-B și celulele plasmactice sintetizează anticorpi, așa-numitele imunoglobuline tireostimulante, cu apartenență la clasa G. Reacționând cu receptorii tireociților provoacă o acțiune specifică hormonului TSH și în consecință creșterea funcției tiroidiene. Datorită acestei acțiuni, imunoglobulina dată a fost numită LATS (*long-acting thyroid stimulator*), acțiunea

careia durează cca 36 ore, cea a TSH-lui fiind doar de 6 ore. Paralel cu acțiunea stimuloare, complexul antigen-anticorp-complement are proprietăți citotoxice, care duc la distrucția parenchimului tiroidian, eliberarea noilor antigeni, formarea noilor anticorpi, astfel instalându-se cercul vicios: tiroidă-sistemul autoimun, tiroida ieșind de sub controlul hipotalamo-hipofizar.

Nu la toți “moștenitorii” acestui deficit al T-supresorilor se va dezvolta GDT, grație faptului că acest deficit relativ va deveni absolut doar sub influența mai multor factori declanșatori, cum ar fi stresul, infecțiile, traumele cerebrale, insolația, graviditatea etc.

Tabloul clinic

Este polimorf fiind determinat de următorii factori:

1. Creșterea excesivă a secreției de hormoni tiroidieni duce la o “avalanșă” a metabolismului: glicoliză, glicogenoliză, lipoliză și catabolism proteic care conduc la scăderea ponderală cu apetit normal ori crescut, hipotrofie musculară, procese distrofice în organe și sisteme.

2. Excesul de hormoni tiroidieni mărește sensibilitea β -adrenoreceptorilor la catecolamine, concentrația cărora este normală ori scăzută, efectul lor fiind sporit. Clinic se manifestă prin anxietate, nervozitate, excitabilitate, tremor, hiperemotivitate, instabilitate psihomotorie, tahicardie, etc.

3. Hormonii tiroidieni în concentrație mare intensifică masiv termogeneza prin creșterea proceselor de oxidare, fosforilarea oxidativă rămânând practic intactă ori chiar puțin scăzută. Energia formată în exces, neacumulată sub formă de ATP, va fi eliminată în exterior, fapt care duce la senzație de căldură, transpirație, subfebrilitate, termofobie, astenie, slăbiciune musculară etc.

Acuzele în marea lor majoritate revendică sistemul nervos central și aparatul cardiovascular.

Examenul obiectiv

La inspecția generală pot fi observate mișcări necontrolate, uneori haotice, ecolalia, trecerea rapidă de la un subiect la altul, tremorul degetelor mâinilor întinse, uneori ale întregului corp, cu o amplitudă mică, uniformă. Tegumentele pe întregul corp sunt umede, fine, fierbinți, moi, catifelate. La copii și adolescenți falangele pot fi alungite, așa-numita “mâina pianistului”.

Afecțiunile musculare sunt generate de catabolismul proteic intens, care provoacă hipotrofia și atrofia musculară, procese distrofice comune tuturor țesuturilor, deficitul de ATP prin scindarea proceselor de oxidare și fosforilare – fenomenul “foarfecelor”, cunoscute sub denumirea de “miopatie tireotoxică”. În unele cazuri, este confundată cu *myastenia gravis*. Una din formele miasteniei tireotoxice este paralizia periodică, care se manifestă prin imobilizări (“paralizii”) periodice rezultate de epuizarea ori restabilirea rezervelor de ATP.

Din partea *aparaturii respiratorii* se observă o predispoziție la viroze, ca urmare a scăderii imunității, și o tahipnoe determinată de creșterea necesității în oxigen în condițiile „arderii” exagerate.

Aparatul cardiovascular este implicat în proces în cea mai mare parte prin tahicardie (creșterea sensibilității β -adrenoreceptorilor la catecolamine), procese distrofice (catabolismul proteic în miocard) și scindarea proceselor de oxidare și fosforilare cu deficit de ATP. Pe măsura evoluției bolii se intensifică procesele distrofice cu substituție de țesut conjunctiv, dereglarea ritmului cardiac, cel mai frecvent prin fibrilație atrială, dilatarea miogenă și tonogenă a miocardului, creșterea debitului cardiac și tensiunii sistolice, cea diastolică rămânând normală ori scăzută, creșterea tensiunii pulsatile, instalarea insuficienței circulatorii. Acest sindrom poartă denumirea de “cord tireotoxic”.

Manifestările digestive în GDT sunt reprezentate prin apetit crescut, defecație frecventă, hipermotilitate intestinală, uneori icter, ciroză hepatică.

Manifestările renale – oligurie, uneori calculi.

Manifestări endocrine la nivel de:

- a) **hipofiză** – nivelul ACTH-lui este crescut, generând hiperpigmentarea tegumentelor, în special a pleoapelor;
- b) **corticosuprarenale**: Boala Addison poate uneori evolua concomitent cu hipertiroidia (etiologie autoimună). Rezerva funcțională a corticosuprarenalelor este redusă;
- c) **pancreas endocrin**: incidența diabetului zaharat este mai crescută, mai frecvent se asociază cu diabetul de tip 1 (de geneză autoimună);
- d) **gonade**: tulburările de ciclu menstrual și amenoreea sunt mai frecvente. La bărbați se constată uneori diminuarea libidoului și potenței. Fertilitatea scade la ambele sexe. La unii bărbați poate apărea ginecomastia, la femei – galactoreea.

Manifestările din partea sistemului nervos în caz de GDT sunt: irascibilitate, anxietate, neliniște, hiperemotivitate, instabilitate psihomotorie, activitate febrilă, dezordonată, puțin eficientă, coloratură depresivă a poziției, reflexe osteotendinoase hiperkinetice și hipermetrice, neuropatie periferică.

Semnele oculare în GDT, care evoluează fără oftalmopatie tireotoxică (endocrină), sunt slab pronunțate și sunt condiționate de efectul crescut al catecolaminelor și afectării musculaturii oculo-palpebrale.

Se cunosc următoarele semne oculare:

- 1) semnul De Graefe – rețracția exagerată a palpebrei superioare la fixarea privirii asupra unui obiect mișcat de sus în jos (Graefe superior) și de jos în sus (inferior);
- 2) semnul Moebius – deficit de convergență;
- 3) semnul Rosenbach – tremorul pleoapelor închise;
- 4) semnul Kocher – accentuarea rețracției palpebrale la fixarea unui obiect;
- 5) semnul Dalrymple – fanta palpebrală larg deschisă;
- 6) semnul Stelvag – clipit rar;
- 7) semnul Joffroy-Marie – la privirea în sus, mușchiul frontal nu se contractă (cute frontale anihilate ori lipsă);
- 8) semnul Ellinec – hiperpigmentație palpebrală;
- 9) semnul Crauss – luciu exagerat al ochilor.

Se mai determină lacrimație exagerată, senzație de nisip în ochi, fotofobie, asociate în cazurile mai grave, cu oftalmopatie endocrină – diplopie, strabism.

Oftalmopatia endocrină este o afecțiune autoimună de sine stătătoare și reprezintă o alterare complexă a țesuturilor orbitei, însoțită de infiltrație, edem și proliferarea mușchilor retrobulbari și țesutului celuloadipos. Această afecțiune a fost delimitată ca o unitate nozologică separată datorită faptului că are o patogenie specifică și poate evolua de sine stătător, poate însoți, anticipa ori apărea după vindecarea GDT.

La baza patogeniei bolii stă procesul de formare a anticorpilor contra țesutului retrobulbar și mușchilor oculari, care stimulează sinteza glicozaminoglicanilor – substanțe hidrofile. Procesul este însoțit de edem, creșterea masei țesutului orbitei și protruzia bulbilor oculari din interior. Mai frecvent apare la purtătorii de HLA - DR₃.

Forma severă se întâlnește mai ales la bărbați. În normă protruzia bulbilor oculari este de 16 - 19 mm. Se cunosc trei grade de gravitate a bolii: + 3 - 4 mm; + 5 - 7 mm și peste 8 mm față de nivelul normal.

Spre deosebire de semnele oculare din GDT, în oftalmopatia endocrină ele sunt mult mai pronunțate și determinate de protruzia bulbilor oculari din interiorul orbitei.

Mixedemul pretibial, ori dermatopatia, mai frecvent însoțește oftalmopatia autoimună (endocrină). Se afectează tegumentele părții anterioare a gambei, bilateral sau unilateral, intervine îngroșarea, infiltrația pielii, care capătă culoarea "coajei de portocală", cu multiple fire de păr, așa-numita "piele de porc". Afecțiunea este însoțită de prurit și eritem. Histologic se determină o infiltrație masivă cu mucopolizaharide și cantități mari de mucină.

Similar oftalmopatiei endocrine, dermatopatia endocrină apare la 4-20 de săptămâni după tratamentul cu iod radioactiv. Patogenia rămâne puțin cunoscută. Afecțiunea este determinată de prezența unor anticorpi Dig (*dermopathic immunoglobulinis*) care stimulează fibroblaștii din derm, ultimii devenind hiperactivi, producând cantități sporite de colagen și glicozaminoglicani.

Diagnosticul diferențial se face cu distonia neurocirculatorie, cardiopatia ischemică, reumatismul și tuberculoza.

Spre deosebire de GDT, în **distonia neurocirculatorie** scăderea ponderală se datorează inapetenței, tegumentele sunt reci, uscate, se constată transpirație locală (regiunea axilară, palmele), tremor accentuat, neuniform, tahicardie instabilă (la emoții), testele funcționale ale tiroidei normale.

În **cardiopatia ischemică**, cu care se confundă frecvent GDT, în special la bărbați, emotivitatea este scăzută, tegumentele și în special extremitățile sunt reci, funcția tiroidei în limitele normei.

GDT poate fi confundată cu **coreea reumatică**, în special la copii. Semnele distinctive sunt: analiza generală a sângelui, probele reumatice, funcția tiroidiană normală.

Diagnosticul diferențial de **tuberculoză**, în special când focarul nu este identificat, se face în baza caracterului febrei, probei cu aspirină, reacției Mantoux, testelor tiroidiene etc.

Diagnosticul pozitiv are la bază anamneza, datele clinice și paraclinice: caracterul curbei iodocaptării tiroidiene (creșterea rapidă la 2 și 4 ore și micșorarea la 24 ore și în special la 48 de ore), nivelul T_4 și T_3 crescuți,

TSH-ul normal ori scăzut, testul de stimulare cu tireoliberină negativ, testul de inhibiție cu T_3 negativ, ultrasonografia – hipoecogenitate.

De menționat faptul că nivelul crescut de T_3 ori T_4 nu pledează neapărat în favoarea GDT, el poate fi întâlnit în condițiile creșterii sintezei proteinelor de transport (în graviditate, administrarea contraceptivelor orale etc.), la fel și sindromul rezistenței periferice la T_3 și T_4 .

Tireotxicoza are 3 grade de manifestare clinică:

- 1) *gradul I* – simptomatic este slab pronunțat, pulsul sub 100 pe minut, fără dereglarea funcției altor organe;
- 2) *gradul II* – semne clinice evidente, scădere ponderală pronunțată, tahicardie 100 - 120/min, dereglări din partea aparatului digestiv;
- 3) *gradul III* (forma visceropatică și cașectică): deficit ponderal pronunțat, tahicardie peste 120 bătăi/min, fibrilație atrială, afectarea ficatului etc.

Academicianul *Ștefan Milcu* clasifică GDT după patru stadii evolutive succesive:

1. *Stadiul neurogen* cu o tahicardie ușoară, semne clinice care antrenează preponderent SNC.
2. *Stadiul neur-hormonal* cu o tahicardie mai pronunțată, cu deficit ponderal, fără afectarea organelor interne.
3. *Stadiul visceropatic* – tahicardie și deficit ponderal pronunțat, modificări distrofice în majoritatea organelor.
4. *Stadiul cașectic* – stadiul final cu profunde modificări în toate organele, cord tireotoxic, deficit ponderal excesiv (cașexie).

Tratamentul GDT

Obiectivele și metodele de realizare

Tratamentul GDT are drept scop:

1. Anularea producției tiroidiene excesive și suspendarea tireotxicozei.
2. Vindecarea bolii, care poate fi realizată prin:
 - a) tratament medicamentos cu antitiroidiene de sinteză (ATS);
 - b) tratament chirurgical – strumectomie subtotală;
 - c) tratament cu Iod radioactiv I^{131} .

Tratamentul medicamentos (tireoidectomia chimică) se realizează cu ajutorul ATS, care în linii generale reprezintă derivații *imidazolului* (*mercazolil*, *tiamazol*, *metimazol* etc.). Aceste preparate inhibă biosinteza hormonilor tiroidieni la toate etapele, inclusiv și secreția lor, drept urmare

intervine edemațierea foliculilor, distrucția lor și substituirea cu țesut conjunctiv, la etapa finală vindecarea bolii.

Indicații

Orice formă de hipertiroidie până la suspendarea tireotxicozei, inclusiv pregătirea pentru strumectomie subtotală sau radioiodoterapie;

1. Copii, adolescenți, persoane sub 40 de ani în cazul când nu este utilă, posibilă sau dorită tireoidectomia chirurgicală sau izotopică.
2. Hipertiroidie cu gușă mică sau fără gușă.
3. Recidivele de hipertiroidie după strumectomie.
4. Pentru suspendarea tireotxicozei la gravide (de scurtă durată).

Contraindicații

1. Gușă nodulară și polinodulară.
2. Gușă retrosternală, plonjantă.
3. Tiroidă de gradul III și mai mare.
4. Boli de sânge : anemie, leucopenie, trombocitopenie.
5. Gravitate (contraindicație relativă).
6. Lactația.

Inconveniente, reacții adverse, complicații

1. Durata prelungită a tratamentului (18 - 24 luni).
2. Erupții cutanate.
3. Tulburări digestive.
4. Leucopenie, agranulocitoză, anemie aplastică, purpură trombocitopenică.

În tratamentul medicamentos se aplică principiul monoterapiei prin utilizarea următoarelor grupe de preparate:

- 1) *grupa imidazolului*: pentru suspendarea tireotxicozei, doze de 30-40 mg/zi, în continuare doze de susținere de 5-10 mg/zi timp de 1,5-2 ani, până la vindecarea bolii;
- 2) *β-blocantele (anaprilil, propranolol etc.)* în doze individuale, până la obținerea eutiroidiei (suspendarea tireotxicozei);
- 3) *tranchilizantele, neurolepticele etc.*, pentru o scurtă durată de timp și în cazurile strict necesare;
- 4) cure de tratament cu glucocorticoizi în cazuri grave;
- 5) tratament simptomatic în funcție de complicațiile GDT.

Criteriile vindecării. Lipsa recidivelor de tireotxicoză pe parcursul tratamentului (18 -24 luni), micșorarea tiroidei în volum, normalizarea

radioiodocaptării tiroidiene și profilului tiroidian T_3 , T_4 , TSH, testul de stimulare cu tireoliberină pozitiv (restabilirea mecanismului feed-back).

Tratament chirurgical. În GDT se aplică strumectomia subtotală după metoda lui *O.V. Nicolaev*, care constă în separarea tiroidei de capsulă, lăsând uniform pe tot parcursul 1 – 2 mm de țesut, în total 6 - 8g.

Pregătirea preoperatorie constă în suspendarea minuțioasă a tireotoxicozei pentru a evita criza tireotoxică. În cazurile mai grave, se recomandă administrarea glucocorticoizilor în ajunul și în prima zi de operație.

Indicații

1. Tiroida de gradul III și mai mare.
2. Ineficiența tratamentului medicamentos.
3. Reacții adverse în tratamentul cu ATS.
4. Necooperarea pacientului în cadrul tratamentului cu ATS.
5. Suspiciune de malignitate.
6. Sarcină în trimestrul 2 - 3.
7. Femei care alăptează.

Contraindicații relative

1. Recidiva GDT după tratamentul chirurgical.
2. Hipertiroidie cu oftalmopatie endocrină progresivă.
3. Cord tireotoxic decompensat.

Contraindicații absolute

1. Hipertiroidie netratată.
2. Hipertiroidie cu gușă mică sau fără.
3. Vârsta înaintată cu stare generală precară.
4. În prezența sau imediat după boli infecțioase contagioase severe, psihoze.

Complicații

1. Criză tireotoxică.
2. Hipoparatiroidie.
3. Afonie.
4. Hemoragie.
5. Recidiva GDT.
6. Hipotiroidie.

Radioiodoterapia. Este utilizat iodul radioactiv I^{131} cu perioada de înjumătățire de 8 zile care urmează ciclul obișnuit al iodului în sinteza și

eliminarea hormonilor tiroidieni. Puterea de iradiere a I^{131} este furnizată în proporție de 90% de radiațiile β (cu rază scurtă de acțiune: 2,2mm), iar 10% de radiațiile gama (cu traiectorie lungă). Fiind încorporat în tireociți, I^{131} se comportă precum calul de lemn al lui Ulise în cetatea Troia, distrugând parțial țesutul tiroidian, substituindu-l cu țesut conjunctiv și diminuând volumul glandei.

Indicații

1. Hipertiroidie la pacienți trecuți de 40 ani, în special, la vârstnici.
2. Ineficiența tratamentului medicamentos.
3. Hipertiroidie recidivantă după tiroidectomia subtotală.
4. În contraindicațiile pentru tratament chirurgical.
5. Hipertiroidie cu oftalmopatie endocrină progresivă.

Contraindicații

1. Copii, adolescenți, vârsta fertilă.
2. Gravitate.
3. Lactație.
4. Hipertiroidie cu radioiodocaptarea sub 20% la 24h.

Aplicarea radioiodoterapiei poate fi efectuată în regimul dozelor fracționate. Doza I^{131} se calculează în funcție de volumul tiroidei, nivelul radioiodocaptării și gravitatea bolii și constituie, de regulă, 2 - 6 mCu.

Pregătirea preoperatorie constă în suspendarea minuțioasă a tireotoxicozei pentru a evita criza tireotoxice.

Complicații

1. Criză tireotoxică.
2. Tiroidită de iradiere.
3. Recidiva hipertiroidiei.
4. Hipotiroidie tranzitorie.
5. Hipotiroidie permanentă.

Complicații ipotetice:

1. Influența nefastă asupra eredității.
2. Tumori maligne.
3. Boli sanguine.

În cazul recidivei hipertiroidiei, doza de I^{131} poate fi repetată, fiind calculată după aceleași criterii.

Tratamentul oftalmopatiei endocrine. În cazul asocierii cu GDT, se tratează ambele afecțiuni. Oftalmopatia endocrină necesită tratament cu

glucocorticoizi. Există mai multe scheme de tratament. Mai frecvent se aplică următoarea: tratamentul începe cu 60-100mg/zi de *prednisolon* până la obținerea efectului (2-2,5 săptămâni) cu scăderea lentă a dozei (durata e de 1,5-3 luni). Poate fi utilizată și o altă schemă de tratament: prima săptămână 60-65 mg/zi de *prednisolon*, a doua - 50-55 mg/zi, a treia 40-45 mg/zi, a patra 30-35 mg/zi, a cincea 20-25 mg/zi. Următoarele săptămâni doza se micșorează cu 5 mg până la 5 mg/zi (timp de 2,5-3 luni).

Se aplică, de asemenea, tratament pentru deshidratare cu *sulfat de magneziu*, *eufilină*, *diuretice*. În cazurile mai grave - radioterapie la nivelul orbitelor, iar în cele deosebit de grave se recurge la decompresia orbitelor.

Reîncadrarea profesională și socială a bolnavilor cu GDT

Recuperarea capacității de muncă în formele medii de boală prin tratament medicamentos se obține după 8-12 săptămâni, chirurgical după 6-8 săptămâni, iar prin radioterapie în medie după 4-6 luni.

Recuperarea este incompletă la pacienții trecuți de 40 de ani și la cei cu complicații (cord tireotoxic, oftalmopatie endocrină evolutivă) și în cazul sechelelor chirurgicale. La unii pacienți, pensionarea temporară la debutul bolii scurtează durata vindecării și recuperării.

1. Criza tireotoxică

Criza tireotoxică reprezintă o intoxicație acută și masivă cu hormoni tiroidieni de origine endogenă și/sau exogenă, manifestată printr-o stare extremă a tireotxicozei sau "encefalopatia tireotoxică".

Tabloul clinic este dominat de exacerbarea tulburărilor neuropsihice: agitație psihomotorie, halucinații, stări delirante, la care se adaugă hipertermia (41°-42°), accentuarea fenomenelor oculare, tulburărilor digestive, cardiovasculare: tahicardie, fibrilație, hipertensie arterială sistolică cu valori mari, urmată de prăbușire tensională - colaps.

Patogenia crizei este determinată de creșterea masivă a secreției de hormoni tiroidieni, urmată de un "incediu" metabolic, instalarea insuficienței relative suprarenaliene, supraexcitarea sistemului simpatoadrenal etc.

Factorii declanșatori sunt multipli: depistarea tardivă, nevindecarea deplină, pregătirea incompletă pentru intervenția chirurgicală ori radioiodoterapie, tratament incorect cu ATS, stresul, insolatații, infecții intercurrente etc.

Diagnosticul diferențial se face cu toate urgențele medicale manifestate cu semne clinice similare.

Tratamentul are caracter profilactic (măsurii pentru evitarea crizei) și curativ:

- administrarea soluțiilor de *propranolol* 1-2 mg i/v sau 40-80 mg din 6 în 6 ore per os, ori alte antiadrenergice;
- hidrocortizon hemisuccinat 100 mg i/v, prednizolon 30mg din 6 în 6 ore (doza va fi corijată în funcție de starea generală);
- mercazolil 80-100 mg în prima priză, apoi câte 15-20 mg la fiecare 4-6 ore;
- soluție lugol 1ml i/v la 8 ore;
- rehidratarea hidroelectrolitică (sol. de NaCl de 0,9%, glucoză de 5%);
- sedative, digitalice, oxigen, antibiotice, pungi de gheață etc.;
- în cazuri extreme se recurge la dializă, hemodializă, plasmafereză.

Particularitățile evoluției GDT

La copii se determină accelerarea creșterii staturale, întârzierea pubertății cu 1-2 ani. Acești copii “au probleme școlare”, sunt neliniștiți, logoreici, cu labilitate afectivă, activitate dezordonată, deseori crează situații de conflict.

Tiroida, de regulă, este de dimensiuni mai mari, oftalmopatia endocrină se asociază mai rar și are o evoluție benignă, mai rar cardiopatie și criza tireotoxică. Tremorul este mai accentuat și poate fi confundat cu coreea reumatică. Tratamentul de elecție este cel chirurgical (cel medicamentos îndelungat – puțin eficient, iar radioiodoterapia este contraindicată).

La bărbați simptomele subiective sunt mai atenuate comparativ cu femeile, gușa uneori e de dimensiuni mici ori absentă, oftalmopatia se întâlnește mai rar, dar este mult mai severă decât la femei. După gravitatea bolii, predomină formele cu evoluție severă. Adesea bolnavii se tratează fără succes la cardiolog cu ocazia cardiopatiei ischemice.

La gravide. Hipertiroidia în sarcină apare rar. Sarcina în hipertiroidia netratată e rară. Apare mai frecvent la o stare hipertiroidiană sub tratament.

În primul trimestru al gravidității, evoluția hipertiroidiei se agravează, în trimestrul doi – se ameliorează (crește anabolismul proteinelor de transport). Sarcina în hipertiroidie este interzisă, cu unele excepții în formele ușoare. În cazul recidivei tireotxicozei, se recomandă cure scurte de tratament cu *mercazolil* până la obținerea eutiroidiei limită cu hipertiroidia, iar în trimestrul doi este indicată strumectomia subtotală.

În perioada lactației se recomandă strumectomia subtotală ori trecerea copilului la alimentarea artificială și tratament medicamentos.

La vârstnici tabloul clinic adesea este “atipic” sau “frust”. Anomaliile biochimice apărute cu vârsta ar putea explica lipsa parțială de răspuns la excesul de HT din partea unor organe sau sisteme. De aici, absența sau diminuarea intensității unor simptome sau semne caracteristice hipertiroidiei. La 1/3 dintre pacienții vârstnici lipsește hipertonia simpatică, predomină apatia sau depresia, tahicardia nu este exprimată, mai frecvent se atestă fibrilația atrială, insuficiența cardiacă. Tratamentul se face după principiile generale, fiind contraindicate metodele chirurgicale. Prioritate au tratamentul medicamentos și radioiodoterapia.

2. Adenomul tireotoxic (Boala Plummer)

Adenomul tireotoxic reprezintă o stare de hipertiroidie, însoțită de o hipersecreție intensă de hormoni tiroidieni determinată de un adenom tiroidian autonom hiperfuncțional. Raportul femei/bărbați este de 6-8 l, mai frecvent între 40 și 60 de ani. Secreția HT este independentă de TSH. Excesul de hormoni tiroidieni este produs prin mutații ale genei receptorului TSH cu activarea acestuia (în absența ligandului – TSH) și inducerea cascadei de reacții caracteristice receptorilor cuplați cu proteina G.

Tabloul clinic este asemănător cu cel din GDT, excepție prezentând afectarea mult mai severă a aparatului cardiovascular (cord tireotoxic), frecvența mai înaltă a miopatiei și lipsa oftalmopatiei și mixedemului pretibial.

Datele paraclinice înregistrează valori crescute de T_3 și T_4 , și foarte scăzut de TSH (prin feed-back). Scintigrafia tiroidiană pune în evidență un nodul “fierbinte” înconjurat de țesut tiroidian cu captare redusă, ori nevizualizat.

Testele de stimulare cu tireoliberină și de inhibiție cu T_3 sunt negative.

Tratamentul adenomului tireotoxic este chirurgical (enuclearea nodulului). În cazul prezenței contraindicațiilor pentru intervenția chirurgicală, se aplică radioiodterapia (după instalarea eutiroidiei cu ATS și beta-blocante).

3. Gușa multinodulară toxică

Această afecțiune este întâlnită mai frecvent la femeile trecute de 50 ani din zonele endemice, cu guși vechi multinodulare. Gușa comportă atât zone autonomizate hiperfuncționale, cât și zone nefuncționale (noduli “fierbinți” și “reci”).

Patogenia autonomizării nu este pe deplin elucidată. În patogenia “hipertiroidiilor nodulare” intervin o serie de factori, dintre care mai importanți, pe lângă carența iodată și hipersecreția de TSH (în zonele endemice), sunt, probabil, și alți factori, cum ar fi imunoglobulinele tireostimulante (LATS), mutațiile genei receptorului TSH etc.

Tabloul clinic este identic cu cel din adenomul tireotoxic, la fel lipsește oftalmopatia endocrină și mixedemul pretibial. Gușa, de regulă, este multinodulară, cu noduli mari, cu calcificări, fenomene de compresiune etc.

Tratamentul de elecție este cel chirurgical.

AFECȚIUNILE TIROIDIENE (II)

4. Hipotiroidia

Prin hipotiroidie se subînțelege un deficit cronic de HT la nivelul țesuturilor organismului ca urmare a absenței ori insuficienței producției acestora de către tiroidă și care implică scăderea intensității proceselor metabolice și funcțiilor vitale ale organismului. Mai rar hipotiroidia poate fi consecința scăderii fracțiunii libere în urma creșterii proteinelor de transport ori creșterii rezistenței țesuturilor periferice la HT. Pentru forma severă de hipotiroidie se folosește termenul de mixedem.

Clasificarea

1. Hipotiroidia primară:

- A. Congenitală.
- B. Dobândită.

2. Hipotiroidii centrale:

- A. Hipotiroidie secundară (adenohipofizară).
- B. Hipotiroidie terțiară (hipotalamică).

3. Hipotiroidia periferică.

Etiologie

Cauzele hipotiroidiei primare congenitale sunt: disgeneziile, agnezia tiroidiană (aberații cromozomiale, infecții la gravidă, I^{131} în timpul sarcinii etc.), ectopia tiroidiană (tiroida linguală, endotoracică etc., erori de biosinteză a HT la orice etapă, efecte tranzitorii prin trecerea transplacentară de la mamă la făt a iodurii în cantități mari, antitiroidienelor de sinteză, gușogenelor naturale, anticorpilor cu efect blocant al tiroidei etc., prin deficit de iod intrauterin (carența iodată la gravidă) etc.

Cauzele hipotiroidiei primare dobândite sunt: factorul autoimun, dereglarea biosintezei hormonilor tiroidieni, tratament cu ATS, strumectomia, radioiodoterapia, carența iodului în sol (gușa endemică), iradieri (factorul "Cernobâl"), tiroiditele, administrarea îndelungată a iodurilor de Na și K etc.

Cauzele hipotiroidiilor centrale sunt diferite leziuni la nivelul hipofizei ori ale hipotalamusului (traume, tumori, neuroinfecții, hemoragii masive etc.).

Cauzele hipotiroidiei periferice: mutațiile genei responsabile de sinteza receptorilor pentru HT.

Factorul decisiv în instalarea hipotiroidiei este deficitul pronunțat și îndelungat al acțiunii specifice a HT manifestat prin scăderea intensității proceselor oxidative și a termogenezei, alte anomalii metabolice.

Metabolismul proteic: se reduce sinteza și catabolismul proteic. Ca urmare, se reduce masa proteică musculară. Intervin anomalii în sinteza miozinei (scăderea contractilității miocardice).

Metabolismul glucidic: se reduce glicoliza aerobă și termogeneza. Curba hiperglicemiei provocate este aplatizată, normală ori de tip scădere a toleranței la glucoză în funcție de asocierea afectării beta- insulinare.

Metabolismul lipidic. Reducerea catabolismului lipidelor duce la hiperlipidemie, hipercolesterolemie, creșterea trigliceridelor și LDL.

Metabolismul energetic. Scade metabolismul bazal, intervine hipotermia. Consumul de oxigen este redus. Hipometabolismul general generează astenie fizică, intelectulală și sexuală a bolnavului, indiferența față de cele din jur, scăderea memoriei, a spiritului de inițiativă, atenției etc. Somnolența, frilozitatea, intoleranța la frig, bradipneea, bradicardia, scăderea motricității intestinale sunt generate de scăderea tuturor funcțiilor vitale în hipotiroidie.

Metabolismul fosfocalcic. Crește absorbția digestivă a calciului. Bilanțul calcic este pozitiv. Se reduce osteoliza, care determină o creștere a densității osoase. Scad hidroxiprolina și osteocalcina.

Sinteza vitaminelor. Se reduce transformarea carotenului în vitamina A, intervine o hipercarotenemie care colorează tegumentele în galben.

Tabloul clinic

La cele menționate mai sus trebuie adăugat habitusul pacientului. Ca urmare a infiltrației mixedematoase, hipotiroidia poate fi însoțită de o creștere a masei ponderale, însă obezitatea nu este un semn caracteristic.

Mixedematosul este palid, cu pleoapele umflate, privirea stupidă, fața are aspect de "lună plină" cu pomeții obrazilor rumeni, așa-numita "față de clovn" ori "păpușă fardată", pielea îngroșată, uscată, hipercheratoză, vocea îngroșată, unghiile fragile, părul uscat, aspru, fragil, modificări osteo-articulare, etc.

În hipotiroidia primară aceste modificări se explică prin acumularea mucopolizaharidelor intracelular și reținerea lichidului realizat de excesul de TSH. Edemele, fiind de origine intracelulară, nu lasă amprentă la compresiune.

Din partea *aparaturii cardiovasculare* se constată bradicardie, mărirea dimensiunilor cordului, scăderea contractilității miocardului, scăderea vitezei circulației sanguine și volumului de sânge circulant.

Aparatul digestiv prezintă macroglosie, atrofia mucoasei digestive, hipoaciditate, scăderea motricității gastrointestinale, constipații, până la megacolon, urmat de ocluzie intestinală.

Din partea *rinichilor* se constată scăderea filtrației glomerulare, proteinurie moderată.

La nivelul *sistemului endocrin* se înregistrează hipofiză mărită prin hiperplazia tireotropă, șaua turcească se poate balona. Creșterea secreției de tiroliberină duce la hiperprolactinemie (la femei – galactoree, dismenoree, menoragii, sterilitate; la bărbați – tulburări ale dinamicii sexuale până la impotență, alterarea spermatogenezei). Se instalează o insuficiență suprarenală funcțională și reversibilă.

Hipotiroidia primară congenitală este cea mai frecventă boală endocrină la vârsta infantilă. Tabloul clinic este variat. Nou-născutul poate fi post-maturat (peste 42 săptămâni), supraponderal, hipoterm cu edeme periferice, dificultăți de alăptare, icter prelungit etc. Ulterior apar constipația, hernia ombilicală, tegumente hipercarotinice, vocea răgușită etc. Pe măsura înaintării în vârstă, apar noi semne care traduc întârzierea în dezvoltarea psihomotorie. Elementul major este întârzierea creșterii, vârstei osoase, maturării intelectuale și sexuale, se instalează nanismul hipotiroidian dismorfic cu brahischelia segmentului inferior, însoțit de un deficit intelectual până la idiotism.

Hipotiroidia latentă poate evolua sub diferite aspecte: de la forma subclinică cu manifestări ușoare, practic neobservabile, până la absența totală a oricărui semn clinic, fiind pusă în evidență doar prin profilul hormonal tiroidian (T_3 și T_4 normali sau ușor scăzuți, TSH-ul ușor crescut). Aceste investigații se impun obligatoriu tuturor nou-născuților, deoarece dezvoltarea lor în condițiile carenței HT, fie ea cât de ușoară, duce la întârzierea proceselor de maturare a sistemului nervos central. Reieșind din cele expuse, acești copii necesită o reabilitare de la o vârstă cât mai fragedă.

Diagnosticul hipotiroidiei primare se stabilește în baza anamnezei, semnelor clinice, valorilor crescute ale TSH-lui și scăzute ale T_3 și T_4 ,

proba de stimulare cu TSH negativă. Pentru determinarea cauzei, se face examen ultrasonografic, dozarea anticorpilor, etc.

Diagnosticul diferențial. Spre deosebire de hipotiroidia primară, în cea de origine centrală edemele intracelulare sunt absente sau slab pronunțate, TSH-ul scăzut, testul TSH - pozitiv, iar în cea de origine hipotalamică este pozitiv testul cu tiroliberină.

În cazul acromegaliei, pielonefritei cronice, insuficienței renale cronice diagnosticul se confirmă prin dozarea STH-lui, datele radiologice, explorarea funcției renale și tiroidiene.

Tratamentul

Tratamentul hipotiroidiei, indiferent de forma sa clinică, este substitutiv, prin administrarea de HT.

Preparatele:

- a) *l-thyroxina* (pastile de 50 și 100 μg);
- b) *triiodtironina* (pastile 100 μg);
- c) *tireocomb* (T_4 70 μg + T_3 10 μg + KI 150 μg);
- d) *tireotom* (T_4 40 μg + T_3 10 μg);

Tratamentul de selecție este *L-thyroxina* (convertează în T_3). Dozele vor fi adaptate în funcție de severitatea deficitului hormonal, vârsta pacientului și prezența complicațiilor. Inițial se dau doze zilnice de 25 μg, care vor fi majorate treptat de 3-5 ori la intervale de 7-14 zile, în funcție de vârstă și severitatea bolii, până la 50, 100, 150 μg, până ce se atinge starea de eutiroidie. Doza necesară la adult este în medie de 150-200 μg.

Criteriile compensării sunt dispariția semnelor clinice și normalizarea TSH-lui, care se vor instala lent. Drept control pentru modelarea dozei servește frecvența pulsului.

Copiii sunt compensați până la atingerea eutiroidiei limită cu hipertiroidia moderată, cei adulți (fără hipertensiune arterială, ateroscleroză pronunțată) - până la eutiroidie, iar cei vârstnici - până la eutiroidie limită cu hipotiroidia.

La subiecții bătrâni și coronarieni este recomandabilă administrarea concomitentă de β-blocante, coronarodilatatoare etc. Dozele HT vor fi administrate în 2-3 prize, ultima nu mai târziu de ora 15.00.

În hipotiroidia secundară, când e necesară compensarea deficitului și a altor hormoni tropi hipofizari, tratamentul începe cu glucocorticoizi pentru compensarea hipocorticismului, apoi se asociază L-thyroxina.

Coma hipotiroidiană

Coma hipotiroidiană reprezintă una dintre cele mai severe complicații ale hipotiroidiei cu o evoluție fatală în 50% din cazuri. Poate apărea în orice formă de hipotiroidie la pacienții netratați ori compensați insuficient, de obicei, iarna. Alți factori declanșatori sunt: stresurile, infecțiile, traumele, hemoragiile, hipoglicemiile, etc. Se caracterizează prin astenie progresivă, hipotermie (30-36°C, uneori până la 24°C), stupoare, hipoventilație, comă și moarte. Mai frecvent apare la vârstnici în hipotiroidia primară. ECG - bradicardie, microvoltaj. TSH crescut, T_3 , T_4 scăzut, hiponatriemie, hipoglicemie.

Tratamentul

1. Administrarea dozelor adecvate de HT. T_4 300-500 μg i/v (7 μg la kg) sau T_3 20-40 μg i/v la 6h, apoi T_4 75-100 $\mu\text{g}/\text{zi}$.
2. *Hidrocortizon hemisuccinat* 125 μg din 6 în 6 ore sau *prednisolon*.
3. Oxigenoterapie.
4. Reîncalzirea progresivă.
5. Corectarea tulburărilor cardiovasculare.
6. Corectarea tulburărilor hidroelectrolitice.
7. Tratamentul bolilor intercurrente (antibiotice etc.).

Hipotiroidia la gravide

Apariția sarcinii la o pacientă cu hipotiroidie netratată este rară. Cel mai frecvent sarcina survine la o hipotiroidie sub tratament substitutiv. Hipotiroidia netratată se accentuează în timpul gravidității. Când sarcina este dusă la termen, copiii născuți de la mame hipotiroidiene, fie și netratate, sunt sănătoși (HT nu trec bariera placentară).

Tratamentul hipotiroidiei în timpul sarcinii este cel tradițional. Datorită creșterii în sarcină a proteinilor de transport, dozele de HT vor fi suplimentate cu 20%. Riscurile administrării HT în sarcină sunt practic nule. La hipotiroidienele netratate cu HT apar frecvent complicații, în special avortul spontan în trimestrele I și II, precum și nașterile premature.

5. Tiroidite - strumite

Termenul de tiroidită definește un proces inflamator sau infecțios apărut la un subiect cu tiroidă normală până la acel moment. Strumita semnifică un proces identic apărut pe o tiroidă anterior remaniată gușogen.

A. Tiroidita acută microbiiană

Este o afecțiune relativ rar întâlnită, provocată de flora microbiiană (mai frecvent streptococică, stafilococică), în caz de otite, sinuzite, amigdalite etc. Infectarea tiroidei intervine pe cale limfogenă ori hematogenă. După forma clinică, poate fi supurativă și nesupurativă. Debutul este brusc, cu febră 39-40°C, dureri mari la deglutiție cu iradiere maxilară, în urechi, disfonie, tuse etc. Tabloul sanguin prezintă leucocitoză, deviere în stânga, VSH accelerată. Tiroida este mărită, uneori cu hiperemie a tegumentelor, dură, dureroasă, în cazul supurării – fluctuații.

Tratamentul constă în administrarea antibioticelor. În caz de supurație – drenaj chirurgical.

B. Tiroidita subacută (tiroidita de Quervain)

Tiroidita subacută reprezintă o inflamație subacută a tiroidei de origine vîrotică cu evoluție, de cele mai multe ori, favorabilă.

Evoluția bolii

Poate fi acută, cronică sau recidivantă. Se întâlnește de 3-6 ori mai frecvent la femei în vîrstă de 20-50 ani. Însoțește sau urmează după unele infecții virale (gripă, mononucleoză, rușeolă etc.). Semnele clinice sunt dominate de subfebrilitate sau febră, tireotoxicoză ușoară, astenie, mărirea în volum a tiroidei cu aspect difuz sau nodular, dureri locale sau cu iradiere la distanță (dentare, otice). Reacția inflamatorie este însoțită de distrucția și degenerarea foliculilor, micșorarea substanței coloidale. Din punct de vedere funcțional, se poate asista la o primă fază de tireotoxicoză ca urmare a distrucției foliculilor, urmată de o eutiroidie (normalizarea nivelului de HT), apoi o fază de hipotiroidie (parenchim tiroidian afectat) și recuperarea funcțională prin revenirea la eutiroidie.

Explorările paraclinice: VSH accelerat, leucocitoză, deviere spre stânga. În primul stadiu T₃ și T₄ crescuți, TSH scăzut, iodocaptare scăzută.

Tratament

Se poate vindeca spontan în câteva săptămâni sau luni. În cazurile ușoare, se vor administra AINS (*aspirină* 3gr în zi, *diclofenac*, *brufen*, *ibuprofen*, *indometacină*). În formele medii și severe se preferă glucocorticoizi. Tratamentul cu *prednisolon* se începe cu 30-40, uneori 50 mg/zi. Dozele de corticoizi se scad în funcție de starea clinică. Durata tratamentului este de 1-1,5 luni, pentru a evita recidivele.

C. Tiroidita autoimună (tiroidita Hashimoto)

Tiroidita Hashimoto este o afecțiune tiroidiană autoimună însoțită de gușă, cu evoluție în timp spre hipotiroidie. Afectează aproximativ 10-12% din populație, raportul femeii/bărbați fiind de 10-15:1. Incidența maximă este între 30 și 50 ani, dar se constată frecvent și la adolescenții de 11-14 ani. Se asociază frecvent cu alte afecțiuni autoimune (diabet insulino-dependent, vitiligo, anemia Biermer, lupus, miastenie etc.).

În funcție de dimensiunile tiroidei, se disting forma hipertrofică și atrofică. Afectarea țesutului tiroidian implică mecanisme imune, umorale și mediate celular, interesând anticorpii antitireoglobulină, antiperoxidază, antireceptor TSH și celule T autoreactiv activate. Există o predispoziție genetică cu implicarea antigenelor de histocompatibilitate HLA-B8, HLA-DR3 și HLA-DR5. Forma hipertrofică poate fi asociată cu HLA-DR5, iar cea atrofică cu HLA-DR3 și HLA-B8.

Tabloul clinic

La început este foarte sărac. Unicul semn pentru început este doar majorarea moderată a tiroidei în forma hipertrofică. Pe măsura evoluției bolii, intervine distrucția autoimună a parenchimului tiroidian, scade biosinteza și excreția HT, crește nivelul TSH-lui, însoțită de hiperplazia și hipertrofia epiteliului tiroidian, urmat în continuare de scăderea rezervelor tiroidei și instalarea hipotiroidiei. Din punct de vedere funcțional, se notează eutiroidia în 80% de cazuri, hipotiroidia în 15% și hipertiroidia în 5% (desemnată cu termenul de hașitoxicoză).

Diagnosticul se pune în baza tabloului clinic, dozărilor hormonale și titrului anticorpilor.

Tratamentul

Tratament specific în tiroidita autoimună nu există. Corticoterapia este inefficientă în caz de proces autoimun. În hașitoxicoză se administrează β -blocante, antitirodiennele de sinteză nu sunt indicate, în formele de hipotiroidie - HT după schemele expuse.

Tratamentul chirurgical este indicat doar în fenomene compresive sau în caz de dubii diagnostice.

D. Tiroidita fibroasă (tiroidita Riedel)

Este o afecțiune rar întâlnită, în majoritatea cazurilor înregistrându-se la vârsta de 40-60 ani. Se manifestă prin creșterea difuză a tiroidei, parenchimul căreia este substituit de țesut fibros și celule plasmice. Gușa interesează atât tiroida, cât și elementele extratirodienne, concrește cu capsula tiroidiană și cu țesuturile adiacente și are o consistență dură, lemnoasă. Semnele de compresiune sunt dominante: dispnee, disfonie, disfagie, tuse, obstrucția vaselor sanguine. De regulă, bolnavii sunt eutiroidieni, mai rar hipotiroidieni. Patogenia bolii rămâne necunoscută. Tratamentul este chirurgical, cu substituția ulterioară cu hormoni tiroidieni.

6. Gușa endemică

Este o afecțiune manifestată prin creșterea progresivă a tiroidei cu incidență de peste 10% din populație, determinată de deficitul de iod în sol și localizată în anumite zone geografice. Frecvent se întâlnește în zonele muntoase, pe malurile abrupte ale râurilor, unde apele de ploaie spală iodul din sol.

Patogenia. Fiziologic fiecare subiect necesită 150-200 μg de iod pe zi. Deficitul de iod duce la scăderea biosintezei și secreției de HT, care prin feed-back pozitiv va spori secreția tiroliberinei și TSH-lui și respectiv hiperplazia, hipertrofia tiroidiană cu restabilirea nivelului de T_3 și T_4 prin creșterea iodocaptării și biosintezei.

Gravitatea endemiei este direct proporțională cu deficitul de iod în sol și se evaluează după următoarele criterii:

1. Incidența creșterii volumului tiroidian de gradele I-V printre populația zonei endemice.
2. Incidența nodulilor tiroidieni.

3. Indicele Lentz-Bauer (raportul bărbați/femei). Cu cât acest indice se apropie mai mult de 1:1, cu atât endemia e mai gravă.
4. Prezența gușii la animalele domestice.
5. Incidența hipotiroidiei și cretinismului.

Examenul paraclinic cuprinde ecografie, determinarea profilului tiroidian (T_3 , T_4 , TSH), uneori a radioiodocaptării, iodului urinar și iodului în sol.

Profilaxia constă în:

1. Profilaxia în masă cu sare iodată (25gr de KI la tona de sare de bucătărie).
2. Profilaxia în grup: se administrează antistrumină ori KI câte 1 pastilă de 2 ori pe săptămână femeilor gravide și celor care alăptează, o pastilă la școlari, și $1/2$ pastilă la preșcolari.
3. Iodurarea produselor de panificație.
4. Folosirea sării iodate în alimentația animalelor.

Tratamentul depinde de volumul tiroidian și manifestările clinice. În cazul ineficienței măsurilor profilactice, se administrează câte 200 μg de iod în zi sau în combinație de iod și tiroxină (iodothyrox), ori numai tiroxină pe o durată stabilită în mod individual, ori substituție hormonală pe viață.

7. Gușa sporadică

Este o afecțiune manifestată prin creșterea volumului tiroidian la subiecții aflați în afara zonelor deficitare în iod. În majoritatea cazurilor, are o evoluție benignă. Se întâlnește mai frecvent la femei și pare a avea un caracter familial. În patogenie este implicat nu deficitul de iod, ci mai curând incapacitatea tiroidei de a capta și utiliza acest iod, fie prin predispoziție ereditară, ori prezența anumitor factori care incomodează utilizarea iodurilor, cum ar fi anumite microelemente (fluor, litiu, calciu, etc.), substanțe strumigene ca tiocianatele, prezente în cantități mari în anumite alimente (varză, ridiche, soie etc.), derivații tioureici, alimentația săracă în vitamine, etc.

8. Gușa nodulară

Frecvența nodulilor tiroidieni este mare și reprezintă 4-7% din populația matură. În majoritatea lor sunt eutiroidieni, cu o evoluție benignă, sexul feminin fiind mai predispus. Prezența unui nodul solitar la un bărbat, în special la un copil, va trezi momentan suspiciuni. În incidența nodulilor

tiroidieni are importanță și predispoziția familială. Frecvența nodulilor tiroidieni este mai mare în zonele ioddeficitare. Patogenia nu este pe deplin cunoscută. Deficitul nesemnificativ de iod duce la creșterea moderată a TSH-lui, sub influența îndelungată a căruia se instalează hiperplazia tiroidiană, iar pe parcurs – nodul tiroidian. O anumită importanță o au conținutul redus de strumigene în alimentație și factorul autoimun.

Examenul paraclinic. Profilul hormonal tiroidian este normal, scintigrafic, se depistează, de regulă, noduli “reci”, ecografic – elemente de benignitate (componentă importantă, chistică, calcificări periferice, textură hiperecoică), puncția cu ac subțire arată lipsa elementelor de malignizare.

Tratamentul nodulilor tiroidieni depinde de etiologia, volumul, consistența și viteza de creștere a acestora și constă în: supraveghere, terapie supresivă cu T_4 , tratament chirurgical, terapii non-convenționale (sclerozarea chisturilor și necrotizarea nodulilor cu etanol).

9. Cancerul tiroidian

Este forma cea mai frecventă de cancer endocrin. Mai afectate sunt persoanele între 20 și 60 de ani, dar poate fi întâlnit și la copii, bătrâni. Cancerul diferențiat este mai frecvent la indivizii cu vârste între 30 și 50 de ani, cel nediferențiat între 50 și 70 de ani. Incidența crește o dată cu vârsta. După frecvența diferitelor forme, cancerul tiroidian se repartizează în felul următor: papilar – 76%, folicular – 14%, medular – 6%, nediferențiat și anaplastic – 4%. În ceea ce privește agresivitatea cancerelor tiroidiene, ea variază de la un comportament benign în formele diferențiate până la o agresivitate crescută în cele nediferențiate. Cât privește factorii etiologici, se fac referiri la stimularea cronică prin TSH, deficitul sau excesul de iod, iradierea externă a gâtului, iod radioactiv, oncogene, tiroidită.

Creșterea de 10-15 ori a incidenței cancerului tiroidian după accidentul de la Cernobâl este concludentă în această privință.

Cancerul papilar

Este cea mai frecventă formă de cancer tiroidian. Raportul femei/bărbați este de 3/1. Se manifestă prin apariția unui nodul solitar în tiroidă, mai ales în cazul bărbaților și copiilor. Diagnosticul se bazează pe puncția

cu ac subțire (celule atipice), examenul ecografic (noduli hipoeogeni, solizi sau semichistici), scintigrafic – noduli “reci”.

Evoluția este foarte lentă. Extensia se face prin metastazare intraglandulară, apoi limfatică, regională în țesuturile adiacente, ori la distanță în plămâni și oase.

Cancerul folicular

Reprezintă un nodul tiroidian de dimensiuni mai mari (1-2 cm în diametru). Se întâlnește la adulți și vârstnici, mai frecvent la femei.

Diagnosticul uneori este dificil din cauza lipsei criteriilor evidente de malignitate. Nodulii pot fi hipo- sau izocaptori de I^{131} , producători de T_3 și T_4 , de regulă hipoeogeni. Metastazarea se produce lent, uneori pe parcursul a 10-15 ani, pe cale hematogenă și limfogenă, în țesuturile regionale și la distanță – plămâni, ficat, oase. Evoluția este ceva mai agresivă.

Cancerul medular

Este o formă de cancer mult mai agresivă, mai rapid metastazează în ganglionii limfatici, trahee, mușchi, mai rar în plămâni, organele interne. Provine din celulele parafoliculare C. Pe lângă calcitonină, pot secreta somatostatina, prostaglandine, serotonină, histamină, ACTH, STH etc.

Cancerul medular se poate asocia cu adenoame a medulo-și corticosuprarenalelor, paratiroidelor, fiind denumit *sindrom MEN* (multiple endocrine neoplazie).

Tratamentul cancerului tiroidian

Mijloacele terapeutice constau în tireoiectomie, iradiere, radioioterapie, chimioterapie, tratament substitutiv.

Volumul operator depinde de forma de cancer, stadiul evolutiv și variază de la lob-istmoectomie până la tireoiectomie totală cu tratament substitutiv ulterior. Radioiodoterapia se va aplica în cazul când nodulii ori focarele metastatice captează I^{131} .

Prognosticul este favorabil în cancerul papilar și folicular mic, neinvaziv, cu tratament și supraveghere corectă.

Prelegerea 8

PARATIROIDELE

Paratiroidele au fost semnalate pentru prima dată la om de *Wirhov* în 1863. Anatomic au fost studiate de *Sandstrom* în 1880. Mai târziu, în 1893, *Gley și Muso* au descoperit proprietățile lor endocrine – secreția hormonului paratiroidian.

Anatomie. Aproximativ 90% dintre oameni au 4 paratiroide: 2 superioare, așezate la limita inferioară a cartilajului cricoid, și 2 inferioare, așezate la polul inferior al lobilor tiroidieni. Toate cele 4 glande sunt situate pe fața posterioară a glandei tiroide în afara capsulei tiroidiene.

La 10% din indivizi se întâlnesc 10-12 glande paratiroide. Cele inferioare pot fi localizate ectopic în tiroidă, timus, în mediastinul anterior și posterior, în pericard, în țesutul conjunctiv de la baza gâtului.

Paratiroidele sunt formațiuni eliptice, de culoare cafeniu-gălbuie, cu dimensiuni medii 6/3/0,5-2 mm și greutatea totală de 0,05 – 0,5g.

Histologic sunt formate din cordoane celulare separate de țesut conjunctiv și sinusoidale vasculare. Se disting 2 tipuri de celule:

1. Celule principale, denumite “clare” din cauza palidității protoplasmei bogate în glicogen, care predomină până la pubertate și secretă hormonul paratiroidian – PTH.
2. Celule oxifile, sărace în glicogen. Predomină după pubertate și par a fi celule secretorii în faza de repaus.

Paratiroidele secretă un singur hormon – parathormonul (PTH), care de rând cu calcitonina și vitamina D reglează homeostaza calciului în organism. Structura PTH nu este complet descifrată. Este o polipeptidă formată din 84 de aminoacizi, primii 34 determinând proprietățile lui biologice.

Calcitonina manifestă acțiune antagonistă PTH și anume:

- inhibă osteoliza indusă de PTH și vitamina D;
- favorizează formarea de os nou și depunerea de Ca și P la nivelul osului și, deci, scade calciemia și fosforemia;

- la nivel renal, în doze farmacologice, crește eliminarea de Ca, P, Na, K, urați.

Reglarea. Creșterea calciemiei stimulează eliberarea calcitoninei, însă dacă hiper calciemia persistă timp îndelungat, celulele parafoliculare se epuizează destul de repede și secreția de tireocalcitonină încetează.

Parathormonul își manifestă acțiunea la nivelul a 3 receptori: intestinul subțire, os, rinichi.

1. La nivelul intestinului subțire controlează indirect absorbția activă a Ca la nivelul duodenului și primei treimi a jejunului. Pentru această acțiune este necesară prezența produsului activ al vit. D – 1,25 dihidroxicolecalciferol, care se formează printr-o dublă hidroxilare a vit. D la nivelul rinichiului, acest proces fiind stimulat de PTH. 1,25 dihidroxicolecalciferolul favorizează sinteza unei proteine specifice în celula intestinală, denumită proteina calcipexă, care are misiunea de a transporta activ Ca prin membrana celulelor mucoasei intestinale. Formarea metabolitului activ al vit. D se realizează printr-un mecanism de feed-back negativ și anume: când calciemia scade se eliberează PTH, iar acesta stimulează dubla hidroxilare a vit. D. Creșterea calciemiei inhibă acest proces

2. La nivelul osului stimulează osteocitele, care determină o demineralizare rapidă (osteoliza osteocitară) din care rezultă o creștere a calciemiei. Osteoclastul nu are receptor PTH și totuși, la creșterea concentrației de PTH, are loc activarea lui. Acest efect al PTH-ului este mediat de osteoblast, care fiind stimulat de PTH, secretă IGF-1 și citokine ce stimulează lent și îndelungat osteoclastele. Osteoclastele activate sintetizează în cantități sporite collagenaza și alți fermenți proteolitici care produc resorbția atât a mineralelor osoase, cât și a matriței colagene, ceea ce duce la creșterea hidroxiprolinei serice și urinare și a acizilor sialici.

3. La nivelul rinichiului:

- crește reabsorbția Ca la nivelul tubului renal distal în prezența obligatorie a metabolitului activ al vit. D, deci micșorează excreția Ca cu urina. Însă în hipersecreții îndelungate de PTH, hiper calciemia depășește pragul renal al Ca și apare hiper calciuria;

- scade reabsorbția P la nivelul tubului renal proximal și, deci, micșorează nivelul P în sânge;

- micșorează eliminarea renală a Mg, a ionilor de hidrogen, crescând pierderea bicarbonaților, Na, K prin ce se explică reacția alcalină a urinei și acidoza sanguină în hiperparatiroidism;

- stimulează dubla hidroxilare a vitaminei D cu formarea metabolitului ei activ 1,25 dihidroxicolecalciferol.

Reglarea. Secreția de PTH este în raport cu nivelul Ca ionizat din plasmă. Hipocalciemia stimulează secreția PTH-ului, care prin efectul osteolitic crește calciemia, aceasta la rândul ei inhibă secreția de PTH. Rolul P în reglarea funcției paratiroidelor în stare normală este modest.

Homeostaza și metabolismul calciului

Calciemia este una din constantele biologice ale organismului de o stabilitate remarcabilă, reglată de PTH, vitamina D, calcitonină și alte sisteme. Calciemia normală este de de 2,25-2,5 mmoli/l, iar fracția fiziologic activă - calciul ionizat Ca^{++} este de 1,2 mmoli/l. Hipocalciemia este definită ca o scădere a Ca plasmatic total sub 2,0 mmoli/l, și în aceste situații se stimulează eliberarea PTH-ului.

Concentrația P neorganic este de 1,13 mmoli/l, fracția ionizată este de 0,61 mmolo/l.

Un adult dispune de peste 1 kg de Ca, din care 99% se găsește în os sub formă de hidroxiapatită și numai 1% în țesuturile moi și lichidele extracelulare. Aportul de Ca este asigurat prin alimentație și constituie aproximativ 1g în zi.

Absorbția Ca se face în duoden și în treimea superioară a jejunului și este favorizată de mediul acid, metabolitul activ al vit. D prin proteina calcipexă, de predominarea Ca în alimentație și carența de Mg, iar din hormoni - de PTH, STH, androgeni, estrogeni și steroizii anabolizanți.

Absorbția Ca este diminuată de anaciditate, carența vitaminei D, exces de fosfor, de acizi grași în alimentație, iar din hormoni - de glucocorticoizi și hormonii tiroidieni.

Rolul calciului în organism

1. Inhibă excitabilitatea neuromusculară.
2. Favorizează etapele coagulării sanguine activând factorii VII, IX și X.
3. Are rol în contracția musculară, în permeabilitatea de membrană și respirația mitocondrială.
4. Are rol important în mineralizarea osului etc.

Patologia paratiroidelor

Se manifesta fie prin insuficiență paratiroidiană-hipoparatiroidie sau tetanie, fie prin hiperfuncția paratiroidiană-hiperparatiroidie.

Clasificarea hiperparatiroidismului

I. Hiperparatiroidism primar

Etiologie

1. Adenom (e) paratiroidian hipersecretant (frecvent).
2. Hiperplazia paratiroidiană difuză (1%).
3. Carcinomul paratiroidian (5%).
4. Neoplazia endocrină multiplă tip I (s-mul Verner).
5. Neoplazia endocrină multiplă tip II (s-mul Sippl).

Formele clinice

1. Visceropatică cu afectarea predominantă a rinichilor, aparatului digestiv, sistemului nervos.
2. Osoasă.
3. Mixtă.

II. Hiperparatiroidism secundar

Secreție excesivă de PTH stimulată de hipocalciemie, care poate fi de origine renală (tubulopatii, rahitismul renal), intestinală sau alte cauze.

III. Hiperparatiroidism terțiar

Prezintă formarea de adenom(e) paratiroidian ca consecință a stimulării îndelungate a paratiroidelor în hiperparatiroidismul secundar netratat.

IV. Pseudohiperparatiroidism

Secreție ectopica tumorală de PTH.

I. Hiperparatiriodismul primar (boala Recklinghausen, osteita fibrochistică)

Este o afecțiune determinată de secreția excesivă și autonomă de PTH de către una sau mai multe glande paratiroide, caracterizată prin hipercalcemie, care conduce la modificări patologice în oase și rinichi. Boala predomină la femeile de toate vârstele, dar mai frecvent la cele de 35 de ani.

Patogenie. Funcționarea autonomă a unui adenom paratiroidian sau al glandelor hiperplaziate face să se secrete cantități mari de PTH independent de creșterea calciemiei. Excesul de PTH conduce la demineralizarea atât a matriței calcificate, cât și a celei colagene cu mobilizarea Ca și P în sânge. Sărăcirea osului în Ca și P determină restructurarea lui chistică, înlocuirea țesutului osos cu cel fibros, ceea ce duce la înmuierea, deformarea și fractura osului. La nivel renal, creșterea PTH inhibă reabsorbția tubulară a fosfaților și sporește reabsorbția calciului, care crește și mai mult calciemia. Hipercalcemia micșorează excitabilitatea neuromusculară cu dezvoltarea hipotoniei musculare, și, depășind pragul renal pentru Ca, conduce la hipercalcimie cu inhibiția efectului vasopresinei la nivelul tubilor renali distali cu instalarea poliuriei și polidipsiei. Concentrația crescută de Ca în sânge și urină favorizează instalarea nefrocalculozei și nefrocalcinozei cu dezvoltarea patologiei renale severe.

Tabloul clinic. Debutul bolii este insidios și devine evident după ani de evoluție latentă. Bolnavii acuză astenie, fatigabilitate, depresie psihică și scădere în greutate. În perioada de stare, acuzele se accentuează și pe acest fundal apar semnele caracteristice bolii:

- osalgii difuze sau localizate mai ales la nivelul segmentelor supuse presiunii (membrelor inferioare, pelvisului, rahisului);
- se clatină și cad dinții aparent sănătoși;
- apar tumefieri osoase cu dimensiuni de la o alună până la un pumn care afectează oasele lungi, maxilarul, oasele late ale pelvisului, craniul;
- fracturi osoase care apar la solicitări minime, nu se manifesta zgomotos pe fundalul unei dureri preexistente, evoluează lent cu calus vicios și frecvent cu pseudoartroze;
- bolnavii acuză inapetență, grețuri și vărsături, dureri abdominale, constipații, poliurie, polidipsie, scădere ponderală (10-15 kg timp de 3-6 luni), colice renale.

Examenul obiectiv. De obicei, nutriție scăzută. Tegumentele sunt uscate, de culoare cenușiu-pământie. Ca urmare a osteoporozei, la nivelul coloanei vertebrale și incurbațiilor membrelor, se reduce talia, uneori până la 15 - 20 cm. Mersul devine șchiopătat, apoi balansat, târât și în final bolnavul este incapabil să coboare din pat. Se determină cifoze, scolioze, lordoze, deformații ale grilajului costal, tumefieri osoase de diferit volum și localizare, calusuri vicioase, pseudoartroze. În prezența de chisturi, la percuția craniului se determină un sunet timpanic de "harbuz copt".

La nivelul *sistemului cardiovascular*: tahicardie sau bradicardie, tulburări de ritm, posibil stop cardiac. Hiper calciemia crește sensibilitatea miocardului la digitalice. ECG: segment ST scurtat și consecutiv interval Q-T redus.

Manifestări digestive: concomitent cu manifestările dispeptice, apar dureri abdominale difuze, uneori melene prin ulcere gastrice sau duodenale, care se asociază frecvent, sunt recidivante și evoluează cu o aciditate foarte crescută. Se pot asocia pancreatita, pancreocalculoza și pancreocalcinoza, colecistita calculoasă.

Manifestări renale: apar precoce și sunt permanente. Dintre acestea menționăm poliuria hipostenurică, până la 5 l/24 ore, însoțită de poli-dipsie; hiper calciemie prelungită care determină litiaza renală (76% cazuri), uni- sau bilaterală, cu calculi de mărime diferită, mai caracteristici fiind cei coraliformi, care recidivează rapid după intervenția chirurgicală. Hiper calciemia induce și leziuni renale ireversibile prin depunerea de calciu în interstițiul renal (nefrocalcinoză), care se observă radiologic la 10% din pacienți, însă histologic este prezentă la toți pacienții. În stările mai avansate, se dezvoltă insuficiența renală cronică cu prognostic nefavorabil.

Manifestări neuropsihice. Slăbiciune și dureri în mușchii scheletali, care apar precoce, scăderea reflexelor osteotendinoase. Scăderea memoriei, stări depresive, fobii, mai rar excitații.

Hiperparatiroidismul cronic poate lua o evoluție acută cu dezvoltarea crizei paratiroidiene. Are debut acut cu febră până la 40°, grețuri, vomă incoercibilă, anorexie, dureri spastice abdominale, hipotonie musculară severă, poliurie, apoi oligurie, anurie, posibil comă uremică, tromboză renală. Brusc crește nivelul calciemiei peste 3,49 - 3,99 mmol/l care se asociază cu oboseală, letargie, confuzie, delirium, psihoze, stupor, comă. La

o creștere severă a calciemiei (>4,99 mmoli/l), se inhibă SNC cu scăderea funcției centrilor respiratori și vasomotori și dezvoltarea șocului ireversibil. Hiper calciemia severă se asociază cu hemoragii gastrointestinale severe, tromboze ale arterelor magistrale, insuficiența cardiovasculară acută, edem sau infarct pulmonar.

Prognosticul este nefavorabil, circa 60% din bolnavi decedează.

Diagnostic de laborator

A. Precizarea hiperparatiroidismului:

1. Creșterea calciemiei este definitorie (>3,0 mmoli/l).
2. Creșterea calciuriei (N 200-240 mg/24 ore).
3. Hipofosfatemie evidentă.
4. Hiperfosfaturie.
5. Hidroxiprolina urinară permanent crescută.
6. Fosfatază alcalină crescută la pacienții cu leziuni osoase semnificative.
7. Acidoză metabolică (hipercloremie).
8. Dozarea radioimunometrică (cu 2 anticorpi) a PTH este mult mai informativă și demonstrează valori anormal crescute pentru calciemie (de 8-12 ori mai mari decât cele normale).
9. ECG: scurtarea intervalului O-T.
10. Analiza generală a urinei: reacție alcalină, densitatea < 1005.

B. Vizualizarea paratiroidelor (examenul topografic):

1. Radiografia cervico-mediastinală +examen baritat evidențiază deplasarea traheei, modificări esofagiene în caz de adenom cu dimensiuni de 1-2 cm.
2. Ecografia și tomografia computerizată localizează un adenom paratiroidian în 50% din cazuri. RMN pare a fi metoda cea mai specifică și sensibilă.
3. Scintigrafia de substracție cu Thaliu-Technețiu și scintigrafia cu Seleniu-metionină au o specificitate mai mare decât CT în detecția unei tumori de paratiroidă, dar sunt mai puțin sensibile.
4. Cateterizarea venoasă selectivă cu dozarea PTH.

C. Explorari dinamice. Testul la glucocorticoizi. Se face pentru a diferenția hiper calciemia hiperparatiroidiană de hiper calciemiile de altă origine. Se administrează *prednisolon* 30 mg per os 5 zile cu determinarea

Ca plasmatic până și după probă. În mod normal, după administrarea glucocorticoizilor calciemia scade. În hiperparatiroidism aceasta nu antrenează nici o modificare.

D. Aspecte radiologice caracteristice:

- resorbții subperiostale (falange proximale, porțiunea distală a claviculelor);
- subțierea corticalei și lărgirea canalului medular;
- pierderea laminei dure în jurul dinților;
- craniul are aspect fin granulos ca "mâncat de molii", ulterior "sare si piper";
- pe fundalul osteoporozei apar chisturi unice sau multiple și "tumori brune", pot apare în cortexul subperiostal al oaselor lungi, în crestele iliace;
- calculi unici sau multipli, frecvent coraliformi la nivelul rinichilor, nefrocalcinoză.

Diagnosticul diferențial reprezintă diagnosticul etiologic al hipercalciemiei. Dacă PTH este crescut, atunci hiperparatiroidismul primar sau secundar este cel mai probabil diagnostic. Pentru diferențierea unei secreții paraneoplazice de PTH, se face cateterizarea selectivă cu dozare regională a PTH, evidențierea tumorii în afara paratiroidelor. Dacă PTH-ul este scăzut, diagnosticul de hiperparatiroidism este exclus.

Tratamentul hiperparatiroidismului primar

Obiectivele și metodele de realizare

Obiective: restabilirea echilibrului fosfocalcic și îndepărtarea cauzei, prevenirea fracturilor și a complicațiilor cronice.

Metoda terapeutică de bază este cea chirurgicală. Se face explorare chirurgicală cervicală, cu înlăturarea adenomului paratiroidian sau a 31/2 din a patra paratiroidă, dacă diagnosticul histologic intraoperator este de hiperplazie paratiroidiană. Postoperator poate apărea hipocalciemia tranzitorie sau permanentă.

Tratamentul medicamentos este aplicat în hiperparatiroidismul asimptomatic, în pregătirea preoperatorie, în criza paratiroidiană ca terapie de urgență.

1. **Forțarea calciurezei:** se administrează ser fiziologic 2 - 3 l i/v + furosemid 40 mg i/v 4-6 ori în zi (numai după o hidratare corespunzătoare), cu scopul de a obține o diureză de 3 l/zi. Diureticele tiazidice

rețin excreția de Ca și deci nu vor fi folosite. Se monitorizează K și ECG pentru a evita hipokaliemia și alte tulburări electrolitice.

2. **Glucocorticoizi:** sol. *hidrocortizoni* 100 mg i/v pe sol. fiziologică repetat la 4 - 6 ore;
3. *Mithramycină*, agent antineoplazic ce scade calciemia prin inhibarea resorbției osoase osteoclastice.
4. *EDTA*-chelatori de Ca i/v.
5. *Calcitonina* scade calciemia prin inhibarea resorbției osoase, depozitează Ca în os. Se administrează calcitrină 4-8 UI/kg corp, i/m sau s/c fiecare 6-12 ore.

Prognosticul depinde de timpul depistării și tratamentul precoce, precum și de forma clinică a maladiei; fiind mai favorabil în forma osoasă după tratament chirurgical și nefavorabil în forma visceropatică.

Fără tratament, după 10 ani de evoluție a bolii bolnavul intră în marasm fiziologic: nu se poate alimenta și devine imobilizat din cauza amiotrofiei, fracturilor, pseudoartrozelor, consolidărilor vicioase ale fracturilor. Exitusul survine prin interesarea unui organ vital - rinichi, cord, sistem digestiv sau SNC.

Hipoparatiroidia

Hipoparatiroidia este o afecțiune determinată de insuficiența secreției de parathormon care condiționează scăderea calciului plasmatic și se manifestă prin accese de tetanie.

Cauze ale hipoparatiroidismului pot fi:

1. Hipoplazia congenitală a paratiroidelor, sindromul Di George.
2. Afectare autoimună izolată sau în contextul deficienței pluriglandulare autoimune.
3. Postoperator – înlăturarea paratiroidelor sau dereglarea circulației sanguine și enervației.
4. Postradioterapeutică.
5. Hemoragii (ictus sau infarct al paratiroidelor).
6. Infiltrarea glandelor paratiroide.
7. Leziuni infecțioase ale paratiroidelor.

Patogenie Deficitul de PTH induce o scădere a calciului plasmatic, iar aceasta la rândul ei determină o hiperexcitabilitate neuromusculară,

senzitiv-senzorială, vegetativă și a cortexului cerebral, care anticipează spasmele musculare și crizele tetanice.

Manifestările clinice. După evoluția clinică, deosebim tetanie acută, cronică și latentă.

Manifestările tetaniei acute sunt cele mai caracteristice și crează tabloul clinic al tetaniei. Criza de tetanie survine spontan sau este provocată fie prin excitare mecanică sau acustică, fie prin hiperventilare. Începe brusc sau cu prodrom. Bolnavii acuză amorțeli, arsuri, furnicături la extremități și perioral (manifestări senzitive), care sunt urmate de fasciculații musculare, apoi de spasme tonice dureroase care interesează grupe simetrice de mușchi, preponderent mușchii flexori. În cazuri grave apar convulsii generalizate tonico-clonice, care pot cuprinde toată musculatura striată și netedă. Concomitent cu manifestările motorii pot apărea și manifestări vegetative sub formă de spasme viscerale și vasculare.

În criză apar:

- contracturi dureroase la nivelul musculaturii scheletice: spasmul carpal ("mână de mamoș"), spasmul pedal ("picior în equin"), spasmul facial ("răs sardonice", "bot de știucă"), spasmul mușchilor maseterici – trism, spasme ale mușchilor intercostali, spasm diafragmatic (tulburări respiratorii), opistotonus;
- spasme ale musculaturii netede: bronhospasm (dispnee inspiratorie), laringospasm (stridor laringian, senzație de sufocare, cianoză, risc de moarte subită la sugar), spasm esofagian (deregări de glutiție), spasm gastric dureros (simulează boala ulceroasă, stomac cu imagine radiologică în clepsidră), spasm al vezicii biliare (colică biliară), al vezicii urinare (dizurie), spasme intestinale (colici violente, diaree sau constipații);
- simptome psihice: anxietate cu senzație de moarte iminentă, agitație, halucinații, psihoze.

Pe parcursul crizei, pacientul rămâne conștient.

Convulsiile sunt foarte dureroase, iar accesele pot dura de la câteva minute până la câteva ore. În forma ușoară, crizele de tetanie apar rar, 1-2 ori pe săptămână, și durează câteva minute. În forma gravă, crizele sunt frecvente, câteva pe zi, uneori cu o durată de până la câteva ore și pot fi declanșate de excitanți externi.

Tetania cronică. Tabloul clinic este dominat de tulburări trofice:

- pielea este uscată, adesea sunt prezente candidoza cutaneomucoasă, dermatitele, eczemele;
- părul este subțire, rar, uscat;
- unghiile sunt striate, friabile, cu leuconichie;
- dinții cu alterări ale dentinei (aspect gălbui, striat, erodat), carii multiple;
- ochii în 10 – 50 % de cazuri sunt afectați de cataractă endocrină – subcapsulară anterioară și/sau posterioară;
- calcificări anormale – calcificarea ganglionilor bazali pe radiograma craniului.

Tetania latentă impune căutarea semnelor obiective pentru confirmarea diagnosticului. Semnele de hiperexcitabilitate neuromusculară se evidențiază prin metode mecanice, electrice:

- **Semnul Chvostek:** percuție la $\frac{1}{2}$ distanței tragus-comisura bucală. În funcție de deficitul de Ca, răspunsul se va produce gradat:
 - gradul I – contracția buzei superioare de partea percutată;
 - gradul II – antrenarea în contracție și a aripei nasului;
 - gradul III – se contractă întreg hemifaciesul de partea percutată;
 - gradul IV – contracția unor grupe musculare a hemifaciesului contralateral.

Gradele III și IV pot fi corelate unui deficit marcat al calciului.

- **Semnul Trousseau** – compresiunea arterei humerale timp de 3 – 4 minute cu un garou sau cu manșeta tensiometrului, la o presiune manometrică de 200 mmHg produce, în condiții patologice, spasmul carpal – “mână de mamoș”.
- **Testul hiperpneei provocate:** ventilație amplă și forțată timp de 3 minute produce alcaloză cu scăderea Ca^{++} și poate declanșa o criză generalizată sau sensibilizează semnul Trousseau.
- **Semnul Weiss** este pozitiv dacă percuția în unghiul extern al ochiului este urmată de o contracție scurtă a orbicularului pleoapei superioare.
- **Semnul Schlesinger** – flexia pasivă a membrului în articulația coxo-femurală, cea a genunchiului fiind în extensie, produce o contracție spastică a mușchilor femurali și supinația labei piciorului.

Diagnosticul formei manifeste a hipoparatiroidiei nu este dificil și se confirmă prin:

- anamneză;
- prezența hiperexcitabilității neuromusculare cu crize de tetanie;
- explorare paraclinică:
 - scăderea calciemiei și Ca^{++} la mai multe explorări succesive.
 - creșterea fosforemiei.
 - calciurie scăzută.
 - PTH seric scăzut sau nedozabil.
 - ECG - alungirea segmentului QT.

Tratamentul

Indicațiile terapeutice se adresează tetaniei acute și tetaniei cronice.

Tetania acută

- Se administrează intravenos lent soluție de 10% de *clorură de calciu* sau *calciu gluconat*. Doza depinde de gravitatea accesului de tetanie și constituie 10 – 50 ml (mai frecvent 10 – 20 ml). Criza trebuie să se rezolve în timpul administrării preparatului. Dacă efectul injectării i/v a calciului este de scurtă durată, se recomandă perfuzia i/v a soluției de calciu gluconat, în doză de 15-20 mg calciu la 1 kg masă corp în soluție de glucoză de 5% în decurs de 4-6 ore.
- Se administrează *paratiroidin* - extract din paratiroidele bovinelor, în doză de 40 – 100 UN (2-5 ml) intramuscular. Efectul apare după 2-3 ore de la administrare și durează 24 ore. Terapia de întreținere cu parathormon este limitată deoarece în administrarea lui îndelungată se produc anticorpi și se dezvoltă rezistența.
- Se administrează concomitent 5-10 mg *diazepam* intramuscular, repetat eventual la 6-12 ore. Diazepamul are efect rapid sedativ, anxiolitic, miorelaxant și anticonvulsivant.

Tetania cronică

Tratamentul de întreținere are ca obiectiv menținerea calciemiei la valori normale, prevenirea crizelor de tetanie și a complicațiilor. Se indică regim alimentar sărac în fosfor și bogat în calciu (lapte, brânzeturi, legume). Baza tratamentului este administrarea de calciu oral împreună cu vitamina D, pentru a determina creșterea absorbției intestinale de Ca. Se administrează calciu oral sub formă de săruri (calciu gluconat, calciu lactat 1 g/zi la adult și 1,5 g/zi la copii, gravide, perioada de alăptare) la începutul tratamentului și în perioadele de acutizări ale simptomatologiei. Cu excepția acestor situații, un aport alimentar bine controlat poate asigura necesarul

de calciu în prezența unor doze adecvate de vitamina D. Vitaminele D₂, D₃ (AT-10, tahistin) se indică 1-2 mg fiecare 6 ore în perioada acută și câte 0,5-2 mg/zi ca doză de întreținere.

Calciemia se va doza inițial săptămânal până se va stabili doza adecvată, apoi trimestrial împreună cu fosforemia și magneziemia, pentru a preveni supradozarea, care duce la hipercalcemie, cu clinica caracteristică, și nefrocalcinoză. Pentru a forma depozit de calciu în organism, se efectuează alotransplant osos conservat.

Se recomandă cure heliomarine, expunerea la soare sau la raze ultraviolete cu lampa de Quarț (stimularea biosintezei vitaminei D). Disconfortul produs de hiperexcitabilitatea neuromusculară și simptomatologia neuro-psihică necesită asocierea unei medicații sedative și psihotrope.

Capacitatea de muncă în forma de tetanie latentă și fără crize este parțial păstrată, cu unele limitări. Este contraindicată munca legată de factori mecanici, termici și electrici, munca la înălțime, lângă mecanismele ce se mișcă, în transport. Este necesar de a evita implicațiile emoționale, efortul intelectual și fizic prelungit.

Bolnavii cu crize frecvente de tetanie sunt invalizi de muncă de gradul II.

Prelegerea 9

SUPRARENALELE (I)

Scurt istoric. 1550 – *Leonardo da Vinci* a desenat pentru prima dată suprarenalele fără a le denumi.

1563 - *Bartolomeo Eustachius* face prima descriere anatomică a suprarenalelor.

1856 - *Brown Sequard* a demonstrat rolul vital al suprarenalelor.

1930 - *P. E. Smith* a demonstrat existența axului hipofizo-corticosuprarenal.

Topografia suprarenalelor

Suprarenalele sunt situate retroperitoneal, anterolateral de vertebrele 11, 12 toracale și prima lombară, pe partea anteromedială a rinichilor. Uneori țesut corticosuprarenal ectopic este decelat în rinichi, splină, paraaortal, bazin, uter, ovare, testicule. Rareori se nasc copii doar cu o suprarenală.

Corticosuprarenalele

Embriologie

Corticosuprarenalele se formează din mezodermul retroperitoneal începând cu săptămâna a 6-8-a de gestație, dependența de ACTH fiind demonstrată la termenul de 10 – 20 săptămâni. La nou-născut se disting zona fetală (zona "X"), producătoare de dehidroepiandrosteron, care derivă în estrogeni, și zona definitivă, care treptat, pe parcursul primului an de viață, înlocuiește zona fetală.

Formarea definitivă a corticosuprarenalelor are loc pe parcursul primilor 3 ani de viață, fapt care explică subfebrilitatea întâlnită la unii copii de această vârstă. Suprarenalele continuă să crească până la vârsta postpubertară.

Aspectul macroscopic

Suprarenala dreaptă are aspect piramidal și e mai groasă la mijloc decât cea stângă. Cea stângă are aspect semilunar. Lungimea fiecărei suprarenale este de 4 – 6 cm, lățimea 2 – 3 cm, grosimea 1 cm, greutatea câte 4 – 5 grame. Corticosuprarenalele posedă capacitatea de a regenera.

Aspectul microscopic

Corticosuprarenala, care reprezintă 80 – 90% din glandă, include 3 zone active:

- **Zona glomerulară**, externă, sub capsula fibroasă, ocupă cca 15% din cortex, are conținut celular de citoplasmă și lipide, produce mineralocorticoizi – aldosteron și puțin dezoxicorticosteron (DOC).
- **Zona fasciculată** ocupă cca 75% din corticosuprarenală, fiind situată sub zona glomerulară. Este formată din celule bogate în lipide (clare) producătoare de glucocorticoizi și puțini androgeni.
- **Zona reticulată** este situată sub zona fasciculată și conține celule bogate în granule, sărace în lipide producătoare de androgeni și puțini estrogeni și glucocorticoizi.

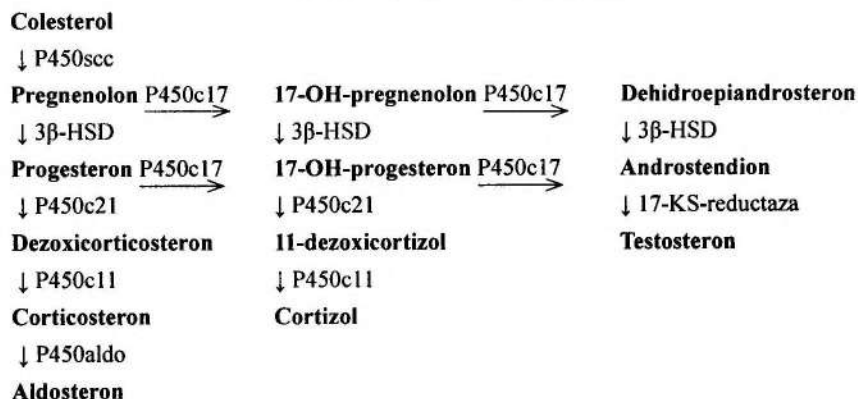
Vascularizarea. Alimentația cu sânge arterial este deosebit de intensă și este asigurată în fiecare suprarenală prin 11 – 12 ramuri a 3 artere de la nivelul aortei, arterei renale sau frenice. După traversarea radială a suprarenalei, sângele se colectează în vena cavă inferioară (pe dreapta) și vena renală (pe stânga).

Inervația simpatică se realizează prin ramurile toraco-lombare, iar cea parasimpatică prin ramurile vagale.

Biosinteza hormonilor corticosuprarenali debutează prin conversia colesterolului și se numește *steroidogeneză* (vezi schema de mai jos).

Schema 1

Conversia colesterolului



Biosinteza corticosteroidelor:

P450scc - fermentul scindării lanțului lateral (desmolaza);

P450c17 - 17 α -hidroxilaza/17,20-liaza;

3 β -HSD - hidroxisteroiddehidrogenaza;

P450c21 - 21-hidroxilaza;

P450c11 - 11 β -hidroxilaza;

P450aldo - aldosteronsintetaza.

Colesterolul, preluat 70 – 80% din lipoproteidele circulante și 20 – 30% sintetizat în corticosuprenale, derivă în mitocondrii sub acțiunea a 3 enzime, formând pregnenolon (vezi schema 1) care transformându-se pe 3 căi sub acțiunea enzimelor din familia citocrom P 450 oxigenazelor, generează:

- în zona glomerulară, preponderent mineralocorticoizi (aldosteron, DOC);
- în zona fasciculată, preponderent glucocorticoizi (cortizol);
- în zona reticulată - hormoni sexuali: dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS), androstendion, testosteron, estron, estradiol.

Circulația sanguină

Circa 50% din aldosteron prezintă o fracție legată cu proteinele, în special cu albuminele, printr-o legătură slabă. DOC este un mineralocorticoid puternic, 95% din care este legat de proteinele plasmatică și nu este biologic activ.

Din 90 – 93%, cortizolul seric este legat cu proteinele în special cu CBG (corticoid-binding-globulin, transcortină), iar 10 – 15% cu albuminele și alte proteine. Cresc nivelul CBG și inactivează cortizolul seric estrogenii, contraceptivele orale, hormonii tiroidieni, hiperglicemia, sarcina. Scad nivelul CBG glucocorticoizii, insuficiența hepatică, renală, tiroidiană, factorii genetici. 90% din DHEA și androstendion sunt legate slab cu proteinele. 98% din testosteron și DHEAS al steroizilor corticosuprenali sunt legate strâns cu globulinele.

Metabolismul și excreția

Transformarea steroizilor corticosuprenali în produși hidrosolubili are loc în ficat, 90% fiind apoi eliminați cu urina. Aldosteronul, care are un timp de înjumătățire plasmatic sub 15 minute, este hidroxilat până la tetra- și hexahidroaldosteron și excretat preponderent cu urina. Doar 1% din aldosteron este eliminat în formă liberă de către rinichi.

Cortizolul cu timpul de înjumătățire plasmatică de 70 – 120 minute, este hidroxilat în ficat cu formare de tetra- și hexahidrocortizol, fiind glicuronoconjugat și eliminat la nivel renal ca 17 hidroxicorticosteroidi (17 – OH CS). În 24 ore 70% din cortizol se elimină cu urina și 30% prin tractul digestiv.

Androgenii sunt convertiți, în special, la nivelul celulelor țintă în androgeni mai activi: testosteron și dehidrotestosteron, apoi hidroxilați și conjugați în ficat, fiind eliminați cu urina ca 17 ketosteroidi (17 – KS: androsteron, eticolanolon, DHEA –sulfat). Inactivarea și eliminarea testosteronului și a aldosteronului este de 2 –3 ori mai activă la bărbați, posibil sub influența hormonilor gonadali steroidi asupra globulinelor plasmatică.

Acțiunile steroidilor corticosuprarenali

Mineralocorticoizii stimulează la nivel renal (mai puțin salivar, sudoripar, intestinal) reabsorbția de Na și eliminarea de K, H, Ca, Mg. Astfel crește retenția de apă și volumul de lichid extracelular.

Glucocorticoizii influențează metabolismele și țesuturile.

Metabolismul glucidic – crește neoglucogeneza, inclusiv prin catabolismul proteic și lipidic, reduce captarea glucozei de către celule (rezistență insulinică).

Metabolismul proteic – stimulează proteoliza, inhibă anabolismul proteic.

Metabolismul lipidic – crește lipoliza și eliberarea de acizi grași, cetoacidoza, stimulează lipogeneza selectivă, indirectă prin apetit crescut și hiperinsulinism.

Metabolismul calciului – inhibă absorbția intestinală de Ca, crește conținutul de vit. D și fosfor, stimulând parathormonul.

Țesutul osos – stimulează osteoclastele și acțiunea PTH, producând osteoporoză.

Țesutul conjunctiv – stimulează pierderea de colagen, inhibă fibroblaștii.

Creșterea este stimulată în cantități fiziologice; în exces – blochează somatomedinele, GH și creșterea.

Hematopoieza – stimulează eritropoieza.

Leucopoieza – crește leucocitoza, provoacă eozino-, limfopenie, neutrofilie.

Sistemul imun – inhibă răspunsul imun și inflamatoriu, histamina, serotoninina, bradichinina.

Aparatul cardiovascular – crește tensiunea arterială, presiunea intraoculară.

Aparatul digestiv – crește secreția gastrică, uneori ulcere peptice – steroide.

Rinichii – stimulează fluxul sanguin renal și filtrația glomerulară.

Sistemul nervos central – în cantități fiziologice, exercită acțiune stimulatorie, fiind hormon de răspuns la stres. Deficiența generează astenie, depresie. Excesul induce euforie, apoi depresie, uneori suicid.

Sistemul endocrin. Produce feed-back negativ a secreției de CRH și ACTH. Inhibă răspunsul TSH-ului la TRH și conversia de tiroxină în triiodtironină. Inhibă răspunsul LH și FSH la LH-RH, GH și scade GH.

Androgenii

La copii, inclusiv la fete, inițiază și stimulează pubertatea prin axul gonadotrop.

La femei stimulează pilozitatea sexual dependentă (axilo-pubiană), libidoul, fiind și o sursă suplimentară de estrogeni după aromatizarea din țesutul adipos.

La bărbați au rol secundar în menținerea caracterelor sexuale secundare și stimularea comportamentului sexual (comparativ cu cei testiculari).

Controlul secreției corticosuprarenalelor

Zona glomerulară este practic independentă de ACTH și este stimulată de sistemul renină-angiotensină la hiponatriemie, hiperkaliemie, hipotensiune, vasodilatare, ortostatism.

Zona fasciculată este stimulată de ACTH prin:

- mecanism feed-back negativ lung, scurt, ultracurt;
- sistemul serotoninergic de la nivelul nucleului arcuat, care asigură ritmul nictemeral al secreției de ACTH;
- sistemul de răspuns la stres modulat de hipotalamus și cu creștere evidentă a cortizolului;
- ritmul circadian al secreției de ACTH, urmată peste 2 – 3 minute și de creșterea producerii de cortizol cu valori maxime la 6 – 8 dimineața și minime la 22 – 24.

Circa 80% din cortizol este secretat exploziv, periodic la 40 minute – 6 ore în a doua jumătate a zilei.

Zona reticulată se află sub controlul ACTH, dar androgenii nu sunt implicați în controlul secreției de ACTH.

ACTH-ul stimulează troficitatea și steroidogeneza acționând, în special, la nivelul transformării inițiale a colesterolului în pregnenolon.

Medulosuprarenalele

Scurt istoric. În 1805 *Cuvier* diferențiază pentru prima dată medulode corticosuprarenală.

În 1904 și 1907 au fost sintetizate pentru prima dată noradrenalina și adrenalina.

Embriologia medulosuprarenalelor

Medulosuprarenalele se formează începând cu a 6 săptămână a vieții intrauterine dintr-un grup de celule cromafine ale crestei neurale. Semne de activitate secretorie se înregistrează din săptămâna a 12-a.

Structura macroscopică

Stratul medular este închis în suprarenală de către zona reticulară a corticosuprarenalei fără o demarcație clară. Greutatea ambelor medulosuprarenale e de cca 1 gram.

Inervația se face prin fibrele paraganglionare ale sistemului nervos simpatic.

Alimentația sanguină este comună cu cea a corticosuprarenalelor.

Structura microscopică

Medulosuprarenala conține celule cromafine, numite feocromocite ("phéo"- brună, după culoarea granulațiilor la oxidarea noradrenalinei și a adrenalinei în melanină sub acțiunea bicromatului de potasiu). Multiplele granule celulare cromafine au rol important atât în secreția, cât și în stocarea catecolaminelor.

Biosinteza

În medulosuprarenale are loc formarea catecolaminelor, numite astfel datorită nucleului catecolic (3 – 4 dioxifenilic) din moleculă.

Tirozina din alimente și din fenilalanina hepatică se transformă sub influența enzimei tirozinhidroxilaza în dihidroxifenilalanină (DOPA), apoi în dopamină (DA) sub acțiunea dopadecarboxilazei, iar aceasta în noradrenalină (NA) sub influența dopamin-beta-hidroxilazei. Noradrenalina, la rândul ei, sub acțiunea feniletanolamin-N-metiltransferazei indușă de glucocorticoizi este transformată în adrenalină (A). Suprarenalele omului conțin preponderent adrenalină (80 – 90%).

Stocarea

Catecolaminele se stochează în granule împreună cu ATP, peptide active, VIP (peptidul vasoactiv intestinal), ACTH, encefaline, menținând osmolaritatea necesară.

Secreția

Secreția este stimulată neurogen prin acetilcolina terminațiilor fibrelor preganglionare simpatice. Efect stimulatoriu au impulsurile la nivel de receptor prin:

- up- și down-regulation;
- receptorii beta (în special pentru noradrenalină);
- stres (în special pentru noradrenalină);
- pătrunderea Ca în celulă cu stimularea exocitozei.

Metabolismul este activ, ținând cont de perioada de înjumătățire foarte scurtă a catecolaminelor.

Căile de metabolizare sunt:

- eliminarea prin rinichi (cca 5% din catecolamine);
- reincluderea celulară a unor produși intermediari cu completarea rezervelor de catecolamine;
- descompunerea în ficat pe calea metoxilării sub influența catecol-O-metil-transferazei (COMT) cu formare de metanefrină și normetanefrină, iar apoi sub influența MAO și a aldehidoxidazei trec în acid vanil-mandelic (AVM);
- din oxidarea sub acțiunea primară a mono-amino-oxidazei, evitând COMT, rezultă la fel acidul vanil-mandelic – produsul principal al descompunerii.

Efectele fiziologice sunt realizate prin intermediul receptorilor adrenergici α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , rezultatul final fiind determinat de afinitatea diferită a țesuturilor la adrenalina și noradrenalină:

- stimularea cardiacă globală (conductibilitatea, contractibilitatea, frecvența (β_1));
- vasoconstricție subcutanată, renală, splanhică, hipertensiune arterială (α_1);
- vasodilatare în cord, creier, musculatura striată, bronhodilatare, midriază (β_2);
- activarea glicogenolizei hepatice, generând hiperglicemie (α_1 , β_2);
- creșterea glicogenolizei din mușchii scheletici cu lactacidoză (β_2);
- stimularea lipolizei cu formare de AGL, glicerină, cetoacidoză (β_1);
- hipersudorație, contracții bronșice, uterine, ejaculare (α_1).

Bolile cu hipersecreție suprarenală

Glucosteromul

Glucosteromul este o tumoare benignă (adenom) sau malignă (carcinom) corticosuprarenală cu hipersecreție autonomă de glucocorticoizi.

Sinonim – sindrom Cushing suprarenal, care include și hiperplazia cortico-suprarenală hipersecretantă de corticosteroidi.

Frecvența: cca 5% din totalul hipercortizolismelor primare și secundare. Adenoamele apar mai des la 35 – 40 ani, carcinoamele la cca 50 ani. Circa 50% din glucosteroame sunt maligne. Sindromul Cushing suprarenal constituie 30% din hipercorticisme.

Anatomie patologică

Glucosteromul este, de regulă, solitar și unilateral, rareori bilateral, dimensiunile între 2 – 30 cm în diametru, greutatea până la 3 kg. Majoritatea adenoamelor au diametrul sub 5 cm și greutatea sub 100 grame. Carcinoamele sunt mai mari.

Tumoarea e moale, acoperită cu o membrană subțire, intens vascularizată, cu distrucții, calcinate, chisturi, necroză, iar la malignizare – polimorfism. Restul corticosuprarenalelor sunt cu grad diferit de hipotrofie.

Tabloul clinic este caracteristic hipercorticismului, identic cu cel din boala Ițenko-Cushing: obezitate facio-trunculară, hipertensiune arterială, vergeturi roz-vioacee, dereglări de ciclu menstrual, hipotrofie musculară, peteșii, osteoporoză, fracturi etc.(vezi boala Ițenko-Cushing), însă cu debut și evoluție mai rapidă, cu virilism (hirsutism, hipertrofia clitorului, chelie pe cap) mai pronunțat.

Investigații imagistice și de laborator

Depistarea tumorii: ecoscopia suprarenalelor, pneumosuprarenografia, CT, RMN, scintigrafia cu colesterol-iod – 131, arteriografia renală, radiografia renală fără contrast evidențiază sediul și dimensiunile tumorii, hipotrofia corticosuprarenalelor.

Investigațiile hormonale pun în evidență creșterea cortizolului seric și a metabolitului urinar – 17 OH CS cu scăderea proporțională de ACTH.

Ritmul circadian de secreție a cortizolului și 17 – OH CS este absent.

Testul de inhibiție la dexametazonă nu scade evident (peste 50%) excreția 17 – OH CS după 2 zile de administrare a câte 8 mg/zi (lipsa feed-back).

Modificările hormonale și cele marcate în cel puțin 2 investigații imagistice, confirmă diagnosticul de tumoare suprarenală.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele afecțiuni:

- boala Ițenko-Cushing, sindrom Cushing cu hiperfuncție primară corticosuprarenală;
- secreția ectopică de ACTH în tumori bronșice (carcinom microcelular cu celule în ovăz), mai rar timice, gastrice, pancreatice, medular tiroidiene, feocromocitom;
- hipersecreție de CRH ectopic din tumori intestinale, pancreatice, hepatice;
- secreție de imunoglobuline ACTH cu hiperstimulare corticosuprarenală;
- sindrom Cushing iatrogen la administrare de ACTH, corticosteroizi;
- sindrom Cushing funcțional din alcoolism, obezitate, sarcină, efort fizic, depresie.

Androsteromul

Androsteromul este o tumoare corticosuprarenală virilizantă, secretantă de androgeni, care constituie circa 3% din totalul tumorilor. Mai des suferă femeile sub 35 ani. Multe cazuri de androsterom la bărbați nu sunt înregistrate posibil din cauza virilizării mai puțin suspecte. Circa 50% din androsteroame sunt maligne.

Anatomie patologică

Androsteromul poate atinge până la 1,5 kg, este încapsulat, deseori conține focare de necroză, hemoragii, chisturi, defecte fermentative. Celulele sunt compacte cu nuclee sferice. Formele maligne includ polimorfism și atipism pronunțat al nucleelor și celulelor. La copii, androsteromul este, de regulă, malign.

Diagnosticul

Are loc virilizarea direct proporțională cu activitatea hormonal secretoare a tumorii și durata bolii:

- scade țesutul adipos subcutanat, crește masa musculară, vocea devine gravă, crește păr pe corp, membre, față (barbă, musteață), chelie pe cap. Sâni se hipotrofiază. Mensole – anormale, până la amenoree. Clitorul se mărește.

- *La copii*, în afară de simptomele descrise, deseori sunt prezente semne de maturizare fizică și sexuală precoce de tip heterosexual (pseudohermafroditism) la fete și de tip izosexual – la băieți. Vârsta osoasă depășește vârsta reală. Copiii rămân scunzi din cauza închiderii precoce a cartilajelor de creștere. Uneori pot fi dureri abdominale generate de compresiunea tumorală.
- Crește nivelul androgenilor și metaboliților (17 – KS) în sânge și urină.
- Tumoarea poate fi depistată cu metode imagistice (vezi glucosteromul).

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele afecțiuni:

- hiperplazia corticosuprarenală congenitală;
- sindroamele adrenogenitale;
- sindromul ovarului polichistic virilizant;
- tumoarea testiculelor;
- pubertatea precoce.

Corticoestromul

Corticoestromul este o tumoare corticosuprarenală care produce în exces estrogeni. Se întâlnește foarte rar. În literatura de specialitate sunt descrise cca 100 de cazuri. Suferă, de regulă, bărbații.

Anatomie patologică

Mai des cântărește 50 – 100 grame, rareori pînă la 1,2 kg. De regulă, sunt maligne cu expansiune și infiltrare rapidă în țesuturile vecine, prin vasele sanguine și limfatice. Microscopic se aseamănă cu gluco- și androsteromul.

Diagnosticul se stabilește în baza:

- ginecomastiei bilaterale, fenotip feminin, hipotrofia testiculelor, deseori semne de hipersecreție gluco- și mineralocorticoidă;
- depistării tumorii prin metode imagistice și a hipersecreție estrogenice.

Tumori mixte ale corticosuprarenalelor

Sunt caracterizate de simptomele hiperproducției hormonale corticosuprarenale. Mai frecvent se întâlnesc glucoandrosteroamele, caracterizate de hipercorticism (vezi sindromul Cushing) și virilizare. În cazurile cu predominare a virilizării, pacientul suportă mai ușor intervenția chirurgicală, având nevoie de o substituție hormonală cu corticoizi în doze mai mici, în descreștere, care, uneori, pot fi chiar anulate.

Tratamentul tumorilor corticosuprarenalelor

Obiective și metode de realizare

Excluderea sursei de hormoni se obține prin adenom- sau suprarenalectomie după pregătirea prealabilă, fiind administrate, la necesitate, preparate cardiace, hipotensive, sedative, insulină de acțiune rapidă, preparate de K, spironolacton sau analog, sanare.

Blocarea hipersecreției corticosuprarenale poate fi recomandată în cazurile cu hipersecreție foarte pronunțată până la adrenalectomie, bolnavilor cu contraindicații pentru tratament chirurgical, precum și după intervenția chirurgicală. În acest scop se recomandă chimioterapia cu blocanți ai biosintezei corticosuprarenale:

- hloditan (mitotan, O'p – DDD) blochează 20 – 22 desmolaza;
- metyrapon (metopiron) inhibă 11 – hidroxilaza;
- orimiten (rogluten, aminoglutetimid) inhibă 20 α – hidroxilaza;
- ketoconazol (nizoral) inhibă câteva enzime.

Fiind administrate timp îndelungat, medicamentele enumerate pot degenera zonele fasciculată și reticulară ale corticosuprarenalelor.

Substituția insuficienței corticosuprarenale se începe îndată după tratamentul chirurgical cu administrarea i. v. și i. m. de *hidrocortizon* 50 – 75 mg sau analogi fiecare 4 ore în prima zi cu micșorarea și răirirea treptată a dozelor și cu trecerea la tratamentul cu tablete în doze optimele.

Prognostic

În cazurile cu adenoame, prognosticul este favorabil, cu restabilirea sănătății și a capacității de muncă. În carcinoame sau tumoare cu creștere rapidă, greutatea peste 100 g, pierdere ponderală evidentă, hipokaliemie, prognosticul este, de regulă, nesatisfăcător.

Hiperaldosteronismul primar

Hiperaldosteronismul primar prezintă stări patologice caracterizate prin producție excesivă de aldosteron de către corticosuprarenală, independent de sistemul renină-angiotensină.

Sinonime: sindrom Conn, aldosterom – adenom corticosuprarenal aldosteronsecretant.

Pentru prima dată, legătura manifestărilor clinice ale hiperaldosteronismului cu aldosteromul a fost făcută de *I. W. Conn* în 1955.

Frecvența afecțiunii constituie 0,02 – 2% dintre hipertensivi, mai frecvent sunt afectate femeile de 30 – 50 ani.

Etiologie

Principalele cauze ale hiperaldosteronismului primar sunt:

- *adenomul glomerular solitar* – aldosteromul în 60 – 80% din cazuri, preponderent sub 2 cm în diametru, deseori pe stânga, dependent de ritmul circadian, dar nu și de angiotensina II, conține celule glomerulare, uneori și fasciculate;
- *hiperplazia bilaterală idiopatică* (IHA – idiopatic hiperaldosteronism) în 20 – 30% din cazuri, deseori multimicronodulară, posibil urmare a hipersensibilității la angiotensina II (eficiență terapeutică bună la inhibitorii enzimei de conversiune);
- *hiperaldosteronismul glucocorticoid supresibil* întâlnit rar, cu un caracter familial, mai des suferă bărbații, frenabil la terapia cu glucocorticoizi;
- *carcinomul glomerular* întâlnit foarte rar, deseori voluminos cu metastaze la distanță, ritm circadian absent, cu semne clinice și paraclinice grave;
- *sindromul adrenogenital* cu deficit de 11β – hidroxilază, 17α - hidroxilază și 11β – hidroxisteroid-dehidrogenază;
- *sindromul și boala Cushing* cu hiperaldosteronism și hipercortizolism.

Fiziopatologie

Excesul de aldosteron determină:

- retenția de Na prin acțiunea la nivelul tubului contort distal al nefronului cu hipernatriemie, sub 155 mEq/l (din cauza fenomenului de scăpare al peptidului natriuretic atrial), cu includerea Na și excludere a K din celulă;
- creșterea volumului lichidian extracelular și plasmatic, consecutivă retenției de sodiu, dar fără edeme;
- eliminarea urinară crescută de K și ioni de hidrogen (prin blocarea reabsorbției) cu hipokaliemie, hiperkaliurie, acidifierea urinei, alcaloză metabolică, rezistență la hormonul antidiuretic, scăderea toleranței la glucoză, nefropatie kaliopenică (urina cu densitate sub 1015), PH neutru sau alcalin, azotemie, distrucția tubilor proximali, perturbarea baroreceptorilor, hipotensiune ortostatică;

- creșterea clearance-ului renal al magneziului, care împreună cu alcaloza determină crize de tetanie;
- supresia sistemului renină-angiotensină sub influența creșterii volumului plasmatic și a concentrației serice de Na.

Tabloul clinic

- hipertensiune arterială constantă sistolo-diastolică (cca 200/100 mm Hg), uneori cu cefalee, greață, vertij și modificări de fund de ochi;
- hipotensiune ortostatică determinată de tulburările de barorecepție la excreția potasică crescută cu bradicardie frecventă;
- astenie musculară predominant diurnă, miasteniformă, cu jenă la deglutiție, ptoză palpebrală, imposibilitatea menținerii poziției capului;
- accese parietice paroxistice instalate brusc, predominant la membrele inferioare, cu evoluție ascendentă, diminuare sau abolire a reflexelor osteotendinoase, paralizii musculare, hipotonii asimetrice;
- hiperexcitabilitate neuro-musculară cu spasme musculare, acroparestezii, semne Chvostec și Trousseau, rareori tetanie generalizată, în special, la femei;
- polidipsie, poliurie mai frecvent nocturne, cu urina decolorată și de mică densitate. Restricția de lichide este greu tolerată, iar administrarea hormonului antidiuretic este inefficientă.

În hiperaldosteronismul congenital toate simptomele enumerate sunt mai severe și deseori asociate cu edeme.

Diagnosticul paraclinic

Dozările făcute 3 zile consecutiv la un regim alimentar normosodat, fără administrarea diureticelor pun în evidență:

- hipokaliemie (sub 3 mEq/l), hiperkaliurie (peste 50 mEq/24 ore);
- hipernatriemie moderată, rareori natriemie normală;
- Na/K seric crescut, iar în urină și salivă – scăzut;
- alcaloză metabolică, hipomagneziemie, hipercloremie;
- aldosteron, tetrahidroaldosteron (metabolit) în ser și urină cu valori crescute. Se recomandă recoltarea după un aport hipersodat de 1 g sare/zi – 4 zile, fără diuretice 2 săptămâni, cu repaus în ajun de peste 6 ore;
- renina plasmatică cu activitatea scăzută și nu crește după administrare de diuretice sau dietă hiposodată;
- hiperglicemie provocată prin TTG sau manifestă;
- izostenurie, proteinurie, alcaloza urinei crescută.

Testul încărcării cu sare câte 6 – 7 g/zi, 4 zile, sau cu infuzie i.v. Soluție de NaCl de 0,9% în 4 ore nu scade aldosteronul în cazul aldosteromului; scade moderat în hiperplazia corticosuprarenalelor; scade evident la sănătoși. Testul este contraindicat în cazul hipertensiunii arteriale severe.

Testul la captopril (inhibitor al enzimei de conversiune). După 2 ore de la administrarea a 25 mg de captopril nu se modifică nivelul aldosteronului în cazul aldosteromului; scade în hiperplazia corticosuprarenală și la sănătoși.

Testul la spironolactonă, câte 100 mg 4 ori/zi, 5 săptămâni normalizează kaliemia și tensiunea arterială.

Investigații imagistice: ultrasonografia, pneumosuprarenografia, scintigrafia cu iod-colesterol, CT, RMN confirmă prezența tumorii sau hiperplazia corticosuprarenalelor.

Diagnosticul diferențial se face cu următoarele afecțiuni:

Hiperaldosteronismul secundar condiționat de stimulatorii hipersecreției primare de reninangiotensină și secundară de aldosteron, supresibile prin administrare de Na și accentuată de dieta hiposodată, furosemid, captopril, contraceptive orale. Cauze pot fi ciroza cu ascită, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială malignă, afectarea renală, tumori secretante de renină, intervenție chirurgicală, hiperplazie juxtaglomerulară, deshidratare inclusiv cu saluretice, hipovolemie, sarcină.

Carcinomul glomerular, caracterizat de modificări clinice și paraclinice ale hiperaldosteronismului primar foarte pronunțate.

Sindromul Cushing cu hipercorticism clinic, hipercortizolemie, activitate reninică scăzută.

Rezistența periferică crescută la corticosteroizi cu exces de cortizol, care posedă și efect mineralocorticoid.

Sindromul adrenogenital cu pseudohermafroditism, virilizare la fete și cu creștere și maturizare sexuală precoce la băieți, hipocortizolemie, hipertensiune arterială frenabilă la administrarea glucocorticoizilor.

Tratamentul

Obiective și metode de realizare

Excluderea sursei de aldosteron în cazul tumorii glomerulare constă în adrenalectomie subtotală sau totală în funcție de dimensiune, caracterul histologic, capacitatea invazivă. Obligatoriu se face și controlul suprarenalei contralaterale.

În cazul evoluției maligne a bolii, fără semne certe de tumoare, se înlătură suprarenala mai mare sau cea stângă, mai frecvent afectată, uneori și cu suprarenalectomie subtotală din partea contralaterală.

În cazul hiperplaziei corticosuprarenale bilaterale, necesitatea adrenalectomiei este tratată contradictoriu și, probabil, este argumentată în formele cele mai agresive, deoarece în cca 50% de cazuri se înregistrează hipertensiune arterială, hipoaldosteronism, hipocorticism sau recidive postoperatorii.

Blocarea efectelor fiziologice ale aldosteronului este recomandată în hiperplazia suprarenală bilaterală, adenoame neoperabile, pre-, sau postoperator. Se recomandă alimentația bogată în potasiu și cu limitarea sodiului.

Spirolactona (verospiron, uracton, aldacton) – antialdosteronic steroidian sintetic la nivelul receptorului mineralocorticoid, câte 150 – 300 mg/zi preoperator și 100 – 200 mg/zi postoperator, timp îndelungat, sub controlul potasiului seric. Uneori pot apare efecte adverse importante: gastrointestinale, confuzie, urticarie, antiandrogene (ginecomastie, impotență, alterarea spermatogenezei, dismenoree, macromastie).

Amilorid-C – inhibă transportul tubular distal, păstrând K. Fiind administrat câte 10 – 40 mg/zi, preîntâmpină hipoaldosteronismul postoperator printr-un mecanism de feed back cu activare de renină-angiotensină (la fel ca spironolactona).

Captopril (capoten, enalapril) – inhibitor al enzimei de conversiune a angiotensinei (bradikinaza), câte 50 – 200 mg/zi scade aldosteronul și tensiunea arterială în cazurile cu hiperplazie bilaterală.

Nifedipin (corinfar) – blocant al canalelor de Ca, câte 10 – 40 mg/zi.

Cisplatina (platinol) este recomandată în doze mari, mult timp, în formele maligne, dar are și multe efecte adverse: digestive, oto-, neuro-, hematotoxice.

Dexametazona sau *prednisolonul* sunt recomandate în formele de hiperplazie glucocorticoidă supresibilă. Tratamentul de probă se face timp de 3 – 4 săptămâni cu *dexametazonă*, 1 – 2 mg/zi sau cu *prednisolon*, 5 mg 2 ori/zi, sub controlul semnelor clinice, tensiunii arteriale, concentrației serice de K și aldosteron.

Feocromocitomul

Feocromocitomul este o tumoare derivată din celulele cromafine ale medulosuprarenalei, secretante de amine biogene și peptide, inclusiv catecolamine.

Sinonime – *feocromocitoblastom, cromafinom.*

Paragangliom – tumoare extrasuprarenală din creasta neurală.

Ganglioneurom (ganglioneuroblastom) – din celule ganglionare.

Simpatoblastom – din celulele nervoase simpatice (simpatogonii).

Neuroblastom – din celulele nervoase numite simpatoblaști.

Scurt istoric

1921 – *Pick* primul denumește feocromocitomul.

1922 – *Labbe, Tinel* și *Doumet* prezintă prima descriere clinică a feocromocitomului.

Frecvența

0,1 – 1% din totalul hipertensivilor;

90% din cazuri sunt benigne;

10% – bilaterale și multiple;

10% - la copii, multiple, mai des la băieți;

90% - în suprarenale;

90%- unilateral, mai des pe dreapta.

Etiologie

Sporadică – în cca 90% din cazuri, cu incidență maximă la 30 – 40 ani.

Familială – în cca 10% de cazuri cu transmitere autozomal-dominantă, mai frecvent bilaterală, deseori fiind parte componentă a MEN 2A, 2B, a sindromului *Von Hippel-Lindau* (hemangioame neurale, retiniene, cerebeloase, chisturi viscerale, hipernefrom), a *bolii Recklinghausen* (neurofibromatoză cu 5 – 6 pete cafeau lait, cifoscolioză, deformări vertebrale).

Anatomie patologică

Feocromocitomul benign este, de regulă, bine vascularizat, cu un diametru sub 5 cm, greutatea sub 100 g și cu creștere lentă.

Feocromocitoamele maligne deseori sunt mai mari, multiple, concrecute cu țesuturile adiacente, inclusiv cu cel lipidic, cu creștere și infiltrare rapidă, metastazare limfogen-hematogenă, polimorfism nuclear și celular evident.

Fiziopatologie

Din punct de vedere fiziopatologic, feocromocitomul este expresia:

- excesului de catecolamine (noradrenalină sau/și adrenalină sau/și dopamină);
- excesului de hormoni peptidici și de produși tumorali necatecolaminici (deoarece celulele cromafine sunt parte componentă a sistemului APUD), VIP (vasoactiv intestinal peptid), substanță P și tahichinine, opoide, somatostatin, neuropeptid Y, endotelină, peptidul înrudit cu gena calcitoninei (CGRP), bombesină, gastrină, serotonină, histamină, melatonină, ACTH, TRH, calcitonină, insulină, renină, colecistochinină, enzimei de conversiune a angiotensinei, vasopresinei, GH-RH, parathormon, cromogronină A;
- compresiunii anatomice determinate de tumori sau de metastazele acestea.

Diversitatea factorilor patogeni enumerați conturează simptomatologia clinică diversă și diagnosticarea dificilă a feocromocitomului.

Tabloul clinic

Manifestările clinice ale feocromocitomului sunt consecința secreției intense de catecolamine și alte substanțe active de la nivelul tumorii cu stimularea receptorilor adrenergici.

Acuze

- cefalee (80 – 90%) intensă, pulsatilă, mai des frontală sau occipitală cu tulburări de vedere, amauroze trecătoare;
- transpirații (60 – 70%) abundente, generalizate, mai des în partea superioară a corpului în timpul crizelor cu vasoconstricție generalizată, scăderea pierderii de căldură și de metabolism;
- palpații cardiace (60 – 70%) percepute de pacient și în absența tahicardiei;
- scădere în greutate (50 – 70%) cu apetit păstrat, greață, vomă;
- iritabilitate, tremurături, anxietate, senzație de moarte iminentă (40%);
- dureri diverse (40%) precordiale, toracice, abdominale, lombare, musculare;
- alte acuze (30%): dereglări de vedere, constipație, senzație de căldură, uneori în crize, dispnee, amorțeli, micțiuni frecvente cu diureză crescută, sete exagerată, vertij, spasme, “nod în gât”, “zgomot în urechi”, dureri articulare, hematurie.

Manifestări clinice obiective

Inspekția generală deseori pune în evidență starea de subnutriție cu tegumente transpirate, subțiri, reci, pale uneori marmorate cu acrocianoză, subfebrilitate, piloerecție.

Faciesul exprimă spaimă, uneori exoftalmie falsă cu hiperlacrimație, depresie, iritabilitate, tremor.

Hipertensiunea arterială permanentă este prezentă în peste 90% din cazuri de feocromocitom, este severă, rezistență la terapia antihipertensivă convențională, uneori crește la administrarea de β -blocante și coboară la tratamentul cu α -blocante.

Feocromocitomul *cu secreție preponderent de dopamină* deseori nu crește tensiunea arterială.

În cazurile *cu hipersecreție de adrenalină*, hipertensiunea arterială poate trece în hipotensiune arterială cu colaps (posibil din cauza hiperactivității β -adrenoreceptorilor cu vasodilatare), sau în hipotensiune ortostatică cu tahicardie (blocarea reflexelor simpatice și scăderea volumului plasmatic circulant).

La surplusul de noradrenalină, hipertensiunea arterială poate fi mai stabilă, deseori cu bradicardie.

Menținerea îndelungată a hipertensiunii arteriale generează modificări severe oculare (angioscleroză), cerebrale (encefalopatie, ictus), renale (nefroscleroză, insuficiență renală), cardiace (aritmii, angină pectorală, infarct miocardic).

Paroxismul catecolaminic este manifest în peste 50% de cazuri de feocromocitom, cu frecvență diferită – o dată pe lună – 30 ori/zi, cu tendință de creștere o dată cu evoluția bolii, dar cu aceleași caracteristici.

Factorii provocatori de paroxism sunt: palpația tumorii, inclusiv a celei tiroidiene din MEN, stres, efort psihic și fizic, uneori minim (schimbarea bruscă de postură, act sexual, micțiune, defecație, strănut, tuse, hiperventilare), mirosurile, întrebuințarea cașcavalului, berei, alcoolului, angiografia, intubarea traheii, anestezia generală, nașterea, intervenția chirurgicală, administrarea de β -adrenoblocante, hidralazină, nicotină, morfină, antidepresante, metoclopramidă, droperidol, derivați de fenotiazină, glucagon, ACTH, tiroliberină.

Debutul brusc, brutal, în plina sănătate aparentă sau pe fond de hipertensiune arterială.

Prodromul crizei e caracterizat prin tulburări psihice, iritabilitate, frică.

Manifestări ale paroxismului sunt palpitațiile cardiace, uneori aritmii-le, fibrilația, flutterul, rareori bradicardia, dispneea, răcirea și transpirarea mâinilor, picioarelor, paloarea feței (spasmul vascular periferic prin α -adrenoreceptori).

Creșterea evidentă a tensiunii arteriale este determinată de creșterea volumului sistolic și spasmul vascular prin β -adrenostimulare.

Febra și “valurile de căldură” cu transpirații sunt o urmare a conservării de căldură și activizării metabolismului.

Cefaleea se instalează brusc, brutal, violent este pulsatilă, deseori însoțită de greață, vomă, tulburări de vedere, frică, agitație, dureri toracale, abdominale, parestezii, spasme, tremurături, pupile dilatate.

Hipotensiunea arterială până la colaps e semnalată, uneori, în ortostatism sau alte modificări posturale, pe fundalul hipertensiunii arteriale sau alternând una cu alta.

Evoluția paroxismului este rapidă, insidioasă, cu declin lent.

Durata crizei este de minute – ore, dar mai des cca 30 minute.

Sfârșitul crizei se manifestă prin senzație de epuizare, slăbiciune cu poliurie, congestie tegumentară, hipotensiune arterială (vasodilatație), bradicardie reflexă.

Formele clinice

- *paroxistică* (adrenalsimpatică), cu crize catecolaminice;

- *permanentă*, cu evoluție identică hipertensiunii arteriale maligne și complicații;

- *abdominală*, cu colecistită, hepatocolecistite, dureri abdominale surde, uneori acute, spasme, constipații, greață, vome;

- *asimptomatică*, cu feocromocitom depistat întâmplător la înlăturarea unei tumori abdominale, sau la decedații în urma primei (și ultimii) crize catecolaminice sau din alte motive.

Particularități

La copii se întâlnește în cca 10% de cazuri, mai frecvent la vârsta de 10 – 14 ani și de preferință la băieți. Predomină formele ereditare, permanente, care mai târziu asociază paroxisme, uneori grave, cu pierdere de cunoștință, semne meningiale, spasme, “spumă din gură”, micțiuni involuntare, fenomenul Reino – pete violacee pe fundalul pielii palide, transpirație a mâinilor, articulațiilor, scăderea vederii (orbire), dureri abdominale.

La gravide evoluează sub masca toxicozei, preeclampsiei, toxemiei atipice cu crize din ce în ce mai frecvente. În timpul nașterii, manifestările clinice pot simula hemoragia, iar după naștere - rupturi de uter și embolie. Decesul mamei și a copilului poate surveni în timpul sarcinii, la naștere și după în 50% de cazuri ca urmare a compresiunii feocromocitomului, spasmului vaselor placentare. În primele luni de sarcină se recomandă avort și înlăturarea tumorii, iar în ultimele săptămâni – cezariană și blocante.

Complicații

- **hipertensiv-vasculare**: retinopatie, nefropatie, hemoragii cerebrale, meningiene, encefalopatie hipertensivă, edem pulmonar acut cu hemoptizie, epistaxis;
- **cardiace**: cardiopatie catecolaminică, insuficiență cardiacă congestivă cu aritmii ventriculare, infarct;
- **hipotensiune arterială**, șoc după criza hipertensivă cu traumatism;
- **locale**: hemoragie intratumorală, uneori cu anevrism disecant de aortă.

Diagnostic de laborator

Catecolaminele (adrenalina, noradrenalina) și metaboliții lor metanefrina, normetanefrina, acidul vanilmandelic cresc în sânge, în urina de 24 ore, mai ales, în urina și serul din timpul crizei și din primele 3 ore după criză.

Completează diagnosticul: eritro-, leuco-, limfocitoza, eozinofilia, creșterea VSH-ului, glicemiei, acizilor grași liberi, colesterolului, metabolismului bazal.

Pentru a evita rezultatele eronate pozitive, se recomandă investigarea în condiții de lipsă a factorilor predispozanți spre crize, excluderea consumului de cafea, vanilie, banane, brânzeturi fermentate.

Probe dinamice

- **de stimulare cu histamină**, i.v., 0,05 mg, sau **tiramină**, 1000 mkg, sau **glucagon**, 1 mg crește tensiunea arterială peste 3 min cu peste 50/30 mm Hg în cazul feocromocitomului, de aceea sunt recomandate la tensiune arterială sub 150/100 mm Hg;
- **de inhibiție cu tropafen sau phentolamină (regitină)** i.v., câte 5 mg scade tensiunea arterială cu peste 50/30 mm. Hg, de aceea se permite la o tensiune arterială peste 150/100 mm Hg.

Investigații instrumentale

Sunt bine venite:

- ecografia, CT, RMN abdominale, adrenal-peliene, uneori toracice, confirmă prezența feocromocitomului și paragangliomul;
- pneumosuprarenografia, scintigrafia cu metaiodbenzilguanidină, arterio- și venografia, fiind mai invazive, pot provoca crize catecolaminice, de aceea sunt recomandate mai rar.

Diagnosticul diferențial se va face cu:

- hipertensiuni arteriale de orice genă;
- patologii ale sistemului nervos central: traumatism cranio-cerebral, ictus cerebral, hiperreflexie, sindrom diencefalic, encefalită, hipertensiune intracraniană, distonii vegetovasculare, cefalee, cancere;
- tumori suprarenale;
- hiper-, hipoglicemii;
- tireotxicoze;
- afecțiuni psihice: psihoze, neuroze, stări afective etc.;
- menopauză și modificări neuro-vegetative;
- medicamente administrate: β -adrenoblocante, atropină, alcool, narcotice.

Tratamentul

Obiective și metode de realizare

- excluderea sursei de catecolamine (a tumorii), metoda cea mai sigură;
- echilibrarea tensiunii arteriale.

Tratamentul crizei hipertensive include:

- *regim strict la pat* în poziție semișezândă cu capul ridicat;
- *blocajul α -adrenoreceptorilor* cu *phentolamină (regitină)*, *tropafen*, *prozazin*, 5 – 10 mg i.v., repetate fiecare 5 – 10 min, până la 15 mg. *Nitroprusid de Na (Nipride)*, 100 mg în sol. glucoză de 5% - 500 ml i.v., lent;
- *blocajul β -adrenoreceptorilor* permis doar după blocarea α -adrenoreceptorilor (în caz contrar pot determina creștere paradoxală a tensiunii arteriale cu complicații). Se administrează *propranolol* sau analogi 60 – 120 mg/zi în 3 – 4 prize, *metoprolol* la tahicardie, aritmie, angină pectorală, hipersudorație;
- *cuparea sintezei de catecolamine* cu *dopegyt*, 250 mg, 3 – 4 ori/zi, α -metil-paratirozin, 1 – 3 g/zi (inhibă transportul tirozinei în DOPA), *metirozină*;

- *blocajul canalului de Ca* cu *nifedipin (corinfar, phenihydin)*, 20 – 60 mg/zi pe o durată mare de timp.
- *tratamentul adjuvant* poate include *soluție lidocaini, digitalice, analgezice, diuretice, antidiabetice, perfuzii lichidiene, adrenergice* (la supra-doza).
- *tratamentul hipertensiunii arteriale permanente* include aceeași medicație, dar în doze relativ mai mici.

În cazul terapiei intensive ineficiente a hipertensiunii arteriale timp de peste 4 ore, unii autori recomandă intervenție chirurgicală, deoarece apare pericolul instalării hemodinamicii nederivate.

Tratamentul chirurgical include ablația chirurgicală a tumorii sau adrenalectomie care este mult mai riscantă decât în alte tumori suprarenale din cauza posibilei provocări a crizei hipertensive grave.

Bolnavul se spitalizează cu 1 – 2 săptămâni înainte de ziua intervenției și primește tratament medicamentos în doze care vor stabiliza tensiunea arterială la nivel normal. Se interzice blocada completă a α -adrenoreceptorilor, deoarece chirurgul poate fi lipsit de posibilitatea de a găsi tumoarea după reacția tensiunii arteriale la palpate.

Înainte de intervenție, se administrează tranchilizante și miorelaxante (*diazepam, fentolamină, secobarbital, petidină*). Pentru narcoză se preferă *isofluran*, care diminuează catecolaminele circulante, mai rar *enfluran sau halotan*.

Abordarea mai comodă a suprarenalelor este cea lombară-extraperitoneală, cu rezecția coastelor XI, XII și a sinusului pleural, dar va fi utilizată doar în cazurile de garanție a sediului unilateral suprarenal al tumorii. În restul cazurilor, se va prefera laparotomia cu abordare abdominală largă, ce permite explorarea eficientă și sigură, confirmarea sau excluderea existenței feocromocitomului bilateral, multiplu, ectopic, la palparea atentă a lanțurilor simpatice paraaortale, a zonei supravezicale etc. Se va face monitorizarea tensiunii arteriale, EKG, temperaturii etc. E recomandată manipularea cât mai redusă a tumorii, pentru a evita invadarea cu catecolamine. Se preferă adrenalectomia, pentru a evita recurențele. Hipertensiunea arterială se tratează atent cu α -adrenoblocante, i. v., perfuzie. Colapsul – cu soluții diluate de norepinefrină, fenilepinefrină, corticosteroizi. Hipovolemia – cu introducerea de sânge, lichide. Hipoglicemia – cu soluție de glucoză de 5%, perfuzie intravenoasă. În majoritatea cazurilor, după extirparea tumorii, tensiunea arterială scade până la

cca 90/60 mm Hg. Lipsa declinului de tensiune arterială presupune țesut tumoral neînlăturat.

La gravide, tratamentul cu α -adrenoblocante se începe din ziua stabilirii diagnosticului. Din cauza riscului avortului spontan, se recomandă intervenție chirurgicală în primele 6 luni, după pregătire medicamentoasă. Pe parcursul ultimelor 3 luni de sarcină, se înlătură tumoarea prin laparotomie și se face cezariană.

Dispensarizarea include evaluarea catecolaminelor și a metaboliților la externarea de după intervenția chirurgicală, la o tensiune arterială crescută și crize peste 1 – 3 luni, apoi anual în lipsa simptomelor de feocromocitom.

Prognosticul este favorabil pentru următorii 10 ani la 90% din bolnavi cu tumori benigne și la 40% din cei cu tumori maligne. În 75% de cazuri se normalizează tensiunea arterială. Restabilirea completă a sănătății și a capacității de muncă se înregistrează în cca 50% de cazuri.

HIPOSECRETIA SUPRARENALĂ

Boala Addison

Boala Addison este consecința insuficienței primare, globale a funcției corticosuprarenalelor în urma afectării lor bilaterale.

Sinonim – insuficiență corticosuprarenală cronică primară.

Scurt istoric. În 1949 *Tomas Addison* a comunicat despre primele 3 cazuri, iar în 1955 a publicat monografia cu descrierea a 11 cazuri.

Frecvența este mai crescută la vârsta de 40 – 60 ani.

Etiologia

- autoimună, în cca 70% de cazuri, deseori fiind asociată cu alte boli autoimune (diabet insulino-dependent, hipotiroidie, hipoparatiroidie, sindroame poliglandulare multiple tip I, II, sindrom Schmidt, gastrită autoimună, astm bronșic, alergoze, reumatism, lupus eritematos de sistem, vitiligo;
- tuberculoasă, în cca 20% de cazuri, fibro-cazeoasă secundară, deseori cu pleurezii în antecedente, mai frecvent la bărbați;
- iatrogenă: medicamentoasă, suprarenalectomie bilaterală;
- cauze rare: amiloidoză, hemoragii și metastaze adrenale, hemocromatoză, neurofibromatoză, criptococoză, SIDA, blastomicoză, hipoplazie adrenală congenitală.

Anatomie patologică

În cazurile cu afectare autoimună, suprarenalele sunt normale sau mici, ca urmare a atrofiei autoimune bilaterale a corticosuprarenalelor.

La afectarea tuberculoasă, suprarenalele se măresc în dimensiuni pe contul distrugerii și substituției bilaterale a cortico- și medulosuprarenalelor cu foliculi, cazeum și calcificări tuberculoase.

Fiziopatologie

Disfuncțiile apărute sunt expresia triplului deficit de mineralocorticoizi, androgeni, dar, în special, de glucocorticoizi.

Lipsa cortizolului determină:

- scăderea rezervelor de glicogen hepatic și muscular cu hipoglicemie, slăbiciune, depresie;

- scăderea sintezei de proteine cu predominarea catabolismului, scăderea imunității;
- lipoliză, scăderea colesterolului, cetoacidoză;
- hipersecreția continuă de ACTH și MSH ce duce la melanogeneză progresivă cu hiperpigmentația tegumentelor și mucoaselor.

Lipsa mineralocorticoizilor determină:

- scăderea reabsorbției de Na, Cl, ceea ce determină deshidratare extracelulară și hiperhidratare intracelulară, slăbire, colaps, edem cerebral, greață, vomă;
- reducerea eliminării de K, urmată de hiperkaliemie cu astenie musculară etc.

Lipsa androgenilor determină:

- scăderea anabolismului proteic, predominând catabolismul (astenie);
- degradarea semnelor de sexualizare: pilozitatea axilo-pubiană, micșorarea sânilor, uterului, ovarelor, dereglări de menstrre, impotență etc.

Clasificarea

În funcție de evoluția clinică:

- tipică și atipică (mineralocorticoidă, apigmentară).

În funcție de gradul de manifestare:

- *ușoară*, cu semne clinice-paraclinice neînsemnate, tratament eficient cu dietă;
- *gravitate medie*, cu semne clinice și paraclinice evidente și efect terapeutic bun la administrarea dietei și glucocorticoizilor;
- *gravă*, cu semne clinice și paraclinice grave, complicații, cu efect terapeutic bun la administrarea dietei, glucocorticoizilor și mineralocorticoizilor.

Tabloul clinic

Acuze: oboseală, apetit scăzut, greață, vomă, diaree sau, mai rar, constipații, pierdere în greutatea corporală, dureri musculare, abdominale, hiperpigmentarea pielii, scăderea potenței, abateri ale ciclului menstrual etc..

Aspectul bolnavului. *Tip constituțional astenic* cu scădere ponderală, facies suferind, vorbire și mișcări lente (aspect de "om obosit").

Pielea subțire, rece, uscată, cu elasticitate scăzută și aspect senil (prin deshidratare severă), hiperpigmentată (cafenie, brun-închisă sau gri-albăstră) la început în zonele descoperite (față, gât, mâini, antebrațe, gambe), apoi pe regiunile normal pigmentate (areole mamare, mamelon, labii,

regiunea perineană, linia albă, penis, scrot) și de fricție fiziologică (interliniile palmare, plicile de flexiune ale palmei și degetelor pe fața dorsală a mâinii, la nivelul articulațiilor, coate, genunchi), pe locurile unde pielea se freacă de îmbrăcăminte (guler, pălărie, centură, lenjerie), pe cicatricile postoperatorii și posttraumatice.

Pete hiperpigmentate în special pe față și mâini, uneori cu vitiligo ("pete stropite"), care sugerează etiologia autoimună a bolii.

Unghiile înconjurate cu halou brun, lunula pigmentată, striatii intens colorate.

Mucoasele cavității bucale, limbii, buzelor, vaginului cu pete pigmentare violacee.

Părul devine mai întunecat la culoare cu încetinirea sau lipsa albirii, în special, pe cap, din cauza încărcării cu pigment melaninic.

Masa corporală scade evident din cauza catabolismului lipidic și proteic. Este mai pronunțată în formele grave cu tuberculoză activă.

Mușchii prezintă atrofie, crampe, crize de contractură musculară întinse, dureroase, uneori paralizie flască, generate de modificări metabolice și electrolitice.

Tulburări respiratorii. Predispoziție spre instalarea bronșitelor, pneumoniei, în special a tuberculozei cu procese cavitare, pleurezie, aderențe pleurale și/sau costo-diafragmale, din cauza imunității scăzute.

Modificări cardiovasculare. Cordul mic "în picătură", zgomote cardiace surde. Hipotensiune arterială sistolo-diastolică constantă, mai pronunțată în ortostatism, în regiunea cervicală, care generează amețeli, palpitații, tulburări de vedere, de echilibru, leșin, colaps. Pulsul mic, de amplitudine joasă, frecvent sau rar.

Tulburări digestive: gastrite hipoacide, ulcere gastroduodenale, poftă de sare sau alimente acide, greață, vomă, diaree, uneori semne de pseudoabdomen acut.

Tulburări renale: scade filtrația glomerulară, oligurie.

Modificări neuropsihice: apatie, scăderea atenției, memoriei, puterii de concentrare, insomnie, hiperestezie olfactivă sau auditivă, uneori para- sau tetraplegie spastică sau flască, convulsii, psihoze.

Tulburări hipofizare. În cazurile grave, în special după suprarenalectomia bilaterală, mult timp netratată, apare sindromul Nelson cu adenom corticotrop.

Modificări tiroidiene: hipotiroidie autoimună din sindromul Schmidt cu frilozitate pronunțată.

Tulburări paratiroidiene: hipoparatiroidism asociat cu hiposuprarenalism, ambele autoimune din sindromul poliglandular autoimun tip I.

Modificări gonadale: indiferența sexuală, hipoplazia organelor genitale externe și interne cu insuficiență ovariană și testiculară primară, depilație, dismenoree, întârzierea pubertății și infantilism la copii.

Diagnostic de laborator și instrumental:

- cortizol și aldosteron seric scăzuți, iar ACTH crescut;
- 17-OHCS și 17-KS scăzuți în urina din 24 ore;
- scade nivelul seric de Na, Cl, glucoză, albumină, colesterol, eritrocite, limfocite;
- cresc valorile K seric, iar raportul Na/K scade sub 28;
- eozinofilie, crește hematocritul din cauza hemoconcentrației;
- crește Na și scade K din urină;
- EKG cu semne de modificări electrolitice, hiperkaliemie: PQ alungit, QT scurtat, QRS de amplitudine redusă, T îngust și ascuțit;
- Proba de încărcare cu apă (Robinson-Power-Kepler) denotă scăderea diurezei după ingerarea apei din cauza deshidratării extracelulare, hiperhidratării celulare și creșterii reabsorbției apei prin excesul de ADH;
- Proba de stimulare cu ACTH (sinacten, cortrosin) 25 UA, i.v., lent în 5 ml soluție de NaCl de 0,9%, peste 30 – 60 min la cei sănătoși nivelul seric de cortizol și aldosteron crește de 2 ori, iar în boala Addison – nu crește.

După stimularea cu Depo-Sinacten, nivelurile 17-OHCS și 17-KS în urina colectată peste 3 zile nu cresc.

Metode imagistice:

- ecoscopia, CT, RMN pun în evidență suprarenale hipertrofice cu calcificări în cazurile cu etiologie tuberculoasă. În cazurile de etiologie autoimună, suprarenalele sunt hipotrofiate.

Radiografia craniului cu centrarea șei turcești, CT, RMN depistează uneori adenom adrenocorticotrop secundar.

Diagnosticul diferențial se va face cu:

- insuficiența corticosuprarenală secundară cu ACTH, cortizol și metaboliți scăzuți, depigmentare, cu deficit frecvent de FSH, LH, TSH,

- hipogonadism, hipotiroidie, sindrom Schehan, Simmonds, granulomatoză, sarcoidoză, hipofizectomie;
- hiperpigmentația constituțională, gravidică, actinică, sindrom Nelson, sclerodermie, nefrită, acantosis nigricans, simptomul Albright-Mc Cune, porfirie, hemocromatoză, ciroză biliară, intoxicație cu metale grele.

Tratamentul

Regimul igienico-dietetic include evitarea efortului fizic și a expunerii la temperaturi scăzute sau ridicate. Mărirea conținutului de sare în alimente, a aportului de proteine, glucoză, vitamine. Se va evita surplusul de potasiu, intoxicațiile cu conserve fermentate, alcool.

Obiective și metode de realizare

Înlăturarea factorului etiologic: a tuberculozei, alergozelor etc.(vezi etiologia).

Corectarea deficitului hormonal prin administrarea permanentă de *prednisolon* 5 – 20 mg/zi sau analogi, iar la decompensare cu deshidratare, hipotensiune se va administra și *dezoxicorticosteroidacetat* (DOCA), 10 mg, i.m. sau *fludrocortizon* 0,1 mg/zi, per os.

În cazul crizei adisoniene, dozele se cresc de câteva ori, administrându-se i.v. de 4 – 6 ori/zi, cu scădere treptată.

Rehidratarea se face prin administrarea de DOCA și soluție de NaCl de 0,9% sau hipertonică sub controlul ionogramei serice.

Înlăturarea hipoglicemiei cu perfuzii i.v. de soluție de glucoză de 5%, iar în cazuri grave – de 20% sau 40% sub controlul glicemiei.

Corectarea tulburărilor electrolitice prin administrarea soluțiilor de NaCl, *calciu gluconat* – la hiperkaliemie etc.

Profilaxia include depistarea precoce și tratamentul eficace al bolilor asociate (tuberculoza, patologii autoimune etc.).

Prognosticul este favorabil sub tratament adecvat. Restabilirea completă a sănătății este practic imposibilă. Capacitatea de muncă în majoritatea cazurilor este scăzută și se impun condiții speciale de muncă, fără efort fizic, psihic și fără intoxicare.

Insuficiența corticosuprarenală acută

Insuficiența corticosuprarenală acută este o stare declanșată în urma insuficienței masive, brusc instalate a rezervelor corticosuprarenale pe fond de stres.

Etiologie

- insuficiența corticosuprarenală primară sau secundară netratată;
- sindromul adrenogenital, în special, cu pierdere de sare;
- după suprarenalectomia fără hormonosubstituție;
- corticoterapie îndelungată cu întreruperi bruscă;
- stres psihic, infecțios;
- traume și hemoragii suprarenale (intervenție chirurgicală, hemoragii, tromboembolii, necroze);

Factori predispozanți: efort fizic, psihic, arșiță, frig, diuretice, intoxicare, infecții.

Patogenia se bazează pe devierile de metabolism și de adaptare la stres și include modificările caracteristice bolii Addison, dar mai grave: hiponatremie, hiperkaliemie, deshidratare pronunțată, inclusiv prin vomă, diaree, scăderea tensiunii arteriale până la colaps, hipotonie cardiovasculară, scăderea ureei serice.

Tabloul clinic

Debutul. Debutul se manifestă în câteva ore-zile cu astenie, adinamie, melanodermie, hipotensiune arterială, greață, care cresc în intensitate.

Tegumentele – hiperpigmentate (la insuficiența corticosuprarenală primară cronică), reci pe membre, deshidratate, transpirate, uneori cianotice cu peteșii, temperatura corpului uneori crescută.

Mușchii prezintă crampe musculare, deseori dureri lombare.

Modificări cardiovasculare – contracții cardiace atenuate, hipotensiune severă până la colaps, puls rapid, filiform, slab, pericol de deces prin insuficiență circulatorie acută.

Tulburări digestive – greață, vomă, diaree, dureri epi-, hipogastrice de tip "abdomen acut", care duc la scăderea rapidă a masei corporale.

Modificări renale – oligurie și absența setei.

Tulburări neuropsihice – cefalee, fotofobie, convulsii, frisoane, tulburări de termoreglare cu hipo- sau hipertermie, anxietate, agitație, agresivitate, confuzii, obnubilare, torpoare, prostrație.

Simptome ale factorului etiologic – hemoragii, febră, greață etc.

Variantele evoluției clinice:

- *cardiovasculară*, cu hipotonie gravă, colaps vascular (mai frecvent în hemoragii);
- *abdominală*, cu greață, vome, diaree, pseudoabdomen acut, etc.;
- *neuropsihică*, cu iritabilitate, delir, halucinații, etc.

Diagnostic de laborator:

- hiponatriemie pronunțată;
- hiperkaliemie accentuată;
- raportul Na/K sub 20;
- hipoglicemie, uneori foarte pronunțată;
- cortizolul plasmatic evident scăzut;
- eozinofilie, limfocitoză, hematocrit crescut;
- crește ureea și azotul rezidual, acidoză.

Tratamentul necesită intervenții de urgență fără a aștepta rezultatele investigațiilor de laborator.

Obiective și metode de realizare:

- **Înlăturarea factorilor declanșatori:** oprirea hemoragiei, tratament antiinflamator cu antibiotice, căldură etc.
- **Corectarea colapsului și a deshidratării** prin perfuzii i.v. cu soluție de NaCl de 0,9%, de glucoză de 5% - 2 – 4 litri, DOCA (decosterone, mincortid, percotren), i.m., 10 mg.
- **Echilibrarea cortizolemiei** cu hemisuccinat de hidrocortizon, 100 mg, sau analogi (cortizol, prednisolon, dexametazon), i.v., bulus, apoi în perfuzie până la cca 600 mg/24 ore, cu scăderea treptată a dozei cu cca 30% fiecare zi, în funcție de gradul de ameliorare, cu trecere la administrare i.m., apoi per os, ajungându-se în 5 – 7 zile la doza substitutivă bazală.
- **Corectarea tulburărilor electrolitice** se obține prin administrarea gluconatului de calciu de 10%, i.v., lent în cazul hiperkaliemiei etc.
- **Corectarea hipoglicemiei** cu soluție de glucoză de 5%, i.v., perfuzie, iar în hipoglicemiile profunde – soluție de glucoză de 40% sau 20%, i.v., bolus, 40 – 100 ml, administrarea corticosteroizilor, i.v.

Profilaxia presupune:

- excluderea factorilor etiologici și predispozanți;

- administrarea dozelor mici (de menținere) cu hidrocortizon, DOCA, tranchilizante înainte, în timpul și după intervenția chirurgicală vastă și îndelungată, cu monitorizarea atentă a bolnavului;
- tratament permanent și adecvat al insuficienței corticosuprenale cronice.

Prognosticul este favorabil în caz de tratament prompt și adecvat, cu excepția hemoragiilor suprarenale, la care decesul se înregistrează în cca 50% de cazuri.

Restabilirea completă a sănătății și a capacității de muncă este practic imposibilă în majoritatea cazurilor, bolnavii rămânând invalizi dependenți corticohormonali pe tot restul vieții.

Sindroamele adrenogenitale

Sindroamele adrenogenitale prezintă patologii determinate de modificări genetice, autozom-recisive în steroidogeneza corticosuprenală cu afectarea sexualizării.

Sinonim – hiperplasie corticosuprenală congenitală.

Etiopatogenia generală:

- modificări enzimatice în steroidogeneză;
- dereglarea sintezei de cortizol, uneori și de alți steroizi, posibil de la debutul funcției corticosuprenale (10 săptămâni de gestație);
- creșterea sintezei de ACTH la un deficit de cortizol;
- hiperplazia corticosuprenalelor și stimularea sintezei de steroizi cu metabolizii lor de până la (amonte) enzima deficitară;
- sporirea sintezei de steroizi pe căile care nu necesită enzima afectată.

Manifestările clinice ale sindroamelor adrenogenitale depind de enzima afectată, importanța deficitului enzimatic, produșii de sinteză și metabolizare din lanțurile întregre și cei acumulați în amonte de blocul enzimatic, de sexul genetic și gonadic.

Formele clinice

A. Forma grăsoasă (lipoidă)

Etiopatogenia este determinată de deficitul enzimatic 20,22 desmolază de pe cromozomul 15, cu blocarea celor 3 stadii de transformare a colesterolului în pregnenolon (vezi biosinteza corticosteroidilor) și a steroidogenezei în corticosuprenale și gonade (nu se produce aldosteron, cortizol, androsteron și predecesorii lor).

Diagnosticul include semne de insuficiență corticosuprenală totală, gravă, cu pierdere de sare, insuficiență glucocorticoidă și de sexualizare precoce a băieților. Copiii cu genotip masculin, de regulă, au fenotip feminin (pseudhermafroditism). Copiii cu genotip feminin au organe genitale externe și interne normal dezvoltate. Are loc hipertrofia grăsoasă a suprarenalelor.

B. Forma cu pierdere de sare

Etiopatogenia. Deficitul de 3β - hidroxisteroid dehidrogenază de pe brațul scurt al cromozomului 1 (uneori și de 21 hidroxilază), blochează steroidogeneza pe toate 3 linii la nivelul transformărilor pregnenolon în progesteron, 17-OH pregnenolon în 17-OH progesteron, DHEA în androstendion, cu acumulare în surplus a DHEAS și cu insuficiență de mineralocorticoizi, cortizol, androstendion și testosteron.

Diagnosticul include sindromul de pierdere de sare, virilizare la fete (pseudhermafroditism), absența virilizării cu pseudhermafroditism la băieți. La nou-născut – hipospadie, criptorhism (fermentopatii în testicule). Rareori sunt prezente forme atipice cu adrenarhe precoce, dereglări menstruale, hirsutism, acnee, sterilitate.

Evoluția bolii este gravă cu multe decese în primii ani de viață.

C. Forma hipertonică, apubertară

Etiopatogenia. Deficitul de 17α - hidroxilază de pe cromozomul 10 exclude transformările pregnenolon în 17-OH, pregnenolon în DHEA și progesteron în 17-OH, progesteron în androstendion, urmate de insuficiența de corticosteroizi, androgeni și surplus de corticosteron și DOC.

Sunt descrise circa 200 cazuri, rareori se asociază cu deficit de 20-liază.

Diagnosticul. Băieții au aspect genital feminin sau intersexual, pseudhermafroditism masculin (vagin, criptorhidie etc.). Fetele se nasc cu genitalii normale. Pubertatea nu se produce la ambele sexe, de aceea majoritatea bolnavilor se prezintă fenotipic ca femei fără semne de maturizare sexuală, cu amenoree primară. Tensiunea arterială va crește, fiind însoțită de hipokaliemie și alcaloză.

D. Forma virilizantă pură

Etiopatogenia. Din cauza deficitului parțial de 21 hidroxilază de pe cromozomul 6, are loc blocarea transformării progesteron în DOC și 17-OH, progesteron în deoxicortizol.

Sinteza insuficientă de cortizol crește nivelul de ACTH, provoacă hiperplazia corticosuprarenalelor și hipersecreție de androgeni cu virilizare.

Sinteza insuficientă de aldosteron condiționează sindromul pierderii de sare.

Diagnosticul. Este cea mai ușoară formă și cea mai frecvent întâlnită (cca 70%) din formele clinice ale sindroamelor adrenogenitale.

La fete se înregistrează pseudohermafroditism feminin cu clitoris peniform, labiile cu aspect scrotal, sinus urogenital, uter și vagin rudimentare. Ulterior amenoree, dismenoree, sterilitate, tip constituțional, pilozitate și voce de tip masculin.

La băieți sunt prezente perturbări cu caractere izosexuale: stabilirea precoce a caracterelor sexuale secundare, uneori cu criptorhidie, testicule mici, malignizarea lor, sterilitate. Devreme se închid zonele de creștere a oaselor, talia rămânând joasă.

E. Forma cu virilizare și pierdere de sare

Etiopatogenie. Se înregistrează la insuficiența totală de 21-hidroxilază, fiind blocată evident și sinteza de aldosteron.

Frecvența deficitului parțial de 21-hidroxilază formă clasică este de 1 : 10000, iar la eschimoșii din Alasca 1 : 250; forme non clasice, ușoare – 1 : 1000, iar la unii evrei (Askenatzy, italice) 1 : 40.

Diagnosticul. Este o formă severă cu virilizare prenatală a fetițelor, sindrom de pierdere de sare, semne tipice de insuficiență suprarenală severă (deshidratare, hiponatriemie, hiperkaliemie, acidoză).

F. Forma hipertonică

Etiopatogenie. La deficit de 11 β -hidroxilază de pe cromozomul 8 are loc blocarea transformărilor 11-dezoxicorticosteron în corticosteron și 11-dezoxicortizol în cortizol cu exces de 11-dezoxicorticosteron (mineralocorticoid activ), 11-dezoxicortizol și androgeni.

Frecvența: 5 – 10% din sindroamele adrenogenitale, mai des la evreii din nordul Africii (1 : 100000 de nou-născuți).

Diagnosticul – virilizare pre- și postnatală, hipertensiune arterială (reținerea de Na lichid, cu creșterea volumului seric circulant). Deseori hipopotasemie.

Tratamentul cu corticoizi administrat adecvat, precoce, deseori poate restabili dezvoltarea fizică, sexuală, fertilitatea, normalizarea tensiunii arteriale.

Diagnosticul de laborator al sindroamelor adrenogenitale

- La nou-născuții cu organe genitale ambigue se determină cromatina sexuală și cariotipul.
- 17-KS urinari, hormonii și metaboliții lor din “amonte” deficitului enzimatic crescuți pot preciza forma etiopatogenică și clinică a bolii (de ex. 11-DOC pentru deficitul de 11β – hidroxilază).
- Scade nivelul hormonilor și a metaboliților din “aval”.
- Ionograma cu dozările de Na, K seric certifică modificările steroidogenezei pe linia mineralocorticoizilor.
- Uneori se înregistrează hipoglicemie.
- Proba de inhibiție cu dexametazon scade excreția de 17- KS cu peste 50% comparativ cu valoarea inițial ridicată, minimalizând și tabloul clinic.
- Metodele imagistice confirmă hiperplazia suprarenalelor, tumoarea suprarenală dobândită, hipoplazia aparatului genital, închiderea precoce a cartilajelor de creștere.
- Diagnosticul prenatal include determinarea HLA – BW47 – în forma cu pierdere de sare CYP 21B.

Investigarea în masă a nou-născuților include determinarea 17-OH hidroxiprogesteron într-o picătură de sânge din talpa copilului.

Diagnosticul diferențial se face cu bolile asociate cu hermafroditism, hirsutism, tulburări de pubertate:

- hermafroditism adevărat sau fals în caz de intersexualitate;
- hirsutism idiopatic (în majoritatea cazurilor);
- hirsutism din cauze ovariene: OPV, tumori androgeni-producătoare;
- hirsutism iatrogen: cu androgeni exogeni, steroizi anabolizanți;
- pubertate precoce masculină adevărată cu gonade mature pubertar;
- pseudopubertate masculină din tumorile testiculare;
- hipoaldosteronism medicamentos indus de terapia îndelungată cu heparină, indometacină, β -blocante, spironolacton, elipten, hioditan, metopiron.

Tratamentul

Obiective și metode de realizare

Blocarea sintezei crescute de androgeni se obține prin administrarea de glucocorticoizi: *prednisolon*, 5-10 mg/zi sau *dexametazonă*, 0,5-1,5

mg/zi doze minimale necesare. Unii autori recomandă tratamentul din săptămâna a 5-a de sarcină.

Rehidratarea organismului se realizează prin administrarea de mineralocorticoizi, în special administrați copiilor cu sindromul pierderii de sare: soluție DOCA de 0,5% – 1 sau 2 ml/zi, i.m. sau *fludrocortizon (florinef, cortinef)* per os, tablete a câte 0,1 sau 1 mg de 2-3 ori/zi, alimentație hipersalină.

Stimularea dezvoltării semnelor de maturizare sexuală din pubertate în cazul deficitului de hormoni gonadali se obține prin administrarea terapiei de substituție cu androgeni sau estrogeni.

Corecția chirurgicală a tractului genital se recomandă în primii ani de viață, la compensarea bolii, după terapia cu glucocorticoizi timp de peste un an. Se face mascarea clitorisului, plastia de vagin la fetițele cu un orificiu perineal.

Dispensarizarea

Pentru a menține starea relativ bună a sănătății, e nevoie de administrarea terapiei cu glucocorticoizi pe viață, periodic și alte medicații, dirijate de endocrinolog.

De 2-4 ori/an se va consulta ginecologul, urologul, se va determina excreția cu urina a 17-KS, 17-OH progesteron și alte investigații la necesitate.

DIABETUL ZAHARAT (I)

Hormonii pancreasului endocrin.

Reglarea hormonală a metabolismului

11.1. Pancreasul endocrin, hormonii pancreasului și rolul lor în reglarea metabolismului glucidic

Pancreasul este un organ impar, situat retroperitoneal și care secretă enzime digestive (partea exocrină) și diverși hormoni (partea endocrină). Partea endocrină a pancreasului este reprezentată prin insule descrise în 1869 de *Langerhans*. Insulele pancreatice (insulele Langerhans) sunt re-partizate difuz în parenchimul exocrin al pancreasului, alcătuind 1-1,5% din volumul total al acestuia și au în diametru 50-400 milimicroni (majoritatea insulelor au în diametru 200 milimicroni). În pancreasul omului matur pot fi depistate de la 170 mii până la 2 milioane de astfel de insule.

În embriogenează, pancreasul se dezvoltă din două proeminențe ale duodenului: din una se formează capul, iar din a doua – corpul și coada. Formarea insulelor în pancreasul omului începe în a 10-a zi, iar la a 11-a zi în ele apare deja insulina, nivelul căreia rămâne relativ stabil în perioada de la a 12-a până la a 14-a zi de gestație, apoi (zilele 14-20) crește. La a 11-a zi de dezvoltare se identifică de asemenea producerea de glucagon. Nivelul acestuia depășește de câteva zeci de ori nivelul insulinei.

Țesuturile endocrin și exocrin ale pancreasului se dezvoltă din epiteliul pancreatic embrionar. Mecanismele, ce realizează diferențierea acestui țesut în țesut acinos și țesut insular, nu sunt complet studiate. Din țesutul mezenchimal a fost căpătat un factor ce stimulează ADN, ARN și sinteza în epiteliul pancreatic al embrionului și care realizează, probabil, controlul asupra proliferării și diferențierii epiteliului pancreatic în țesut acinos și celulele beta.

Se consideră că celulele endocrine se dezvoltă din canaliculele pancreasului de origine endodermală. Totodată, unii savanți sunt de părerea că insulele pancreasului și celulele cromafine ale tractului gastrointestinal reprezintă produși ai celulelor netro-ectodermale ale crestei nervoa-

se, care în stadiile inițiale de dezvoltare au migrat în sectorul anterior al tubului intestinal.

Insulele pancreasului au o vascularizare capilară bogată, aceasta formând o rețea sinusoidă. Printre fibrele nervoase depistate în insule au fost identificate atât elemente nervoase colinergice, cât și adrenergice. Stimularea sistemului nervos simpatic deprimă secreția insulinei, iar stimularea sistemului nervos parasimpatic o sporește.

Celulele insulare conțin granule secretorii, înconjurate de membrane. Comparativ cu mitocondriile celulelor acinoase, mitocondriile celulelor insulare sunt relativ mai mici. Complexul Golgi este situat lângă nucleu, rețeaua endoplasmatică granulară și polizomii sunt dispersați în toată citoplasma. Sunt prezenți relativ nu prea mulți lizozomi, fiind clar determinat sistemul microtubular-microvilozitar, de mare importanță în procesele de eliminare a hormonului din celule.

Insulele Langerhans sunt reprezentate prin celulele de tip α , β , delta, G, E, F. Celulele α constituie 20- 25% din componența celulară a insulelor și prezintă locul de formare a glucagonului. La om și la cobai ele sunt situate aproape uniform pe toată suprafața insulei. Predomină însă celulele-beta (75-80%), în care se sintetizează și se depozitează insulina. Aceste celule conțin granule dreptunghiulare cu o matrice cristalină înconjurată de un material amorf.

Celulele delta reprezintă locul de formare a somatostatinei. La microscopia electronică a pancreasului uman, în ele se depistează granule secretorii mari rotunjite, care se deosebesc de granulele celulelor α și β .

La microscopia electronică se determină specia celulelor delta, care conțin granule de dimensiuni mai mici, numite celulele G. Se consideră că ele reprezintă sediul de formare a gastrinei. Mulți autori au descris celule G identificate cu ajutorul microscopului electronic. Acestea nu conțin granule secretorii, în citoplasma lor fiind prezenți reticulul endoplasmatic și mitocondriile. Se presupune că celulele-G sunt cambiale și servesc ca sursă pentru formarea celorlalte celule insulare.

Celulele E conțin granule relativ mari, de formă variabilă. Fiind cercetate cu ajutorul microscopiei electronice, ele pot fi deosebite clar de granulele secretorii ale celulelor α , β și delta.

Celulele F sau celulele PP conțin granule de dimensiuni mai mici decât granulele α , β și delta. Aceste celule se localizează în partea periferică a in-

sulelor Langerhans, fiind identice și printre celulele exocrine și epiteliale ale dutelor pancreasului.

Insulina. În 1921 *Banting* și *Best* au căpătat din pancreasul de câine un extract ce combătea hiperglicemia și glucozuria. Peste un an au fost obținute preparate comerciale de insulină, utilizate la tratarea bolnavilor de diabet. În anul 1921 acțiunea insulinei a fost descrisă de *Păulescu*. Structura chimică a insulinei a fost descifrată în 1953 de *Sânger* și colaboratorii săi.

Insulina reprezintă o polipeptidă constituită din două lanțuri, care includ 51 de aminoacizi. Lanțul A conține 21 de aminoacizi, lanțul B – 30. Ambele lanțuri conțin punți disulfidice între radicalii de cisteină în pozițiile B7 și A7, B19 și A20. Lanțul A mai include o punte disulfidică care leagă radicalii de cisteină în pozițiile A6-11.

Consecutivitatea aminoacizilor în molecula insulinei a fost studiată la peste 25 de specii de animale. Insulina umană și insulina porcinească au cea mai apropiată componență aminoacidică, deosebindu-se numai printr-un aminoacid în poziția B₃₀: în insulina umană aici este situată treonina, iar în cea porcinească – alanina. Diverse varietăți de insulină se deosebesc nu numai prin componența aminoacidică, dar și prin spirala alfa, care determină structura secundară a hormonului. Mai compusă este structura terțiară, care formează segmente (centre) responsabile de activitatea biologică și proprietățile antigenice ale hormonului. Structura internă a moleculei de insulină are mare importanță în interacțiunea ei cu receptorul și în manifestarea acțiunii biologice. Cercetările cu ajutorul razelor Röntgen au relevat că unitatea hexameră a zinc-insulinei cristaline constă din trei dimeri. Dimerii insulinei sunt legați în cristale prin punți de hidrogen în pozițiile B₂₄ și B₂₆ ale grupelor peptidice.

În soluție, molecula de insulină trece ușor în stare de agregare, care depinde de temperatură, pH și conținutul de zinc. Insulina cristalină conține, de regulă, 0,3—0,6% zinc. Masa moleculară a insulinei alcătuiește aproximativ 6000, la o valoare alcalină a PH-ului, și aproximativ 12 000 la o valoare acidă a acestuia. În caz de creștere a conținutului de zinc, apar forme agregate cu masa moleculară de la 50 000 până la 300 000.

Steiner și coaut. (1967-1969) au demonstrat că în procesul de biosinteză se formează mai întâi molecula proinsulinei, de la care se desprinde apoi molecula de insulină și de peptidă C. Sinteza proinsulinei are loc în ribozomii rețelei endoplasmice ordinare. Studiile recente au arătat că inițial se formează preproinsulina, care în microzomi se transformă foarte repede

în proinsulină, transportată din cisterne în complexul Golgi. Perioada de la inițierea sintezei insulinei până la trecerea ei în complexul Golgi alcătuiește circa 20 min. În complexul Golgi are loc convertirea proinsulinei în insulină. Reacția este dependentă de energie, iar pentru realizarea ei sunt necesare 30-60 min. Se consideră că insulina se formează din proinsulină nu numai în complexul Golgi, dar și în granulele secretorii nou-formate, sau în «progranule», care părăsesc complexul Golgi și se plasează în citoplasma celulară. În aceste granule, procesul de formare a insulinei din proinsulină se realizează pe parcursul mai multor ore.

Convertirea proinsulinei în insulină se realizează cu participarea a două tipuri de enzime proteolitice: a enzimei analogice cu tripsina și a carboxipeptidazei B. Ultima este necesară pentru scindarea fragmentului C-terminal, care rezultă din forma intermediară a proinsulinei – intermediata I, în care peptida C este despartită de grupa terminală a lanțului A. Exista și o alta formă a proinsulinei – intermediata II, în care peptida C este despărțită de terminalul C al lanțului B. Astfel, granulele pe lângă insulină și peptida C (94%), conțin de asemenea proinsulină, intermediată (circa 6%) și ioni de zinc.

Pe măsura biosintezei insulinei, în celulele β se formează progranule, sau vacuole condensatoare, care se deosebesc de granulele mature după duritate. O dată cu maturizarea, duritatea granulei crește, în special în centrul ei, unde insulina, formată din proinsulină, se cristalizează cu participarea zincului. Peptida C eliberată rămâne în spațiul ce înconjoară cristalele de insulină. Rolul zincului în formarea granulelor încă nu este clar. Cu toate acestea s-a stabilit că majoritatea zincului ce se conține în insulele pancreasului se găsește în granule și, după cum s-a menționat mai sus, se eliberează în perioada secreției insulinei. Secretia insulinei se realizează prin emiocitoză: migrarea granulelor spre membranele celulelor β , contopirea granulelor cu membrana celulară, dizolvarea membranei în locul de contact și, în sfârșit, extruzia emiocitotică a granulei – excavarea conținutului granular în exterior. Acest proces de transportare a granulelor spre membrana celulară se realizează prin sistemul microtubular-vilos. Microtubii se formează prin polimerizarea subunităților proteinice (tubuline) și în multe tipuri de celule canaliculare polimerizate se află în echilibru dinamic cu polul subunităților lor. AMPc și ionii de calciu, care influențează secreția insulinei, modifică echilibrul între subunități și microtubi în direcția poli-

merizării microcanaliculelor. Nu este exclus că această influență a AMPc asupra sistemului microcanalicular se realizează prin fosforilarea proteinelor microcanaliculare. Microcanaliculele sunt capabile de a se contracta și a se relaxa deplasând granulele spre membrana plasmatică.

Microvilozitățile (microfilamentele), fiind parte componentă a sistemului microtubular-vilos, sunt localizate la periferia celulei și contactează direct cu membrana plasmatică. Când granula, ce conține insulină, se apropie de membrană, microvilozitățile parcă o acoperă, conducând-o spre membrana celulară unde realizează procesele de contopire și dizolvare a membranei în punctul de contact, favorizând astfel procesul de extruzie – descărcarea granulei, evacuarea conținutului acesteea în exterior. Ca urmare a schimbării proprietăților fizice ale mediului, are loc desprinderea zincului, insulina cristalină devenind solubilă.

Funcția celulelor β constă în menținerea homeostazei energetice în organism, iar receptorii energetici ai acestor celule acceptă devierile minime ale concentrației în sânge ale moleculelor din care fac parte: glucoza, aminoacizii, corpii cetonici, acizii grași. Concentrațiile fiziologice ale d-glucozei, L-aminoacizilor, corpurilor cetonici și ale acizilor grași stimulează secreția insulinei, în timp ce metaboliții (lactatul, piruvatul, glicerina) nu o influențează. Vom menționa că acțiunea stimulatorie a corpurilor cetonici, acizilor grași și aminoacizilor se manifestă la un anumit nivel (substimulator) al glucozei, de aceea în acest context ar fi mai corect de a numi aceste substanțe stimulatori glucozodependenți ai secreției insulinei.

Astfel, nivelul glucozei în sânge reprezintă cel mai important factor de reglare a secreției insulinei. Însă mecanismul exact al acțiunii glucozei asupra secreției insulinei nu este cunoscut. În prezent se promovează două teorii. Conform primei, glucoza se leagă cu glucoreceptorul specific, situat pe membrana celulei β , formând complexul respectiv, care stimulează eliberarea insulinei nemijlocit sau prin intermediul «mesagerului secundar». S-a stabilit că transportarea glucozei prin membrana celulară este realizată de o proteină, a cărei structură încă nu este precizată. Conform celei de a doua teorii, stimularea secreției insulinei are loc în urma formării metaboliților glucozei în celulele beta, acumularea cărora reprezintă «semnalul inițial» pentru secreția insulinei.

Paralel cu glucoreceptorii, pe membrana celulelor β există receptori la aminoacizi. Cuplarea aminoacizilor cu acești receptori se realizează prin

intermediul unui transportator, deocamdată neidentificat, care induce un mecanism de stimulare a secreției insulinei.

Glucoza, ce pătrunde în sânge din tubul digestiv, favorizează o eliminare mult mai considerabilă a insulinei din celulele beta ale pancreasului și, firește, o creștere mai mare a nivelului insulinei în plasma sanguină, comparativ cu aceeași cantitate de glucoză administrată intravenos. Această diferență în eliberarea insulinei ca răspuns la o cantitate egală de glucoză se explică prin faptul că glucoza din tractul gastrointestinal stimulează secreția insulinei nu numai prin creșterea nivelului ei în sânge, dar și prin intermediul activizării mecanismului ce include secreția unor hormoni ai tubului digestiv: gastrinei, secretinei, pancreoziminei, glucagonului, polipeptidei gastrice inhibitoare, peptidei insulinotrope glucozodependente.

Proteinele și aminoacizii, de asemenea, stimulează eliberarea insulinei. Dintre aminoacizi, o influență mai considerabilă asupra secreției insulinei exercită arginina și lizina. Un rol important în controlul secreției insulinei revine și altor factori: sistemului nervos simpatic și parasimpatic, hormonului somatotrop, hormonilor corticosuprarenali, lactogenului placentar, estrogenilor etc.

Secreția insulinei ca răspuns la stimularea cu glucoză reprezintă o reacție bifazică, alcătuită din stadiul rapid, precoce, de eliberare a insulinei, numit prima fază a secreției (durata – 1-2 min), și faza a doua, care se caracterizează printr-o eliberare mai lentă (durata – până la 25-30 min).

Mecanismul de eliberare a insulinei reprezintă un sistem multicomponent, în care rolul principal aparține AMPc și ionilor de calciu. Activarea proceselor de eliberare a insulinei este însoțită de creșterea concentrației de calciu intercelular. Sub influența glucozei, sporește deplasarea calciului din lichidul extracelular în celulă. Se modifică viteza cuplării lui cu calmodulina și disocierea complexului calciu – calmodulină.

Prima fază de secreție a insulinei depinde de viteza penetrării calciului prin membrana celulei β . Totodată, calciul extracelular, peste 3-5 min după infuzia glucozei, se acumulează pe suprafața internă a membranei celulare, iar creșterea rapidă a concentrației intracelulare “inițiază” prima fază de secreție a insulinei. Calciul intracelular situat în citosol și granule participă la menținerea reglării prolongate a eliberării insulinei, influențând astfel mai ales faza a doua de secreție. Paralel cu ionii de calciu, un mare rol în secreția insulinei îi revine AMPc, care activează enzimele (proteinkinaza și fosfoproteinfosfa-

taza), responsabile de formarea subunităților sistemului microtubulomicrovilo-
lozic; în consecință, acest sistem devine sensibil la calciu și sub acțiunea lui se
inițiază procesul de deplasare a granulelor spre membrana celulară.

Insulina secretată de pancreas este repartizată în organism nu numai în
circulația sanguină periferică, dar și în limfă, bilă, urină. Perioada ei de în-
jumătățire constituie 3-5 min.

Metabolismul insulinei are loc mai ales în ficat și rinichi. Astfel, în ficat
sunt reținute circa 50% din insulina din vena portă. Aproximativ 40% sunt
reținute de rinichi, unde are loc filtrarea ei în glomerule, iar în tubii contorți
proximali insulina se reabsoarbe aproape complet și este metabolizată de
enzimele proteolitice în citosolul celular al mai multor țesuturi; aceste en-
zime sunt deosebit de active în ficat, rinichi și pancreas. Un rol important
în transformarea insulinei aparține glutatation-insulin-transhidrogenazei, care
participă (predominant în ficat) la reducerea punților disulfidice, cu elibe-
rarea lanțurilor A și B intacte și inactivarea biologică a hormonului.

Se știe că acțiunea biologică a hormonului, inclusiv a insulinei, depinde
nu numai de viteza secreției lui de către glanda endocrină, de transportarea
de la locul de secreție către organele și țesuturile efectoare, dar și de capa-
citatea acestuia de a se cupla cu receptorii celulei și de a stimula formarea
proteinei specifice, ce asigură efectul biologic.

Receptorul insulinei reprezintă o glicoproteidă din doi componenți
polipeptidici, care includ subunitatea alfa, cu masa moleculară 135 000, și
subunitatea beta, cu masa moleculară de circa 90 000. Subunitatea alfa este
necesară pentru legarea insulinei. Procesul de cuplare induce fosforilarea
subunităților beta ale receptorului propriu. După interacțiunea insulinei cu
receptorul și formarea complexului insulinoreceptor are loc internalizarea
(penetrarea în celulă) și deplasarea ulterioară sub formă de receptorosom
spre aparatul lizozomal celular, unde insulina se distruge, iar receptorul se
reîntoarce pe membrana plasmatică.

Se cunosc două tipuri de centre de legătură cu afinitate diferită la in-
sulină. În afară de aceasta, între sectoarele receptoare există o interacțiune
nemijlocită, pe măsura creșterii cuplării receptorilor la acest hormon scade
așa-numita cooperativitate negativă. Afinitatea receptorilor este maximă în
momentul când ei sunt liberi de legătura cu hormonul, apoi scade pe măsura
creșterii cuplării receptorilor cu el. Acest fenomen de cooperativitate nega-
tivă este propriu numai receptorilor insulinici și se induce de însăși insulină.

Micșorarea numărului de receptori și a capacității lor de interacțiune cu insulina se observă în unele forme de diabet zaharat. Astfel, în diabetul asociat cu obezitate, de asemenea la bolnavii cu diabet nonobezi, dar cu concentrația insulinei în sânge crescută, s-a evidențiat diminuarea numărului de locuri receptoare. Numărul receptorilor insuliniци este scăzut și în caz de insulinom, acromegalie și obezitate. În diabetul zaharat cu nivel scăzut de insulină în sânge se observă creșterea densității receptorilor insulinei. A fost evidențiată și o formă de diabet zaharat asociat cu distrofie pigmentopapilară a pielii (*acantosis nigricans*), dezvoltarea căruia este cauzată de formarea de anticorp pentru receptorii insuliniци. Acești anticorpi inhibă cuplarea insulinei: în unele cazuri, ca urmare a reducerii numărului de receptori, în altele datorită micșorării afinității receptorilor față de insulină. Interacțiunea receptorilor cu autoanticorpii este mult mai dură decât legătura cu insulina, ceea ce determină o rezistență insuliniică pronunțată.

În cetoacidoza diabetică, cuplarea insulinei scade cu mai mult de 50% din contul micșorării afinității față de ea a receptorilor insuliniци.

Nivelul crescut al hormonului somatotrop în serul sanguin în acromegalie determină hiperinsulinemia, care, la rândul său, ca urmare a reglării inverse, duce la reducerea densității receptorilor și, în consecință, la scăderea asocierii insulinei cu receptorii.

Hipercorticismul experimental, de asemenea, este însoțit de diminuarea cuplării insulinei cu receptorii săi specifici ca urmare a micșorării afinității receptorilor la insulină.

La bolnavii ce suferă de insulinom, paralel cu reducerea numărului receptorilor (reglarea inversă) se observă creșterea afinității pentru insulină. Ea se evidențiază la bolnavii cu come hipoglicemice frecvente, care apar după 2—6 ore de inaniție. Totodată, la bolnavii ce suportă proba de inaniție timp de 24 ore și mai mult, și în caz de absență a hipoglicemiilor frecvente, afinitatea receptorilor pentru insulină este normală. Aceste date relevă că patologia la nivelul interacțiunii insulinoreceptoare poate condiționa dezvoltarea insulinorezistenței, și invers, creșterea nivelului insulinei în serul sanguin poate induce defectul structurilor receptorii.

Glucagonul. După obținerea preparatelor comerciale de insulină s-a stabilit că în extractele pancreatice se conține un factor ce induce hipoglicemia — glucagonul. Acesta reprezintă o polipeptidă alcătuită din 29 de aminoacizi. Sectorul N-terminal al moleculei de glucagon este mai

puțin mobil, ceea ce explică absența aproape completă în el a modificărilor conformative. Peptida N-terminală și partea centrală a moleculei de glucagon sunt responsabile de cuplarea acestuia cu receptorul și de activizarea adenilatciclazei.

Prin numeroase cercetări s-a stabilit că în procesul de biosinteză se formează mai întâi proglucagonul, de la molecula căruia, intracelular, sub acțiunea proteazelor, se desprinde molecula de glucagon. Masa moleculară a proglucagonului alcătuiește de la 8200 până la 12 000. Predecesorii glucagonului, posedând o masă moleculară diferită, reprezintă ca atare diverse, după mărime, sectoare ale moleculei de proglucagon, formate pe măsura scurtării sectorului N-terminal. Toate formele intermediare sunt biologic inactive, cu excepția glucagonului cu masa moleculară 3485.

Există date precum că proprietățile lipolitice ale glucagonului sunt determinate de sectorul lanțului lui polipeptidic, care include aminoacizii 19—23, iar proprietățile glicogenolitice — de aminoacizii 24—29.

Glucagonul secretat de celulele alfa ale insulelor Langerhans nimereste mai întâi în spațiul intracelular, iar apoi, cu fluxul sanguin, prin vena portă, în ficat. Nu este exclusă posibilitatea transportării glucagonului în organism în stare conjugată cu globulinele. Prin aceasta, în particular, se explică datele ce relevă că perioada de înjumătățire a glucagonului din plasma sanguină constituie de la 3 până la 16 min. Formele libere de glucagon metabolizează și sunt înlăturate rapid din sânge, pe când glucagonul cuplat cu peptidele plasmatice se metabolizează mai lent. Concentrația glucagonului în vena portă constituie de la 300 până la 4500 pg/ml, pe când în sângele periferic — până la 90 pg/ml, iar în urma infuziei argininei sau pancreoziminei crește până la 1200 pg/ml.

Receptorii la glucagon izolați din membranele plasmatice ale ficatului de șobolan fac parte din glicolipoproteide (masa moleculară circa 190 000) și sunt alcătuiți din câteva subunități (masa moleculară circa 25000). Capacitatea receptorilor de a interacționa cu hormonul nu este constantă și depinde de mai mulți factori. Cuplarea glucagonului cu receptorii scade în hiperglucagonemie, determinată de inaniție de lungă durată, de insuficiența insulinică și de administrarea exogenă a glucagonului. Însă, indiferent de această reglare inversă, procesul de activare a adenilatciclazei sub influența glucagonului nu se schimbă. Această stare se explică prin faptul că receptorii rămași capătă o înaltă capacitate de legare cu hormonul.

Principala acțiune glicogenolitică a glucagonului se realizează în ficat, unde glucagonul se cuplează cu receptorii hepatocitelor și activează adenilatciclaza, care transformă ATP în AMPc. Apoi se activează proteinkinaza AMPc-dependență, care stimulează fosforilarea chinazei. Ultima convertește glicogenfosforilaza inactivă în forma ei activă, sub acțiunea căreia se intensifică glicogenoliza. Paralel cu aceasta, proteinkinaza inactivează glicogensintetaza, ceea ce frânează sinteza glicogenului.

Distrucția glucagonului are loc în ficat și rinichi. După unele date, sistemul enzimatic care scindează glucagonul, se deosebește de glutathion-insulin-transhidrogenază, iar după altele, proteaza insulinospecifică participă atât la inactivarea insulinei, cât și a glucagonului. Circa 0,5 mg/24 ore din glucagonul secretat de celulele alfa se elimină cu bila.

În ultimii ani s-a stabilit că glucagonul se formează nu numai în pancreas, dar și în celule localizate în tubul digestiv. Astfel, deosebim glucagon pancreatic și glucagonul tractului gastrointestinal și imunoreactivitatea glucagon-asemănătoare, care posedă proprietăți și masă moleculară diferită. Imunoreactivitatea glucagon-asemănătoare posedă unele efecte lipolitice și glicogenolitice, stimulează eliberarea insulinei, formează complexe cu receptorii insuliniici. Peptida identificată din acest extract a fost numită *gligentină*. Ea este alcătuită din 100 de aminoacizi și are masa moleculară 11625. Preparatele purificate de gligentină nu posedă activitate biologică. Se consideră că gligentina participă la procesul de biosinteză a glucagonului în celulele alfa ale pancreasului și a proteinelor celulelor intestinale ce posedă imunoreactivitate glucagon-asemănătoare (glucagon – like – activity (GLA)).

În regiunea fornixului stomacului au fost depistate mai multe fracții de glucagon imunoreactiv: glucagon cu masa moleculară 3500 — formă biologic activă, și glucagon cu masa moleculară 2000 și 9000, care corespunde glucagonului biologic inactiv (proglucagon).

Glucagonul imunoreactiv de tip pancreatic este separat din intestinul subțire și din cel gros. Glandele salivare la animale și om conțin de asemenea glucagon imunoreactiv, cu masa moleculară 29 000—70 000, activitatea hiperglicemică a căruia corespunde cu cea a glucagonului porcin și care se leagă specific cu receptorii la glucagon ai membranelor hepatice de șobolan.

Glucagonul pancreatic are masa moleculară 3485, posedă activitate glicogenolitică de 100%, afinitate față de membranele plasmatică în valoare de $4 \cdot 10^9$. În cazul glucagonului gastrointestinal și imunoreactivității

glucagon-asemănătoare, acești indici sunt egali respectiv cu: 3500 și 2900, 100% și 50%, $3 \cdot 10^{-9}$ și $5 \cdot 10^{-8}$.

După cum s-a menționat, glucagonul posedă acțiune glicogenolitică și gluconeogenică. Sub acest aspect, rolul său principal în organism constă în reglarea formării și ieșirii glucozei din ficat cu scopul menținerii homeostazei glucozei în sânge pentru aprovizionarea adecvată a țesuturilor SNC, care utilizează glucoza în calitate de material energetic. Celulele alfa, ca și celulele beta, sunt sensibile la schimbările minime ale nivelului de glucoză în sânge și în spațiul extracelular: în funcție de aceasta se schimbă viteza secreției insulinei și a glucagonului.

Așadar, nivelul glucozei în sânge se menține, în fond, prin secreția insulinei și a glucagonului. În perioada de inaniție sau de restricție a glucidelor, deja peste 40–48 ore conținutul glucagonului în sânge crește cu 50–100% comparativ cu concentrația lui pe nemâncate. Aceste schimbări în secreția de glucagon sunt însoțite de micșorarea concentrației de insulină în sânge, de aceea corelația nivelurilor de insulină și glucagon scade până la 0,4 (în condiții normale constituie 3,0). Majorarea producerii de glucagon conduce la sporirea glicogenolizei și gluconeogenezei și micșorarea rezervelor de glicogen. Hiposecreția insulinei stimulează lipoliza, iar hipersecreția glucagonului este necesară pentru convertirea acizilor grași liberi în corpi cetonici. În stare normală, cu funcționarea adecvată a celulelor alfa și beta, hipoglicemia nu apare chiar și în inaniția îndelungată.

Hiperglicemia micșorează secreția de glucagon, însă mecanismul acestei acțiuni nu este încă stabilit. Se presupune că celulele alfa conțin glucoreceptori specifici sensibili la schimbarea nivelului glucozei în sânge și care la creșterea lui micșorează formarea și secreția glucagonului. Nu poate fi exclus și faptul că această scădere a secreției de glucagon la creșterea concentrației de glucoză este mediată de formarea și eliminarea sporită a insulinei ca răspuns la hiperglicemie.

Administrarea sau perfuzia de aminoacizi de asemenea stimulează eliminarea glucagonului, pe când majorarea concentrației acizilor grași liberi în sânge micșorează nivelul de glucagon în plasmă.

O influență deosebită asupra secreției de glucagon exercită hormonii gastrointestinali. Astfel, gastrina, neurotensina și substanța P, bombezina, pancreozimin-colecistokinina, polipeptida gastrică inhibitorie, polipeptida intestinală vasoactivă intensifică producerea de glucagon, iar secretina inhibă eliberarea lui.

În timpul stresului și activității fizice de lungă durată, se observă creșterea secreției de glucagon și diminuarea eliberării insulinei.

Administrarea L-DOPA majorează nivelul glucozei, insulinei și glucagonului la oameni practic sănătoși, posibil prin intermediul stimulării receptorilor dopaminergici în hipotalamus sau al celulelor alfa și beta din insulele pancreatice, în timp ce serotonina inhibă activitatea secretorie a celulelor alfa.

Somatostatina. Am expus deja caracteristica hormonului hipotalamic somatostatina și am descris mecanismul ei de acțiune. Somatostatina se produce și în celulele delta ale insulelor Langerhans. Aceste celule ocupă o poziție intermediară între celulele alfa, situate la periferia insulei, și celulele beta, concentrate în partea centrală. Celulele delta exercită o funcție unică (numită paracrinică): realizează acțiune locală prin transmiterea hormonului nemijlocit de la o celulă la alta. Cercetările folosind microscopia electronică au evidențiat aceste punți de legătură între celule, care permit hormonilor cu masa moleculară mai mică de 800 să se deplaseze dintr-o celulă în alta, posibil, fără ieșirea hormonului în spațiul intracelular.

Somatostatina suprimă secreția insulinei și a glucagonului la om și la animale. Eliberarea ei este stimulată de administrarea leucinei, argininei, glucozei, pancreozimin-colecistokininei, gastrinei, polipeptidei gastrice inhibitoare, secretinei și AMPc. Noradrenalina și diazoxidul inhibă eliberarea somatostatinei. Acționând asupra tubului digestiv, somatostatina oprimă eliberarea gastrinei și secreția gastrin-stimulată a acidului clorhidric, eliberarea pancreozimin-colecistokininei, contractarea veziculei biliare, absorbția intestinală și viteza fluxului sanguin în vasele tractului gastrointestinal.

Stimularea secreției somatostatinei de către hormonii gastrointestinali, și invers, suprimarea de către somatostatina a eliberării lor, relevă că între acești hormoni există interacțiuni de tipul legăturii «inverse», care permite realizarea reglării vitezei de absorbție a substanțelor nutritive din tubul digestiv în funcție de componența lor calitativă.

Administrarea hranei prin tubul digestiv induce secreția hormonilor gastrointestinali (în particular a somatostatinei), care influențează activitatea celulelor alfa și beta ale aparatului insular al pancreasului, activitatea funcțională a căroră este îndreptată spre menținerea glicemiei în limite normale.

Modificarea secreției somatostatinei se observă în unele stări patologice. Astfel, în obezitate și hiperglicemie se evidențiază atât diminuarea concentrației somatostatinei, cât și micșorarea numărului de celule delta în insulele Langerhans, și invers, la bolnavii ce suferă de diabet zaharat insulinodependent, precum și în cazul distrugerii celulelor beta cu streptozotocină (în experiment), celulele delta sunt mărite în volum, ceea ce indică creșterea activității lor funcționale.

Au fost descrise tumori ale aparatului insular al pancreasului constituite din celule delta (somatostatinoame). Nivelul insulinei și al glucagonului în serul sanguin la bolnavii cu astfel de tumori este scăzut brusc: se evidențiază diabet zaharat moderat fără hiperglicemie considerabilă și cetoză.

Polipeptida pancreatică este secretată de către celulele-F (PP) ale insulelor Langerhans, situate predominant la periferia acestora. Reprezintă o polipeptidă constituită din 36 de aminoacizi, cu masa moleculară 4200. Hiperplazia celulelor secretoare de polipeptidă pancreatică a fost depistată în pancreasul persoanelor ce suferă de diabet zaharat insulinodependent, mai rar în diabetul zaharat insulinodependent.

Polipeptida pancreatică stimulează secreția sucului gastric, însă oprimă secreția lui provocată de pentagastrină. Ea este un antagonist al colecistochininei și suprimă secreția pancreasului stimulată de colecistochinină. Concentrația polipeptidei pancreatice în serul sanguin la oamenii practic sănătoși constituie pe nemăncate circa 80 pg/ml. Ca răspuns la ingerarea hranei mixte, se observă o curbă bifazică caracteristică secreției polipeptidei pancreatice și o creștere a nivelului lui în serul sanguin de 8-10 ori comparativ cu cel inițial. Ingerarea glucozei, grăsimilor de asemenea este însoțită de creșterea concentrației polipeptidei pancreatice în sânge, iar după perfuzia intravenoasă a acestor substanțe secreția hormonilor nu se schimbă. Administrarea atropinei, vagotomia blochează secreția polipeptidei pancreatice ca răspuns la ingerarea alimentelor, și invers, excitarea nervului vagus, precum și administrarea gastrinei, secreției sau colecistochininei sunt însoțite de creșterea nivelului acestui hormon în serul sanguin. Aceste date ne permit să constatăm că în reglarea secreției polipeptidei pancreatice, de rând cu sistemul nervos parasimpatic participă și hormonii gastrointestinali. Aspectele metabolice și funcționale ale acțiunii polipeptidei pancreatice încă nu sunt clare pe deplin. Majorarea secreției acestei peptide se observă în tumorile pancreatice hormonal-active (insulinom, glucagonom), în *sindromul Werner—Morrison* și în gastrinom.

11.2. Rolul insulinei și al hormonilor de contrareglare în reglarea hormonală a metabolismului

Metabolismul glucidic. E cunoscut faptul că glucoza este principala și aproape unica substanță nutritivă pentru țesuturile insulino independente. Astfel, creierul cu masa de 1400 g și intensitatea circuitului sanguin de 60 ml/100 g de masă consumă pe minut 80 mg glucoză, adică circa 115 g în 24 ore. Ficatul, sediul principal de sinteză al glucozei (numai o parte neconsiderabilă de glucoză se formează în rinichi și mușchi), este capabil să genereze această substanță cu viteza de 130 mg/min. Deci, 60% din toată glucoza formată în ficat este utilizată pentru asigurarea activității normale a SNC, această cantitate rămânând constantă nu numai în hiperglicemie, dar chiar și în coma diabetică. Asimilarea glucozei de către SNC se micșorează numai atunci când nivelul ei în sânge scade sub 1,65 mmol/l (30 mg%).

În organismul omului și animalului, glucoza absorbită din tubul digestiv se transformă în glicogen — polimer al glucozei cu masă moleculară mare. La sinteza unei molecule de glicogen participă de la 2000 până la 20000 molecule de glucoză. Formarea glicogenului din glucoză începe cu procesul de fosforilare a ei cu ajutorul enzimelor glucokinazei (în ficat) și hexokinazei (în alte țesuturi), formându-se glucozo-6-fosfat (G-6-P) cu conversia ulterioară în glucozo-1-fosfat (G-1-P) și în uridindifosfoglucoză (UDPG). Ulterior, cu ajutorul enzimelor de polimerizare, se formează structuri cu catene lungi «ramificate» (cu catene laterale) ale glicogenului. Sinteza glicogenului are loc cu participarea câtorva enzime. Conversia G-6-P în G-1-P și reacția inversă sunt controlate de enzima fosfoglucomutaza; formarea uridindifosfoglucozei se desfășoară cu participarea UDPG-pirofosforilazei, a glicogenului — cu participarea glicogensintetazei (uridindifosfoglucoziltransferazei), iar a structurii «ramificate» a glicogenului — sub influența enzimei glicogenoramificate (a-1,4-glican; a-1,4-glican-6-glicozil transferazei). Sinteza glicogenului este numită glicogenogeneză, iar scindarea — glicogenoliză.

La procesul de eliberare a glucozei din glicogen participă câteva enzime. Enzima cheie este fosforilaza. Sub influența AMPc și fosforilazkinazei, fosforilaza se transformă din formă înactivă în cea activă. Această formă eliberează din glicogen G-1-P, care prin intermediul fosfoglucomutazei se transformă în G-6-P. Ambii monofosfați, după defosforilare (respectiv, de către enzimele glucozo-1-fosfatază și glucozo-6-fosfatază), se transformă

în glucoză. Glucoza se obține și direct din glicogen, cu ajutorul enzimelor ce desprind catenele laterale ale acestuia (α -1,6-transglicozidaza).

Oxidarea G-6-P se efectuează pe calea glicolizei (ciclul Embden-Meyerhof) în condiții anaerobe. Ciclul glicolitic al metabolismului glucozei se încheie cu formarea acidului piruvic, convertit apoi în mitocondrii în acid lactic în prezența oxigenului, piruvatul se decarboxilează în acetyl-CoA. Această transformare este controlată de enzima piruvatdehidrogenaza, activitatea căreia este inhibată de acetyl-CoA (competitiv cu CoA). Deci, în reglarea activității piruvatdehidrogenazei o importantă deosebită revine conținutului cantitativ al acizilor grași și corpurilor cetonice, la oxidarea cărora raportul cantitativ al acetyl-CoA și CoA se schimbă în favoarea primei.

Metabolismul fructozei de asemenea se efectuează pe calea glicolitică. O parte din fructoză se transformă în glucoză, iar o altă parte, sub influența cetoheksokinazei, în fructozo-1-fosfat și apoi în dihidroxiacetonfosfat, modificările ulterioare ale căreia au loc în ciclul glicolitic.

Acetyl-CoA (produs al decarboxilării oxidative a piruvatului), formată în urma glicolizei în ciclul Embden-Meyerhof, se oxidează până la apă și bioxid de carbon în *ciclul Krebs* (ciclul acidocitric). Acest proces decurge prin opt reacții enzimatice consecutive, în urma cărora se elimină energie. La scindarea totală a unei molecule de glucoză se formează 38 molecule de ATP, dintre care 24 în ciclul Krebs. Enzimele acestui ciclu sunt localizate în matricea mitocondriilor (în peretele membranei interne). Acetyl-CoA provenită din ciclul Krebs este un produs final nu numai al catabolismului glucidelor, dar și al lipidelor, precum și al unor astfel de aminoacizi, ca fenilalanina, tirozina, leucina, izoleucina.

Există și calea directă de oxidare a glucozei — ciclul hexozomonofosfatic (pentozic), care predomină în eritrocite, gonade, corticosuprarenale, ficat. Deși oxidarea în ciclul hexozomonofosfatic constituie numai 2% din metabolismul glucidic (în diabetul zaharat se poate mări până la 6%), importanța acestui ciclu pentru organism este foarte mare. El asigură formarea pentozelor, acumularea NADP-H₂ — coenzimei dehidrogenazelor participante la sinteza acizilor nucleici, colesterolului, acizilor grași, activizarea acidului folic și formarea ATP. Ciclul hexozomonofosfatic asigură de asemenea procesele de hidroxilare, necesare pentru sinteza aminelor biogene (catecolaminele, serotonina) și a hormonilor steroizi corticosuprarenali.

Lanțul reacțiilor consecutive ale ciclului pentozic conduce la formarea ribulozo-5-fosfatului, utilizat la sinteza nucleotidelor sau transformarea printr-o serie de reacții reversibile în hexozomonofosfați, necesari în ciclul glicolitic.

Pe măsura epuizării rezervelor de glicogen, glucoza poate fi resintetizată din acid lactic (lactat), aminoacizi și alți compuși. Acest proces este numit *gliconeogeneză*. Formarea glucozei din lactat are loc în ficat (*ciclul Cori*). Astfel, din lactat se formează piruvat, apoi G-6-P, care se transformă în glicogen sau glucoză, în funcție de starea metabolismului în organism. Un loc aparte în procesele gliconeogenezei aparține așa-numitului *ciclu al alaninei*, care se derulează în țesutul muscular. În inaniție, ca consecință a catabolismului proteinelor, se eliberează aminoacizi, peste 50% din cantitatea totală a cărora o alcătuiește alanina. Pătrunsă în ficat, ea nu este utilizată la sinteza proteinelor, ci pentru formarea G-6-P prin stadiul piruvatului. O oarecare cantitate de alanină, de asemenea prin stadiul piruvatului, se transformă în G-6-P direct în țesutul muscular. În mușchi alanina se formează din acid piruvic; donatorii principali de grupe NH_2 sunt astfel de aminoacizi ca leucina, izoleucina, valina.

Glicerina, care se formează în metabolismul lipidic, precum și unii componenți ai ciclului Krebs, acidul citric, acidul cetoglutamic și într-o măsură mai mare acidul acetic, de asemenea servesc drept surse pentru resinteza glucozei.

Paralel cu glucoza, o mare importanță în asigurarea energetică a organismului revine grăsimilor. În înfometare, cheltuielile energetice sunt, în fond, acoperite pe contul grăsimilor, glucoza păstrându-se pentru aprovizionarea cu energie a creierului. Acizii grași suprimă asimilarea glucozei în mușchi. În hipoglicemie are loc mobilizarea acizilor grași și creșterea oxidării lor în mușchi; simultan, are loc diminuarea utilizării glucozei. Și invers, aportul de glucide și creșterea nivelului glucozei în sânge scade lipoliza și sporește lipogeneza. Acest ciclu glucoză – acizi grași este unul din mecanismele ce asigură homeostaza glucozei. Concentrația corpilor cetonici, care reflectă metabolismul lipidic, are, după cum s-a menționat, atribuție directă la reglarea concentrației glucozei în sânge.

Acetil-CoA, fiind produsul final al ciclului glicolitic, poate fi utilizată ca sursă de energie (în ciclul Krebs). Ea, de asemenea, participă la sinteza trigliceridelor, colesterolului și steroizilor, la formarea corpilor cetonici.

Locul central în reglarea hormonală a homeostazei glucozei în organism revine *insulinei*, sub influența căreia se activează enzimele fosforilării glucozei (glucochinaza în ficat și hexokinazele în țesuturile muscular, adipos și în alte țesuturi), care catalizează formarea G-6-P. Majorarea cantității acestora mărește activitatea căilor metabolice, pentru care ea este un produs inițial (ciclul hexozomonofosfatic și glicoliza anaerobă). Insulina mărește proporția participării glucozei în procesele de formare a energiei la un nivel constant de producere a energiei. Activarea de către G-6-P și insulină a glicogensintetazei și a enzimei glicogenoramificate sporește sinteza glicogenului. Paralel cu aceasta, insulina exercită acțiune inhibitoare asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice și frânează astfel ieșirea glucozei libere în sânge. Rezultatul final al acțiunii insulinei este hipoglicemia, care stimulează secreția hormonilor antagoniști ai insulinei, din care fac parte adrenalina și noradrenalina, glucagonul, STH, glucocorticoizii, hormonii tiroidieni, numiți și „hormoni de contrareglare”.

În insuficiența insulinică relativă sau absolută sunt dereglate procesele penetrării glucozei în țesuturile insulinodependente, se semnalează diminuarea fosforilării oxidative și formarea G-6-P cu perturbarea ulterioară a căii glicolitice de oxidare a glucozei, dereglarea ciclului Krebs și a ciclului hexozomonofosfatic (pentozic), suprimarea sintezei glicogenului și intensificarea glicogenolizei.

Catecolaminele activează glicogenoliza în ficat și în mușchi. Majorarea sintezei sub influența catecolaminelor (în măsură mai mare, a adrenalinei) activează fosforilaza hepatică, descompunerea glicogenului și formarea unei cantități mari de glucoză liberă. Totodată, sporesc captarea oxigenului și cheltuielile energetice în legătură cu intensificarea activității cardiace, majorarea tonusului muscular și oxidării acidului lactic în ficat.

Glucagonul, similar adrenalinei, activează adenilataciclaza, formarea AMPc, fosforilaza, glicogenoliza și ieșirea glucozei din ficat în circuitul sanguin. Această influență este mult mai mare decât la adrenalină. Însă glucagonul nu acționează asupra fosforilazei musculare și, prin urmare, nu mobilizează glicogenul muscular. Efectul hiperglicemiant al glucagonului este rezultatul stimulării glicogenolizei și gluconeogenezei hepatice, inducției secreției adrenalinei, frânării difuziunii glucozei în mușchi.

Hormonul de creștere sporește ieșirea glucozei în sângele venelor hepatice, intensifică gluconeogeneza, diminuează direct utilizarea glucozei

la periferie, precum și indirect prin intensificarea lipolizei și creșterea concentrației în sânge de acizi grași, care suprimă acțiunea insulinei asupra transportului membranal al glucozei.

Glucocorticoizii stimulează metabolismul proteinelor și procesele de gluconeogeneză, măresc conținutul de glicogen în ficat și, într-o măsură mai mică, în mușchi, micșorează transportul glucozei prin membrană și utilizarea ei periferică. Acțiunea hiperglicemică a ACTH este mediată în fond de glucocorticoizi.

Hormonii enumerați mai sus, precum și TSH, hormonii tiroidieni și cei sexuali influențează metabolismul glucidic și modifică indirect metabolismul lipidic și proteic.

Metabolismul lipidic. Grăsimile prezintă una din principalele surse de energie: 40—50% din energia produsă este asigurată de trigliceride (triacilglicerine), cărora le revin 95% din totalitatea lipidelor. Perioada înjumătățirii acizilor grași constituie câteva minute.

În intestin grăsimile alimentelor sunt emulsionate în picături extrem de mici cu participarea enzimelor hidrolitice și a bilei. Lipazele specifice, ce acționează pe suprafața acestor picături, hidrolizează trigliceridele, esterii colesterolului și fosfoacilglicerinei până la acizi grași, diacilglicerine, 2-monocilglicerine, glicerină, colesterol, lizofosfatidilcolină. Aceste substanțe, asociindu-se cu acizii biliari, formează micèle mixte, dimensiunile cărora sunt de câteva ori mai mici decât dimensiunile particulelor emulsiei. Astfel de micèle sunt absorbite numai de celulele epiteliale ale intestinului subțire, unde părțile constituente ale micelui intră în reacții de sinteză, cu formarea lipidelor simple și compuse. Lipidele și apoproteinele intestinale formează picături lipidice, numite chilomicroni. Acestea pătrund în vasele limfatice și atribuie limfei un aspect caracteristic laptelui. Limfa, care conține o mare cantitate de chilomicroni, prin ductul toracic drenează în sângele venos. Acizii grași hidrosolubili cu catena carbonică scurtă, precum și o oarecare parte de glicerină sunt reabsorbite prin capilarele sistemului portal.

Ajunse în capilare, trigliceridele, sub influența lipazei lipoproteice, se hidrolizează în glicerină și acizi grași, iar ultimii pătrund ușor în țesuturile periferice (lipaza lipoproteică plasmatică se deosebește de lipaza hormonosensibilă intracelulară). În tubul digestiv, prin intermediul proceselor descrise mai sus, sunt reabsorbite numai 40% din colesterol și peste 85% din trigliceridele ingerate cu alimentele.

După cum am menționat, în urma metabolismului glucidic se formează acetil-CoA, ATP, NADP-H₂ și glicerol-3-fosfat, care se utilizează în sinteza grăsimilor, iar cantitatea lipidelor acumulate în depozitele adipoase de rezervă este determinată mai ales de conținutul în rația alimentară a glucidelor și mai puțin de cantitatea grăsimilor.

Lipogeneza prezintă un proces de sinteză a acizilor grași de novo, care decurge intens în ficat și în țesutul adipos. Biosinteza lipidelor ca atare are loc în citoplasma celulei și numai o mică parte a ei, după cum afirmă unii autori, în mitocondrii.

Acetil-CoA formată în mitocondrii este capabilă de a penetra prin membranele lor în citosol numai după interacțiunea cu oxaloacetatul și formarea citratului, care ajunge în citosol, unde se retransformă în acetil-CoA și oxaloacetat. Deci, oxaloacetatul exercită rolul de catalizator, favorizând transferarea grupului acetic din spațiul intramitocondrial în citosol, unde cu participarea enzimei acetil-CoA, carboxilazei are loc carboxilarea acetil-CoA cu formarea de malonil-CoA.

Etapa de carboxilare a acetil-CoA este un reglator important al sintezei acizilor grași; în toate etapele următoare ale lipogenezei participă fie malonil-CoA, fie acetil-CoA. Astfel, sub influența sintetazei acizilor grași și cu utilizarea unei molecule de acetil-CoA, se formează palmitil-CoA, capabilă la diverse transformări metabolice. La pierderea unei molecule de CO₂ și CoA, se formează acidul palmitic, care include 16 atomi de carbon. Prin alungirea lanțului carbonic până la 18 atomi de carbon, în mitocondrii sau în rețeaua endoplasmatică acidul palmatic poate fi transformat în acid stearinic, iar supunându-se desaturării, tot el se transformă în acizii palmitoleic și oleic.

Acizii grași, esterificându-se cu glicerina, formează trigliceridele. În reacția de esterificare participă nu glicerina liberă, ci derivatul ei glicerol-3-fosfatul, format în ficat din glicerină cu participarea enzimei glicerokinazei. Esterificarea acizilor grași în țesutul adipos poate avea loc numai în cazul unui aport suficient de dehidroxiacetonfosfat, care se formează în procesul glicolizei și se convertește în glicerol-3-fosfat cu participarea glicerolfosfatdehidrogenazei.

Insulina, atât în ficat, cât și în țesutul adipos, intensifică sinteza acizilor grași și a trigliceridelor. Pe lângă glucoză, în biosinteza endogenă a trigliceridelor pot fi utilizați compuși ce provin din aminoacizi glicogenici. Lipogeneza hepatică este controlată de hormonul tireotrop și hormonii

tiroidieni. Astfel, după hipofizectomie, sinteza hepatică a lipidelor se diminuează, restabilindu-se după administrarea tiroxinei.

Lipoliza este procesul de hidroliză a lipidelor cu formarea de acizi grași neesterificați și glicerină. Ea este catalizată de lipaza hormonodependentă intracelulară, care acționează asupra trigliceridelor fiind stimulată de AMPc. Lipaza limitează viteza lipolizei, iar formarea AMPc sub influența adenilatciclazei este controlată de diferiți hormoni.

Membrana adipocitelor conține receptori ce interacționează cu hormonii posesori de proprietăți lipolitice (catecolaminele, ACTH, STH etc.), precum și receptori la insulină. În urma acțiunii hormonilor lipolitici sporește activitatea adenilatciclazei, se intensifică formarea AMPc, se activează lipaza lipoproteică și lipoliza grăsimilor. Interacțiunea insulinei cu receptorii respectivi din contra, suprimă adenilatciclaza, conduce la diminuarea concentrației AMP și la frânarea lipolizei. Lipoliza se accelerează la înfometare, muncă de lungă durată, hipotermie, stres. Acțiunea lipolitică a catecolaminelor (adrenalinei și noradrenalinei) și a glucagonului are loc prin activizarea adenilatciclazei. Din punct de vedere fiziologic, rolul noradrenalinei în procesul lipolizei se consideră mai important decât cel al adrenalinei. Noradrenalina se formează în terminațiile adrenergice din țesutul adipos și asigură mobilizarea acizilor grași.

Hormonul de creștere exercită o acțiune lipolitică puternică, mecanismul căreia diferă de cel al catecolaminelor. Administrarea hormonului de creștere provoacă majorarea concentrației acizilor grași liberi în plasmă nu îndată, ci peste 2—3 ore. Această acțiune, proprie chiar și unor doze neînsemnate de STH, este, probabil, determinată de diminuarea procesului de reesterificare a acizilor grași liberi. Totuși, STH exercită o anumită influență de modulație și asupra activității adenilatciclazei.

Alți hormoni hipofizari (ACTH, TTH, hormonul melanocitostimulator) de asemenea exercită acțiune lipolitică, deși mai puțin pronunțată decât STH. Majoritatea autorilor consideră că această acțiune are loc prin activarea adenilatciclazei și creșterea vitezei de formare a AMPc.

Hormonii tiroidieni și corticosteroizii exercită acțiune permisivă asupra lipolizei, fiindcă acțiunea lipolitică și calorigenă a catecolaminelor nu se manifestă în absența corticosteroizilor și hormonilor tiroidieni. Totodată, există date precum că TSH, ACTH, și, respectiv, hormonii tiroidieni și corticosteroizii induc sinteza de novo a adenilatciclazei și, prin urmare, participă

nemijlocit la stimularea lipolizei. Pe lângă aceasta, hormonii tiroideni influențează activitatea enzimei acetyl-CoA-sintetazei, localizată în mitocondrii, și asupra enzimei glicerolfosfatdehidrogenazei, care se află în citosol. Aceste enzime participă atât la reglarea vitezei lipolizei, cât și a lipogenezei.

După cum s-a menționat deja, insulina posedă proprietate antilipolitică caracteristică. De aceea, în diabetul zaharat, ca consecință a sporirii lipolizei, concentrația acizilor liberi grași în plasmă crește. Insulinoterapia contribuie la normalizarea nivelului lor.

Metabolismul proteic. Proteinele sunt componentul necesar al oricărui țesut al organismului. Ele nimeresc în organism cu alimentele și în tubul digestiv sunt hidrolizate sub acțiunea enzimelor (pepsina, tripsina) până la peptide nu prea mari și aminoacizi, absorbiți în sânge și limfă. În organismul uman, pentru sinteza purinelor, pirimidinelor, porfirinelor, sunt utilizați numai aminoacizii. De aceea, toate proteinele administrate cu alimentele trebuie disociate prin diferite reacții enzimatică până la aminoacizi separați, utilizați la sinteza proteinelor organismului propriu.

Unii aminoacizi pot fi sintetizați în organism și de aceea se numesc substituibili, iar alții nu pot fi sintetizați *de novo* și se numesc insubstituibili. La ultimii se referă leucina, izoleucina, valina, lizina, metionina, fenilalanina, triptofanul, treonina, histidina și arginina (histidina și arginina se sintetizează în organismul omului matur). Alanina, acidul asparagic, cisteina, acidul glutamic, glicerina, prolina, serina, tirozina, asparagina și glutamina sunt aminoacizi substituibili.

Sinteza proteinelor este un proces complex, care se derulează permanent. Informația despre structura oricărei proteine a organismului dat se păstrează în cromozomi sub formă de cod genetic.

În cazul sosirii semnalului despre necesitatea sintezei unei anumite proteine, de pe sectorul de ADN, pe care este codificată structura proteinei date, începe copierea informației – sinteza moleculei de ARN_m . Procesul de formare a ARN_m poartă numirea de *transcripție*. Dacă molecula de ADN este relativ stabilă, atunci perioada de înjumătățire a ARN_m constituie de la 2 până la 80 ore, adică echivalează cu timpul necesar pentru sinteza proteinei.

ARN_m format părăsește nucleul și se îndreaptă spre ribozomi, unde se efectuează sinteza proteinei. Pe ribozomi se localizează ARN ribozomal (ARN_r) și ARN de transport (ARN_t), care împreună participă la procesul de transcriere a informației încadrate în ARN_m și de «asamblare» a proteinei

noi. De regulă, ARN_r și metionil- ARN_t se fixează de un punct special al ARN_m , și din acest moment începe mișcarea lor de-a lungul moleculei de ARN_m , în timpul căreia se «identifică» codoanele triplete și începe «asamblarea» lanțului polipeptidic al proteinei noi.

Aminoacizii pot fi folosiți de ribozomi numai după activarea lor de către enzimele respective, numărul cărora, probabil, nu este mai mic de 20 (conform numărului aminoacizilor).

Hormonii influențează viteza de sinteză a proteinei pe mai multe căi: prin creșterea sau scăderea activității enzimelor ce participă la procesul de «asamblare» a moleculei proteice, prin modificarea transportului aminoacizilor necesari pentru sinteza proteinei, prin sporirea activității și vitezei formării ribozomilor ce efectuează sinteza proteinei, prin creșterea vitezei de inițiere a formării polizomilor, prin creșterea activității ARN -polimerazei și vitezei formării ARN_m .

Unele substanțe pot inhibă, într-o măsură sau alta, procesele enumerate. Astfel, actinomicina, legându-se cu ADN, suprimă sinteza ARN_m și astfel stopează acțiunea hormonilor asupra proceselor de transcripție. Piromicina anihilează sinteza proteinelor, influențând asupra ARN_r , și inhibă reglarea hormonală a proceselor de translație.

Paralel cu procesele de sinteză a proteinelor, în organism decurg permanent procesele catabolismului proteic, produsul final al căruia la om este ureea.

Amoniacul, format în majoritatea celulelor în procesul de catabolizare a aminoacizilor, paralel cu alte substanțe ce conțin azot se transformă în ficat în uree, procesul având loc în ciclul Krebs - Ghenzeleyt. Amoniacul este transportat în ficat sub formă de glutamină, formată cu participarea glutamatului și a enzimei glutaminsintetazei. În mitocondriile hepatice, glutamina disociază cu participarea glutaminazei în amoniac și glutamat. Ultimul se întoarce în țesut, iar amoniacul este utilizat la formarea carbamoilfosfatului în prezența enzimei carbamoilfosfatsintetazei.

O altă enzimă mitocondrială cu rol cheie în procesul inițial de biosinteză a ureei este ornitincarbamoiltransferaza, care catalizează formarea citrulinei din carbamoilfosfat și ornitină. Citrulina este transportată prin membrana mitocondrială în citosolul celulei, unde, cu participarea enzimei argininosuccinatsintetazei, interacționează cu aspartatul și formează argininosuccinat, care sub acțiunea argininosuccinatliazei disociază în arginină și fumarat. Arginina, cu ajutorul enzimei arginaza, se descompune în uree

și ornitină, ultima fiind retransportată în mitocondrii, incluzându-se aici într-un nou ciclu de formare a citrulinei. Pentru formarea unei molecule de uree, în ciclul Krebs-Ghenzeleyt sunt utilizate 4 molecule de ATP.

În funcție de căile de catabolizare, aminoacizii se subdivizează în glucogenici, cetogenici și cu acțiune mixtă. Un aminoacid cetogenic este leucina, care se descompune în acid acetoacetic și acetil-CoA, ambii provocând creșterea nivelului corpurilor cetonice în sânge.

Izoleucina, lizina, fenilalanina și tirozina sunt aminoacizi glucogenici și cetogenici. Ultimii doi aminoacizi se descompun în fumarat și acetoacetat, putând fi utilizați în procesele de gluconeogeneză.

Din aminoacizii glucogenici fac parte alanina, arginina, acidul asparagic, cisteina, cistina, acidul glutamic, glicina, histidina, hidroxiprolina, metionina, prolina, serina, treonina, triptofanul, valina. Produsele descompunerii acestor aminoacizi participă la procesele de gluconeogeneză.

Conținutul aminoacizilor în serul sanguin se menține permanent la un anumit nivel pe contul aportului lor din tubul digestiv și depozite, adică din ficat și mușchi. Mușchii conțin peste 50% din toți aminoacizii liberi din organism. Cei mai mobili sunt alanina și glutamina, ei constituind 50% din aminoacizii eliberați din mușchi. Alanina este sintetizată de novo în mușchi prin transaminarea piruvatului. O mare parte din glutamină pătrunde în rinichi, unde azotul scindat este folosit pentru formarea amoniacului. Alanina este reținută în ficat, unde are loc conversiunea imediată a ei în glucoză prin formarea piruvatului. Procesul a primit numirea de ciclul alaninei și, paralel cu ciclul lactatului (ciclul Cori), are o importanță deosebită în procesele de gluconeogeneză.

Sistemul endocrin participă la reglarea metabolismului proteic atât direct, cât și indirect prin influența primară asupra metabolismului glucidic, lipidic și mineral.

În funcție de influența lor asupra metabolismului proteic, toți hormonii pot fi subdivizați în două grupe mari: a) hormoni acțiunea primară a căroră, stimularea proceselor de transcripție, se manifestă în nucleul celulei (sterozii și hormonii tiroidieni); b) hormoni ce stimulează procesele de transcripție, efectuate în citoplasma celulei.

Acțiunea anabolică a insulinei constă în stimularea transportului aminoacizilor prin membrana celulară și includerea lor în proteine, ceea ce conduce la diminuarea nivelului de aminoacizi în sânge. Această acțiune

a insulinei nu depinde de sinteza ARN și nu este suprimată de actinomicină. Insulina inhibă activitatea aminotransferazelor și enzimelor ciclului ureei. Efectul tardiv al insulinei se caracterizează prin creșterea activității ARN-polimerazei și majorarea concentrației de ARN în ficat. Totodată, se mărește viteza formării polizomilor și ribozomilor.

Acțiunea insulinei asupra sintezei proteinelor în ficat este contrară acțiunii glucagonului, care sporește catabolismul aminoacizilor, mobilizându-i pentru procesele de gluconeogeneză.

Efectul principal al hormonului de creștere este stimularea proceselor anabolice, ceea ce determină accelerarea creșterii scheletului în hipersecreția acestui hormon. El, ca și insulina, stimulează transportul aminoacizilor și încorporarea lor în proteine, sporește viteza formării polizomilor și ribozomilor, activitatea ARN-polimerazei, cantitatea de ARN în celule, procese ce intensifică sinteza proteinelor. Hormonul de creștere inhibă activitatea enzimelor ce scindează aminoacizii. STH mărește, de asemenea, nivelul somatomedinelor în serul sanguin. Paralel cu creșterea scheletului, în excesul hormonului de creștere sporește sinteza colagenului în oase, piele, alte organe și țesuturi ale organismului.

Administrarea hormonilor tiroidieni este însoțită de creșterea metabolismului bazal, tahicardie, diminuarea conținutului de glicogen în miocard, creșterea sensibilității la acțiunea lipolitică a adrenalinei. Influența hormonilor tiroidieni asupra metabolismului se manifestă numai peste 48 ore și mai mult, adică mult mai târziu decât acțiunea insulinei și STH.

Intensificarea metabolismului bazal după administrarea hormonilor tiroidieni este o consecință a creșterii numărului și dimensiunilor mitocondriilor, numărului de ribozomi și conținutului de citocrom în ei, precum și a formării membranei mitocondriale. Activitatea ARN-polimerazei și sinteza ARN (inclusiv, a ARN_m) sporesc. Hormonii tiroidieni nu influențează transportul aminoacizilor. Sub acțiunea acestor hormoni crește activitatea enzimelor, inclusiv a glicerolfosfatdehidrogenazei, citocromoxidazei, citocromului C, dehidrogenazei NAD-izocitrică.

Estrogenii măresc conținutul de ARN, mai ales în țesuturile-țintă, sporesc cantitatea de proteine, activitatea ARN-polimerazei, viteza de sinteză a ARN. Se consideră că după cuplarea estrogenilor cu proteinele ahistone ale cromatinei nucleare are loc stimularea unei anumite regiuni a genomului și formarea unor varietăți noi de ARN și de proteine specifice (acide).

Această primă fază de acțiune a estrogenilor durează de la câteva minute până la 1 - 2 ore. Proteinele nou-formate influențează asupra creșterii conținutului de ARN, ceea ce conduce la creșterea sintezei proteice. Durata fazei a doua a efectului hormonal este de 4 ore și mai mult.

Acțiunea *androgenilor* asupra metabolismului proteic este similară acțiunii estrogenilor. Testosteronul și alți androgeni influențează și dezvoltarea țesutului muscular, ameliorând transportarea aminoacizilor și sporind activitatea ARN-polimerazei.

La administrarea dozelor mari de glucocorticoizi, se semnalează diminuarea rapidă a masei musculare, micșorarea vitezei încorporării aminoacizilor în proteinele musculare, lienale și ale țesutului osos. Se observă diminuarea activității ARN-polimerazei, capacității ribozomilor izolați de a capta aminoacizi. Aceste modificări nu se referă la ficat, unde se evidențiază intensificarea sintezei enzimelor ce participă la procesele de gluconeogeneză și de scindare a aminoacizilor, inclusiv a glucozo-6-fosfatazei, fosfoenolpiruvatcarboxikinazei, piruvatcarboxilazei etc.

Deci, hormonii reglează toate formele de metabolism (glucidic, lipidic, proteic, mineral etc.), menținând homeostaza, care, după cum a stabilit încă *Clod Bernard*, este o condiție indispensabilă a activității vitale a organismului.

Prelegerea 12

DIABETUL ZAHARAT (II)

Definiție. Clasificare. Etiopatogenie. Diagnostic

12.1. Definiția termenilor nozologici

Diabetul zaharat prezintă un grup de boli metabolice caracterizat prin hiperglicemie cronică ca urmare a defectelor în secreția și/sau acțiunea insulinei. Acestea sunt însoțite de modificări în metabolismul lipidic și proteic, ceea ce pe termen lung induce complicații cronice cu lezarea unor organe importante: inimă, ochi, rinichi și nervi.

Majoritatea tulburărilor metabolice și a complicațiilor induse de diabetul zaharat pot fi controlate și chiar prevenite printr-un management clinic. În lipsa lui calitatea vieții persoanei cu diabet se afectează grav prin reducerea speranței de sănătate și de viață (OMS, 1998).

Complicațiile cronice ale diabetului zaharat sunt în cea mai mare parte produse prin:

- macroangiopatie, adică ateroscleroza arterelor mari și mijlocii manifestate clinic sub formă de: cardiopatie ischemică, boli cerebrovasculare, arteriopatie periferică a membrelor inferioare și anevrismul aortic;
- microangiopatie, caracterizată prin lezarea capilarelor și arteriolelor din tot corpul, exprimată sub formă de retinopatie și nefropatie;
- neuropatia somatică și vegetativă cauzată de lezarea celor două tipuri de nervi cu multiple expresii clinice;
- piciorul diabetic, o complicație cauzată de arteriopatia, neuropatia și infecțiile piciorului. În forma avansată apar ulceratii și chiar gangrenă, care, în lipsa unui tratament adecvat, pot duce la amputația membrului.

Complicațiile acute specifice sunt, în principal, produse prin:

- hiperglicemie și/sau hipoglicemie;
- cetoacidoză;
- mai rare sunt stările de hiperosmolaritate excesivă indusă de creșterea exagerată a glicemiei și, în cazuri foarte rare, de acidoză lactică.

12.2. Clasificarea diabetului zaharat

OMS în 1980, 1985 a publicat următoarea clasificare a diabetului zaharat și a unor categorii înrudite de intoleranță la glucoză (OMS, 1980, 1985)¹.

A. Grupe clinice

1. Diabet zaharat

- Diabet zaharat insulinodependent (tip I);
- Diabet zaharat insulinoindependent (tip II);
 - c) cu obezitate,
 - d) fără obezitate.
- Diabet zaharat legat de malnutriție;
- Alte tipuri de diabet, asociat cu anumite stări și sindroame:
 - g) afecțiuni pancreatice;
 - h) afecțiuni de etiologie hormonală;
 - i) afecțiuni provocate de medicamente;
 - j) anomalii ale insulinei și receptorilor săi;
 - k) anumite sindroame de origine genetică;
 - f) diverse.

2. Scăderea toleranței la glucoză (IGT = *impaired glucose tolerance*):

- a) cu obezitate;
- b) fără obezitate;
- c) asocieri cu anumite stări și sindroame.

3. Diabetul zaharat gestațional.

B. Grupe de risc statistic: subiecți cu toleranță la glucoză normală, dar cu risc sporit de diabet:

- a) anomalie prealabilă a toleranței la glucoză (diabet latent);
- b) anomalie potențială a toleranței la glucoză (diabet potențial).

În 1998 OMS a propus o *nouă clasificare* a diabetului zaharat care cuprinde tipurile etiologice și stadiile clinice ale bolii (OMS, 1998)².

Clasificarea etiologică a diabetului zaharat, OMS, 1998

Tipul I produs prin deficit absolut de insulină ca urmare a distrucției celulelor beta:

- subtipul autoimun;
- subtipul idiopatic.

Tipul II cauzat de un deficit de insulină produs prin scăderea capacității secretorii beta insulare și/sau insulinorezistență.

Tipuri specifice produse prin:

- deficite genetice ale celulelor beta;
- defecte genetice ale acțiunii insulinei;
- pancreatopatii exocrine: pancreatice, tumori, pancreatectomii, hemocromatoză;
- endocrinopatii: Sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom;
- medicamente sau substanțe chimice: acid nicotinic, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, goniști alfa și beta adrenergici, tiazide, dilantin, alfa interferom, pentamidină, vacor;
- infecții: rubeolocongenitală, virusul citomegalic;
- forme rare autoimune;
- sindroame genetice rare.

Diabetul gestațional este produs prin mecanismele tipului 1 sau 2 și apare în timpul sarcinii.

Clasificarea clinico-stadială cuprinde stadiile evolutive ale diabetului indiferent de etiologie (OMS, 1998).

- Stadiul de normoglicemie în care, prin teste speciale, se poate identifica prezența markerilor diabetogenezei, dar care încă nu s-au validat în hiperglicemie (de exemplu, markeri imunologici). Alături acest stadiu reflectă normalizarea glicemiei în urma terapiei.
- Stadiul de scădere a toleranței la glucoză (STG) sau a glicemiei bazală modificată (GBM) care reflectă trecerea de la normoglicemie la hiperglicemie. STG și GBM nu reprezintă entități clinice, ci o categorie de risc crescut atât pentru apariția diabetului, cât și pentru patologia cardiovasculară. Ele sunt adesea asociate cu sindromul metabolic (Sindromul X metabolic sau sindromul insulinorezistenței).
- Stadiul de hiperglicemie sau diabetul propriu-zis care, indiferent de cauză, se subdivizează în trei subtipuri în funcție de tratamentul cu insulină:
 - subtipul cu necesități de insulină pentru supraviețuire care corespunde vechiului tip insulino-dependent;
 - subtipul cu necesități de insulină pentru control care se întâlnește în tipul II, tipurile specifice și diabetul zaharat gestațional;
 - subtipul fără necesar de insulină, întâlnit în tipul II și în anumite tipuri specifice.

Clasificarea etiologică și stadială a diabetului (OMS, 1998).

IT – insulinoterapie,

DZ – diabet zaharat,

GBM – glicemie bazală modificată,

STG – scăderea toleranței la glucoză.

Tabelul 1

Stadiile diabetului zaharat (DZ) Tipurile DZ	Normoglicemie <110 mg/dl (<6,1 mmol/l)	GBM sau STG	Diabet zaharat		
			Fără necesar de IT	IT pentru control	IT vitală
Tipul I	←————→				————→
Tipul II	←————→		————→	-----→	-----→
Tipuri speciale	←————→		————→	-----→	-----→
Diabet zaharat gestațional	←————→		————→	-----→	-----→

Notă: Noua clasificare (OMS, 1998) oferă avantaje certe, dar în același timp trebuie de menționat că evidențierea practică a variantelor etiologice este dificilă sau, în anumite cazuri, chiar imposibilă. În aplicarea practică a acestei clasificări prezintă importanță insulinoterapia, iar elementele ei sunt utile diagnosticului final.

12.3. Impactul diabetului zaharat

Impactul epidemiologic

Diabetul este o boală globală, deoarece are o frecvență de 3-5% din populația globului. Tipul II este cel mai frecvent, atingând o prevalență de 8% la persoanele între 45-55 de ani. Se presupune că 90% dintre cazurile de diabet sunt de tip II. Frecvența tipului I este mult mai redusă. Multe persoane cu diabet de tip II nu sunt depistate. Se știe, că la fiecare caz de diabet cunoscut (diagnosticat) revine un caz de diabet nedepistat.

Experții OMS au estimat că în 1995 în lume erau 135 milioane de adulți cu diabet zaharat, iar în 2025 această cifră va constituie 300 de milioane. Creșterea va afecta, în special, țările în curs de dezvoltare.

În prezent, în Republica Moldova sunt înregistrate peste 30 000 de persoane cu diabet zaharat.

Impactul medico-social

Impactul medical al diabetului este:

- complexitatea îngrijirii pe timp nelimitat a persoanelor afectate;
- frecvența înaltă a complicațiilor și comorbidității, în special prin boli cardiovasculare, care sporesc dificultățile terapeutice;
- problemele ridicate de dezintegrarea socio-profesională și familială a persoanelor cu diabet;
- creșterea mortalității care printre persoanele trecute de 45 de ani s-a dublat, fiind mult mai mare decât printre persoanele fără diabet. În 65% din cazuri moartea survine ca urmare a cardiopatiei ischemice și bolii cardiovasculare.

Impactul economic

Impactul economic se apreciază prin costul direct și indirect. Primul este format din cheltuielile rezultate din screening, diagnostic, îngrijire, profilaxie și cercetare. Costul indirect rezultă din scăderea productivității muncii ca o consecință a concediilor medicale, disabilității sau mortalității înaintea pensionării. Costul direct și indirect al diabetului în țările europene ajunge la 6-14% din bugetele alocate sănătății. Repartiția cheltuielilor se prezintă astfel:

- 80,9% pentru bolnavii internați;
- 8 % pentru cei din ambulator;
- 8,8% pentru medicația specifică;
- 2,4% pentru alte acțiuni, cum ar fi reabilitarea sau autoîngrijirea.

Se estimează că persoanele cu diabet consumă de 2-4 ori mai mulți bani din buget decât populația totală, din care cauză costul indirect este aproximativ de 1,3-1,5 ori mai mare decât cel direct. În Republica Moldova din bugetul Ministerului Sănătății este asigurat costul direct al diabetului, pentru tratamentul antibiabetic, tratamentul bolnavilor internați și pentru cei din ambulator.

12.4. Etiopatogenia diabetului zaharat

Deficitul de insulină înregistrat în diabetul zaharat este cauzat de interacțiunea factorilor genetici, stilul de viață nesănătos și alți factori dobândiți.

Rezultatul acestei interacțiuni este inducerea mecanismelor diabetogene fundamentale: distrucția celulelor beta, așa cum se întâmplă în tipul I, defectul în secreția și/sau acțiunea insulinei, caracteristică tipului II, sau combinarea acestora, întâlnită în tipurile specifice și în diabetul gestațional.

Etiopatogenia diabetului de tipurile I și II a fost studiată detaliat abia în ultimii ani, fapt ce a permis delimitarea lor ca entități nozologice aparte.

12.4.1. Particularitățile etiopatogenice ale diabetului zaharat de tip I

- Diabetul zaharat de tip I este considerat la ora actuală o afecțiune autoimună cu etiologie multifactorială, produsă de interacțiunea mai multor factori genetici și de mediu, a căror consecință este distrucția progresivă a celulelor beta-pancreatice (cele care sintetizează insulină) și, în final, deficitul absolut de insulină endogenă.
- Această afirmație este valabilă pentru majoritatea cazurilor de diabet zaharat de tip I (peste 90%), însă există cazuri (mai ales la populația de culoare din Africa) cu un tablou tipic pentru acest tip de diabet (deficit absolut de insulină) însă nici unul dintre markerii procesului autoimun nu poate fi evidențiat. În unele cazuri distrucția celulelor beta și deficitul absolut de insulină pot fi de etiologie toxică (intoxicația cu pesticidul Vacor), infecțioasă (rubeola congenitală) sau chirurgicală (pancreatectomii).
- Până la mijlocul anilor '60 (deci, după circa 45 de ani de la descoperirea insulinei), diabetul zaharat de tipul I era considerat ca o boală cu etiologie necunoscută. În 1964 a fost descoperită prezența infiltratului limfomonocitar în insulele pancreatice (Langerhans) ale pacienților decedați la scurt timp după diagnosticarea diabetului, procesul fiind numit "*insulită*".

În anii 70 a fost semnalată asocierea frecventă a diabetului de tip I cu alte afecțiuni autoimune (tiroidita Hashimoto, boala Addison, anemia pernicioasă), iar mai târziu asocierea cu diverse serotipuri ale complexu-

lui major de histocompatibilitate (HLA). A urmat identificarea primilor anticorpi organospecifici (anticorpii antiinsulină pancreatică – ICA), diverselor “teorii virale”, descrierea altor antigene și anticorpi specifici și a rolului unor mediatori imunologici (citokine, oxidul nitric, ș.a.), precum și numeroase studii epidemiologice care au argumentat rolul unor factori de mediu în dezvoltarea diabetului.

- Argumente epidemiologice în favoarea etiologiei multifactoriale a diabetului zaharat de tip I sunt:
 - Gradul de concordanță în apariția diabetului de tip I la gemenii monoziagoți (cu echipament genetic identic) este de 36%. Deci, factorilor genetici li se poate atribui aproximativ 30% din predispoziția pentru diabetul zaharat de tip I. Riscul pentru acest tip de diabet este de 0,4% în plan global, de 6% pentru cei cu frate diabetic, de 8% pentru cei cu tată diabetic și de 3% pentru cei cu mamă diabetică. Cu toate acestea, la marea majoritate a subiecților cu diabet zaharat de acest tip (peste 85%) nu se pot identifica antecedente familiale.
 - Existența unor mari variații geografice ale prevalenței diabetului zaharat de tip I, de exemplu, în Finlanda ea este de 18 ori mai mare decât în Japonia. În Republica Moldova se semnalizează o incidență scăzută a diabetului de tip I.
 - Existența unei variații sezoniere a incidenței diabetului zaharat de tip I, aceasta fiind mai mare toamna și iarna (coincide cu episoadele de viroză).

Predispoziția genetică în diabetul zaharat de tip I

- Deși la ora actuală transmiterea unei predispoziții genetice pentru diabetul zaharat de tip I este unanim acceptată, ea nu s-a dovedit a fi, în termeni mendelieni, nici dominantă, nici recesivă. Se presupune că ea este condiționată de o combinație genetică (probabil localizarea în complexul HLA), dotată cu o penetranță mare, care influențează alte locusuri de pe alți cromozomi, care au un efect aditiv.
- Argumentele cele mai concludente privind componenta genetică a etiopatogeniei diabetului zaharat de tip I provin din studiile complexului major de histocompatibilitate (HLA), ale cărui gene sunt situate

pe brațul scurt al cromozomului șase. S-au stabilit genele care codifică sinteza unor polipeptide, care apoi alcătuiesc molecula HLA, situate pe membrana tuturor celulelor din organism și care inițiază și/sau amplifică răspunsul imun, dar asigură și toleranța imunologică pentru structurile proprii (self) printr-o colaborare complexă cu macrofagii și limfocitele T.

- Studiile inițiate în anii '70 au demonstrat o asociere frecventă a diabetului zaharat de tip I cu genotipurile HLA-B₁₅ și HLA-B₈. Lipsa acestor genotipuri la diabeticii care nu necesită insulină a constituit argumentul primei subdivizări etiopatogenetice a diabetului zaharat de tip I (insulino-dependent) și tip II (non-insulinodependent).

Ulterior a fost studiată regiunea DR, constatându-se că peste 95% dintre diabeticii de tip I sunt purtătorii haplotipurilor HLA-DR₃ sau HLA-DR₄, (prezente și la 50% din populația globului).

În mod obișnuit, celulele beta-pancreatice nu conțin la suprafața lor molecule HLA din clasa a II-a (DR). În anumite condiții, prezența acestora, în asociere cu hiperexprimarea proteinelor din clasa I, pot transforma celula beta (componentele membranoase ale acestora sau chiar intracelulare) în țintă pentru un intens atac autoimun (această ipoteză nu a fost confirmată întrutotul). S-a stabilit că prezența diverselor haplotipuri HLA-DR constituie pentru purtători un risc relativ pentru dezvoltarea diabetului zaharat de tip I. Purtătorul unui haplotip DR₃/DR₄ are un risc relativ de șase ori mai mare de a face diabet zaharat de tip I, decât purtătorul unui haplotip DR₃/DR₃.

- Studiile ulterioare au demonstrat un risc și mai mare pentru cei la care, pe lângă haplotipurile DR₃ sau DR₄, este prezent și haplotipul DQB₁. Pentru acesta din urmă au fost identificate chiar și mutații genetice punctiforme care, ducând la înlocuirea unui aminoacid în structura moleculei HLA, sporesc riscul diabetogen.
- Au fost descrise și haplotipurile HLA, foarte rar întâlnite la diabeticii de tip I, considerate, ca "protect" cum sunt HLA-DR₂ și chiar unele variante ale HLA-DQB₁. Complexitatea predispoziției genetice pentru diabetul zaharat de tip I este amplificată și de descrierea altor posibile variații haplotipice (cum sunt cele din regiunea care codifică sinteza insulinei, sinteza receptorilor limfocitelor T și a imunoglobulinelor).

Rolul factorilor de mediu în etiopatogenia diabetului zaharat de tip I

- Intervenția unor factori de mediu, care să valideze predispoziția genetică, a fost și continuă să fie o ipoteză tentantă. Unele haplotipuri HLA sunt “diabetogene” la unele populații, însă neutre la altelea.
- Dintre factorii de mediu cel mai invocat sunt virusurile (în baza datelor epidemiologice), deși nici pentru unul nu este dovedită implicarea constantă. Virusurile pot avea un efect citolitic sau de amorsare a procesului autoimun. Posibile implicații s-au stabilit pentru virusul parotiditei acute epidemice (care uneori precede declanșarea diabetului), virusul Coxsackie B₄ (similitudini cu unele antigene membranare ale celulei beta), retrovirusuri, virusul rușeolei, virusul citomegalic și virusul Epstein-Barr.
- O ipoteză interesantă este cea privind implicarea unor factori alimentari cum ar fi unele proteine din laptele de vacă (atunci când el este introdus prea devreme în alimentația copiilor), nitrozaminele și cafeaua (consumate de copii).

Indicatori ai rolului procesului imunologic în etiopatogenia diabetului zaharat de tip I

- Aceștea pot fi identificați serologic sau citochimic și au valoare predictivă și diagnostică.
- Anticorpii antiînsule pancreatice (*Islet Cell Autoantibodies, ICA*):
 - au fost primii anticorpi organospecifici identificați (1974);
 - fac parte din clasa I_gG și se dozează prin imunofluorescență indirectă, concentrația lor exprimându-se în unități (*Juvenile Diabetes Foundation*);
 - sunt prezenți la 70-90% (valoare diagnostică) dintre pacienții cu diabet zaharat de tip I, uneori cu mulți ani înaintea debutului (valoare predictivă), la 9-16% dintre cei cu diabet zaharat de tip II (aceștia constituie un subgrup cu diabet zaharat autoimun cu debut tardiv), și la rudele de gradul I ale diabeticiiilor;
 - pot dispărea în timp, prezența lor fiind însă corelată cu severitatea insulinodeficienței.

- Anticorpul anti-GSD (decarboxilaza acidului glutamic):
– valoare predictivă și diagnostică importantă.
- Anticorpul anti-insulină:
– Prezenți la aproximativ 50% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip I, nou descoperit și netratat încă.
- Alterarea raportului dintre limfocitele supresoare și helper.

Toate cauzele descrise și altele produc în final (prin intermediul citochinelor, fixării complementului, efectului citolitic direct, stresului oxidativ), alterarea funcționalității și apoi distrucția progresivă și selectivă a populației de celule beta-pancreatice și deficitul parțial, ulterior complet, de insulină.

Perioadele în evoluția procesului diabetogen în diabetul zaharat de tip I

- Perioada lungă preclinică de normoglicemie, „activă” imunologic.
- În evoluția acestei perioade se poate depista alterarea secreției de insulină prin testul intravenos de toleranță la glucoză (dispariția primei faze, rapide, a secreției de insulină), evenimentul poate fi identificat numai uneori (stres, infecții intercurrente).
- Perioada de remisiune („luna de miere”), care poate să dureze luni, rareori, mai mult de un an. Necesarul de insulină exogenă pe durata acestei perioade scade mult.

Având în vedere că ulterior acesta crește inevitabil, pacientul trebuie să-și mențină deprinderile nutriționale și de administrare a insulinei. De regulă, după 10 ani de la debutul diabetului, distrucția celulelor beta este completă.

12.4.2. Particularitățile etiopatogenice ale diabetului zaharat de tip II

Diabetul zaharat de tip II rezultă din combinarea a două mecanisme diabetogene fundamentale: scăderea secreției de insulină și scăderea acțiunii insulinei din cauza insulinoresistenței.

Factorii de risc în diabetul zaharat de tip II

Factorii de risc ai acestui tip de diabet pot fi: genetici și dobândiți, în special cei ce țin de stilul de viață.

Factorii genetici în etiopatogenia diabetului zaharat de tip II

În apariția diabetului zaharat de tip II sunt implicate multiple gene, motiv pentru care el este considerat o boală poligenică. Sunt vizate în special cele ce controlează:

- Sinteza / secreția insulinei în celulele beta, ceea ce realizează, în final, un deficit hormonal.
- Acțiunea insulinei prin:
 - 1) afectarea legării hormonului de receptori;
 - 2) modificarea receptorilor;
 - 3) modificări intracelulare (postreceptor).

Această afectare poligenică, cunoscută doar parțial, induce o susceptibilitate genetică, ce se validează în diabet numai prin interacțiunea cu factorii dobândiți.

În practică, factorii genetici se suspectează atunci când se evidențiază agregarea familială a diabetului la rudele de gradul I ale unei persoane cu diabet zaharat.

Stilul de viață și alți factori dobândiți în etiopatogenia diabetului zaharat de tip II

Aceștia contribuie la apariția diabetului prin următoarele componente:

- Alimentația hipercalorică bogată în grăsimi saturate de origine animală sau glucide rafinate. Acestea induc, de regulă, obezitatea, în special de tip abdominal, al cărei rol în apariția diabetului de tip II este definitiv stabilit.
- Sedentarismul participă și el la apariția diabetului, în special prin favorizarea obezității.

Alți factori dobândiți ar fi: stresul sever și prelungit, fumatul, consumul crescut de alcool, endocrinopatiile care induc creșterea hormonilor hiperglicemianți (hipertiroidismul, acromegalia, sindromul Cushing, feocromocitomul), medicamente diabetogene (tiazidele, glucocorticoizii, unele anticoncepționale).

Sarcina induce modificări hormonal-metabolice complexe, care, în anumite circumstanțe, se validează în diabetul gestațional. După naștere, acesta se poate contura sub forma tipului II sau chiar I. În ultimii ani se subliniază rolul diabetogen al malnutriției intrauterine a fătului, care perturbă dezvoltarea normală a celulelor beta-insulare. Această anomalie se validează în diabet la vârsta adultului. Un nou-născut subponderal (<3000 g) ar fi un semn al malnutriției intrauterine.

Secvențele patogenice în diabetul zaharat de tip II

- Secvențialitatea evenimentelor și modul de operare al acestor factori poate evolua în timp pe măsura implicării lor și a interacțiunii afectului atât asupra producerii de insulină, cât și asupra acțiunii acesteia (cu instalarea insulinorezistenței).
- Factorii dobândiți și genetici acționează în sens diabetogen într-o manieră extrem de complexă. Este dificil de stabilit care este factorul de risc inițial și care mecanism este indus în prima etapă – insulinorezistența sau scăderea secreției de insulină. Cert este că prin interacțiunea dintre factorii dobândiți și factorii genetici se induce insulinorezistența și/sau scăderea secreției de insulină. Apare astfel o creștere a glicemiei bazale. Inițial aceasta este de tipul „glicemie bazală modificată” (GBM), adică 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l). Apoi se practică testul de toleranță la glucoză pe cale orală (hiperglicemia provocată) și se evidențiază o curbă de tipul „scăderii toleranței la glucoză (STG)”. Ambele modificări reprezintă faza de trecere de la normal la diabet.
- Dacă insulinorezistența este mecanismul diabetogen declanșat inițial, organismul va căuta să compenseze creșterea glicemiei prin sporirea secreției de insulină. Se dezvoltă hiperinsulinismul, care oprește creșterea glicemiei, menținând-o la nivelurile normale sau aproape de normal.
- Hiperinsulinismul compensator are însă o durată limitată. Fenomenul se explică prin: reducerea capacității secretorii a celulelor beta determinată genetic și prin eventuala persistență a factorilor ce induc insulinorezistența. Persistența obezității va contribui la progresarea hiperglicemiei.
- Deși la început hiperglicemia este moderată (110-140 mg/dl (6,1-7,8 mmol/l)), ea induce efecte nefavorabile, agravând atât insulinorezistența, cât și scăderea secreției de insulină, consecința fiind agravarea a însăși hiperglicemiei. Fenomenul este cunoscut sub termenul de „glucotoxicitate”.
- Ansamblul acestor secvențe are serioase implicații practice. Astfel, dacă la o persoană cu obezitate abdominală și cu rude de gradul I ce au diabet zaharat, se evidențiază o glicemie bazală modificată (de exemplu, 120 mg/dl, 6,7 mmol/l), evoluția spre diabet poate fi oprită sau reținută în timp prin scădere ponderală și activitate fizică. Ambele

metode reduc insulinorezistența și efortul secretor beta insular, care încearcă compensarea hiperglicemiei. În acest mod se suprimă gluco-toxicitatea și agravarea hiperglicemiei.

În baza acestor date s-au inițiat studii prin care se încearcă elaborarea metodelor de prevenire a diabetului la persoanele ce prezintă modificarea glicemiei bazale sau scăderea toleranței la glucoză. Printre acestea se numără optimizarea stilului de viață sau tratamentul cu medicamente ce reduc insulinorezistența, cum sunt *metforminul* și *troglitazona*.

Evoluția procesului diabetogen în diabetul zaharat de tip II. Implicații practice

- Debutul bolii este marcat de apariția hiperglicemiei (≥ 126 mg/dl, $\geq 7,0$ mmol/l). Etapa de trecere sub formă de „glicemie bazal modificată” (110-125 mg/dl, 6,1-6,9 mmol/l), „scăderea toleranței la glucoză” care au aceeași semnificație.
- Etapa de trecere de la normal spre diabet este caracterizată și prin prezența unor factori de risc cardiovascular, cum sunt dislipidemiile și hipertensiunea arterială. Ei sunt induși printre altele și de insulinorezistență și hiperinsulinism în corelație cu obezitatea abdominală.
- Factorii de risc care acționează în această perioadă, evident pe un teren predispus genetic, sunt în special cei legați de stilul de viață nesănătos, îndeosebi obezitatea abdominală.

Subceptibilitatea genetică pentru diabetul de tip II se estimează prin prezența agregării familiale a bolii la rudele de gradul I. Ca marker clinic al hiperinsulinismului și insulinorezistenței se consideră obezitatea abdominală. Anomaliile poligenice nu sunt suficient cunoscute pentru a putea fi explorate în practică.

- Diabetul clinic manifest evoluează cu hiperglicemie, care în lipsa unui tratament adecvat, se agravează progresiv. Corectarea ei se face printr-un stil de viață optim. Ulterior este necesară administrarea terapiei orale (*metformin*, *sulfonilureice*, *glinide*, *troglitazonă*, *inhibitorii glicozidazei*) și a insulinei.

Studiul UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) demonstrează caracterul evolutiv al acestui tip de diabet. Cauzele ar fi scăderea continuă a capacității secretorii beta-insulare și accentuarea progresivă a

insulinorezistenței, în special din cauza înaintării în vârstă. Se adaugă incidența sporită a principalilor factori de risc cardiovascular: hipertensiunea arterială, dislipidemiile și obezitatea abdominală.

Consecințe ale caracterului evolutiv al diabetului zaharat și comorbidi-tății ar putea fi apariția complicațiilor, în special prin micro- și macroangio-patie, retinopatie, cardiopatie ischemică, boala cerebro-vasculară, arterio-patia periferică. Agravarea acestora produce handicaparea persoanei prin orbire, uremie, amputarea membrelor, sechele postaccidentale vasculare, cerebrale sau post infarct miocardic.

- Relația diabet de tip II – complicații este foarte complexă. Multe din complicațiile diabetice sunt deja prezente la momentul în care se stabilește diagnosticul de diabet de tip II. Acest element este foarte important din punctul de vedere al practicii medicale, mai ales al profilaxiei, și se exprimă prin prezența unor factori de risc cardiovascular încă înainte de apariția hiperglicemiei, hiperglicemia (120-200 mg/dl; 6,7-11,1 mmol/l) este asimptomatică, fiind tolerată de persoana afectată. Or, se cunoaște că hiperglicemia ca atare este un factor de risc major pentru complicațiile diabetice.
- Adesea, la una și aceeași persoană, se semnalizează asocierea mai multor factori: insulinorezistență, hiperinsulinism, dislipidemie, hipertensiune arterială, obezitate abdominală, diabet zaharat de tip II, faza de trecere GBM / STG (glicemie bazală modificată; scăderea toleranței la glucoză).

Ansamblul acestor modificări, cunoscut prin termenul de sindrom X metabolic, are o valoare practică deosebită.

Importanța practică a depistării precoce a diabetului de tip II

- Depistarea diabetului de tip II trebuie făcută printr-un screening activ care să vizeze persoanele cu risc crescut, adică:
 - rudele de gradul I ale probandului diabetic;
 - persoanele cu obezitate, în special abdominală, hipertensiune arterială, dislipidemii, boli cardiovasculare aterosclerotice sau cu vârsta mai mare de 45 de ani.
- Perioada de trecere de la normal spre diabet (glicemia postprandială și cea bazală modificată, sau scăderea toleranței la glucoză) este foarte periculoasă, deoarece este însoțită de un risc cardiovascular semnificativ. Hiperglicemia rezultată la 2 h după încărcarea cu glucoză dublează ris-

cul de dezvoltare a bolilor și complicațiilor cardiovasculare fatale pentru pacienții de vârstă înaintată (*The Racho-Bernardo Study*, 1998).

- Se crede că prin optimizarea stilului de viață cu o scădere ponderală semnificativă și reducerea insulinoresistenței cu ajutorul *metforminei* și *troglitazonei* apariția diabetului de tip II ar putea fi prevenită sau întârziată (profilaxie primară).
- Corectarea hiperglicemiei și a celorlalți factori de risc cardiovascular poate reține sau opri apariția complicațiilor (profilaxie secundară).
- Depistarea precoce a complicațiilor și tratamentul lor corect scade frecvența handicapului și a mortalității (profilaxie terțiară).

12.5. Patogenia tulburărilor metabolice în diabetul zaharat

Mecanismele hiperglicemiei în diabetul zaharat

Nivelul glicemiei este menținut în mod normal de echilibrul dintre producția hepatică de glucoză plus glucoza absorbită după ingestia alimentară și captarea glucozei de către țesuturile periferice, în special de mușchi.

- Producția hepatică de glucoză are la bază două căi metabolice: glicogenoliza și gluconeogeneza. Prima eliberează rapid glucoza prin intervenția unui aparat reglator complex enzimatic și hormonal. Cea de a doua produce glucoză prin precursori neglucidici, în special alanină, glicerol și lactat.
- Absorbția de glucoză este o sursă importantă de creștere postprandială a glicemiei cu aproximativ 25%. Glucoza este permanent prezentă în sânge, iar nivelul ei este menținut constant. Motivul apare logic din moment ce glucoza este una dintre sursele primare de energie ale organismului, în special ale sistemului nervos.

Pentru menținerea homeostazei glicemice, organismul dispune de un aparat reglator complex, în special hormonal, care se adaptează mai ales stărilor pre- și postprandiale și consumatoare sau nu de energie.

- Principalul hormon hipoglicemiant este insulina, în timp ce hiperglicemia este indusă de glucagon, catecolamine, cortizol și hormonul de creștere. Acești hormoni au acțiuni deosebite asupra principalelor linii metabolice.

- Creșterea glicemiei este produsă prin absorbția glucozei din tractul digestiv sau prin glicogenoliză și gluconeogeneză.
- Scăderea glicemiei apare în stările postabsorbitive (preprandiale), sau în caz de efort fizic.

Fiecare creștere sau scădere a glicemiei în diferite circumstanțe este urmată de intrarea în acțiune a hormonilor cu efect opus, ceea ce asigură menținerea nivelului glicemic în limitele 80-100 mg/dl (4,4-5,5 mmol/l). Homeostazia glicemică este corelată și cu alte sectoare metabolice, cum ar fi lipoliza și cetogeneza. Prin lipoliză se produc acizi grași liberi eliberați din țesutul adipos. Destinația acestora sunt mușchii, unde sunt oxidați în scop energogen, preferențial față de glucoză, și ficatul, unde participă la gluconeogeneză, la sinteza trigliceridelor (a VLDK) sau la producerea corpilor cetonici (cetogeneza). În toate aceste sectoare și linii metabolice insulina are un rol deosebit, motiv pentru care vom prezenta cele mai importante aspecte ale secreției și acțiunii insulinei.

Secreția insulinei

- La subiecții normali, insulina este secretată în două faze:
 - faza rapidă, care eliberează insulina depozitată în celulele beta în primele minute după injectarea intravenoasă de glucoză;
 - faza lentă, ce eliberează insulina nou sintetizată. Se consideră că buna funcționare a primei faze o condiționează pe cea de-a doua. Împreună cu insulina este secretată în cantități echimoleculare și peptida C.
- Principalul stimul insulinosecretor este glucoza, și, evident, ingestia alimentară. Raportat la aceasta, se determină două tipuri de secreție:
 - Secreție bazală (preprandială), care produce constant cantități reduse de insulină, dar suficiente pentru a controla lipoliza, producția hepatică de glucoză și cetogeneza;
 - Secreția postprandială furnizează cantități mult mai mari de hormoni, care reduc prompt hiperglicemia caracteristică acestei faze prin stimularea captării glucozei în țesuturile insulinosensibile: mușchi și țesutul adipos. Concomitent, producția hepatică de glucoză și lipoliza sunt blocate.

Referitor la stimulii insulinosecretori (insulinosecretagogi) trebuie să precizăm că alimentele prezente în intestin declanșează secreția mai multor

hormoni de tip incretinic care, la rândul lor, induc secreția de insulină. Din acest motiv, insulinosecreția este mai amplă după administrarea orală de glucoză, decât după injectarea intravenoasă, care ocolește hormonii incretinici.

Acțiunea insulinei

Insulina își exercită acțiunea prin legarea de receptori specifici membranari, după care se declanșează semnalele metabolice intracelulare.

Receptori ai insulinei sunt glicoproteidele cu activitate tirozin-kinazică. Numărul și starea lor funcțională sunt reglate de:

- o genă de pe cromozomul 19;
- stări fiziologice, cum ar fi exercițiul fizic sau ingestia alimentară. Ultima se însoțește de creșterea insulinemiei care prin „*down-regulation*” produce scăderea numărului și activității receptorilor.

Semnele metabolice intracelulare, numite și semnale postreceptor, sunt extrem de complexe și doar parțial studiate. Se știe însă că activitatea tirozin-kinazică a receptorilor este esențială pentru secvențele intracelulare. Aceasta reprezintă în esență acționarea unor enzime specifice prin defosforilare sau fosforilare.

La rezumarea principalelor aspecte ale homeostazei glicemice se conturează:

- semnificația glicemiei bazale și postprandiale;
- principalele cauze ale insulinorezistenței;
- factorii care controlează pe termen lung funcționalitatea celulelor beta insulare.

Toate acestea determină schimbările nivelului de glucoză.

Semnificația glicemiei bazale și postprandiale

- Glicemia bazală (GB) reprezintă nivelul sangvin al glucozei la cel puțin opt ore de la ultima ingestie calorică (sinonim: glicemia *à jeun sau fasting*). Glicemia preprandială este asemănătoare din punct de vedere calitativ, dar diferă sub raport cantitativ. Sursa principală a glicemiei bazale este producția hepatică de glucoză, controlată de secreția bazală de insulină.
- Glicemia postprandială (GP) definește valorile glicemiei crescute, 30-90 după ingestia calorică, fiind determinată de:

- absorbția glucozei din tractul gastrointestinal;
- captarea glucozei de către țesuturile periferice, controlată de către secreția prandială a insulinei și, evident, de acțiunea ei.

Principalele cauze ale insulinorezistenței

Factorii genetici:

- mutații în gena receptorilor insulinici;
- mutații ce afectează semnalele intracelulare.

Factorii dobândiți:

- malnutriția fătului în uter;
- obezitatea abdominală și ingestia calorică crescută;
- scăderea activității fizice;
- înaintarea în vârstă;
- medicamente;
- sarcină;
- excesul hormonilor de contrareglare;
- hiperglicemia (glucotoxicitatea) și excesul acizilor grași liberi (lipotoxicitatea);
- autoanticorpi antireceptori insulinici.

Asocierea cu factorii de risc cardiovascular: sindromul X

- hipertensiune arterială;
- obezitate abdominală;
- dislipidemie;
- hiperuricemie;
- creșterea conținutului inhibitorului activatorului plasmogenului (PAI-1).

Factorii care determină funcționalitatea celulelor beta-insulare pe termen lung

Factori care stimulează exagerat insulinosecreția prin faptul că inițial produc insulinorezistență:

- obezitatea;
- sarcina;
- medicamentele;

- excesul de hormoni de contrareglare;
- hipercortizolemia;
- excesul de hormon paratiroidian.

Factorii care inhibă insulinosecreția:

- malnutriția intrauterină sau la nou-născut;
- hiperglicemia (glucotoxicitatea);
- carențe nutriționale majore;
- deficitul în vitamine.

Patogenia tulburărilor metabolice în diabetul zaharat de tip I

Deficitul sever de insulină, rezultat din distrugerea celulelor beta, perturbă, în diferită măsură, toate secvențele homeostazei glucozei:

- Producția hepatică de glucoză este crescută, nefiind controlată de insulină, ceea ce induce hiperglicemie bazală.
- Captarea glucozei de către țesuturi este redusă atât din cauza deficitului de insulină, cât și a unui grad înalt de insulinorezistență, probabil prin mecanism postreceptor sau prin diminuarea activității tirozin-kinazice a receptorului. Ambele accentuează hiperglicemia postprandială.
- Lipoliza de la nivelul țesutului adipos nu mai este inhibată de insulină. Ca rezultat, în sânge apare o cantitate mare de acizi grași liberi. Aceștea, pe de o parte, inhibă captarea glucozei în mușchi (contribuind la agravarea hiperglicemiei), iar pe de o altă parte, stimulează la nivelul ficatului sinteza trigliceridelor și VLDL (una dintre cauzele dislipidemiei din diabet), cetogeneza și gluconeogeneza (producția hepatică de glucoză și, deci, glicemia bazală).
- Cetogeneza poate fi mult exacerbată în cazul deficitului sever de insulină, constituind cauza cetoacidozei.

Așadar, diabetul zaharat de tip I se caracterizează prin:

- Hiperglicemie bazală din cauza creșterii producției hepatice de glucoză;
- Hiperglicemie postprandială exagerată produsă de:
 - scăderea captării glucozei de către mușchi și adipocite;
 - absența acțiunii limitate a insulinei asupra glicemiei postprandiale.

Patogenia tulburărilor metabolice în diabetul zaharat de tip II

Cele două mecanisme diabetogene fundamentale din tipul II sunt scăderea secreției de insulină și insulinorezistența. Ele se influențează reciproc, insulinorezistența inducând deficitul insulenic și invers. În final, ele produc:

- hiperglicemia bazală prin creșterea producției hepatice de glucoză, cauzată inițial de deficitul secretor beta-insular; la care se adaugă ulterior insulinorezistența (ficatul este „rezistent” la insulina endogenă secretată normal sau chiar exagerat).
- hiperglicemia postprandială cauzată, în special, de deficitul de secreție a insulinei ca răspuns la absorbția glucozei din tractul digestiv.

Insulinorezistența din diabetul zaharat de tip II este produsă prin:

- Defect de legare de receptor specific, cauzat de obezitate și hiperinsulinism (receptorii sunt normali, dar au o activitate redusă).
- Defect postreglare sau postreceptor (defecte intracelulare), care ar induce, printre altele, limitarea transportului glucozei prin membrană cu ajutorul transportatorului specific GLUT – 4, aflat în mușchi și țesutul adipos. Acest defect ar explica, de fapt, scăderea captării glucozei de către țesuturile insulinosensibile.

Alte consecințe ale insulinorezistenței în diabetul de tip II sunt:

- Hiperlipoliza din țesutul adipos, prin care o cantitate exagerată de acizi grași liberi sunt eliberați în circulație. Ea se poate produce prin scăderea activității lipazei hormonosensibile din țesutul adipos, care devine „rezistentă” la acțiunea insulinei. Consecințele sunt accentuarea insulinorezistenței în mușchi și ficat prin hiperfluxul AGL la acest nivel.
- Scăderea activității lipoprotein lipazei, care devine și ea „rezistentă”, producând hipertrigliceridemie (creșterea VLDL) și scăderea HDL.

Concluzii

- Diabetul zaharat este produs prin interacțiunea factorilor genetici (poligenici), a stilului de viață nesănătos și a altor factori dobândiți. Aceștea

induc mecanismele diabetogene fundamentale: distrugerea celulelor beta-insulare, insulinoresistența și scăderea secreției de insulină.

- Diabetul de tip I este consecința interacțiunii dintre factorii genetici și cei dobândiți, care prin mecanisme mediate imunologic produc distrucția celulelor beta-insulare. Predispoziția genetică este insuficient cunoscută, iar dintre factorii dobândiți sunt menționate infecțiile virale.
- Diabetul de tip II este consecința a două mecanisme: scăderea secreției de insulină și insulinoresistența. Ambele se influențează reciproc, fiind determinate de factori genetici și dobândiți. Se menționează rolul diabetogen al obezității abdominale, malnutriției intrauterine, hormonilor de contrareglare, stresului, sarcinei și, probabil, al sedentarismului.
- Insulinoresistența este produsă prin factori genetici și dobândiți (obezitate, sedentarism). Aceasta joacă un rol deosebit nu doar în diabetogeneză, dar și în aterogeneză și patologia cardiovasculară aterosclerotică, datorită asocierii cu factorii de risc cunoscuți: obezitatea abdominală, hipertensiunea, dislipidemiile (sindromul X metabolic).

12. 6. Screening-ul și diagnosticul diabetului zaharat

12.6.1. Screening-ul

Atât diabetul zaharat de tip I, cât și cel de tip II au o perioadă preclinică relativ lungă, asimptomatică, ceea ce reprezintă premiza majoră pentru justificarea screening-ului. Dacă pentru diabetul zaharat de tip I, odată instalată hiperglicemia devine repede simptomatică și stabilirea diagnosticului este practic asigurată, apoi în tipul II de diabet un procent mare de pacienți sunt hiperglicemici asimptomatici (sau cu manifestări minore, atipice), fiind depistați fie tardiv, fie niciodată.

Obiectivul general al screening-ului este identificarea persoanelor, din care cauză se aplică măsurile de profilaxie primară, secundară și/sau terțiară.

În general, orice politică de screening pentru bolile netransmisibile se bazează pe incidența și prevalența afecțiunilor respective. Diabetul zaharat este prezent aproape la toate popoarele de pe glob, însă incidența și prevalența atât a tipului I, cât și a tipului II, precum și distribuția relativă a acestor două forme sunt foarte variabile între țări și între diverse grupuri etnice.

Screening-ul pentru prevalența primară ar trebui să identifice indivizii susceptibili, aflați în faza preclinică a diabetului zaharat.

- Întrucât testele folosite pentru screening-ul diabetului zaharat de tip I (tipizarea HLA, dozarea markerilor imunologici, testul intravenos de toleranță la glucoză) nu au depășit o valoare predictivă de 34%, adică doar unul din trei cu teste pozitive vor face diabet, și că metodele aplicate până acum pentru profilaxie nu sunt lipsite de riscuri, screening-ul populațional nu este recomandat, iar screening-ul grupurilor de risc (rude de gradul I ale diabeticilor) este abia în faza de evaluare.
- Pentru diabetul zaharat de tip II, screening-ul la nivel populațional pentru profilaxia primară este un subiect contraversat. Recomandările recente ale Asociației Americane de Diabet (ADA) și ale IDF (*International Diabetic Federation*), arată că există premise ca acesta să devină operațional. Persoanelor identificate în faza preclinică, urmează să li se aplice în primul rând măsurile de modificare a stilului de viață. Promovarea stilului de viață sănătos reprezintă o măsură de profilaxie primară la nivel global.

Screening-ul pentru prevenirea secundară reprezintă acțiunile de depistare precoce a diabetului zaharat. Din motive deja enumerate, ele nu se aplică practic pentru diabetul zaharat de tip I, însă sunt de maximă importanță pentru diabetul zaharat de tip II, arată că majoritatea studiilor epidemiologice au demonstrat existența unui număr semnificativ de pacienți cu diabet zaharat de tip II necunoscuți.

Din 1974, o dată cu standardizarea lui (și apoi cu „oficializarea” criteriilor lui de interpretare de către grupul de experți ai OMS în 1979), testul oral de toleranță la glucoză (TTGO/OGTT) a devenit metoda cea mai folosită în screening-ul diabetului zaharat de tip II.

Metodologia testului de toleranță la glucoză:

- testul se efectuează dimineața (între h.7:30 și h.10).
- repausul nocturn și alimentar trebuie să fie de cel puțin 10 ore (se poate consuma apă).
- cu trei zile înainte de efectuarea testului trebuie asigurat un aport de hidrați de carbon de cel puțin 15g.
- se recomandă abținerea de la fumat înainte și în timpul testului.

- pe durata testului subiectul se va afla în poziție șezând.
- se administrează 75g glucoză în 300 ml apă, care trebuie consumată în cel mult 3 minute.
- recoltările de sânge venos se fac înaintea administrării glucozei și la 2 ore după (în recipiente cu un inhibitor al glucozei), iar dacă se folosește sângele integral sau plasma venoasă, se va adăuga și un anti-coagulant (heparină).
- Valorile glicemiei din sângele venos integral sunt mai mici decât cele din plasma venoasă, la aceeași unitate de volum (deoarece hematiile conțin o mică cantitate de glucoză), iar glicemia din sângele capilar este mai mare decât cea din sângele venos (din cauza faptului că la nivelul capilarelor este extrasă o parte din glucoză).

Interpretarea testului oral de toleranță la glucoză este bazat pe criteriile adoptate și revăzute de OMS (1980, 1985, 1998). După aproape 2 decenii de folosire a TTGO ca metodă de screening în diabet, s-au putut formula câteva observații importante:

- numărul pacienților cu diabet zaharat de tip II nediagnosticați este, în general, egal cu cel al celor diagnosticați.
- prevalența scăderii toleranței la glucoză este de 4-5 ori mai mare în diabetul de tip I decât în diabetul de tip II și crește cu vârsta.
- întrucât metoda este relativ greoaie, costisitoare și generatoare de disconfort pentru subiecți, nu poate fi aplicată pentru screening-ul în masă (decât în studii epidemiologice).
- aproape 2/3 dintre pacienții cu scăderea toleranței la glucoză nu au ajuns să facă diabet, cel puțin după o observație de 15-20 ani.
- TTGO are o reproductibilitate destul de mică și o variație intraindividuală considerabilă (aproximativ 30%).

Ținând cont de cele expuse mai sus și de alte date, un grup de experți ai Asociației Americane de Diabet (ADA) și un grup de experți ai OMS au propus înlocuirea TTGO, ca metodă de screening, cu glicemia bazală (*à jeun*) (*The expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* of ADA, 1999); (Alberti K. G., Zimmet P. Z., for the WHO consultation, WHO, 1998).

Testul de glicemie bazală are cel puțin două avantaje din punctul de vedere al screening-ului: costuri mai mici și productivitate mai mare (coeficientul de variație intraindividuală este de 6,4%).

Au fost propuse și anumite criterii de interpretare a glicemiei bazale.

Drept indicații de examinare pentru diabet la persoane asimptomatice cu ajutorul glicemiei bazale au fost stabilite anumite criterii, care includ valoarea masei corporale, hipertensiunea arterială, macrosomia fătului etc.

Indicațiile screening-ului pentru diabet la persoanele asimptomatice, cu ajutorul glicemiei bazale (ADA, 1999):

- toți subiecții ce au atins vârsta de 45 de ani și mai în vârstă. Se va repeta la intervale de 3 ani.
- testarea se va face la vârste sub 45 de ani și se va repeta la intervale mai scurte în caz de:
 - persoane cu $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$;
 - persoane care au rude ce suferă de diabet.

Screening-ul pentru diabetul gestațional

- Incidența relativ mare a diabetului gestațional (DG), morbiditatea maternă infantilă înaltă generată de această boală și eficiența intervențiilor terapeutice instituite la timp constituie argumente în favoarea screening-ului. În SUA screening-ul pentru DG continuă încă să fie obligatoriu pentru toate femeile gravide. Conform recomandărilor aceluiași grup de experți ADA, el va deveni, probabil, mai selectiv.
- La gravidele cu risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat, se recomandă să se efectueze TTGO în primul trimestru de sarcină, iar la cele care au rezultate normale la prima testare, testul se va repeta între săptămânile 24 și 28 de sarcină.
- Gravidele care corespund unuia sau mai multor criterii enumerate în continuare sunt considerate cu risc crescut:
 - vârsta ≥ 25 ani;
 - greutatea mai mare decât cea considerată normală (luând în considerare vârsta sarcinii);
 - grupurile etnice cu risc crescut;
 - au rude de gradul I cu diabet.

12.6.2. Diagnosticul diabetului zaharat

Diagnosticul diabetului zaharat se bazează pe prezența:

1) simptomatologiei caracteristice:

- poliurie;
- polidipsie;
- scăderea inexplicabilă în greutate;
- slăbiciune generală, etc.

2) constatarea unei hiperglicemii (glicemie plasmatică evident crescută (>200 mg/dl (11,1 mmol/l))).

3) constatarea a cel puțin două valori crescute ale glicemiei bazale sau după TTGO.

- Având în vedere importanța crucială a glicemiei în diabetul zaharat, medicul trebuie să fie sigur de calitatea lucrului laboratorului cu care colaborează și să cunoască metoda pe care acesta o folosește.
- Constatarea unei glicozurii pozitive nu permite decât formularea unei suspiciuni la diabet, iar o glicozurie negativă nu exclude diagnosticul.
- Nu se recomandă ca diagnosticul să se bazeze pe glicemii efectuate cu aparate individuale (glucometre).

12.7. Formele clinice ale diabetului zaharat

Diabetul zaharat de tip I (manifestările clinice la debut)

Diabetul zaharat de tip I debutează sub vârsta de 40 de ani, cu un „vârf” de incidență la pubertate. S-a constatat însă că aproape 1 din 10 pacienți, la care diabetul debutează după 65 de ani, au diabet zaharat de tip I și aproape 1 din 5 diabetici cu caractere clinice ale diabetului zaharat de tip II au markerii imunologici ai diabetului zaharat de tip I, procesul autoimun de distrucție beta celulară fiind însă mai lent („diabet zaharat autoimun lent”). Vârsta nu poate fi decât un criteriu cel mult orientativ pentru diagnosticul diabetului zaharat de tip I.

Cele mai frecvente manifestări clinice de debut ale diabetului zaharat de tip I sunt:

- poliuria, setea și polidipsia;
- scăderea marcată și rapidă în greutate;
- astenia.

Poliuria, setea și polidipsia se accentuează progresiv pe parcursul a 2-3 săptămâni (mai rar luni), iar la copii pot duce la enuresis nocturn.

Scăderea în greutate se produce cel mai frecvent în condițiile păstrării apetitului (sau chiar polifagie).

Apariția grețurilor, vărsăturilor, a inapetenței și a **durerilor abdominale** indică instalarea **cetoacidozei** (implică o intervenție de urgență).

Din simptomatologia de debut a diabetului zaharat de tip I mai pot face parte crampele musculare, constipația, tulburările de vedere, precum și candidozele cutano-mucoase și prodermitele. Glicemia și glicozuria au, de obicei, valori indiscutabil crescute, iar prezența cetonuriei evidente confirmă, de cele mai multe ori, diagnosticul de diabet de tip I.

Manifestările de mai sus pot reapărea oricând pe parcursul evoluției acestui tip de diabet, în cazul dezechilibrelor (decompensărilor) metabolice. În ultimii ani se semnalează o reducere continuă a debutului prin coma acido-cetozică, datorită accesibilității serviciilor medicale competente și asistenței generale a populației (numărul comelor diabetice este un indice general destul de fidel al calității serviciilor medicale).

Diabetul zaharat de tip II (manifestările clinice la debut)

- Se deosebește clinic de diabetul zaharat de tip I printr-un debut lent, insidios, care se produce, de obicei, după vârsta de 40 de ani.
- Aproape o treime dintre cazurile de diabet zaharat de tip II au fost descoperite întâmplător, cu ocazia examinărilor medicale efectuate cu alte scopuri.
- La ~ 50% dintre pacienți manifestările clinice (poliuria și mai ales polidipsia) sunt prezente la debut și constituie motivul adresării la medic.
- Infecțiile cutanate și uro-genitale „trenante”, precum și prezența complicațiilor cronice ale diabetului (tulburările de vedere, leziuni ale picioarelor), pot constitui „modul de debut” al diabetului de tip II în circa 20% din cazuri. Evaluările retroactive au dus la concluzia că hiperglicemia poate fi prezentă cu 5-7 ani înaintea diagnosticării diabetului.
- Obezitatea (mai ales cu distribuție abdominală) este prezentă la debut la majoritatea pacienților (circa 80%), iar peste 40% dintre pacienți au antecedente familiale de diabet.

- Nu rareori, glicemia este doar ușor crescută, ceea ce impune repetarea dozării sau efectuarea testului oral de toleranță la glucoză.
- Cetonuria apare rareori, este discretă și generată de afecțiuni acute intercurrente (uneori, pacienții se prezintă la medic după câteva zile de la suspectarea diabetului, timp în care își autoimpun o restricție alimentară severă care poate genera apariția „cetonuriei de foame”).
- Aproximativ la 10-15% dintre pacienții la care la debut s-a diagnosticat diabetul zaharat de tip II s-au depistat markerii imunologici ai diabetului zaharat de tip I. Această formă clinică a fost denumită „diabet zaharat autoimun cu debut lent”.

Diabetul zaharat gestațional

- În majoritatea cazurilor este asimptomatic la debut (ceea ce face necesar screening-ul).
- Dereglări metabolice simptomatice pot apărea în ultimul trimestru de sarcină.
- Scăderea toleranței la glucoză constatată pentru prima dată în timpul sarcinii, se încadrează tot la categoria diabet gestațional.

Alte forme clinice de diabet

- Diabet zaharat de tip adult al tânărului. MODY (*Maturity Onset Diabetes in Young*):
 - o formă rară de diabet, reprezentând sub 16% din totalul cazurilor de diabet zaharat de tip II;
 - apare la tinerii ce nu au atins vârsta de 25 de ani și este prezent, de obicei, la cel puțin doi dintre membrii familiei;
 - hiperglicemia este moderată și nu necesită tratament cu insulină cel puțin în primii 5 ani de la debut;
 - transmiterea este autozomal dominantă;
 - diagnosticul diferențial cel mai dificil este cu diabetul zaharat de tip I și se bazează pe criteriile clinice enumerate mai sus (și pe dozarea de peptidă C).
- *Diabetul zaharat asociat pancreatopatiilor:*
 - 1) *pancreatita*. Pe parcursul unui episod de pancreatită acută se constată hiperglicemii tranzitorii la 50% dintre pacienți, procentul celora la

care se dezvoltă ulterior diabet zaharat oscilează între 1-15% (posibil la cei cu predispoziție genetică pentru diabet).

2) 85% dintre pacienții cu **pancreatită cronică** fac ulterior diabet, dintre care peste o treime necesită tratament cu insulină;

3) **pancreatită cronică fibrocalculoasă** este specifică zonelor tropicale și determină 1-5% din cazurile de diabet din aceste arii geografice. Pacienții sunt emaciați, malnutriți, au episoade recurente de dureri abdominale. Deseori necesită insulinoterapie.

4) **diabetul zaharat în hemocromatoză:**

- Diabet zaharat determinat de defecte genetice în acțiune.
- Diabet zaharat asociat cu endocrinopatii (acromegalie, hipertiroidism, sindromul Cushing, feocromocitom).
- Diabet asociat cu imunopatii.
- Diabet asociat cu sindroame genetice.
- Diabet asociat administrării unor medicamente sau substanțe toxice.

Concluzii

- Criteriile de screening și de diagnostic în diabetul zaharat au fost subiectul unei noi revizuirii, după care vor urma recomandări oficiale ale OMS.
- Glicemia bazală (à jeun) capătă o importanță crucială în cadrul acestor noi criterii de screening și diagnostic.
- Simptomatologia bine interpretată a diabetului zaharat continuă să fie un criteriu important de diagnostic.
- Valorificarea corectă a tuturor elementelor tabloului clinic poate ajuta identificarea tipurilor specifice de diabet zaharat.
- Orice modificare a echilibrului glicemic în timpul sarcinii trebuie abordată cu maximă atenție.

Metodele diagnosticului de laborator al diabetului zaharat

Glicemia. Concentrația normală a glucozei în sânge pe nemâncate (a jeun), determinată prin metoda cu glucozooxidază sau cu ortotoluidină, constituie 3,3–5,5 mmol/l (60–100 mg/dl), iar prin metoda Hagedorn–Lensen – 3,89–6,66 mmol/l (70–120 mg/dl). Nivelul glucozei în plasmă obținut la cercetarea repetată pe nemâncare a sângelui capilar $\geq 7,0$ mmol/l

(126 mg/dl) reprezintă un semn al diabetului zaharat, de aceea în acest caz nu este necesar testul toleranței la glucoză.

La creșterea nivelului glucozei în sânge peste 8,88 mmol/l (160 mg/dl), apare glucozuria, care împreună cu hiperglicemia servește drept criteriu obiectiv al bolii. Rareori, glucozuria este posibilă la o glicemie normală în sânge, ca consecință a micșorării pragului renal de permeabilitate la glucoză (diabet renal); și invers – în diabetul zaharat complicat de glomeruloscleroză (sau insuficiență renală de altă etiologie), cu hiperglicemie înaltă, glucozuria este minimă sau lipsește.

OMS (1998) recomandă următoarele criterii de diagnostic ale diabetului zaharat:

1. Prezența simptomelor clinice (poliurie, polidipsie, scădere ponderală) și o glicemie în orice moment al zilei ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l);
2. Glicemie bazală (a jeun) ≥ 126 mg/dl (7 mmol/l).
3. Glicemie ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) la 2 ore după 75g de glucoză în testul oral de toleranță la glucoză (TTGO, OGTT).

În cazul când semnele clinice ale diabetului lipsesc, iar nivelul glucozei în sânge este mai mic decât cifrele indicate, pentru a evidenția diabetul se efectuează testul toleranței la glucoză, cu administrarea unică a 75 g de glucoză.

Comitetul de experți al OMS (1980) recomandă de a efectua proba cu glucoză în cantitate de 75 g (la copii – 1,75 g la 1 kg de masa ideală a corpului, însă nu mai mult de 75 g), cu colectarea ulterioară a sângelui în decurs de 2 ore. Cantitatea de glucoză poate fi calculată și din raționamentul câte 50 g la 1/m² de suprafață corporală.

Conform recomandărilor OMS (1980), caracterul diabetic al TTGO se stabilește în baza următoarelor criterii: a jeun – 6,11 mmol/l (110 mg/dl), peste 1 oră – 9,99 mmol/l (180 mg/dl), peste 2 ore – 7,22 mmol/l (130 mg/dl), iar după metoda Hagedorn–Iensen, acești indici vor fi mai mari cu 1,38 mmol/l (20 mg/dl).

OMS (1988) recomandă criterii noi pentru interpretarea testului oral de toleranță la glucoză.

Diabetul zaharat este diagnosticat atunci când:

1. Glicemia bazală (a jeun) în plasma venoasă este ≥ 126 mg/dl ($\geq 7,0$ mmol/l); sau în sângele integral capilar/venos constituie ≥ 110 mg/dl ($\geq 6,1$ mmol/l).

2. Glicemia la 2 ore după administrarea de glucoză (75 g per os) este ≥ 200 mg/dl ($\geq 11,1$ mmol/l) în sângele capilar sau în plasma venoasă; sau ≥ 180 mg/dl (≥ 10 mmol/l) – în sângele integral venos.

Scăderea toleranței la glucoză (STG) se constată atunci când:

1. Glicemia bazală (a jeun) în plasma venoasă este < 126 mg/dl (< 7 mmol/l) sau în sângele integral capilar/venos < 110 mg/dl ($< 6,1$ mmol/l).
2. Glicemia la 2 ore după glucoză în plasma venoasă sau în sângele integral capilar este de la ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,8$ mmol/l) până la < 200 mg/dl (< 11 mmol/l); sau în sângele venos ≥ 120 mg/dl ($\geq 6,7$ mmol/l) până la < 180 mg/dl (< 10 mmol/l).

Metodologia testului de toleranță la glucoză a fost deja expusă.

Dacă TTGO nu permite de a stabili cu certitudine alterarea toleranței la glucoză, se recomandă efectuarea testului cu cortizon sau cu prednisolon și glucoză. Probele se efectuează la fel ca și TTGO, pacientul primind cu 8 și 2 ore înainte 50 mg cortizon sau 10 mg prednisolon. Dacă concentrația glucozei în sânge la 1 ora după administrarea glucozei constituie 11,1 mmol/l (200 mg/dl), iar peste 2 ore – 8,33 mmol/l (150 mg/dl), rezultatele probelor vor fi considerate «diabetice».

În diagnosticul cetoacidozei este necesară determinarea conținutului corpiilor cetonici în sânge și în urină. În practica clinică cotidiană, sunt utilizate de obicei probe calitative, care permit de a identifica în urină o cantitate de corpi cetonici mai mare decât în normă (omul sănătos elimină nictemeral până la 20–25 mg corpi cetonici). Actualmente există metode-expres care permit folosirea fâșiilor de hârtie speciale de diagnostic, determinarea rapidă a nivelului glicemiei (dextronol, dextrostix), aprecierea prezenței glucozuriei (glucotest, lobstix), eliminări excesive de corpi cetonici cu urina (ketostix).

Determinarea nivelului insulinei și al peptidei C în serul sanguin în perioada TTGO oferă informație suplimentară despre starea aparatului insular, care poate avea importanță în prognozarea evoluției bolii.

Hemoglobinaglicozilată (glicată) – HbA_{1c} . În ultimii ani s-a stabilit că de rând cu fracția de bază a hemoglobinei (NbA_0), în hemolizatele sanguine umane se conține o cantitate neînsemnată de alte fracții, numite fracții minore ale hemoglobinei. În HbA_{1c} molecula glucozei se condensează cu valina aminogrupei N-terminale a lanțului β al hemoglobinei A. Acest proces neenzimatic evoluează lent, în decursul întregii vieți a eritrocitului

(circa 120 zile). S-a stabilit că glicozidarea se efectuează prin stadiul de formare a aldimeinei – compus comparativ instabil, care trece în compus relativ stabil – cetoamină.

S-a stabilit că HbA_{1c} constituie 4-6% din hemoglobina sanguină generală la persoanele practic sănătoase, pe când la bolnavii cu diabet nivelul de HbA_{1c} este mărit de 2-3 ori. La pacienții cu diabet diagnosticat primar, conținutul de HbA_{1c} atinge 11,4%, iar după prescrierea dietei și insulinoterapiei scade până la 5,8%. Deci, hemoglobina glicozilată corelează direct cu nivelul glucozei în sânge, acest criteriu fiind folosit atât pentru screeningul populației la evidențierea dereglării metabolismului glucidic, cât și pentru controlul tratamentului bolnavilor de diabet.

Determinarea grosimii membranei bazale a capilarelor. În 1965 Siperstein a comunicat despre metoda morfologică de microscopie electronică de determinare a grosimii membranei bazale a capilarelor mușchiului *quadriceps* femural. S-a demonstrat că la 92-98% din bolnavii cu diabet are loc îngroșarea membranei bazale, iar în grupul de control ea este evidențiată numai la 2-8% din pacienți. În ultimii ani s-a constatat că îngroșarea membranei bazale se semnalează la majoritatea bolnavilor cu diabet și prezintă o metodă prețioasă de depistare a microangiopatiei.

DIABETUL ZAHARAT (III)

Tabloul clinic al diabetului zaharat.

Complicațiile cronice ale diabetului zaharat

Diabetul zaharat (DZ) se poate dezvolta la orice vârstă. Particularitățile evoluției, manifestările clinice depind într-o măsură considerabilă de tipul acestuia. Diabetul zaharat de tip I debutează la copii și tineri (cel mai frecvent între 11 și 13 ani, când este și debutul pubertății).

Diabetul insulinodependent (DID, tipul I) se caracterizează prin debut acut, cu simptome majore – poliurie, polifagie, polidipsie, pierdere ponderală, astenie care apar în decurs de câteva zile, luni. Nesesizarea la timp a semnelor caracteristice ale bolii, face că 72% din diabeticii de tip I să fie diagnosticați în cetoză, mai mult de jumătate fiind cetoacidoze severe, până la comă cetoacidotică. La o săptămână sau o lună de la începutul tratamentului insulinic, se înregistrează uneori fenomenul de remisiune tranzitorie a diabetului. Remisiunea poate fi totală (întreruperea tratamentului insulinic este posibilă cu menținerea unei glicemii normale, insulinemie plasmatică și peptidă C normale) sau parțială (scăderea necesarului insulinic sub 0,5 – 0,25 U/kg corp, sau cu mai mult de 50% față de necesarul insulinic inițial, cu menținerea parametrilor biochimici normali). Durata perioadei de remisiune este variabilă – uneori câteva săptămâni, alteori mai lungă (câteva luni), în mod excepțional depășind 1-2 ani, dar totdeauna tranzitorie. După începerea tratamentului insulinic, la pacienții cu DZ de tip I simptomele clinice ale bolii dispar. În următoarele luni se înregistrează o creștere ponderală importantă, pacientul revenind în curând la greutatea de până la debutul bolii. Dacă printr-un tratament corespunzător se evită complicațiile cronice ale diabetului, aspectul general al pacientului este normal, iar starea funcțională a diferitelor sisteme îi permite o viață cvasinormală. Evoluția clinică de mai departe a bolii depinde de secreția restantă a insulinei. În cazul secreției restante scăzute a insulinei, se observă o evoluție labilă a diabetului (cu

predispunere la hipoglicemii și cetoacidoză). Secreția restantă mai mare a insulinei asigură o evoluție relativ stabilă a DZ.

După 10-20 sau mai mulți ani de evoluție, 90% dintre diabetici prezintă cel puțin unul din tipurile de leziuni vasculare, de obicei sub formă de microangiopatii – retinopatie, nefropatie și neuropatie. Cauza principală a decesului este insuficiența renală, mai rar – complicațiile aterosclerozei.

Tipul II de diabet debutează, de regulă, după vârsta de 40 ani, la persoane ce prezintă exces ponderal. Simptomele tipice de diabet se întâlnesc în mai puțin de 1/3 din cazuri, prezentând de fapt manifestarea finală a unei tulburări mai vechi. Tabloul clinic al diabetului de tip II este caracterizat de simptome minore ale diabetului, din care cauză bolnavii se adresează mai des altor specialiști cu acuze de micoză, furunculoză, epidermofiție, prurit cutanat și vaginal, paradontoză, scăderea vederii. În unele cazuri, diagnosticul de diabet se pune ocazional la examinarea unui ictus cerebral, infarct miocardic, gangrenă a membrilor inferioare. Uneori boala debutează cu coma hiperosmolară. În aproximativ 1/3 din cazuri, diagnosticul de DZ s-a stabilit în baza unei complicații a diabetului (neuropatie, retinopatie, cardiopatie ischemică). În aceste cazuri avem de-a face cu existența unor tulburări metabolice de lungă durată, nediagnosticate, absența acuzelor obiective și a controalelor medicale regulate.

În general, tipul II de diabet se menține mulți ani într-o stare de semiechilibru metabolic, evoluția bolii fiind stabilă. Tabloul clinic al diabetului zaharat de tip II este dominat nu de simptomele bolii însăși, ci de complicațiile ei. Cauze ale decesului la pacienții cu DZ de tip II sunt complicațiile aterosclerozei (macroangiopatiile), ictusul cerebral, infarctul miocardului. Nefropatia diabetică evoluează mult mai rar, decât la bolnavii cu DZ de tip I.

Se deosebesc trei grade de gravitate ale diabetului zaharat.

Forma ușoară a diabetului este caracterizată de acuze neînsemnate. Stările de cetoacidoză lipsesc. Glicemia **à jeun** constituie 8-9 mmol/l; glucozuria – până la 20 g/l. În stadiile începente sunt posibile complicațiile cronice. Compensarea diabetului se obține cu dietoterapie.

Pentru *forma medie* a diabetului sunt caracteristice acuzele de polidipsie, poliurie moderată; în anamneză – stări de cetoacidoză, care pot fi jugulate prin modificarea dietei. Glicemia **à jeun** – până la 12-14 mmol/l; glucozuria – 30-40 g/l. Se întâlnesc complicații cronice cu gradul 1-2 de manifestare

(nefropatie, retinopatie, angiopatia membrelor inferioare). Compensarea diabetului se obține cu dietoterapie și preparate orale hipoglicemizante sau dietoterapie cu insulinoterapie în doze până la 40 U/24 ore.

Forma gravă este însoțită de acuze expresive, stări frecvente de cetoacidoză până la comă, hipoglicemii frecvente. Glicemia pe nemâncate depășește 14 mmol/l, glucozuria – mai mult de 40 g/l. Tratamentul se efectuează cu dietoterapie și insulinoterapie în doze mai mari de 40 U/24 ore.

La forma gravă a diabetului se referă de asemenea pacienții cu:

- evoluție labilă a diabetului;
- diabet lipoatropic;
- diabet insulinorezistent (insulinorezistența este o stare ce necesită administrarea a 100 U insulină în 24 ore, în absența cetoacidozei).

Gangrena, ictusul, infarctul miocardului pe fond de diabet cu o glicemie și glucozurie neînsemnată se întâlnesc în forma gravă a diabetului.

Starea metabolismului glucidic în DZ poate fi compensată, subcompensată și decompensată.

- ◆ *Compensarea* reprezintă o astfel de evoluție a diabetului, când sub influența tratamentului sunt obținute normoglicemie și aglucozurie.
- ◆ *Subcompensarea* este o evoluție a diabetului însoțită de hiperglicemie moderată (conținutul glucozei în serul sanguin nu depășește 13,9 mmol/l), de glucozurie ce nu depășește 50 g/24 ore, cetonuria lipsește.
- ◆ *Decompensarea* constituie o evoluție a diabetului, când concentrația glucozei în sânge depășește 13,9 mmol/l, iar în urină este mai mare de 50 g/24 ore, fiind prezentă cetonuria de grad divers.

Până la descoperirea insulinei (1921), mortalitatea în DZ constituia 65% din cazurile de comă cetoacidozică, după descoperirea insulinei acest procent s-a redus la 1. În schimb mortalitatea cauzată de complicațiile cronice (vasculare), în special cele cardiovasculare, a atins 80% în 1966.

Instalarea și evoluția complicațiilor cronice severe, obișnuite după 10 ani de diabet zaharat, pot fi prevenite printr-un tratament și control permanent, bine echilibrat, fără decompensări, deoarece evoluția este mai rapidă și mai severă în relație directă de durată DZ și calitatea slabă a tratamentului.

Substratul morfologic al complicațiilor îl constituie afecțiunile vasculare (arteriale, capilare, venulare, vasa vasorum, vasa nervorum), precum și transformarea excesului de glucoză în sorbitol, fructoză (implicate în

neuropatie), glucozamine, creșterea viscozității, afectarea hematiilor și plachetelor în coagulare, perturbarea metabolismului lipidic.

Afectarea vaselor mici în diabet se caracterizează prin îngroșarea membranei bazale, proliferarea endoteliului și acumularea cantităților exagerate de substanțe PAS-pozitive. Angiopatiile sunt favorizate și de factori ereditari.

Toți acești factori au un impact ireversibil asupra structurilor esențiale ale peretelui vascular (de la endoteliu până la limita elastică internă), care se soldează cu micro- și macroangiopatie. Angiopatia diabetică include, în funcție de vasul afectat, cele două forme majore: macroangiopatia și microangiopatia, fiecare fiind subdivizată în funcție de localizarea leziunii, în nefropatie diabetică, retinopatie diabetică, arteriopatie diabetică periferică etc.

Starea de nutriție în DZ poate fi normală, scăzută sau excesivă. În decompensare pronunțată pielea, buzele devin uscate, se micșorează turgorul tegumentar, muscular.

Manifestările cutanate

Leziunile cutanate sunt extrem de polimorfe și sunt cauzate de scăderea troficității acestui organ, în normă bine inervat și vascularizat. Factorii etiopatogenici ai leziunilor cutanate includ modificări vasculare (microangiopatie, cu îngroșarea membranei bazale a capilarelor), nervoase (neuropatie vegetativă), cu modificarea raportului între fluxurile sanguine, termogenic și nutritiv, manifestate prin hiperhidroză sau piele uscată, de structură a moleculelor colagenice ce alcătuiesc trama de susținere a pielii, precum și alterarea mecanismelor imune, de apărare, incluse de modificările biochimice și acidobazice specifice bolii.

Prezentăm cele mai importante leziuni cutanate întâlnite în DZ:

- ◆ *Necrobioza lipoidică* – o tulburare întâlnită aproape exclusiv în DZ. Localizarea cea mai frecventă este pretibială, dar poate afecta și trunchiul, mâinile, fața, capul. Leziunile se manifestă prin placarde ovoide de 0,5-25 cm, cu contur regulat, violaceu și indurat, iar în centru o zonă depresivă atrofică, gălbuie datorită depunerilor lipidice. Leziunile pot fi unice sau multiple. Uneori se pot ulcera, cicatrizarea fiind foarte lentă. Histologic se remarcă o atrofiere cutanată, o necroză hialină a

fibrelor de colagen și o bogăție de limfocite, sugerând etiopatogenetic o vasculopatie autoimună.

- ◆ *Dermopatie diabetică* denumită și “pete pigmentare pretibiale”, este cea mai frecventă complicație cutanată. Inițial apare o zonă epidermică hiperemică, care proeminează, cu dimensiunile de 5-12 mm în diametru. Ulterior evoluează către rezoluție, lăsând în urmă o zonă atrofică, hiperpigmentară. Histologic se evidențiază o îngroșare a membranei bazale cu glicoproteine și uneori hemosiderină. Localizarea mai frecventă – la nivelul gambelor.
- ◆ *Bula diabetică* – leziune cutanată destul de frecventă, manifestată prin apariția bruscă și spontană a unor flictene pline cu lichid transparent, slab opalescent, uneori hemoragic, fără elemente inflamatorii. Cel mai des apare la degetele de la picioare, mâini, tălpi. Numărul veziculelor este variabil, iar diametrul poate atinge de la câțiva mm până la câțiva cm. De multe ori simptomele locale lipsesc. Suprainfectarea acestor leziuni poate sta la baza unei gangrene diabetice.
- ◆ *Rubeoza facială* se manifestă printr-o hiperemie cutanată a obrazilor, bărbiei, frunții, arcadelor zigomatice, ca urmare a incapacității vaselor dermice de a realiza o vasoconstricție normală din cauza excitării cu corpi cetonic. Este atribuită fie nevropatiei vegetative, fie microangiopatiei vaselor cutanate.
- ◆ *Xantoame papuloase*. Se manifestă prin apariția sub formă eruptivă a unor papule mici de câțiva mm în diametru, de culoare galben-oranj, deseori grupate pe fese sau pe coate, genunchi, spate, gât. Histologic se pot pune în evidență infiltrate dermice histiocitare cu citoplasmă spumoasă, care conțin trigliceride și colesterol.
- ◆ Des la diabetici se întâlnesc *xantelasme*.
- ◆ Se poate dezvolta *xantoza* palmelor din cauza dereglării sintezei vitaminei A.
- ◆ *Achantosis nigricans* este o tulburare cutanată care însoțește sindromul insulinorezistenței și se manifestă la nivelul pielei prin prezența unor zone confluențe de îngroșare epidermică cu aspect brun, localizate în special la nivelul pliurilor. Histologic corespund unui proces de hipercheratoză și papilomatoză hiperpigmentată. Întrucât apar la pacienții cu insulinorezistență și în prezența unor concentrații plasmatice crescute de insulină, acțiunea mitogenă a acesteea a fost implicată în mecanismul de apariție al leziunilor.

- ◆ *Vitiligo* – o depigmentare maculară, cu contururi nete sau neregulate, de formă și mărime variabilă localizată mai ales la nivelul feței, dar și în alte regiuni. Confirmă caracterul autoimun al ambelor afecțiuni.
- ◆ *Lipodistrofia* sau atrofia țesutului adipos subcutanat se manifestă sub forma unor zone atrofice, care apar pe locul injecțiilor, după 6 –12 luni de la inițierea tratamentului cu insulină animală. Utilizarea insulinelor umane a scăzut mult incidența lor. Mecanismul este legat de o reacție imună locală, demonstrată prin prezența în regiunea afectată a depozitelor de Ig A și a unor concentrații crescute de anticorpi insulinici.

Neuropatia (în special cea vegetativă) poate juca un rol destul de important în determinismul cutanat al unor leziuni – ulcer trofic, gangrenă arteriopatică, tulburări de sudorație.

- ◆ *Furuncule, carbuncule*, predispunerea la micoze ale pielii și unghiilor, se depistează dermatoze pruriginoase, eczeme – toate acestea sunt generate de dereglarea metabolismului intracelular al glucozei și micșorarea rezistenței la infecții.

Modificările osteo-articulare

Metabolismul de tip catabolic la pacienții cu diabet zaharat de lungă durată duce la dereglarea matricei proteice a scheletului, eliminarea Ca din oase și dezvoltarea osteoporozei. Modificările neurogene degenerative ale epifizelor și cartilajului articular provoacă osteopropatii diabetice. Mai frecvent sunt afectate articulațiile tibio-tarsiene, tarso-metatarsiene. Se dezvoltă piciorul cubic Charcot. Inițial se constată o tumefiere a țesutului din jurul articulației piciorului, însoțită de edeme și semne inflamatorii. Zona este caldă, umedă, dar nedureroasă. Permeabilitatea vaselor mari este păstrată. Examenul neurologic clinic indică absența ROT și o diminuare severă a tuturor tipurilor de sensibilitate. Cu timpul, deformarea piciorului îmbracă aspecte monstruoase, facilitate de prăbușirea bolții plantare și crearea de zone de presiune crescută, sediul predilect pentru ulcerele trofice.

Contractura Dupuytren – îngroșarea tendoanelor flexorilor și a fasciei palmare – conduce la contractura în flexie a degetelor mâinii și la apariția în palmă a unor zone indurate, ușor de pus în evidență prin palpate.

Afectarea aparatului respirator

Trebuie examinat în direcția unei tuberculoze pulmonare, care, în pofida discreției tabloului clinic, este destul de evoluată pe radiografia toracică. Se observă tendința de formare a cavernelor. În DZ des se dezvoltă pneumonii acute, cu evoluție îndelungată, cu predispunere la abcedare. Cauzele afectării sistemului respirator sunt scăderea rezistenței organismului, microangiopatia vaselor pulmonare.

Modificările cardiovasculare

Cordul în DZ este afectat prin tipuri principale de leziuni morfopatologice:

- 1) macroangiopatie coronariană (ateroscleroza), în care DZ este factor de risc pentru accidente ischemice coronariene (angină pectorală, infarct miocardic);
- 2) microangiopatie arteriolo-capilară, în care se realizează cardiomiopatia diabetică cu insuficiență cardiacă (coronare normale sau aproape normale angiografic);
- 3) miocardoză dismetabolică, realizată prin disinsulinism cronic, precum și în stările acidotice, hiperosmolare, diselectrolitice, ce produc modificări ECG, aritmii;
- 4) neuropatie cardiacă vegetativă.

Sporirea morbidității prin ateroscleroză coronariană în diabetul de tip II se explică prin frecvența crescută a asocierii DZ cu HTA, anomaliile lipoproteinelor și cu hiperinsulinismul, care duc la creșterea vulnerabilității pentru ateroscleroză la pacienții din grupa de vârstă 50-70 ani.

Caracteristicile principale ale infarctului miocardic la diabetici:

- 1) frecvența de 3 ori mai mare decât la nediabetici;
- 2) raportul bărbați : femei;
- 3) vârsta tânără;
- 4) instalarea infarctului de miocard se poate produce fără durere (silențios), fenomen explicat de neuropatia autonomă care ridică pragul percepției durerii;
- 5) infarct transmural;
- 6) la o extensie egală a zonei infarctizate, complicațiile tromboembolice și simptomele de insuficiență cardiovasculară sunt mai frecvente

față de nediabetici, consecință a prezenței miocardiopatiei diabetice și a neuropatiei diabetice asociate;

7) infarcte repetate;

8) la ECG pot lipsi modificările clasice.

Hipertensiunea arterială în cazul DZ poate fi condiționată de:

1) neuropatia diabetică;

2) pielonefrita cronică;

3) ateroscleroza arterelor renale;

4) ateroscleroza aortei;

5) ateroscleroza vaselor extra- și intracraniene;

6) obezitate.

Moartea subită se întâlnește mai frecvent la diabetici decât la nediabetici, fie ca urmare a instalării unui infarct miocardic atipic, sau a unor tulburări de ritm (precipitate de ischemie pe fondul miocardiopatiei diabetice și a neuropatiei diabetice).

Dereglaarea circulației sanguine în vasele afectate ale membrelor inferioare conduce la modificări trofice ale pielii gambelor și labei piciorului, la gangrenă, localizată în regiunea degetului I. Pentru diabet este caracteristică dezvoltarea gangrenei uscate cu sindrom dureros puțin pronunțat sau absența acestuia.

În evoluția arteriopatiei diabetice a membrelor inferioare se disting 4 stadii, ca și în arteriopatia aterosclerotică, de care se deosebește prin frecvența egală la cele 2 sexe și prin localizarea mai distală (cu predilecție la arterele gambei). Simptomatologia se manifestă prin claudicație intermitentă, dureri nocturne în decubit.

Manifestările clinice ale macroangiopatiei cerebrovasculare sunt:

- ramolism ischemic/trombotic;

- hemoragie cerebrală;

- paralizii;

- sincope.

Modificările aparatului digestiv

Unii pacienți cu DZ de tip II pot fi descoperiți de către stomatolog, cu ocazia unei consultații pentru o paradontoză sau o leziune bucală. Frecvența mai mare a acestora a fost pusă în legătură cu scăderea pH-ului bucal ca urmare a

hiperglicemiei, asociată leziunilor microangiopatie și tisulare (glicozilarea proteinelor). Se întâlnesc carie progresivă, pioree alveolară, gingivite.

Afectarea inervației parasimpatice poate duce la modificări în motilitatea esofagului – hipotonie, disfagie, pyrosis, dischinezie.

Gastropatia diabetică, denumită și gastropareza diabetică, se manifestă prin hipotonie gastrică însoțită de întârzierea golirii stomacului. În cazurile extreme stomacul este mare, aton și necesită pentru golire mai mult de 24 ore. Pacientul acuză senzație de disconfort abdominal, uneori grețuri și vărsături.

Enteropatia diabetică se poate manifesta prin diaree periodică, care poate induce o denutriție secundară. Această tulburare trebuie diferențiată de steatoree cauzată de insuficiența pancreatică, care se întâlnește și ea mai frecvent la pacienți diabetici. În plus, scăderea motilității colonului poate conduce la o "colită disbacteriană", care și ea se poate manifesta prin diaree. Aceasta, însă, răspunde bine la antibioticele orale cu spectru larg.

Enteropatia poate dura câteva săptămâni sau luni și poate fi ușoară (3-4 scaune/zi) sau de-a dreptul invalidantă (20-30 scaune/zi). Se afectează starea funcțională a ficatului, manifestată prin "steatoza hepatică", o acumulare lipidică în ficat. Diagnosticul se bazează pe examinarea clinică – ficatul este mare, bombat, cu suprafața netedă, rezistent și nedureros. Hepatomegalia nu se însoțește de modificări biochimice.

Sindromul Mauriac a fost descris la unii copii diabetici cu debutul bolii înaintea pubertății, caracterizat clinic prin:

- 1) întârziere în dezvoltarea staturo – ponderală ("nanism armonios");
- 2) hepatomegalie importantă;
- 3) infantilism genital (hipogonadism) – întârziere în dezvoltarea caracterelor sexuale secundare: absența pilozității pubiene și axilare; reținere în dezvoltarea organelor sexuale (testicule hipoplazice și ectopice la băieți, iar la fete amenoree cu hipotrofie mamară) condiționate de dezechilibrul hormonal și nutritiv, la care se adaugă și un element de disfuncție hipotalamo – hipofizară;
- 4) adipozitate cu dispoziție particulară (repartizată la nivelul gâtului, toracelui și abdomenului), facies "în lună plină" de tip "cortizonic", cuperoza pomeților, osteoporoză.

Totuși, dezvoltarea intelectuală este normală. Sindromul Mauriac exprimă un dezechilibru metabolic marcat apărut înainte și în perioada pubertății adică în momentul în care, în mod obișnuit, creșterea staturo-

ponderală are ritmul cel mai înalt. Cauzele dezechilibrului se găsesc într-o doză suboptimală de insulină la care se adaugă dieta profund dezechilibrată, cel mai frecvent hipoglicemică, hipoproteică și hiperlipidică.

Patologia ochiului

Retinopatia diabetică este complicația cea mai specifică, prototip al microangiopatiei diabetice. Mecanismele complexe (ischemie, hiperviskozitate) și anomaliile capilare (hipermeabilitate, îngroșarea membranelor bazale) combinate cu anomalii ale constituenților plasmatici (hematii, plachete), fac să se ajungă la microanevrisme, hemoragii, exsudate (noduli „vatoși” sau exsudate „tari”, ceroase), care determină leziuni reparatorii aberante de retinopatie proliferativă. Toate aceste leziuni pot afecta sau nu vederea (precoce sau mai târziu), în funcție de sediu (macular sau extramacular) și severitatea modificărilor de retinopatie diabetică.

Este recunoscută pe larg clasificarea fundului ochiului în diabet propusă de *M. Krasnov* și *M. Margolis*. Ei deosebesc 3 stadii ale retinopatiei:

- I – *angiopatie diabetică a retinei* (modificări numai în vase – dilatarea venelor, șerpuirea lor și microanervisme). Acuitatea vederii nu este afectată;
- II – *retinopatie diabetică simplă*. Pe lângă modificările enumerate, sunt depistate hemoragii și focare de opacifiere a retinei (exsudate moi și dure) în jurul papilei nervului optic, pete galbene și între arterele temporale superioară și inferioară. Acuitatea vederii scade până la 0,7;
- III – *retinopatie diabetică proliferativă*. Se caracterizează prin formarea vaselor noi, neovascularizare, penetrarea lor în corpul vitros și modificări proliferative în țesutul retinei cu formarea țesutului fibros.

Complicațiile acestui stadiu sunt detașarea retinei și cecitatea.

Actualmente în majoritatea țărilor lumii se folosește clasificarea modificărilor fundului ochiului propusă de *E. Kohner*, *M. Porta* (1989). Ea prevede următoarele stadii ale retinopatiei diabetice.

I. Nonproliferativă:

a) simplă (*background*):

- creșterea permeabilității capilare;
- microanevrisme;
- microhemoragii punctiforme;
- exsudate seroase („tari”).

b) preproliferativă:

- vene dilatate;
- noduli vatoși „moi” (în fulgi de bumbac);
- șunturi arterio-venoase;
- hemoragii retiniene întinse.

II. Proliferativă:

- neovascularizare (prepapilară, preretiniană);
- cicatrici retiniene;
- hemoragii în vitros;
- proliferari fibroase;
- decolarea retinei prin tracțiune.

Patologia extraoculară include afectarea pleoapelor (xantelasma, blefarite, halazion, ulcior), conjunctivei (acută și cronică), de asemenea pareze ale mușchilor extraoculari cauzate de angiopatii de nervi oculomotori (perechile III, IV, VI de nervi cranieni).

Afectarea poate fi divizată în *nespecifică* (cataractă senilă, distrofia irisului, uveită anterioară, glaucom primar) și *specifică* (retinopatie diabetică și cataractă diabetică). Cataracta se întâlnește chiar și la tineri.

Modificările aparatului urogenital

Nefropatia diabetică face parte din microangiopatia diabetică. Ca terminologie se folosește frecvent glomeruloscleroza diabetică, termen sugerat de principalul proces histologic, descris de Kimmelstiel. Se deosebesc două varietăți de bază ale afecțiunilor glomerulilor renali în DZ: nodulare și difuze. Mai frecvent se observă leziunea difuză cu îngroșarea membranei bazale, mai mult sau mai puțin uniformă în tot rinichiul, în care glomeruloscleroza difuză (intercapilară) progresează destul de lent, rareori (și destul de târziu) conducând la insuficiență renală. Forma a doua, nodulară, se observă, de regulă, deja la începutul îmbolnăvirii de diabet (mai frecvent de tip I) și progresează rapid, cu dezvoltarea microanevrismelor diabetice glomerulocapilare, situate la periferie sau în centrul glomerulului, stenozând sau obliterând complet lumenul capilarelor.

Clasificarea stadiilor nefropatiei diabetice, propusă de C. Mogensen, se bazează pe datele clinice și de laborator și este mai mult concepțională decât practică, dată fiind relevanța clinică minoră (în primele trei stadii, greu de evaluat prin metodele clinice uzuale).

- ◆ *Stadiul I* este caracterizat prin hiperfuncție renală (filtrat glomerular $>150 \text{ ml/min/73m}^2$, hipertrofie renală – volum renal crescut, vizibil uneori ecografic) consecință a creșterii presiunii intraglomerulare și a suprafeței de filtrare în acest stadiu, eliminarea albuminei urinare este, de regulă, normală (mai puțin de 30 mg/zi). Ea poate totuși crește în anumite condiții – test de efort, aport proteic crescut. Tulburările din acest stadiu sunt, de regulă, reversibile prin controlul metabolic.
- ◆ *Stadiul II*, denumit “silentșos”, este caracterizat prin îngroșarea membranei bazale a capilarelor glomerulare și expansiune mezangială. Pot fi observate hiperfiltrarea și hipertrofia glomerulilor. În acest stadiu eliminarea urinară de albumină este și ea normală în condiții bazale, dar poate crește în unele circumstanțe. Stadiul are potențial de reversibilitate.
- ◆ *Stadiul III* sau “nevropatia diabetică incipientă”, apare peste 7-15 ani după debutul DZ. Se caracterizează prin eliminarea de albumină urinară între 30 și 780 mcg/min (microalbuminurie), asociată de cele mai multe ori cu un filtrat glomerular crescut (peste 140 ml/min). Tensiunea arterială este uneori crescută, cu valori moderate (sub $160/100 \text{ mm Hg}$), dar relativ constante. Îngroșarea membranei bazale și expansiunea mezangială sunt mai importante.
- ◆ *Stadiul IV* sau “neuropatia diabetică patentă”, este subîmpărțit în trei substadii: precoce, intermediar și avansat. Stadiul precoce se caracterizează printr-o albuminurie $>200 \text{ mcg/min}$ ($>500 \text{ mg/24h}$) cu o tendință de creștere continuă. Filtratul glomerular poate fi și crescut (peste 130 ml/min), dar scade progresiv sub 100 ml/min (stadiul intermediar) sau sub 70 ml/min (stadiul avansat). Tensiunea este aproape constant crescută. Stadiul IV, intermediar și avansat, este marcat de apariția IRC, retenția azotată inițial este “fixă”, apoi progresivă. Prezența retenției hidrosaline (edemele) nu este obligatorie.
- ◆ *Stadiul V*, de “insuficiență renală în stadiul final” (uremic), se caracterizează prin scăderea extremă a filtratului glomerular (sub $10 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Tensiunea arterială este constant crescută. Obstrucția glomerulară este aproape totală. Eliminarea urinară de albumină poate scădea (ca urmare a distrucției nefronice). Stadiul de uremie.

Întrucât primele trei stadii ale acestei clasificări sunt preclinice, decurg fără tablou clinic, ele necesită investigații costisitoare. În multe clinici se folosește clasificarea mai simplă, care evidențiază trei stadii:

Stadiul I – prenefrotic – clinic asimptomatic. Se depistează filtrat glomerular crescut, microalbuminurie, proteinurie tranzitorie, hipertensiune tranzitorie.

Stadiul II – nefrotic. Se caracterizează prin sindrom nefrotic urmat de proteinurie stabilă, hematurie, cilindriurie, edeme tranzitorii, scăderea filtratului glomerular, hipertensiune arterială, semne de IRC în stadiile I-II.

Stadiul III – nefrosclerotic. Este însoțit de edeme permanente, până la tensiune arterială crescută. Scade brusc funcția de filtrare și de concentrare a rinichilor. Hipoizostenurie. Crește evident nivelul de uree, creatinină. Se accentuează anemia, hipoproteinemia. Scade glicemia, glucozuria, se micșorează necesitatea în insulină. Acest fenomen este determinat de:

- reducerea degradării insulinei în rinichi;
- hipoproteinemie – micșorarea fracției de insulină legată de proteine;
- ureea posedă acțiune hipoglicemică;
- scade activitatea hormonilor antiinsulinici.

Afectarea specifică a rinichilor se complică deseori cu procese inflamatorii. În urina acestor bolnavi se determină bacteriurie, care decurge asimptomatic sau cu tablou clinic de pielonefrită.

Caracterul septic al curbei de temperatură și rezistența relativă la antibioticoterapie, indiferent de absența sindromului algic (neuropatie autonomă), indică, eventual, un abces sau un carbuncul renal.

Papilita necrotică tot poate fi determinată de pielonefrită. Des se asociază cistita, la care contribuie nu numai prezența glucozuriei (mediu pentru înmulțirea microbilor), dar și neuropatia autonomă, care conduce la sindromul golirii incomplete a vezicii urinare.

Neuropatia diabetică

Prin neuropatie diabetică se înțelege afectarea sindromului nervos condiționată de tulburările metabolice specifice acestei boli. Glucoza reprezintă singurul substrat al celulei nervoase. Pătrunderea intraneuronală a acesteia este insulino-independentă. Cu alte cuvinte, hiperglicemia extracelulară va induce în mod automat o hiperglicemie (și hiperosmolaritate) intraneuronală. În aceste condiții, toate structurile nervoase periferice și centrale, somatice și vegetative, vor prezenta modificări morfofuncționale de intensitate variabilă.

Tulburările metabolice proteice, glucidice, lipidice produc o serie de modificări electofiziologice (scăderea activității ATP-azei Na-K și a vitezei de conducere nervoasă), precum și leziuni histologice caracteristice ND: disjunctia axo-glială, atrofia axonală și demielinizarea segmentară. Dintre acestea glicozilarea neenzimatică a proteinelor structurale și funcționale, creșterea activității căii poliolică (în special, în celulele Schwann, a căror funcție principală constă în menținerea fluxurilor nutritive neuronale și asigurarea menținerii și regenerării tecii de mielină), joacă un rol esențial.

Neuropatia diabetică include afectarea:

- centrală: encefalopatia, mielopatia;
- periferică: polineuropatia distală simetrică senzitivă;
- polineuropatia vegetativă;
- neuropatia locală: mononevropatia, radiculopatia (autonomă), plexopatia, nevropatia nervilor cranieni.

În continuare sunt expuse cele două probleme majore din cadrul ND: polineuropatia și neuropatia autonomă.

Polineuropatia distală simetrică este predominant senzitivă.

Durerea. Pacientul compară durerea cu furnicături, senzații de arsură sau degerătură, curentare, înțepături, poate fi hiperestezie, senzație de arsură la nivelul picioarelor, care se instalează în cursul nopții și determină pacienții să arunce cuvertura, până la durerea propriu-zisă, cu senzația de strivire, sfredelire, dureri lancinante.

Semnele neurologice prezintă scăderea, absența reflexelor osteo-tendinoase, scăderea sensibilităților: dureroasă, vibratorie, termică, tactilă. Inițial semnele clinice sunt localizate la nivelul gleznei ("în șosetă") și au o evoluție centripetă, progresând către gambe, coapse și, mai rar, către regiunea abdominală. Membrile superioare sunt mult mai rar afectate. Aspectul pielii picioarelor este variabil, mai des pielea este uscată din cauza denervării glandelor sudoripare.

Categoria de pacienți cu ND hiposenzitivă prezintă cel mai mare risc pentru apariția leziunilor cutanate, pe care nu le constată decât vizual. Ne fiind dureroase, ele deseori sunt neglijate de pacient timp de mai multe zile sau chiar săptămâni până când, din cauza suprainfecției, se prezintă la medic, uneori la o etapă ce nu poate fi tratată conservator.

Spectrul tulburărilor induse de alterarea *sistemului nervos vegetativ* este extrem de mare și se explică prin faptul că aproape toate structurile or-

ganismului uman au o inervație vegetativă, uneori predominant simpatică, alteori predominant parasimpatică.

◆ *Neuropatia cardiacă.* Cordul este supus influenței vagale (bradicardizantă) și simpatice (tahicardizantă).

Neuropatia cardiacă vegetativă incipientă se manifestă prin creșterea semnificativă a ritmului cardiac în cursul nopții (perioadă în care tonusul vagal ar trebui să fie bine exprimat).

Absența durerii de tip anginos la pacienții cu ischemie miocardică acută, sau chiar la cei cu infarct miocardic, este o constatare clasică. Aritmiile înregistrate la pacienții diabetici sunt mai frecvente. Moartea subită (oprirea cardiacă), care survine în cursul somnului, a fost și ea corelată cu neuropatia vegetativă.

Accidentele anestezice, înregistrate mai frecvent la pacienții cu neuropatie severă, sunt atribuite parțial, neuropatiei cardiace. Ele pot apărea chiar la pacienții supuși unor intervenții minore. Se știe că unele anestezice (barbiturice) inhibă tonusul vegetativ, exercitând un efect negativ prin deprimarea centrilor respiratorii.

◆ *Neuropatia vasculară.* Trecerea în ortostatism este urmată de o scădere rapidă și variabilă a TA, care tot așa de rapid este compensată. Absența percepției hipoglicemiei și a reacției adrenergice la scăderile glicemice sunt datorate neuropatiei vegetative. Se știe, că reacția de creștere a hormonilor de contrareglare la apariția hipoglicemiei (în special a catecolaminelor, care intervin cel mai rapid, în primele 2-3 min) depinde de activarea căilor simpatice, ca urmare a stimulării centrilor hipotalamici de către scăderea glicemică. Alterarea nervilor simpatici ce inervează suprarenalele scade mult mobilizarea catecolaminelor pe această cale.

◆ *Tulburările de dinamică sexuală* se manifestă prin impotență la bărbați și frigiditate la femei.

◆ *Neuropatia vezicală* determină atonie vezicală, cu disurie, micțiuni imperioase, arsuri uretrale, polikiurie, incontinență și, foarte rar, retenție acută de urină.

◆ *Neuropatia digestivă* include modificări în motilitatea esofagului (hipotonie, dischinezie), a stomacului (gastropareză), a intestinului (“diaree nocturnă”), a colonului (constipația cronică) sau a veziculei biliare (vezică hipotonă).

- ◆ *Neuropatia pupilară*. Dimensiunile pupilei sunt în totalitate controlate de fibrele vegetative. Dimensiunile pupilei sunt de regulă mai mici. Reacțiile de adaptare la lumină și întuneric sunt diminuate.
- ◆ *Denervarea glandelor sudoripare* se manifestă în special la nivelul membrelor inferioare, sub forma pielei uscate, care devine susceptibilă la tulburări trofice. Uneori se înregistrează o transpirație excesivă. Transpirațiile postprandiale, “gustative”, apar după administrarea unor produse alimentare (cașcaval, oțet, mirodenii). Temperatura cutanată poate prezenta variații care exprimă alterarea tonusului vasomotor.

DIABETUL ZAHARAT (IV). TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Întrucât în prezent diabetul zaharat nu poate fi vindecat, obiectivul principal al oricărui tratament este menținerea parametrilor biochimici, specific alterați în diabet, cât mai aproape de normal, adică de a compensa maxim posibil dereglările metabolice în vederea realizării prevenției secundare. Cei mai accesibili indici de apreciere a compensării bolii la moment sunt glicemia pe nemâncate, glicemia postprandială și glucozuria.

Hemoglobina glicozilată (glicată) – HbA_{1c} reprezintă o memorie biologică cumulativă pe termen lung a tuturor hiperglicemiilor în timpul duratei de viață a globulului roșu. În practică, nivelul HbA_{1c} reflectă fidel echilibrul glicemic total din ultimele 2-3 luni care au precedat dozarea (valoarea normală 4–6 %). Determinarea sa se face complementar celei a glicemiei fiecare 3 sau 6 luni, pentru că ea prezintă o informație integră a variațiilor din cursul acestei perioade.

De 2 ori pe an se face controlul metabolic al diabeticilor care cuprinde dozarea lipidelor, a ureei și creatininei plasmatice.

Tabelul 2

Valorile indicilor biochimici studiați la bolnavii cu diabet zaharat

Indicii biochimici	Diabet zaharat de tip I		Diabet zaharat de tip II	
	Ideal	Limită	Ideal	Limită
Glicemia pe nemâncate / preprandială (mmol/l)	≤ 6,0	6,1 – 6,5	≤ 5,5	5,6 – 6,5
Glicemia postprandială mmol/l (la 2 ore după mese)	≤ 8,0	6,8 – 9,0	≤ 7,5	7,6 – 9,0
Glucozuria nictemerală (în 24 ore)	Aglucozurie	<5% din valoarea glucidică a regimului alimentar	Aglucozurie	Aglucozurie

HbA _{1c} (%)	< 6,5	6,5 – 7,5	≤ 6	< 6,5
Colesterol seric total (mmol/l)	< 5,2	5,2- 6,5	< 4,8	4,8 – 6,0
Trigliceridele a jeun (mmol/l)	<1,7	1,7- 2,2	<1,7	1,7- 2,2
IMC (kg/m ²)				
Bărbați	<25,4	25 -27	<25,4	25 -27
Femei	<24,0	24 -26	<24,0	24 -26

La trei categorii de bolnavi cu diabet zaharat nu ne vom strădui să compensăm ideal dereglările metabolice. Aceștia sunt diabeticii cu:

1. Boala ischemică a cordului.
2. Evoluție labilă a diabetului zaharat.
3. Bolnavii care fac hipoglicemii fără preaviz, adică fără semne premonitorii și, deci, nu le pot combate.

Criteriile unui bun echilibru la acești bolnavi vor fi:

- ◆ Glicemia a jeun 7,8 – 8,25 mmol/l.
- ◆ Oscilațiile glicemiei pe parcursul zilei până la 10 – 11 mmol/l.
- ◆ Glucozuria aproximativ de 1 –2%.
- ◆ HbA_{1c} 7,5 –8,0%.

Bolnavul diabetic trebuie să aibă un stil de viață echilibrat. Aceasta înseamnă alimentație sanogenă, practicarea zilnică a exercițiului fizic, consum minim de alcool și excluderea fumatului.

Echilibrul perfect și permanent al diabetului zaharat ameliorează gravitatea diabetului și se soldează cu normalizarea sau ameliorarea dereglărilor metabolismului lipidic, proteic și hidrosalin și, deci, oprește evoluția diverselor complicații ale diabetului zaharat, și chiar le face să involueze sau să dispară.

Pentru a compensa diabetul zaharat, se folosesc următoarele metode de bază:

1. Dieta ca singur element terapeutic.
2. Dieta asociată cu preparatele hipoglicemizante perorale.
3. Dieta asociată cu insulinoterapie.
4. Dieta asociată cu insulinoterapie și cu hipoglicemizante orale.

Dieta este elementul terapeutic cel mai constant al DZ. Ea este indispensabilă tuturor formelor de boală și reprezintă la unii pacienți singurul element terapeutic

Dieta ca singur element terapeutic al diabetului zaharat

Indicații:

- ◆ DZ latent (scăderea toleranței la glucoză).
- ◆ DZ de tip II, forma ușoară.

Contraindicații:

- ◆ Deficit de masă corporală.
- ◆ Munca fizică grea.
- ◆ Infecții intercurrente.
- ◆ Boli asociate.
- ◆ Intervenții chirurgicale.
- ◆ Sarcină.
- ◆ Hiperglicemii considerabile.
- ◆ Cetoacidoză.

Principiul de bază al regimului alimentar al unui bolnav diabetic constă în apropierea maximă de normele fiziologice ale alimentării omului sănătos. Dieta trebuie individualizată în funcție de vârstă, sex, activitate fizică, preferințe alimentare, precum și de caracteristicile biologice ale diabeticului (prezența sau lipsa obezității, dislipidemiei, hipertensiunii arteriale, afectării renale sau a altor tulburări ce necesită o ajustare dieto-terapeutică precisă).

Rația alimentară trebuie să fie acordată cu nevoile ideale ale organismului, dar nu cu cele reale. Pentru evaluarea valorilor masei ideale (MI) recomandăm formula:

$$MI = [T (\text{înălțimea în cm}) - 100] - 10\% \text{ pentru bărbați};$$

$$MI = [T (\text{înălțimea în cm}) - 100] - 15\% \text{ pentru femei}.$$

Așadar, se prescriu regimuri care includ:

- ◆ 20 – 25 kcal/ kg corp/ zi pentru persoane în repaus la pat;
- ◆ 25 – 30 kcal/ kg corp/ zi pentru activități fizice ușoare;
- ◆ 30 – 35 kcal/ kg corp/ zi pentru activități fizice medii sau intelectuale;
- ◆ 35 – 40 kcal/ kg corp/ zi pentru activități fizice mari.

Activitățile fizice majore, care necesită cheltuieli energetice mai mari de 40 kcal/ kg corp/ zi, nu sunt recomandate pacientului diabetic.

Valoarea energetică a rației alimentare se calculează înmulțind necesitatea energetică corespunzătoare modului de activitate la masa corporală "ideală" a bolnavului.

Întrucât obezitatea este unul din principalii factori patogenici în DZ de tip II, diabeticii obezi trebuie să slăbească. S-a constatat că normalizarea masei corporale restabilește sensibilitatea pentru insulină, micșorează concentrația insulinei imunoreactive în sânge, micșorează glicemia, lipidemia și uneori normalizează toleranța la glucoză. În practică se recomandă o reducere de 500 kcal/zi în raport cu aportul caloric teoretic sau un regim de 1500 kcal la femeie și 1500-2000 kcal/zi la bărbat.

Al doilea principiu fundamental al rației alimentare a diabeticului este de a respecta raportul fiziologic al glucidelor, proteinelor și lipidelor. Rația alimentară trebuie să fie acoperită de glucide 50-60%, proteine 12 – 15% și lipide 25 – 30%.

Recomandări dietetice pentru bolnavii diabetici

1. Calorii: dieta normocalorică la normoponderali, hipocalorică la supraponderali și hipercalorică la subponderali.

2. Glucide: 50 – 60% din aportul caloric, evitându-se glucidele simple cu absorbție rapidă și produsele rafinate (zahărul și derivatele lui), care pot constitui doar 5-10% din aportul energetic numai în tipul I de DZ bine echilibrat.

3. Proteine: 12-15% din aportul caloric cu reducere în insuficiența renală (0,8 g/kg corp/zi).

4. Lipide: 25-30% din calorii, din care 1/3 animale și 2/3 vegetale. Aportul de colesterol mai mic de 300 mg/ zi.

5. Fibre alimentare: 30-40 g fibre/ zi.

6. Alcoolul: evitat la pacienții obezi, cei cu hipertensiune și/sau cu hipertrigliceridemie.

7. Sare: sub 7 g/zi, iar la hipertensivi < 3 g NaCl/zi.

8. Edulcorantele: sunt permise, cele calorice intră în calculul caloric.

9. Fumatul este interzis.

Aportul glucidic (50-60% din aportul energetic total). Se exclud din regimul diabeticului produsele ce conțin glucide ușor asimilabile (mono- și dizaharidele) – zahărul, bomboanele, tortele, copturile, înghețata, mierea

de albine, strugurii, prăjiturile, halvaua, bananele, băuturile dulci, crupa de griș – fiindcă se absorb din intestin și determină o creștere exagerată a hiperglicemiei ce surmenează pancreasul endocrin și duc la dezechilibrarea diabetului. Se va da preferință glucidelor macromoleculare ce se descompun lent până la monozaharide. Astfel se asigură o absorbție treptată a glucidelor. Aceste produse sunt: pâinea neagră și intermediară, cartofii, crupa de hrișcă, ovăz, mei.

Pentru a ușura calculul necesarului de glucide din rația alimentară, se folosește “unitatea de pâine” – cantitatea de produs în care se conțin 12 g de glucide = 50 kcal. Jenkins și col. au demonstrat că efectul hiperglicemiant al diferitor hidrați de carbon administrați în cantități egale este foarte diferit. Noțiunea de *indice glicemic* exprimă efectul hiperglicemiant total al unui aliment exprimat în procente comparativ cu cel înregistrat după o cantitate izoglucidică de glucoză sau de pâine albă și considerată 100%. Convențional, alimentele se grupează în 3 categorii:

1. Alimente cu un conținut glucidic mare (70-100%), interzise diabeticului (zahăr, miere, biscuiți, prăjituri, smochine, stafide, curmale uscate, dulcețuri, prune și pere uscate, gem de prune, marmeladă, lapte condensat).

2. Alimente cu un conținut glucidic mediu (50-70%), permise limitat diabeticului (pâine intermediară și neagră, cartofi, orez fiert, crupa de ovăz, de hrișcă, paste făinoase, fasole și mazăre boabe, fructe proaspete).

3. Alimente cu un conținut glucidic mic, permise diabeticului (morcovi, țelină, sfeclă, ceapă uscată, usturoi, roșii, ardei, varză, vinete, praz, lapte degresat și derivate, carne, pește și derivatele lor).

Bolnavilor, ce nu se pot lipsi de dulciuri, li se recomandă edulcorantele naturale (xilitol, sorbitol, fructoza) sau sintetice (zaharină, aspartam, ciclamat).

Edulcorantele naturale posedă valoare energetică, deci trebuie incluse în calculul energetic și sunt termostabile. Se administrează în cantități limitate (20 – 30 gr pe zi) pentru a preveni diareea osmotică. Fructoza în exces poate duce la creșterea concentrației de acid lactic în sânge, a lipoproteidelor cu densitate mică și, deci, accelerează evoluția aterosclerozei.

Edulcorantele sintetice conferă alimentației o savoare suficientă fără un aport caloric, sunt termolabile. Toxicitatea lor este nulă la dozele recomandate.

Aportului proteic îi corespund 12-15% din aportul caloric total. Proteine cu valoare biologică înaltă se găsesc în carne, pește, lapte și derivate, în ouă. Restricția proteică este indicată bolnavilor cu neuropatie diabetică instalată.

Aportul lipidic recomandat constituie 25-30% din aportul caloric total. Acizii grași saturați (fără legături duble), care cresc nivelul LDL-colesterolului, nu trebuie să depășească 10% din aportul total. Ei sunt prezenți, în principal, în carnea grasă, unt, brânzeturi și ouă care sunt de asemenea și o sursă importantă de colesterol. Acizii grași polinesaturați (cu mai multe legături duble) de origine vegetală, reduc nivelul colesterolului total, dar micșorează nivelul HDL-colesterolului și cresc oxidabilitatea LDL. De aceea se recomandă limitarea lor până la 10% din aportul caloric. Acizii grași mononesaturați, conținuți în special în uleiul de măsline, cresc nivelul HDL-colesterolului fără a influența LDL. Este logic ca ei să reprezinte 10-20% din aportul caloric.

Rația diabeticului trebuie să conțină neapărat fibre alimentare insolubile (celuloză, hemiceluloză și lignină) și hidrosolubile (pectine, gume și mucilagii). Fibrele alimentare au următoarele proprietăți: întârzie golirea gastrică, scad hormonii intestinali, formează un gel care "sechestrează" glucoza, inhibă digestia carbohidraților complecși, formează lanțuri scurte de acizi grași în colon, cresc insulinosensibilitatea, accelerează tranzitul intestinal și, deci, micșorează hiperglicemia postabsorbtivă, nivelul colesterolului și beta lipoproteidelor în sânge. În fibre dietetice sunt bogate legumele (varza, morcovul, sfecla), târâța, cerealele, coacăza, zmeura și fructele uscate. Este recomandat un consum de peste 30 g fibre/ zi.

Alcoolul. Ingestia de alcool în doze moderate nu are efect asupra glicemiei. El este acceptat la diabetici cu condiția de a fi inclus în bilanțul caloric, deoarece fiecare pahar de băutură alcoolică aduce 100-200 cal. Alcoolul, în afara meselor, în doze mari favorizează hipoglicemii severe la diabeticii tratați cu insulină și/sau sulfonilureice. Cei mai afectați sunt bolnavii cu maladii cronice de ficat, care au o rezervă mică de glicogen. Alcoolul este contraindicat în cazul activității fizice și este limitat în caz de hipertrigliceridemie.

Fitoterapia cu plante medicinale care micșorează glicemia, unele prin alcalinizarea mediilor și ameliorarea metabolismului glucozei, altele conțin insulină care favorizează glicoliza. Se folosesc frunzele și pomușoarele de afin, frunzele de laur, frunzele de nuc, de agud, tecile de fasole, ovăzul.

Hipoglicemiantele orale

În 1942 *Lubattier* a pus în valoare acțiunea hipoglicemiantă a derivaților de sulfaniluree, care au fost introduși în practică în 1950.

Tabelul 3

Mecanismul de acțiune al derivaților de sulfaniluree

Acțiune pancreatică	Acțiune extrapancreatică
Stimulează secreția de insulină de către celulele β ale insulelor Langherhans	Cresc sensibilitatea celulelor periferice (în special a celor musculare) la acțiunea insulinei
Exercită acțiune trofică și regeneratoare asupra celulelor β -pancreatice	Inhibă gliconeogeneza hepatică
Inhibă celulele α insulare	Eliberează insulina circulantă de legătura proteică
Cresc sensibilitatea celulelor β insulare la hiperglicemie	Inhibă lipoliza și potențează lipogeneza în prezența insulinei
	Inhibă insulinaza hepatică

Efectele secundare:

- hipoglicemii prin hiperinsulinemie;
- erupții cutanate;
- fenomene dispeptice;
- creștere ponderală;
- accidente hepatice;
- modificări hematologice – leucopenii, agranulocitoză;
- acțiune teratogenă;
- efect antabuzic.

Tabelul 4

Interferențele medicamentoase ale derivațiilor de sulfoniluree

Amplifică acțiunea hipoglicemiantă:	Atenuiază acțiunea hipoglicemiantă:
<ul style="list-style-type: none"> • salicilații • anticoagulantele cumarinice • fibrații • fenilbutazona • tuberculostaticele • sulfanilamidele antimicrobiene prolongate 	<ul style="list-style-type: none"> • diureticele tiazidice, furosemidul • estrogenii • glucagonul • L-tiroxina • glucocorticoizii • acidul nicotinic • diazoxidul

Indicații

1. Diabetul de tip II forma medie și gravă.
2. Diabetul zaharat de tip II formă ușoară, când nu se reușește compensarea numai prin dietă și exercițiu fizic.
3. Diabetul zaharat de tip I insulinoresistent în asociere cu insulina.

Contraindicații

1. Cetoacidoză, precomă și comă hiperglicemică.
2. Sarcină, perioada de lactație.
3. Intervenții chirurgicale.
4. Infecții acute sau acutizarea infecțiilor cronice.
5. Leucopenie, trombocitopenie de orice origine.
6. Hepatopatii și neuropatii severe.
7. Ulcerul gastric și duodenal în acutizare.
8. Gangrenă diabetică și alte afecțiuni purulente.

Deosebim preparate hipoglicemiante perorale de generația I și II (după anul 1968).

Tabelul 5

Caracteristica clinico-farmacologică a derivaților sulfonilureei de generația I

Agentul sulfonilureic	Unele preparate	Forma de livrare	Debutul acțiunii	Acțiune maximă	Durata de acțiune	Doza maximă (g/24 ore)	Nr. de administrări
Tolbutamidă	Butamid Rastinon Orabet	Tab. 0,25 gr, 0,5 gr	1 oră	3-4 ore	10-12 ore	2,0	2 ori / zi
Carbutamidă	Bucarbon Oranil Nadizan	Tab. 0,5 gr	0,5-1 oră	5-6 ore	10-12 ore	2,0	2 ori / zi
Clorpropamid	Diabizene	Tab. 0,1 gr 0,25 gr	2 ore	4-6 ore	24-60 ore	0,5	1 dată / zi

Caracteristica clinico-farmacologică a derivaților sulfonilureei de generația II

Agentul sulfonilureic	Unele preparate	Forma de livrare	Debutul acțiunii	Acțiune maximă	Durata de acțiune	Doza maximă (g/24 ore)
Glibenclamida	Daonil Euglucon Maninil, * Glinil, Betanazi	Tab. 5 mg	40 min	2-6 ore	12-16 ore	15-20 mg în 2 prize
Gliclazida**	Diamicon Predian, Diabeton	Tab. 80 mg	40-60 min	2-6 ore	12-14 ore	320 mg în 2 prize
Glipizida	Minidiab Glucotrol XL	Tab. 5 mg Tab. 5-10 mg	30 min	1,5-3 ore	12-14 ore	15-20 mg în 2 prize
Gliquidona	Glurenom	Tab. 30 mg	40 min	1,5-2 ore	6-8 ore	90-120 mg în 2-3 prize
Glimepirida	Amaryl	Tab. 3 mg	30 min	2-3 ore	16-24 ore	6 mg 1 dată pe zi

* Maninilul se eliberează și sub formă micronizată în pastile a câte 1,75 mg și 3,5 mg.

** Gliclazida, pe lângă efectul hipoglicemiant, posedă și efect angioprotector prin micșorarea agregării plachetare și eritrocitare.

Sulfonilureicele sunt metabolizate în ficat, dar sunt excretate, de regulă, pe cale urinară. Face excepție *gliquidona* care se elimină 95% pe cale biliară și numai 5% pe cale renală, ceea ce permite administrarea ei la bolnavii cu DZ de tip II și leziuni renale. Se administrează cu 15-30 min înaintea meselor. În caz de toleranță digestivă scăzută, vor fi administrate în timpul meselor. La început se prescrie o doză mică de sulfonilureice din generația a doua și se crește progresiv timp de 5-7 zile sub controlul profilului glicemic până la doza necesară pentru compensarea DZ.

Repaglinida este un derivat al acidului benzoic cu durată scurtă de acțiune. Preparatul *Novo-Norm* s-a dovedit a fi un agent insulinotrop eficient în combaterea hiperglicemiilor posprandiale.

Biguanidele sunt derivați de guanidină. Au fost introduse în terapia diabetului zaharat de Pomeranț și Krall în 1957.

Mecanismul de acțiune al biguanidelor

1. Sporesc captarea glucozei de către mușchi.
2. Inhibă gluconeogeneza hepatică.
3. Micșorează absorbția intestinală a glucozei, aminoacizilor, acizilor biliari și a vit. B₁₂.
4. Inhibă lipogeneza și sporesc lipoliza.
5. Reduc apetitul.
6. Sporesc glicoliza anaerobă și producerea lactatului și piruvatului cu creșterea coeficientului lactat/piruvat.
7. Activează fibrinoliza.

Efecte secundare

- lactacidoză;
- fenomene dispeptice (greață, vărsături, disconfort în regiunea abdominală, diaree, gust metalic în gură);
- erupții cutanate;
- pierdere ponderală;
- anemie prin deficit de vit. B₁₂;
- acutizarea polineuropatiei diabetice.

Indicații

1. Diabetul zaharat de tip II la obezi.
2. Diabetul zaharat de tip II la normoponderali în combinație cu sulfanilureicele când monoterapia nu asigură compensarea.
3. În diabetul de tip I insulinorezistent în combinație cu insulina.

Contraindicații

1. Cetoacidoză, precomă și come diabetice.
2. Sarcină, perioada de lactație.
3. Intervenții chirurgicale.
4. Infecții acute sau acutizarea infecțiilor cronice.
5. Hepatopatii și neuropatii severe.
6. Gangrenă diabetică și alte afecțiuni purulente.
7. Afecțiunile cronice care evoluează cu hipoxie.
8. Polineuropatia diabetică.
9. Deficitul de masă corporală.
10. Etilismul.

În prezent se folosesc următoarele preparate:

1. Butilbiguanide (*adebit, silubin, buformin*).
2. Dimetilbiguanide (*glucofag, metformin, siofor*).

Caracteristica clinico-farmacologică a biguanidelor

Denumirea		Doza pe pastilă în mg	Doza maximă în 24 ore	Durata de acțiune
internațională	comercială			
Buformin	Silubin-retard Adebit Glibutid	100 50 50	300 mg în 2 prize 300 mg în 3 prize	10-12 ore 6-8 ore 6-8 ore
Metformin	Glucofag Siofor	250, 500 250, 500	3,0 g în 3 prize	6-8 ore
Metformin retard		850	3,0 g în 2 prize	10-12 ore

Biguanidele pot fi folosite ca monoterapie la diabeticii de tip II obezi după eșecul regimului igienico-dietetic, sau în asociere cu sulfonilureicele sau cu insulina. În monoterapie riscul de hipoglicemie este nul.

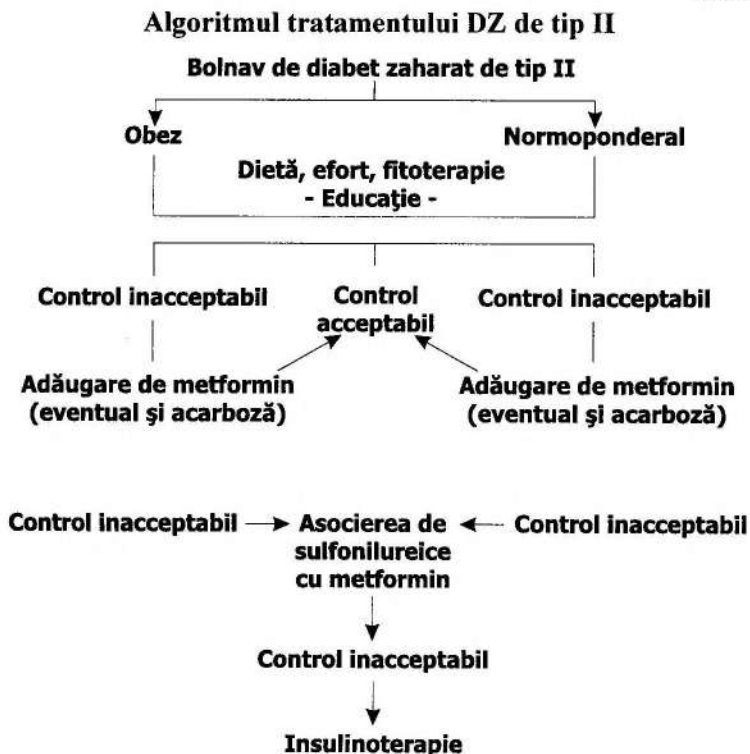
Combinăția sulfamide – hipoglicemiant-biguanide asociază două medicamente: unul insulino-stimulant și altul insulino-sensibilizant. Această strategie, cu o atentă monitorizare glicemică și în asociere cu măsurile igienico-dietetice, permite adesea de a întârzia cu mult (a evita) insulinoterapia. Terapia asociată apare ca ceva firesc după 4-5 ani de monoterapie. Medicamentul inițial se va păstra în doze maxime, iar cel nou se va administra cu doze mici, crescute ulterior în trepte.

Inhibitorii de alfa-glucozidază

Inhibitorii de α -glucozidază intestinală (*acarboza*, *glucobai*) sunt de utilizare recentă. Majoritatea glucidelor alimentare, constituite din oligo- și polizaharide, înainte de a fi absorbite, suportă acțiunea glucozidazelor conținute în salivă, în suc pancreatic și în vilozitățile intestinale pentru a forma monozaharide absorbabile. Acarboza, un tetrapolizaharid de origine microbiană, inhibă prin competiție enzimele din clasa α -glucozidazei (amilaza și maltaza intestinală). Ingestia de acarboză înainte de masă (50-100 mg) întârzie digestia și absorbția glucidelor, prevenind creșterile glicemice excesive postprandiale. Acest preparat nu stimulează secreția de insulină, nu micșorează insulinorezistența și, ca urmare, nu poate influența hiperglicemiile matinale a jeun. Ea poate fi folosită numai în asociere cu dieta, cu fitoterapia sau cu tratamentul oral clasic, poate fi utilă și la pacienții insulinotratați. Costul său destul de mare îi limitează însă cu mult utilizarea.

Dintre efectele secundare ale inhibitorilor de α -glucozidază menționăm: balonarea abdominală și diareea, creșterea transaminazelor, scăderea Fe seric.

Schema 2



Eșecul secundar al antidiabeticelor orale este definit printr-o glicemie cronică, superioară obiectivelor fixate, la un pacient tratat cu o dietă bine urmărită, combinată cu biguanide sau sulfanilamide utilizate la doza maximă și în afara oricărui factor intercurrent care ar favoriza o decompensare a diabetului. Acest eșec este cauzat de epuizarea progresivă a secreției de insulină de către celulele β în evoluția diabetului de tip II. Acest pacient necesită administrarea de insulină. Întârzierea introducerii insulinoterapiei scurtează supraviețuirea acestor pacienți cu circa 4 ani.

Tratamentul insulinic

Indicații absolute pentru insulinoterapie:

1. Diabetul zaharat de tip I.
2. Cetoacidoză, precomă și comă diabetică, lactacidozică, hiperosmolară.
3. Decompensarea severă a diabetului zaharat cu hiperglicemie și glucozurie considerabilă.
4. Deficit ponderal considerabil al pacientului.
5. Diabet de tip II la care a eșuat tratamentul cu dietă și hipoglicemiante perorale sau există contraindicații pentru administrarea lor.
6. Hepatopatii și neuropatii severe.
7. Diabet zaharat asociat cu procese purulente sau afecțiuni asociate.
8. Sarcină și perioada de lactație.
9. Leziuni cutanate grave (furunculoză, carbuncul, necrobioză, ulcere trofice).
10. Intervenții chirurgicale mari.
11. Infecții acute sau acutizarea infecțiilor cronice, traumatismul.

După descoperirea insulinei (1921) de către Păulescu și introducerea ei în clinică (1922) de către *Collip*, *Banting*, *MacLeod* și *Best*, principalele progrese în acest domeniu au fost:

- producția pe scară largă a insulinei cristaline (1930);
- obținerea insulinelor cu acțiune prelungită (1930-1950);
- producerea insulinelor înalt purificate, numite insuline monopeak și monocomponente (1970);
- producerea insulinelor umane (1980) obținute prin biotehnologie (transformarea insulinei de porc în insulină umană prin înlocuirea enzimatică a aminoacidului alanină cu treonină în poziția 30 a lanțului B) sau prin inginerie genetică (introducerea genei insulinei în molecula de ADN a bacteriei *Escherichia coli* și obținerea unor cantități practic nelimitate de insulină);
- în ultimii ani este organizată producerea pe cale semisintetică a “analogilor insuliniци”, denumiți și “lispro”, cu o resorbție subcutanată accelerată, un efect mai rapid și o durată de acțiune redusă (“insuline ultra-rapide”);

Producerea unor forme insulinice pentru administrare digestivă, nazală sau bronșică nu reprezintă încă un progres terapeutic semnificativ.

Preparatele insulinice

- *Insulinele convenționale* sunt preparatele obținute din pancreasul de porc (diferă de insulina umană printr-un singur aminoacid) sau de bovine (diferă de insulina umană prin 3 aminoacizi). Aceste insuline sunt incomplet purificate, motiv pentru care sunt antigenice și pot cauza alergii localizate sau generalizate, lipodistrofii și insulinorezistență.
- *Insulinele monocomponent (MC)* au aceeași sursă cu cele convenționale, dar se obțin printr-un proces de înaltă purificare cromatografică, evitându-se apariția anticorpilor antiinsulinici și a reacțiilor locale.
- *Insulinele umane (HM)* au structură identică cu cea a moleculei hormonului secretat de celulele β -pancreatice ale omului și sunt obținute fie semisintetic din insulina de porc, fie prin inginerie genetică.

Prezentarea. Insulinele sunt produse în flacoane de 10 ml, într-o concentrație de 40 U/ml sau 100 U/ml. Există și flacoane cu concentrația de 500 U/ml, folosite în cazuri de rezistență la insulină.

Insulinele umane mai sunt livrate în *cartușe* de 1,5 sau 3,0 ml, conținând 100 U/ml

Farmacodinamia insulinelor permite împărțirea diferitelor preparate insulinice în 3 mari categorii: cu acțiune *rapidă*, cu acțiune *medie* sau *intermediară* și cu acțiune *prelungită* sau *lentă*. Întrucât în fiecare an apar preparate insulinice noi, înainte de ale prescrie medicul trebuie să le cunoască detaliat.

Tabelul 8

Caracteristica clinico-farmacologică a insulinelor cu acțiune rapidă

Denumirea preparatelor, firma producătoare	Concentrația, volumul flaconului	Instalarea acțiunii		
		Debut	Maximă	Durata
Suinsulin (Rusia)	40 U/ml, 5 ml	25 - 30 min	2-3 ore	6 - 8 ore
Monosuinsulin (Rusia)	40 U/ml, 5 ml	25 - 30 min	2-3 ore	6 - 8 ore
Actrapid MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	25 - 30 min	2-3 ore	6 - 8 ore
Actrapid HM (NovoNordisk)	40, 100 U/ml, 10 ml	15 - 20 min	2-3 ore	6 - 7 ore
Iletin R (Eli Lilly)	40 U/ml, 5 ml	20 - 30 min	2-4 ore	5 - 8 ore
Humulin R (Eli Lilly)	40, 100 U/ml, 10 ml	15 - 20 min	2-3 ore	6 - 7 ore

Insulinele cu acțiune rapidă se prezintă sub formă de soluții limpezi. Se pot administra subcutanat, intramuscular și sunt singurele care pot fi utilizate intravenos.

Indicații

1. Diabet zaharat de tip I primar depistat.
2. Cetoacidoză, precomă și comă diabetică, lactacidozică, hiperosmolară.
3. Intervenții chirurgicale mari.
4. Naștere (travaliul).
5. Procese purulente.
6. Decompensare severă a diabetului zaharat.
7. Alergie la insulinele cu acțiune prelungită.
8. În insulinoterapia convențională sau intensificată.

O problemă dificilă este calcularea dozelor de insulină în diabetul de tip I primar depistat. În lipsa cetoacidozei, doza de insulină necesară pentru echilibrul acestei forme de diabet este de aproximativ 0,5 U la 1 kg/ masă corporală ideală în 24 ore. Cu timpul, necesitatea în insulină crește ajungând la 0,7-0,8 U/kg/zi, iar în cetoacidoză la 1 U/kg/zi și mai mult.

Doza pentru 24 ore astfel calculată este repartizată în 4 prize: dimineața înainte de dejun (la ora 8.00), înainte de prânz (ora 14.00), înainte de cină (ora 19.00-20.00), înainte de somn (la orele 23.00 – 24.00). Raportul dintre ele trebuie să fie aproximativ de 3,5:2,5:3:1.

Dozele inițiale de insulină pot fi calculate preliminar, reieșind din nivelul de glucoză în sânge. *P. Forsham* la o glicemie mai mare de 8,25 mmol/l recomandă administrarea de 0,28 mmol/l 1 U de insulină rapidă la o priză fiecare 6-8ore.

Corecția de mai departe a dozelor se face sub controlul profilului glicemic și glucozuric. Sângele trebuie recoltat, de obicei, înainte de fiecare administrare a insulinei. Profilul glucozuric se determină în porțiile de urină ce se elimină pe durata cât acționează fiecare injecție de insulină. În funcție de concentrația zahărului în porțiile de urină, se mărește respectiv doza precedentă de insulină, reieșind din considerentele că 1 U insulină administrată subcutanat asigură asimilarea a 4 – 5 g zahăr din urină. Așadar, doza de insulină va fi corijată treptat până la obținerea normoglicemiei și aglucozuriei.

Repartizarea meselor în tratamentul cu insulină rapidă se face în funcție de curba de acțiune a insulinei și numărul de injecții. Administrarea produselor alimentare se efectuează după 10-15 min de la injectarea insulinei și la timpul maxim de acțiune a insulinei, adică peste 2 -3 ore după fiecare injecție: mic dejun, gustare (ora 10 -11), prânz, gustare (ora 16 -17), cină,

gustare (la culcare), repartiția hidraților de carbon pe mese fiind câte 10% la fiecare gustare, 20% mic dejun, 30% prânz și 20% cină.

După compensarea bolnavului cu insulină cu acțiune rapidă, se va trece la insulină cu acțiune de durată intermediară.

Tabelul 9

Preparate de insulină cu acțiune de durată intermediară, lungă și amestecuri

Denumirea preparatelor, firma producătoare	Concentrația, volumul flaconului	Instalarea acțiunii		
		Debut	Maximă	Durata
Insuline intermediare				
Semilente MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	60 - 90 min.	5 - 8 ore	12 - 16 ore
Monotard MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	60 - 120 min.	7 - 15 ore	18 - 22 ore
Monotard HM (NovoNordisk)	40, 100 U/ml, 10 ml	45 - 60 min.	7 - 15 ore	18 - 22 ore
Protofan MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10ml	60 - 90 min.	4 - 12 ore	22 - 24 ore
Ptotofan HM (NovoNordisk)	40, 100 U/ml, 10 ml	45 - 60 min.	4 - 12 ore	18 - 24 ore
Iletin NPH (Eli Lilly)	40 U/ml, 10 ml	60 - 120 min.	8 - 16 ore	18 - 24 ore
Humulin N (Eli Lilly)	40, 100 U/ml, 10 ml	45 - 60 min.	6 - 12 ore	18 - 24 ore
Insuline cu acțiune lungă				
Ultratard (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	4 - 6 ore	8 - 24 ore	28 - 36 ore
Ultralente (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	4 - 6 ore	8 - 24 ore	28 - 36 ore
Amestecuri*				
Mixtard HM ₁₋₅ (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	30 min.	2 - 8 ore	24 ore
Humulin-M ₁₋₅ (Eli Lilly)	40 U/ml, 10 ml	30 min.	1 - 9 ore	14 - 18 ore

*Există 5 tipuri de amestecuri de insuline *rapide* și *lente* în proporții de:

10%/90%; 20%/80%; 30%/70%; 40%/60%; 50%/50%.

Insulinele cu acțiune prelungită, care deși reduc numărul de întâpături pe zi, prezintă și un dezavantaj. Acțiunea insulinei slăbește cu timpul, astfel încât pacienții rămân mult în carență relativă de insulină, iar mesele reușesc să decompenseze diabetul. Ca urmare, complicațiile diabetului zaharat au devenit mai frecvente. Din aceste considerente, în ultimul timp insulinele cu acțiune intermediară și lungă se utilizează în asocieră cu insulinele rapide în așa-numitul *tratament convențional*.

La transferarea bolnavului de la tratamentul cu insulină rapidă la cel cu insuline cu acțiune prelungită, doza sumară de insulină se micșorează cu 20 %. 1/3 din necesarul de insulină pentru 24 ore se acoperă cu insulină rapidă și 2/3 – cu preparate cu acțiune prelungită. Circa 60-70% din doza insulinei pentru 24 ore se administrează dimineața și 40-30% în

cursul serii. Proporția rapidă-intermediară este dimineața de 1/2 și seara de 1/1. Dozele se modifică de către medic în funcție de nivelul glicemiei și glucozuriei.

Unele scheme de combinare a diferitelor preparate de insulină:

1. Insulină Mixtard₃ sau insulină rapidă împreună cu insulină intermediară de 2 ori în zi. 2/3 din doza pentru 24 ore se administrează dimineața, înainte de micul dejun, și 1/3 seara, înainte de cină. Proporția rapidă-intermediară atât dimineața cât și seara este de 1/2.
2. Insulină rapidă cu 30 min înaintea micului dejun și prânzului, insulină Mixtard₃ înainte de cină.
3. Insulină rapidă cu 30 min înaintea micului dejun, prânzului și cinei, insulină intermediară înainte de somn (ora 22.00).
4. Insulina ultralentă dimineața sau seara, plus insulină cu acțiune rapidă înaintea fiecărei mese.

Insulinoterapie intensificată

Insulinoterapia intensificată este preferabilă în diabetul de tip I și în eșecul tratamentului convențional. Doza totală de insulină este cuprinsă între 0,6-0,9 U/kgcorp/zi.

În prezent a fost elaborată schemă "bazal-prandial" ("bazal-bolus") care tinde să mimeze insulinosecreția fiziologică. Se impune injectarea unei insuline retard (intermediare sau lungi) la culcare (25-50% din doza totală), care acoperă necesarul insulinic de bază, și administrarea de insuline rapide înaintea fiecărei mese principale (50-60% din doza totală: dimineața 20-25%, prânz 10-15% și seara 10-20%).

În cazul acestui tip de tratament, pacientul este instruit să-și determine glicemia și/sau glucozuria de 4-6 ori pe zi, adaptându-și doza de insulină la valoarea glicemică. Scopul este de a evita creșterile glicemice peste 10 mmol/l sau scăderile sub 3,5 mmol/l. Strategia "bazal-prandial" trebuie să ducă la o $HbA_{1c} < 7,5\%$, care previne dezvoltarea complicațiilor cronice ale diabetului. Această schemă este destinată pacienților complianți care îi înțeleg necesitatea, acceptă o automonitorizare glicemică riguroasă, indispensabilă de insulinoterapia "intensificată" și dispun de resurse financiare reclamate de autocontrolul metabolic. Acest tip de tratament trebuie evitat sub vârsta de 10 ani și la pacienții peste 65 ani.

Dezavantajele tratamentului intensificat cu insulină constau în frecvența mai mare a hipoglicemiilor și tendința de creștere în greutate.

Modalități practice

Insulina trebuie să fie păstrată la întuneric și de preferință la temperaturi cuprinse între 2-10 °C. Ea nu trebuie să fie congelată, nici expusă la temperaturi foarte ridicate pentru că activitatea sa biologică va fi alterată.

Pentru injectare, pacientul dispune de seringi de plastic de unică folosință de 0,5 sau 1 ml gradate în unități de insulină. Seringile cu ac inclus (microfine) sunt cele mai precise.

Pentru *stilourile de injectare* sunt disponibile NovoPen și BD-Pen insuline în "cartușe" de 1,5 și 3,0 ml cu concentrația de 100U/ml.

Insulina trebuie injectată în țesutul subcutan profund. Locul de injectare influențează viteza resorbției insulinei: cele mai rapide sunt injecțiile în abdomen, intermediare - în braț și cele mai lente - în coapsă. Fluxul sanguin local de asemenea influențează viteza absorbției insulinei: exercițiul fizic în teritoriul de injecție grăbește absorbția, în timp ce vasoconstricția o diminuează. Insulina rapidă se injectează de preferat în abdomen, iar cele cu acțiune prelungită, la nivelul brațelor sau coapselor, schimbând zilnic locurile de injecție pentru a evita lipodistrofia.

Pancreasul artificial, biostator, este un aparat staționar care prezintă un sistem automat de reglare, ale cărui elemente principale sunt un biocaptor de glucoză, injector de insulină, un sistem computerizat de acordare funcțională între cele 2 piese menționate, care asigură menținerea glicemiei la nivelul programat. Principiul de acordare funcțională, folosit în aparat, permite de a mima funcția normală a pancreasului endocrin, asigurând introducerea insulinei conform necesității organismului și preîntâmpinând orice deviații de la limitele fiziologice. Deși utilizarea lui necesită conectarea la venele pacientului în condiții de staționar, el este foarte util în tatonarea dozelor de insulină, necesare pacientului pentru compensarea diabetului, și în tratamentul comei diabetice.

În prezent se află în faza promoțională "**pancreasul artificial**" în *miniatură*, implantabil subcutanat. În linii mari, acest dispozitiv cuprinde: un senzor cu ajutorul căruia glicemia este monitorizată continuu, un rezervor de insulină și altul de glucoză și o baterie care acționează sistemul. Evident, acest pancreas artificial are o durată limitată de funcționare, necesitând înlocuirea lui periodică.

Pompele de insulină prezintă un aparat portabil cu debit orar programabil, perfuzând încontinuu printr-un cateter, plasat în țesutul subcutanat periombilical sau intraperitoneal, o mică cantitate de insulină rapidă, debitul de bază, iar pacientul își comandă un bolus suplimentar de insulină în momentul meselor principale. Principalele contraindicații sunt costurile mari și neacceptarea de către pacienți a automonitorizării intensive. Complicațiile posibile: infecția locală, mersul rapid spre cetoză în caz de probleme tehnice care împiedică ajungerea insulinei în țesutul subcutanat.

Transplantul pancreatic și de celule β -pancreatice

Transplantul pancreatic rămâne un tratament de excepție, în ciuda progreselor remarcabile de tehnică chirurgicală și de tratament imunodepresor. Indicația clasică a transplantului pancreatic se adresează diabeticii de tip I cu insuficiență renală cronică, situație în care se realizează transplantul dublu, de rinichi și de pancreas.

Dificultățile tehnice majore ale transplantului pancreatic au condus la ideea realizării unui transplant de celule β -pancreatice, obținute din pancreasul de făt (sau purcel), cultivate și multiplicare pe mediu artificial. Întrucât un transplant eficient (făcut, de obicei, în vena portă sau în mușchiul drept al abdomenului) necesită circa 60 000 celule, obținerea acestora devine problematică. În plus, durata lor de supraviețuire este destul de limitată, necesitând tratament imuno-supresor, cu efectele secundare pe care le presupune acesta.

Efectele secundare ale insulinoterapiei

Insulinoterapia poate fi urmată de unele efecte secundare, locale sau generale:

- **Alergia la insulină** este întâlnită foarte rar și numai după folosirea insulinelor nepurificate. Insulinele MC și umane au înlăturat acest efect secundar.
- **Lipodistrofia** la locul injecției se caracterizează prin remanierea țesutului adipos subcutanat, proces care include topirea lui în anumite zone, asociată uneori cu procese de hipertrofie de tip nodular. Utilizarea insulinelor moderne și schimbarea permanentă a locului injecțiilor previne această complicație.
- **Abcesele** pe locul injecției apar numai la nerespectarea condițiilor de asepsie generală și locală.
- **“Edemul insulinic”** (mai frecvent la membrele inferioare, mai rar generalizat) se înregistrează uneori după instituirea insulinoterapiei.

Mecanismul său nu are o explicație satisfăcătoare. Fenomenul este tranzitor, necesitând uneori un tratament episodic cu diuretice.

- “*Încețoșarea vederii*” poate apărea la câteva zile după începerea insulinoterapiei, fiind cauzată de unele tulburări de refracție care însoțesc fluctuațiile glicemice mari din această perioadă. Tulburarea dispare spontan după 1-2 săptămâni.
- “*Rezistența la insulină*”, caracterizată printr-un necesar mai mare de 100 U/zi, este rară și insuficient explicată. Anticorpicii antiinsulinici nu întotdeauna sunt crescuți, de aceea fenomenul nu poate fi explicat.
- *Producția excesivă de anticorpi* se întâlnește aproape constant la pacienții tratați cu insuline nepurificate. O creștere discretă a anticorpilor la insulină se înregistrează și după utilizarea insulinelor MC și chiar a celor umane. Presupusele lor efecte negative nu au putut fi confirmate.
- *Hipoglicemia* este principalul efect secundar al insulinoterapiei (se discută în complicațiile acute ale DZ).

Hiperglicemiile matinale

Există trei mecanisme de creștere a valorilor glicemice matinale legate de regimul insulino-terapic folosit:

- a) *Fenomenul de zori* (“*dawn phenomenon*”) este o hiperglicemie spontană care survine între orele 4 și 8 în absența hipoglicemiei nocturne. Acest fenomen a fost atribuit scăderii sensibilității periferice la acțiunea insulinei ca urmare a declanșării nocturne de STH și/sau a creșterii cortizolemiei la sfârșitul nopții.
- b) *Fenomenul Somogyi* se manifestă printr-o hiperglicemie matinală marcată, consecința unei *hipoglicemii nocturne*, nesesizată de către pacient. Hipoglicemiile nocturne sunt legate de o supradozare cronică de insulină administrată seara. Cel mai frecvent sunt asimptomatice și pot fi evocate prin semne indirecte de neuroglucopenie cum ar fi: somn agitat, cefalee matinală și/sau astenie cronică. Reacția hiperglicemică este cauzată de hipersecreția hormonilor de contrareglare (catecolaminelor, glucagonului, cortizolului) și glicogenolizei hepatice secundare.
- c) *Subinsulinizarea* sau folosirea la masa de seară a unei insuline rapide care nu acoperă decât 6-7 ore. Se manifestă printr-o hiperglicemie matinală. În prezent se întâlnește mai rar, întrucât doza de seară este reprezentată de o insulină cu acțiune prelungită, capabilă să acopere intervalul de 12 ore între orele 19 și 7 dimineața.

Pentru a interpreta corect o hiperglicemie matinală, trebuie cunoscută glicemia la ora 3 noaptea, precum și glucozuria din cursul nopții. Dacă glicemia de noapte și glucozuria sunt mari, este vorba despre o subinsulinizare nocturnă. O glicemie mare dimineața, cu glicemie mică la ora 3 și glucozurie neînsemnată sau absentă indică fenomenul Somogyi. “Fenomenul de zori” rămâne în discuție prin excluderea celorlalte două cauze, nefiind precedat de hipoglicemie nocturnă.

În cazul fenomenului Somogyi, doza de seară a insulinei va fi scăzută. “Fenomenul de zori” sau subinsulinizarea pot fi suprimate printr-un supliment insulenic înainte de culcare.

COMPLICAȚIILE METABOLICE ACUTE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Micile decompensări ale echilibrului glicemic, dacă se prelungesc în timp sau capătă un caracter sistematic, sunt răspunzătoare de dezvoltarea complicațiilor cronice. Dereglările metabolice de proporție condiționează adevărate accidente acute care pot deveni incompatibile cu viața.

Principalele complicații acute ale diabetului zaharat, sunt:

- ◆ cetoacidoza și expresia ei severă – coma cetoacidotică;
- ◆ coma hiperosmolară;
- ◆ coma lactacidozică;
- ◆ coma hipoglicemică.

Cetoacidoza și coma cetoacidotică

Termenul de “diabet decompensat” se folosește în momentul creșterii corpilor cetonici sanguini detectați, de regulă, prin determinarea lor în urină. Într-o primă etapă, creșterea corpilor cetonici nu modifică pH-ul sanguin. O scădere a pH-ului sub 7,35 definește *cetoacidoza moderată*, iar sub 7,30 *cetoacidoza avansată*, numită și *precoma diabetică*. *Coma diabetică cetoacidotică* se definește prin scăderea pH-ului sanguin sub 7,20 și/sau a HCO_3^- sub 10 mEq/l.

Cetoacidoza diabetică severă poate surveni din următoarele cauze:

1. Abaterile de la regim (abuzul alimentar general sau de glucide) sau reducerea exagerată de glucide, cu rație bogată în lipide.
2. Insuficiența insulinoterapiei (sistarea tratamentului cu insulină din diverse motive, tentativa de a înlocui tratamentul cu insulină cu dietă sau regim alimentar în diabetul zaharat de tip I).
3. Asocierea infecțiilor acute, accidentelor vasculare, traumatismelor sau stresului psihic, sarcinii ș.a. determină creșterea necesităților de insulină. Dacă nu se corectează doza de insulină, diabetul se decompensează până la cetoacidoză și chiar comă.

4. Adresarea întârziată a bolnavului cu diabet zaharat de tip I incipient la medic sau diagnosticul întârziat al acestui tip de diabet.
5. Infecțiile acute cu germeni patogeni localizate sau generalizate, stările septice, procesele purulente.
6. Tratamente cu saluretice, corticoizi sau alte medicamente hiperglicemiante.
7. Unele stări fiziologice: menstruația, sarcina, surmenajul, stările emoționale, șocul etc.

Fiziopatologie. Cauza principală este lipsa relativ avansată sau chiar absolută a insulinei. Aceasta declanșează o serie de tulburări metabolice:

◆ Lipsa de insulină duce la scăderea cantității de glucoză utilizată la nivelul țesuturilor periferice, declanșează catabolismul glucidelor de rezervă – glicogenoliza hepatică, și accelerează producția hepatică de glucoză pornind de la precursori neglucidici (neoglucogeneză pe seama lipidelor și a proteinelor proprii).

◆ În țesutul adipos, carența insulinică stimulează lipoliza și acumularea în sânge de acizi grași liberi și trigliceride, care favorizează apariția unei insulinorezistențe. Ficatul suprasolicitat nu poate metaboliza acești produși până la CO_2 și H_2O , catabolismul lor se oprește la stadiile intermediare de corpi cetonici (acidul beta-hidroxibutiric și acidul acetoacetic) care ating nivele sanguine excesive și se găsesc și în urină. Aceștia sunt acizi organici puternici, care provoacă o acidoză, pe care hiperventilația nu o poate compensa și care depășește capacitatea de tampon a plasmii. Acetona se formează prin decarboxilarea neenzimatică a acidului acetoacetic. În cantități mari se găsește în sânge, de unde trece în urină și în aerul expirat, dându-i o halenă cu un miros caracteristic.

◆ Deficitul de insulină conduce la un hipercatabolism proteic - o parte din aminoacizi intră în reacții de neoglucogeneză și sporesc glicemia, iar altă parte degradează, însă catabolismul este incomplet, oprindu-se la etape intermediare de corpi cetonici, accentuând cetogeneza. În cetoacidoză crește concentrația hormonilor contrainsulinici (cortizol, STH, glucagon și catecolamine), care sporesc lipoliza și insulinorezistența.

În organism apar o serie de tulburări hidroelectrolitice, de osmolaritate și de echilibru acido-bazic. Hiperglicemia crește considerabil osmolaritatea în lichidele extracelulare care, la rândul ei, duce la o deshidratare intracelulară. În același timp, hiperglicemia determină o poliurie osmotică, care

duce la deshidratare extracelulară cu consecințe asupra tensiunii arteriale (hipotensiune, colaps) și asupra lichidelor interstițiale (reducerea turgorului subcutanat). O dată cu apa se pierd cationii de Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , P. Aceste pierderi de valențe alcaline, precum și acumularea de valențe metabolice acide prin sporirea producerii corpurilor cetonice, determină acidoza metabolică. Acidoza metabolică reduce bicarbonații plasmatici, iar concentrația crescută a ionilor de hidrogen stimulează centrul respirator din bulb, care amplifică activ respirația (respirația Kusmaul) pentru a elimina pe cale respiratorie excesul de valențe acide.

Tabloul clinic. Coma cetoacidotică se instalează insidios, treptat. În raport cu gravitatea semnelor clinice, se disting 3 grade de tulburări, care sunt în fond 3 etape succesive ale disfuncției metabolice:

- cetoacidoză moderată;
- cetoacidoză avansată sau precomă;
- cetoacidoză severă sau comă diabetică care poate fi superficială sau profundă.

I. Cetoacidoza moderată se caracterizează prin simptomatologia unei decompensări acute și progresive a diabetului zaharat: apare setea, poliuria, pierderea în greutate, apetitul scăzut considerabil. Chiar și la această etapă se determină semnele intoxicației: oboseală nejustificată, slăbiciune generală, cefalee, grețuri, miros de acetonă din gură. Se determină hiperglicemie mai mult de 16,5 mmol/l, glucozurie și în urină se pun în evidență corpi cetonici. PH-ul sanguin 7,31-7,35.

II. Cetoacidoza avansată sau precoma

Dacă nu se aplică la timp tratamentul adecvat, dereglările metabolice progresează. Simptomele enumerate sporesc ca intensitate și la ele se adaugă: anorexia, grețurile, vomelile repetate uneori incoercibile ce agravează și mai mult deshidratarea și dereglările electrolitice, arsuri epigastrice, gastralgii, meteorism, constipații sau diaree, dispnee metabolică de tip Kusmaul (apare la pH-ul sanguin sub 7,2). Progresează slăbiciunea generală, somnolența, apatia. Bolnavii greu se orientează în timp și spațiu, la întrebări răspund monoton, unisilab, cu întârziere.

Semnele de deshidratare sunt evidente. Limba și mucoasa bucală sunt uscate, zmeurii, pielea uscată, turgorul scăzut, ochii se exavează. Tahicardia este în jur de 100 – 120 bătăi pe minut, iar tensiunea arterială are tendință de scădere.

III. Dacă și la această etapă nu se întreprind măsuri terapeutice, bolnavul devine indiferent, somnolența progresează și bolnavul treptat se adâncește în **comă profundă**.

Această fază este definită de 3 categorii de semne:

- ◆ deshidratare excesivă;
- ◆ hiperpnee acidotică;
- ◆ tulburări de conștiință.

Semne de deshidratare celulară și extracelulară sunt:

- ◆ trăsături emaciate, nasul subțire;
- ◆ cavități orbitale adâncite;
- ◆ globii oculari moi;
- ◆ piele uscată, aspră, rece, cu excoriații;
- ◆ turgorul pielii și tonusul muscular scăzut;
- ◆ temperatura corpului normală sau scăzută;
- ◆ atonie gastrică, vezicală, vasculară.

Respirația adâncă, zgomotoasă Kussmaul. În aerul expirat se simte miros de acetonă. Pulsul este frecvent, 120-150 bătăi în minut, slab. Tensiunea arterială este scăzută, îndeosebi cea diastolică din cauza hipovolemiei.

Limba este uscată, zmeurie, aspră, cu amprentele dentare pe margini. Abdomenul în principiu este moale, se palpează ficatul – steatoza hepatică. Reflexele, sensibilitatea sunt abolite, iar în comă profundă dispar. Poliuria trece în oligurie (scade tensiunea arterială până la colaps). Coma cetoacidotică poate evolua atipic cu predominarea în tabloul clinic a următoarelor simptome:

- ◆ cardiovasculare – forma cardiovasculară cu colaps mai frecventă la persoanele în vârstă;
- ◆ gastrointestinală – cu epigastralgii, dureri apendiculare, de tip peritonită etc;
- ◆ renală – la diabeticii cu nefropatie;
- ◆ encefalopatică – la bolnavii senili.

Diagnosticul de laborator

1. Examenul de sânge:

- ◆ Glicemia este crescută, mai mare de 16,5 mmol/l, poate ajunge chiar până la 55,5 mmol/l.
- ◆ PH plasmatic (norma 7,32 – 7,42) – în acidoză scade, în comă poate ajunge până la $\leq 7,0$.

◆ Corpuri cetonice – în plasmă (norma 177,2 $\mu\text{mol/l}$) cresc până la 1772 $\mu\text{mol/l}$.

◆ Ionograma:

– Na (norma 130 – 145 mmol/l) – hiponatriemie până la 120 mmol/l;

– K (norma 4,5 mmol/l) - la început normală, crescută sau scăzută.

Lipsa insulinei și acidoza duc la ieșirea K din spațiul intracelular în cel extracelular și pierderi urinare. Pacientul, care se prezintă cu hipokaliemie, demonstrează un profund deficit al capitalului potasiu și risc sporit de paralizie respiratorie sau generalizată, aritmii (fibrilație ventriculară) și moarte prin stop cardiac.

– Cl (norma 100-106mmol/l) - scade până la 80 mmol/l.

◆ Osmolaritatea – norma 300 mOsm/l, crește până la 350 – 400 mOsm/l.

◆ Colesterolul este mai mare de 7-10 mmol/l.

◆ Trigliceridele crescute – 3 mmol/l.

◆ Analiza generală a sângelui: leucocitoză, VSH crescut.

2. *Examen de urină*: glucozuria conform hiperglicemiei, dar în insuficiența renală poate lipsi. Corpuri cetonice pozitive.

Coma hiperosmolară

Se întâlnește cu o frecvență de 10 ori mai mică decât cea cetoacidotică. Mai afectate sunt femeile. Coma hiperosmolară este o complicație gravă a diabetului, mai ales de tip II, care survine cel mai frecvent la pacienții în vârstă, și este favorizată de:

◆ Infecții intercurrente.

◆ Stările ce duc, pe de o parte, la deshidratarea organismului, și pe altă parte la agravarea insuficienței insulinice (traume, combustii, dereglări gastrointestinale cu vomă și diaree, hemoragii, administrarea necontrolată de diuretice sau de corticoizi, perfuziile cu glucoză, manitol, hemodializa etc).

Patogenia nu este pe deplin cunoscută. Există o carență insulinică mai puțin severă ca în cetoacidoză astfel că lipoliza este blocată în timp, se dezvoltă progresiv o hiperglicemie, care provoacă o diureză osmotică și deshidratare.

Tabloul clinic este dominat de semne de deshidratare foarte severă în absența acidozei: mirosul de acetonă și respirația Kussmaul lipsesc.

Hemoconcentrația antrenează și substanțe trombolpastice care favorizează coagularea intravasculară diseminată. Semnele neurologice sunt curente: secuze musculare, contracții clonico-tonice, hemipareze cu reflexul Babischii pozitiv, afazie, nistagmus, hemianopsie ca consecință a deshidratării severe a celulelor nervoase și a dereglărilor microcirculației.

Diagnosticul de laborator

- În analiza generală a sângelui: eritrocitoză, leucocitoză, hematocritul crescut, VSH mărit ca consecință a hemoconcentrației.
- Glicemia este extrem de ridicată, mai mare de 33 – 44mmol/l, uneori până la 55,5 mmol/l.
- Hiper Na, Cl, K- emie.
- Osmolaritatea plasmei permanent crescută 330 – 500 mOsm/l.
- Concentrațiile de ACTH, STH, cortizolul sunt moderat crescute.
- Corpii cetonici în plasmă sunt în normă și lipsesc în urină.

Coma lactacidotică

Este un accident mai rar întâlnit în diabet, dar mai grav. Este vorba de o acidoză metabolică severă generată de o creștere a nivelului plasmatic a lactatului produs prin glicoliza anaerobă.

Glicoliza este oprită la nivelul acidului lactic, care nu mai este degradat și se acumulează în țesuturi. Fenomenul este favorizat de anoxia tisulară, fiind declanșat deseori de medicația antidiabetică orală, în special de biguanide.

Faza prodromală de acidoză lactică este caracterizată prin oboseală și dureri musculare. Instalarea acesteea se exprimă clinic printr-o hiperventilație intensă (fără miros de acetonă) și tulburări digestive (greturi, vărsături, dureri abdominale). În final evoluția se complică cu hipotensiune, colaps și oligurie, care explică absența deshidratării. Diagnosticul pozitiv se pune în baza datelor de laborator:

- cresc concentrația lactatului (mai mare de 2 mmol/l, norma fiind de 0,4-1,4 mmol/l) și a piruvatului (norma 0,07-0,14 mmol/l) în serul sanguin, raportul lactat/piruvat, care în normă este de 10/1;
- se micșorează pH-ul sanguin (devine mai mic ca 7,2), rezerva alcalină și bicarbonații. Glicemia și glucozuria sunt moderat crescute. Uneori se depistează corpi cetonici în urină.

Hipoglicemia la pacientul diabetic

Hipoglicemia complică tratamentul cu insulină și/sau cu sulfamide hipoglicemizante, în special, cele cu durată lungă de acțiune. Biologic hipoglicemia este definită prin scăderile mai jos de 3,3 – 2,8 mmol/l care dereglează aprovizionarea energetică a celulelor nervoase. În practica clinică se disting hipoglicemii ușoare (pe care bolnavul este capabil să le corecteze) și hipoglicemii severe (când este necesar ajutorul altei persoane). Forma cea mai gravă este coma hipoglicemică. Riscul hipoglicemic crește o dată cu echilibrul diabetului. În timp ce hipoglicemiile ușoare sau medii, cu efecte clinice variabile, sunt accesibile ca preț pentru un echilibru metabolic bun, hipoglicemiile severe (comele diabetice) pot fi și trebuie evitate.

Cauzele cele mai frecvente sunt:

- dozele excesive de insulină sau de sulfamide hipoglicemizante
- scăderea aportului alimentar
- exercițiul fizic fără aport glucidic suplimentar și/sau adaptarea dozelor de insulină
- consumul de alcool

Mecanismele fiziologice, care în mod normal mențin homeostaza glicemică asigurând continuu creierul cu glucoză, sunt complexe. Trei hormoni – insulina, glucagonul și adrenalina – sunt principalii factori glucoreglatori.

Producția hepatică de glucoză și utilizarea ei sunt ajustate în permanență în special prin insulină și glucagonul circulant. Hipoglicemia apare când există o inhibiție a producției hepatice de glucoză și un exces de consum în țesuturile periferice (insulino- și non-insulinodependente) ca urmare a unei cantități de insulină inadecvate. Hipoglicemia favorizează eliberarea a numeroși hiperglicemizanti, numiți de contrareglare. Este vorba de glucagon, adrenalină, cortizol și de hormonul de creștere, care sporesc producția hepatică de glucoză (glicogenoliză și/sau neoglicogeneză) și permit revenirea la starea de normoglicemie.

La pacienții dependenți de insulina exogenă, primul mijloc de apărare în fața scăderii nivelului glicemic, reducerea secreției de insulină, este abolit. Al doilea mijloc de apărare, creșterea secreției de glucagon, de asemenea este tulburat, de rând cu un răspuns adrenergic scăzut. În sindromul hipoglicemiei neconștientizate, neuropatia autonomă avansată contribuie la reducerea răspunsului simpatoadrenal.

Manifestările clinice se instalează rapid, timp de câteva minute. Se disting simptome periferice (adrenergice), care funcționează ca sisteme de alarmă și apar foarte precoce, și simptome centrale (neuroglucopenice), mai puțin perceptibile de către bolnav și cu o manifestare tardivă.

Tabelul 10

Manifestările clinice ale hipoglicemiei

Semne adrenergice (ca urmare a descărcării reacționale de catecolamine)	Semne neuroglucopenice (dereglarea acută a aprovizionării energetice a SNC)
Stare de slăbiciune Transpirații reci Tahicardie Palpitații Tremurături Nervozitate, iritabilitate Furnicăături în buze sau în degete Foame imperioasă Grețuri și vărsături	Cefalee Apatie Tulburări vizuale Dificultăți de concentrare și vorbire Bradipsihie Tulburări de comportament (agresivitate, negativism) Confuzie Amnezie Convulsii Comă

La scăderea glicemiei în jur de 3,3 mmol/l, apar simptomele adrenergice. Cele neurologice apar la o scădere a glicemiei sub 2,8 mmol/l. Trebuie să subliniem, că la un diabetic nu există un paralelism sistemic între simptome și nivelul de glicemie, cea ce face diagnosticul mai dificil. Manifestările hipoglicemiei pot să difere substanțial la diferiți bolnavi, dar la unul și același bolnav hipoglicemia evoluează cu manifestări tipice, pe care bolnavii sunt instruiți să le cunoască și să le corecteze rapid pentru a preveni instalarea comei hipoglicemice.

Semnele clinice în coma hipoglicemică: respirație normală, lipsa mirosului de acetona în halenă, pielea umedă și palidă, limba umedă, pupile midriatice largi, globii oculari cu tonus normal, musculatura cu tonusul crescut până la contracții și convulsii, tensiune arterială normală sau moderat crescută, pulsul plin sau normal.

Diagnosticul de laborator: în urină glucoza este absentă sau slab pozitivă, cetonuria absentă, glucoza în sânge mai puțin de 2,7 mmol/l, pH-ul sanguin este normal.

Hipoglicemiile prezintă un pericol deosebit la bătrâni și/sau la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală vasculară cerebrală, putând determina dezvoltarea infarctului miocardic sau ictusului cerebral. Stările de hipoglicemie favorizează progresia microangiopatiilor, apariția de noi hemoragii retinale conduc la tulburări ireversibile ale psihicii și memoriei, la diminuarea intelectului. Coma hipoglicemică prelungită duce la modificări ireversibile ale SNC, inițial corticale (stratul cel mai sensibil la hipoglicemie), apoi subcorticale și, în final, bulbare. Iată de ce *proflaxia* hipoglicemiilor este foarte importantă pentru bolnavul diabetic. Este vorba de adaptarea obiectivelor glicemice la pacienții cu mare risc de comă hipoglicemică și de educația pacientului privind un autocontrol eficace. Toți pacienții diabetici trebuie să aibă asupra lor 20 g zahăr (3-4 bucăți) și 100 g de glucide sub formă de preparate comerciale pentru a le consuma rapid în caz de hipoglicemie. La domiciliu, în frigider trebuie să aibă o fiolă de glucagon.

În caz de efort fizic care depășește 45 min, se recomandă 15-30 g glucide sub formă de băuturi îndulcite, sucuri de fructe și luarea acestora fiecare 30 min.

Tratament

Toate precomele sau comele care apar la un pacient tratat cu insulină și/sau sulfonilureice sunt, până la proba contrară, o hipoglicemie și trebuie tratate ca atare. În cazuri dubioase, se recomandă administrarea glucozei sau glucagonului, dar nici într-un caz nu se injectează insulină. Tratamentul se efectuează de urgență la domiciliul pacientului:

- În situații de precomă, când pacientul încă este conștient și capabil de a înghiți, administrarea a 15-20 g de glucide sub formă de sucuri și/sau băuturi îndulcite este tratamentul de elecție.
- În situații de comă, când pacientul este inconștient și incapabil de a înghiți, tratamentul trebuie să evite calea orală. Se administrează intravenos 30-50 ml soluție hipertonică de glucoză (40%). Persoanele din entouragele pacientului (membrii familiei, vecini, colegi de serviciu), fiind instruiți corect, pot administra bolnavului 1 mg de glucagon pe cale subcutană sau intramusculară. În aproximativ 10 min pacientul își revine.

Tratamentul comelor

Tratamentul cetoacidozei severe

Cetoacidoza diabetică severă impune asistența medicală de urgență, tratamentul ei este strict individual și cuprinde:

1. Corectarea tulburărilor metabolice, în special a hiperglicemiei (insulinoterapia).
2. Corectarea tulburărilor hidroelectrolitice:
 - tratamentul colapsului și deshidratării,
 - combaterea hipopotasiemiei.
3. Corectarea tulburărilor acidobazice.
4. Tratamentul *factorului infecțios* și/sau bolilor asociate care au provocat coma diabetică.

Pacientului, transportat de urgență în instituția curativă, i se face rapid examenul clinic, paralel cu recoltarea urinei și sângelui pentru determinările biochimice, și ECG. Obținerea rezultatelor de la prima prelevare de sânge poate dura 30 – 60 min, uneori chiar mai mult. De aceea, după recoltarea sângelui, se montează o perfuzie cu ser fiziologic și, dacă diagnosticul este sigur (confirmat de determinarea glicemiei pe urgență sau cu glucometrul), se administrează prima doză de insulină. Parametrii biochimici de o importanță vitală sunt: glicemia, glucozuria și cetonuria, pH-ul sanguin, K^+ , Na^+ , și osmolaritatea plasmatică. La pacienții ce prezintă pareză gastrică se face golirea stomacului cu ajutorul sondei și spălaturi gastrice cu soluție de bicarbonat, la necesitate se introduce sonda urinară. Când abordul venos este dificil, se încearcă folosirea venei jugulare sau se efectuează denudarea chirurgicală pentru introducerea unui cateter venos prin care să se poată administra soluțiile necesare și la ritmul adecvat.

Insulinoterapia

Insulina inhibă lipoliza (și prin aceasta cetogeneza), producția hepatică de glucoză și pune glucoza la dispoziția țesuturilor periferice insulinodependente.

Se utilizează numai insulină rapidă (*Actrapid MC*, *Actrapid HM*, *Humulin regular*) în doze individualizate.

Schemele cu doze mari de insulină nu se mai aplică, deoarece pot produce hipokaliemie, colaps, edem cerebral, hipoglicemie. Se preferă scheme cu doze mici de insulină care sunt capabile să asigure o insulinemie optimă între 120-200 $\mu\text{U/ml}$ care inhibă nu numai lipoliza, gluconeogeneza, glicogenoliza, ci și cetogeneza. Administrarea insulinei cu viteza de 5-10 U/oră asigură acest nivel de insulină în sânge.

Se determină din oră în oră cetonuria (cetonemia) și glicemia pentru a stabili rata declinului glucozei în sânge: cea optimă fiind de 2,8-5,6 mmol/oră sau 10% din valoarea anterioară.

Metode de administrare

- Start cu bolus de insulină intravenos 6-10 U (0,1 U/kgc);
- Ulterior 6-10 U insulină /oră intravenos în perfuzie sau intramuscular.

1. Administrarea intramusculară. Bolnavului i se injectează intramuscular 20 U insulină rapidă (în șoc se administrează intravenos 10 U), apoi, fiecare oră câte 5-10 U intramuscular, efectuându-se concomitent controlul glicemiei, glucozuriei și cetonuriei. Când glicemia atinge 13,9-11,1 mmol/l, se administrează insulină intramuscular câte 5-10 U fiecare 2-4 ore, iar la soluțiile perfuzate se asociază soluția de glucoză de 5% pentru a menține glicemia (pe durata perfuziilor intravenoase), aproximativ la nivelul de 11,1 mmol/l. Când se înlătură acidoza și se normalizează bicarbonații serici, se recurge la injectarea insulinei subcutanat fiecare 4-6 ore sub controlul glicemiei, sau se poate asocia insulina cu acțiune prelungită, trecând la regimul obișnuit de insulinoterapie a pacientului.

2. Perfuzia intravenoasă permanentă a insulinei. Soluția pentru perfuzie se prepară prin dizolvarea a 60-100 unități insulină rapidă în 500 ml NaCl de 0,9%, administrându-se câte 50 ml/oră. Absorbția insulinei de către elementele sistemului de perfuzie (flacon, tubul polietilenic, cateter), este infimă și deci nu este necesar de a spăla sistemul preventiv cu insulină sau cu albumină. Controlul glicemiei, EAB, electroliților în sânge, precum și al glucozuriei și cetonuriei se efectuează fiecare oră. Dacă spre sfârșitul primei ore de perfuzie, nivelul glicemiei nu va scădea cu 10%, se va repeta administrarea intravenoasă în jet a 10 U insulină și se va continua perfuzia intravenoasă cu aceeași viteză sau se va mări viteza perfuziei până la 12-15 U/oră. Când nivelul glicemiei scade până la 13,9-11,1 mmol/l, în loc de soluție de 0,9% de clorură de sodiu este utilizată perfuzia intravenoasă de soluție de 5% de glucoză, necesară atât pentru restabilirea rezervelor

de glicogen ale organismului și prevenirea hipoglicemiei, cât și pentru inhibarea lipolizei și diminuarea acidozei, și se reduce viteza perfuziei insulinei până la 4-6 U/oră, menținând glicemia în jur de 11,1 mmol/l (8-13,0 mmol/l) pe toată durata perfuziei. Perfuzia de insulină se continuă, de regulă, până la dispariția completă a acidozei, normalizarea bicarbonaților și până când pacientul se poate alimenta. Apoi se trece la administrarea subcutanată a insulinei rapide fiecare 4-6 ore sub controlul glicemiei, sau se poate asocia insulina cu acțiune prelungită cu trecere la regimul obișnuit de insulinoterapie al pacientului.

Corecția tulburărilor hidroelectrolitice. În funcție de varietatea patogenetică a comei diabetice și de particularitățile cazului concret, terapia de rehidratare și măsurile de corecție a perturbărilor electrolitice și acido-bazice se deosebesc substanțial. Variațiile se referă la volumul, viteza de administrare, componența soluției perfuzate, momentul asocierii preparatelor de potasiu și altor elemente. Astfel, cea mai complicată și discutabilă este problema privind utilizarea bicarbonatului, mai ales în tratamentul cetoacidozei. Deficitul de lichide extra- și intracelulare la bolnavii cu cetoacidoză diabetică și sindromul hiperosmolar este de 10—25% din masa corporală, adică aproximativ 6—10 litri. Restituirea lui rapidă este imposibilă, deoarece hiperhidratarea, împreună cu micșorarea rapidă a glicemiei, pot conduce la insuficiența acută a ventriculului stâng, la edem pulmonar și cerebral. De aceea, în decursul primei ore, se va administra nu mai mult de 1 litru lichid, în următoarele 2-4 ore câte 0,5 litri soluție de NaCl de 0,9% pe oră, apoi în următoarele 8 ore câte 0,250 l/oră. Este util de monitorizat presiunea venoasă centrală (PVC) în cursul rehidratării, mai ales la bătrâni și/sau cardiopați.

Tabelul 11

Monitorizarea presiunii venoase centrale

PVC (cm H ₂ O)	Perfuzii (l/oră)
< 3	1
3 - 8	0,5 - 1
8 - 12	0,5
> 12	0,25

În cazul scăderii tensiunii arteriale (apreciată în funcție de nivelul de la care s-a pornit), susținerea acesteea trebuie să fie prioritară față de alte tulburări, recurgându-se la administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon (100 – 200 mg în 4-6 ore de perfuzie) sau la soluții macromoleculare (*dextran*) sau plasmă. Pentru combaterea colapsului în coma diabetică, nu se recomandă administrarea catecolaminelor și altor preparate simpatomimetice. Contraindicația este cauzată nu numai de faptul ca catecolaminele sunt hormoni contrinsulinici, dar și de influența lor stimulatorie asupra secreției glucagonului, mult mai exprimată la diabetici, decât la persoanele sănătoase.

Ca profilaxie a edemului cerebral, în coma cetoacidotică pentru rehidratare se utilizează, de obicei, soluție salină izotonică, deoarece apariția în procesul acestei perfuzii a natriemiei neînsemnate compensează micșorarea presiunii osmotice plasmatică care apare concomitent cu insulinoterapia (micșorarea glicemiei) și rehidratarea. Dacă osmolaritatea este mai mare de 350 mOsm/l sau natriemia peste 150 mmol/l (specific pentru coma hiperosmolară) și pacientul nu este în șoc, este mai rațională administrarea în aceste scopuri a soluției hipotonice (0,45%) de clorură de sodiu care se menține până când osmolaritatea scade sub această valoare, dar nu mai mult de 1000 ml la 8 ore (excesul de soluții hipotonice duce la edem cerebral).

Se va ține cont de încă o complicație a perfuziilor masive intravenoase a soluțiilor hipotonice — nemoliza intravasculară. Pentru a o evita, nu se recomandă utilizarea soluțiilor de clorură de sodiu cu concentrația mai mică de 0,45%.

În ambele tipuri de comă (cetoacidotică și hiperosmolară), când glicemia scade până la 13,9 – 11,1 mmol/l (200—250 mg%) soluția clorurii de sodiu este substituită prin soluție de glucoza de 5%, a cărei viteză de infuzie depinde de statutul hemodinamic la momentul dat.

Un alt compartiment important în tratamentul complex al comei diabetice este **corecția dereglărilor electrolitice**, în primul rând al deficitului ionilor K^+ . Gravitatea și chiar caracterul fatal al complicațiilor legate de carența potasiului (dereglaarea conductibilității intracardiace cu blocadă, slăbiciunea sau paralizia mușchilor intercostali cu asfixie, atonia tractului gastrointestinal cu ocluzie intestinală paralizică) dictează necesitatea lichidării imediate a acestei carențe.

Deficitul de potasiu constituie în cetoacidoza diabetică sau sindromul hiperosmolar 300—1000 mmol (1 g clorură de potasiu = 13,4 mmol). Extrem de rar, nivelul de potasiu în sângele bolnavului până la începutul terapiei

este scăzut, în normă acesta fiind mărit sau normal. Rehidratarea, reducerea hiperglicemiei și acidozei favorizează pătrunderea rapidă a ionilor de K^+ în celulă, ceea ce conduce la scăderea rapidă a concentrației lor în sânge. Pentru tratamentul reușit al comei diabetice, este necesar de a menține potasemia în limitele normale de 4—5 mmol/l. Asume valoarea K^+ plasmatic (determinat la inițierea tratamentului comei, apoi fiecare 1-2 ore pe parcursul tratamentului) servește ca indicator atât pentru momentul introducerii clorurii de potasiu, cât și pentru intensitatea perfuziei ei intravenoase. În majoritatea cazurilor de comă diabetică, necesitatea administrării preparatelor de potasiu survine peste 3-4 ore de la începutul rehidratării și insulinoterapiei. Dacă concentrația de potasiu în sânge la momentul internării bolnavului în clinică este normală sau, cu atât mai mult, scăzută, perfuzia intravenoasă a clorurii de potasiu va fi începută concomitent cu terapia de rehidratare și insulinoterapia, deoarece ambele scad rapid potasemia. Soluția de KCl de 10% sau 20% se administrează numai dizolvată în soluția perfuzabilă deoarece este iritantă pentru venă (induce dureri acute și spasme ale venei în care se administrează soluția). Doza inițială este de 20 mmol/oră (1,5 g/oră), dacă bolnavul are o diureză mai mare de 40 ml/oră și nu are semne de hiperpotasemie.

Dacă potasiul plasmatic este:

- mai mic de 2,5 mmol/l se administrează 60 mmol/oră (4,5 g KCl/oră);
- mai mic de 3,5 mmol/l se administrează 40 mmol/oră (3 g KCl/oră);
- la valori 3,5 - 5 mmol/l se administrează 20 mmol/oră (1,5 g KCl/oră);
- la potasemie peste 5 mmol/l nu se administrează, urmărindu-se scăderea valorilor potasemiei secundară insulinoterapiei.

Se va menține potasiemia sub 6 mmol/l și peste 3,5 mmol/l; se administrează în total 400 mmol /24 ore care reprezintă jumătate din pierderi, urmând ca restul să se restituie per os în următoarele 5-10 zile.

Corecția dereglărilor acidobazice. Multe din manifestările clinice ale comei diabetice sunt o consecință a prezenței acidozei, de aceea lichidarea ei reprezintă o problemă importantă a tratamentului. Se va lua în considerare faptul că terapia adecvată a cetoacidozei înlătură condițiile de hiperproducere a corpiilor cetonici și lactatului, iar dacă funcția rinichilor este păstrată, atunci producerea endogenă de bicarbonați conduce rapid la restituiră deficitului și la lichidarea acidozei.

Dacă pH-ul sângelui scade până la 7,10 și mai jos, iar concentrația bicarbonatului în serul sanguin devine mai mică de 10 mmol/l (în norma

– 20-24 mmol/l), ceea ce prezintă pericol pentru viața bolnavului, este necesară infuzia parenterală a soluției de bicarbonat de sodiu. Utilizând-o, se va ține cont de faptul că aceasta nu se administrează în jet, deoarece poate provoca exitus ca consecință a hipopotasemiei bruște. Se va administra cu prudență, în amestec cu ser fiziologic, ser bicarbonat (până se atinge valoarea de pH 7,10), maximum 100 ml de 8,4% sau 200 ml soluție de 4,2%.

Administrarea bicarbonatului atrage pericolul alcalozei metabolice și hipopotasemiei. Cantitatea de bicarbonat administrată se calculează după formula: bicarbonat (mmol) = deficit de baze x greutatea corporală x 0,1. Soluțiile de bicarbonat de sodiu de 4,2% și 8,5% conțin în 1 ml respectiv 0,5 și 1 mmol de bicarbonați. Hipopotasemia se instalează deosebit de rapid pe parcursul terapiei ceto- și lactoacidozei cu bicarbonați, de aceea, chiar dacă în momentul începerii perfuziei bicarbonatului există hiperpotasemie, este rațional de a adăuga la fiecare 100 mmol de ser bicarbonat 13-20 mmol (10-15 ml soluție de 10%) clorură de potasiu.

Deficitul fosforului neorganic, care însoțește coma diabetică, se agravează în procesul insulinoterapiei. *Lichidarea carenței de fosfor* (îndeosebi neorganic) este o problema importantă, fiindcă ionii de fosfor participă la procesele de utilizare a glucozei, de formare a legăturilor macroergice, precum și la transportarea oxigenului spre țesuturi. Deficitul de fosfor neorganic și organic conduce în coma diabetică la micșorarea conținutului de 2,3 – difosfoglicerat în eritrocite, care se restabilește foarte lent (numai la a 5-a zi după tratamentul reușit al comei). Carența acestui substrat provoacă scăderea disocierii oxihemoglobinei și înrăutățește aprovizionarea țesuturilor cu oxigen, de aceea terapia de substituție cu preparate ce conțin fosfor trebuie începută în stadiile precoce ale tratamentului comei diabetice, o dată cu terapia cu potasiu. În acest scop poate fi utilizat preparatul complex – potasiu mono-sau bifosfat.

Restabilirea rezervelor de glucoză în organism constituie etapa finală a tratamentului comei diabetice. După cum s-a menționat anterior, la diminuarea glicemiei până la 11,1 – 13,9 mmol/l (200-250 mg%), concomitent cu micșorarea dozei de insulină, se recurge la perfuzia intravenoasă a soluției de glucoză de 5%. Ulterior, insulinoterapia este realizată numai în complex cu administrarea glucozei. Atâta timp cât glicemia rămâne mai mare de 10-11 mmol/l (180-200 mg%), la fiecare 100 ml soluție de glucoză de 5% se adăugă 2-3 U insulină, iar la o glicemie mai mică de 10 mmol/l

– nu mai mult de 1 U. Perfuzia soluției de glucoză de 5% se efectuează cu viteza de 500 ml / 4-6 ore. Regimul complex de terapie glucozoinulinică permite de a menține timp îndelungat concentrația stabilă a glucozei în sânge la nivelul 9-10 mmol/l (160-180 mg%).

În această fază a cetoacidozei diabetice se recomandă substituirea soluției de glucoză cu soluția Butlerov (NaCl 1,17 g; K₂ HPO₄ 0,87 g; 20 mmol/l; K 30 mmol/l; Cl 45 mmol/l; PO₄ 10 mmol/l; Mg 5 mmol/l). Soluția se perfuzează intravenos cu viteza 500 ml în 4 ore. Ingredienții ei favorizează concomitent restabilirea echilibrului energetic și celui electrolic.

În tratamentul complex al comei diabetice, o dată cu terapia patogenică se vor efectua măsuri îndreptate spre *lichidarea factorilor care au provocat decompensarea diabetului*, precum și a celor apăruiți în procesul decompensării, agravând-o. Se vor efectua: antibioticoterapia maladiilor infecțioase și inflamatorii acute; tratamentul șocului; în anemie, în hipoxie – oxigenoterapia și VAP dirijată. Oliguria servește drept indicație pentru administrarea intravenoasă a 50-100 mg *furosemid*. Dializa peritoneală sau hemodializa se efectuează bolnavilor cu comă hiperosmolară însoțită de insuficiență renală crescândă. În comele cu hiperosmolaritate se prescrie heparinoterapia de profilaxie: 5000 UA de *heparină* de 4 ori/zi, la început intravenos, apoi intramuscular, sub controlul indicilor de coagulare a sângelui.

Voma persistentă, care însoțește, de regulă, cetoacidoza diabetică, este periculoasă nu numai prin faptul că agravează perturbările hidrosaline, dar și prin pericolul aspirării vomismentelor. De aceea, la începutul tratamentului, pe lângă spălaturile gastrice, este preferabil de a se aplica transnazal sonda gastrică permanentă.

Complicații și efecte adverse ale terapiei

- Hipoglicemia se previne prin monitorizarea glicemiei fiecare oră, doze mici de insulină și începerea tratamentului cu glucoză când glicemia ajunge la 13,9 mmol/l;
- Hipopotasemia ($K \leq 3$ mmol/l) se monitorizează electrocardiografic (scăderea amplitudinii undei T, denivelarea segmentului ST, alungirea intervalului QT mascat, de regulă, de apariția undei U) și prin analiza potasemiei din oră în oră. Aceasta este cauzată de administrarea insuficientă de potasiu sau excesului de insulină și bicarbonat.
- Alcaloza metabolică se previne prin utilizarea bicarbonatului numai dacă pH-ul este mai mic de 7,10.

- Insuficiența cardiacă congestivă apare prin exces de lichide; se monitorizează diureza, dispneea, ralurile pulmonare, se măsoară presiunea venoasă centrală.
- Edemul cerebral, sugerat de cefalee intensă, bradicardie. Se poate trata cu dexametazonă și manitol; se evită prin insulinoterapie cu doze mici, prudență în administrarea soluțiilor de bicarbonat și a soluțiilor hipotonice la debutul tratamentului.
- Hipoxia cerebrală prin ventilație inadecvată și șoc; se recomandă reducerea administrării bicarbonatului, administrare de fosfați și oxigenoterapie.
- *Alte complicații:* accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, nefropatie acută tubulointerstițială, colaps prin deshidratare și acidoză intensă, tromboembolii, aspirația de conținut gastric care se previne prin sonda gastrică, infecții care sunt prevenite prin asepsia în timpul montării cateterului, sondaje urinare numai la nevoie.

Principiile fundamentale în *tratamentul comei hiperosmolare* sunt aceleași ca și pentru coma cetoacidotică. Întrucât în coma hiperosmolară lipsește acidoza, nu este nevoie de infuzia soluțiilor alcaline. Pentru a rehidrata organismul, în caz de hiperosmolaritate, se administrează soluție de clorură de sodiu de 0,45% sau 0,6%. Cantitatea totală de lichid administrată prin perfuzie intravenoasă este mai mare decât în cetoacidoză, deoarece deshidratarea organismului în coma hiperosmolară este mai pronunțată decât în coma diabetică. Se recomandă de administrat circa 8 l lichid/24 ore și numai unui număr redus de pacienți li se vor administra până la 10 l. Regimul administrării lichidului: în primele 2-3 ore de tratament circa 3 l de lichid, ulterior viteza infuziei se scade. Pe parcursul introducerii intravenoase a lichidului este necesar controlul tensiunii venoase centrale.

Insulinoterapia comei hiperosmolare se efectuează prin următoarele metode:

1. *Metoda tradițională* – utilizarea dozelor mari de insulină (actualmente această metodă aproape nu se folosește, întrucât prin complicațiile eventuale cedează metodei insulinoterapiei cu doze mici.) Pe fondul infuziei soluției de clorură de sodiu 0,45%, se administrează 25 U insulină intravenos și 25-30 U intramuscular (din cauza deshidratării exagerate, insulina din țesutul adipos subcutanat se absoarbe rău). Ulterior se administrează câte 25-30 U fiecare 2 ore sub controlul glicemiei. Când nivelul

glucozei în sânge scade până la 13,9 mmol/ (250 mg/100 ml), dozele de insulină se micșorează și se administrează peste 4 ore, iar în perfuzie intravenoasă se administrează soluție de glucoză de 5%. Se va ține cont de faptul că în coma hiperosmolară sensibilitatea organismului la insulină este mai mare decât în coma cetoacidotică. Pentru a preveni hipopotasemia, paralel cu infuzia soluției de clorură de sodiu, se va administra intravenos clorură de potasiu cu viteza de 20-30 mmol/oră.

1. Insulinoterapia cu doze mici de insulină și corectarea tulburărilor potasiului este asemănătoare cu cea din coma cetoacidotică. Heparinoterapia este indispensabilă. După faza acută, reintoarcerea la terapia anterioară cu hipoglicemizante orale la diabeticii de tip II este posibilă în funcție de evoluția bolii.

Prognosticul în coma hiperosmolară este cu mult mai nefavorabil decât în cea cetoacidotică. Indiferent de progresul considerabil în tratamentul comei hiperosmolare, letalitatea rămâne înaltă și constituie de la 15 până la 60% (în medie 35-40%).

Tratamentul comei lactoacidotice

Acidoza lactică este o urgență cu o mortalitate de aproape 50%. Tratamentul preventiv constă în neprescrierea biguanidelor în caz de contraindicații.

Tratamentul curativ vizează corectarea acidozei, combaterea șocului, hipoxiei. În cazul micșorării volumului de lichid circulant (hemoragie) și de hipotonie arterială, se va aplica transfuzia plasmei, sângelui și substituenților sanguini. În caz de șoc, se prescriu suplimentar agenți vasopresori, însă utilizarea catecolaminelor cu acest scop este contraindicată, acestea influențând acumularea lactatului în organism. Se va indica *izadrină* (*novodrina*, *izoproterenol*), care exercită acțiune inotropă pozitivă asupra inimii și acțiune vasodilatatoare asupra vaselor periferice.

Izadrina se administrează prin perfuzie intravenoasă în soluție de glucoză de 5%, reieșind din raționamentul 0,5-5 μg (0,0005-0,005 mg) pe minut. Poate fi folosită izadrina în comprimate a câte 0,005 g (se ține în cavitatea bucală până la dizolvarea deplină).

În asocierea lactoacidozei cu cetoacidoza diabetică, se efectuează insulinoterapia. În lactoacidoza pe fond de fenformină, insulinoterapia se asociază cu glucoză.

Se aplică terapia intensivă cu scopul corecției acidozei, folosind infuzie de bicarbonat de sodiu într-o cantitate de până la 2000-2300 mmol. Atunci când perfuzia îndelungată a bicarbonatului este contraindicată (insuficiență cardiovasculară), corecția acidozei se realizează cu ajutorul dializei peritoneale sau al hemodializei cu dializat alactic.

În acidoza extrem de pronunțată se recomandă administrarea intravenoasă în jet a 45 mmol de bicarbonat de sodiu (45-50 ml soluție de bicarbonat de 8,5%). Ulterior, în decursul primelor 3-4 ore, se vor utiliza până la 180 mmol bicarbonat. Pe parcursul perfuziei se va efectua controlul ECG, nivelului de potasiu, calciu în sânge și EAB, se va determina tensiunea venoasă centrală.

În insuficiența cardiovasculară sau în infarctul miocardic, când folosirea bicarbonatului este contraindicată, pentru combaterea acidozei se utilizează *trisamina* (*trioximetilaminometan*, *triolamină*, *tris-tampon*). Preparatul în cauză pătrunde în celulele organismului mai rapid decât bicarbonatul, având priorități comparativ cu ultimul, îndeosebi în primele ore de tratament al acidozei extrem de pronunțate, când pH-ul sanguin este sub 6,9. Trisamina scade concentrația ionilor de hidrogen și mărește rezerva alcalină a sângelui. Se administrează intravenos, sub formă de soluție de 3,66%, circa 500 ml soluție pe oră. Doza maximă a preparatului nu va depăși 1,5 g/kg corp pentru 24 ore.

Albastrul de metilen de asemenea leagă ionii de hidrogen, răpindu-i de la coenzima oxidată NADH și convertind-o pe aceasta în NAD, ceea ce se manifestă prin diminuarea formării lactatului și transformarea lui în piruvat. Se administrează intravenos, sub formă de soluție de 1% câte 1-5 mg/kg corp. Efectul se manifestă după 2-6 ore și persistă până la 14 ore.

Există date privind tratamentul reușit al lactoacidozei cu *dicloroacetat*, care activează piruvatdehidrogenaza intensificând astfel transformarea lactatului în piruvat.

Prognosticul în lactoacidoză este nefavorabil, mortalitatea atingând circa 70-80%.

În lactoacidoza indusă de administrarea fenforminei, letalitatea este mai mică (circa 40-50%).

Prognosticul depinde de gradul de manifestare al acidozei și de concentrația lactatului în sânge. Când conținutul acestuia este mai mare de 4 mmol/l, letalitatea crește până la 90-98%. Cu cât mai reușit și intensiv se efectuează alcalinizarea organismului, cu atât mai favorabil este prognosticul.

Prelegerea 16

GONADELE

Testiculul

Testiculul endocrin la adult reprezintă un organ ovoid cu dimensiunile de 3,5-5,5 x 2,0-3,0 cm. El exercită funcția endocrină prin secreția de androgeni și reproductivă prin spermatogeneză.

Funcția endocrină este asigurată de:

1. *Celulele Leydig* care produc hormoni sexuali:
 - androgeni: testosteron (T) și dihidrotestosteron (DHT);
 - cantități foarte reduse de 17- β -estradiol și progestageni;
 - celulele Leydig secretă și mici cantități de oxitocină, lipotropină, β -endorfină, angiotenzină și prostaglandine.
2. *Celulele Sertoli*, paralel cu spermatogeneză exercită și funcția de hormonogeneză, producând hormoni polipeptidici:
 - hormonul de inhibiție müleriană (MIH);
 - inhibinele A și B.

Biosinteza androgenilor presupune următoarele etape: colesterol \rightarrow 17-0H-pregnenolon \rightarrow 17-OH-progesteron \rightarrow androstendion \rightarrow testosteron. Controlul biosintezei este asigurat de hormonul luteinizant (LH). Testiculele produc zilnic circa 10-20 mg de T și în cantități mai reduse DHT, androsteron și androstendion.

Transportul plasmatic al hormonilor este asigurat în proporție de 98% de proteinele de transport (SHBG - *sex hormon binding globulin*, reprezentate de globuline - 44% și albumine - 54%) și doar 2% din total circulă în stare liberă. Sinteza proteinelor de transport este stimulată de hormonii tiroidieni și estrogeni, și inhibată de T.

Metabolismul testosteronului constă în transformarea lui la nivelul ficatului în 17-cetosteroizi urinari (androsteron și etiocolanolon), iar a DHT - în androstendiol și androstentriol.

La nivelul celulelor țintă, T acționează direct ori prin conversia în DHT (un metabolit cu mult mai activ) prin intermediul fermentului 5- α -reductaza. În unele țesuturi (ficat, creier, țesutul celuloadipos), T este

aromatizat în estradiol. La nivelul creierului estrogenii determină comportamentul sexual masculin. Din totalul de androgeni la bărbați, 2/3 le revin testiculelor și 1/3 – corticosuprarenalelor (prin dehidroepiandrosteron și androstendiol).

Acțiunile fiziologice ale androgenilor

Testosteronul separat, iar la unele etape ale funcției testiculare prin asociere cu DHT ori cu estradiolul, stimulează instalarea sexului neurohormonal masculin prin dezvoltarea ductelor Wolff și formarea organelor genitale interne, inhibiția definitivă a secreției ciclice a gonadoliberinei (RH-LH) și conservarea secreției tonice (lunile IV-VI prenatal), sexualizarea neuro-comportamentală a hipotalamusului, dezvoltarea completă a organelor genitale interne și externe (OGI și OGE), inițierea și menținerea spermatogenezei, stimularea libidoului și potenței.

Complexul dihidrotestosteron-receptor (DHT-R) reglează virilizarea prenatală a sinusului urogenital, organelor genitale externe la pubertate, stimulează creșterea pilozității androgen-dependente după modelul masculin și este responsabil pentru dezvoltarea și menținerea semnelor sexuale secundare pe tot parcursul vieții.

Testosteronul accelerează creșterea în înălțime la pubertate, dar pe măsura creșterii secreției spre finele pubertății favorizează osificarea cartilajelor de creștere. Testosteronul, de asemenea, stimulează dezvoltarea scheletului centurii scapulare, mușchilor pectorali și ai umărului, instalarea morfotipului masculin, favorizează eritropoieza. Asupra metabolismului proteic T are un efect anabolic puternic, stimulează retenția de azot în organism, inhibă catabolismul proteic. În ceea ce privește metabolismul lipidic, are un efect aterogen prin creșterea lipidelor microdisperse (LDL) și scăderea celor macrodisperse (HDL), intensifică utilizarea și distribuția țesutului adipos de tip android. Influența asupra metabolismului glucidic se manifestă prin sporirea acumulării glicogenului și ATP-ului în mușchi, iar a celui mineral – în favorizarea reținerii calciului în oase.

Controlul hipotalamo-hipofizar al secreției de androgeni testiculari

La bărbați este conservată numai funcția centrului cu secreție tonică a RH-LH din hipotalamusul medio-bazal, care constă în unde secretorii cu o anumită amplitudă și o durată de 8-16 minute, repetate la interval de 90-120 de minute.

Undele RH-LH (GnRH – gonadotropin realising hormon) stimulează producerea și eliberarea de LH din depozitul celulelor gonadotrope adenohipofizare, care la nivelul celulelor Leydig stimulează captarea colesterolului, activează fermentul 20-22 desmolaza, și, respectiv, sinteza de androgeni. Prin mecanismul feed-back, testosteronul inhibă secreția LH, iar prin acțiune la nivelul hipotalamusului inhibă eliberarea GnRH (după aromatizarea T în estradiol). T reduce amplitudinea și frecvența undelor pulsatile de secreție a GnRH, iar estradiolul reduce amplitudinea lor.

Controlul spermatogenezei

Eliberarea de GnRH, paralel cu LH-ul, stimulează producerea și eliberarea FSH-ului, necesar pentru inițierea spermatogenezei la pubertate și pentru dezvoltarea completă a spermatozoidelor pe parcursul vieții.

În cadrul sistemului hipofiză-tubi seminiferi, controlul feed-back este asigurat de inhibinele A și B, care au proprietatea de a inhiba secreția de FSH fără a afecta pe cea a LH. Celulele Sertoli dispun de o informare permanentă asupra cantității și intensității spermatogenezei, iar la obținerea efectului scontat secretă inhibine, care influențează negativ FSH-ul. Celulele Sertoli au calitatea de a aromatiza androgenii în estradiol care la fel inhibă secreția de FSH.

Hormonul FSH stimulează formarea receptorilor pentru LH în celulele Leydig, influențează producerea de androgeni (T și DHT), necesari pentru stimularea meiozei și menținerea spermatogenezei inițiate de FSH.

La nivelul celulelor Sertoli, FSH induce producția unei proteine de transport similare cu SHBG denumită ABP (androgen binding protein), care asigură transportarea T și DHT de la nivelul celulelor Leydig spre tubii seminiferi, unde androgenii ating concentrații mari necesare pentru spermatogeneză.

Hormonii gonadotropi (FSH și LH) acționează sinergic. Pentru obținerea efectului scontat, creșterea secreției uneia din gonadotropine necesită și un nivel bazal al secreției celeilalte, prin urmare lipsa secreției uneia din ele nu va permite acțiunea completă a altei gonadotropine.

Secreția testosteronului variază și manifestă ritmicitate sezonieră, lunară, nictemerală etc. Variațiile circadiene de secreție ale testosteronului se prezintă astfel:

- ◆ variațiile circorare datorită secreției pulsatile de Gn-LH;
- ◆ variațiile nictemerale reprezentate printr-un pic maximal între orele 5.00 și 9.00 și o scădere între orele 24.00 și 4.00;
- ◆ variații circanuale cu titru maxim în luna mai.

Explorarea funcției testiculelor

Se determină dezvoltarea scheletului, musculaturii caracteristice morfotipului masculin. Raportul segmentului biacromial față de cel bitrohanterian este mai mare decât unitatea, iar între anvergura brațelor și înălțime – 0,96; distanța vertex-pubis \geq pubis-sol. Penisul la naștere e de 3 cm, majorându-se lent până la 5-6 cm la 11-12 ani, și 8-10 cm în stare de flaciditate la adult. Dimensiunile testiculului adult sunt de 3,5-5,5 x 2-3 cm, dur-elastic, dureros la palpare. Scrotul este bine dezvoltat, hiperpigmentat, plicaturat. Norme absolute referitor la dimensiunile penisului și testiculelor nu există.

Se vor aprecia distribuția țesutului adipos, vocea, pilozitatea sexual dependentă.

Evaluarea paraclinică

- În cazul suspectării unei disgenezii gonadale se va determina cromatina sexuală, cariotipul.
- Prin metodele radio-imunologice se determină concentrația plasmatică a hormonilor: FSH, LH, T, DHEA (dehidroepiandrosteronul de origine corticosuprenală), estradiolul.
- Metaboliții androgenilor – 17-cetosteroizii.
- Laparoscopia, laparatomia (în cazul retenției abdominale a testiculelor).
- Biopsia testiculară.
- Vârsta osoasă.

- Spermatograma.
- Teste dinamice.

- A. Testul de stimulare cu LH-RH.** Prin testul de stimulare cu LH-RH se determină rezerva adenohipofizară de a produce LH și FSH. Se administrează LH-RH 100 μg i/v în bolus. Creșterea valorilor gonadotropinelor de 2-3 ori la un interval de 30 și 120 de minute de la administrare pledează în favoarea hipogonadismului de origine hipotalamică.
- B. Testul cu gonadotropină corionică.** Se administrează 4 zile (la pubertate 4000UI, la copil 100UI/kg, la adult 5000UI/m²). Secreția de testosteron crește în hipogonadismul central.
- C. Testul de stimulare cu clomifen (antiestrogen)** care stimulează eliberarea LH-RH. Se determină secreția de T, FSH și LH înainte și după 10 zile de administrare zilnică a 100 mg clomifen citrat. În normă, secreția acestor hormoni crește semnificativ, în hipogonadismele hipogonadotrope – fără modificări, în cele hipergonadotrope valorile FSH și LH cresc exagerat, T – nu se modifică.

Ovarele

Ovarele mature au dimensiunile de 2,5 x 2,0 x 1,0 cm și greutatea de 4-8 gr. Exerciță funcția de reproducere prin ovogeneză și producția de hormoni sexuali: estrogeni, progesteron și mici cantități de androgeni, de asemenea activina și inhibinele A și B.

Biosinteza estrogenilor are loc după „principiul celor două celule” prin aromatizarea androgenilor. Teaca internă conține receptori pentru LH și enzime pentru biosinteza androgenilor, care sunt preluați de teaca granuloasă, unde sunt receptori pentru FSH, și aromatizați în estradiol.

Transportul plasmatic este asigurat de SHBG, care cuplează în marea majoritate capitalul de estrogeni circulanți. În stare liberă circulă doar estrogeni 1,8%, progesteron 0,65% și androgeni 1,3%. Sinteza proteinelor de transport este stimulată de estrogeni și hormonii tiroidieni.

Estradiolul este convertit în estronă, apoi estriol la nivelul hepatic, eliminat cu urina. Progesteronul este convertit în pregnandiol și excretat de rinichi.

Acțiunile fiziologice ale estrogenilor și progesteronului

Estrogenii stimulează:

- creșterea miometrului și dezvoltarea receptorilor pentru oxitocină;
- peristaltismul trompelor;
- proliferarea stratului funcțional al endometrului, a vaselor și gonadelor;
- producția mucusului colului uterin;
- proliferarea și maturarea epiteliului vaginal;
- proliferarea stromei și ductelor mamare;
- instalarea caracterelor sexuale secundare la pubertate feminină și conservarea lor pe parcursul vieții;
- creșterea osoasă și închiderea cartilajelor de creștere.

Efectul metabolic al estrogenilor:

- stimulează sinteza multor enzime și proteine, în special a celor de transport;
- reduc toleranța la glucide;
- efect antiaterogen (reducerea LDL și colesterolului, creșterea HDL);
- reduc rata de resorbție osoasă;
- retenție de sodiu și apă;
- reduc temperatura bazală.

Acțiunea progesteronului:

- inhibă creșterea miometrului, reduce excitabilitatea;
- inhibă creșterea endometrului, reduce conținutul de apă, sare și mucusul cervical, favorizează exfolierea epiteliului vaginal;
- stimulează dezvoltarea glandulară, secreția și acumularea produșilor nutritivi, conferă endometrului aspect „secretor”;
- stimulează proliferarea acinilor glandulari;
- crește temperatura bazală;
- reduce toleranța la glucoză.

Androgenii sunt secretați de către stroma ovariană, însă cea mai mare parte este produsă de suprarenale. Acțiunea lor constă în instalarea pubertății, intensificarea proceselor anabolice, creșterea libidoului la femeia adultă. Sub aspect hormonal, organismele sunt ambigue.

Relaxina – produs al corpului galben, important în perioada nașterii (relaxează ligamentele bazinului și colul uterin).

Inhibina reduce FSH și potențează LH. *Activina* potențează acțiunea FSH, reduce LH (producția de androgeni).

Controlul hipotalamo-hipofizar al funcției ovariene

La femeie sunt păstrați ambii centri de secreție a Gn-RH formați încă în perioada prenatală. Centrul tonic secretă Gn-LH într-un ritm similar celui bărbătesc. Centrul secreției ciclice tutelează evoluția ciclului menstrual.

Reglarea hormonală a ciclului menstrual

Cu 1-2 zile până la finele ciclului menstrual și începutul unui nou ciclu ovarian, concentrația serică a estrogenilor este foarte redusă, declanșând prin mecanism feed-back negativ secreția de Gn-RH de la nivelul centrului tonic hipotalamic. Adenohipofiza reacționează prin secreția crescută de FSH și ceva mai redusă de LH. Dezvoltarea foliculului este în strictă dependență de FSH, dar necesită și secreție bazală de LH. Biosinteza estrogenilor foliculari are loc după „principiul celor două celule”: teaca internă prezintă receptori pentru LH care influențează acumularea colesterolului și biosinteza androgenilor, ultimii vor fi preluați de teaca granulosoasă, unde sunt amplasați receptorii pentru FSH, care prin activarea aromatazei îi va transforma în estradiol. Creșterea secreției FSH durează cel mult 5-7 zile, timp necesar pentru selectarea foliculului dominant, intensificarea sintezei estradiolului, care prin mecanismul feed-back va atenua secreția de FSH, și respectiv, dezvoltarea altor foliculi. Estrogenii stimulează la rândul lor formarea receptorilor și sporesc sensibilitatea lor față de gonadotropine.

În perioada preovulatorie creșterea exponențială a estrogenilor declanșează prin feed-back pozitiv descărcarea de Gn-RH urmată de eliberarea masivă de LH și simultan de FSH, care induc fenomenele caracteristice ovulației (ziua a 14-a).

După ovulație, FSH și LH cresc din nou stimulând producția de estrogeni și progesteron de către corpul galben. Atingând valori maxime la 7 zile după ovulație (ziua 21 de ciclu), prin feed-back negativ determină inhibiția FSH și LH. În cazul în care nu s-a produs fecundația, corpul galben involuiază, concentrațiile de estrogeni și progesteron se reduc și survine menstra.

Explorarea funcției ovariene

Explorarea funcției ovariene implică punerea în evidență a modificărilor ciclice suferite de receptorii genitali în cursul unui ciclu ovarian sub influența fluctuațiilor estrogenilor și progesteronului.

Testele de explorare:

- temperatura bazală,
- mucusul cervical;
- frotiuri vaginale;
- biopsia endometrului;
- ultrasonografia;
- laparoscopia;
- 17-CS urinari;
- determinarea concentrației plasmatice a FSH, LH, prolactinei, estradiolului, progesteronului, androgenilor (testosteron, DHEA) și a metaboliților urinari ai acestora (estrogeni urinari, 17-CS, pregnandioli).

Dozările hormonale vor fi efectuate în funcție de fazele ciclului menstrual (de regulă în faza foliculară – ziua 7-a și luteală – ziua 17-a).

Testele dinamice

1. *Testul la progesteron.* În caz de amenoree, se administrează 75mg progesteron i/m sau 10mg medroxiprogesteron timp de 5 zile. Testul este pozitiv (sângerare de intensitate direct proporțională cu gradul de impregnare cu estrogeni) în anovulația din boala polichistică ovariană și unele hiperprolactinemii.

2. *Testul la estroprogestative.* Administrarea unei asociații de estrogeni și progesteron timp de 21 zile este urmată de sângerare (endometrul este prezent) în deficitul estroprogesteronic. Testul este negativ în agneziile canalelor Muller.

3. *Testul la clomifen* (100 mg citrat de clomifen 5 zile). Testul determină ovulație documentată biochimic, clinic, ecografic în boala polichistică ovariană. Este negativ în afectările hipotalamo-hipofizare.

4. *Testul la Gn-RH* (100 μ gr) cu dozare de FSH/LH bazal, la 30 și 60 minute. Crește LH și FSH de cel puțin 2 ori. Testul este pozitiv în anomalii hipotalamice și negativ în cele hipofizare. În boala polichistică ovariană, LH crește exploziv, iar FSH nu se modifică.

5. În cazul suspectării unei disgenezii sexuale, se va determina cromatina sexuală, cariotipul, vârsta osoasă.

Sexualizarea organismului uman

În instalarea dimorfismului sexual se disting mai multe etape. Din momentul fecundației și până la sfârșitul lunii a V-a de dezvoltare intrauterină, într-o succesiune riguroasă, se formează: sexul genetic, sexul gonadic al tractului genital intern, al organelor genitale externe și al comportamentului sexual. Gonada incipientă sau progonada este comună pentru ambele sexe primele 6 săptămâni și este alcătuită din două straturi: cortical – viitorul ovar, și medular – viitorul testicul și parcurge perioada neutrală de dezvoltare. Instalarea sexului neuro-hormonal masculin începe din săptămâna a 7-a, când gonada parcurge perioada specifică de dezvoltare.

Sexul cromozomial este condiționat de prezența sau absența genei SRY (*sex region „Y”*), situată pe brațele scurte ale cromozomului „Y”. Sub influența SRY are loc dezvoltarea testiculului fetal, care prin secreția de testosteron operează dezvoltarea ductelor Wolff (precursorul organelor genitale masculine), iar prin hormonul antimullerian atrofiază ductele mulleriene din care se dezvoltă organele sexuale feminine. În lipsa genei SRY, cordoanele stratului medular se atrofiază, dezvoltându-se necondiționat cele din stratul cortical cu evoluție spre morfotipul feminin. Fiecare testicul masculinizează prin efect loco-regional organele genitale interne (OGI) de partea sa. Deci, masculinizarea OGI se operează în prezența competentă a testiculului fetal respectiv. Dezvoltarea OGI masculine începută către luna 2-a este terminată către sfârșitul lunii a 3-a. Până atunci organismul este bisexual, deoarece posedă și ducte masculine (Wolff), și ducte feminine (Muller).

Sexul neuro-hormonal masculin se definitivează în lunile IV-VI de dezvoltare intrauterină prin diferențierea organelor genitale externe (OGE), inhibiția definitivă a centrului ciclic de secreție a GnRH din aria preoptică și conservarea funcției centrului de secreție tonică din hipotalamusul medio-bazal (sexualizarea neuro-comportamentală).

La naștere, concentrația plasmatică a T la băieții nou-născuți echivalează cu cea a bărbaților adulți. Mecanismul feed-back hipotalamus-hipofiză-testicule, conservat din lunile IV-VI de dezvoltare intrauterină este păstrat pe parcursul primului an de viață, spre finele căruia este abandonat (se instalează „pauza hormonală”) și se reinstalează în ajunul pubertății, la 11-12 ani.

La fete funcționarea centrului de secreție tonică începe la 10-11 ani, iar de secreție ciclică la 12-14 ani, până atunci durează pauza hormonală.

Defectele sexualizării masculine prenatale sunt în strictă dependență de termenul și intensitatea acțiunii factorului patogenic, care oprește dezvoltarea sexuală în continuare.

În cazul absenței sau afectării genei SRY în săptămânile VI-VII de sarcină, la debutul instalării sexului masculin, în lipsa testiculului fetal și secreției de medularină (testosteron) pentru stimularea ductelor Wolff, și factorului antimuller pentru inhibarea ductelor Muller, dezvoltarea sexului parcurge necondiționat varianta nereușit feminină (al doilea cromozom „X” este strict necesar în gonadogeneză). Sexul gonozomal „XO”, alături de 44 autozomi permite viabilitatea produsului de concepție, dar fără structurarea gonadei. În schimb, formula cromozomială 44YO este neviabilă. Totodată, cromozomului X (în ambele sexe) îi revine rolul controlului sintezei proteinelor de transport citozolic pentru hormonii sexuali, inclusiv pentru testosteron, și este purtătoarea întregii informații pentru funcționarea organismelor de ambele sexe.

Tulburările organogenezei OGI apar numai la bărbați și în raport cu incompetența testiculului fetal, au aspect diferit:

- OGI feminine din ambele părți (testiculi incompetenți sau absenți);
- OGI de o parte masculine, controlateral feminine;
- OGI hermafrodite (coexistența de derivate wolffiene și mulleriene);
- OGI absente („testicul feminizant”).

Dezvoltarea OGE masculine din mugurii perineali și sinusul urogenital este în strictă dependență de hormonii androgeni. În absența lor (ca la femeia normală) direcționarea lor va decurge în sens feminin.

Dacă se secretă o cantitate de androgeni sub nivelul normal, masculinizarea OGE va fi incompletă, rezultând un amestec de elemente masculine cu cele feminine, o „intersexualitate” a OGE de grade variate.

Diferențierea sexuală în perioada intrauterină rămâne neperturbată în lipsa ovarelor, deoarece gonadele intacte sunt necesare doar pentru instalarea semnelor sexuale masculine.

Există trei tipuri de sex: *cromozomial* (XX ori XY), *gonadal* (prezența ovarelor ori testiculelor) și *psihosocial* (determinat de educația în familie și societate).

Pubertatea

Pubertatea este stadiul dezvoltării umane în care se produce maturizarea sexuală și achiziționarea fertilității prin instalarea la fete și reinstalarea la băieți a funcției axului hipotalamus-hipofiză-gonadă, și creșterea secreției hormonilor sexuali.

Axul hipotalamus-hipofiză-gonadă și fenomenele de feed-back sunt formate și funcționale încă din cursul vieții uterine destinat să reprime complet funcția acestuia. În timpul copilăriei, organismul dispune de un control strict al axului gonadic destinat să reprime complet funcția acestuia până în momentul în care organismul atinge un anumit nivel de maturare somatică. Acest mecanism, care funcționează independent de prezența gonadei, inclusiv la copiii agonadici, își exercită acțiunea prin intermediul inhibiției centrului hipotalamic care reprezintă generatorul secreției tonice de Gn-RH.

Declanșarea pubertății este anticipată de amplificarea funcției cortico-suprarenalelor, care pun la dispoziție o sursă de steroizi mențiți să sensibilizeze structurile implicate în determinismul pubertății.

La fete pubertatea începe sub influența secreției tonice de Gn-RH la vârsta de 11 ani și parcurge patru stadii succesive: *telarha*, *pubarha*, *adrenarha* și se încheie la 14-15 ani o dată cu instalarea ultimului stadiu – *menarha* prin funcționarea centrului de secreție ciclică a Gn-RH. Paralel se instalează fenotipul feminin prin repartitia stratului celulo-adipos etc. La fete se consideră repere de stadializare dezvoltarea sânilor (*telarha*) și gradul de dezvoltare a pilozității pubiene (*pubarha*). Primele menze pot fi neregulate, anovulatorii. Pe parcurs acestea devin regulate și pe la 16 ani, sub influența concentrației crescute de estrogeni, se închid zonele de creștere.

Evoluția pubertară a băieților debutează la 12 ani și se apreciază în raport cu dezvoltarea musculaturii, pilozității pubiene, instalarea fenotipului masculin, pilozității androgen dependente, spermatogenezei și închiderea zonelor de creștere la 17-18 ani.

Pubertatea avansată

În funcție de condițiile climaterice, factorul etnic, condițiile de viață, alimentație, la unii copii poate interveni pubertatea avansată, care se admite în limitele de 2-3 ani prematur (la fete după vârsta de 8 ani, la băieți după 9

ani). La fete cea mai frecventă stadiu pubertară avansată este telarha, dar pot fi prezente și celelalte. De regulă, dimensiunile sânilor nu evoluează rapid și nu depășesc 5 cm în diametru. La băieți mai devreme se măresc organele genitale și pilozitatea pubiană. Acești copii necesită o investigație pentru a exclude o patologie a gonadelor, un factor extragonadal, ori de origine centrală. În cazul excluderii unei atare patologii și evoluției lente a semnelor pubertății, acești copii nu necesită tratament, deoarece, pe parcurs natura le va aranja pe toate la locul lor. Unicul lor inconvenient este că vor rămâne hipostaturali din cauza osificării mai rapide a zonelor de creștere sub influența hormonilor sexuali.

Pubertatea precoce

Pubertatea precoce se caracterizează prin apariția oricărui semn de pubertate sau maturare sexuală completă la o vârstă prematură: pentru fete sub 8 ani, pentru băieți sub 9 ani.

Clasificarea:

1. Pubertatea precoce veritabilă, Gn-RH dependentă este determinată de activarea prematură a secreției tonice de gonadoliberină și declanșarea prematură a pubertății cu semne exclusiv izosexuale, caracteristice sexului cromozomial și gonadal.
2. Pseudopubertatea precoce este de origine Gn-RH independentă și este determinată prin alte mecanisme, fie o activare independentă a gonadei, sau de hormoni sexuali de proveniență extragonadală, fără activarea axului hipotalamus-hipofiză. Aceasta se împarte în:
 - pseudo-pubertate precoce izosexuală în concordanță cu sexul cromozomial și gonadal al individului;
 - heterosexuale – în sensul opus sexului (feminizarea la băieți și masculinizarea la fete).

Pubertatea precoce adevărată poate fi provocată de diferite tumori, traumatisme, maladii inflamatorii, defecte de dezvoltare a hipotalamusului, iradiere. Poate fi secundară hipotiroidiei congenitale netratate sau absenței tratamentului sindromului adreno-genital congenital. Falsa pubertate precoce izosexuală prin feminizare la fete este cauzată de chisturi ovariene secretante de estrogeni, tumori benigne și maligne (cu celule tecale sau granuloase), secretante de estrogeni la nivelul ovarului sau suprarenalei, la fel și de factorul iatrogen (estrogeni).

Falsa pubertate precoce izosexuală prin masculinizare la băieți este cauzată de sindromul adreno-genital (defect fermentativ de C-21-hidroxilaza, C-11-hidroxilaza), tumori secretante de gonadotropină corionică, tumori secretante de androgeni la nivelul suprarenal ori testicular.

Falsa pubertate heterosexuală prin virilizare la fete apare în sindromul adreno-genital congenital, tumorile ovariene sau suprarenale androgen-secretante, pot fi și de origine iatrogenă (expunere la androgeni).

Forma heterosexuală prin feminizare la băieți este prezentă în tumorile suprarenaliene ori testiculare secretante de estrogeni sau de origine iatrogenă.

Pubertatea precoce, indiferent de origine, determină avansul statural și de vârstă osoasă, care compromit talia finală prin fuziunea precoce a cartilajelor de creștere și perturbări emoționale rezultate din dezvoltarea caracterelor sexuale în absența unei maturizări somatice și intelectuale adecvate.

Anamneza cazurilor trebuie să fie detaliată, incluzând medicația eventuală (se va atrage atenția la anabolizantele de sinteză administrate copiilor).

Valorile FSH și LH corespunzătoare pubertății normale și răspunsul pozitiv la Gn-RH pledează în favoarea pubertății precoce veritabile gonadotrop-dependente, iar valorile scăzute - pentru cea falsă.

Eficiența tratamentului, după constatarea cauzei, depinde cât de timpuriu a fost diagnosticată afecțiunea.

În cauzele idiopatice terapia este reprezentată de analogii agoniști de GnRH.

Se poate folosi:

- *medroxiprogesteron* - progestativ de sinteză cu efect antigonadotrop;
- *androcure* (*cyproteronacetat*) cu acțiune de frânare a secreției hipofizare de gonadotropi și de blocare a 5- α -reductazei;
- *danol* (*danazol*) – efect antigonadotrop;
- *lupron* – agonist Gn-RH.

Pubertate întârziată

Despre pubertatea întârziată se vorbește atunci când dezvoltarea pubertății întârzie cu cel mult doi ani. Ea însoțește, de regulă, retardul fizic, și este cauzată de condițiile de viață, starea socială, economică și, în special, alimentația dezechilibrată, carența alimentelor proteice.

Pubertatea întârziată constituțională, familială, este determinată genetic și apare mai frecvent la băieți. Diagnosticul se bazează pe eliminarea cauzelor organice și prezența cazurilor similare în familie.

Se admite întârzierea vârstei osoase față de cea cronologică cu cel mult 2 ani, atunci când ele corespund, fiind foarte posibilă o cauză organică.

În examenul paraclinic se recurge la dozările hormonilor sexuali, gonadotropinelor, testul de stimulare cu Gn-RH, ultrasonografie.

Atunci când întârzierea dezvoltării nu depășește doi ani, acești copii sunt luați sub observație și se recomandă ameliorarea condițiilor de viață, alimentație echilibrată, sport.

În unele cazuri, în special în subponderabilitate, se recomandă anabolizantele de sinteză, și, selectiv, tratament cu gonadotropină corionică. La fete poate fi aplicat tratament cu estrogeni și eventual cu progestine, pentru scurtă durată.

Insuficiența gonadică

Tabloul clinic în insuficiența gonadică depinde de tipul gonadei, vârsta la care survine, intensitatea și determinismul insuficienței.

Ovarul participă activ la procesele de feminizare începând cu perioada pubertară asigurând menținerea feminității pe parcursul vieții.

Procesul de masculinizare este determinat de prezența testiculelor competente la toate etapele sexualizării postorhigenetice: masculinizarea ductelor interne, a organelor genitale externe, masculinizarea hormonală pubertară și menținerea comportamentului sexual masculin. După cum s-a menționat, factorul patogenetic în perioada prenatală va opri dezvoltarea în continuare a sexului masculin la momentul acțiunii sale: de la feminizare, indiferent de sexul genetic în primele 7-8 săptămâni, până la diferite grade de intersexualitate în continuare, pubertatea va fi absentă sau cu o masculinizare insuficientă, ori pierderea caracterelor de masculinizare în perioada postpubertară.

Întrucât rolul ovarului se limitează doar la feminizarea pubertară și postpubertară, insuficiența ovariană va afecta doar feminizarea acestor etape.

Intensitatea insuficienței gonadice depinde de gradul de afectare a gonadei (total - agonadism, sau parțial - hipogonadism), de sexul gonadei și de vârsta la care apare dereglarea. În ceea ce privește testiculul, anorhita intrauterină face imposibilă masculinizarea ductelor interne și/sau externe,

astfel că ele se dezvoltă după model feminin; în cea prepubertară anulează masculinizarea pubertară și în cea postpubertară determină involuția completă a caracterelor sexuale masculine.

Hipoorhizia intrauterină face ca organele genitale interne și/sau externe să se dezvolte ambisex, cea prepubertară induce masculinizare incompletă, iar în cea postpubertară – dispariția parțială a caracterelor specifice masculine.

Anovaria prepubertară anulează feminizarea pubertară, iar cea postpubertară determină involuția totală a caracterelor de feminizare. Hipoovaria prepubertară inițiază un proces de feminizare pubertar atenuat și incomplet, iar cea postpubertară – involuția parțială a feminizării dobândite.

Determinismul insuficienței gonadice constă în faptul că acestui sindrom i se pot asocia și alte semne, proprii cauzei care-l produc: tulburări genetice, hipotalamice, endocrine, tumorale, inflamatorii, etc.

Forma cea mai pură (cvasiexperimentală) a insuficienței gonadice o constituie sindromul de castrare.

Clasificarea hipogonadismului:

Hipogonadismul primar (hipergonadotrop):

1. Prepubertar:

- congenital;
- dobândit.

2. Postpubertar.

Hipogonadismul secundar (hipogonadotrop):

1. Hipofizar (secundar).

2. Hipotalamic (terțiar).

Etiopatogenia hipogonadismului

Cele mai frecvente cauze comune pentru ambele variante de hipogonadism primar congenital (feminin și masculin) sunt disgeneziile gonadice. Specific pentru forma feminină este faptul că în absența unuia din cromozomi gonada (ovarul) se dezvoltă, dar involuiază prenatal, transformându-se într-un rudiment fibros, fără foliculi (*streak* gonadă). Dintre cauzele comune pentru hipogonadismul masculin și feminin fac parte: infecțiile intrauterine (tricomonaza, gonoreea, luesul, tbc etc.), afecțiunile virotice, parotita epidemică, în special la băieți, traumatismele, tratamentul hormonal, radiația, factorul autoimun, dereglarea biosintezei hormonilor sexuali etc.

Pentru hipogonadismul masculin drept cauze mai sunt: sindromul Klinefelter, sindromul Turner varianta masculină, sindromul bărbaților XX, prezența SRY pe unul din brațele cromozomului X, sindromul de insensibilitate parțială la androgeni (sindromul Reifeinstein).

Hipogonadismul primar prepubertar dobândit poate fi cauzat de: traume, timori, afecțiuni virotice, agresie autoimună, castrație etc.: cea postpubertară – castrație, traume, tumori, agresie autoimună etc.

Hipogonadismul secundar și terțiar sunt cauzate de afecțiuni hipotalamice tumorale, traumatice, infiltrative, iradiere craniană, neuroinfecții, adenoame hipofizare, hemocromatoză, etc.

Patogenia hipogonadismului primar și de origine centrală este în funcție de tipul gonadei, vârsta la care apare și intensitatea afecțiunii.

Tabloul clinic

Pentru hipogonadismul primar prepubertar masculin, forma congenitală caracteristică poate fi intersexualitatea și/sau absența ori atenuarea pubertății, în funcție de vârstă. Cât privește varianta feminină, ținând cont de faptul că ovarul se afirmă funcțional abia în perioada prepubertară, depistarea se va face anume la adolescență prin lipsa sau atenuarea pubertății.

Specific pentru ambele variante este saltul statural pubertar exagerat (circa 1 cm pe lună) și instalarea proporțiilor constituționale eunucoidiene: talie înaltă, cap relativ mic, înfipt pe un gât lung subțire, umeri înguști, musculatură slab dezvoltată, brâu înalt, cutie toracică îngustă, scurtă, trunchi scurt și extremități exagerat de lungi. Această disproporție apare din cauza carenței ori lipsei totale de hormoni sexuali care în perioada pubertară stimulează avansul statural, iar pe măsura maturizării somatice și sexuale închid zonele de creștere, servind drept frână pentru acest proces.

În cazul lipsei tratamentului ori depistării întârziate, pubertatea nu se va instala nicicând, zonele de creștere vor rămâne încă mulți ani deschise, deși creșterea în continuare încetinește, ne mai vorbind de infertilitate și lipsa comportamentului sexual.

În hipogonadismul primar postpubertar constituția este proporțională, zonele de creștere închise, intervine doar involuția semnelor sexuale dobândite la pubertate.

Diagnosticul pozitiv se pune în baza datelor clinice (anamneză, date obiective) și paraclinice care vor fi în funcție de sexul genetic, tipul gonadei, cauza afecțiunii și vârsta la care apare.

Până la pubertate acest hipogonadism este normogonadotrop grație persistenței „pauzei hormonale” și la băieți și la fete (sistemul hipotalamo-hipofizar nu reacționează la nivelul scăzut al hormonilor sexuali periferici).

Din momentul debutului pubertății, când la fete se instalează pentru prima oară, iar la băieți se reinstalează secreția tonică a Gn-RH (funcționarea axului hipotalamus-hipofiză-gonadă), acest hipogonadism devine hipergonadotrop (FSH și LH crescuți) ca urmare a deficitului hormonilor sexuali plasmatici. Se va determina vârsta osoasă, radiografia șei turcești, examenul ecografic etc.

Diagnosticul diferențial se va efectua cu diferite variante de hipogonadism și suprastatura constituțională.

Tratamentul hipogonadismului primar feminin

Se aplică tratament substitutiv care urmărește ca obiective declanșarea pubertății și preîntâmpină instalarea proporțiilor eunocoidiene ale organismului.

Tratamentul se aplică de la vârsta de 11 – 12 ani și constă în administrarea de estrogeni conjugați 0,3 mg/zi 21 zile pe lună (*premarin*) sau *etinil-estradiol* 5μg /zi 21 zile pe lună. Doza de estrogeni se crește progresiv lent cu fiecare an (dozele exagerate pot accelera închiderea zonelor de creștere). La obținerea frotiului vaginal proliferativ și eventual a unor hemoragii ușoare de tip menstrual, de la vârsta de 13-15 ani la tratament se asociază progestinele de sinteză (*norcolut*) pe parcursul ultimelor 5-7 zile ale ciclului menstrual începând cu ziua a 15-17-a. În cazul când menza nu s-a produs, se face o pauză de 10 zile și tratamentul se repetă. Tratamentul ciclic hormonal se aplică în cazurile când se obține o dezvoltare cât de mică a uterului și apariția menstruelor, în rest se administrează exclusiv estrogeni (21 de zile cu pauză de 10 zile) până la vârsta de 35-40 ani (individual) când apare menopauza presupusă.

Tratamentul la vârsta oportună permite dezvoltarea fenotipului feminin, închiderea zonelor de creștere la momentul maturării staturale, fertilitatea fiind însă absentă.

În cazurile de hipogonadism primar cu hipostatură (sindromul Turner), se stimulează din copilărie creșterea cu hormon de creștere recombinat în doze de 0,14 UI/kg/zi, 6 zile pe săptămână, sau prin *oxandrolon*, singurul steroid anabolizant care stimulează creșterea fără a produce maturizarea rapidă a cartilajelor de creștere (0,0625 mg/kg/zi). Inducerea caracterelor sexuale secundare se va face după ce a fost obținută o înălțime convenabilă.

Tratamentul hipogonadismului primar masculin

Leziunile testiculare, indiferent de natura lor, primare sau secundare, sunt ireversibile, odată produse rămân definitive, ceea ce face tratamentul lor lipsit de sens.

Tratamentul eficace în exclusivitate în toate formele de insuficiență orhitică este substituția exogenă a hormonului lipsă a testosteronului. Scopul tratamentului este de a oferi organismului hormonul care îi lipsește și pe care nu-l mai poate sintetiza.

Tratamentul cu testosteron nu poate corecta tulburările de organogeneză sexuală, tulburările embriono-fetale rămânând ireversibile. În caz de intersexualitate se apreciază capacitatea testiculelor, (prezența, volumul și consistența lor), și a penisului, la fel premisele continuării educației pe varianta sexului neuro-hormonal masculin. De regulă, prioritate se acordă sexului feminin, corecția fiind efectuată până la vârsta de doi ani prin castrație și o eventuală corecție plastică. Prin administrarea testosteronului se urmărește doar sexualizarea hormonală (dezvoltarea pilozității masculine, penisului, îngroșarea vocii, dezvoltarea musculaturii, stimularea apetitului sexual etc).

Administrarea testosteronului se face doar la vârsta considerată ca pubertate întârziată (15-17 ani). În cazul când avansul statural este exagerat, organele genitale externe sunt slab dezvoltate și există pericolul instalării eunucoidismului, acest tratament în doze mai mici va fi început ceva mai devreme. Începerea tratamentului în perioada prepubertară este inoportun, nefiziologic, și poate determina închiderea precoce a cartilajelor de creștere.

Fiind vorba de un tratament pe tot parcursul vieții se preferă preparatele cu resorbție lentă al căror ritm de administrare este de o dată la 2-4 săptămâni (*omnandren, sustenon* etc).

Cantitatea de testosteron administrat trebuie să se apropie de valoarea testosteronului secretat de testiculul bărbatului adult normal – 10-25 mg/zi și variază în raport cu intensitatea insuficienței (doza lunară 200-300 mg).

Subiecții care manifestă o agresivitate marcată necesită un tratament bine controlat, pentru a se evita accentuarea agresivității și a tulburărilor de comportament. Infertilitatea este definitivă, fără soluție terapeutică.

Disgeneziile gonadice

Sindromul Klinefelter

Disgenezia canalelor seminale este cea mai cunoscută formă de hipogonadism hipergonadotrop prepubertar determinat de o anomalie cromozomială cu unul sau mai mulți cromozomi suplimentari „X”. Incidența este de 1/400 de nou-născuți.

Cariotipul prezintă modificări caracteristice: formula clasică este de 47XXY, dar există multiple variante de mozaicisme: 46XY/47XXY; mai rar 45XO/47XXY; 48XXX; 49XXXXY. În perioada embrionară, dezvoltarea testiculelor și organelor genitale masculine este normală, grație prezenței cromozomului „Y”, dar în perioada pubertară intervin modificări degenerative în testicule (hialinizarea pereților canalelor seminale, atrofia celulelor Sertoli, spermatogeneza insuficientă, până la azoospermie) cu o secreție insuficientă de testosteron și creșterea nivelului de gonadotropine.

Semnele de masculinizare nu apar la pubertate, și chiar de apar, sunt tardive și incomplete. Morfotipul sexual cel mai frecvent îmbracă forma eunucoïdă sau hipoandrică, dar mai poate fi ginoïdă ori macroskelă.

Paniculul adipos are distribuție feminoidă, musculatura slab dezvoltată, vocea neformată. Ginecomastia este frecventă, dar nu obligatorie, apare la pubertate, sau după, de obicei bilaterală. Aspectul genital prezintă disociația peno-orhitică: penisul normal dezvoltat, iar testiculele sunt mici, dure și insensibile. Dezvoltarea psiho-intelectuală este deficitară: școlarizare greoaie, adesea sunt lăudăroși. Infertilitatea este cvasi-constantă, libidoul deficitar, potența scăzută.

Există tendința de asociere cu tiroidita autoimună, intoleranța la glucoză, varice.

Date de laborator: FSH foarte crescut, LH crescut sau normal, testosteronul la limita inferioară a normalului, azoospermie, cromatina sexuală pozitivă, rareori – negativă.

Tratamentul parcurge varianta masculină substitutivă.

Sindromul Turner este o disgenezie genetică determinată de non-disjunția cromozomilor sexuali în procesul de meioză la părinți, cu cariotipul cel mai frecvent 45XO, cu absența cromatinei sexuale, dar examenul citogenetic pune în evidență și mozaicisme: 45XO/46XX; 45XO/47XXX; 45XO/46XX/47XXX etc. Cel mai frecvent se întâlnește varianta femini-

nă, rareori cea masculină (intersexualitate) cu mozaicismul 45XO/46XY. În varianta feminină, absența genelor din brațul scurt al cromozomului X determină și mențin viabilitatea ovarului, dar gonada involuează prenatal, transformându-se într-un rudiment fibros, fără foliculi (*streak gonadă*). Varianta clasică 45XO a sindromului se caracterizează prin hipostatură, amenoree primară, absența caracterelor sexuale secundare, infantilism genital și sindrom plurimalformativ.

Anomaliile somatice includ: ptoza palpebrală, “gura de pește”, bolta palatină adâncă, urechi jos implantate, gât surt, “palmat”, “pterigium coli”, inserția joasă a părului pe ceafă, “în trident”, torace cu aspect “de scut” larg, mameloanele hipoplazice și îndepărtate, *cubitus valgus*, nevi pigmențați multipli, etc.

Anomaliile viscerale afectează cordul (coarctare de aortă, malformații ale cordului stâng), rinichi în potcoavă, episoade frecvente de otită în copilărie soldate cu hipoacuzie de percepție. Nu apare puseul de creștere prepubertar.

Organele genitale externe și interne sunt hipoplazice, glandele mamare nu se dezvoltă, amenoree primară, pilozitate pubiană redusă. Examenul paraclinic pune în evidență nivelul scăzut de estrogeni și crescut de FSH și LH, cromatina sexuală frecvent negativă, rareori, în caz de mozaicism – pozitivă. Tratamentul va parcurge varianta hipogonadismului primar hipergonadotrop feminin.

În varianta masculină a sindromului Turner se apreciază în ce măsură sunt dezvoltate organele genitale externe, prezența, volumul și consistența testiculelor, cu alte cuvinte premisele dezvoltării în continuare pe varianta sexului masculin. Ținând cont de intersexualitate și lipsa ori incapacitatea testiculelor, mai binevenită este corecția sexului și tratamentul substitutiv conform variantei feminine a hipogonadismului.

Testicul feminizant. Sindroamele de insensibilitate la androgeni reprezintă un grup de afecțiuni genetice caracterizate prin absența totală sau parțială a sensibilității receptorilor periferici la androgeni. Toate sindroamele de insensibilitate la androgeni, independent de fenotip, se caracterizează prin prezența testiculelor, absența derivatelor mulleriene (ovare, uter, vaginul se termină în „fund de sac”), datorită hormonului antimuller testicular, valori normale sau crescute ale testosteronului, valori mari ale LH, valori mari sau normale ale FSH.

Sindromul Morris, insensibilitatea completă la androgeni (feminizarea testiculară completă), se caracterizează la naștere prin fenotip feminin fără ambiguități. La pubertate, testosteronul testicular nu este activ ca urmare a absenței complete a receptorului specific, în timp ce receptorul estrogenic este funcțional și permite estradiolului să producă feminizarea completă cu dezvoltarea sânilor, dar cu absența pilozității sexual dependente („sindromul femeilor fără păr”) și amenoree primară. Diagnosticul se stabilește prin investigații citogenetice (cariotip 46XY) la un caz suspectat pe baze clinice.

Conduita tratamentului presupune lăsarea testiculului „in situ” (la nivelul canalului inghinal, intraabdominal sau ectopic) până la încheierea feminizării (18 ani), după care se practică rezecția gonadei, care prezintă un risc sporit de malignizare. Subiectul este supus ulterior unui tratament de substituție cu hormoni sexoizi pe varianta hipogonadismului feminin.

În cazul *sindromului Reifeinstein*, insensibilitatea parțială la androgeni, se apreciază posibilitatea continuării dezvoltării sexului neuro-hormonal masculin, care este puțin probabil prin intersexualitatea sa, și se preferă corecția sexului pe varianta feminină cu tratamentul ulterior respectiv.

Hermafroditismul. După mitologia greacă, Hermafrodit (androgenul) este fiul lui Hermes și al Afroditei de care s-a îndrăgostit nimfa Salmacis. Fiind respinsă, ea a reușit să contopească trupul său cu trupul celui iubit într-unul singur.

Există hermafroditism veritabil și fals. Patogenia hermafroditismului veritabil este puțin elucidată, la bază pare a fi nondisjuncția cromozomilor sexuali în procesul de meioză la părinți. Dezvoltarea concomitentă, dar incompletă a semnelor sexuale masculine și feminine, este determinată de mozaicismul 46XX/46XY.

Fenotipul în perioada pubertară mai frecvent îmbracă aspect feminin, pot să apară menstrre. Organele sexuale masculine prezintă aspect diferit: penis subdezvoltat și vagin cu deschidere separată în perineu, penis cu hipospadie, cu scrot, uneori și un testicul coborât, gonadele cu diferit aspect: ovotestis, ori într-o parte testicul în alta ovar, localizate în canalul inghinal sau intraabdominal etc. Psihicul și comportamentul sexual depind de educația sexuală (psiho-socială).

Tratamentul constă în aprecierea priorității dezvoltării sexuale masculine sau feminine, acordându-se prioritate sexului feminin pe varianta hipogonadismului feminin, de dorit până la vârsta de 2 ani.

Sindromul triplu-X. Afecțiune rar întâlnită (1:700-800 fete nou-născute), frecventă la pacientele cu psihoză și oligofrenie, determinată de cariotipul 47XXX prin nondisjuncția cromozomilor sexuali în procesul de meioză la părinți. Mai frecvent este întâlnită în nașterile după 45 de ani.

Tabloul clinic este redus, fenotip feminin. Malformațiile somatice se întâlnesc rar. Pubertatul este normal, rar – retardat. Gonadele funcționale, bine sexualizate, tulburări menstruale la 25% din cazuri, nasc – 30%. Coeficientul de inteligență este sub 50, dar poate fi și cvasinormal. Profilul hormonal este normal, uneori LH și FSH crescuți, estrogenii scăzuți.

Tratamentul ciclic hormonal se aplică doar în insuficiența ovariană.

Sindromul „dublu mascul”. Este o disgenezie orhitică determinată de o anomalie cromozomială, și anume: prezența unui cromozom „Y” supranumerar. Formula cromozomială este variată: 47XYY sau mozaicism – 46XY/47XYY.

Simptomatologia clinică este necaracteristică. Majoritatea purtătorilor unei atare anomalii sunt normali. Unii însă prezintă talie înaltă dar armonioasă proporțională, uneori dismorfii scheletice (cranio-faciale, ale coloanei vertebrale sau membrelor), sexualizare deficitară și note ginoide în ceea ce privește topografia țesutului adipos, prezența ginecomastiei, sterilitate.

Uneori la acești pacienți se constată tulburări comportamentale (impulsivitate, agresivitate, tendință de a comite infracțiuni, delictive etc). Nu în zadar cineva spunea că surplusul de cromozomi „Y” este direct proporțional cu gradul de tâmpenie.

În cazurile cu tulburări de sexualizare, testiculele prezintă leziuni ale epiteliului germinativ cu blocarea spermatogenezei.

Tratamentul cu androgeni se va face doar în cazurile de insuficiență testiculară.

Disgenezia gonadală 46XY. A fost descrisă de *G. Swyer* în 1955 sub denumirea de pseudohermafroditism masculin.

Pacienții prezintă fenotip feminin, talie normală sau ușor majorată, dezvoltare insuficientă a semnelor sexuale secundare și amenoree primară, care se asociază cu infantilism sexual hipergonadotrop. Pentru acest sindrom este caracteristic nivelul scăzut de hormoni sexuali în sânge și un nivel plasmatic elevat de gonadotropine.

Cariotipul este 46XY, iar în cadrul cromozomului „Y” lipsește gena SR^{”Y”}, responsabilă pentru dezvoltarea testiculelor și respectiv, a se-

xului neuro-hormonal masculin. Testiculele sunt prezentate sub formă de „*steak gonade*” (conglomerat de țesut conjunctiv), și vor fi extirpate (riscul malignizării).

Acești pacienți vor fi educați și tratați conform hipogonadismului primar feminin.

Hipogonadisme hipogonadotrope

Sindromul olfacto-genital (Kallman de Morsier). Incidența sindromului este de 1/10000 de nou-născuți de sex masculin, iar la cel feminin este foarte redusă. Se caracterizează prin hipogonadism hipogonadotrop prepubertar determinat de deficitul secreției hipotalamice de Gn-RH și se asociază cu anosmie sau hipoosmie. Este determinat de defectul unei gene (Kal) situate pe brațul scurt al cromozomului X, ceea ce determină migrarea neuronilor secretanți de Gn-RH de la nivelul epiteliului olfactiv unde se formează, la nivelul hipotalamusului. Anosmia rezultă din hipoplazia bulbilor olfactivi.

Aspectul clinic: pubertatea nu apare și subiectul dezvoltă habitus eunucoid cu talie înaltă, membre superioare și inferioare lungi, centura scapulară slab dezvoltată, centura pelviană largă, ginecomastie. Organele genitale externe: penis infantil, testicule mici, moi, insensibile, pilozitatea sexuală lipsește. Vocea păstrează un timbru înalt. Azoospermia este constantă, comportamentul sexual nu este exprimat. Se pot asocia malformații cardiace, renale, defecte palatine, convulsii etc.

Date paraclinice: testosteronul, FSH, LH sunt scăzuți; testul cu Gn-RH pozitiv. Olfactometria - deficit olfactiv.

• **Sindromul Prader – Labhart – Willi** - afecțiune genetică caracterizată prin hipogonadism, obezitate, hipostatură, hipotonie și deficit intelectual.

• **Sindromul Lawrence – Moon – Biedl** este determinat genetic și se caracterizează prin: hipogonadism, obezitate, retinită pigmentară, poli-dactilie. Ambele sindroame nu necesită neapărat tratament din motivele deficitului intelectual.

• **Sindromul Pasqwalini** (sindromul eunucilor fertili) - deficit de LH cu insuficiență testosteronică și FSH relativ suficient pentru spermatogeneză. Se caracterizează prin habitus eunucoid, ginecomastie și spermatogeneză păstrată.

Tratamentul hipogonadismului hipogonadotrop

În cazurile reversibile poate fi aplicat tratamentul cu gonadotropine pe o perioadă de scurtă durată. În cazurile ireversibile este benefic tratamentul substitutiv cu testosteron. În perioada prepubertară se aplică tratamentul cu anabolizante de sinteză cu scopul de a obține maturarea staturală. În perioada pubertară, când semnele sexuale secundare întârzie cu 1-2 ani, iar în ce privește creșterea în înălțime s-a produs maximal posibil pentru această vârstă, se recomandă tratament cu gonadotropină corionică (cure a câte 1000 – 1500 UI i/m de două ori pe săptămână, 10-15 injecții), care pot fi repetate la interval de 3-4 luni. În lipsa efectului scontat, pacienții vor fi trecuți la tratament substitutiv corespunzător sexului.

În hipogonadismul hipogonadotrop postpubertar feminin (*sindromul Sheen, boala Simonds, anorexia nervoasă*) se face tratament ciclic hormonal, în formele masculine – substitutiv cu testosteron.

Criptorhidia

Criptorhidia este termenul care desemnează lipsa testiculelor în scrot. Ea se clasifică în:

1. Criptorhidie veritabilă

- retenție: a) inghinală; b) abdominală;
- ectopie (perineală, pubiană, peniformă, femurală, inghinală superficială etc).

2. Criptorhidie falsă.

Criptorhidia poate fi uni- și bilaterală, o afecțiune de sine stătătoare, ori simptom al unui șir întreg de afecțiuni, de cele mai dese ori a disgeneziilor gonadale.

Frecvența criptorhidiei variază de la 0,18% până la 2,6%. Coborârea testiculelor din locul lor de formare – zona lombară – în scrot are loc în cursul dezvoltării embrio-fetale și este terminată la naștere în 94,5% din cazuri, în rest, majoritatea se rezolvă la pubertate. Din momentul formării și până la naștere, testiculul este extrem de activ prin cele două elemente secretorii ale sale, care îi favorizează coborârea: testosteronul și inhibina. La coborârea testiculului participă activ și axul hipotalamus-hipofiză prin secreția tonică de Gn-RH și respectiv de gonadotropine.

Criptorhidia este cauzată de deficitul factorilor hormonal activi, la fel și de factori fizici, chimici, infecțioși, teratogeni, care separat, ori împreună conduc la formarea testiculului incompetent, disgenezia țesutului conjunctiv și formarea bridelor pe traiectul canalelor inghinale sau îngustărilor orificiilor. Sediul criptorhidiei este în majoritatea cazurilor în canalul inghinal (62,76%), intraabdominal (8,08%), prescrotal (23,81%) și în poziție ectopică (în circa 10, 93%).

Criptorhidia falsă este destul de frecventă (50% din cazuri de copii). La mici agresiuni, frig, emoții etc., testiculele fug în zona orificiului superficial al canalului inghinal („testicul retractil”), revenind la poziția normală în condiții favorabile („testicul în ascensor”).

Pentru a determina sediul criptorhidiei, examinarea se face în condiții de confort (temperatură optimă, câștigarea încrederii pacientului, manevre lipsite de agresivitate), în poziție culcat și în picioare. În caz de eșec repetat, se recurge la o explorare laparoscopică sau chirurgicală.

Examenul paraclinic presupune: ecografia, tomografia computerizată a zonei unde este posibilă criptorhidia sau ectopia, investigarea cromatinei sexuale și a cariotipului, dozării hormonale (LH, FSH, testosteronul), biopsia testiculară, radiografia șeii turcești.

Criptorhidiile mecanice constituie doar 3% din total. În 80-90% din cazuri acestea sunt unilaterale.

Tratamentul cu gonadotropină se aplică în cazurile când se suspectă o implicare hipotalamo-hipofizară (FSH și LH scăzuți) și în criptorhidia cu sediul prescrotal (testiculele „glisante”).

În criptorhidia mecanică se aplică tratament chirurgical. Vârsta optimă este până la 2 ani. Testiculul nu suportă căldura (temperatura în scrot este cu 2-2,5°C mai joasă față de temperatura corpului) și cu cât mai mult întârzie coborârea, cu atât mai mult crește riscul infertilității, la 12 ani acesta constituind 90-100%. Tratamentul cu gonadotropine în forma mecanică este contraindicat prin riscul apariției fenomenelor induse (congestia și necrotizarea testiculului).

Nu se aplică tratament cu gonadotropine în disgeneziile orbitice.

Andromastia

Poate fi un fenomen fiziologic la bărbați: în perioada pubertară, de scurtă durată, dureroasă, și după andropauză.

Andromastia patologică apare indiferent de vârstă, nu se remite spontan, și se consideră a fi consecința dereglării echilibrului androgeni/estrogeni în favoarea estrogenilor. Raportul poate fi modificat fie prin hipoandrogenie, fie prin hiperestrogenie. Există andromastie veritabilă, cu țesut parenchimatous, prezentă în disgeneziile gonadice, dar și în dereglarea funcției ficatului etc. Se tratează cauza provocatoare. Andromastia falsă este prezentă în obezitate și nu cere tratament specific, limitându-se la dietoterapie și scăderea ponderală.

Hirsutismul

Termenul de hirsutism desemnează creșterea excesivă a părului terminal, care se extinde pe ariile de distribuție caracteristice sexului masculin. Noțiunea de hipertrihoză caracterizează o creștere puțin mai exagerată a firelor mici de păr și poate fi de origine ereditară sau etnică (femeile de naționalitate caucaziană, bulgară, găgăuză, româncele brunete etc.).

În etiologia hirsutismului pot fi implicate mai multe cauze:

- *Hiperproducție de androgeni:*
 - a. De origine suprarenaliană: sindromul adreno-genital, sindromul și boala Cushing, tumori suprarenale androgensecretante.
 - b. De origine ovariană: sindromul ovarului polichistic, tumori ovariene androgensecretante.
- *Hirsutismul prin receptivitate crescută la androgeni* (conținut crescut de 5- α -reductază).
- *Aport exogen de androgeni.*

Sindromul ovarului polichistic (SOP)

Este o formă de intersexualitate tardivă, pubertară sau postpubertară care însumează clinic: sindromul de androgenizare, sindromul de insuficiență ovariană și sindromul psiho-comportamental.

Sub aspect fiziopatologic, există mai multe ipoteze, cea mai aproape de adevăr este existența anomaliilor controlului hipotalamic de Gn-RH. Pu-

seurile ample și frecvente de Gn-RH stimulează producția de LH hipofizar, dar nu și pe cea de FSH. Drept urmare, excesul de LH crește acumularea de colesterol și biosinteza androgenilor la nivelul tecii interne, iar nivelul redus de FSH nu permite aromatizarea lor integrală în teaca granuloasă, maturarea foliculară, ovulația, formarea corpului galben și secreția de progesteron. Creșterea nivelului de androgeni și dereglarea ritmului puseurilor de Gn-RH duc la atrezia foliculului și transformarea lui în chist. Nivelul crescut de androgeni realizează hirsutismul, acneea, seboreea, reduce sinteza proteinelor de transport pentru hormonii sexuali și prin consecință amplifică fracția liberă a testosteronului plasmatic. La nivelul țesutului adipos sunt aromatizați în estrogeni, excesul cărora stimulează adipocitiții, implicând obezitatea, care determină insulinorezistența și hiperinsulinismul.

Date clinice: amenoree secundară sau spaniomenoree, infertilitate anovulatorie primară, hirsutism, acnee, seboree, obezitate. Hipertrofia clitoridiană și îngroșarea vocii prezintă o excepție.

Sindromul psiho-comportamental poate avea un dublu aspect: tulburări de tip neuro-depresiv ori agresivitate, combativitate, creșterea inițiativei, etc. Datorită excesului de estrogeni de conversiune, boala se poate complica cu neoplazii estrogen-dependente: fibromatoza uterină, mastoze, carcinom de endometru etc.

Tratamentul constă în reducerea masei corporale. Pentru restabilirea fertilității se pot aplica inductori de ovulație (*citrat de clomifen, gonadotropină corionică*). În lipsa eficienței tratamentului cu inductori de ovulație, se poate efectua „rezeția cuneiformă” a ovarului sau electrocauterizarea laparoscopică a chisturilor.

Pentru restabilirea menstrelor se aplică contraceptive orale minidozate, de preferat cele care conțin ca progestativ acetatul de ciproteron (*Diane 35*). În contraindicații pentru utilizarea contraceptivelor minidozate, se poate apela la un progestativ de sinteză (10 zile începând cu ziua a 17-a a ciclului).

Menopauza

Este o noțiune biologică care caracterizează procesele fiziologice de îmbătrânire ale organismului și poate fi considerată instalată după 6-12 luni de amenoree.

Vârsta la care survine menopauza prezintă variații între 40-50 de ani. Menopauza precoce apare sub 40 de ani și este cauzată de ovariectomie, iradiere, procese autoimune, capital folicular redus. Menopauza este întotdeauna precedată de o perioadă variabilă – premenopauză, în care survine un declin progresiv al răspunsului ovarian la gonadotropine, cu fiziopatologie și aspect clinic specific (reducerea volumului ovarului, zonei corticale, dispariția foliculilor etc.). Celulele hilului ovarian, care secretă androgeni, se pot hiperplazia, determinând sindroame de virilizare.

Pe măsura reducerii capitalului folicular și scăderii receptivității lor la stimularea cu gonadotropine, scade producția de estrogeni și inhibine și crește compensator secreția de FSH și apoi a LH. Maturarea foliculară este insuficientă pentru a permite declanșarea ovulației. Ciclurile anovulatorii se asociază cu faza luteală scurtă, deficit de progesteron și tahimenoree. Premenopauza se asociază de asemenea cu incidența crescută a fibromatozei uterine și a mastopatiei.

Estrogenii determină scăderea temperaturii bazale prin acțiune asupra centrului termic din hipotalamus. Prin urmare, deficitul de estrogeni pare a fi responsabil de manifestările vasomotorii, de „bufeurile de căldură”: *creșterea temperaturii bazale, vasodilatație periferică și transpirații, care sunt anihilate prin administrarea de estrogeni. Par a avea importanță și excesul de gonadotropi și Gn-RH.* Estrogenii mențin masa osoasă în parametrii normali, după menopauză ea scade anual cu circa 3% și este determinată de osteoporoză.

După menopauză organismul feminin mai rămâne asigurat cu estrogeni, dar și cu androgeni pe contul corticosuprarenalelor până la perioada adenopauzei care se va instala cu 10-15 ani mai târziu. Crește raportul androgeni/estrogeni prin scăderea ultimilor.

Manifestările clinice

Bufeurile de căldură apar la 75% dintre femei, au o durată variabilă de la 2-3 minute până la 15-20 minute, și o frecvență de 5-10 ori și mai mult pe parcursul a 24 de ore. Se manifestă predominant noaptea, și se asociază cu insomniile.

Atrofia tractului genital și celui urinar inferior se manifestă prin subțierea epitelului vaginal, reducerea secreției de mucus, deficit de lubrifiere vaginală. Se instalează vaginita atrofică cu paretezii locale și dispareunie. Frecvent survin cistitele și incontinența urinară de efort.

Pilozitatea pubiană se reduce, în schimb poate să apară hirsutismul. Simptomele generale sunt frecvente: cefalee, reducerea apetitului, uneori creșterea lui și apariția supraponderiei, tulburări digestive, dificultăți respiratorii, dureri articulare și lombare.

Manifestările psiho-afective sunt frecvente: insomnii, anxietate, iritabilitate, depresie, neuroze, fobii. Aceste tulburări au un determinism plurifactorial: conștientizarea dispariției potențialului reproductiv și îmbătrânirea, declin în carieră, singurătatea, dificultăți în relațiile cu partenerul, afecțiuni cronice severe etc.

Bufeurile rare și de scurtă durată nu deranjează starea psihică a femeii. Atunci când durata și frecvența lor crește semnificativ, asociindu-se cu palpitații, modificări psiho-afective pronunțate, se instalează așa-numita neuroză climacterică. Dezvoltarea acesteea depinde în mare măsură de modul în care a fost pregătită femeia pentru această etapă a vieții.

Tratamentul constă, în primul rând, în informatizare, echilibrarea modului de viață, psihoterapie, fizioterapie, balneoterapie și, eventual, tranchilizante. Tratamentul cu estrogeni, ori estrogen-progestative este indicat doar în hiperlipidemii cu avansarea rapidă a aterosclerozei, în neuroza climacterică, și în caz de osteoporoză.

În primii ani după menopauză, când rezervele ovariene sunt păstrate și mai pot apărea menstrele, se aplică tratamentul ciclic hormonal. În epuizarea totală a ovarelor (nu se produc menstrele) se administrează microdoze de estrogeni, fie în pastile 21 zile în lună, fie sub formă de pastile. Tratamentul va fi aplicat în colaborare cu medicul ginecolog.

Andropauza

Climacteriul masculin reprezintă etapa de involuție fiziologică sexuală ce desparte perioada de maturitate de cea a senescenței. Inactivarea morfologică și funcțională a gonadelor cu anularea gametogenezei și suspendarea hormonogenezei, are loc treptat, uneori timp de decenii, rareori brusc, motiv pentru care unii autori neagă andropauza.

Etiopatogenia andropauzei este determinată de restructurarea interrelațiilor neuroendocrine ale axului hipotalamus-hipofiză-gonadă cu declinul funcției testiculare, care caracterizează procesele fiziologice de îmbătrânire ale organismului.

Tabloul clinic al andropauzei, care debutează în jurul vârstei de 55-60 ani, este anunțat de:

- **Manifestări neurovegetative:** valuri de căldură de intensitate moderată, tahicardie, oscilații tensionale, transpirații, cefalee, insomnie etc.

- **Manifestări psiho-intelectuale:** melancolie și depresie, anxietate, stare de panică, scăderea randamentului intelectual de o intensitate variată, etc.

Andropauza este dominată de o serie de modificări: răirea pilozității sexuale, hipotonia penisului, diminuarea reflexelor cremasteriene, scăderea masei și tonusului muscular, tulburări de dinamică sexuală.

În majoritatea cazurilor, **tabloul clinic** al andropauzei rămâne practic neobservat și are o intensitate mult mai redusă față de climacteriul feminin, fiind manifestat doar prin scăderea potenței sexuale.

Nu există o dată precisă a declinului potenței sexuale. Ea poate fi influențată de starea socială, economică, civilă, educație, atitudinea partenerului etc. Tulburările se instalează de obicei lent, rareori brusc, alteori alternează cu reveniri spontane și constau în ejaculare precoce, stoparea bruscă a erecției, eșecuri repetate, diminuarea libidoului și cantității de ejaculat etc.

Frecvența raporturilor sexuale scade progresiv – erecțiile sunt prezente la 2/3 din bărbații în vârstă de 65 de ani și la 1/2 din cei în vârstă de 75 de ani.

Semiologia de laborator: valoarea testosteronului plasmatic scade progresiv, la 30 de ani este cu 50% mai mică decât la 20 de ani, iar după 60 de ani cu 50% mai mică față de cea de la 30 de ani. Gonadotropinele cresc mai discret decât la femeie.

Până la aplicarea unui tratament substitutiv, este necesar de a diferenția andropauza de impotența de origine neurogenă, care poate fi prezentă și la vârstnici. Aceasta este cauzată cel mai frecvent de atitudinea partenerii, care la vârsta respectivă mai pierde câte ceva din farmecele de odinioară, iar profilaxia constă în raporturile familiale sănătoase.

Prelegerea 17

OBEZITATEA

Definiție. Obezitatea prezintă depășirea greutateii ideale a corpului pe contul creșterii cu peste 10% a țesutului adipos.

Frecvența obezității este de 20 - 40% din populație, preponderent femeile trecute de 40 ani, în special cele de culoare. Suferă de obezitate și cca 10% dintre copii.

Etiopatogenia

Din punct de vedere etiopatogenic, obezitatea este consecința aportului alimentar excesiv cu hipertonia sistemelor anabolizante și, ca urmare, hiperplazia-hipertrofia celulelor adipoase.

Factorul alimentar este dominant în cca 70% din cazurile de obezitate, fiind generată de aportul alimentar excesiv, în special, de glucide ușor asimilabile, grăsimi, alcool, aport alimentar crescut în orele serii, urmat de depunerea trigliceridelor în adipocite și obezitate.

Vârsta. Apariția mai frecventă la vârsta de peste 40 ani se explică prin scăderea activității glandelor endocrine, a fermenților, metabolismelor, proceselor de oxidare în organe și țesuturi. În majoritatea cazurilor, greutatea ideală este atinsă către vârsta de 25 - 30 ani și trebuie menținută pentru tot restul vieții.

Frecvența crescută la femei, inclusiv și la o vârstă mai tânără, este generată de labilitatea pronunțată a glandelor endocrine, în special, a gonadelor. Acest risc crește în perioadele de restructurare hormonală (pubertate, sarcină, avort, lactație, climacteriu). Mai frecvent suferă bucătarii și subiecții care practică servicii cu mod de activitate sedentar și cheltuieli energetice reduse.

Activitatea fizică scăzută, modul sedentar de viață sunt factori importanți care duc la instalarea și progresarea obezității printre sănătoși și bolnavii cu hipodinamie impusă, ținând cont de faptul că obezitatea este, în mare măsură, manifestarea dezechilibrului dintre aportul crescut de calorii și cheltuielile reduse.

Factorul ereditar și genetic determină obezitatea la cca 70% din copiii cu părinți obezi, pe când în familiile unde părinții sunt normoponderali suferă de obezitate cca 10% de copii. Mutația genei obezității crește secreția hormonului leptina, care determină ingerarea crescută de alimente, reducerea cheltuielilor energetice, obezitate și infertilitate.

Factorul muscular poate explica instalarea obezității la predominarea în organismul obez a fibrelor musculare rapide – consumatoare de glucide, dar nu a fibrelor musculare lente – consumatoare de lipide.

Factorul peptidic poate influența durata alimentării, preferințele și volumul alimentelor ingerate. Excesul ponderal poate fi determinat de predominarea secreției peptidelor care cresc apetitul (opiacee, realising factor a STH, noradrenalină etc.), asupra celor care inhibă apetitul (colecistochinina, corticotrop-realisig factor, dopamină, serotonină).

Factorul hipotalamic induce obezitatea prin scăderea activității nucleelor ventro-mediale (“centrul saturației”) care induce hipertonusul nucleelor dorso-laterale (“centrul foamei”) cu generarea senzației de foame, ingestie, hiperglicemie și obezitate, nesensizate de centrul ventromedial afectat, permițând repetarea lanțului modificărilor enumerate și creșterea obezității.

Factorul neuro-vegetativ condiționează predominarea tonusului parasimpatic al sistemului nervos vegetativ asupra celui simpatic, stimulând astfel secreția de β -endorfină, care crește eliberarea insulinei, apetitul și instalarea obezității.

Factorul endocrin poate genera obezitate prin insuficiența secreției de hormoni lipolitici: ACTH, TSH, hormoni tiroidieni, STH, adrenalină, noradrenalină, glucagon, hormoni gonadali, favorizând depozitarea glicogenului în ficat, blocarea lipolizei cu predominarea liposintezei.

Clasificarea formelor de obezitate

Formele etiopatogenice (D. Șurâghin, O. Veazițki)

I. Obezitate primară:

1. *Alimentar-constituțională* determinată de supraalimentație, hipodinamic, cu părinți obezi în cca 70% de cazuri. Tratamentul scade evident greutatea și tensiunea arterială.

2. *Neuro-endocrină:*

- hipotalamo-hipofizară cu afectarea hipotalamusului, somnolență, bulimie, polidipsie, tulburări sexuale și obezitate relativ rezistentă la tratament;
- sindrom (distrofie) adiposo-genital întâlnit preponderent la copii, în special, la băieți și caracterizat de obezitate cu retardare sexuală.

II. **Obezitate secundară(simptomatică):**

1. *Cerebrală* – rezultanta neuroinfecției, tumorilor, traumatismului craniocerebral.

2. *Endocrină* – hipotiroidiană, hipoovariană, climacterică, suprarenală.

Gradele de manifestare a obezității:

Gradul I – surplus de masă corporală față de cea ideală 10 – 29%;

Gradul II – surplus 30 – 49%;

Gradul III – surplus 50 – 99%;

Gradul IV – surplus peste 100%.

Greutatea ideală se poate calcula după:

Formula Brok: $P = T - 100$ (valabilă pentru înălțimea 155 – 170 cm).

Formula Breitman: $P = T \times 0,7 - 50$ (în unele publicații se recomandă limita inferioară – 15% pentru femei și 10% pentru bărbați), unde P – greutatea corpului în kg, T – înălțimea exprimată în cm.

Indicele masei corporale (IMC) = Greutatea reală / Înălțimea la patrat (m) / MC = kg/(m²).

La persoanele practic sănătoase = 20 - 25. La obezitate – crește peste 30.

În raport cu distribuția țesutului adipos:

1. *Uniformă.*

2. *Segmentară:*

- *androidă* – cu predominare în partea superioară a corpului;
- *ginoidă* – cu predominare în partea inferioară a corpului.

Sub aspectul consistenței:

- *fermă (dură);*

- *elastică;*

- *flască (moale).*

Sub aspectul evoluției:

- *dinamică (progresantă);*

- *statică (stabilă).*

Sub aspectul morbidității:

- *simplă* (fără modificări secundare);
- *complicată* (cu modificări metabolice, endocrine, cardiovasculare, pulmonare).

Tabloul clinic

Acuze: creșterea masei corporale, dispnee, dureri precordiale, palpitații cardiace, apetit crescut, slăbiciune generală, apatie, somnolență, scăderea memoriei, transpirații, tremor, cefalee, vertij, greață, scăderea potenței sexuale, dereglări menstruale, dureri abdominale, constipații, uscăciune în gură, sete exagerată, dureri în articulații, mușchi, radiculare, edeme etc.

Inspecția generală

În majoritatea cazurilor, surplusul adipos este repartizat uniform, dar o dată cu progresarea bolii, predomină depunerile în regiunea trunchiului și a bazinului.

În forma hipoovariană, distribuția paniculului adipos predomină în regiunea bazinului și a coapselor.

Tegumentele uneori sunt hiperemiate, cu desen capilar lărgit, transpirate, seboreice, cu pastozitate, eczemă, piodermie, furunculoză, hernii abdominale.

Mușchii uneori sunt hipotrofiați.

Sistemul osteoarticular se afectează în majoritatea cazurilor cu formare de osteoartroză, osteodistrofia articulațiilor mari ale membrelor, coloanei vertebrale (osteochondroză, osteoporoză, spondiloză deformantă).

Modificările pulmonare se manifestă prin insuficiență respiratorie, determinată de diafragma ridicată din cauza presiunii abdominale crescute. Scade amplitudinea mișcărilor respiratorii, excursia pulmonară, volumul pulmonar respirator și de rezervă ceea ce generează dispnee, insuficiență respiratorie și cardiacă. Se înregistrează predispunerea la bronșite și pneumonii ca urmare a stazei în circuitul mic și respirației superficiale.

Sindromul Pikwik include obezitate de gradele III – IV, dispnee pronunțată, permanentă, în special în timpul somnului, deseori cu sforăit, cianoză, somnolență, uneori foarte pronunțată cu pierderi de conștiință, căderea și traumatizarea bolnavului (hipoxia creierului), convulsii, hipertrofie atrio-ventriculară dreaptă.

Tulburările cardio-vasculare sunt înregistrate de 3 ori mai des decât la normoponderali și includ:

- tendința spre bradicardie, rareori tahicardie compensatorie;
- șocul apexian slăbit sau neapreciabil;
- limite cardiace dilatate cu orizontalizarea inimii;
- zgomote cardiace surde;
- ateroscleroză generală cu risc sporit de instalare a bolii ischemice a cordului, angor pectoral, cardioscleroză, infarct miocardic, ictus cerebral, hemoftalm etc.;
- hipertensiune arterială frecventă;
- insuficiență cardiovasculară (dispnee, cianoză, edeme etc.).

Modificări digestive:

- dilatarea și coborârea stomacului, uneori gastrite, ulcere;
- mărirea ficatului ca urmare a infiltrației grăsoase și a stazei biliare;
- colecistite, inclusiv calculoase, colangite de stază;
- pancreatite acute și cronice;
- colite cronice, generate de scăderea motoricii, stază venoasă, microfloră persistentă.

Tulburări renale:

- scăderea funcției secretorii și excretorii a rinichilor;
- predispunerea la pielonefrită, calculi renali, cistită, uretrită.

Modificări neurologice:

- cefalee permanentă, inclusiv și la normalizarea tensiunii arteriale;
- somnolență, rareori insomnie;
- scăderea capacității de concentrare a atenției și memoriei;
- deseori mialgii, neuralgii, neurite;
- sindrom hipotalamic secundar obezității cu bulimie, polidipsie, hipertensiune arterială și intracraniană, tulburări de metabolism glucidic, verjeturi etc.

Tulburările endocrine posibile:

- scăderea activității somatotrope, tirotrope, prolactinice;
- creșterea activității corticotrope cu hiperkorticism;
- iepuizarea rezervelor tiroidiene cu hiperplazie tiroidiană și hipotiroidie;
- creșterea efectului anti-diuretic cu hiperaldosteronism secundar;
- creșterea secreției de insulină, insulinorezistență, iepuizarea celulelor β -insulare cu declanșarea diabetului zaharat;

- hiperparatiroidism cu creșterea Ca seric și formare de concremente în organele cavitare (vezicula biliară, rinichi etc.);
- tulburări de menză cu scăderea ovulației, sterilitate, avorturi spontane;
- diminuarea libidoului și a potenței sexuale.

Diagnosticul de laborator

- crește nivelul seric de colesterol, β -lipoproteide, acizi grași liberi, acid uric, glucoză, Na, fibrinogen precum și cel al coagulării;
- scade heparina, proteina sumară pe contul albuminei, fibrinoliză;
- crește deseori nivelul seric de ACTH, LH, ADH, aldosteron, insulină în obezitatea de gradele III – IV;
- scade uneori nivelul seric de STH, TSH, prolactină, hormoni tiroidieni, în special, în obezitatea de gradele III – IV;
- proteinurie, microhematurie (stază în rinichi), uneori scăderea excreției de adrenalină și dopamină;
- scăderea metabolismului bazal și captarea iodului de către tiroidă.

Diagnosticul diferențial se va face cu următoarele afecțiuni și sindroame:

Boala și sindromul Cushing caracterizate de obezitatea fetiții, gâtului, toracelui, abdomenului, în asociere cu membre subțiate. Tegumentele cu nuanță marmorie, modificări distrofice, hirsutism, verjeturi. Cortizolul seric crescut, ACTH crescut (în boala Cushing) sau scăzut (în sindromul Cushing). Uneori se depistează adenom hipofizar, hiperplazie sau tumoare suprarenală.

Sindromul adipozo-genital însoțit de obezitate ginoidă cu depunerea adipozității în partea inferioară a corpului, abdomen, pubis, fese, coapse în asociere cu hipoplazia gonadelor. Se diagnostichează mai frecvent la vârsta de 8 – 14 ani, în special la băieți.

Hipotiroidia primară include obezitate uniformă cu pastozitate, piele uscată, descuamată, pal-gâlbuie, rece, somnolență, vorbire îngreuiată, răgușire, bradicardie, TSH crescut, hormoni tiroidieni scăzuți.

Hiperinsulinismul este caracterizat de obezitate uniformă, accese de hipoglicemie cu tremor, senzație de foame, transpirație, cefalee, iritabilitate, diplopie, slăbiciune, nivel seric scăzut al glucozei.

Hipogonadismul primar prezintă obezitate ginoidă la subiectul cu tip constituțional eunuoid (talie înaltă, membre inferioare lungi, trunchi relativ scurt) în asociere cu gonade și semne sexuale secundare slab dezvoltate.

Se înregistrează scăderea secreției de testosteron, azospermie, nivel seric crescut de FSH și LH.

Sindromul hipotalamic poate include și obezitatea ginoidă instalată rapid (în câteva luni), cu bulimie, polidipsie, semne neurologice posttraumatice, postinfecțioase (comotii cerebrale, gripă, meningită, encefalită).

Tratamentul

Obiective și principii de realizare

Regimul alimentar este principalul obiectiv al terapiei obezității de aceea el trebuie acceptat și respectat toată viața.

Se recomandă respectarea obligatorie a următoarelor principii:

- **Alimentație** subcalorică (dieta Nr.8 Pevzner) cu caloraj recomandat în funcție de masa ideală și cheltuielile energetice zilnice. În condiții de repaus fizic și psihic (zile de odihnă, tratament în staționar), e nevoie de aport alimentar de 20 – 25 calorii/kg corp/zi. Lucrul fizic și intelectual cere 25 – 40 calorii/kg corp/zi;
- **Ingerarea** alimentelor permise fiecare 3 ore (5 ori/zi), la oră fixă, între 7.00 și 19.00 cu repartizarea proporțională a kaloriilor în funcție de cheltuielile energetice;
- **Excluderea din rația alimentară** a dulciurilor, condimentelor, alcoolului, cărnii grase, prăjiturilor, afumăturilor, produselor sărate.
- **Limitarea** făinoaselor (pâine, paste făinoase, cartofi, orez, fasole uscată etc.), grăsimilor de origine animală, unor fructe (struguri, banane, căpșune, zmeură, nuci, harbuji), sării de bucătărie.
- **Alimentație** vegetal-proteică diversă: carne slabă, fără piele, fiartă, brânzeturi slabe și desărate, lapte, lapte bătut, chefir degresat, iaurt, ou fiert, tare peste o zi, mămăligă, hrișcă, legume (varză, conopidă, dovlecei, spanac, fasole și mază verde), tomate, ardei, castraveți, sfeclă, morcov, fructe nedulci.
- **Interzicerea** dietelor lipsite de un suport medical care produc un puternic dezechilibru metabolic (cure strict vegetariene, sau numai cu chefir, cu carne, cu orez, cu brânză etc.).
- **Respectarea** unui anumit raport al principalelor nutrimente în rația alimentară: proteine – 30%; glucide – 50%; lipide – 20%. La 1 kg corp masă ideală/zi se recomandă: proteine – 2gr; glucide – 3,5 gr; lipide – 1,5 gr.
- **Lichid** se poate consuma 1 – 3 litri/zi (apă fiartă, alcalină, fără gaz, chefir etc.) la senzațiile de sete și foame.

Valoarea calorică a alimentelor (100 g)

Denumirea produsului alimentar	Calorii	Proteine	Glucide	Lipide
Făină de grâu	320	10	75	1
Făină de porumb	350	10	72	2
Fasole sau mazare	350	22	50	2
Cartofi	90	2	20	-
Paste făinoase, orez crud	360	8	80	-
Carne sau pește fără grăsimi	160	20	1	8
Carne sau pește cu grăsimi	230	22	1	14
Ouă	150	14	1	11
Lapte	80	4	5	3
Smântână degresată	220	4	3	20
Brânză de vaci	160	18	4	12
Brânză de oi	360	26	3	24
Iaurt	90	1	1	8
Urdă	140	18	6	4
Ulei	900	1	1	90
Unt	850	2	2	85
Untură	950	2	2	95
Margarină	800	2	2	80
Salam fiert sau crenvuști	320	17	1	27
Salam uscat	450	20	2	40
Fructe crude(mere, gutuie etc.)	50	1	13	-
Legume verzi(varză, pepeni etc.)	20	1	5	-
Morcov, sfeclă roșie	50	1	9	1
Ceapă	50	2	3	1
Roșii	30	2	5	-
Ciuperci proaspete	40	4	6	-
Mazare conservată	80	4	10	-
Nuci uscate	680	20	15	60
Sirop	290	1	70	-
Compot	110	-	27	-
Frișcă	300	2	1	35
Cacao	420	20	40	20
Gem	100	1	8	-
Zahăr	400	-	100	-
Miere de albine	340	1	80	-
Halva	550	13	48	32
Biscuiți	340	9	74	10
Ciocolată	550	6	55	40
Înghețată	190	3	17	12
Vin	70	-	-	-
Rachiu	80	-	-	-
Bere	30	-	-	-

Alimentele și lichidul se consumă calde (nici reci, nici fierbinți), evitând astfel reținerea și absorbția îndelungată și excesivă a bolului alimentar și instalarea tulburărilor gastrointestinale;

- Obținerea scăderii masei corporale cu 0,5 – 1% / săptămânal. Pe parcursul primelor săptămâni slăbirea se obține mai ușor datorată pierderii surplusului de lichid din organism.
- La slăbirea în exces (cu peste 1,5% / săptămânal) se permite extinderea treptată a regimului alimentar pe contul glucidelor și a lipidelor (pâine, unt, zahăr etc.) până la normalizarea tempoului de pierdere în greutate.
- În cazul slăbirii neînsemnate la o alimentație zilnică cu cca 20 calorii/kg corp masă ideală, cu alimente permise, se recomandă efort fizic dozat (gimnastică, alergări, jocuri sportive), iar în lipsa eficienței – tratament medicamentos.

Eliminarea surplusului de apă se realizează cu atenție, deoarece regimul alimentar al bolnavului, fiind hiposodat, provoacă riscul pierderii exagerate de Na prin diuretice și hiperaldosteronism secundar.

Pentru a evita pierderea de K, H, NH₄, se administrează *spironolactona* (*verospiron, uracton*) 50 – 100 mg/zi, sau *triampur* 1 – 2 tablete/zi.

În edeme pronunțate, poate fi administrat *furosemid* (*lazix*) 40 - 80 mg/zi, asociat cu preparate de K (*panangină, asparcam, KCl sau orotat de potasiu*) zilnic câteva zile, apoi peste 1 – 2 – 3 zile, cu anulare treptată în 10 zile.

Scăderea hipertensiunii intracraniene se obține prin administrarea intravenoasă a soluției de *sulfat de magneziu* de 25% câte 5 – 10 ml sau în alternare peste o zi cu *eufilină* de 2,4% câte 5 – 10 ml, asociate tratamentului cu diureticele menționate.

Combaterea senzației de foame și diminuarea absorbției gastrointestinale se face prin alimentarea frecventă la ore fixe (7.00, 10.00, 13.00, 16.00, 19.00) cu alimente permise.

Produc senzația de plinitudine prin creșterea volumului și neutralizarea acidității, produsele bogate în celuloză și mucilagii – *polifepan*, câte 1 lingură de pulbere (rumeguș de conuri de brad, pin) cu o oră înainte de masă, sau *normoponderol*, pulbere vegetale cu efect laxativ, câte 3 – 4 comprimate/zi, *anorex* sau *carrigan* administrate 2 săptămâni pe lună.

Senzația de sațietate poate crește și la administrarea substanțelor amfetaminice – *anorexigene* (*fepranon, dezopimom, tironac*), care acționează la nivelul centrilor hipotalamici cu efecte dopaminice și serotoninice. Se administrează 2 – 3 ori/zi cu 30 min înaintea meselor. *Mirapront* se admini-

strează câte 15 mg după dejun; *teronac* (Mazindol), câte 10 mg de 3 ori/zi; *fenfluramina* (*preludiu, isolipan, mirapront*), câte 20 mg 2 – 3 ori/zi.

Anorexigenele se administrează intermitent, 15 zile/lună, numai în eficiența regimului alimentar, efortului fizic și a terapiei recomandate timp de peste 3 luni. Se vor utiliza cu prudență, deoarece provoacă iritabilitate, stări depresive, aritmii, insomnii, dependență, hipertensiune arterială.

Atenuarea excitabilității pancreatice se obține prin alimentație la oră fixă cu excluderea dulciurilor, grăsimilor. În unele clinici se utilizează:

- *Biguanidele* (*metformina, siofor, glucobai, glucofaj* etc.) pentru a proteja pancreasul prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei, care se administrează în timpul mesei, sub controlul glicemiei;
- *Alcaloizi de Belladonă* (*bergonal, bellataminal* etc.) administrați câte 1 – 2 comprimate/zi, înaintea meselor principale, diminuează excitabilitatea sistemului nervos simpatic, reducând secreția gastrică și pancreatică.

Stimularea lipolizei se face cu efort fizic dozat în obezitatea de gradele I și II. În obezitatea de gradele III sau IV efortul fizic este contraindicat, ținând cont de suprasolicitarea sistemelor osteoarticular, cardiovascular și a. *Adiposina*, extract din hipofiza vitelor mari cornute, este recomandată de către unii autori, câte 50 mg de 2 ori/zi, intermitent, 15 zile. *Metionina, vitaminele grupa B* manifestă efect lipolitic.

Accelerarea metabolismului bazal și a altor procese metabolice, în special la hipotiroidieni, pot fi obținute la administrarea cu prudență a hormonilor tiroidieni timp de 2 – 3 luni, intermitent, sub controlul contracțiilor cardiace și a tensiunii arteriale.

- *L – tiroxină*, 50 – 100 mg/zi;
- *Triiodtironină*, 25 – 50 mg/zi;
- *Tireocomb* sau *tireotom* câte 1 pastilă cu 30 minute înaintea dejunului.

Anihilarea hipogonadismului include administrarea *androgenilor* (*metiltestosteron, testosteron propionat, sustanon – 250*) pentru bărbați; a *estrogenilor* (*foliculină, sinestrol, microfolină*) și a *progestinelor* (*norcolut, progesteron*) pentru femei. Copiilor de vârstă prepubertară și pubertară li se va recomanda *gonadotropină corionică*.

Medicația enumerată poartă un caracter secundar și este folosită mai ales pentru efectul ei sugestiv, uneori ușurând eforturile pacientului, dar singura metodă eficientă în terapia obezității este respectarea regimului alimentar.

Obținerea efectului terapeutic deplin depinde în principal de conștiința, voința și insistența bolnavului.

NEOPLAZIILE ENDOCRINE MULTIPLE (NEM)

NEM prezintă o grupă de boli endocrine care asociază două sau mai multe tumori și/sau hiperplazii ale glandelor endocrine.

Caracteristicile comune ale NEM:

- modificări multiple endocrine și metabolice;
- simptome determinate de tulburările secreției unuia sau a mai multor hormoni;
- majoritatea tumorilor sunt maligne, de geneză neuroectodermală;
- deseori apar displazii în alte organe și țesuturi;
- cazurile sporadice, uneori și cele familiale, sunt determinate de defec-te genetice moștenite autozom-dominant.

Etiopatogenie

Sindroamele NEM se transmit autozom-dominant. În cca 50% de cazuri apar sporadic, ca urmare a mutațiilor noi în celulele gonadale sau somatice.

Mecanisme patogenice

1. NEM sunt determinate de mutațiile din celulele sistemului APUD a crestei neurale (*H. Pearse*, 1966).
2. NEM au geneză multiplă, deoarece deseori pot fi generate și de endoderm, mezenchim.
3. Mutațiile vizează celulele dintr-o glandă endocrină, iar modificările asociate sunt secundare, determinate de hipersecreția tumorii primare.

Particularitățile patogenei

- în glanda endocrină, de regulă, sunt câteva focare tumorale sau hiperplazii;
- debutează NEM cu hiperplazie, care trece în tumoare benignă, apoi malignă, de aceea boala evoluează lent, manifestându-se deseori la vârsta de 35-40 de ani.

NEM tip I (*sindromul Wermer*) sunt determinate de modificări genetice ale cromozomului 11 cu scădere a sintezei proteinei de proliferare a crestei neurale, menina, producând hiperplazie (sau fără aceasta), urmată de tumoare.

Include următoarele patologii:

1. Hiperparatiroidie primară, prezentă în peste 90% din cazuri, care apare la vârste mai timpurii și afectează mai multe glande paratiroide.
2. Tumori hipofizare, prezente în cca 60% de cazuri, mai frecvent nesecretoarii, care generează hipopituitarism. Mai rar se întâlnesc tumori secretante de prolactină, STH, ACTH, determinate uneori, de somatoliberina ectopică din țesutul APUD al pancreasului, suprarenalelor etc.
3. Tumori ale diferitelor celule insulare pancreatice, prezente în cca 60% de cazuri, multiple. Mai des se întâlnesc:
 - insulinomul, manifestat clinic prin hipoglicemie;
 - glucagonomul, cu hiperglicemie, eritem migrator, necrotizant;
 - gastrinomul, manifestat prin sindromul *Zolinger-Ellison* cu bulbi-tă ulceroasă și alte modificări gastrointestinale;
 - vipomul, manifestat prin diaree apoasă, hipokaliemie, hipoclorhidrie, acidoză metabolică, hipersecreție de polipeptid pancreatic (PP) fără modificări clinice.
4. Tumori sau hiperplazii suprarenale, prezente în cca 40% de cazuri, de regulă nesecretoarii, depistate întâmplător.
5. Tumori tiroidiene, prezente în cca 20% de cazuri, rareori tiroidită sau gușă toxică.
6. Alte tumori (cca 10%) - pulmonare, intestinale, gastrice, testiculare, lipome.

NEM de tip II sunt determinate de modificările genetice ale cromozomului 10 și sunt clasificate în 2 subtipuri.

NEM de tip IIa (*sindromul Sippl*) cu variante determinate de mutațiile proto-oncogenei c-ret care includ:

- carcinom medular tiroidian, în peste 90% de cazuri, cu calcitonină crescută, dar fără hipocalciemie evidentă. Rareori crește ACTH și serotonina;
- feocromocitom sau paragangliom, în cca 80% de cazuri, de regulă bilaterale, cu multe focare, hipertensiune arterială pronunțată;
- hiperparatiroidie, în cca 50% de cazuri, determinată de hiperplazia paratiroidelor;
- amiloidoză licheniformă cutanată, în cca 20% de cazuri, cu pete și noduli între scapule, pe gambe, cu prurit pronunțat.

NEM de tip IIB includ:

- carcinom medular tiroidian (cca 90% de cazuri);
- neuroame mucoase, cutanate (peste 90%), descori pe buze, pleoape, limbă;
- feocromocitom (cca 40% cazuri);
- hiperparatiroidie (cca 5% cazuri);
- facies marfanoid;
- ganglioneuromatoză;
- tulburări gastrointestinale – diaree, peristaltism, constipații, cu preponderență la copii, fiind uneori primele simptome de NEM.

Diagnosticul sindroamelor NEM se completează cu rezultatele investigațiilor hormonale: prolactina, STH, ACTH, catecolamine, insulină, glucagon, calcitonină, nivelul seric de gastrină, somatostatină, polipeptid pancreatic, glucoză, rezultatele metodelor imagistice (radiografii, CT, RMN etc.). Modificările hormonale, metabolice și viscerale reprezintă consecința surplusului sau insuficienței hormonale din combinația semiologică a fiecărei neoplazii în parte. În toate cazurile se recomandă investigarea membrilor familiei.

Tratamentul se va selecta ținând cont de manifestările clinice, extinderea tumorii și posibilele complicații.

Pentru înlăturarea riscului de criză catecolaminică, se recomandă supra-renalectomia în cazul feocromocitomului, urmată și de alte intervenții la necesitate: tiroidectomie, paratiroidectomie cu autotransplantarea unei paratiroide sau a fragmentelor subfascial în partea antebrățului, rezecție parțială de pancreas etc.

Prognosticul este mai favorabil la diagnosticarea precoce a patologiei, fiind urmat de tratament cât mai radical posibil. Capacitatea de muncă a bolnavilor, în majoritatea cazurilor, este evident redusă.

În cazurile avansate, prognosticul este nefavorabil și pentru viață.

Sindroame poliglandulare autoimune

Sindroamele poliglandulare autoimune (SPGA) sunt asocieri de boli endocrine cu etiologie autoimună.

Etiopatogenia. Sunt genetic determinate și poartă caracter familial. Modificările apar după acțiunea îndelungată a factorilor predispozanți, uneori timp de câțiva ani, cu manifestări pe rând a bolilor componente.

Formele SPGA

Tip I – afectează majoritatea fraților și surorilor dintr-o generație, înregistrându-se deseori mutațiile genei AIRE a cromozomului 21 (21q 22.3) cu rol autoimun și nu se asociază cu un anumit tip de HLA.

Se întâlnește rar, apare, de regulă, în primii ani de viață și include:

- candidoză cutaneo-mucoasă cronică, granulomatoasă generalizată;
- hipoparatiroidie;
- insuficiență corticosuprarenală primară;
- componente rare (hipotiroidie primară sau gușă difuză toxică, hepatită cronică activă, anemie pernicioasă, sindrom de malabsorbție, vitiligo, alopeție, hipogonadism primar, gastrită autoimună).

Primele 3 componente poartă denumirea de *HAM*.

Tip II (*sindromul Schmidt*) afectează genele histocompatibilității HLA – DR3, DR4, DR5, DQB1, B8. Se transmite la generațiile unei familii și include:

- insuficiența corticosuprarenală primară (100% din cazuri);
- afectarea tiroidei (tiroidită autoimună cu hipotiroidie în cca 95% de cazuri, gușă difuză toxică în cca 5% de cazuri);
- diabet zaharat insulinodependent (cca 50% cazuri);
- hipogonadism primar (cca 30% cazuri);
- miastenia gravis (cca 30% cazuri);
- vitiligo (cca 25% cazuri);
- componenți rari (anemie pernicioasă, boala Parkinson, serozită, gastrită autoimună, alopeție, timom, dermatomiozită, hepatită cronică activă).

Tip III este familial și include afectarea concomitentă a 2 glande endocrine:

- insuficiența corticosuprarenală cronică și tiroidită autoimună;
- diabet zaharat de tip I și o boală tiroidiană autoimună;
- diabet zaharat de tip I și insuficiența corticosuprarenală cronică.

În SPGA alte glande și țesuturi nu se afectează primar.

Sindromul POEMS (*Polineuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Myeloma Proteins, Skin lesion*) este un polimorfism autoimun care include:

- polineuropatie senzitivă și motorie severă, persistentă;
- organomegalie (hepto-, splinomegalie, limfadenopatie);

- endocrinopatii (hipogonadism primar – 70%, diabet zaharat – 50%, amenoree la femei și impotență, ginecomastie la bărbați, hiperprolactinemie);
- boala mielomatoasă (proteina M) cu acumulare de celule plasmaticice și sclerozarea oaselor afectate;
- modificări ale pielii (hiperpigmentare, îngroșare, hirsutism, transpirații).

Sindromul DIDMOAD. Sindrom moștenit autozomal-recisiv ce include diabet insipid, diabet zaharat, atrofie optică, surditate nervoasă.

Tabloul clinic a SPGA se prezintă printr-un grup de simptome ale bolilor autoimune componente cu hipo- sau hipersecreție hormonală și simptome care demonstrează un grad diferit de afectare a altor organe și țesuturi.

Diagnosticul se va confirma cu rezultatele investigațiilor de laborator (dozări de HLA, anticorpi specifici la insulină, suprarenală, tireoglobulină, tiroperoxidază etc) și imagistice (radiografii, CT, RMN etc.). Se vor investiga rudele bolnavului fiecare 3 ani, iar la apariția simptomelor se va efectua dispensarizarea cu investigații mai frecvente și tratament.

Tratamentul include administrarea de medicamente sau intervenții chirurgicale specifice pentru fiecare boală componentă a sindromului.

Pentru a preveni insuficiența corticosuprarenală severă, se administrează corticosteroizi, după care și levotiroxină, triiodtironină (în cazurile cu tiroidită autoimună și hipotiroidie). Bolnavilor cu diabet zaharat le este indicată insulinoterapia, uneori plasmofereza. În diabetul insipid – *adiuretină*, *adiurecrină*, *lizin-vasopresină*, *pituitrină*, *hipotiazidă*.

Bolnavii cu hipogonadism primar au nevoie de tratament cu androgeni – bărbaților, și estrogeni sau estrogeni-progestine (ciclic) – femeilor.

În caz de necesitate, se recomandă tratament chirurgical, radioterapie etc.

SINDROMUL X METABOLIC

„Sindromul X” a fost definit de *Reaven* în 1988 sub formă de asocieri la aceeași persoană a cel puțin două dintre următoarele variabile:

- insulinorezistență – hiperinsulinism;
- scăderea toleranței la glucoză sau diabet zaharat de tip II;
- hipertrigliceridemie;
- scăderea col-HDL;
- hipertensiune arterială.

Insulinorezistența este considerată ca element patogenic comun. Sindromul X este implicat în producerea cardiopatiei ischemice.

Ulterior conceputul a fost lărgit prin adăugarea:

- obezității abdominale;
- hiperuricemiei;
- sedentarismului;
- scăderea activității fibrinolitice și tendință la tromboză.

Noul concept definește „Sindromul X plus” (*Zimmet P.C.*, 1998).

În literatură aceste asocieri patologice sunt caracterizate de diferiți autori drept:

- boli asociate (*Moga*);
- cvartetul morții (*Kaplan*);
- cei patru componenți mari:
 - obezitatea,
 - dislipidemiile,
 - diabetul zaharat,
 - hipertensiunea arterială (*Schwartz*),
- sindromul insulinorezistenței (*Haffner*);
- sindromul metabolic cardiovascular (*De Fronzo*);
- sindromul plurimetabolic (*Josse*);
- sindromul metabolin (*Hanefeld*).

Hâncu N. (1999) propune de a utiliza termenul de „Sindromul X metabolic”, pentru a-l diferenția de „Sindromul X cardiac” (*Cannon*).

Riscul cardiovascular și incidența sporită pe plan global a sindromului X metabolic fac din acesta o problemă deosebit de importantă pentru

practica medicală. Riscul cardiovascular rezultă din asocierea condițiilor prezentate, al cărui efect nu este sumar, ci exponențial. Anomalia, care stă la baza sindromului X metabolic, este insulinorezistența. Aceasta este determinată fie genetic, fie de factorii dobândiți. S-a demonstrat că 25% din populația adultă prezintă insulinorezistență determinată genetic, cu transmitere urmașilor în proporție de 50%.

În SUA „Sindromul X metabolic” este prezent la aproximativ 50-75 milioane de americani. În Republica Moldova el a fost semnalat la peste 40% dintre femei și 20% dintre bărbați trecuți de peste 40 ani.

Etiopatogenia

Principalii **factori de risc** și / sau cauzali ai sindromului X metabolic sunt:

- factorul genetic;
 - alimentația hipercalorică bogată în lipide și colesterol;
 - sedentarismul;
 - îmbătrânirea;
 - subnutriția fătului (greutate < 2,5 kg).
- Elementul patogen principal este insulinorezistența, la care se adaugă elementele stilului de viață nesănătos și vârsta înaintată. De menționat rolul extrem de nociv al alimentației hiperlipidice.
 - Componenta genetică nu este cunoscută în totalitate, dar se știe că este implicat un mecanism postreceptor insulenic, în special la nivelul mușchilor scheletici. Fenomenul este accentuat de sedentarism.
 - Subnutriția fătului acționează prin deficit enzimatic.
 - Nu toate componentele sindromului apar în același timp și la aceeași persoană. Cert este că obezitatea viscerală le precede pe toate, fiind urmată de dislipidemiile aterogene, hipertensiune arterială și starea procoagulantă. Diabetul zaharat de tip II apare mai târziu, fiind precedat de o stare prediabetică de scădere a toleranței la glucoză sau glicemie bazală modificată. În această fază aterogeneza este prezentă, iar riscul cardiovascular este mult crescut. Aceasta explică prezența semnelor de suferință coronariană la persoanele cu diabet zaharat de tip II nedignosticat.

• Odată apărute, condițiile asociate sindromului X metabolic se amplifică, în mod deosebit riscul cardiovascular și apariția cardiopatiei ischemice.

• Trebuie menționat rolul aterogen al hiperinsulinismului.

• **Depistarea** elementelor sindromului X metabolic pornește de la evidențierea obezității abdominale, după care urmează etapele descrise în cazul obezității și evidențierea celorlalte componente (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemiile, bolile cardiovasculare, hiperuricemii).

• În practica medicală nu este posibilă determinarea insulinorezistenței și a hiperinsulinismului. Cel mai simplu marker clinic al insulinorezistenței și hiperinsulinismului este talia ≥ 80 cm la femei și ≥ 94 cm la bărbați independent de valorile IMC. Ele relevă obezitatea viscerală ale cărei efecte nocive sunt incontestabile.

• Dislipidemia aterogenă caracteristică sindromului X metabolic:

- Colesterolul total – 220-249 mg/dl,
- Trigliceridemia – 150-250 mg/dl;
- col-HDL < 40 mg/dl la bărbați și < 50 mg/dl la femei;
- Hiperlipidemie postprandială;
- LDL – de densitate joasă.

• Valorile sunt orientative, dar sugerează că pragul aterogen al dislipidemiilor este coborât, ceea ce este extrem de important din punct de vedere profilactic.

• Asocierea primelor trei anomalii lipidice este frecvent întâlnită în plan global.

În practică se întâlnește mult mai frecvent asocierea mai multor factori de risc cardiovascular moderat, decât a unui singur factor foarte sever.

Diagnosticul se bazează pe examenul clinic și explorările paraclinice complete, care vor permite încadrarea bolnavilor în una dintre grupele clinice de risc: scăzut, moderat și crescut, luând în considerare fiecare componentă în parte (obezitate, dislipidemie).

Managementul clinic

Stabilirea obiectivelor se va face pentru fiecare componentă a sindromului. Principalul obiectiv al managementului clinic va fi reducerea riscului cardiovascular prin controlul fiecărui factor care îl determină.

Optimizarea stilului de viață în sindromul X metabolic are drept scop:

- scăderea ponderală cu 5-10 kg în aproximativ 3 luni;
- menținerea noii greutate;
- ameliorarea celorlalți factorii de risc.

Dieta pentru pacienții cu sindromul X metabolic trebuie să corespundă următoarelor principii:

- adaptare calorică (subcalorică);
- conținut redus de lipide saturate și de glucide simple;
- reducerea aportului de sare;
- evitarea consumului de alcool;
- mese regulate și fracționate.

Exercițiul fizic este benefic, reducând insulinoresistența periferică. Se va indica acel tip de exercițiu fizic care poate fi efectuat zilnic și pe termen lung, ca, de exemplu, mersul pe jos 30-60 minute /zi.

Fumatul se va abandona.

Tratamentul medicamentos se va adresa fiecărui factor implicat și va fi introdus în caz de ineficiență a optimizării stilului de viață.

Principiul fundamental al farmacoterapiei sindromului X metabolic constă în ameliorarea factorilor fără a provoca efecte adverse asupra altor factori de risc.

În cazul diabetului zaharat se va aplica tratament antidiabetic selectiv, menit să scadă insulinoresistența, mecanismul patogen principal în sindromul X metabolic. În ultimele decenii au fost obținute progrese în farmacoterapia insulinoresistenței. Se produc preparate noi din grupa *triglitazonă* și *metformină*.

Ameliorarea insulinoresistenței se face prin corectarea stilului de viață: dietă adaptată caloric, reducerea aportului de lipide saturate și de glucide simple, exercițiu fizic practicat regulat. În prezent este cunoscut rolul metforminei în combaterea insulinoresistenței la bolnavii cu diabet zaharat de tip II. *Metformina* (Siofor) se administrează în pastile a câte 500 și 850 mg, doza optimă fiind de 1000 mg/zi. Prin acțiunea și efectele sale complexe de intensificare a oxidării periferice a glucozei, metformina asigură la bolnavii cu diabet de tip II și scăderea masei corporale; astfel influențând benefic mai multe verigi patologice ale sindromului X metabolic.

Recent a apărut o altă clasă de medicamente – *tiazolindionele* – cu efect specific de ameliorare a insulinoresistenței. În prezent este utilizată *triglitazona* și *roziglitazona*.

Mecanismul de acțiune și efectele acestor preparate sunt:

- reducerea insulinorezistenței la nivelul musculaturii scheletice, fără a stimula secreția de insulină;
- reducerea producției excesive de glucoză de la nivelul ficatului;
- ameliorarea altor factori de risc cardiovascular: dislipidemie, hipertensiune arterială, microalbuminurie.

Principala indicație a triglitazonei este diabetul zaharat de tip II, fie ca monoterapie, fie asociată cu insulină sau sulfonilureicele. Eficiența acestora se reflectă și asupra spectrului lipidic.

Medicația hipotensivă va fi individualizată și adaptată circumstanțelor clinice. Se va ține cont de efectele secundare ale unor medicamente asupra metabolismului lipidic și glucidic.

Educația constă în:

- informarea pacientului despre riscul ce îl comportă asocierea patologică a obezității, hipertensiunii, diabetului etc.;
- implicarea pacientului în tratament;
- inducerea capacității de autocontrol.

Profilaxia sindromului X metabolic este o acțiune complexă, care vizează toate componentele și se bazează pe strategii individuale și populaționale. Rolul medicului constă în informarea pacientului despre obiectivele principale:

- Optimizarea stilului de viață (alimentarea, exercițiile fizice etc.).
- Controlul obezității.
- Depistarea și controlul alterării toleranței la glucoză sau a diabetului zaharat.
- Depistarea și controlul hipertensiunii arteriale.
- Depistarea și controlul altor factori de risc, în special a dislipidemiei.

Concluzii

Sindromul X metabolic descris inițial de *Reaven* și completat ulterior de *Zimmet*, *Hâncu* etc. definește asocierea la aceeași persoană a mai multor elemente patologice: insulinorezistență, hiperinsulinism, scăderea toleranței la glucoză sau diabet zaharat de tip II, dislipidemie aterogenă, hipertensiune arterială, obezitate abdominală, hiperuricemie, stare procoagulantă și sedentarism.

Mecanismul patogenic implicat este insulinoresistența. Aceasta este determinată fie genetic, fie prin factori dobândiți: sedentarism, alimentație bogată în lipide saturate și colesterol, hipercalorică, vârsta.

Markerul clinic al insulinoresistenței este obezitatea abdominală (creșterea circumferinței abdominale), în funcție de care putem aprecia prevalența sa de peste 40% din populație.

Sindromul X metabolic, prin elementele sale patogenice, determină un risc cardiovascular important, ceea ce impune preocupări pentru depistarea și tratamentul acestora. Asocierea în cadrul sindromului X metabolic a unei patologii multiple presupune și o abordare terapeutică complexă și concomitentă, obiectivul central fiind obezitatea, la care se adaugă ceilalți factori de risc.

În stabilirea obiectivelor terapeutice și a metodelor se va ține cont de toți factorii prezenți de risc cardiovascular. Metodele sunt reprezentate de terapia propriu-zisă: stil de viață pozitiv, dietă, medicație specifică de reducere a insulinoresistenței (*troglitazonă*, *metformin*), hipolipemiante, hipotensive, tratament specific diabetului zaharat; educație specifică și continuă; monitorizarea tuturor factorilor de risc și evaluarea generală periodică.

Prelegerea 20

RISCURILE OBEZITĂȚII. COMPLICAȚII. ASOCIAȚII MORBIDE

Cadrul nozologic. Clasificarea

Supragreutatea (supraponderea) și obezitatea înseamnă prea multă grăsime în corp ceea ce se manifestă prin creșterea în greutate (Hâncu N., 1999). Aceasta se evaluează prin indicele de masă corporală (IMC):

IMC – greutatea (kg)/înălțime² (m). Calculul se poate face și cu ajutorul unor diagrame speciale.

Valorile normale ale IMC variază între 18,5-24 kg/m².

Clasificarea obezității după Hâncu N. (1999) se face în funcție de mai multe criterii. Pentru practică este foarte operantă clasificarea în funcție de IMC și talie (circumferința abdominală).

Tabelul 13

Clasificarea obezității în funcție de IMC

IMC (kg/m ²)	Denumirea
18,5-24,9 kg/m ²	Normal
25,0-29,9 kg/m ²	Supragreutate (suprapondere)
30,0-34,9 kg/m ²	Obezitate de gradul I
35,0-39,9 kg/m ²	Obezitate de gradul II
peste 40 kg/m ²	Obezitate de gradul III (extremă)

Tabelul 14

Clasificarea obezității în funcție de distribuția țesutului adipos

Tipul obezității	Talia	
	bărbați	femei
Abdominală	≥94	≥80
Gluteofemurală	<94	<80

Riscul cardiovascular în funcție de talie și sex

Sexul	Risc scăzut	Risc probabil	Risc crescut
Bărbați	< 94 cm	94 – 101 cm	≥ 102 cm
Femei	< 80 cm	80 – 87 cm	≥ 88 cm

Riscurile obezității în funcție de IMC și talie

Condiția clinică IMC kg/m ²		Riscul bolilor asociate raportat la talie (circumferința abdominală)			
		Bărbați	94-101cm	Bărbați	≥ 102
		Femei	80-87cm	Femei	≥ 88
Normal	18,5 – 24,9	Nu este demonstrată		Nu este demonstrată	
Supragreutate	25,0 – 29,9	+		++	
Obezitate de gr. I	30,0 – 34,9	++		+++	
Obezitate de gr. II	35,0 – 39,9	+++		+++	
Obezitate de gr. III (obezitate extremă)	≥ 40	++++		++++	

Notă:

- + - **Risc moderat;**
- ++ - **Risc crescut;**
- +++ - **Risc foarte crescut;**
- ++++ - **Risc extrem.**

IMC-ul clasifică greutatea corporală în greutate normală, supragreutate (suprapondere) și trei grade de obezitate. Distribuția țesutului adipos se apreciază în practică prin valorile circumferinței abdominale sau ale taliei. Măsurarea taliei se face la jumătatea distanței dintre rebordul costal și creasta iliacă superioară, la nivelul liniei axilare medii. Valorile se interpretează în funcție de sex. Ele clasifică obezitatea în tipul abdominal și tipul gluteo-femural.

- Obezitatea abdominală indică distribuția țesutului adipos în regiunea abdominală.

O variantă a acestora este obezitatea viscerală, care se referă la acumularea intraabdominală a țesutului adipos.

Obezitatea abdominală, în special cea viscerală, sunt indicatori ai riscului cardiovascular și ai insulinorezistenței – hiperinsulinismului.

• Obezitatea gluteo-femurală definește distribuția țesutului adipos în regiunea coapselor și a feselor. Riscurile descrise anterior sunt mai reduse la acest tip de obezitate.

Prin asamblarea valorilor IMC și a taliei rezultă o bună evaluare a riscurilor obezității. Riscurile bolilor asociate cresc în funcție de creșterea IMC și a taliei.

Importanța obezității se apreciază prin:

- frecvență;
- riscurile induse;
- costul crescut al îngrijirii pacienților.

Frecvența. Prevalența obezității și supraponderiei a devenit epidemică în toate țările dezvoltate și în majoritatea celor în curs de dezvoltare, cuprinzând 40-80% din populația adultă. Conform datelor OMS, în ultimii zece ani obezitatea a crescut cu 10-40% fiind mult mai frecventă la populația ce face parte din clasele sociale cu venituri reduse. În Republica Moldova circa 40% din populația adultă este supraponderală $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ și 20% este obeză ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).

Riscurile obezității. Obezitatea, în special cea abdominală, este însoțită de creșterea riscului cardiovascular, diabetogen și oncogen. De fapt, se poate afirma că aproape toate organele și sistemele sunt afectate în obezitate.

Mortalitatea generală crește direct proporțional cu gradul obezității, fiind de trei ori mai mare la un $IMC 45 \text{ kg/m}^2$ față de cea întâlnită la un IMC de 20 kg/m^2 . În țările dezvoltate, costul direct și indirect al obezității se apreciază la 4-8% din bugetul total alocat sănătății.

Concluzie

Obezitatea este definită ca o creștere în greutate determinată de „prea multă grăsime în corp”. Se exprimă prin IMC (indicele de masă corporală = G/I^2 , cu valori normale între 18,5-24,9 kg/m^2).

Supragreutatea (supraponderea) este definită prin valori IMC – 25,0 – 29,9 kg/m². Valorile IMC \geq 30 kg/m² definesc obezitatea. Obezitatea abdominală este considerată la valorile taliei \geq 94 cm la bărbați și \geq 80 cm la femei.

Obezitatea, în special cea de tip abdominal, este asociată cu un risc cardiovascular crescut.

Prevalența crescută la nivel global, complicațiile multiple și mai ales riscul cardiovascular deosebit, costurile directe și indirecte ridicate pe care le implică îngrijirea obezității, fac din aceasta o problemă majoră a sănătății publice.

Riscurile obezității sunt foarte mari. Ele pot fi apreciate printr-o serie de parametri cum ar fi:

- mortalitatea;
- asocierea obezității cu diabetul zaharat de tip II;
- hipertensiunea arterială;
- dislipidemie;
- boli cardiovasculare;
- complicații respiratorii;
- complicații osteoarticulare etc.

Consecințele medicale ale supraponderiei – obezității (după *N.Hâncu*, 1999).

I. Consecințele mecanice:

- lumbago;
- accidente profesionale sau rutiere;
- incontinență urinară;
- edem și celulită;
- plăgi și ulcerații trofice;
- constipație, disconfort abdominal, balonări;
- reflux esofagian.

II. Consecințele metabolice:

- insulinorezistentă;
- diabet zaharat de tip II, scăderea toleranței la glucoză, glicemie bazală modificată;
- dislipidemie;
- boli cardiovasculare aterosclerotice;
- litiază biliară;

- hirsutism;
- cancer de sân, uter, prostată;
- sterilitate;
- dismenoree;
- gută.

III. Consecințe mecanice și metabolice:

- hipertensiune arterială;
- dispnee;
- varice, hemoroizi;
- artroze;
- transpirații;
- insuficiență respiratorie;
- apnee în somn;
- în sarcină: naștere prematură, eclampsie.

Distribuția abdominală a țesutului adipos se asociază cu patologii specifice (după *N.Hâncu*, 1999).

I. La bărbați obezitatea abdominală poate fi asociată cu:

- cardiopatie ischemică;
- diabet zaharat de tip II;
- dislipidemie;
- accidente vasculare cerebrale;
- hipertensiune arterială;
- artroze;
- ulcer gastroduodenal;
- apnee în somn.

II. La femei obezitatea abdominală poate fi asociată cu:

- infarct miocardic și angină pectorală;
- diabet zaharat de tip II;
- accidente vasculare cerebrale;
- cancer uterin;
- hirsutism, dismenoree;
- ovar polichistic;
- litiază biliară și renală;
- gută;
- probleme psihosociale.

S-au stabilit un șir de asocieri morbide și complicații ale obezității. Enumerăm principalele:

I. Obezitatea și bolile cardiovasculare

- Multiple studii au demonstrat că la obezi există o prevalență crescută a patologiei cardiovasculare: cardiopatie ischemică, boală cerebrovasculară, hipertensiune arterială și o mortalitate crescută de etiologie cardiovasculară.

- Obezitatea prezintă un risc coronarian independent, cu fiecare kilogram peste greutatea normală riscul coronarian crește cu 3,1%.

- Riscul coronarian al obezității se manifestă și prin faptul că favorizează alți factori de risc, cum sunt hipertensiunea arterială, dislipidemiile, diabetul zaharat, hiperuricemia, hiperfibrinogenemia și tendința la tromboză. Elementul comun al acestora este obezitatea abdominală care favorizează insulinorezistența și hiperinsulinismul, determinând tabloul clinic al sindromului X metabolic.

II. Obezitatea și hipertensiunea arterială

- Obezitatea, în special cea abdominală, este un factor de risc puternic și independent pentru hipertensiunea arterială.

- Hipertrofia ventriculară stângă crește o dată cu creșterea IMC, indiferent de vârstă.

III. Obezitatea și diabetul zaharat

Obezitatea, în principal cea abdominală, determină insulinorezistență, moment important în patogenia diabetului zaharat de tip II, reprezentând astfel un important factor de risc diabetogen. Riscul de apariție al diabetului zaharat crește de 40 de ori la un IMC de 30 kg/m² față de IMC de 22 kg/m². Prin scădere ponderală, apariția diabetului zaharat scade cu 50%. Nu se exclude probabilitatea inducerii de către factorii comuni, genetici sau de mediu, atât a obezității, cât și a diabetului: genetic poate fi alterată acțiunea insulinei la nivelul musculaturii scheletice, ceea ce duce la insulinorezistență – hiperinsulinism, favorizând astfel depozitarea trigliceridelor în țesutul adipos, în condițiile unui mod de viață nesănătos (alimentație hipercalorică, sedentarism etc.).

Relația obezitate – insulinorezistență se poate explica prin substanțele eliberate de adipocite: acizi grași liberi (care reduc utilizarea glucozei la nivel muscular, ciclul Randle, și cresc producția hepatică de glucoză), factorul de necroză tumorală (TNF – α (alfa), care induce insulinorezistență, leptina etc.

IV. Impactul obezității asupra diabetului:

- Provoacă insulinorezistență și prin aceasta:
 - predispune la diabet de tip II, diabet gestational;
 - crește riscul instalării definitive a diabetului după un diabet gestațional;
 - crește necesarul pentru medicație orală sau insulină;
 - alterează controlul glicemic.
- Determină alți factori de risc:
 - hipertensiune arterială;
 - dislipidemie.
- Predispune la complicații ale diabetului: macrovasculare și microvasculare.
 - Teama de creștere în greutate care la adolescenți poate fi un obstacol în obținerea controlului glicemic și o motivație de a nu renunța la fumat.
 - Controlul ponderal și modificarea modului de viață reprezintă o metodă eficientă de prevenire a diabetului zaharat de tip II, inclusiv în situațiile în care este prezentă scăderea toleranței la glucoză sau glicemia bazală modificată.

V. Obezitatea și dislipidemiile

Obezitatea abdominală, în principal cea viscerală, este asociată cu dislipidemiile aterogene, riscul cardiovascular crescând astfel substanțial.

Dislipidemiile sunt reprezentate de:

- hipertrigliceridemie;
- hiperlipidemie postprandială;
- scăderea colesterolului – HDL;
- creșterea raportului col total /col – HDL;
- creșterea concentrației lipoproteidelor de densitate joasă.

VI. Obezitatea și sindromul X metabolic

Obezitatea viscerală, prin insulinorezistența pe care o determină, reprezintă prima componentă a sindromului X metabolic.

VII. Obezitatea și cancerul

Obezitatea este asociată cu dezvoltarea diverselor forme de cancer, cele mai frecvente fiind:

- cancerul mamar, uterin și ovarian (ca urmare a creșterii nivelului de estrogeni în exces față de progesteron);

- cancerul de prostată;
- cancerul de colon și rect.

VIII. Alte complicații și asociații morbide în obezitate:

- Patologia digestivă în obezitate este corelată cu:
 - litiaza biliară;
 - steatoza hepatică;
 - hernie ombilicală, inghinală;
 - hemoroizi.
- Patologia osteo-articulară în obezitate este un factor de risc pentru:
 - lumbago acut și cronic;
 - coxartroză, gonartroză.
- Patologie obstetricală, ginecologică, endocrină:
 - tulburări de ciclu menstrual, infertilitate, hirsutism;
 - macrosomie fetală, defect de tub neural;
 - diabet gestațional, hipertensiune, cezariene repetate;
 - răspuns redus la prolactină, scăderea conținutului hormonului de creștere, perturbarea hormonilor sexuali (hiperandrogenism la femei), secreție sporită de cortizol;
 - hipotiroidie.
- Alte complicații ale obezității:
 - insuficiență venoasă, tromboză profundă;
 - insuficiență respiratorie, apnee în somn;
 - celulită, limfedem, micoze;
 - încontinență urinară;
 - plăgi și ulcerații trofice;
 - defect estetic.
- Scăderea calității vieții.

Calitatea vieții obezului este afectată din cauzele enumerate. La acestea se adaugă și probleme de adaptare socială, profesională, familială și stări depresive.

Riscurile obezității:

Riscurile determinate de obezitate sunt foarte mari. Ele pot fi apreciate printr-o serie de parametri cum ar fi:

- mortalitatea;
- asocierea cu diabetului zaharat de tip II;

- asocierea cu hipertensiunea arterială;
- asocierea cu dislipidemiile;
- asocierea cu bolile cardiovasculare;
- constituirea sindromului X metabolic;
- complicații respiratorii;
- complicații endocrine, ginecologice, obstetricale, cancer;
- complicații osteoarticulare;
- scăderea calității vieții.

Managementul clinic al obezității

Managementul greutateii reprezintă acțiunile complexe prin care se realizează obiectivele terapeutice propuse:

- Scăderea ponderală.
- Menținerea noii greutatei.
- Profilaxia obezității.

În cadrul acestor acțiuni se are în vedere întotdeauna:

- Controlul maladiilor asociate (diabet zaharat, hipertensiune arterială, boli cardiovasculare etc.)
- Controlul complicațiilor.

Managementul clinic al obezității cuprinde scăderea ponderală și menținerea noii greutatei, astfel încât criteriile obezității să fie reduse.

Strategia de abordare a managementului clinic al obezității se bazează pe ciclurile „Scădere ponderală – menținere”. Concret este vorba de o scădere ponderală moderată, de aproximativ 10%, obținută aproximativ în 3 luni, program ce poate fi repetat până la atingerea greutateii propuse.

Această strategie este determinată de faptul că greutatea ideală este greu de atins și de menținut. Totodată se știe că scăderea ponderală cu 5-10% este mai ușor de obținut și se răsfrânge benefic asupra sănătății și previne progresarea patologiilor asociate și a complicațiilor.

- Terapia propriu-zisă a obezității include:
 - dietă subcalorică;
 - terapie comportamentală referitor la regimul alimentar;
 - exercițiu fizic;
 - tratament medicamentos, în special în patologiile asociate.

- Educație specifică.
- Monitorizare.
- Evaluare.
- Scăderea ponderală în aproximativ 3 luni.
- Menținerea ponderală timp de 3-6 luni. Ea se bazează pe dietă moderat hipocalorică, exercițiu fizic intensiv, educație continuă.

Profilaxia primară se adresează întregii populații și are drept scop prevenirea obezității. Profilaxia secundară se referă la menținerea noii greutateți obținute și controlul patologiilor asociate obezității.

HIPERPROLACTINEMIA

Heperprolactinemia reprezintă creșterea nivelului prolactinei serice peste valorile normale. Ea este fiziologică în timpul sarcinii și alăptării. La gestație, prin hiperplazia celulelor lactotrofe, secundară concentrației crescute de estrogeni, arealul celular secretant de prolactină (PRL) atinge aproximativ 20% din totalitatea țesutului hipofizar. Astfel se asigură nivele ridicate de PRL încă din primul trimestru de sarcină, cu creștere proporțională cu vârsta a produsului de concepție până la valori de 150-300 ng/ml la naștere. În timpul lactației, sucțiunea mamelonului provoacă, pe fondul unei prolactinemii constante, piscuri de până la 200-400 ng/ml.

Hiperprolactinemia patologică este definită ca o creștere constantă a PRL serice peste 20 ng/ml la femeie și 15 ng/ml la bărbat și este variabilă în funcție de factorul etiologic (sub 100 ng/ml în hiperprolactinemiile induse și peste 100 ng/ml, până la 1000 ng/ml în cele tumorale).

Etiologia hiperprolactinemiilor patologice:

(după C. Dumitrache, 1998)

1. Afecțiuni hipotalamice:

- infiltrative – histiocitoză X, sarcoidoză;
- inflamatorii – encefalite;
- tumori:
 - primare (craniofaringiom, gliom, astrocitom, tuberculom, pinealom, germinom);
 - secundare (metastaze).
- traumatisme cranio-cerebrale;
- afecțiuni vasculare;
- postiradiere.

2. Leziuni ale tijei hipotalamo-hipofizare:

- secțiuni (chirurgicale, traumatice);
- compresiuni exercitate de tumori ale regiunii hipotalamo-hipofizare;
- afecțiuni vasculare.

3. Leziuni hipofizare:

- tumori hipofizare hipersecretante de PRL;
- tumori mixte (secretante de PRL și GH, ACTH, TSH);
- hiperplazia celulelor lactotrofe;
- Empty sella.

4. Medicamentoase:

- psihotrope (fenotiazide, antidepresive triciclice, etc.);
- antihipertensive;
- antihistaminice;
- opiacee și opioide;
- hormoni (estrogeni, contraceptive orale);
- izoniazidă.

5. Producția ectopică de PRL:

- neoplasm renal;
- neoplasm bronșic.

6. Boli endocrine:

- hipotirozism primar;
- boala Addison;
- carcinom adrenal feminizant;
- sindromul ovarelor polichistice;
- hipoglicemia.

7. Boli cronice:

- insuficiență renală cronică;
- insuficiență hepatică, ciroză.

8. Leziuni iritative ale peretelui toracic:

- inflamații, mastite, herpes Zoster;
- traumatisme, stimulare mecanică, arsuri.

9. Hiperprolactinemia idiopatică

Hiperprolactinemia patologică poate fi consecința unor:

- a) dereglări hipotalamice funcționale induse de stres psihic, efort, hormoni sau medicamente;
- b) dereglări hipotalamice mecanice: leziuni hipotalamice sau tumori hipofizare secretorii sau nesecretorii (dar care împiedică circulația sângelui în vasele porte);
- c) dereglări hipotalamice induse prin stimulări nervoase periferice – stimulii nervoși pot avea punct de plecare mamar sau toracic.

Semiologia clinică este determinată de secreția în exces a prolactinei.

Sindromul hiperprolactinic la femei se exprimă prin galactoree (spontană sau abundentă, uni- sau bilaterală, permanentă sau intermitentă), uneori modificări ale sânilor.

Sindromul gonadic, care de obicei primează galactoreei, constă din:

- tulburări de ciclu menstrual până la amenoree;
- sterilitate secundară prin anovulație;
- involuția tractului genital ca urmare a hipoestrogenismului secundar indus.

Se poate adăuga sindromul metabolic (consecință a efectului lipolitic, hiperglicemiant și anabolic proteic al prolactinei).

Sindromul hiperprolactinic la bărbat asociază sindromul mamar (ginecomastie și rar galactoree) cu cel gonadic (diminuarea libidoului și tulburări sexuale, infertilitate).

Sindromul hiperprolactinic apărut prepubertar determină, indiferent de sex:

- anihilarea sexualizării secundare;
- regresia rapidă a caracterelor sexuale secundare, eventual dobândite pubertar;
- hipotrofia staturală în cazul etiologiei tumorale prin compresiunea țesutului hipofizar activ.

În cazul etiologiei tumorale (**prolactinom**) se adaugă:

- sindromul tumoral hipofizar;
- sindromul de insuficiență parțială sau globală hipofizară.

Sindromul mamar din hiperprolactinemie se datorează acțiunii prolactinei asupra glandei mamare și capacității acestui hormon de a iniția și menține secreția lactată.

Sindromul gonadic este consecința inhibării de către prolactina în exces a pulsațiilor gonadotropilor cu insuficiență gonadică secundară.

Date de laborator:

- prolactina bazală: valorile prolactinei sunt crescute în normă - 0-20 ng/ml la femeie și sub 10 ng/ml la bărbați);
- testul de frenaj cu L-Dopa determină în mod normal scăderi ale prolactinei cu un maximum la 180 minute după administrarea a 500 mg L-Dopa per os.

Testul este negativ în caz de adenom prolactinic voluminos și hipersecretant:

- Testul de stimulare cu TRH (200-400 µg TRH administrat i.v.): normal după 30 minute valorile prolactinei cresc net; creșterea este moderată sau nulă în adenomul prolactinic;
- Gonadotropii urinari și plasmatici sunt scăzuți;
- Estrogenii și complexul pregnandial (CPG) la femei și testosteronul la bărbați sunt scăzuți.

Tratamentul hiperprolactinemiei este individualizat în funcție de etiologie și are ca obiective:

- anihilarea factorului ce determină excesul de PRL;
- îndepărtarea sursei tumorale;
- normalizarea nivelului prolactinemiei serice și relansarea gonadostatalui;
- corectarea insuficienței uni- sau pluritrope asociate;
- prevenirea și tratarea bolilor ce asociază exces de prolactină.

În cazul prolactinomului (cauza frecventă de hiperprolactinemie), tratamentul vizează îndepărtarea sursei de prolactină prin următoarele **mijloace**:

- medicamentos (*bromcriptină* în doze mari);
- chirurgical (hipofizectomie prin abord transfenoidal sau transfrontal);
- radioterapie (în doze mari > 10.000 r);
- tratament combinat.

În hiperprolactinemiile patologice de altă etiologie, obiectivul terapeutic principal este înlăturarea agentului etiologic (prin evitarea stimulării mamilonului, tratamentul unor plăgi toracice, întreruperea unor medicații).

Punerea în repaus a celulelor secretoare se poate face cu agonști dopaminici (bromcriptina în doze medii), hormoni tiroidieni (în doze inhibitoare ale TRH).

Bromcriptina reprezintă tratamentul de elecție al hiperprolactinemiilor patologice, indiferent de etiologia lor, și poate fi folosită și pentru suprimarea secreției lactate la femeile cu mastită puberală sau inhibarea lactației la femeile cu naștere prematură.

Acționând asupra receptorilor dopaminergici de pe suprafața celulei (normale sau tumorale), bromcriptina inhibă sinteza și secreția prolactinei (efect antisecretor la doze de 5-10 mg/zi), iar în cazul prolactinoamelor reduce volumul tumoral, exercitând, la doze mari (10-30 mg/zi), efect citotoxic antitumoral.

ANEXA I

Table 1

Values, names and symbols of the prefixes recommended for use according to SI

Coefficient	Prefix	Symbol
10 ⁻³	milli	m
10 ⁻⁶	micro	μ
10 ⁻⁹	nano	n
10 ⁻¹²	pico	p
10 ⁻¹⁵	femto	f
10 ⁻¹⁸	atto	a
10 ³	kilo	k
10 ⁶	mega	M
10 ⁹	giga	G
10 ¹²	tera	T
10 ¹⁵	peta	P
10 ¹⁸	exa	E

Table 2

Conversion table for concentrations of main biochemical parameters (from “mg/dl” to “mmol/l”)

PARAMETER	UNITS	MULTIPLY-BY	NEW(SI) UNITS
GLUCOSE	mg/dl	0.05549	mmol/l
CREATININE	mg/dl	88.4	μmol/l
CHOLESTEROL	mg/dl	0.0258	mmol/l
TRIGLYCERIDE	mg/dl	0.0113	mmol/l
BILIRUBIN	mg/dl	17.1	μmol/l

Table 3

Conversion table for concentrations of main hormonal parameters

Hormone	Old units	Multiply-by	New(SI) units
Insulin (IRI)	mU/l	7.184	pmol/l
C-peptide	μg/l	330.0	pmol/l
Glucagon	ng/l	0.2869	pmol/l
Somatostatin	ng/l	0.625	pmol/l
STH	μg/l	47.0	pmol/l
ACTH	ng/l	0.222	pmol/l
β-endorphin	ng/l	0.2899	pmol/l
Cortisol	μg/l	2.759	nmol/l
Aldosterone	ng/l	2.774	pmol/l
Prostaglandins (A1+E1)	μg/l	2.969	nmol/l
Prostaglandin F2α	μg/l	2.835	nmol/l

Note: Mol = the number of grams of the substance, quantitatively equal to its molecular weight.

Table 4

Conversion table for main nuclear medicine parameters

Parameter	SI name(symbol)	Old name(symbol)	Formula
Energy dose	Gray(Gy)	Rad(rd)	1rd=10 ⁻² Gy
Activity of a radioactive substance	Becquerel(Bq)	Curie(Ci)	1Ci=37GBq

ANEXA II

Valorile normale ale testelor bazale și dinamice în explorarea funcției endocrine

Hipotalamusul

Vasopresina plasmatică – 2,5 – 8 ng/L/ 1 – 4,5 pmol/L.

Test la deshidratare cu pierdere a 3-5% din greutatea corporală: în normă densitatea urinară > 1010 – 1015; osmolaritatea urinară 400 – 800 mOsm/kg.

Hipofiza

STH (GH) bazal – 5-10ng/mL (10-20mUI/L);

- teste de inhibiție prin hiperglicemie provocată: GH < 1 ng/mL (2mUI/L);
- test de stimulare cu insulină 0,1 U kg/corp: GH crește la >10 ng/mL (20 mUI/L).

Prolactina < 20 ng/ mL (M<450U/L, F<600 U/L).

TSH bazal - 0,5-5,7mU/L;

TSH după stimulare cu TRH> crește cu > 5mU/L;

ACTH bazal – 3-15 pmol/L; ritm circadian.

FSH faza foliculară – 1-9 U/L;

- vârf ovulator – 25-30 U/L;
- faza luteală – 1-12 U/L;

FSH bărbați - 5-20 UI/L;

LH faza foliculară -12 U/L;

- vârf ovulator - 25-100 U/L;
- faza luteală – 1-12 U/L

LH bărbați - 5-20 UI/L;

GUT (gonadotropi urnări totali) – 10-20 U șoarece (activitate biologică).

Tiroida

ioduria (iodul anorganic urinar) peste 50 μg/1g creatinină/24h;

PBI (protein bound iodine) – iodemia proteică – 4-8 μg/dL;

tiroxina (T_4) – 4-11 $\mu\text{g/dL}$ (70-140 nmol/L);
triiodotironina (T_3) – 80-220 ng/dL (1,2 – 3 nmol/L);
free T_4 – 9-22 pmol/L ;
thyroxin binding globulin (TBG) – 7-17 mg/L ;
RIC (radio-iodo-captarea) – 5-10%/ 2 h;
– 10-20%/ 24 h;
anticorpi antitiroidieni (antitireoglobulina și antimicrozomiali-antipe-
roxidază): titru > 1/20.

Paratiroida

calcitonina < 50 pg/mL / < 27 pmol/L ;
parathormonul (PTH) < 10-65 pg/mL ;
calciul ionizat 4-4,6 mg/dL (1-1,5 mmol/L)
total – 9-10,5 mg/dL (2,2-2,6 mmol/L)
fosforemie – 2,5-4,5 $\text{mg}\%$;

Pancreasul

insulină plasmatică – 5-20 $\mu\text{U/mL}$;
peptida “C” plasmatică – 0,5-2 ng/mL ;
glucagonul plasmatic – 50-100 pg/mL ;
glicemia a jeun – 75-115 mg/dL ;
test de toleranță la glucoză – glicemia la 2 ore;
normal < 140 mg/dL ;
toleranță anormală la glucoză:
140-200 mg/dL ;
diabet zaharat > 200 mg/dL ;

Hemoglobina glicozilată sub 8% (HbA_{1c});

Corticosuprarenala

Cortizolemia matinală (8 a.m.) – 8-24 $\mu\text{g/dL}$;
la 4 p.m. – 2-15 $\mu\text{g/dL}$.

În cursul testului la dexametazon: cortizol < 5 $\mu\text{g/dL}$;
17-OHCS urinari – 2-10 mg/zi sau 4 mg/1g createnină urinară/24 h;
17-KS urinari: femei – 4-15 mg/zi ;
bărbați – 7-25 mg/zi ;
DHEA – 0,2-20 $\mu\text{g/L}$;

BIBLIOGRAFIE

- 1. Alberti KGMM, Zimmet P, DeFronzo RA. Textbook of Diabetes Mellitus.** 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons Ltd; 1997, 1930 P. (ISBN 0-471-93930-7)
- 2. Balabolkin MI. Endocrinology.** 2nd ed. Moscow: Universum Publishing; 1998, 582 P. (ISBN 5-7736-0018-8) (In Russian)
- 3. Balabolkin MI. Diabetology.** Moscow: Meditsina; 2000, 672 P. (ISBN 5-225-04591-X) (In Russian)
- 4. Baranov VG. Textbook of clinical endocrinology.** Sankt Petersburg: Meditsina; 1977, 664 P. (In Russian)
- 5. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser K, Longo DL, Jameson JL. Harrison's manual of medicine.** 15th PDA/Book ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2003. (ISBN 007143125X)
- 6. Burch WM. Endocrinology.** 3rd ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; 1994, 216 P. (ISBN 0-683-01131-6)
- 7. Coculescu M. Endocrinologie clinică.** Ed. a III-a. București: Ed. Medicală; 1998, 160 P. (ISBN 973-39-0347-7) (In Romanian)
- 8. Drury PL, Howlett TA. Endocrinology.** In: **Kumar P, Clark M (eds). Clinical medicine.** 4th ed. Edinburgh (UK): W.B.Saunders; 1999. 1326 P., p.895-958. (ISBN 0-7020-2458-9)
- 9. Dumitrache C. Endocrinologie mică enciclopedie.** București: Editura Național; 1998, 480 P. (ISBN 973-9308-84-8) (In Romanian)
- 10. Dumitru EM. Endocrinologie.** Cluj Napoca: Tipografia UMF; 1996, 194 P. (In Romanian)
- 11. Efimov AS. Diabetic angiopathies.** Moscow: Meditsina; 1989, 288 P. (ISBN 5-225-01218-3) (In Russian)
- 12. Efimov AS, Bodnar PN, Zelinsky BA. Endocrinology.** Kiev: Vyshcha Shkola; 1983, 328 P. (In Russian)

13. **Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. Harrison's principles of internal medicine.** 14th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 1998. (Section Endocrinology and metabolism. In: Romanian Edition. București: Teora; 2001, 2842 P., p. 2159-2506, ISBN 973-20-0265-4) (In Romanian)
14. **Felig P, Baxter JD, Frohman LA. Endocrinology and metabolism.** 3rd ed. New York (NY): McGraw-Hill; 1995, 1940 P. (ISBN 0-07-020448-9)
15. **Felig P, Frohman L. Endocrinology and metabolism.** 4th ed. New York (NY): McGraw-Hill; 2001, 1562 P. (ISBN 0070220018)
16. **Gale EAM, Anderson JV. Diabetes mellitus and other disorders of metabolism.** In: **Kumar P, Clark M (eds). Clinical medicine.** 4th ed. Edinburgh (UK): W.B.Saunders; 1999, 1326 P., p.959-1005. (ISBN 0-7020-2458-9)
17. **Grossman A. Clinical endocrinology.** 2nd ed. London (UK): Blackwell Science; 1997, 1184 P. (ISBN 0-86542-629-5)
18. **Hâncu N. Obezitatea și dislipidemiile în practica medicală.** București: Editura INFO-Medica; 1998, 244 P. (ISBN 973-98331-9-5) (In Romanian)
19. **Hâncu N, Vereșiu IA. Diabetul zaharat. Nutriția. Bolile metabolice.** București: Editura Național; 1999, 630 P. (ISBN 973-9459-20-X) (In Romanian)
20. **Ionescu-Târgoviște C. Diabetologie modernă.** București: Editura Tehnică; 1997, 560 P. (ISBN 973-31-1056-6) (In Romanian)
21. **Jubiz W. Endocrinology. A logical approach for clinicians.** New York (NY): McGraw-Hill Book Company; 1979, 418 P. (ISBN 0-07-033065-4)
22. **Kahn CR. New concepts in the pathogenesis of diabetes mellitus.** In: **Schrier RW, Baxter JD, Abboud F, Fauci AS (eds). Advances in internal medicine.** Vol 41. Chicago (IL): Mosby-Year Book, Inc.; 1996, 745 P., p.285-314. (ISBN 0-8151-8314-3)

23. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. New York (NY): Wilson Churchill LivingStone; 2002, 1500 P. (ISBN 0721691846)

24. Lavin N. Manual of endocrinology and metabolism. 2nd ed. Boston/ New York (NY): Little, Brown and Company; 1994. (ISBN 0721691846) (Lavin N. Endocrinology. Translated by V.Kandror.

Moscow: Praktika; 1999, 1128 P., ISBN 5-89816-018-3) (In Russian)

25. Mazzaferri EL. Textbook of endocrinology. 3rd ed. New York (NY): Medical Examination Publishing Company; 1985, 840 P. (ISBN 0-87488-514-0)

26. Potemkin VV. Endocrinology (Translated from Russian by Arthur Aksenov). Moscow: Mir Publishers; 1981, 332 P.

27. Potemkin VV. Endocrinology. 2nd ed. Moscow: Meditsina; 1986, 430 P. (In Russian)

28. Starkova NT. Textbook of clinical endocrinology. Sankt Petersburg: Piter-Press; 1996, 540 P. (ISBN 5-88782-154-X) (In Russian)

29. Williams RH. Textbook of endocrinology. 4th ed. Philadelphia (PA): W.B.Saunders Company; 1968. (Williams RH. Traité d'endocrinologie. Translated by Jean Gontier. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1972, 1348 P., Editor's No. 9091) (In French)

30. Zbranca E, Mogoș V, Galeșanu C, Vulpoi C. Endocrinologie clinică. Vaslui: Editura Cutia Pandorei; 1997, 240 P. (ISBN 973-98152-4-3) (In Romanian)

Note: References were given according mainly to the "Vancouver style" , recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>).

ADRESE INTERNET

Internet WWW Links

1. American Association of Clinical Endocrinologists
<http://www.aace.com/>
2. Bart's Department of Endocrinology - Links
<http://www.mds.qmw.ac.uk/endocrinology/links.htm>
3. Doctor's Guide- Global Edition
<http://www.docguide.com/>
4. DR. ROSE'S PERIPHERAL BRAIN
<http://faculty.washington.edu/momus/PB/tableofc.htm>
5. Editura Teora
<http://www.teora.ro/>
6. ENDOCRINE SYSTEM
<http://www.univ-st-etienne.fr/lbti/Mednucl/AtlasEnd/aindex.htm>
7. ENDOCRINOLOGY LINKS
<http://www.il-st-acad-sci.org/health/endolink.html>
8. Endocrinology Links
<http://www.fpnotebook.com/END79.htm>
9. Google
<http://www.google.com/>
10. Hardin MD : Endocrine System, Endocrinology & Hormones
<http://www.lib.uiowa.edu/hardin/md/endocrin.html>
11. Harrison's Online: Home
<http://harrisons.accessmedicine.com/>
12. IDF - International Diabetes Federation
<http://www.idf.org/home/>
13. Links to Endocrinology Resources.
<http://www.geocities.com/medcin/endocrn.html>

- 14. New Logic Marketing - Endocrinology Links**
<http://www.newlogicmarketing.com/endocrinology.htm>
- 15. Penn State Endocrinology Links**
<http://www.hmc.psu.edu/endocrinology/links/>
- 16. Sicklehut Endocrinology Links**
<http://www.sicklehut.com/endocrinology/index.asp>
- 17. The Society for Endocrinology**
<http://www.endocrinology.org/>
- 18. The Society for Endocrinology - Links to other sites**
<http://www.endocrinology.org/SFE/gateway.htm>
- 19. Web site for Endocrinology.**
<http://endo.endojournals.org/>
- 20. Yahoo**
<http://www.yahoo.com/>

CUPRINS

<i>Prelegerea 1</i>	5
Introducere în endocrinologie (<i>prof. Z. Anestiadi</i>)	
<i>Prelegerea 2</i>	15
Hipofiza. Afecțiunile hipofizare: acromegalia și gigantismul (<i>prof. Z. Anestiadi, conf. V. Rusnac</i>)	
<i>Prelegerea 3</i>	28
Afecțiunile hipofizare. Nanismul hipofizar (<i>conf. L. Zota</i>)	
<i>Prelegerea 4</i>	47
Tumorile hipofizare (<i>conf. Gh. Caradja</i>)	
<i>Prelegerea 5</i>	72
Boala Ițenko-Cushing (<i>conf. Gh. Caradja</i>)	
<i>Prelegerea 6</i>	78
Afecțiunile tiroidiene (I) (<i>conf. L. Alexeev</i>)	
<i>Prelegerea 7</i>	97
Tiroida. Afecțiunile tiroidiene (II) (<i>conf. L. Alexeev</i>)	
<i>Prelegerea 8</i>	108
Paratiroidele (<i>conf. L. Zota</i>)	
<i>Prelegerea 9</i>	121
Suprarenalele (I) (<i>conf. Gh. Caradja</i>)	
<i>Prelegerea 10</i>	144
Hiposecreția suprarenală (II) (<i>conf. Gh. Caradja</i>)	
<i>Prelegerea 11</i>	156
Diabetul zaharat (I) (<i>prof. Z. Anestiadi</i>)	
<i>Prelegerea 12</i>	181
Diabetul zaharat (II) (<i>prof. Z. Anestiadi</i>)	
<i>Prelegerea 13</i>	212
Diabetul zaharat (III) (<i>conf. L. Vudu</i>)	

<i>Prelegerea 14</i>	228
Diabetul zahart (IV) (<i>conf. L. Zota</i>)	
<i>Prelegerea 15</i>	249
Complicațiile metabolice acute ale diabetului zaharat (<i>conf. L. Zota</i>)	
<i>Prelegerea 16</i>	268
Gonadele (<i>conf. L. Alexeev</i>)	
<i>Prelegerea 17</i>	298
Obezitatea (<i>conf. Gh. Caradja</i>)	
<i>Prelegerea 18</i>	308
Neoplaziile endocrine multiple (<i>conf. Gh. Caradja</i>)	
<i>Prelegerea 19</i>	313
Sindromul X metabolic (<i>prof. Z. Anestiadi, conf. L. Zota, dr. șt. med. V. Anestiadi</i>)	
<i>Prelegerea 20</i>	319
Riscurile obezității. Complicații. Asociații morbide (<i>prof. Z. Anestiadi, conf. L. Zota, dr. șt. med. V. Anestiadi,</i> <i>dr. Z. Alexa, dr. L. Darciuc, dr. V. Harbuz, dr. L. Marcoci</i>)	
<i>Prelegerea 21</i>	329
Hiperprolactinemia (<i>prof. Z. Anestiadi, conf. L. Zota,</i> <i>conf. V. Rusnac, dr. șt. med. T. Tudose</i>)	
<i>Anexa I</i>	333
<i>Anexa II</i>	335
<i>Bibliografie</i>	338
<i>Adrese Internet</i>	341