

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

NICOLAE TESTEMIȚANU

**FIZIOPATOLOGIA**  
*dishomeostaziilor hormonale*

Curs teoretic

Profesorul universitar Vasile Lutan

**CHIȘINĂU, 2022**

**Fizopatologia dishomeostaziilor hormonale.** Curs teoretic.

Publicație aprobată de Consiliul de Management al Calității a Universității de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu» (Procesul verbal din 28 octombrie 2021).

Recenzenți: Stela Todiraș, dr. șt. med., conf. universitar, Eleonora Borș, dr. șt. med., conf. universitar.

Se recomandă în calitate de material didactic pentru studenții tuturor programelor de studii medicale superioare.

**Autor:** Vasile Lutan, doctor habilitat în științe biologice, profesor universitar,

Profesor la catedra Fiziopatologie și Fiziopatologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «Nicolae Testemițanu»

Adnotare. În lucrare sunt expuse principiile generale ale patogeniei dereglărilor hormonale în patologia glandelor endocrine: glandelor suprarenaliene, tiroide, pancreasului endocrin.

# Fiziopatologia dishomeostaziilor hormonale

## CUPRINS

I.	Fiziopatologia hipercortizolismului .....	3
II.	Fiziopatologia hipocortizolismului .....	16
III.	Fiziopatologia hipertiroidismului .....	24
IV.	Fiziopatologia hipotiroidismului .....	40
V.	Fiziopatologia hipoinsulinismului .....	52
VI.	Fiziopatologia sindromului metabolic .....	64

## I. Fiziopatologia hipercortizolismului

Hipercortizolismul este entitatea fiziopatologică, care constă în dereglarea secreției și conținutul excesiv de hormoni glucocorticosteroizi în organism sau hiperreactivitatea structurilor organismului la conținutul normal de hormoni.

Hipercortizolismul clinic se traduce prin sindromul Cushing - grup generic de entități clinice cu hipersecreția permanentă non-homeostatică a glucocorticosteroizilor indiferent de condițiile exogene sau starea organismului. În funcție de *trigger*-ul, care a demarat hipercortizolismul sindromul Cushing poate fi hipotalamic (terțiar), hipofizar (secundar), suprarenalian (primar), ectopic, periferic și exogen (iatrogen).

### Etiologia și patogenia hipercortizolismului.

1. Hipercortizolismul hipotalamic (terțiar) – este în relație cu secreția exagerată primară de către hipotalamusul neuro-endocrin a corticoliberinei (*corticotropin-releasing hormon*, CRH), care consecutiv stimulează secreția de către adenohipofiză a corticotropinei (ACTH, hormonul adrenocorticotrop), iar acesta

suscită în stratul fasciculat al cortexului suprarenalian hipersecreția de glucocorticosteroidi (la om cortisolul). Manifestările finale ale acestei forme de hipercortizolism depind de hipersecreția cortizolului.

Secreția bazală fiziologică de CRH este supusă ritmurilor circadiene (zi-noapte) conform activității organismelor cu regim diurn de viață - maxim în orele de dimineață și zi, minim – în orele de seară și noapte. (La animalele cu activitate nocturnă – invers).

Hipersecreția fiziologică de CRH și activarea întregii axe hormonale hipotalamus - hipofiză-corticosuprarenale survine în situațiile de urgență (stres) sau activitate intensă.

Cauzele hipersecreției patologice de CRH hipotalamic sunt traumele cerebrale, tumorile primare (craniofaringiome) sau metastazele tumorilor, encefalitele, arahnoiditele, infecțiile virale, inflamația granulomatoasă, bolile neurodegenerative, la femei – post-partum. Procesele patologice în hipotalamus stimulează secreția persistentă de corticoliberină, independent de necesitățile fiziologice, ritmul secretor circadian, cu anihilarea retrocontrolului hormonal mediat de ACTH și cortizol prin feed-back negativ. Dirijată de hipersecreția anarhică a corticoliberinei survine și hipersecreția persistentă de corticotropină hipofizară și, ulterior, hipersecreția de cortizol – se instalează hipercortizolismul terțiar.

2. Hipercortizolismul hipofizar (secundar) – (cca 60% din cazuri clinice) este în relație cu secreția exagerată primară a ACTH în adenohipofiză. Lanțul patogenetic al hipercortizolismului secundar include hipersecreția primară de ACTH și consecutivă a cortizolului cu efectele finale specifice ale acestuia. Secreția CRH scade, fiind inhibată prin feed-back negativ de surplusul de ACTH.

Efectul fiziologic imediat al ACTH asupra corticosuprarenalelor este stimularea predominantă a stratului fasciculat și secreția de cortizol. Efectul tardiv și mai îndelungat al ACTH este stimularea mitozei celulelor cu hiperplazia stratului fasciculat al suprarenalelor.

În majoritatea cazurilor hipercortizolismul hipofizar se depistează în adenom hipofizar secretor de ACTH (corticotropin) provenit din celulele corticotrope a adenohipofizei. Funcția secretorie a celulelor tumorale este autonomă și necontrolată pozitiv de corticoliberină (celulele tumorale hipofizare nu necesită

corticoliberină), nici negativ de cortizol (celulele tumorale hipofizare sunt refractare la cortizol) – astfel se instalează hipersecreția continuă de ACTH și cortizol - hipercortizolismul hipofizar (secundar).

3. Hipercortizolismul corticosuprarenal (primar) - cca 25 % din cazuri clinice - reprezintă hipersecreția primară autonomă a cortizolului de către stratul fasciculat al corticosuprarenalelor. Principalul proces patologic asociat cu hipersecreția hormonală sunt tumorile hormonsecretoare din stratul fasciculat al corticosurarenalelor (adenom, carcinom). Celulele tumorale nu necesită corticotropină, din care cauză secreția tumorală a cortizolului este autonomă, necontrolată de hipofiză (ACTH), nehomeostatică, din care cauză conduce la consecințe nocive prin surplusul de cortizol.

4. Hipercortizolismul ectopic este în relație cu producția de ACTH de către structurile extrahipofizare și hipersecreția succesivă de cortizol (cca 15% de cazuri clinice). Se întâlnește în diferite tumori cu celule producătoare de ACTH: bronhocarzinom, cancer de timus, cancer în glanda tiroidă, pancreas, stomac, ficat, vezicula biliară, uter și a. Efectele finale depind de hipersecreția de cortizol.

5. Hipercortizolism exogen (iatrogen) – supradozarea glucocorticosteroizilor în hormonoterapia bolilor alergice, autoimune. Forma clinică a hipercortizolismului exogen este sindromul cushingoid. Hipercortizolismul iatrogen se manifestă prin efectele excesului corticosteroizilor exogeni. Al doilea efect nociv constă în faptul, că hormonii exogeni prin *feed-back* negativ inhibă axa hormonală hipotalamus-hipofiză, ceea ce conduce la apoptoza și atrofia ireversibilă a cortexului suprarenalian. Din această cauză hormonoterapia steroidiană necesită respectarea unui patern terapeutic minuțios, care ar exercita efect terapeutic, dar nu ar conduce la inhibiția secreției de ACTH în măsura, care ar provoca atrofia ireversibilă a suprarenalelor – aceasta ar face pacientul pe viață dependent de hormonul exogen.

6. Hipercortizolism periferic. Efectul biologic periferic al cortizolului depinde de mulți factori, care modulează (scad sau cresc) reactivitatea structurilor și, respectiv, modifică efectul final al hormonului. Din acești factori fac parte proteinele plasmatiche transportatoare de cortizol, *clearance*-ul cortizolului asigurat de ficat, procesele receptorale - creșterea densității și afinității receptorilor sau a reactivității structurilor respondente.

### **Patogenia manifestărilor hipercortizolismului.**

Deoarece efectele directe periferice ale corticoliberinei și corticotropinei sunt slab detectabile clinic, manifestările fiziopatologice și clinice al hipercortizolismului de orice nivel și patogenie constă din totalitatea efectelor cortizolului asupra structurilor organismului - efecte morfogenetice, metabolice, funcționale, comportamentale întrunite în sindroame clinice.

## **1. Sindromul de "stres permanent"**

Prototipul fiziologic al hipercortizolismului este sindromul general de adaptare (reacția stres).

Cortizolul este unul din hormonii principali de stres (la rând cu catecolaminele, glucagonul, somatotropina), care adaptează și protejează organismul de acțiunea factorilor nefavorabili prin ajustarea metabolismului și funcțiilor organismului la noile condiții de existență.

Sindromul stres reprezintă reacția generală nespecifică a organismului la toate provocările exogene (trauma, durere, hipoxie, hemoragie, stări de urgență, infecții și a.) sau endogene (insuficiență circulatorie, respiratorie, renală, hepatică, inflamație și a.). Reacția stres se realizează prin activarea axei hormonale hipotalamus – hipofiză – corticocsuprarenale (cortisol) și a sistemului simpatoadrenal (catecolaminele). Cortizolul și catecolaminele sunt principalii hormoni de stress, care mobilizează toate rezervele organismului pentru supraviețuire. Reacția stres este una de urgență, acută, energetic foarte costisitoare și poate asigura supraviețuirea organismului în condiții extreme pe o durată scurtă de timp. În cazul, în care acțiunea factorilor stresanți durează timp îndelungat (stres cronic) poate surveni epuizarea suprarenalelor și rezervelor plastice și energetice a organismului cu complicații în formă de boli de stres: miocardiodistrofia, hipertensiunea arterială, acutizarea bolilor inflamatorii cronice, insomnie, depresii, anxietate, fenomene dispeptice, osteoporoză, ulcerații gastrice, obezitate, diabet tip II.

Hipercortizolismul patologic reprezintă hipersecreția cortizolului în lipsa factorilor emergenți, un stres cronic nejustificat de condițiile exogene și endogene. Spre deosebire de reacția stres fiziologică, hipercortizolismul este perpetuu, deoarece tumoarea este o sursă inepuizabilă de hormoni cu activarea

perpetuă nejustificată a tuturor funcțiilor organismului – SNC, sistemul cardiovascular, catabolismul cu epuizarea nutrienților, ceea ce și conduce la consecințe nocive, epuizarea organismului și chiar moartea.

## 2. Sindromul dismetabolic

Sindromul dismetabolic se manifestă prin hipercatabolismul tuturor nutrienților provocat de cortizol.

- a) Dismetabolisme glucidice. Manifestare tipică a dismetabolismului glucidic în hipercortizolism este diabetul zaharat steroidian cu hiperglicemie, hipersecreție persistentă și epuizarea ulterioară a insulinei, diminuarea toleranței organismului la glucoză, diabet zaharat.

Hiperglicemia în diabetul steroidian este rezultatul mai multor efecte a cortizolului:

- stimularea secreției gastrice, a apetitului și consumul excesiv de alimente, sporirea absorbției glucidelor în intestine, hiperglicemie alimentară;
- stimularea sintezei enzimelor glicogenolitice (glucozo-6-fosforilaza), glicogenoliza cu hiperglicemie; glicogenoliza permanentă devastează glicogenul din ficat, ceea ce rezultă infiltrația grasă a organului și cetogeneza;
- efectul antiinsulinic al cortizolului prin inhibiția receptorilor pentru insulină și a transportorilor GLUT-4 independenți (în mușchii striati, țesutul adipos, țesutul limfoid și conjunctiv) cu reducerea utilizării periferice de către aceste organe a glucozei și hiperglicemie consecutivă. Acest efect poate fi numit insulinorezistență selectivă. (Se consideră, că prin acest efect fiziologic în condiții de stres cortizolul (GC) protejează de foame creierul dependent de glucoză, rezervând acest nutrient doar pentru creier).
- sporirea gluconeogenezei – cortizolul provoacă catabolismul proteinelor funcționale (mușchi, țesutul conjunctiv, țesutul limfoid) cu eliberarea de aminoacizi gluconeogenetici, activează lipaza cu lipoliza în țesutul adipos și eliberarea de glicerol – o altă sursă pentru gluconeogenază; concomitent la nivel de genom cortizolul activează sinteza enzimelor necesare pentru gluconeogenază

(fosfoenolpiruvatcarboxikinaza, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, fructozo-2,6-difosfataza) cu intensificarea gluconeogenezei din aminoacizi și glicerol.

Consecințele sumare sunt efectele diabetogene – rezistența la insulină, toleranța scăzută la glucoză, hiperglicemie cu hiperosmolaritatea plasmei sanguine, glucozurie, poliurie, deshidratare, glicarea proteinelor cu microangiopatie, stimularea secreției insulinei de către hiperglicemie cu eventuala epuizare a celulelor beta pancreatice și diabet zaharat pancreatic.

b) Dismetabolisme lipidice.

- Manifestarea tipică a hipercortizolismului este obezitatea selectivă. Efectul cortizolului asupra metabolismului lipidic este bivalent și este condiționat de sensibilitatea diferită a receptorilor insulinici din diferite organe față de cortizol. Astfel, din cauza inactivării selective de către cortizol a receptorilor pentru insulină de pe adipocitele subcutanate ale membrelor în acestea este stimulată lipaza intracelulară cu depleția de lipide - membrele apar subțiri, cu lipsa stratului adipos subcutanat. Concomitent are loc eliberarea glicerolului (sursă pentru gluconeogeneză) și acizilor grași neesterificați (hiperlipidemie de transport). Din contra - adipocitele din regiunea figurei, trunchiului corpului, abdomenului și viscerelor își păstrează afinitatea față de insulină chiar și în prezența cortizolului – în acestea regiuni predomină lipogeneza din glucoză cu acumulări excesive de lipide – obezitate selectivă cu redistribuirea regională a țesutului adipos – obezitate facială («figură de lună plină»), truncană («gheb de bizon»), abdominală. De menționat, că obezitatea selectivă intraabdominală în hipercortizolism este un factor patogenetic în dezvoltarea ulterioară a sindromului metabolic.

- Distrofia grasă a ficatului este consecința lipolizei și hiperlipidemiei cu acizi grași neesterificați, care din sânge sunt captați de hepatocite și transformați în lipide neutre cu depozitarea în hepatocit.

- Hipercolesterolemia. Concomitent cu infiltrația grasă sporește și procesul de eliberare a hepatocitelor de excesul de lipide prin sinteza de VLDL și lansarea acestora în sânge – survine hiperlipidemia cu lipoproteine VLDL; ulterior din cauza inhibiției receptorilor insulindependenți de



pe hepatocite nu are loc captarea din sânge a LDL – se instalează hiperlipidemia de retenție cu hipercolesterolemie și ateromatoza eventuală.

- Cetogeneza și cetoacidoza este consecința catabolismului lipidic intens - acizii grași eliberați în procesul de lipoliză sunt captați de hepatocite și supuși beta-oxidării cu formarea în exces de AcetilCoA, care se condensează cu formarea de corpi cetonici – acidul acetilacetic, beta-hidroxiubutiric și acetonă.

c. Dismetabolisme proteice.

- Cortizolul inhibă sinteza ARN specific pentru translația proteinelor funcționale în mușchi, piele, oase, țesutul limfoid, țesutul conjunctiv. Concomitent cortizolul stimulează catabolismul proteic cu două efecte succesive: eliberarea aminoacizilor utilizați pentru gluconeogeneză și atrofia mușchilor scheletici (miopatia steroidiană cu miastenie), a oaselor (osteopatia cu osteoporoză), atrofia pielii, inclusiv a țesutului conjunctiv dermal, ceea ce scade rezistența mecanică, conduce la rupturimecanice în dermă – apar striile pe pielea abdomenului (analogice cu «striile gravidare»). (Excepție – lipsa efectului catabolic al cortizolului în creier, miocard și ficat).

Consecințele sumare ale catabolismului proteic sunt atrofia organelor, creșterea concentrației aminoacizilor în sânge (hiperaminoacidemie) cu aminoacidurie și bilanț negativ de azot.

- d. Dismineralozele steroidiene. Cortizolul în concentrație mare, nefiziologică, exercită și efect mineralocorticoid – are loc reabsorbția intensă a ionilor de Na și apei cu hipernatriemie și hipervolemie, hiperfuncția cordului cu volum, hipertensiune arterială și secreția intensă a potasiului cu hipokaliemie, miastenie, convulsii, dereglări de ECG, alcaloza metabolică.

### **3. Sindromul dismorfogetic**

Modificarea structurii (remodelarea) organelor în hipercortizolemie este determinată de efectele antiproliferative, catabolice sau apoptotice ale cortizolului asupra tuturor structurilor organismului.

- a. Atrofia pielii – cortizolul inhibă regenerarea epidermului și provoacă atrofia dermei prin degradarea și inhibiția fibroblastelor și sintezei colagenului și substanței fundamentale (glucozoaminoglicanilor) – pielea se subțiază, întârzie regenerarea plăgilor, scade rezistența mecanică, are loc ruperea fasciculilor de colagen – se formează strii pe pielea abdomenului, ulcere trofice. Concomitent sunt afectați și derivații pielii – foliculii piloși cu alopeția craniană.
- b. Osteopatia steroidiană. Sub acțiunea cortizolului are loc inhibiția osteoblastelor și osteogenezei concomitent cu activarea osteoclastelor și osteolizei – survine atrofia matricei organice și minerale a oaselor. Suplimentar, în condiții de acidoză metabolică prin cetogeneza provocată de cortizol are loc captarea surplusului ionilor de hidrogen în schimbul ionilor de Ca din oase – survine hipercalcemie, calciurie, demineralizarea oaselor cu osteopenie, osteoporoză și diminuarea rezistenței mecanice a oaselor cu fracturi compresionale a vertebrelor, fracturi de coaste, a oaselor bazinului, necroza aseptică a colului femurului (la bătrâni).
- c. Miopatia steroidiană este efectul proteolitic al cortizolului și inhibiția proteosintezei, ceea ce conduce la hipotrofia mușchilor scheletici, inclusiv a mușchilor membrelor, mușchilor respiratori, degenerarea sinapselor neuro-musculare, miastenie. (Pacientul are abdomen masiv, obez și picioare subțiri – imaginea de «colos pe picioare de lut»).
- d. Miocardiopatia steroidiană este efectul sumar al cortizolului: activarea sistemului simpatoadrenal cu exces de cactecolamine, activarea sistemului simpatic intracardiac, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA) cu exces de angiotensină II și aldosteron, reținerea sodiului și apei, hipervolemie, hipertensiune arterială, hiperfuncția mixtă a cordului – cu volum și rezistență, hipertrofia miocardului, miocardiostrofie, miocardioscleroză, aritmii, iar efectul final este insuficiența circulatorie cardiogenă.
- e. Ulcer steroidian gastric și duodenal. Sub acțiunea cortizolului are loc stimularea funcțiilor digestive, sporește secreția gastrică și pancreatică, are loc amplificarea factorilor ulcerogeni: hiperplazia celulelor principale și parietale cu secreția crescută de pepsină și acid clorhidric) și diminuarea factorilor protectivi (scade sinteza locală de prostaglandine (PG) cu efect vasodilatator în peretele stomacului, scade sinteza mucoizilor protectivi, care acoperă mucoasa stomacului, se inhibă secreția bicarbonatului

cu efect de tampon și neutralizare submucozală a acidului clorhidric, se inhibă regenerarea epiteliului.

Predominarea factorilor ulcerogenetici asupra celor protectivi conduce la ulcerații.

Din cauza efectului catabolic și antiregenerativ al cortizolului este posibilă rezorbția cicatricelor preexistente cu recidiva bolii ulceroase și chiar cu perforarea peretelui stomacului și penetrarea în spațiile limitrofe. Hiperaciditatea gastrică este și cauza ulcerului duodenal în terapia cu hormoni steroidieni (până la 10% cu perforație și hemoragie).

- f. Pancreatita steroidiană este în relație cu stimularea secreției pancreatice concomitent cu hiperlipidemia cu VLDL, infiltrația pancreasului cu lipide, blocarea ducturilor pancreatice, autoactivarea intraglandulară a enzimelor pancreatice, autoliza glandei, enzimemie, șocul pancreatogen.
- g. Efecte oftalmice – cataracta steroidiană în rezultatul efectului apoptogen al cortizolului, glaucom, exoftalmie.

**4. Modificările hematologice steroidogene.** Cortizolul provoacă apoptoza limfocitelor (limfocitopenie), a eozinofilelor (eozinopenie), concomitent provoacă neutrofilie prin inhibiția migrării transvasculare și reținerii acestora în patul vascular. Cortizolul crește coagulabilitatea sângelui cu trombofilie.

## **5. Sindromul neurologic și comportamental**

- Simpaticotonia steroidiană. Cortizolul stimulează sistemul nervos vegetativ simpatic prin expresia genelor receptorilor beta- adrenergici în miocard cu amplificarea efectelor cardiotrope pozitive (ino-, batmo-, crono- și dromo-trop) – în rezultat crește forța de contracție, frecvența cardiacă, crește debitul cardiac, survine hiperfuncția cu volum, hipertensiune arterială sistolică. Concomitent cortizolul stimulează alfa-adrenoreceptorii vaselor sanguine, ceea ce conduce la vasospasm și hipertensiune arterială diastolică.
- Cortizolul potențează efectele simpatotrope prin inhibiția sintezei enzimelor, care degradează catecolaminele în fanta sinaptică (catecol-O-metiltransferaza - COMT, monoaminoxidaza - MAO), inhibă recaptarea catecolaminelor de către membrana presinaptică – în rezultat crește

concentrația catecolaminelor în fanta sinaptică și reacția structurilor la stimulii adrenergici – în aceasta constă efectul permisiv al cortizolului pentru catecolamine. Cortizolul potențează de asemenea și efectele metabolice ale catecolaminelor - glicogenoliza, lipoliza.

- Efectele comportamentale. Cortizolul stimulează procesele cognitive, crește excitabilitatea nervoasă, iar la acțiune îndelungată provoacă insomnie, euforie, anxietate, depresie, psihoze.

## 6. Endocrinopatii steroidiene

Hipercortizolismul primar, ectopic și exogen (dar nu cel hipotalamic și hipofizar) inhibă prin *feed-back* negativ secreția de proopiomelanocortină de către adenohipofiză, iar lipsa unuia din constituenții proopiomelanocortinei - a hormonului melanocitstimulator – dereglează sinteza melaninei de către melanocite și provoacă depigmentarea pielii.

În toate cazurile de hipercortizolism (inclusiv și exogen) are loc inhibiția secreției gonadoliberinei hipotalamice (*gonadotropin-releasing hormon*, GnRH) și consecutiv a gonadotropinelor hipofizare (hormonul foliculostimulant - FSH și luteinizant -LH) cu dereglările respective: la bărbați se instalează hipogonadismul, diminuarea libidoului, disfuncții erectile, oligozoospermie, infertilitate; la femei crește sinteza de androgene în ovare, apare hirsutismul și virilizarea (prin creșterea 17-KS), survin dereglări menstruale, anovulație, infertilitate.

**Hormonoterapia cu glucocorticosteroizi.** Tablou clinic specific survine la administrarea hormonilor exogeni (hormonoterapie). Concentrația sporită de corticosteroizi exogeni prin *feed-back* negativ inhibă secreția de ACTH, iar lipsa ACTH inhibă secreția cortizolului endogen și provoacă apoptoza și atrofia cortexului suprarenalian. Gradul de inhibiție a suprarenalelor în hormonoterapie depinde de regimul administrării hormonului exogen: la administrarea zilnică în orele de dimineață a 10-20 mg de prednizolon semnele de inhibiție a suprarenalelor survin la ziua a 4 -7, iar la administrarea în orele de seară - deja din ziua a 2. După o atare supresie pentru restabilirea funcțieii secretorii normale a corticosuprarenalelor sunt necesare 6-9 luni, iar pentru reacția adecvată la stres – 1-2 ani.

## 7. Sindromul imunosupresiv și antialergic

În doze fiziologice cortizolul manifestă efecte imunostimulatoare; la secreție exagerată și administrarea dozelor farmacologice manifestă efect imunosupresiv. Cortizolul blochează toate etapele imunogenezei specifice: recunoașterea, recepționarea și prezentarea antigenului străin, activarea, proliferarea și diferențierea celulelor imunocompetente. Cortizolul inhibă de asemenea și mecanismele imunității naturale nespecifice – fagocitoza.

Mecanismele imunosupresive ale cortizolului constă în următoarele:

- a) inhibiția genelor codificatoare de IL -1,2,4, care participă în imunogeneză;
- b) inhibiția activității și apoptoza macrofagelor și celulelor dendritice (respectiv se inhibă funcția de fagocitoză, *processing* și prezentare a antigenului și activarea limfocitelor T-helper);
- c) inhibiția blast-transformării și proliferării limfocitelor T-helper și T-citotoxice;
- d) stimularea sintezei de endonucleaze în celule, ceea ce provoacă apoptoza limfocitelor imature T și B, a bazofilelor și mastocitelor (inhibă reacția inflamatoare acută și reacțiile alergice tip I), a eozinofilelor (inhibă imunitatea naturală antiparazitară);
- e) inhibiția sistemului complementului și efectelor asociate de activarea complementului: opsonizarea și fagocitoza xenobionților, citoliza complementdependentă, formarea complexului membranatacant, demararea reacției inflamatoare acute declanșate de fragmentele active ale complementului C3a, C5a.
- f) blocarea emigrării neutrofilelor din patul vascular în focarul inflamator și inhibiția fagocitozei.

Deoarece imunitatea și alergia au aceleași mecanisme celulare și moleculare, cortizolul exercită concomitent efect imunosupresiv și antialergic. În rezultat în hipercortizolism se instalează imunodeficiența naturală și cea specifică de tip umoral și celular.

Efectul final al imunosupresiei steroidiene este estomparea tabloului clinic al bolilor infecțioase, recidiva bolilor infecțioase cronice (de ex., tuberculoza), acutizarea infecțiilor latente, asocierea infecțiilor secundare, predispoziția la micoze, tendința spre generalizare a infecțiilor.

## **8. Sindromul antiflogogen (antiinflamator)**

Cortizolul în doze mari inhibă întregul lanț patogenetic al inflamației: recunoașterea și recepționarea semnalelor flogogene, activarea programului genetic flogogen, sinteza citokinelor proinflamatoare, reacția celulelor efectoare la citokinele proinflamatoare, eliberarea și sinteza mediatorilor inflamatori, formarea focarului inflamator, rezoluția inflamației.

Mecanismele antiinflamatoare ale cortizolului sunt mediate prin următoarele efecte ale hormonului:

- cortizolul inhibă recepționarea moleculelor flogogene lezionale (DAMP) și moleculelor flogogene patogene (PAMP) prin reducerea numărului de receptori PRR (*pattern recognition receptors*) - TLR (*tool like receptors*) de pe celulele mezenchimale și astfel blochează declanșarea reacției inflamatoare;
- inhibă răspunsul celulelor mezenchimale la semnalele flogogene prin blocarea activării factorului nuclear NF- $\kappa$ B – în rezultat nu are loc activarea genomului proinflamator și nici transcripția, translația, sinteza citokinelor proinflamatoare;
- inhibă răspunsul celulelor efectoare la citokinele proinflamatoare prin supresia genei AP-1 (*Activator protein 1*) - factor transcripțional, care controlează răspunsul la citokine;
- inhibă dezvoltarea focarului inflamator prin stimularea sintezei lipocortinei -1 (anexina 1) – proteina, care asociată la membrana leucocitelor inhibă adeziunea și emigrarea leucocitelor din vas în interstițiu, inhibă chemotactismul și fagocitoza; inhibă eliberarea din neutrofile, macrofage, mastocite a enzimelor lizozomale, citokinelor, activatorului tisular al plasminogenului;
- inhibă sinteza mediatorilor proinflamatori prin supresia genelor codificatoare de fosfolipaza A2 și eliberarea din fosfolipide a acidului arahidonic (protagonistul eucozanoizilor) și genei codificatoare a ciclooxigenazei II și respectiv sinteza PGE2 și PGI2, leucotrienelor și factorului activator a trombocitelor;
- inhibă NO-sintaza și astfel diminuează hiperemia arterială și evoluția reacțiilor vasculare;

- inhibă proliferarea și maturizarea mastocitelor, ceea ce reduce mediatorii proinflamatori mastocitari; stabilizează membrana mastocitelor și inhibă degranularea și secreția mediatorilor;
- re stabilește reactivitatea adrenergică a microvaselor și diminuează hiperemia arterială, menține permeabilitatea microvaselor și diminuează exsudația, inhibă emigrarea leucocitelor și diminuează infiltrația celulară a focarului inflamator;
- stimulează sinteza citochinelor antiinflamatoare (IL-10);
- în faza inițială a inflamației cortizolul reduce numărul macrofagelor proinflamatori M1; în perioada rezoluției inflamației cortizolul inhibă trans-diferențierea macrofagelor M1 proinflamatoare în macrofage anti-inflamatoare M2 cu genotip reparativ – în așa mod cortizolul inhibă reparația focarului inflamator, creșterea țesutului conjunctiv.

### **Diagnosticul diferențiat**

Pentru diferențierea diferitor forme patogenetice de hipercortizolism în mod ideal este necesară dozarea hormonilor a celor trei nivele a axei hormonale hipotalamus-adenohipofiză- splanxiale: corticoliberina, corticotropina și cortizolul. De menționat, că în laboratoarele medicale de rutină nu este posibilă dozarea corticoliberinei (se aplică doar în cazuri excepționale, efectuată prin colectarea sângelui din sinusurile craniene). Dar și dozarea doar a doi hormoni – ACTH și cortizolul este suficientă pentru diferențierea diferitor formr de hipercorticism.

Paternul hormonal demonstrează următoarele variante de:

Forma patogenetică	Cortizolul	ACTH	Corticoliberina
Hipercortizolismul III	crescut	crescut	crescută
Hipercortizolism II	crescut	crescut	scăzută
Hipercortizolismul I	crescut	scăzut	scăzută

### **Riscurile și complicațiile hipercortizolismului**

Hipercortizolismul este o entitate clinică care generează mai multe riscuri și conduce la complicații, care reduc calitatea și chiar durata vieții pacientului:

1. complicațiile diabetogene: microangiopatiile (retinopatii, nefropatii – orbire, insuficiența renală);
2. ateromatoza arterelor coronariene, cerebrale, renale, a membrelor inferioare (insult ischemic, infarct miocardic, renal, gangrena picioarelor);
3. acidoza metabolică cu eventuala comă cetoacidotică;
4. hipertensiune arterială și cardiomiopatie – hipertrofia miocardului, miocardiodistrofie, miocardioscleroză, insuficiență circulatorie cardiogenă;
5. predispoziția la infecții microbiene și micotice, recidivarea infecțiilor cronice, generalizarea infecțiilor locale;
6. distrofia grasă a ficatului;
7. osteoporoza, miopatie;
8. ulcer gastric și duodenal cu complicații grave – hemoragii, penetrație, perforația pereților organelor;
9. dereglări reproductive;
10. pletora policitemică, trombofilie.

**Terraria etiotropă:** lichidarea proceselor primare în hipotalamus, hipofiză și suprarenale.

## **II. Fiziopatologia hipocortizolismului**



Hipocortizolismul reprezintă entitatea fiziopatologică și clinică, care constă în micșorarea concentrației glucocorticosteroidilor (cortizolului) în organism sau diminuarea reactivității structurilor organismului la concentrația normală de hormon.

Entitățile clinice ale hipocortizolismului sunt diferite procese patologice localizate la nivel de hipotalamus, hipofiză sau glandele suprarenale. O entitate clinică frecventă a hipocortizolismului este boala Addison - insuficiența totală corticosuprarenaliană (diminuarea concomitentă a secreției de glucocorticosteroidi, mineralocorticosteroidi și androgene).

Conform organizării funcționale a axei hormonale hipotalamus – hipofiză – suprarenale hipocortizolismul poate fi în relație cu procesele patologice localizate primar la diferite niveluri: în hipotalamus cu dereglarea secreției de *corticotropin-releasing hormon* - hipocortizolism terțiar, hipotalamic; în hipofiză cu hiposecreția de corticotropină (ACTH) - hipocortizolism secundar hipofizar; în corticosuprarenale cu hiposecreția primară de cortizol - hipocortizolism primar.

### **Etiologia și patogenia hipocortizolismului**

1. Hipocortizolismul terțiar are drept cauze procese patologice în hipotalamus (infecții, tumori), care diminuează secreția de *corticotropin-releasing hormone* (CRH, corticoliberina) și consecutiv de ACTH și cortizol. Paternul hormonal în forma terțiară constă din diminuarea secreției primare de corticoliberină și consecutiv de corticotropină și cortizol.
2. Hipocortizolismul secundar are drept cauze procesele patologice în adenohipofiză, care dereglează secreția de ACTH și consecutiv de cortizol. Aceste stări survin în disgenезii congenitale ale hipofizei, rezecția chirurgicală și radioterapia tumorilor hipofizare. Un caz grav de insuficiență totală hipofizară - panhipopituitarism – se întâmplă în hemoragiile masive cu șoc hemoragic (de ex., hemoragiile post-partum), ceea ce conduce la ischemia și necroza hipofizei – sindromul Sheehan.

În terapia cu hormoni glucocorticosteroidieni hormonii exogeni prin *feed-back* negativ inhibă secreția hipofizară de ACTH, ceea ce provoacă apoptoza adenocitelor și atrofia glandei – survine hipopituitarismul iatrogen cu hipocortizolism secundar.

Situație paradoxală cu secreție mozaică a hormonilor hipofizari se crează în tumori hipofizare – de ex., adenomul hipofizar somatotrop cu hipersecreție de somatotropină prin expansie compresează restul hipofizei cu hiposecreția altor hormoni (de ex., corticotropină). În cazul tumorilor nonsecretorii are loc atrofia compresională a glandei.

O cauză a hipopituitarismului poate fi craniofaringiomul (tumoare pituitară benignă din recesul Rathke (*pouch remnant Rathke*)).

Alte cauze a hipocortizolismului hipofizar pot fi apoplexia pituitară (hemoragie din adenomul preexistent), apoplexia în anemia falciformă, hipofiza limfocitară – distrucția autoimună a hipofizei.

La trauma sau strangularea infundibulului hipofizar, prin care adenohipofiza face relații umorale cu hipotalamusul neurosecretor sistează hemocirculația portală hipofizară și liberinele hipotalamice nu parvin la adenohipofiză – are loc atrofia celulelor trope hipofizare și deficitul de hormoni tropi (cu excepția lactotropului, secreția căruia crește, deoarece hipotalamusul secretă doar factorul inhibitor pentru lactotrop - dopamina).

Paternal hormonal în forma secundară constă din diminuarea secreției primare de corticotropină și ulterior de cortizol, în timp ce secreția de corticoliberină crește fiind suscitată prin *feed-back* negativ de lipsa corticotropinei și cortizolului.

### 3. Hipocortizolismul primar

Hipocortizolismul primar are drept cauze procese patologice în suprarenale, care direct diminuează secreția de cortizol: defecte genetice (dismorfogenetice și dismetabolice); defecte enzimatice, care dereglează sinteza glucocorticosteroidilor, procese autoimune citolitice, care conduc la distrucția celulelor secretoare, reduc masa glandei și diminuează secreția hormonală; infecțiile cronice - tuberculoza miliară a glandei; ischemia suprarenalelor; infarct hemoragic bilateral al suprarenalelor; hemoragie intraglandulară în terapia cu anticoagulante; tumoare nonsecretoare, care prin expansie provoacă atrofia parenchimului sănătos; metastaze din cancerul pulmonar în suprarenală.

Paternal hormonal în hipocortizolismul primar constă din diminuarea secreției primare de cortizol concomitent cu sporirea prin *feed-back* negativ a secreției de corticoliberină și corticotropină. Hipersecreția

de corticotropină atribuie hipocortizolismului primar un semn specific – hiperpigmentația pielii (boala Addison, «boala de bronz»), datorită stimulării de către hormonul adrenocorticotrop a melanocitelor pielii.

Un caz aparte este hipocortizolismul în hormonoterapia cu glucocorticosteroizi sintetici – terapia îndelungată cu doze mari de glucocorticosteroizi induce inhibiția prin *feed-back* negativ a secreției de CRH și ACTH, ceea ce consecutiv provoacă apoptoza și atrofia suprarenalelor (până la dispariția completă a celulelor secretoare de cortizol). În aceste condiții întreruperea bruscă a hormonoterapiei conduce la insuficiență suprarenaliană acută - lipsa glucocorticosteroizilor în organism și a efectelor adaptative și compensatorii realizate de acest hormon face organismul lipsit de protecție la orice provocare exogenă (infecție, traumă, hemoragie, efort fizic, hipoxie), sau endogenă (insuficiență cardiacă, respiratorie, renală, hepatică), ceea ce poate fi fatal.

4. Hipocortizolismul periferic este în relație cu procesele patologice în organele – țintă - rezistența la hormoni, lipsa/insensibilitatea receptorilor, dereglarea proceselor postreceptorii.

De menționat, că spre deosebire de procesele terțiare și secundare, care dereglează selectiv secreția de cortizol, procesele patologice în suprarenale interesează toate trei straturi glandulare și, respectiv, antrenează deficitul de glucocorticosteroizi, mineralocorticosteroizi (aldosteron) și de androgene – survine hipocorticismul total.

## **Manifestările hipocorticismului**

Manifestările hipocorticismului de orice ierarhie sunt determinate de lipsa efectelor adaptative și compensatorii ale cortizolului și poartă caracter stereotip.

În linii generale, hipocortizolismul se manifestă prin intoleranța și hiporeactivitatea la factorii stresanți, hipometabolism, hipotermie, dar cu reacție exagerată la infecții, cu febră hiperpiretică.

Manifestările hipocortizolismului pot fi grupate în sindroame.

### **1. Sindromul de areactivitate la factorii stresanți. Intoleranța stresului**

Glucocorticosteroizii la rând cu catecolaminele sunt hormonii principali de stres – asigură adaptarea metabolismului, hemocirculației, imunității, comportamentului organismului în situații severe, care amenință

viața și contribuie la supraviețuirea organismului în condiții extreme exogene și endogene. Deficiența acestor hormoni fac organismul extrem de vulnerabil în situațiile critice – hipoxie, efort fizic și psihic, temperatură scăzută a mediului, traume, hemoragie, infecție, dishomeostazii endogene (insuficiența renală, hepatică, dismetabolisme etc.). În aceste stări organismul nu se poate adapta la condițiile extreme și poate surveni chiar moartea. Din această cauză pacienților cu hipocortizolism și terapie substitutivă cu preparate steroidiene în situații de stres (infecții, febră, traumă, intervenție chirurgicală, hemoragii etc.) doza de menținere a hormonului suficientă în condiții calme trebuie dublată sau triplată pentru a face față exigențelor adaptative. În caz contrar survine insuficiența relativă acută de glucocorticoizi cu toate manifestările, inclusiv cu colapsul arterial și moartea.

Un caz special de insuficiență acută de glucocorticosteroizi survine post-operatoriu la extirparea tumorii suprarenaliene unilaterale secretoare de cortizol. Secreția excesivă a cortizolului de către tumoare inhibă secreția ACTH de către hipofiză, ceea ce provoacă apoptoza și atrofierea glandei suprarenale sănătoase contralaterale. Extirparea tumorii hormonsecretorii lasă organismul fără hormon – survine insuficiența acută de cortizol cu efectele respective. Din această cauză este necesară administrarea postoperatorie de hormon în doze descrescânde pe termen lung (chiar câteva luni) până la reabilitarea hipofizei și glandei suprarenale neafectată de tumoare.

## **2. Sindromul de hiperreactivitate flogogenă și alergică**

Glucocorticosteroizii sunt elementul principal al sistemului natural antiinflamator, care menține reactivitatea și intensitatea reacției inflamatoare la nivel adecvat factorului flogogen – inflamație normoergică. În lipsa cortizolului reactivitatea sistemului proinflamator devine neechilibrat exagerată, ceea ce conduce la reacții inflamatorii hiperergice. Hiperexpresia reacțiilor inflamatorii conduc la leziuni secundare (inflamația capătă caracter alterativ).

Hiperreactivitatea alergică în hipocortizolism provine din lipsa influențelor modulatoare ale cortizolului asupra reactivității imune - prin efectele imunosupresive cortizolul diminuează expresia reacțiilor alergice. În lipsa cortizolului reacțiile alergice se eschivează de sub controlul modulator al glucocorticosteroizilor – organismul devine predispus la diferite reacții alergice de intensitate exagerată cu efecte patogene.

### 3. Sindromul hipometabolic

În lipsa glucocorticosterioizilor diminuează metaboșismul tuturor nutrienților.

a) Metabolismul glucidic și lipidic. Cortizolul stimulează lipoliza, glicogenoliza și proteoliza/gluconeogeneza și asigură organismul cu nutrienți endogeni în condiții extreme. În lipsa cortizolului organismul devine dependent de glucidele exogene, care devin deficitare din cauza hiporexiei. În plus, în lipsa cortizolului crește utilizarea periferică a glucozei. Rezultanta este hipoglicemia persistentă și hiponutria creierului. Efectele clinice ale hipoglicemiei sunt pierderile ponderale, astenia generală, simptome neurologice – nevrastenie, vertije, sincope. Gradul extrem de hipoglicemie de cca 2,5 mmol/L - conduce la coma hipoglicemică și eventual la deces. Efectele indirecte metabolice ale cortizolului depind de hipoglicemie, care reduce secreția insulinei și, respectiv, anihilează efectele metabolice ale insulinei: scade asimilarea periferică a glucozei, scade lipogeneza și proteosinteza.

b) Metabolismul proteic. Hipocortizolismul indirect prin hipoglicemie și hipoinsulinism inhibă sinteza proteinelor și provoacă atrofia organelor - mușchilor scheletici, osteoporoză. Concomitent glucagonul provoacă proteoliza. Aminoacizii nesolicitați în proteosinteză produc hiperaminoacidemie și se pierd cu urina (aminoaciduria) – survine echilibrul negativ de azot. Degradarea mușchilor și proteoliza provoacă azotemie cu uree și creatinină.

c) Metabolismul mineral. Lipsa selectivă a glucocorticosterioizilor nu influențează metabolismul mineral. În insuficiența totală a suprarenalelor (deficiența de cortizol și de aldosteron) scade reabsorbția sodiului și reținerea în schimb a ionilor de potasiu și hidrogen (se instalează acidoza excretorie) și crește natriureza – survine hiponatriemia cu pierderi de apă – deshidratare hipotonică, hipovolemie. Concomitent scade secreția renală a potasiului – survine hiperkaliemie. În plus se reține și magneziul. Efectele hiponatriemiei, hiperkaliemiei și hipermagneziemiei sunt dereglările de excitabilitate și conductibilitate în miocard, scăderea excitabilității musculare – miastenii.

### 4. Sindromul endocrin

Hipocortizolismul primar prin *feed-back* negativ stimulează secreția hipofizară a proopiomelanocortinei (POMC) – polipeptida complexă, din care prin proteoliză sunt clivate peptide

biologic active, inclusiv ACTH și hormonul melanocitstimulator, care activează melanocitele pielii, sinteza melaninei și provoacă hiperpigmentația pielii («boala de bronz»).

Secreția androgenelor suprarenaliene în hipocortizolismul primar crește sub influența surplusului de ACTH – survine hiperandrogenia, care la femei se manifestă prin virilism, masculinizare, dereglări menstruale. Din contra, în hipocorticismul primar total (cel mai frecvent întâlnit) are loc scăderea și secreției de androgene suprarenaliene, care la bărbați se manifestă prin reducerea semnelor sexuale secundare, diminuarea anabolismului proteic, atrofie musculară, diminuarea libidoului, iar la femei - prin reducerea pilozității pubiene, diminuarea libidoului, anorgazmie, diminuarea efectelor anabolice androgene.

#### **4. Sindromul cardiovascular. Insuficiența circulatorie.**

În lipsa cortizolului nu se manifestă efectul permisiv al acestui hormon pentru catecolamine, ceea ce conduce la simpaticoplegie. Are loc diminuarea tuturor efectelor adrenergice cardiotrope pozitive: inotrop, batmotrop, dromotrop, cronotrop (scade automatismul și forța de contracție a miocardului, excitabilitatea și conductibilitatea miocardului), scade volumul sistolic, debitul cardiac, tensiunea arterială, ceea ce, în asociație cu hipotonusul vascular, provoacă insuficiență circulatorie cardiogenă și vasculară.

Manifestare specifică cardiovasculară a hipocortizolismului este colapsul ortostatic – hipotensiunea arterială acută la trecerea corpului de la poziția clino-statică în poziție orto-statică. Patogenia colapsului ortostatic constă în hipotonusul simpatic în lipsa cortizolului, diminuarea reflexelor cardiace posturale, care nu asigură adaptarea rapidă la ortostatism, din care cauză la ridicarea bruscă în poziție verticală survine insuficiența perfuziei creierului cu sincope, uneori colaps și sfârșit letal.

#### **6. Sindromul neuro-psihic**

În lipsa efectelor stimulative a cortizolului asupra proceselor nervoase survine apatia, depresia, iritabilitate, diminuarea activității cognitive,

#### **7. Sindromul digestiv**

În lipsa cortizolului survine hiposecreția gastrică și achilie, anorexie, pofta de sărat (lipsa aldosteronului și care ța de sodiu), greață, vomă, diaree, infecții gastrointestinale

#### **8. Sindromul hematologic**

Sindromul hematologic în hipocortizolism se manifestă prin anemie și hipoxie, eozinofilie, limfocitoză, neutropenie și diminuarea imunității naturale, trombocitopenie și sindrom hemoragic.

**Diferențierea formelor patogenetice** a hipocortizolismului se efectuează prin dozarea hormonilor axei hormonale hipotalamus- adenohipofiză-cortexul suprarenalian: corticoliberina, corticotropina, cortizolul.

Paternal hormonal în hipocortizolism:

Forma	Cortizolul	ACTH	Corticoliberina
Hipocortizolismul III	Scăzut	Scăzut	Scăzut
Hipocortizolismul II	Scăzut	Scăzut	Crescut
Hipocortizolismul I	Scăzut	Crescut	Crescut

**Tratamentul hipocorticismului** - administrarea substituitivă de preparate steroidiene pe viață.

Doza hormonului exogen nu este fixată, ci variază în relație cu regimul de viață: astfel, dacă doza zilnică de menținere corespunde secreției fiziologice de cortizol, în caz de stres leger (răceală, extracția dintelui) doza poate fi mărită de 2 ori, în caz de stres moderat (gripa, intervenție chirurgicală ușoară) – de trei ori, în caz de stres sever (trauma, intervenție chirurgicală serioasă) - chiar de 10 ori.

**Riscurile și complicațiile hipocorticismului**

1. Insuficiență acută suprarenaliană (criza adisonică) – survine în infecții grave, gripă, traume, intervenții chirurgicale la pacienții cu insuficiență suprarenaliană cronică; se manifestă prin febră hiperpiretică, deshidratare, vomă, colaps arterial, sincope, hiponatriemie, hiperkaliemie, hipovolemie, hemoconcentrație, hipoglicemie, acidoză, hiperazotemie.
2. Infecțiile cu reacție inflamatoare hiperergică; septicemie.
3. Hiperpigmentația pielii (defect cosmetic în hipocorticism primar total).
4. Depresie nervoasă.
5. Hipotensiune arterială, colaps arterial.
6. Hipoglicemie critică, coma hipoglicemică.
7. Aritmii cardiace, palpitații.
8. Anorexie, pierderi ponderale.

### **III. Fiziopatologia hipertiroidismului**

Hipertiroidismul reprezintă o entitate fiziopatologică, caracterizată prin concentrația crescută de hormoni tiroidieni în organism, reactivitatea exagerată la concentrația normală de hormoni sau excesul de hormoni exogeni. Hipertiroidismul de grad înaintat cu manifestări toxice tiroidogene este definit tireotoxicoză.

Entitățile clinice manifestate cu tireotoxicoză sunt adenomul tiroidei, gușa difuză toxică (boala Graves), gușa nodulară, tiroidita subacută, tireotoxicoza exogenă, tumori hipofizare secretoare (tireotropinom), sindromul Troell-Gunet – secreția exagerată de către hipofiză a hormonilor tireotrop și somatotrop manifestat prin tireotoxicoză și acromegalie.

#### **Etiologia și patogenia hipertiroidismului**

Conform organizării axei hormonale hipotalamus-adenohipofiză-glanda tiroidă hipersecreția de hormoni tiroidieni poate fi în trei variante: terțiară, secundară și primară.



1. Hipertiroidismul terțiar. Cauzele hipertiroidismului terțiar sunt procesele patologice la nivel de hipotalamus (neuroinfecții, tumori cerebrale), însoțite de producția excesivă necontrolată a tiroliberinei (*thyrotropin releasing hormone*, TRH) de către celulele neurosecretoare; TRH prin sistemul port hipofizar parvine la adenohipofiză, unde este perceput prin receptori specifici de adenocitele tirotrope, efectul fiind stimularea sintezei de hormon tirostimulant (*thyroid-stimulating hormone*, TSH, tiotropină).

2. Hipertiroidismul secundar. Cea mai frecventă cauză a hipertiroidismului secundar este tiotropinomul – tumoare din celulele tirotrope hipofizare cu secreție autonomă de hormon tirostimulant, nestimulată pozitiv de tiroliberină, nici controlată negativ de hormonii tiroidieni prin *feed-back* negativ. Hormonul tirostimulant este un factor specific de creștere și prin secreția abundentă induce proliferarea glandei tiroide cu tiromegalie (gușă), iar lipsa tiotropinei conduce la apoptoza tirocitelor și atrofia glandei tiroide (TSH este semnal apoptotic negativ pentru tirocite). Alt proces stimulat de TSH în glanda tiroidă este hormonogeneza – toate procesele din lanțul hormonogenetic – de la captarea iodului și până la secreția hormonilor tiroidieni – sunt controlate de TSH.

Hipertiroidismul terțiar și secundar ocupă un loc minor în patologia tiroidiană. Cele mai frecvent întâlnite în clinică sunt dereglările hormonale provocate de procese patologice în însăși glanda tiroidă – hipertiroidismul primar.

3. Hipertiroidism primar. Hipersecreția primară de hormoni tiroidieni este provocată de procese patologice în glanda tiroidă; hipertiroidismul primar constituie cvazitotalitatea de entități nozologice cu hipertiroidism întâlnite în clinică.

Structura morfo-funcțională a glandei tiroide este foliculul tiroidian constituit dintr-un strat de epiteliocite cu polul bazal orientat spre interstițiu/capilar și polul apical orientat spre cavitatea foliculului tiroidian umplută cu coloid. Epiteliocitele efectuează toate funcțiile de sinteză și secreție a hormonilor:

1) captarea activă și incorporarea intracelulară a iodului ionizat alimentar (de ex., KI) din sânge prin pompa iodină I/Na situată pe membrana bazală a tirocitului;

2) oxidarea ionului de iod în atom neutru cu concursul iodperoxidazei (thyroperoxidase, TPO);

3) captarea din sânge și iodizarea tirozinei, care are două locusuri pentru iod, formând respectiv monoiodtirozina (MIT) și diiodtirozina (DIT);

4) asocierea MIT și DIT cu formarea triiodtironinei, iar asocierea a două molecule de DIT – a tetraiodtironinei;

5) sinteza tiroglobulinei din tirozina iodată, translocarea tiroglobulinei prin membrana apicală în cavitatea foliculului tiroidian și stocarea în formă de coloid în interiorul foliculului. Toate procesele de hormonogeneză sunt activate de TSH.

Secreția hormonilor tiroidieni este stimulată de asemenea de TSH și parcurge următoarele procese:

1) la acțiunea TSH epitelocitele dotate cu receptori pentru TSH endocitează moleculele de tiroglobulină din coloid prin membrana apicală;

2) tiroglobulina endocitată este încorporată în lizozomi, unde sub acțiunea proteazelor sunt clivate secvențele hormonale – triiodtironina (T3) și tetraiodtironina (T4, tiroxina);

3) moleculele de T3 și T4 prin membrana bazală sunt exocitate în interstițiu/capilar.

În sânge hormonii tiroidieni liposolubili – T3 și T4 - se asociază la proteinele transportatoare – cca 75% la globulina fixatoare de tiroidieni (*thyroxine-binding protein*), restul – la transtiretină și albumină. Important este faptul, că doar cca 0,04% din totalitatea de hormoni tiroidieni circulă în plasmă în formă liberă, neasociate la proteine, dar anume această fracție este forma activă, care pătrunde în celulele – țintă. Această cantitate de hormon liber din sânge perpetuu utilizabilă este menținută constant prin procesul de disociere a hormonilor fixați pe proteine. Deși raportul T4/T3 în sânge este de cca 3/1, însă anume T3 este hormonul activ, în timp ce T4 prezintă pre hormonul - rezerva hormonală. La periferie T4 este deiodinat de către deiodinaza sângelui și țesuturilor (creier, placentă) și transformat în T3, iar iodul clivat este reutilizat de către glanda tiroidă. T3 liber din sânge, fiind liposolubil; penetrează membrana citoplasmatică celulară, ajungând până la nucleu, pe membrana căruia sunt receptori specifici pentru hormon. Efectul este activarea transcripției/țelării proteinelor specifice, prin intermediul cărora tiroidienii realizează efectele biologice.

### **Etiologia și patogenia hipertiroidismului primar**

Cauzele și formele clinice ale hipertiroidismului primar – secreției primare abundente de hormoni tiroidieni - sunt multiple.

1. Boala Hashimoto la etapa inițială. Boala Hashimoto reprezintă distrucția autoimună a glandei tiroide de către autoanticorpii contra tiroglobulinei. În debutul bolii distrucția foliculilor conduce la eliberarea hormonilor presintetizați (depozitați) cu hipertiroidism tranzitoriu de scurtă durată; ulterior, la epuizarea tiroglobulinei depozitate în glandă, se instalează hipotiroidismul persistent.
2. Boala Graves. Proces autoimun cu elaborarea de autoanticorpi stimulatori contra receptorilor TSH de pe tirocite - IgG-TSH. (Acești autoanticorpi mai sunt denumiți TSAAb - *thyroid-stimulating antibody*, HTS – *human thyroid stimulator* sau LATS - *long action thyroid stimulator*). Autoanticorpii au aceeași structură conformațională ca și TSH, din care cauză interacțiunea cu receptorii de pe tirocite declanșează lafel ca și TSH avalanșa de procese postreceptorii intracelulare ce finisează cu stimularea hormonogenezei. (De menționat, că există și autotoanticorpi, care blochează receptorii TSH de pe tirocite provocând distrucția glandei cu hipotiroidism). IgG-TSH penetrează placenta și produc hipertiroidism la făt. Startul bolii sunt infecțiile, suspendarea terapiei cu steroizi, excesul de iod, starea post-partum.
3. Tumori tiroidiene producătoare de hormon – adenom, carcinom. Important este faptul, că celulele tumorale mutante sintetizează continuu hormoni tiroidieni, nu necesită influențe stimulative din partea TSH hipofizar; totodată excesul de hormoni tiroidieni negativ prin *feed-back* la nivel de adenohipofiză inhibă secreția TSH până la lipsa completă. Astfel secreția hormonală capătă un caracter autonom și nelimitat, neadecvat condițiilor externe și stării organismului.
4. Hipertiroidismul exogen (iatrogen) – supradozarea hormonilor exogeni în tratamentul substitutiv cu L-tiroxină sau utilizarea nesancționată, fără recomandarea medicului, a L-tiroxinei cu scop de reducerea a masei corporale.

### **Patogenia manifestărilor clinice ale hipertiroidismului**

Deși declanșat la diferite nivele (hipotalamus, hipofiză, glanda tiroidă) manifestările clinice ale hipertiroidismului se traduc prin efectele exercitate de surplusul de hormoni tiroidieni și poartă caracter stereotip în forma terțiară, secundară sau primară. Rămâne doar de diferențiat nivelul localizării procesului patologic pentru efectuarea tratamentului adecvat.

Una din funcțiile esențiale ale hormonilor tiroidieni este adaptarea organismului la temperaturile scăzute, și doar în aceste situații are loc secreția excesivă (supra-bazală) a tiroidienilor. Dilema fiziopatologică a hipertiroidismului constă în faptul, că în această patologie are loc secreția excesivă de hormoni tiroidieni în condiții de confort termic. Astfel, chiar și în condiții de confort termic regimul de activitate a organismului este identic cu reacțiile adaptative la temperaturile scăzute ale mediului: hipermetabolismul termogenetic permanent (dar neadecvat, la temperatura de confort a mediului), hiperfuncția organelor participante la adaptarea la temperaturi scăzute, ceea ce conduce la epuizarea rezervelor plastice, energetice și funcționale ale organismului plus efectele toxice ale surplusului de hormoni tiroidieni.

În hipertiroidism pot fi evidențiate multiple sindroame fiziopatologice cu manifestări clinice specifice.

### **1. Sindromul hipertermic. Sindromul de stress persistent de frig.**

Prototipul fiziologic de adaptare la frig este stimularea termogenezei și limitarea termolizei demarată de secreția de catecolamine și hormoni tiroidieni – survine stresul de frig. În tireotoxicoză hipersecreția neadecvată de hormoni tiroidieni declanșează stresul de frig la temperaturi de confort ambiant – se instalează programul de adaptare la frig în condiții de confort termic.

Programul de adaptare la frig indus de hipertiroidism conduce la sindromul de hipertermie tiroidiană cu manifestările clinice specifice - sporirea termogenezei miogene, metabolice și funcționale.

a. Termogeneza miogenă se efectuează de către mușchii scheletici prin tremorul muscular. Tremorul muscular este indus de homonii tiroidieni în mușchii scheletici și reprezintă un simptom timpuriu al tireotoxicozei.

Patogenia tremorului muscular constă din două mecanisme. Primul mecanism al tremorului muscular este tonusul termoreglator muscular – microconstrucții ale miofibrilelor intracelulare fără contracția mușchiului în întregime (consumul de oxigen crește cu 150%). Al doilea mecanism este tremorul muscular cu contracția mușchiului – tremorul clinic manifest (consumul de oxigen crește cu 300

– 400 %). În hipertiroidism tremorul apare în stare de repaus și în mișcare, iar emoțiile intensifică tremorul. Tremorul se observă în mâini, degete, limbă, uneori în tot corpul (simptomul «stâlp de telegraf»). În consecință survine fatigabilitatea, atrofia musculară, astenie musculară («sindromul taburetei» – persoana nu se poate ridica de pe scaun fără ajutorul mâinilor). Finalul acestui sindrom este miopatia tireotoxică.

b. Termogeneza metabolică este indusă de hormonii tiroidieni prin creșterea metabolismului bazal și reprezintă o sursă importantă de căldură excesivă în tireotxicoză.

Metabolismul bazal reprezintă cantitatea de energie necesară pentru menținerea proceselor vitale în condiții de repaus fizic și psihic (procesele consumatoare de energie sunt menținerea potențialului de repaus a celulelor excitabile, regenerarea homeostatică celulară, menținerea temperaturii corpului, hemocirculația, respirația externă etc.). Metabolismul bazal constituie în mediu pentru un matur cca 1 kcal/kg/oră (cca 1680 kcal /24 ore la un matur) și se repartizează în felul următor: ficatului îi revin - 27% din energia totală, creierului — 19%; mușchilor în repaus — 18%; rinichilor — 10%; cordului — 7%; restului organelor — 19%.

În hipertireoză sub acțiunea excesului de hormoni tiroidieni crește substanțial (mai mult de două ori) producția de căldură metabolică măsurată în mod direct prin calorimetrie sau prin consumul de oxigen de către organism.

Mecanismele creșterii metabolismului bazal sub influența hormonilor tiroidieni sunt complexe.

1. Efectul direct a hormonilor tiroidieni asupra adipocitelor brune (*Brown adipose tissue, BAT*). Adipocitele brune au fost descrise mai întâi la mamiferele hibernante și la copii și servesc pentru menținerea temperaturii constante a corpului în condiții de temperatură scăzută a mediului. Ulterior adipocitele brune au fost descoperite și la maturi (cca 0,1% din masa corporală) în țesutul adipos subcutanat din zona supraclaviculară, gât, piept, abdomen. Spre deosebire de adipocitele albe, din care lipidele depozitate sunt destinate doar pentru furnizarea acizilor grași cu scop energetic tuturor organelor, în adipocitele brune lipidele depozitate sunt catabolizate pe loc în numeroasele mitocondrii până la producții finali cu eliminarea de energie în formă de căldură – termogeneza directă. Proprietatea unică a adipocitelor brune este numărul mare de mitocondrii ce conțin proteina numită termogenina (*thermogenin*) sau UCP1 (*uncoupling - protein 1*), care decuplează oxidarea și fosforilarea, și astfel transformă energia chimică direct în căldură fără

depozitarea în formă de ATP. Activarea fiziologică a adipocitului brun se efectuează în condiții de frig de către noradrenalină, care stimulează deiodinaza intracelulară cu formarea excesivă de T3; în hipertiroidism excesul primordial de T3 activează transcripția genei adipocitului brun codificatoare de termogenină, care crește rata de energie eliberată în formă de căldură. S-a constatat, că transcripția genei codificatoare de termogenină se activează deja peste câteva minute după acțiunea frigului și T3, iar efectul decuplant este proportional cu cantitatea de termogenină. Astfel, tiroidienii au capacitatea de a decupla oxidarea și fosforilarea cu diminuarea randamentului oxidare/fosforilare și producție de căldură.

2. Hormonii tiroidieni posedă efect direct asupra proceselor de energogeneză din mitocondrii și în alte celule în afară de lipocite. Astfel, tiroidienii activează ATP-ADP - translocaza mitocondrială cu ieșirea masivă a ATP din mitocondrii în citoplasmă, scindarea ATP ieșit din mitocondrii cu eliberarea de căldură și readucerea ADP în matricea mitocondrială. Or ieșirea din mitocondrii a ATP și reîncorporarea ADP micșorează raportul ATP/ADP+AMP în matricea mitocondrială, activează procesele oxidative, consumul de oxigen și producția de căldură. Concomitent hormonii tiroidieni activează ATP-aza Na,K-dependentă cu scindarea ATP și eliminarea de căldură.

3. Termogeneza funcțională reprezintă cantitatea de căldură degajată pe parcursul activității organului conform randamentului energetic. Hormonii tiroidieni sporesc termogeneza funcțională prin stimularea funcției organelor – SNC (crește excitabilitatea), cordului (tahicardia, crește forța de contracție), mușchilor respiratori (tahipnee), musculaturii vasculare (spasmul vascular) și a. Proporțional cu intensificarea funcției organului crește și termogeneza.

Clinic producția excesivă de căldură se manifestă prin hipertermie - temperatura corpului crește peste normă cu până la 1 C° – temperatură subfebrilă. Din hipertermie derivă și alte manifestări clinice: senzația permanentă de căldură, intoleranța temperaturilor crescute.

Manifestare a hipertermiei tirotoxice este și sporirea termolizei. Ca răspuns la creșterea termogenezei provocate de hormonii tiroidieni sistemul vegetativ tinde să mențină homeotermia corpului prin stimularea termolizei pe cale de conductibilitate, iradiere și evaporare. Aceste reacții clinic se manifestă prin dilatarea

vaselor sanguine periferice – hiperemia pielii, diminuarea rezistenței vasculare periferice și scăderea presiunii arteriale diastolice, hipsudorație - piele fierbinte și umedă, senzație permanentă de căldură, intoleranța temperaturilor ridicate. Altă cale de cedare a surplusului de căldură este hiperventilația pulmonară, care poate rezulta în alcaloză respiratorie (gazoasă).

Consecințele nefaste ale hipertermiei tirotoxice sunt epuizarea surselor energetice din organism (glicogen, țesut adipos, proteine funcționale), consum excesiv de oxigen și hipoxie hiperfuncțională, hiperventilație pulmonară și alcaloză respiratorie, hiperfuncție cardiacă cu miocardiodistrofie.

## 2. Sindromul hipermetabolic

Efectul general al hormonilor tiroidieni este hipermetabolismul – activarea concomitentă paradoxală a anabolismului și catabolismului substanțelor nutritive, ceea ce se manifestă prin creșterea *turnover*-ului nutrienților. Astfel se formează cicluri metabolice inutile (parazitare) producătoare de căldură:

glicogenogeneză – glicogenoliză – glicogenogeneză; lipogeneză – lipoliză – lipogeneză. (Efectul hormonilor tiroidieni asupra metabolismului proteic este dozo-dependent – în doze fiziologice – efect anabolizant, în doze toxice – catabolizant). Reverberarea continuă alternantă a proceselor metabolice antagoniste are două efecte cardinale: metabolismul intens (hipermetabolismul) cu producția excesivă de căldură și epuizarea resurselor nutritive.

Hipermetabolismul tirotoxic interesează toți nutrienții.

- a) Hipermetabolismul glucidic se manifestă clinic în formă de diabet zaharat tiroidian. Sub acțiunea hormonilor tiroidieni crește sinteza, degradarea și *turnover*-ul glucidelor prin următoarele efecte:
- stimularea apetitului, consumul excesiv și absorbția facilitată a glucozei în intestin cu hiperglicemie alimentară; concomitent din cauza intensificării catabolismului se instalează binomul paradoxal - creșterea apetitului paralel cu pierderi ponderale;
  - hiperglicemia stimulează utilizarea glucozei de către adipocite în sinteza lipidelor; concomitent stimularea lipolizei de către tiroidieni conduce la epuizarea masei adipoase – astfel se instalează ciclul inutil lipogeneză-lipoliză producător de căldură;

- hormonii tiroidieni stimulează gluconeogeneza în ficat cu hiperglicemie;
- hiperglicemia induce secreția insulinei și glicogenogeneza în ficat; totodată tiroidienii stimulează glicogenoliza în hepatocit – astfel se instalează ciclul metabolic inutil glicogenogeneză-glicogenoliză cu irosirea rezervelor de glicogen, hiperglicemie și producția excesivă de căldură.

Consecințele finale nefaste ale hipermetabolismului glucidic tiroidian sunt hiperglicemia, hipersecreția persistentă a insulinei cu insuficiența relativă de insulină, ceea ce conduce la diabet zaharat latent, scăderea toleranței la glucoză, ceea ce la pacienții tratați cu insulină necesită mărirea dozei de hormon.

b) Hipermetabolismul lipidic clinic se manifestă prin hiperlipidemie. Hormonii tiroidieni cresc concomitent sinteza, degradarea și *turnover*-ul lipidelor prin următoarele mecanisme:

- stimulează lipoliza în țesutul adipos cu hiperlipidemie de transport cu acizi grași neesterificați;
- stimulează captarea de către hepatocit a acizilor grași și resinteza trigliceridelor cu infiltrația grasă a ficatului; din surplusul de trigliceride hepatocitul sintetizează VLDL – survine hiperlipidemia cu VLDL și LDL. Remarcabil este faptul, că concomitent cu stimularea sintezei de VLDL tiroidienii expresează pe hepatocite receptorii pentru LDL cu captarea intensă a acestei fracții din sânge și în rezultat fracțiile de VLDL și LDL, respectiv și colesterolul, în sânge scad. Or în hipertiroidism crește *turnover*-ul de lipoproteine cu densitate foarte mică și mică, ceea ce scade riscul de ateromatoză. În plus, tiroidienii stimulează sinteza acizilor biliari din colesterol, ceea ce de asemenea scade colesterolemia și riscul aterogenezei scade;
- hormonii tiroidieni intensifică beta-oxidarea acizilor grași în hepatocit cu acumularea excesivă de acetil CoA, care ulterior se condensează cu formarea de corpi cetonici – survine hipercetonemia, acidoză metabolică.



Consecințele nefaste ale hipermetabolismului lipidic tiroidian sunt hiperketonemia, cetoacidoza metabolică.

c) Hipermetabolismul proteic în hipertiroidism se manifestă clinic prin echilibrul negativ de azot - inaniția proteică. Hormonii tiroidieni în doze toxice intensifică catabolismul proteic prin următoarele mecanisme:

- hormonii tiroidieni în concentrații fiziologice exercită efect anabolic – stimulează proteosinteza și inhibă proteoliza cu echilibru de azot pozitiv (efect sinergist sau permisiv pentru somatotropină); în doze toxice hormonii tiroidieni exercită efect catabolizant – activează enzimele proteolitice și proteoliza în toate organele.

Consecințele nefaste ale hipermetabolismului proteic sunt atrofia mușchilor scheletici și miopatie tireotoxică, osteoliza și osteoporoza cu hipercalcemie și calciurie, formarea de calculi renali, hiperaminoacidemia și aminoaciduria, echilibru negativ de azot, hiperazotemia, pierderi ponderale.

### **3. Sindromul neuro-psihic**

Tiroidienii posedă efect stimulator asupra SNC. În ontogeneză hormonii tiroidieni contribuie la proliferarea și diferențierea structurilor nervoase, morfogeneza normală a creierului. Efectele fiziologice a hormonilor tiroidieni asupra SNC la maturi constă în stimularea stării de veghe, posedă efect psihoenergizant, stimulează procesele cognitive asociative, stimulează activitatea motrică. În doze toxice (în hipertiroidism) hormonii tiroidieni cresc concentrația intracelulară de Na și scad concentrația de K intracelular, ceea ce scade pragul de excitație neuronală. Clinic aceasta se manifestă prin supraexcitabilitate, dereglări afective, disforie, labilitate emoțională, iritabilitate, fobii, depresia, manifestări maniacale, psihoza tireotoxică.

### **4. Sindromul simpaticotonic tiroidian**

Catecolaminele și hormonii tiroidieni posedă identitate structurală – predecesorul comun este tirozina. Sinergismul catecolaminelor și hormonilor tiroidieni se manifestă deja la nivelul neuronilor centrilor sistemului noradrenergic (*locus coeruleus*), unde se depistează cea mai mare concentrație de T3; din corpul neuronilor adrenergici T3 împreună cu noradrenalina sunt transportați transaxonal în

terminațiunile nervoase simpatice, din care T3 și noradrenalina sunt eliberate concomitent în fanta sinaptică – astfel transmiterea nervoasă este dublă – noradrenergică și tiroergică. Ulterior are loc acțiunea concomitentă a noradrenalinei și T3 asupra receptorilor postsinaptici cu activarea genelor - țintă. Astfel efectul sinergist al catecolaminelor și tiroidienilor se efectuează la nivelul mecanismelor efectoare postsinaptice. Tiroidienii stimulează sinteza adrenoreceptorilor, cresc afinitatea acestora față de agoniștii adrenergici – astfel are loc co-stimularea (și potențarea) funcțională și metabolică a efectorilor cu inervație adrenergică - miocard, vase sanguine, musculatura netedă și a proceselor metabolice - glicogenoliza, lipoliza.

Hormonii tiroidieni cresc sensibilitatea și reactivitatea structurilor la stimulii adrenergici prin două căi:

- a) induc sinteza de receptori beta-adrenergici din miocard cu efecte cardiotrope pozitive (ino-, batmo-, crono- și dromotrop); asupra vaselor sanguine cu efect vasodilatator; în ficat cu efect glicogenolitic și hiperglicemiant; în adipocite cu efect lipolitic și hiperlipidemie de transport;
- b) prelungesc efectele postsinaptice adrenergice prin inhibiția enzimelor degradante de catecolamine (monoaminoxidazei, MAO și catecol-O-metiltransferazei, COMT) și în plus prin inhibiția recaptării noradrenalinei din fanta sinaptică.

## 5. Sindromul cardiovascular

Rezultanta efectelor tiroidiene asupra cordului sunt întrunite în sindromul cardiomiopatia tireotoxică.

T3 pătrunde în miocardiocit și se leagă de receptorul nuclear specific; apoi complexul T3-receptor se leagă de structurile reactive nucleare cu inițierea transcripției genelor specifice: are loc activarea adenilatciclazei, sinteza proteinelor funcționale, sinteza canalelor de K voltaj-dependente, activarea ATP-azei Na,K-dependentă, activarea ATP-azei Ca-dependente, crește sinteza lanțurilor grele alfa și scade sinteza lanțurilor grele b-izoformei de miozină.

Hormonii tiroidieni activează transcripția genei, care codifică ATP-aza Ca-dependente de pe membrana reticulului sarcoplasmatic (SERCA2 – *sarcoplasmic/endoplasmic reticulum Ca2*), care reglează

recaptarea Ca din hialoplasmă și consecutiv scade timpul relaxării izovolummetrice a ventriculilor.

Activitatea SERCA2 este inhibată de fosfolamban. Hormonii tiroidieni (de altfel ca și alți agenți inotropi) fosforilează (inactivează) fosfolambanul și implicit reactivează SERCA2; în rezultatul activării pompei Ca are loc recaptarea rapidă a Ca din hialoplasmă, relaxarea mai rapidă a miocardului, crește contractilitatea și frecvența cardiacă.

Clinic influențele cardiotrope ale hormonilor tiroidieni se traduc prin efect ino- și cronotrop pozitiv - crește forța de contracție și frecvența, volumul sistolic, debitul cardiac, presiunea arterială sistolică. Creșterea frecvenței cardiace – tahicardia este proporțională hormonemiei - chiar și în repaus fizic și în somn cca 120 bătă/min. (Tahicardia poate servi măsură aproximativă a gradului de tireotoxicoză).

În tireotoxicoză ventriculul stâng funcționează în regim de hiperfuncție cu volum (izotonică), ceea ce conduce la hipertrofia excentrică, iar cel drept – în regim de hiperfuncție mixtă – izotonică și izometrică (din cauza spasmului arteriolelor circuitului mic - reflexul Kitaev – se instalează hipertensiunea pulmonară precapilară).

Sporirea debitului cardiac crește tensiunea arterială sistolică, dar din cauza vasodilatării și cedării căldurii excesive rezistența periferică vasculară scade cu 50-70%, ceea ce scade tensiunea arterială diastolică. În rezultat crește amplitudinea pulsatilă – tensiunea arterială oscilează în jurul 140/60 mm Hg. Hiperfuncția cordului paralel cu efectul toxic al tiroidienilor asupra miocardului și hipoxia relativă hiperfuncțională conduce la miocardiodistrofie. În miocard crește indicele cardiac (raportul dintre debitul cardiac și suprafața corpului), crește contractilitatea, dar se reduc rezervele energetice. Tahicardia în complex cu scurtarea perioadei refractare conduce la fibrilație atrială, iar scurtarea diastolei reduce timpul de perfuzie diastolică a miocardului și ischemie.

Consecințele nefaste ale hipertiroidismului asupra sistemului cardiovascular sunt palpitații și aritmie, fibrilație atrială, hipertensiune arterială sistolică, hipertrofia și dilatarea cordului, miocardiodistrofie.

## **6. Sindromul hipoxic hipermetabolic**

Hipermetabolismul și hiperactivitatea sistemelor vitale cresc necesitatea și consumul de oxigen – survine hipoxia hipermetabolică, care intensifică în mod reflex respirația externă – devine accelerată și profundă. Tahipnea este suscitată și de necesitatea cedării surplusului de căldură. Hiperventilația pulmonară conduce la eliminarea în exces de CO<sub>2</sub>, cu hipocapnie și alcaloză respiratorie. În hipertiroidism crește consumul de oxigen de către organism, ceea ce este măsura intensificării metabolismului bazal.

## **7. Endocrinopatii tiroidiene**

Hormonii tiroidieni stimulează sinteza somatoliberinei și somatotropinei, peptidelor natriuretice cu pierderi de Na și hiponatriemie, gastrinei cu stimularea secreției gastrice de acid clorhidric și hiperaciditate. Specific pentru tirotoxicoză este hipoandrogenia și hiperestrogenia tiroidiană. Hormonii tiroidieni scad *clearance*-ul estrogenelor și astfel contribuie la acumularea acestora. Totodată la nivel periferic hormonii tiroidieni transformă androgenele în estrogene, cresc cantitatea de globulină, care fixează androgenele – în rezultat scade raportul androgene/estrogene. La bărbați aceasta se traduce prin hipoandrogenie (estomparea caracterelor sexuale secundare, diminuarea libidoului, disfuncții erectile) și hiperestrogenie (ginecomastie). La femei lipsa de androgene se manifestă prin diminuarea efectelor anabolice steroidiene, scăderea libidoului, anorgasmie. Surplusul de esterogene la femei conduce la dismenoree.

În hipertiroidism se instalează hipocorticismul tiroidian. Sub influența hormonilor tiroidieni crește *clearance*-ul cortizolului – crește viteza filtrației renale cu eliminarea excesivă și deficitul ulterior de hormoni steroizi.

Caracteristic pentru hipertiroidism este activarea sistemului renină - angiotensină – aldosteron prin următoarele mecanisme: hormonii tiroidieni stimulează direct sinteza angiotensinogenului în ficat, ceea ce împreună cu hipotensiunea arterială diastolică, care stimulează sinteza de renină în rinichi cu hiperaldosteronemie, hipernatriemie și hipokaliemie.

## **8. Sindromul digestiv**

Hormonii tiroidieni stimulează apetitul – survine hiperrexia, polifagia, are loc intensificarea peristaltismului intestinal, evacuarea frecventă a maselor fecale în cantitate mică.

## **9. Sindromul oftalmic**

În boala Graves pe structurile țesuturilor retrobulbare sunt prezenți receptorii pentru TSH, iar interacțiunea acestora cu autoanticorpii specifici conduc la inflamație autoimună – activarea autoimună a fibrociților cu secreție de mucopolizaharide, edem retrobulbar, exoftalm, fibrozarea mușchilor orbitali.

### 10. Impactul hipertiroidismului matetrn asupra fătului

În perioada gestației hormonii materni au importanță pentru dezvoltarea fătului, deoarece fătul consumă T4 matern, transformându-l în placenta cu concursul deiodinazei în T3. Consecințele eventuale al hipertiroidismului pentru făt: subdezvoltare fizică din cauza hipoxiei; malformații. În boala Graves imunoglobulina tirostimulantă trece bariera placentară și poate provoca tireotoxicoză neonatală, iar antitiroidele (propiltiouracilul) utilizate pentru tratamentul tireotoxicozei la mamă trec prin placentă și pot provoca la făt hipotireoză (cretinism) neonatal.

### Diferențierea formelor patogenetice de hipertiroidism

Paternalul hormonal în sânge este testul informativ pentru diferențierea formelor etiopatogenetice de hipertiroidism. Din cauza concentrației extrem de joase în sângele sistemic tiroliberina nu poate fi determinată prin metodele de rutină; este posibilă doar dozarea experimentală a hormonului în sângele portal hipofizar. În laboratoarele de rutină se determină hormonii tiroidieni (inclusiv și fracția liberă, biologic activă) și tirotopina hipofizară, ceea ce este suficient pentru diagnosticul diferențiat.

Teoretic paternalul hormonal în hipertiroidism arată în felul următor:

Forma patogenetică	Hormonii tiroidieni	Hormonul tireotrop	Tiroliberina
<b>Hipertiroidismul terțiar</b>	creșcuți	crescut	creșcută
<b>Hipertiroidismul secundar</b>	creșcuți	Crescut	scăzută
<b>Hipertiroidismul primar</b>	creșcuți	Scăzut	scăzută

Rezumativ în tabelul de mai jos sunt selectate cele mai elocvente manifestări ale hipertiroidismului.

Sisteme și organe	Hipertireoză
<b>Celule</b>	-Stimularea activității enzimelor oxidative; ATP-azelor specifice - decuplarea oxidării/fosforilării - Crește numărul $\beta$ - adrenoreceptorilor membranari și reactivitatea adrenergică
<b>Metabolismul bazal</b>	Crescut
<b>Hemodinamica</b>	-Activarea $\beta$ - adrenoreceptorilor --tahicardie, hipertensiune arterială sistolică, -vasodilatare, hipotensiune arterială diastolică; - hiperfuncția cordului, hipertrofia miocardului, - miocardiodistrofia, insuficiență cardiacă diastolică
<b>Pielea și derivații</b>	Hiperemie arterială, hiperhidroză
<b>SNC</b>	Iritabilitate, tremor, anxietate, fobii, psihoză, insomnie
<b>Mușchii scheletici</b>	Atrofie, miastenie, tremor, hiperreflexie
<b>Masa ponderală</b>	Deficit de masă
<b>Respirația externă</b>	Tahipnee, hiperventilație, alcaloză respiratorie
<b>Glandele endocrine</b>	Crește <i>clearance</i> -ul cortizolului – hipocorticism; scade <i>clearance</i> -ul estrogenelor (hiperestrogenia la femei – metroragie) Crește <i>clearance</i> -ul vitaminelor și medicamentelor
<b>Tractul digestiv</b>	Activarea motricității, diaree, absorbția facilitată a glucozei

**Riscurile și complicațiile hipertiroidismului:**

- cordul tireotoxic, tahiaritmia, fibrilație atrială, miocardioscleroza;
- hiperestrogenie la femei cu metroragie, la bărbați – ginecomastie, hipoandrogenie, disfuncții erectile, infertilitate;
- hipocorticism;
- diabet zaharat tiroidian;
- oftalmopatia – keratita, cataracta;
- miopatie, osteopatie
- dereglări neuro-psihiice

### **Tratamentul etiotrop al hipertiroidismului:**

- lichidarea sursei excesive de hormoni tiroidieni (tumoarea hormonproducentă): radioterapia cu iod radioactiv  $I^{131}$ , care, fiind preponderant captat de glanda tiroidă, provoacă distrucția radiațională a acesteia;
- rezecția glandei cu riscul hipotiroidismului ulterior, dar care poate fi mai ușor monitorizat și corectat cu hormon exogen.

### **Tratament patogenetic:**

- beta-adrenoblocanții - inhibă efectele adrenergice ale hormonilor tiroidieni, inhibă conversia T4 în T3;
- antitiroidele (propiltiouracil) – blochează iodperoxidaza și sinteza hormonilor.

## IV. Fiziopatologia hipotiroidismului

Hipotiroidismul – entitate fiziopatologică, micșorarea concentrației de hormoni tiroidieni sau diminuarea efectelor bioloce ale hormonilor.

Entitățile clinice ale hipotiroidismului: disfuncții hipotalamice, hipopituitarismul, deficiența de iod (gușa endemică), cretinism tireopriv, mixedem, tiroidita Hashimoto (90% de cazuri clinice), tiroidita subacută limfocitară, deficiențe enzimatic congenitale, hipotiroidism medicamentos (propiltiouracil, amiodaron, litiu, sulfonamide, fenilbutazon).

### Etiologia și patogenia hipotiroidismului

Conform organizării axei hormonale hipotalamus-adenohipofiză-glanda tiroidă se evidențiază trei forme patogenetice de hipotiroidism: terțiar, secundar, primar.

1. Hipotiroidismul terțiar este în relație cu procesele patologice din hipotalamusul neurosecretor (trauma craniană, neuroinfecții, iradiere, neurochirurgie) cu diminuarea primară a secreției de *thyrotropine-releasing hormone* (tiroliberină) și diminuarea consecutivă a secreției de TSH (tirotropină hipofizară) și hormoni tiroidieni.
2. Hipotiroidismul secundar este în relație cu procesele patologice din adenohipofiză cu diminuarea primară a secreției de tirotropină hipofizară și consecutiv de hormoni tiroidieni (iradiere, rezecția chirurgicală, necroza hipofizei). Hipotiroidismul terțiar și secundar sunt întâlnite rar în clinică.
3. Hipotiroidismul primar - cea mai frecventă entitate clinică - este în relație cu procesele patologice primare din glanda tiroidă și hiposecreția hormonilor tiroidieni.

Hipotiroidismul primar poate avea drept cauze numeroși factori, care dereglează organogeneza și lanțul biochimic al hormonogenezei tiroidiene, care include:

- a) aportul de iod alimentar în formă de iod ionizat (de ex., iodid de potasiu, KI);
- b) captarea ionului de iod din sânge de către tirocit prin pompa Na/I;
- c) oxidarea ionului de iod în iod atomic de către enzima iodperoxidaza;



- d) incorporarea iodului atomic în molecula de tirozină cu formarea mono- sau diiodtirozinei;
- e) cuplarea a două molecule de tirozină iodată cu formarea tri- sau tetraiodtironinei;
- f) polimerizarea tirozinei iodate cu formarea tiroglobulinei;
- g) liza tiroglobulinei cu eliberarea triiodtironinei (T3) și tetraiodtironinei (T4, tiroxina);
- h) secreția T3 și T4 în sânge și complexarea cu proteinele transportatoare. Toate procesele din lanțul hormonogenetic descris sunt reglate de TSH.

Ulterior are loc incorporarea T3 și T4 în celulele consumatoare, deiodinarea T4 și conversia în T3 (forma biologic activă a hormonului) cu efectele T3 (genomice sau directe).

Procesele patologice din glanda tiroidă, care conduc la hipotiroidism:

- a) proces autoimun cu elaborarea autoanticorpilor blocați contra receptorului TSH de pe tirocite; deoarece toate procesele de hormonogeneză în tirocit sunt dependente de tirotropină, blocarea receptorilor pentru acest hormon trop paralizează întreg lanțul de hormonogeneză cu instalarea hipotiroidismului;
- b) deficiența de iod în alimente și în apa potabilă – norma de consum zilnic al iodului este de 90-120 micrograme (doza se conține în ¼ de lingurița de sare iodată adăugată în bucatele deja pregătite); deficiența de iod poate fi în relație cu condițiile geochimice – conținut sărac de iod în solul, apa și vegetațiile din anumite regiuni geografice (carența endemică de iod). Lipsa iodului - parte componentă a moleculei de hormoni tiroidieni - face imposibilă sinteza acestora - în rezultat survine forma de hipotiroidism endemic (gușa endemică), care în dependență de gradul carenței de iod poate fi compensată prin hiperplazia și hiperfuncția glandei (gușa eutiroidă) sau decompensată (gușa hipotiroidă);
- c) inhibiția captării active a iodului ionizat din sânge de către tirocit (defect genetic al pompei I/Na de pe membrana tirocitului, inhibiția transportorului de către perclorat, nitrat, tiocianat); deoarece transportorul de iod este direct activat de către tirotropină, această formă este caracteristică și pentru hipotiroidismul secundar cu hiposecreția hipofizară de tirotropină;
- d) deficiența peroxidazei iodului, care oxidează ionul de iod în atom neutru (defect genetic a enzimei, autoanticorpi contra iodperoxidazei, tirostaticele ca tiouracilul, insuficiența hipofizară de tirotropină,

care activează enzima). Deoarece doar iodul atomic poate fi încorporat în tirozină, lipsa iodperoxidazei întrerupe întreg lanțul de hormonogeneză;

- e) excesul de iod alimentar, care inhibă formarea de peroxid de hidrogen ( $H_2O_2$ ), necesar pentru oxidarea ionului de iod în iod atomic, ceea ce face imposibilă încorporarea iodului în molecula tirozinei și sistarea proceselor ulterioare de hormonogeneză. De menționat, că iodul în doze mici stimulează, iar în doze mari inhibă hormonogeneza;
- f) inflamații cronice ale glandei tiroide - tiroidita Hashimoto (90% din toate cazurile de hipotiroidism) – inflamație cronică autoimună, care decurge după diferite scenarii:
  - reacție alergică întârziată celulară tip IV cu limfocite Th CD4 și CD8 T-citotoxice; limfocitele Th CD4 eliberează citokine atrăgătoare pentru macrofage, care distrug parenchimul; inițial procesul începe cu tireotoxicoză prin distrucția glandei și eliberarea hormonilor presintetizați și depozitați în coloidul din foliculul tiroidian, ulterior se instalează hipotiroidismul persistent;
  - reacție alergică tip V cu anticorpi blocați pentru receptorii TSH și hipotiroidism;
  - reacție autoimună citotoxică/citolitică tip II cu anticorpi antimicrozomali și antitiroglobulinici, care degradează parenchimul tiroidei. În toate aceste forme se pierde funcția tiroglobulinei – stocarea T3 și T4;
- g) inhibiția proteolizei lizozomale și clivării tiroxinei și triiodtironinei din tiroglobulină – în rezultat scade secreția hormonilor presintetizați (preparatele de litiu utilizate pentru tratamentul sedativ, anxiolitic, antidepresant);
- h) reducerea masei parenchimului glandei tiroide (atrofia, ischemie, rezecția chirurgicală); infecțiile virale, razele ionizante, ingerarea de iod radioactiv, rezecția excesivă a glandei, apoptoza tirocitelor demarată de interacțiunea proteinei Fas cu Fas-ligandul, apoptoza provocată de lipsa hormonului tirostimulant;
- i) Tiroidita acută - bacterială (*Staphylococcus aureus*), subacută -fungi, paraziți, trauma mecanică, inflamația granulomatoasă provocată de viruși.

4. Hipotiroidismul periferic este în relație cu procesele patologice, care dereglează utilizarea hormonilor de către țesuturi la nivel receptor sau postreceptor:

- areactivitatea organelor-țintă la tiroidieni (lipsa ereditară sau desensitizarea receptorilor pentru hormonii tiroidieni) – la concentrația normală de hormoni în sânge efectul periferic lipsește;

- inhibiția deiodinazelor plasmatică și celulare, care convertesc T4 (rezerva de hormon, prehormon) în T3 (forma activă); activator natural pentru deiodinaze este selenul, din care cauză carența acestui element poate conduce la hipotiroidism; activitatea deiodinazelor scade în diferite boli somatice – insuficiența renală, hepatică, combustii, traume; tireostaticul propiltiouracilul de asemenea inhibă deiodinaza. Deoarece doar T3 posedă efecte biologice lipsa deiodinazelor anihilează efectele hormonale.

5. Hipotiroidismul cerebral asociat cu depresii- reprezintă o stare de hipotireoză locală, insuficiență de hormoni tiroidieni doar în creier, cu concentrație normală de hormoni tiroidieni în sânge: atare situație se crează în inhibiția enzimei 5-deiodinazei tip 2, specifică pentru creier, care asigură creierul cu T3; importanță are și reducerea transportului T4 prin bariera hemato-encefalică; astfel scade concentrația în creier a T3, ceea ce are efect depresant.

6. Hipotiroidismul congenital. Cauzele hipotiroidismului congenital sunt defecte pituitare sau hipotalamice cu dereglarea sintezei de tiroliberină sau tiotropină, disgenezia sau agenezia glandei (malformațiuni sau lipsa glandei tiroide), anormalitatea receptorilor pentru TSH, defecte ereditare ale glandei tiroide cu dereglarea sintezei de T3 și T4, enzimopatii și hormonogeneza defectă.

7. Hipotiroidismul fetal - tiroida fetală produce hormoni de la săptămâna a 12 de gestație, iar creierul fătului necesită T4 pentru dezvoltare până la 1 an postnatal. Deficitul de iod la gravide și mamele care alăptează poate afecta dezvoltarea normală a creierului copilului cu instalarea cretinismului tireopriv.

Deoarece efectele finale ale activității axei hormonale hipotalamus-adenohipofiză-glanda tiroidă sunt realizate de hormonii tiroidieni, toate formele de hipotiroidism au manifestări fiziopatologie și clinice identice, determinate de lipsa hormonilor tiroidieni. Sarcina medicului este de a diferenția nivelul dereglărilor pentru elaborarea tacticii terapeutice adecvate: la nivel de hipotalamus, hipofiză sau glanda tiroidă.

## **Fiziopatologia manifestărilor hipotiroidismului**

Manifestările hipotiroidismului sunt determinate de lipsa efectelor hormonilor tiroidieni și interesează toate structurile organismului. Caracterul dereglărilor în hipotiroidism este determinat de trei procese, care se instalează în lipsa hormonilor tiroidieni: hipometabolismul, hipoenergogeneza și hipofuncționalitatea sistemelor vitale. Manifestările clinice ale hipotiroidismului sunt sistematizate în sindroame hipotiroidiene.

### **1. Sindromul hipoenergogenetic și poikilotermic la om (maladaptabilitatea la frig)**

Homeotermia la om este asigurată de energogeneza necesară pentru a menține temperatura corpului constantă independent de temperatura variabilă a mediului ambiant. Rol esențial în energogeneză și asigurarea funcționalității sistemelor adaptative la acțiunea temperaturilor joase au hormonii tiroidieni prin efectele specifice: stimularea proceselor oxidative, creșterea energogenezei, creșterea metabolismului bazal și respectiv sporirea calorigenezei, stimularea funcțiilor vitale – hemocirculația, respirația, activitatea nervoasă etc.

Metabolismul bazal prezintă cantitatea de energie necesară pentru menținerea proceselor vitale bazale în condiții de confort igienic și repaus fizic și psihic la un matur și este asigurată de consumul a 250 ml oxigen pe minut – valoarea metabolismului bazal. În lipsa hormonilor tiroidieni are loc diminuarea proceselor oxidative celulare, scade metabolismul bazal și consumul de oxigen, scade energogeneza și calorigeneza. Manifestare clinică a diminuării energogenezei, calorigenezei, a metabolismului bazal este limitarea adaptabilității organismului la temperaturi scăzute, intoleranța frigului – survine hipotermia - temperatura matinală a corpului sub  $35,5^{\circ}$ - $36,0^{\circ}$ , și pericolul hipotermiei decompensate incompatibile cu viața (tabloul descris ca coma mixedematoasă).

### **2. Sindromul hipometabolic**

Metabolismul nutrienților în hipotiroidism se caracterizează prin depresie metabolică generalizată – scade sinteza și *turnover*-ul proteinelor, lipidelor și glicogenului.

Manifestările hipometabolismului sunt specifice pentru fiecare nutrient.

a) Metabolismul glucidic. Lipsa tiroidienilor ca atare, dar și inactivarea proceselor adrenergice potențate de tiroidieni, diminuează glicogenoliza, ceea ce conduce la hipoglicemie și consecutiv la inhibiția secreției de insulină. Hipoglicemia dereglează funcția celulelor dependente de glucoză – se dereglează funcțiile neuronale cu manifestări clinice în formă de vertije, cefalee, sincope, iar la valori critice de glicemie (cca 2,5 mMol/L) survine coma hipoglicemică.

Hipoinsulinemia suscitată de hipoglicemia primară se manifestă prin hipometabolism proteic – efect dublu exercitat de lipsa tiroidienilor și insulinei - scade sinteza de proteine, hipoproteinemie și hipooncocitatea plasmei sanguine, atrofia parenchimului organelor (din cauza infiltrației mucoide masa organelor crește - survine hipertrofia falsă).

b) Metabolismul lipidic. Hipoinsulinemia și hipoglicemia provocate de lipsa hormonilor tiroidieni induce secreția glucagonului, care stimulează lipoliza în adipocite și provoacă hiperlipidemia de transport cu acizi grași neesterificați. Din abundența de acizi grași ficatul sintetizează în exces lipide – survine infiltrația lipidică, crește sinteza de VLDL - hiperlipidemia cu VLDL și LDL (hipercolesterolemie). Concomitent din cauza lipsei de hormoni tiroidieni și insulină scade sinteza receptorilor pentru LDL de pe hepatocite – se instalează hiperlipidemia de retenție cu hipercolesterolemie și riscul de ateromatoză. Masa corpului crește în pofida hiporexiei, survine hiperponderabilitatea din cauza acumulării în țesuturi și cavitățile seroase a mucopolizaharidelor – edem mixomatos.

### **3. Simpaticoplegia tireoprivă**

Hormonii tiroidieni au efect permisiv (amplificator) pentru sistemul vegetativ simpatic prin următoarele mecanisme: stimulează sinteza de receptori adrenergici în structurile postsinaptice – în lipsa tiroidienilor scade densitatea adrenoreceptorilor și respectiv efectul adrenergic. Al doilea mecanism este prelungirea timpului de acțiune postsinaptică prin reținerea catecolaminelor în fanta sinaptică prin inhibiția enzimelor degradante a catecolaminelor (COMT, MAO) și blocarea recaptării catecolaminelor din fanta sinaptică în structurile presinaptice. Or în lipsa hormonilor tiroidieni diminuează efectele adrenergice în

toate structurile cu inervație simpatică (cord, vase, musculatura netedă a organelor interne); scad de asemenea și efectele metabolice – scade glicogenoliza cu hipoglicemie.

#### **4. Sindromul cardio-vascular**

În lipsa hormonilor tiroidieni diminuează efectele simpaticotrope asupra cordului: scade automatismul cordului (bradicardia sub 60 bătă/min), scade forța de contracție și în sumă debitul cardiac, scade presiunea arterială sistolică. În lipsa hormonilor tiroidieni diminuează procesele energogenetice oxidative în miocard cu hipoxie, miocardiodistrofie, cardiopatie dilatatoare, insuficiență circulatorie biventriculară. ECG demonstrează scăderea amplitudinei undelor ECG (parțial și din cauza exsudației pericardice cu acumulări de lichid mixomatos).

Efectul hipotireozei asupra vaselor sanguine constă în creșterea rezistenței periferice vasculare cu hipertensiune arterială diastolică, hiporeninemie din cauza spasmului arteriolelor eferente glomerulare, hipoaldosteronism, hiponatriemie, hiperkaliemie. Rezultanta acestor efecte negative se poate solda cu insuficiență circulatorie și eventual pot fi cauza decesului pacienților cu hipotireoză.

#### **5. Coma mixedematoasă**

Starea extremală a insuficienței tiroidiene este coma mixedematoasă - insuficiența cerebrală provocată de hipotiroidism. Factori predispozanți sunt genul feminin, vârsta înaintată, frigul («sindromul de iarnă a femeilor bătrâne»), infecția, chirurgia, trauma, infarctul miocardic, ictusul, administrarea sedativelor, opiațiilor (metabolismul acestor substanțe în hipotireoză este redus, ceea ce duce la acumulare și efect excesiv). Se manifestă prin hipotermie sub 36°C, colaps arterial, hipoventilație pulmonară, hipoxie, hipercapnie, anurie, dismetabolisme hidroelectrolitice (hiponatriemie), hipoglicemie, lactatidoză, pierderea reflexelor. Coma mixedematoasă este o urgență medicală, stadiul final al hipotiroidismului cu letalitate de cca 45%.

#### **6. Sindromul neuro-psihiic**

Hormonii tiroidieni au efect stimulator asupra proceselor neuropsihice. În lipsa tiroidienilor survine astenia psihică, diminuarea capacităților cognitive, slăbirea memoriei, slăbiciune fizică, fatigabilitate, somnolență, letargie, stupor, depresie, diminuarea intelectului, a auzului, anxietate, psihoze.

## **7. Sindromul ectodermal**

Specific și elocvent pentru hipotiroidism este mixedemul (edemul mixoamtos). Mixedemul este rezultatul dereglării sintezei de mucopolizaharide cu infiltrația nu numai a pielii, dar a tuturor organelor (edem interstițial, dilatarea cordului) și mucoaselor (acumulări de mucopolizaharide în cavitățile seroase – pleurală, pericardiacă, peritoneală). Clinic se manifestă prin piele palidă, uscată, rece, de culoare gălbuie (icter fals din cauza scăderii conversiei beta-carotenelor în acid retinoic cu carotenemie), edem facial, periorbital, figura fără expresie, părul rar, fragil, unghii îngroșate, fragile, stratul subcutanat edemațios - mixedem (acumularea de acid hialuronic în interstițiu, edem mucoid, dur, care nu lasă «gropițe» după compresie).

**8. Sindromul muscular** - mușchii scheletici atrofiați, astenie musculară - forța musculară scade, reflexele tendinoase diminuate,

**9. Respirația externă** în hipotireoză se caracterizează prin dispnee, hipoventilație, hipoxie ventilatorie, hipercapnie, exsudație pleurală, sindromul obstructiv-hipoxic – apnee în somn.

**10. Glanda tiroidă.** Modificările morfologice și funcționale în glanda tiroidă se manifestă prin hiperplazie - gușa (în hipotiroidismul prin deficit de iod) sau prin hipotrofia glandei, fenomene inflamatoare și autoimune, scade captarea iodului radioactiv de către glanda tiroidă, scintigrafia demonstrează parenchim «rece» cu conținut redus de iod radioactiv.

**11. Sângele.** Tabloul hematologic indică anemie normocromă normocitară, la femei – deficit de fier.

Biochimia sângelui demonstrează hiperlipoproteinemie, hipercolesterolemie cu risc de ateromatoză (scade metabolizarea LDL de către ficat), hiperbilirubinemie (insuficiență hepatică), creatinkinaza crescută (catabolismul mușchilor scheletici).

## **12. Dereglări endocrine asociate**

Hipotiroidismul primar este asociat cu creșterea concentrației de hormon tirostimulant în sânge (*feed-back* negativ efectuat de lipsa hormonilor tiroidieni). Acest simptom biochimic este extrem de important în monitorizarea eficienței terapiei hipotiroidismului cu tiroxină exogenă: indicatorul dozei terapeutice suficiente de tiroxină exogenă este diminuarea și restabilirea valorilor normale de hormon tirostimulant în sânge.

În lipsa tiroidienilor crește degradarea și eliminarea corticosteroidilor – se instalează hipocorticism, care și mai mult accentuează hipotensiunea arterială, hipoglicemia; diminuarea glucocorticosteroidilor dezinhibă secreția prolactinei – se instalează hiperprolactinemia, care la bărbați se manifestă prin hipoandrogenie, diminuarea libidoului, disfuncții erectile, ginecomastie. La femei survine hipoestrogenia cu dereglări menstruale, infertilitate.

În hipotiroidismul secundar se depistează lipsa TSH în sânge. (De menționat, că în carența de iod secreția și concentrația TSH în sânge crește, ceea ce provoacă gușa endemică.)

### **Hipotiroidismul la făt și copil. Cretinismul tireopriv.**

Cretinismul tireopriv reprezintă entitatea nozologică caracterizată prin reținerea ireversibilă a dezvoltării fizice și psihice a copilului din cauza deficienței hormonilor tiroidieni.

Patogenia bolii constă în lipsa efectelor organogenetice ale hormonilor tiroidieni în perioada ontogenetică antenatală și postnatală timpurie, ceea ce conduce la defecte fatale și ireversibile ale morfogenezei organismului – a creierului și a somei.

În procesul dezvoltării creierului tiroidienii au rol crucial în proliferarea, diferențierea și maturizarea neuronilor, astroglii și oligodendroglii: contribuie la formarea arhitectonice normale a creierului și la formarea rețelei neuronale. Aceste procese decurg în perioada embrionară și fetală și finisează definitiv în câteva săptămâni postnatale, după care defectele organogenetice devin ireversibile și nu pot fi restabilite prin terapie hormonală substitutivă.

Hormonii tiroidieni realizează următoarele efecte morfogenetice în sistemul nervos central:



- 1) stimulează mitoză neuroblastelor, diferențierea și maturarea neuronilor, ceea ce determină masa totală a neuronilor, care nu se multiplică pe parcursul vieții; în lipsa tiroidienilor se instalează neuronopenia;
- 2) induce sinteza în neuroni a G-proteinelor (*G-proteins, guanine nucleotide-binding proteins*) - familia de proteine, care asigură transmiterea semnalelor extracelulare în interiorul celulei și declanșează cascada de procese intracelulare finalizate cu efectul final – generarea și transmiterea impulsului electric; lipsa acestor proteine diminuează reactivitatea neuronilor la stimuli extracelulari;
- 3) stimulează dezvoltarea oligodendrociților și sinteza mielinei prin expresia genelor mielinogenezei; în lipsa tiroidienilor survine demielinizarea neuronilor, ceea ce deteriorează transmiterea impulsului electric;
- 4) stimulează dezvoltarea astrocitelor, care posedă numeroase funcții în sistemul nervos: sinteza neurotrofinelor (factori de creștere pentru neuroni) și expresia receptorilor pentru acestea; posedă funcție trofică – asigură vehicularea substanțelor nutritive de la peretele capilarului sanguin spre membrana neuronilor;
- 5) hormonii tiroidieni asigură la nivel de genom sinteza lamininei și proteinelor asemănătoare - netrinelor – proteine ale matricei extracelulare, care participă în mecanismele dirijării direcției creșterii axonilor neuronali (engl., *Axon guidance, axon pathfinding*). Aceasta asigură creșterea axonilor la distanță mare și interconexiunea precisă cu alte structuri nervoase, formând astfel arhitectonica finală a creierului. În perioada embrionară astrocitele creierului extrag glutamatul și ionii de potasiu din sinapse după transmiterea impulsului electric și astfel asigură homeostazia fantei sinaptice; formează bariera hemato-encefalică;
- 6) hormonii tiroidieni contribuie la formarea rețelei neuronale - stimulează creșterea și ramificarea dendritelor, stimulează sinaptogeneza cu formarea interconexiunilor neuronale. Asociațiile interneuronale neoformate stau la baza activității nervoase asociative reflex condiționate (activitatea conștientă) și funcției cognitive.

Important de menționat, că toate aceste procese organogenetice finisează până la primul an postnatal – ulterior organogeneza creierului sistează.

În lipsa hormonilor tiroidieni toate funcțiile stimulate de aceștea nu se manifestă: scade populația neuronală, se dereglează formarea arhitectonicii normale a creierului, scade mielinogeneza, scade numărul de dendriți neuronali și respectiv rețeaua neuronală rămâne săracă, scade sinaptogeneza și capacitatea de formare a conexiunilor interneuronale. Lipsa acestor efecte tiroidiene are consecințe irecuperabile în dezvoltarea creierului și intelectului. La copii aceasta se manifestă prin retard fizic, debilitate, gândire rigidă, dificultăți în însușirea programei școlare, dizadaptare socială – tabloul cretinismului (idiotismului) tireopriv.

De menționat, că influența tiroidienilor asupra morfogenezei se implică și în alte organe și structuri somatice, ceea ce se manifestă în cretinismul tireopriv prin reținerea dezvoltării somatice.

În lipsa hormonilor tiroidieni în perioada de până la 6 luni postanatale toate aceste procese se dereglează, cauzând cretinismul ireversibil. Crucial este depistarea hipotiroidismului în primele zile postnatale, deoarece utilizarea hormonilor tiroidieni în primele 2 săptămâni postanatale preîntâmpină aceste dereglări morfogenetice și asigură dezvoltarea normală somatică și neuropsihică. Or, la etapa inițială în primele 2 săptămâni postnatale cretinismul este completamente curabil cu hormoni exogeni. Pentru evidențierea copiilor cu risc de hipotiroidism și cretinism se efectuează *screening*-ul nou-născuților în ziua a patra postnatală (la copiii născuți în termen) sau a șaptea (născuți prematur) prin determinarea nivelului de tirotropină în sânge. Nivelul crescut de tirotropină indică hipotiroidism primar și necesită repetarea testului, iar în caz de confirmare – se efectuează tratamentul cu preparate de tiroxină. Important este de început tratamentul până la ziua 21 postnatală – în acest caz copiii se vor dezvolta normal. Tratamentul trebuie urmat pe viață, altfel survine mixedemul. În cazul întârzierii tratamentului la copii se instalează cretinismul tireopriv, cu reținere în dezvoltarea vorbirii, intelectului și retard fizic ireversibil și incurabil.

Profilaxia cretinismului constă în corecția iodului la persoanele grupelor de risc: femeiele gravide (începând cu săptămâna a 12 de gestație), lactante și copiii până la 3 ani. Tratamentul constă în corecția deficitului de iod cu preparate ce conțin iod (iodid de potasiu).

Tratamentul hipotiroidismului constă în administrarea pe viață a tiroidienilor exogeni în doze suficiente pentru a normaliza secreția de TSH. Tabelul de mai jos redă în mod rezumativ manifestările esențiale ale hipotiroidismului.

<b>Organe și sisteme</b>	<b>Hipotiroidism</b>
<b>Celulele</b>	Diminuarea activității enzimelor oxidative Diminuarea Na/K-ATP-azei. Reducerea numărului de receptori $\beta$ -adrenergici membranari
<b>Metabolismul bazal</b>	Scăzut
<b>Sistemul cardiovascular</b>	Activarea $\alpha$ -adrenoreactivității Bradycardia, reducerea debitului cardiac, diminuarea amplitudinii undelor ECG, hipotensiune arterială sistolică, hipertensiune diastolică
<b>Pielea și derivații</b>	Uscată, rece, edemațioasă
<b>SNC</b>	Somnolență, stupor, hiporeflexie, coma .
<b>Mușchii scheletici</b>	Atrofie, miastenie
<b>Sângele</b>	Hipoglicemie, hiperlipidemie, hipercolesterolemie
<b>Masa corporală</b>	Hiperponderabilitate
<b>Respirația externă</b>	Hipoventilație, efuzie pleurală
<b>Clearance-ul hormonilor</b>	Crescut: hipoandrogenie, hiperestrogenie, hiperprolactinemie la bărbați; hiperprolactinemie și hipoestrogenie la femei <i>Clearance</i> -ul redus pentru vitamine, medicamente și toxine

## Riscurile hipotiroidismului:

La copii – retard psihic și fizic; cretinism; infantilism; lipsa pubertației; imunodeficiențe; boli cronice.

La maturi: diminuarea intelectului, memoriei, miocardiodistrofia, hipotensiune arterială, colaps arterial, boli cronice infecțioase, dereglări ale comportamentului reproductiv, infertilitate, insuficiență circulatorie cronică; coma hipotiroidă

**Tratamentul etiotrop și patogenetic** constă în terapia substitutivă cu hormoni tiroidieni sintetici.

## V. Fiziopatologia hipoinsulinismului

Insulina în tandem cu glucagonul și alți hormoni contrainsulinici (catecolaminele, cortizolul, corticotropina, tiroidienii) asigură homeostazia energetică a organismului prin menținerea echilibrului dintre două procese: aportul energiei în formă de nutrienți și utilizarea energiei obținută prin [catabolismul nutrienților](#). În timp ce utilizarea energiei de către organism pentru menținerea vitalității este un proces continuu, aportul energizanților exogeni (alimentația) este discontinuu, episodic (ingerarea alimentelor de [trei ori pe zi](#)). Din această cauză activitatea organismului decurge în regim fazic: după ingerarea alimentelor urmează faza de digestie (postprandială, absorbtivă), care alternează ulterior cu faza de post (interprandială, postabsorbtivă). În faza absorbtivă are loc utilizarea directă în scop energetic a nutrienților ingerați (nutriția exogenă) concomitent cu depozitarea surplusului de energizanți ([anabolismul](#)), iar în faza postabsorbtivă are loc mobilizarea și utilizarea energizanților depozitați (nutriția endogenă, [catabolismul](#)).

Faza absorbtivă decurge sub egida insulinei, iar faza postabsorbtivă – sub egida glucagonului.

—Convențional insulina este privită ca hormon al sațietății (anabolismul surplusului de nutrienți ingerați), iar glucagonul ca hormon al foamei (deficitul de nutrienți exogeni și catabolismul nutrienților endogeni depozitați în faza absorbtivă). Comutarea metabolismului de la o fază la alta se efectuează, în principal, de către doi hormoni antagoniști: insulina – hormonul sațietății și glucagonul – hormonul foamei.

Pancreasul endocrin (celulele beta și alfa) secretă permanent în relații antagoniste ambii hormoni – respectiv insulina și glucagonul, însă raportul secreției insulină/glucagon se modifică fazic: în faza absorbtivă predomină insulina asupra glucagonului, în faza postabsorbtivă – predomină glucagonul asupra insulinei.

Hipoinsulinismul reprezintă diminuarea sau lipsa absolută de insulină, inclusiv și lipsa stimulării adecvate a secreției insulinei la ingerarea alimentelor în faza digestivă (absorbtivă).

Clinic hipoinsulinismul se traduce prin entitatea nozologică daibet zaharat insulindependent tip I (DZ I). În realitate DZ I și hipoinsulinismul trebuie privit în asociație permanentă cu hipersecreția glucagonului. Astfel hipoinsulinismul este asociat de o dominație permanentă a glucagonului pe fondal de lipsă de insulină.

În lipsa insulinei și excesului de glucagon se dereglează nutriția fazică a organismului -nutriția exogenă și endogenă – atât în faza absorbtivă, cât și în faza postabsorbtivă anabolismul este inhibat, iar catabolismul – activat; în ambele faze organismul obține energie din nutriția endogenă - scindarera rezervelor nutritive sub influența glucagonului, iar din cauza insuficienței insulinei surplusul de nutrienți nu este depozitat, ci utilizat sau eliminat din organism (de ex., glucozuria). Or chiar și în perioada digestiei cu surplus de nutrienți exogeni în lipsa insulinei nu are loc depozitarea nutrienților, ci sub influența glucagonului are loc mobilizarea rezervelor endogene. Diminuarea anabolismului și hiperatabolismul permanent este baza patogeniei DZ I și determină toate manifestările clinice și complicațiile diabetogene.

Încă în anul 1975 a fost înaintat conceptul despre patogenia bihormonală a diabetului zaharat I (insulindependent) (R. Unger, 1975), conform căruia hiperglicemia și alte dereglări metabolice sunt rezultatul sumar al deficienței insulinei și excesului glucagonului. Există un antagonism reciproc între acești doi hormoni: glucagonul inhibă secreția insulinei de către beta- celulele pancreatice, iar insulina inhibă secreția glucagonului de către alfa-celulele pancreatice. Se presupune, că celulele alfa și beta pancreatice au un predecesor comun. În diabetul tip I lipsa populației celulelor beta conduce la stimularea predecesorului comun cu diferențiere în celule alfa – survine hipersecreția glucagonului. Astfel, patogenia diabetului zaharat I constă nu numai din deficiența insulinei, dar și din excesul glucagonului. Aceasta necesită

revizuirea conceptului patogenetic al diabetului zaharat 1 și tacticei terapeutice: corecția nu numai a deficienței de insulină, dar și a excesului de glucagon. În favoarea acestui concept atestă numeroase informații.

Celulele endocrine pancreatice alfa și beta au un predecesor comun, care posedă două gene importante: gena *Arx* (*aristaless related homeobox*) și *Pax4* (*paired box proteine*). *Arx* activ asigură diferențierea predecesorilor în celule alfa; *Pax4* activ este factorul transcripțional implicat în diferențierea predecesorului în celule beta. Celulele alfa și beta mature posedă plasticitate și transformare reciprocă: în cazul, în care în celulele mature beta se activează gena *Arx*, iar gena *Pax4* este inhibată acestea se vor transforma în celule alfa secretoare de glucagon; în cazul, în care în celulele mature alfa se activează gena *Pax4*, iar gena *Arx* este inhibată acestea se vor transforma în celule beta producătoare de insulină. În experimente pe celule endocrine pancreatice izolate acidul gamaaminobutiric în timp de 1 lună de zile a crescut populația de celule endocrine beta și a redus celulele alfa. Alt preparat transformator al celulelor alfa în celule beta s-a dovedit artemeterul (preparat antimalaric). Rolul glucagonului în patogenia DZ I constă și în modificarea paternului secretor al acestui hormon. Mult timp se considera, că hipoglicemia suscită, iar hiperglicemia inhibă secreția glucagonului. Actualmente s-a demonstrat, că secreția glucagonului depinde de nivelul glicemiei: hipoglicemia stimulează secreția glucagonului; în diapazonul glicemiei de 5-15 mMol/L secreția de glucagon este joasă; hiperglicemia 15-30 mMol/l stimulează secreția glucagonului. Se consideră, că hipersecreția paradoxală de glucagon în hiperglicemie este un factor disreglator în patogenia diabetului zaharat 1. La pacienții cu diabet 1 hiperglicemia nu inhibă secreția glucagonului, ceea ce indică defectul receptorilor pentru glucoză de pe celulele alfa.

Glucagonul posedă următoarele efecte contrainsulinice: inhibă beta-celulele pancreatice și secreția insulinei; activează insulinaza hepatică; stimulează lipoliza și beta-oxidarea acizilor grași, stimulează glicogenoliza și gluconeogeneza, stimulează cetogeneza, stimulează proteoliza.

### **Efectele metabolice ale insulinei și glucagonului**

**Procesul metabolic**

**Insulina**

**Glucagonul**

<b>Glucide</b>	Stimulează glicogenogeneza	Stimulează glicogenoliza
	Inhibă gluconeogeneza	Stimulează gluconeogeneza
<b>Lipide</b>	Stimulează lipogeneza	Stimulează lipoliza
<b>Proteine</b>	Stimulează proteosinteza	Stimulează proteoliza
<b>Acizii grași liberi</b>	Resinteza lipidelor din AcetilCoA	Beta-oxidarea -AcetilCoA
<b>Ciclul Crebs</b>	Activarea	Inhibiția
<b>Corpi cetonici</b>	Inhibă cetogeneza	Stimulează cetogeneza
	Stimulează utilizarea corpilor cetonici	
<b>Utilizarea periferică a glucozei</b>	Stimulează; efect hipoglicemic	Inhibă; efect hiperglicemic
<b>Utilizarea VLDL, LDL</b>	Stimulează – scade colesterolemia	Inhibă – crește colesterolemia
<b>Sinteza HDL</b>	Stimulează - scade colesterolemia	Inhibă - crește colesterolemia

### **Etiologia și patogenia hipoinsulinismului**

Diabetul zaharat tip I (DZ I) – boală autoimună organospecifică cu distrucția celulelor beta a insulițelor pancreatice. Cu incidență crescută DZ I se asociază cu alte patologii autoimune: tiroidita, boala Addison, boala Krohn, boli reumatoide și cu alte boli neendocrine – alopeția, vitiligo. Markerii ai procesului autoimun servesc autoanticorpii contra insulițelor pancreatice, contra glutamatdecarboxilazei,

contra tirozinfosfatazei (IA-2, IA-2beta) - se depistează la 90% de pacienți. Totuși factorul principal distructiv este inflamația autoimună – insulita provocată de limfocitele T-efectoare.

Conform uneea din ipoteze factor declanșator al DZ I poate servi infecția virală (*rubella*, *Coxsackievirus*). Celula normală beta nu expresează proteinele complexului major de histocompatibilitate (CMH II) - doar celulele antigenprezentatoare expresează aceste proteine. După inocularea virusului în celula beta apar moleculele CMH II expresate cu antigenele virale, ceea ce fac celula non-self pentru sistemul imun. Complexul molecular format din antigenele virale plus MCH II a celulelor beta activează limfocitele Th, iar limfocitele Th activează limfocitele T-efectoare (citotoxice), care provoacă liza celulelor beta. Imunodistrucția celulelor beta are loc atât prin mecanisme celulare, cât și prin mecanisme umorale – prin intermediul anticorpilor superficiali, care fixează și activează complementul. Ulterior se implică și limfocitele NK anticorpindependente. Aceasta conduce la distrucția totală a celulelor beta cu lipsa insulinei (și peptidului C) în sânge – persoana devine absolut dependentă de insulina exogenă. De menționat, că procesul autoimun afectează în exclusivitate celulele beta, în timp ce celulele alfa producătoare de glucagon rămân intacte, proliferază și secretă în exces glucagon.

Chintesența patogeniei diabetului zaharat constă în faptul, că în lipsa insulinei sub acțiunea glucagonului organismul permanent activează în regim de foame, chiar și în condițiile ingerării excesive de alimente (sindromul de «foame în condiții de belșug»).

## **Patogenia manifestărilor clinice ale DZI**

Manifestările clinice ale DZI prezintă combinația lipsei efectelor insulinei plus efectele exagerate ale glucagonului.

### **1. Hiperglicemia - sindromul cardinal în DZ I**

Hiperglicemia în DZ I se instalează nu numai post-prandial, dar și în perioada interprandială.

Patogenia hiperglicemiei interprandiale este complexă și include multiple mecanisme.

1. În lipsa insulinei transportorii celulari de glucoză GLUT-4 insulindependenți de pe miocitele striate, lipocite, miocardiocite, celulele țesutului conjunctiv se află în stare inactivă în vezicule speciale în



citoplasmă, dar nu se inserează în membrana citoplasmatică – aceasta este impermeabilă pentru glucoză, iar glucoza nesolicitată de acești masivi consumatori induce hiperglicemie.

2. Refracteritatea metabolică a ficatului față de glucoză: ficatul posedă transportori de glucoză GLUT -2 inserați permanent în membrana citoplasmatică a hepatocitului independent de insulină, însă următorul proces necesar pentru încorporarea în hepatocit este fosforilarea glucozei în glucozo-6-fosfat de către enzima glucokinaza hepatică dependentă de insulină – astfel în lipsa insulinei și ficatul nu utilizează glucoza. Prin consecință survine devastarea hepatocitului de glicogen. În plus glucagonul provoacă glicogenoliza și hiperglicemie.

3. Surplusul de glucagon provoacă proteoliza și lipoliza cu intensificarea ulterioară a gluconeogenezei din aminoacizi proveniți din proteoliză și glicerolul provenit din lipoliză; glucoza neformată menține hiperglicemia diabetică.

4. În lipsa insulinei are loc inhibiția ciclului pentozo-fosforic – scade utilizarea glucozei cu hiperglicemie și se instalează deficitul de NADPH donator de protoni pentru lipogeneză din acizi grași liberi.

Hiperglicemia în diabetul zaharat I poartă caracter permanent cu puseuri postprandiale.

Patogenia hiperglicemiei postprandiale.

a. În DZ I crește pofta de mâncare (hiperrexia) și consumul de alimente (polifagia), ceea ce este în relație cu scăderea masei adipoase și respectiv reducerea sintezei de leptină – adipokina, care inhibă senzația de foame și provoacă senzația de sațietate.

b. Toleranța joasă la glucoză. În lipsa insulinei scade toleranța organismului la glucoză – capacitatea de a asimila glucoza exogenă dependentă de secreția insulinei. Toleranța la glucoză poate fi testată prin suprasolicitarea cu glucoză exogenă: ingerarea a 75 g glucoză pacientului cu hipoinsulinism produce o hiperglicemie exacerbată (peste 200 mg/dL) și persistentă (peste 2 ore glicemia este de 140-200 mg/dL); la persoanele sănătoase cu toleranța normală ingerarea aceleiași doze de glucoză provoacă glicemie de până la 200 mg/dL, care revine la normal timp de 90 minute. Determinarea toleranței la glucoză este un criteriu important pentru depistarea stării de pre-diabet sau diabet latent, subclinic.

**2. Glucozuria** – prezența glucozei în urina definitivă. Glucozuria derivă de la hiperglicemie:

hiperglicemia care depășește pragul renal de reabsorbție de cca 180 mg/dL (10 mMol/L) crează o echiconcentrație de glucoză în urina primară; deoarece capacitatea de reabsorbție a glucozei din urina primară de către epitelocitele tubilor renali este limitată de activitatea catalitică a glucokinazei la cca 10 mMol/L, glucoza, care depășește această concentrație rămâne în urina definitivă.

**3. Poliuria.** Fiind substanță osmotic activă glucoza în tubii renali distali reține și apa – survine poliuria prin diureza osmotică. Poliuria conduce la hipovolemie hiperosmolară, care prin stimularea secreției de hormon antidiuretic provoacă senzația de sete – survine consumul excesiv de apă - polidipsia. La fel poliuria conduce la hemoconcentrație cu dereglări reologice și microcirculatorii.

**4. Coma hiperosmolară.** Osmolaritatea normală a plasmei sanguine este menținută aproape totalmente de minerale – Na, Cl, bicarbonați și în măsură mai mică de glucoză, uree și este egală cu cca 300 mOsm/L. Hiperglicemia diabetică crește considerabil osmolaritatea plasmei sanguine, ceea ce conduce la deshidratarea celulară. La concentrația glucozei în sânge de peste 30 mMol/L survine deshidratarea țesutului nervos și complicația gravă a hiperglicemiei – coma hiperosmolară hiperglicemică non-cetodiabetică cu letalitatea de până la 50%. În patogenia comei hiperosmolare mai are importanță patogenetică hipernatriemia și hiperazotemia, care însoțesc diabetul zaharat. Coma hiperosmolară fără cetoacidoză se întâlnește în insuficiența parțială de insulină – în acest caz insulina catabolizează corpii cetonici.

**5. Metabolismul proteic.** În lipsa insulinei se inhibă procesele proteosintezei: are loc inhibiția transportului aminoacizilor în cellule; inactivarea procesului de translație; scade sinteza de ARN, survine supresia mitozei celulare; concomitent excesul de glucagon (și cortizol) intensifică catabolismul proteic, în special în mușchii scheletici și oase – are loc eliberarea de aminoacizi, hiperaminoacidemie și aminoacidurie, excreția intensă de uree, se instalează echilibrul negativ de azot. Rezultanta este atrofia musculară, astenie, osteoporoză, atrofia țesutului conjunctiv, imunodeficiență.

**6. Dislipidemiile diabetice**

Dislipidemiile sunt caractere tipice pentru insuficiența insulinică și se manifestă prin diferite forme.

a. Hiperlipidemia postprandială cu chilomicroni. În lipsa insulinei este inactivată lipoproteinlipaza plasmatică și endotelială, din care cauză chilomicronii circulă persistent în sânge – survine hiperchilomicronemia cu depuneri de lipide în dermă - xantoame.

b. Hiperlipidemia de transport: în lipsa insulinei este inhibată lipogeneza, iar glucagonul activează lipaza intracelulară din țesutul adipos și mobilizează acizii grași din adipocite în sânge – survine hiperlipidemia de transport cu acizi grași neesterificați. Din abundența de acizi grași ficatul sintetizează trigliceride și le depozitează – survine infiltrația grasă a hepatocitelor.

c. Hiperlipidemia de retenție cu VLDL și LDL are mai multe mecanisme patogenetice:

- hepatocitul din surplusul de lipide sintetizează VLDL, care în sânge sub acțiunea lipoproteinlipazei se transformă în LDL;

- în lipsa insulinei se inhibă activitatea lipoproteinlipazei plasmatică, hepatice și endoteliale, ceea ce reduce scindarea lipidelor din componența VLDL;

- de asemenea în lipsa insulinei scade sinteza de receptori hepatici pentru VLDL și LDL și scade capacitatea de recaptare a lipoproteinelor din sânge;

- hiperglicemia provoacă glicarea apoproteinelor ApoB și ApoE de pe lipoproteine cu rol de ligand pentru receptorii specifici de pe celulele-consumatoare de lipide - în rezultat lipoproteinele nu sunt recunoscute, nici utilizate și circulă lung timp în sânge; în plus glicarea apoproteinelor ApoC cu rol de activatori ai lipoproteinlipazei inhibă scindarea lipoproteinelor.

- în hepatocit există un mecanism *feed-back* de autoreglare a concentrației intracelulare de colesterol – concentrația mare de colesterol în hepatocite inhibă sinteza de receptori celulari pentru VLDL și LDL, hepatocitele nu captează colesterolul - rezultanta este reținerea lipoproteinelor purtătoare de colesterol în sânge – survine hipercolesterolemia și ateromatoza eventuală;

d. În lipsa insulinei scade sinteza în ficat a lipoproteinelor HDL – lipoproteinele, care transportă colesterolul neutilizat din țesuturi spre ficat – în rezultat colesterolul este reținut în țesuturi ceea ce conduce la ateromatoză.

Astfel rezultanta dislipidemiilor diabetogene este creșterea raportului VLDL+ LDL/HDL, denumit și indice de aterogenitate – survine riscul de ateromatoză.

**7. Cetogeneza și coma cetoacidotică.** Surplusul de glucagon intensifică cetogeneza, iar lipsa insulinei

inhibă utilizarea corpurilor cetonice – are loc acumularea corpurilor cetonice și inhibiția metabolizării acestora.

Lanțul patogenic al cetogenezei este următorul: glucagonul provoacă lipoliza și hiperlipidemia de transport

cu acizi grași liberi; acizii grași sunt captați de hepatocit și supuși beta – oxidării cu formarea AcetilCoA; în

lipsa insulinei este stopată utilizarea AcetilCoA (scade oxalacetatul necesar pentru antrenarea AcetilCoA în

ciclul Crebs și scade NADP.H – donator de protoni, necesari pentru resinteza acizilor grași din AcetilCoA).

AcetilCoA nesolicitat se condensează formând corpii cetonici – acidul acetilacetic, care prin reducere

formează acidul beta- hidroxibutiric, iar prin decarboxilare - acetonă. Cetonemia conduce la cetoacidoza

diabetică decompensată cu scăderea pH sângelui sub 7,1. De menționat, că în patogenia comei cetoacidotice

au importanță și alți factori derivați de la hiperglicemie: hipovolemia, deshidratarea, pierderile de electroliți.

Terapia patogenetică a comei cetoacidotice va viza toate aceste mecanisme patogenetice - infuzii alcaline de

bicarbonat de sodiu, rehidratarea, restabilirea homeostaziei minerale; utilizarea obligatorie a insulinei va

normaliza glicemia, va stopa cetogeneza și va cataboliza corpii cetonici. Important este faptul, că doar

insulina stopează cetogeneza și stimulează utilizarea corpurilor cetonice.

**7. Macroangiopatia.** Dislipidemiile conduc la ateromatoza diabetică cu afectarea aortei, arterelor

coronariene, renale, cerebrale, periferice cu consecințe tipice: ictusul ischemic, infarctul miocardic,

nefroscleroza secundară, gangrena picioarelor.

**8. Oftalmopatia și neuropatia diabetică.** În hiperglicemie are loc infiltrația țesuturilor cu

glucoză, care sub acțiunea enzimei aldoreductaza este convertită în sorbitol. Sorbitolul se acumulează

intracelular, determinând scăderea mioinozitolului celular, reducerea activității ATPazei Na/K și vitezei

propagării impulsului nervos. Sorbitolul se poate transforma în fructoză, care de asemenea este nocivă pentru țesuturi, deoarece nu se metabolizează, crește osmolaritatea, provoacă edem și alterarea cristalinului, rinichilor, nervilor periferici, vaselor sanguine.

Sorbitolul este o substanță neutilizabilă și osmotic activă, reține apa în țesuturi – survine edemul și afectarea organelor: opacifierea cristalinului (cataracta), leziunile celulelor Schwann cu demielinizarea fibrelor nervoase, neuropatia periferică, ulcere neuropatice (trofice). Leziunile osmotice ale pericitelor vasculare produc microanevrisme în vasele retinale.

**9. Microangiopatia diabetică** reprezintă afectarea microvaselor (capilarelor) provocată de hiperglicemia persistentă prin glicarea proteinelor.

Glicarea constă în asocierea nefermentativă a glucozei la grupul aminic al proteinelor; glicarea este ireversibilă și proporțională cu concentrația sanguină a glucozei. Procesului de glicare sunt supuse proteinele sanguine și tisulare cu formarea de produși avansați de glicare (*AGE, advanced glycation endproducts*), ce nu pot fi eliminați nici degradați, ci se acumulează la nivel de organ (ochi, rinichi, membranele bazale vasculare).

Glicarea hemoglobinei formează Hb glicată (*Hb A1c*), care va persista în sânge pe parcursul vieții eritrocitului (max. 120 zile). Aceasta este indicatorul hiperglicemiei istorice pe termen lung în diabetul zaharat.

Alt efect nociv al hiperglicemiei este activarea căii poliolică, care constă în formarea de compuși organici ce conțin 3 și mai multe grupe hidroxile ( $\text{OH}^-$ ) cu efect histotoxic. În procesul poliolic are loc consumul NADPH, care, în mod normal, este utilizat pentru a regenera glutationul redus – mecanism protectiv antioxidant (*scavenger* pentru speciile reactive ale oxigenului). Or consumul NADPH în ciclul poliolic exacerbează stresul oxidativ intracelular cu leziuni celulare.

În microangiopatia diabetică are loc afectarea țesutului conjunctiv, predominant a colagenului din membrana bazală a capilarelor. În rezultatul glicării colagenului survin următoarele modificări a structurii membranei bazale capilare:

- remodelarea defectuoasă a colagenului – crește sinteza și scade degradarea componentelor membranei bazale – în rezultat are loc îngroșarea membranei bazale, ceea ce deteriorează schimbul transcapilar;
- suturarea colagenului tip IV a membranei bazale microvasculare cu proteinele plasmatică din glomerulii renali – în rezultat proteinele plasmatică sedimentează pe membrana bazală, o îngroșă și îngustează lumenul capilarului glomerular; survine ischemia capilarului, care ulterior va conduce la necroză, sclerozarea glomerulului și eventual la insuficiența renală;
- suturarea moleculelor de colagen între ele (*cross-linking*), ceea ce împiedică asocierea colagenului la laminină și proteoglicane – în rezultat membrana bazală pierde glucozaminoglicanele (factorul de permeabilitate) ceea ce crește permeabilitatea pentru proteinele plasmatică; survine sindromul nefrotic cu microalbuminurie – semn timpuriu al capilaropatiei glomerulului renal;
- se modifică și funcțiile endoteliale - crește secreția de endotelină 1 cu efect vasoconstrictor, citokine, care provoacă inflamația microvaselor, infiltrația cu celule inflamatoare, crește coagulabilitatea sângelui cu trombogeneză.

Procesele de glicare au loc în microvasele diferitor organe, constituind sindroamele de microangiopatie: nefropatia (glomerulopatia), retinopatia diabetică.

**Nefropatia diabetică** se întâlnește la cca 30% de bolnavi și poate finisa cu glomeruloscleroză, fibroza tubulo-interstițială și insuficiență renală. Nefropatia se dezvoltă timp de 10-15 ani și conduce la insuficiență renală. Hiperglicemia îndelungată conduce la glicarea proteinelor membranei bazale a capilarelor glomerulare, ceea ce rezultă cu îngroșarea acestora și creșterea permeabilității – survine microalbuminuria, care poate servi marker al sindromului nefrotic pentru monitorizarea nefrosclerozei diabetice. Îngroșarea membranei bazale și expansia mezangiului duce la închiderea completă a microvaselor glomerulului, ischemie, necrotizarea și sclerozarea acestuia.

**Retinopatia diabetică** se manifestă prin microanevrisme, hemoragii în retină, hiperemia retinei, edem, angiogeneza în retină și în interiorul corpului vitros, detașarea retinei și pierderea vederii.

**11. Imunodeficiența diabetică.** Celulele țesutului conjunctiv sunt dependente metabolic de insulină (dotate cu transportori de glucoză GLUT-4 insulindependenți). În lipsa insulinei în macrofage se inhibă ciclul pentozo-fosforic generator de NADPH, care produce radicali liberi cu efect bactericid - anion superoxid, peroxid de hidrogen, radical hidroxil, radicali halogenici, monoxid de azot. În lipsa acestora macrofagele devin «leneșe», fagocitoza nu finisează cu anihilarea patogenului, ci cu multiplicarea și diseminarea acestuia și formarea de focare purulente metastatice. Imunodeficiența naturală în diabetul zaharat se manifestă prin predispoziție la infecții (cocice, micotice, reactivarea tuberculozei), inflamația are caracter cronic, trenant, recidivant, cu tendința spre diseminare. În plus, în lipsa insulinei scade proteosinteza, ceea ce reduce mitoza și capacitatea regenerativă a țesuturilor și, respectiv, vindecarea plăgilor.

### **Riscurile diabetului zaharat I:**

1. Coma hiperglicemică hiperosmolară
2. Coma cetodiabetică
3. Infarct miocardic
4. Insult cerebral ischemic
5. Gangrena membrelor
6. Distrofia lipidică a ficatului
7. Retinopatia, orbire
8. Nefropatie, insuficiența renală
9. Neuropatie

**Terapia diabetului zaharat I constă în monitorizarea și menținerea normoglicemiei, terapia stărilor urgente și prevenirea complicațiilor.** Strategiile terapeutice ale diabetului zaharat includ mai multe remedii.

1. Terapie substitutivă cu insulină
2. Preparate hipoglicemice

3. Dieta ajustată la toleranța organismului față de glucide
4. Efort fizic adecvat
5. Tratamentul urgențelor diabetice (coma hiperosmolară, coma cetodiabetică, coma hipoglicemică la hiperdozarea insulinei)
6. Tratamentul complicațiilor tardive (retinopatia, nefropatia, complicațiilor aterogene)
7. Antagoniștii glucagonului (*glucagon receptor*, GCGR) în calitate de remedii antihiperglicemici se află la etapa de studiere experimentală pe modele de laborator; efectul hipoglicemiant al antagoniștilor receptorilor glucagonului a fost demonstrat în investigațiile preclinice pe primare.

## VI. Fiziopatologia sindromul metabolic

Autorul conceptului de sindrom metabolic (SM) este Jerald Reaven, care în anul 1988 a propus modelul fiziopatologic de SM cu insulinorezistența ca factor patogenetic - cheie.

Sindromul metabolic în definiție modernă reprezintă un cluster patologic cu multipli factori patogenetici în evoluție succesivă.

Manifestările principale ale sindromului metabolic sunt:

prima linie - obezitatea, insulinorezistența, hiperglicemie, hiperinsulinism, dislipidemii;

linia a doua - hipertensiunea arterială, hipertrofia ventricolului stâng, infarct miocardic, insuficiența circulatorie, insult cerebral, insuficiența renală, pierderea vederii, neuropatie, gangrena, artrite, neoplasme.

În sindromul metabolic desfășurat pot fi prezente toate sau majoritatea componentelor patogenetice, însă în fiecare caz clinic concret se întâlnește o constelație din câteva componente în funcție de stadiul evoluției procesului. Din această cauză diagnosticul de sindrom metabolic se înregistrează nu numai în cazurile, în care este prezent tot spectrul simptomatic; există constelații reduse de semne-repere, care permit stabilirea diagnosticului. Această tactică de diagnosticare este justificată prin necesitatea și posibilitatea diagnosticului precoce și prevenirea complicațiilor severe din linia a doua de semne.



Conform Federației mondiale a diabetului (*I.D.F., International Diabetes Federation, 2005*) diagnosticul sindrom metabolic se înregistrează la depistarea obezității abdominale ca element patogenetic central obligatoriu plus cel puțin două din următoarele elemente:

- a. hipertrigliceridemia, nivel crescut de VLDL și LDL
- b. nivel scăzut de HDL
- c. hipertensiunea arterială
- d. hiperglicemie *à jeune* (pe nemâncate)

Federația mondială a diabetului recomandă în calitate de marker clinic al sindromului metabolic obezitatea abdominală. Este important de menționat, că obezitatea la o etapă timpurie poate să nu fie însoțită încă de alte manifestări ale sindromului metabolic, dar aceste persoane trebuie să fie în atenția medicului ca potențiali pacienți cu sindrom metabolic. Anume la etapa inițială este momentul optim pentru stoparea evoluției complete a sindromului metabolic prin măsuri de reducere a masei corpului.

Markerii biologici ai SM:

- a) insulinorezistența depistată prin clampul hiperinsulinemic euglicemic – doză crescută de insulină necesară pentru menținerea euglicemiei;
- b) sporirea raportului HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*) egal cu insulinemia bazală ( $\mu\text{Un/ml}$ ) X glicemia bazală ( $\text{mMol/L}$ ) / 22,5; norma raportului – până la 2,7;
- c) scăderea adiponectinei serice – norma – 10 mcg/ml; la concentrația de 4 mcg/ml – risc crescut de insulinorezistență și ateromatoză.

Marcheri de risc cardiovascular în sindromul metabolic servesc:

- a) proteina C-reactivă (PCR) crescută – norma 5 mg/L;
- b) microalbuminuria – norma – până la 300 mg/24 ore;
- c) adiponectina scăzută - norma – sub 10 mcg/ml;
- d) nivelul crescut de LDL – norma până la 3 mMol/L.

(Valorile nimerice sunt cifre de referință, dar nu normative, deoarece există discrepanță de valori în funcție de metoda de investigare utilizată).

Pentru medicina practică este foarte important de a conștientiza faptul, că fiecare din componentele sindromului metabolic poate fi întâlnit ca entitate nozologică de sine stătătoare (monopatologii: obezitate de diferită etiologie, diabet zaharat I, ateromatoză, hipertensiune arterială) cu etiologie și patogenie specifică, cu ghid specific de diagnostic, strategie terapeutică eficientă pentru fiecare entitate. Spre deosebire de aceste entități monopatologice sindromul metabolic reprezintă o entitate complexă (sindrom polipatologic), care întrunește aceleași patologii enumerate mai sus, dar în evoluție succesivă și în relații de cauză-efect. Aceasta dictează necesitatea aranjării acestor patologii în lanț patogenetic, dictează terapia patogenetică complexă cu evidențierea procesului de start (factorul patogenetic primordial), lanțului patogenetic, verigii patogenetice principale, cercurilor vicioase. Terapia separată a componentelor sindromului metabolic nu poate fi eficientă. Doar terapia patogenetică complexă poate încetini sau stopa evoluția sindromului metabolic și preîntâmpina complicațiile fatale.

Alegoric se poate de comparat sindromul metabolic cu o cometă, «capul» fiind obezitatea abdominală și insulinoresistența, iar «măturoiul» – toate sindroamele asociate: hiperinsulinemia, hiperglicemia, dislipidemiile, ateromatoza, diabetul zaharat II, hipertensiunea arterială și complicațiile acestora.

**Epidemiologia SM.** În SUA cca 24% din populația adultă suferă de sindrom metabolic cu rata înaltă de letalitate din cauza complicațiilor cardiovasculare, cerebrovasculare, cu cheltuieli enorme pentru asistența medicală și socială a acestor pacienți. Deși mai mică, dar lafel de înaltă este incidența sindromului metabolic în țările europene. Cu adevărat, obezitatea și sindromul metabolic sunt considerate «epidemii neinfecțioase» a secolului XXI.

### **Etiologia sindromului metabolic.**

Nu există o singură cauză a sindromului metabolic – patologia are caracter polietiologic, iar cauzele eventuale mai corect pot fi determinate ca factori de risc.

1. **Factorii ereditari.** În prezent sunt acumulate fapte, care atestă predispoziția genetică la sindromul metabolic:

- a. mutațiile genei din cromozomul 19, care codifică sinteza receptorilor insulinici – deficitul sau defectul acestora conduc la insulinorezistență cu evoluție în SM;
- b. polimorfismul genei codificatoare de beta-3-adrenoreceptori, care activează lipaza intracelulară și consecutiv lipoliza cu exces de acizi grași în sânge, lipotoxicitate și insulinorezistență;
- c. mutațiile genice cu modificarea transportatorului membranar de glucoză GLUT-1, care asigură captarea glucozei de către celule la concentrații mici în sânge sau crează deficit de GLUT-4 isulindependente pe adipocite – în ambele cazuri survine hiperglicemia, glucotoxicitate, hiperinsulinemie, hipertensiune arterială;
- d. activitatea genei ADD1/SREBP1, care provoacă hiperplazia țesutului adipos prin transformarea fibroblastelor în adipocite - crește masa adipoasă, sinteza acizilor grași și colesterolului;
- e. polimorfismul genei receptorilor glucocorticosteroidilor de pe adipocite, care conduce la insulinorezistență, sensibilitatea lipolitică crescută la stres, lipoliza exagerată;
- f. polimorfismul genei receptorilor dopaminergici, care provoacă hiperactivitatea sistemului nervos vegetativ simpatic și hipertensiune arterială; crește sensibilitatea adipocitelor la catecolamine;
- g. particularitățile constituționale ale metabolismului predispozante la obezitate – hiperreactivitatea enzimelor lipogenetice, diminuarea activității enzimelor lipolitice, ceea ce conduce la *turnover*-ul redus de lipide și obezitate.

2. **Supraalimentația.** Cauza majoră a obezității, factor patogenetic de start al sindromului metabolic, este echilibrul pozitiv de energie – calorajul alimentar depășește necesitățile energetice reale ale organismului. Supraalimentația este un factor nociv necunoscut în evoluția regnului animal până la om: animalele nu s-au ciocnit de fenomenul de supraconsum de alimente. Cu adevărat omul este unica ființă, care mănâncă nu doar atunci când are foame, ci și din simpla plăcere. Motivație a consumului de alimente pentru om devine însăși plăcerea de a mânca sau suscitarea artificială a apetitului, de exemplu, cu alcool sau condimente. O altă tendință a civilizației umane este gurmandismul – intensificarea calităților gustative a alimentelor și amplificarea senzației de plăcere, ceea ce suscită dorința până la imperativ. Din această cauză

evoluția nu a elaborat mecanisme de compensare sau protecție contra supraalimentației. Unica măsură de a evita dezvoltarea sindromului metabolic și consecințelor fatale ale acestei patologii este motivația alimentară adecvată și consumul rezonabil de alimente conform necesităților reale, iar unicul remediu este intelectul uman și puterea de voință pentru a ține piept tentațiilor gurmănde.

Pe lângă surplusul de calorii ingerate, consecințele concrete ale supraalimentației depind și de structura rației alimentare.

Consumul alimentar de grăsimi animale (acizi grași saturați) și deficitul alimentar de uleiuri vegetale (acizi grași nesaturați) crează dizechilibrul dintre colesterol și fosfolipide în membrana citoplasmatică, modifică proprietățile acestora – scade plasticitatea și fluiditatea, scade sensibilitatea la factorii reglatori, inclusiv și la insulină. Hipertrigliceridemia postprandială de pe urma supraconsumului de grăsimi conduce la infiltrația lipidică a ficatului, pancreasului și mușchilor, iar în urma competiției cu acizii grași scade utilizarea glucozei cu hiperglicemie consecutivă; efectul comun este glucolipotoxicitatea.

Consumul excesiv de glucide (în special ușor asimilabile – mono- și dizaharide) conduce la hiperglicemia postprandială și hipersecreția de insulină, crește lipogeneza cu obezitate. Totodată hiperglicemia în mod compensator prin *feed-back* intracelular scade expresia receptorilor insulinici – survine insulinorezistența celulelor.

Consumul excesiv de proteine conduce la hiperaminoacidemia postprandială, care de asemenea stimulează secreția beta-celulelor pancreatice cu hiperinsulinemie și gluconeogeneza din aminoacizi cu hiperglicemie.

Or supraalimentația are câteva consecințe: hiperlipidemie, hiperaminoacidemie, hiperglicemie, care stimulează secreția insulinei concomitent cu insulinorezistența, conduce la obezitate și infiltrația grasă a țesuturilor non-adipoase (ficat, pancreas, miocard, mușchii striati).

În supraalimentație survine un mecanism protectiv la nivel celular: surplusul de nutrienți crește procesele energogenetice și conținutul de ATP în celulă (crește raportul  $ATP/ADP + AMP$ ), ceea ce ulterior inhibă ATP-proteinkinaza, inhibă oxidarea nutrienților, detașează GLUT-4 de pe membrană și le transferă în citoplasmă – celula nu mai acceptă glucoză. La efort fizic evenimentele decurg în sens opus: consumul de ATP celular scade raportul  $ATP/ADP + AMP$ , ceea ce activează ATP-proteinkinaza și intensifică captarea

glucozei de către celule. Acest mecanism explică efectul favorabil al exercițiilor fizice în tratamentul obezității și sindromului metabolic.

3. **Hipodinamia** (sedentarismul) este un satelit obișnuit al vieții moderne și un factor esențial în dezvoltarea obezității. Hiposolicitarea fizică scade sensibilitatea miocitelor striate la insulină și reține transportorii glucozei GLUT-4 în citoplasmă - în rezultat scade consumul glucozei (mușchii striati consumă cca 75% din glucoza sângelui), scade glicogenogeneza și rezervele de glicogen în miocit, survine hiperglicemia, care ulterior conduce la hiperinsulinemie, lipogeneza intensă și obezitate.
4. **Dereglările endocrine asociate cu obezitate** - hipercorticismul, hipogonadismul, hipotiroidismul, hiperinsulinismul primar (insulinom), deficitul ereditar de leptină (leptina formează senzația de sațietate), dereglarea secreției endocrine a intestinului, stresul frecvent.

**Patogenia sindromului metabolic** este multifactorială, dar punctul de start și markerul clinic este obezitatea.

1. **Obezitatea** – surplusul masei adipoase.

Pentru a sublinia legătura strânsă patogenetică dintre obezitate, insulinorezistență și diabet a fost propus termenul de diabezitate (diabet + obezitate). Obezitatea este considerată o « epidemie neinfecțioasă» pe scară mondială cu tendința de progresare. În anul 2019 prejudiciile materiale ale țărilor înalt dezvoltate (G 20) legate de cheltuielile pentru asistența medicală și socială a obezilor au constituit 3,5% din produsul național brut. În ultimii 10 ani numărul persoanelor cu obezitate a crescut în plan global cu 59%. În SUA rata obezilor constituie 36% din populație, în Europa – cca 20%. Pericolul obezității constă în riscul crescut al complicațiilor neinfecțioase derivate de la obezitate – accidente cardiovasculare, cerebrovasculare, cardiomiopatia și insuficiența circulatorie, diabet II, osteoartrită, unele tumori (endometru, glanda mamară, prostata, ficat, rinichi, colon).

Parametru veridic pentru evaluarea gradului de obezitate este indicele masei corporale (IMC) calculat după următoarea formulă:

IMC = masa corpului, kg : înălțimea corpului în metri la patrat.

Ex.: masa corpului = 70 kg, înălțimea = 1,8 m;

IMC = 70 kg : (1,8m x1,8m) = 21,6 (norma – până la 20).

S-a stabilit, că la persoanele cu obezitate și hipertensiune arterială riscul ischemiei miocardului este de 3 ori, iar riscul insultului cerebral - de 7 ori mai sporit, decât la persoanele normoponderale. Ceea ce privește tensiunea arterială, s-a constatat, că odată cu depășirea masei corporale de la normă cu 1 kg tensiunea arterială sistolică și diastolică crește cu 1 mm Hg. La persoanele cu dereglări metabolice riscul aterosclerozei este de 3-5 ori mai mare, decât la persoanele fără dismetabolisme.

În prezent profilaxia, diagnosticul timpuriu și tratamentul obezității și implicat a sindromului metabolic (insulinorezistenței) a devenit o prioritate pentru medicină întru prevenirea complicațiilor grave ale acestei patologii, invalidizării și letalității.

### **Clasificarea obezității.**

În funcție de topografia depunerilor adipoase se evidențiază câteva tipuri de obezitate, care au diferit impact în dezvoltarea sindromului metabolic. Astfel, deosebim obezitate cu particularități de gen: ginoidă (de tip feminin) și androidă (tip masculin). Caracteristice pentru obezitatea ginoidă sunt depunerile adipoase în regiunea feselor și coapselor, și mai puțin în regiunea abdomenului și intraabdominal. (Silueta persoanei cu obezitate ginoidă are formă de «pară»). Pentru obezitatea androidă caracteristice sunt depunerile adipoase în regiunea abdomenului și intraabdominal, din care cauză această formă este denumită obezitate centrală, abdominală (viscerală). (Silueta persoanei cu obezitate androidă are formă de «măr»). Obezitatea abdominală are un impact mult mai mare decât cea truncală în dezvoltarea sindromului metabolic, ceea ce explică incidența predominantă a sindromului metabolic la bărbații obezi. Obezitatea intraabdominală (vscerală) cu acumularea în exces a țesutului adipos în regiunea organelor interne este startul sindromului metabolic și cea mai periculoasă formă generatoare de complicații grave cu letalitate

înaltă: diabet zaharat, ateromatoză, dereglări de circulație în cord și creier, hipertensiune arterială. Aceasta dictează necesitatea diferențierii formelor de obezitate.

Criteriile diagnostice pentru obezitatea abdominală sunt: raportul dintre lungimea circumferinței taliei (la nivel de ombilic) și coapselor (peste 0,95 la bărbați și 0,8 la femei); alt criteriu recomandat de OMS pentru diagnosticarea obezității centrale este lungimea circumferinței taliei – norma este de 94 cm la bărbați și 80 cm la femei – valorile , care depășesc aceste normative cresc riscul de complicații asociate la obezitate (cardiovasculare, cerebrale, metabolice). În acest context principială este diferențierea obezității subcutanate de obezitatea intraabdominală (viscerală). Diagnosticul corect poate fi stabilit în baza examenului fizical extern, dar mai exact obezitatea intraabdominală poate fi depistată prin tomografia computerizată a țesutului adipos intraabdominal (omentul, depuneri perisplanhnice, retroperitoneale). Mai mult, s-a stabilit, că același grad de hiperponderabilitate are diferit impact în dezvoltarea sindromului metabolic în funcție de topografia depunerilor adipoase – impactul este mai mare anume în obezitatea intraabdominală. De aici explicația incidenței mai mari a sindromului metabolic la bărbați cu obezitatea de tip masculin, intraabdominală, decât la femei cu obezitate tip subcutanat ginoid, truncală.

**Malignitatea obezității intraabdominale** constă în faptul, că țesutul adipos visceral posedă unele particularități, care și determină riscul dezvoltării sindromului metabolic.

Țesutul adipos din corpul uman filogenetic nu este o structură unică. Astfel celulele lipidice localizate în cavitatea abdominală (oment, țesutul perisplanhnic, retroperitoneal) filogenetic este cel mai vechi, a apărut înainte de glandele endocrine, fiind reglat doar de stimuli autocrini și paracrini, rămânând areactiv la stimulii endocrini apăruiți filogenetic mai târziu, de ex., la insulină. Țesutul adipos subcutanat a apărut ulterior glandelor endocrine, fiind reglat de stimulii endocrini (insulină). De aici unele particularități ale adipocitelor viscerale intraabdominale, care au devenit factori patogenetici potențiali pentru sindromul metabolic:

- a. lipocitele intraabdominale nu posedă potențial proliferativ – obezitatea intraabdominală decurge cu hipertrofia adipocitului, dar nu prin hiperplazie ca în țesutul adipos subcutanat, care posedă

preadipocite ca sursă de proliferare; creșterea masei lipidice în adipocitul abdominal devine cauza adipozopatiei – distrofiei lipidice a adipocitului. Deși termenul pare paradoxal sau tautologic în esență acesta este adevărat – survine acumularea excesivă a lipidelor în adipocit cu modificări distrofice a celulei: stresul mitocondrial, stresul endoplasmatic cu dereglarea funcției celulei;

- b. lipocitele intraabdominale reglează lipogeneza nu prin influențe insulinice, ci la acțiunea factorilor paracrini elaborați de populația celulară limitrofă, de țesutul conjunctiv lax – factorul *insuline like*;
- c. lipocitele intraabdominale posedă receptori sensibili la catecolamine, androgene, cortizol, dar nu posedă receptori insulinici, ceea ce determină lipoliza rapidă și masivă la acțiunea factorilor stresanți;
- d. spre deosebire de adipocitele subcutanate, care elimină acizii grași în circulația sistemică, lipoliza în adipocitele intraabdominale elimină acizii grași liberi prin v. porta direct spre ficat cu efect de lipotoxicitate - inhibiția receptorului insulinic de pe hepatocit, insulinorezistența hepatocitului cu inhibiția glicogenogenezei, activarea glicogenolizei și gluconeogenezei, hiperglicemie, infiltrația lipidică a ficatului, sporirea sintezei de VLDL, inhibiția sintezei de HDL, hipertrigliceridemia;
- e. spre deosebire de adipocitele subcutanate, care captează glucoza prin transportorii GLUT-4 insulindependenți, lipocitele intraabdominale captează glucoza prin transportorul GLUT-3, insulinindependent; aceasta conduce la acumularea lipidelor chiar și în lipsa insulinei;
- f. lipocitele intraabdominale acumulează acizii grași saturați – palmitinic și oleinic; lipidele intracelulare formează picături mari, care deformează organele celulare, în special reticulul endoplasmatic și mitocondriile – survine stresul celular endoplasmatic și mitocondrial;
- g. celulele lipidice intraabdominale secretă citokine proinflamatoare și proteine de fază acută, chemochine pentru macrofage - în rezultat survine inflamația țesutului adipos; mai mult, citocinele proinflamatoare generate de adipocite sunt lansate în sânge și provoacă citochinemie și inflamație sistemică.



Or obezitatea intraabdominală este procesul de start al sindromului metabolic, factorul patogenetic major – procesele patologice ulterioare derivă de la obezitate. Totodată profilaxia obezității previne dezvoltarea sindromului metabolic, iar obezitatea este prima țintă a terapiei patogenetice a sindromului metabolic.

2. **Adipozopatia.** Particularitățile țesutului adipos intraabdominal enumerate anterior conduc la degenerarea obezității în adipozopatie – boală a adipocitelor. Conform acestui concept obezitatea intraabdominală nu este un simplu proces cantitativ de creștere în masă a țesutului adipos, ci o patologie a țesutului adipos cu următoarea succesiune:

hipertrofia adipocitului – distrofia lipidică a adipocitului - afectarea reticulului endoplasmatic și mitocondriilor - stres endoplasmatic și mitocondrial – hipoxia – necroza și apoptoza – generarea citokinelor proinflamatoare - infiltrația cu macrofage - inflamația locală și sistemică - insulinorezistența. Fiecare proces patogenetic din acest lanț are mecanisme specifice.

Fenomenele patogenetice enumerate au patogenie specifică.

- a. **Hipertrofia adipocitului.** Spre deosebire de obezitatea subcutană, care decurge cu hiperplazie și cu păstrarea masei relativ constante a adipocitului, obezitatea intraabdominală decurge cu hipertrofie – cu mărirea exagerată a masei și volumului adipocitului din contul excesului de lipide. Aceasta este fenomenul de start al adipozopatiei. Or adipozopatia poate fi formulată ca distrofia lipidică a adipocitelor.
- b. **Stresul endoplasmatic.** Lipocitele intraabdominale acumulează acizii grași saturați – palmitinic și oleinic; lipidele intracelulare formează picături mari, care deformează organele celulare, în special reticulul endoplasmatic – survine stresul endoplasmatic cu sinteza proteinelor anormale, dereglarea *fold*ing-ului proteinelor nou formate cu suprasolicitarea reticulului și acumularea proteinelor mal-formate și a produselor de dezintegrare, iar la incapacitatea adipocitului de a sintetiza proteine normale proteinele șocului termic inițiază apoptoza adipocitului.

- c. Stresul mitocondrial – hipertrofia adipocitului și dereglările metabolice (surplusul de acizi grași și hiperglicemia cu efecte glucolipotoxice) provoacă distrofie, inhibă glicoliza și utilizarea acetylCoA, din mitocondriile afectate se eliberează factori apoptogeni – citocromul c, unele caspaze – survine apoptoza cu acumularea de corpusculi apoptotici. Corpusculii apoptotici sunt fagocitați de macrofage, iar macrofagele activate secretă chemokine cu recrutarea altor macrofage și declanșarea inflamației țesutului adipos.
- d. Hipoxia adipocitului. Creșterea în volum a adipocitului hipertrofiat crează o disproporție dintre volumul mare a celulei și suprafața puțin modificată a membranei citoplasmice – în rezultat se reduce intensitatea schimbului transmembranar și asigurarea celulei cu oxigen. În plus predominarea oxidării acizilor grași față de oxidarea glucozei crează deficit de energie. În final survine necroza adipocitelor cu acumularea de detrit celular cu proprietăți flogogene – survine inflamația.
- e. Inflamația țesutului adipos. Celulele lipidice intraabdominale pot de sinestătător, fără participarea celulelor inflamatoare, să demareze inflamația țesutului adipos dar și inflamația sistemică în organele distanțate prin secreția citokinelor proinflamatoare și proteinelor fazei acute în circulația sanguină. Stimulii flogogeni, care pot provoca inflamația țesutului adipos hipertrofiat sunt: infecția asociată (bacterii, viruși) cu eliminarea moleculelor asociate la patogen (PAMP) sau leziunile adipocitelor provocate de hipertrofie, distrofie, hipoxie, necroză cu eliberarea de molecule lezionale (DAMP). În obezitate rol flogogen au și acizii grași liberi proveniți din lipoliză, produsele finale de glicare a proteinelor (*Advanced glycation end-products*) induse de hiperglicemie, radicalii liberi. Ulterior inflamația decurge conform scenariului stereotip.

Adipocitele inflamate sintetizează și elimină în circulația sistemică citokinele proinflamatoare:

TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8, TGF-beta1 (*transforming growth factor*), NGF (*nerve growth factor*) și a. Astfel inflamația locală a țesutului adipos provoacă inflamație sistemică subclinică în organele diastanțate (ficat, pancreas, mușchi, miocard). În plus, TNFalfa, IL-1, proteina C-reactivă provoacă insulinorezistența.

### 3. Dereglarea secreției adipokinelor.

Adipozopatia și inflamația țesutului adipos crează premise pentru dezvoltarea succesivă a sindromului metabolic prin dereglarea funcționalității adipocitelor, inclusiv secreția adipokinelor.

Țesutul adipos este un organ activ para- și endocrin – secretă substanțe biologice active denumite adipokine (adipocitokine), care joacă rol esențial în reglarea metabolismului glucidic și în patogenia sindromului metabolic. Adipocitele secretă substanțe cu efect bivalent asupra metabolismului glucidic: unele cresc sensibilitatea celulelor la insulină (adiponectina, leptina), iar altele provoacă rezistența la insulină (rezistina, TNF-alfa, IL- 1 beta). Modificarea raportului acestor substanțe sau modificarea sensibilității celulelor la acțiunea acestora contribuie la instalarea insulinorezistenței.

**a. Adiponectina** este o citokină secretată de adipocite cu multiple efecte fiziologice proinsulinice și protective:

- sporește secreția insulinei dependente de glucoză de către celulele beta;
- inhibă apoptoza și crește viabilitatea beta-celulelor;
- sensibilizează țesuturile periferice la acțiunea insulinei; stimulează captarea glucozei dependente de insulină; scade glicemia;
- stopează evoluția obezității;
- activează utilizarea acizilor grași; scade trigliceridemia;
- inhibă inflamația țesutului adipos; inhibă transformarea monocitelor în mastocite,
- posedă efect antioxidant – anihilează stresul oxidativ;
- posedă efect vasoprotectiv: crește expresia NO-sintazei (NOS) și sinteza de monoxid de azot (NO) cu efect vasodilatator; previne disfuncția endotelială provocată de acizii grași; inhibă proliferarea și migrarea miocitelor vasculare în intima vaselor și implicit stopează aterogeneza;
- posedă efect antiaterogen - scade trigliceridele, VLDL și LDL în sânge, crește HDL;
- adiponectina în sânge corelează negativ cu trigliceridele, indicii aterogeni, ApoB și ApoE și corelează pozitiv cu HDL și ApoA1.

Adipocitele afectate în adipozopatie nu sintetizează adiponectina – survine hipoadiponectinemie, care este un factor patogenetic crucial al sindromului metabolic.

Hipoadiponectinemia conduce la:

- progresarea obezității prin activarea și proliferarea preadipocitelor – crește numărul de adipocite și masa țesutului adipos.
- hipertrofia miocardului, apoptoza miocardiocitelor, miocardiofibroză, insuficiența circulatorie;
- hipertensiune pulmonară;
- disfuncția endoteliului: vasospasm, proliferarea miocitelor și hipertensiune arterială; sinteza de molecule de adeziune;
- activarea macrofagelor, captarea colesterolului, formarea celulelor spumoase macrofagale și ulterior la ateromatoză.
- glucocorticoizii și agoniștii beta- adrenergici provoacă insulinorezistența prin inhibiția adiponectinei.

Dovadă a efectelor benefice ale adiponectinei este faptul, că *Sensitiser*-ii insulinei (Actos, Avandia) utilizați în tratamentul DZ II cresc adiponectina și ameliorează evoluția angiopatiilor diabetice.

Or adiponectina trebuie privită ca un factor protectiv, iar lipsa acesteia – ca un factor patogenetic în sindromul metabolic. Deficitul de adiponectină este cel mai veridic predictor al insulinorezistenței, aterogenității și DZ II.

Terapia substitutivă cu adiponectină exogenă prezintă o strategie terapeutică a sindromului metabolic.

**b. Leptina.** Leptina este o adipokină secretată de celulele lipidice viscerale și reprezintă factor de retroglare a metabolismului lipidic. Secreția leptinei este proporțională cu masa adipoasă

Leptina posedă multiple efecte metabolice.

La nivel local (pancreas, ficat, adipocite, miocite striate):

- stimulează secreția insulinei de către celulele beta pancreatice;

- sporește sensibilitatea celulelor la insulină și utilizarea glucozei cu reducerea hiperglicemiei;
- în ficat inhibă enzima fosfoenolpiruvatcarboxikinaza și succesiv inhibă gluconeogeneza, reduce hiperglicemia;
- anihilează stresul endoplasmatic;
- inhibă reacția inflamatoare;
- inhibă sinteza ceramidelor (activatori ai apoptozei) – implicit inhibă apoptoza celulelor.

La nivel sistemic leptina exercită următoarele efecte:

- la nivel de hipotalamus produce senzația de sațietate - efect anorexigen. În *n.arquatus* hipotalamic există două tipuri de celule, care secretă neuropeptida Y și peptida *agouti* – ambele stimulează apetitul - leptina inhibă expresia genelor acestor peptide cu efect anorexigen;
- crește metabolismul bazal, activează sistemul vegetativ simpatic și funcția tiroidei, inhibă secreția hormonilor de stres (cortizolul) – reduce lipoliza și hiperlipidemia.

Efectele biologice ale leptinei au fost confirmate la testarea clinică a leptinei exogene. În obezitatea provocată de deficiența genetică a leptinei lipsește senzația de sațietate, survine hiperrexia, polifagia și obezitatea. Tratamentul substitutiv al acestei forme ereditare de obezitate cu leptină exogenă restabilește motivația normală alimentară și conduce la regresia obezității.

Surprinzător și paradoxal este faptul, că în sindromul metabolic cu obezitate leptina este secretată în abundență (hiperleptinemie), însă efectele acestei adipokine lipsesc: hiperleptinemia coexistă cu hiperrexie, polifagie, insulinorezistență, hiperglicemie, iar tratamentul cu leptină exogenă nu conduce la inhibiția apetitului și scăderea masei corporale, ceea ce denotă prezența leptinorezistenței în sindromul metabolic.

Or în sindromul metabolic cu obezitate se instalează un fenomen paradoxal - hipersecreția leptinei comcomitent cu leptinorezistența și progresarea sindromului metabolic. Mai mult, hiperleptinemia este proporțională cu obezitatea abdominală și insulinorezistența, corelează pozitiv cu indicele masei corporale, cu tensiunea arterială, angiotensina II, catecolaminemia.

Înțelegerea acestui paradox va permite corecția patogenetică și tratamentul sindromului metabolic și al obezității.

Cauzele leptinorezistenței în sindromul metabolic nu sunt elucidate cert – există câteva ipoteze, care încearcă să explice fenomenul leptinorezistenței:

- blocul barierei hemato-encefalice și dereglarea translocației leptinei spre centrii hipotalamici reglatori a senzației de foame/sățietate;
- refracteritatea centrilor hipotalamici la leptină – nu are loc stimularea sintezei neuropeptidelor anorexigeni, ci continuă sinteza proteinei aguti (AgRP) și neuropeptidei Y (NPY), care stimulează apetitul; astfel nu survine senzația de sațietate, ci persistă senzația de foame în condiții de belșug nutritiv;
- proteina C-reactivă elaborată abundant în sindromul metabolic de către țesutul adipos provoacă leptinorezistență prin fixarea leptinei, ceea ce împiedică interacțiunea cu receptorii leptinici.

În acest context corecția leptinorezistenței devine încă o direcție promițătoare în tratamentul patogenetic al sindromului metabolic, deoarece restabilirea sensibilității la leptină ar reinstala senzația de sațietate, ar limita consumul alimentar și ar întrerupe evoluția obezității și sindromului metabolic.

Un atare efect au agonștii alfa-2 adrenoreceptorilor imidazolinici centrali, și anume monoxidina, care crește sensibilitatea la insulină și leptină, reduce rezistența la insulină, scade nivelul de insulină și leptină la pacienții cu sindrom metabolic, scade tensiunea arterială sistolică și diastolică fără modificarea debitului cardiac și frecvenței cardiace.

**c. Rezistina.** Rezistina, antagonistul adiponektinei, este adipokina cu efect inhibitor asupra insulinei. Secreția rezistinei crește concomitent cu surplusul adipos. Expresia excesivă a genei rezistinei în obezitatea intraabdominală corelează cu prezența la pacienți a DZ II și complicațiilor cardiovasculare.

Rezistina inhibă sensibilitatea celulelor la insulină și captarea glucozei de către adipocite, miocite, hepatocite și poate fi privită ca un factor autoreglator al metabolismului glucidic. Totodată hipersecreția neadecvată de către adipocitele afectate a rezistinei devine un factor major în patogenia insulinorezistenței și diabetului II în cadrul sindromului metabolic. La rând cu TNF- alfa rezistina ar

fi puntea de legătură dintre obezitate și insulinorezistență. Se presupune, că nivelul crescut al rezistinei (norma 7,3—21,3 ng/ml) ar fi markerul predispoziției la diabet II. Nivelul crescut de rezistină corelează cu incidența insultului cerebral ischemic mai veridic decât adiponectina și leptina.

Antagoniștii rezistinei ar putea fi utilizați în tratamentul acestei patologii.

Se cunoaște, că expresia genei, care codifică sinteza rezistinei în adipocit este controlată de receptorii nucleari **PPAR- $\gamma$**  (*peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$* ); acești receptori au o afinitate mare față de tiazoladenedion – preparat antidiabetic, care restabilește sensibilitatea celulelor la insulină. Thiazolidinedion (glitazonii) se utilizează în tratamentul DZ II din anul 1990.

#### **d. Citokinele și proteinele fazei acute.**

Adipocitele în adipozopatie secretă citokine proinflamatoare cu rol patogenetic în evoluția sindromului metabolic. Astfel, TNF-alfa este secretat nu numai de de celulele imune, ci și de adipocite. Expresia genei TNF-alfa (și a genei IL-6) în adipocite în obezitate se asociază cu insulinorezistența. Citokinele proinflamatoare și proteinele fazei acute la rând cu stresul celular, speciile reactive de oxigen provoacă insulinorezistența prin activarea proteinkinazelor intracelulare și întreruperea semnalului insulinic de la receptor și până la prcesele efectoare intracelulare.

TNF- alfa provoacă insulinorezistența prin următoarele mecanisme:

- inhibiția celulelor beta și secreției insulinei;
- fosforilarea serinei în substratul receptorului insulinic cu întreruperea căii semnalante intracelulare a insulinei – survine insulinorezistența adipocitelor și miocitelor striate;
- inhibiția expresiei GLUT-4 pe miocite și adipocite – scade captarea și utilizarea glucozei cu efect hiperglicemic;
- inhibiția expresiei lipoproteinlipazei cu hiperlipidemie.

Rolul proteinei C-reactive (PCR) în patogenia sindromului metabolic constă în faptul, că sub influența IL-2, IL-6 sintetizate de adipocitele abdominale ficatul sintetizează în exces proteina C-reactivă cu impact major în patogenia insulinorezistenței și sindromului metabolic. PCR, lafel ca și TNF-alfa, provoacă

insulinorezistența prin activarea proteinkinazelor intracelulare și întreruperea semnalului insulinic de la receptor și până la procesele efectoare intracelulare. În plus proteina C-reactivă provoacă insulinorezistența prin inhibiția secreției adiponectinei. La bolnavii cu insulinorezistență și diabet zaharat II scade nivelul plasmatic de adiponectină proportional cu concentrația sporită de proteina C-reactivă. PCR este markerul inflamației, a ateromatozei, patologiei coronariene, DZ II.

#### 4. Dereglarea secreției incretinelor.

Un alt grup de substanțe biologice active cu rol patogenetic în sindromul metabolic sunt incretinele.

Incretinele sunt substanțe hormonale secretate de celulele specifice din peretele intestinal ca urmare a stimulării de către nutrienții alimentari (glucoza), dintre care cele mai studiate și importante pentru reglarea metabolismului glucidic sunt GLP-1 (*glucagon-like-peptide 1*) și GIP (*gastric inhibitory polipeptide*) cu efecte asemănătoare.

GLP-1 este sintetizat de către celulele L situate în ileonul distal și colon ca răspuns la glucoza din intestine. GLP-1 este secretat în sânge și stimulează în mod direct celulele beta și secreția insulinei. Or secreția insulinei de către celulele beta sub acțiunea glucozei se efectuează pe două căi consecutive : prima cale - glucoza din lumenul intestinului suscită secreția în sânge a GLP-1, iar acesta suscită secreția insulinei ; a doua cale – glucoza absorbită în sânge în mod direct stimulează celulele beta și secreția insulinei. GLP-1 este inactivat în câteva minute de către enzima dipeptidilpeptidaza DPP-4, produsă ubicvitar și prezentă în sânge. Tandemul fiziologic incretine – pancreas este denumit axa entero-insulară.

Efectele GLP-1:

- a. potențează secreția insulinei ca răspuns la glucoză – 70% din insulina secretată postprandial la individul sănătos revine GLP-1 stimulat de glucoza din intestin și doar 30% revine insulinei stimulate de glucoza din sânge; concomitent GLP-1 inhibă secreția glucagonului – în sumă ambele efecte reduc hiperglicemia;
- b. crește expresia genei glucokinazei hepatice, expresia transportorilor glucozei GLUT-2 de pe hepatocite - sporește asimilarea glucozei, reduce hiperglicemia;
- c. posedă efect anorexigen – lafel ca și leptina provoacă senzația de sațietate.



În sindromul metabolic și diabetul zaharat de tip 2 secreția incretinelor este diminuată, posibil de genele care sunt legate de diabetul zaharat de tip 2, ceea ce conduce la stimularea slabă a secreției postprandiale de insulină și consecutiv hiperglicemie.

Efectele GLP-1 fac posibilă implicarea acestei incretine în strategiile terapeutice a sindromului metabolic.

Implicarea GLP-1 în tratamentul sindromului metabolic și DZ II este posibilă pe trei căi:

1. sinteza tehnologică a GLP-1; analogii GLP-1 obținuți prin inginerie genică, posedă toate efectele GLP-1 natural, dar nu sunt inactivați de enzima DPP4, ceea ce prelungește timpul de acțiune. Printre preparatele agoniste a GLP-1 menționăm liraglutidul, care exercită aceleași efecte ca și GLP1;

2. elaborarea agoniștilor receptorilor GLP-1; acțiune similară cu cea a GLP-1 s-a observat la substanța Exendin-4, peptid ce a fost izolat din saliva unei reptile, *Gila monster*. Exendina-4 este un agonist integral al receptorului pentru GLP-1 și suscită aceleași efecte ca și incretina GLP1 ;

3. elaborarea inhibitorilor enzimei degradante dipeptidilpeptidazei-4; inhibitor selectiv al enzimei DPP-4 este sitagliptinul - utilizat ca monoterapie sau asociat în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 sitagliptinul s-a dovedit eficient în menținerea glicemiei chiar timp de 2 ani de tratament, cu efecte benefice asupra masei corporale și îmbunătățirea profilului lipidic.

Or dereglarea secreției incretinelor este de asemenea un factor patogenetic al sindromului metabolic, iar corecția acestor hormoni prezintă încă o perspectivă terapeutică a sindromului metabolic.

**6. Hipersecreția glucagonului** este un factor patogenetic al hiperglicemiei în sindromul metabolic.

Hipersecreția glucagonului asociată cu hiperglicemie este un fenomen nefiziologic și paradoxal, deoarece hiperglicemia ar trebui să inhibe secreția glucagonului, dar în sindromul metabolic aceasta crește.

Glucagonul este principalul hormon contrainsulinic cu efecte catabolice:

- inhibă celulele beta și secreția insulinei, activează insulinaza hepatică și accelerează degradarea insulinei;

- stimulează lipoliza cu hiperlipidemie și beta-oxidarea acizilor grași cu acumularea AcetilCoA și cetogenează;
- stimulează glicogenoliza și gluconeogeneza cu hiperglicemie;
- stimulează proteoliza cu hiperaminoacidemie.

Hipersecreția glucagonului în sindromul metabolic are mai multe mecanisme patogenetice:

- antagonismul natural dintre celulele beta și alfa: odată cu diminuarea secreției insulinei crește secreția glucagonului;
- diminuarea sensibilității receptorilor pentru glucoză de pe celulele alfa; s-a constatat, că reacția celulelor alfa la glicemie nu este lineară: glicemia subnormală suscită secreția glucagonului; concentrația glucozei 5-15 mMol/L micșorează secreția glucagonului, iar concentrația peste 15 mMol/L (glicemia în sindromul metabolic) – stimulează secreția glucagonului;
- plasticitatea celulelor mature alfa și beta, transformarea reciprocă dintr-un fenotip în altul; astfel este posibil, ca în sindromul metabolic celulele beta să se transforme în celule alfa; acest fenomen poate sta la baza hipersecreției glucagonului și patogeneiei hiperglicemiei și diabetului, dar și deschide perspective pentru tratamentul sindromului metabolic.

Celulele pancreatice beta (producătoare de insulină) și alfa (producătoare de glucagon) au același predecesor celular comun și posedă aceeași garnitură genomică, dar în procesul diferențierii are loc expresia specifică a genelor care efectuează sinteza insulinei (beta celulele) sau glucagonului (alfa celulele). Astfel, ambele serii de celule posedă genele *Arx* (*aristaless related homeobox*) și *Pax4* (*paired box proteine*): expresia genei *Arx* și supresia genei *Pax4* direcționează diferențierea spre celulele beta, pe când expresia genei *Pax4* și supresia genei *Arx* conduce la diferențierea predecesorului în celulele alfa producătoare de glucagon. Prezintă interes faptul, că diferențierea celulară nu finisează în perioada antenatală și nu este ireversibilă - chiar și în perioada postnatală este posibilă reprogramarea alfa celulelor în beta celule și *vice versa* – celulele beta pot fi reprogramate în celule alfa. Or plasticitatea celulelor alfa și beta mature face posibilă

transformarea reciprocă: dacă în celulele mature beta se activează gena Arx acestea se vor transforma în celule alfa - sistează secreția insulinei și se activează secreția glucagonului; dacă în celulele mature alfa se activează gena Pax4 inhibitoare a genei Arx acestea se vor transforma în celule beta producătoare de insulină.

În experimente pe celule endocrine pancreatice izolate acidul gamaaminobutiric în timp de 1 lună de zile crește populația de celule endocrine beta și reduce celulele alfa. Alt preparat transformator (celulele alfa în beta) s-a dovedit artemeterul (preparat antimalaric, derivatul sintetic al artemizinei)). Artemizina se prepară din pelinul *Artemisia annua*; artemizina interacționează direct cu gefirina (proteina mesager intracelular, calea postreceptorală de acțiune a acidului gama aminobutiric). Interacțiunea cu preparatul conduce la sistarea sintezei de glucagon, activarea genei Pax4 și sinteza de insulină.

Factorul natural care stimulează diferențierea beta -celulelor pancreatice este GLP-1, iar peptidul obținut prin metoda recombinantă, agoniștii receptorilor sau inhibiția enzimei degradante a GLP ar stimula diferențierea celulelor beta, reducerea celulelor alfa și diminuarea secreției de glucagon.

În sindromul metabolic și diabetul 2 secreția glucagonului este dereglată, probabil prin inactivarea receptorilor pentru glucoză de pe celulele alfa: la persoanele sănătoase secreția postprandială a glucagonului scade, în timp ce la pacienții cu diabet secreția postprandială a glucagonului crește. S-a demonstrat, că hipersecreția de glucagon la pacienții cu diabet 2 apare înaintea disfuncției celulelor beta. Astfel hipersecreția de glucagon devine un factor patogenetic important în patogenia sindromului metabolic și diabetului II.

**7. Insulinorezistența** este al doilea mecanism patogenetic – cheie al sindromului metabolic după obezitate, care poate fi privit ca veriga principală patogenetică, de care depind toate consecințele ulterioare. Insulinorezistența este parcursul patogenetic ulterior al obezității, adipozopatiei și inflamației țesutului adipos, a disreglărilor hormonale expuse anterior.

Insulinorezistența în sindromul metabolic poartă caracter postreceptoral și survine în urma întreruperii traseului intracelular a semnalului insulinic de la receptor și până la procesele efectoare intracelulare. Blocarea intracelulară a semnalului insulinic depinde de fosforilarea proteinelor semnalante de

către proteinkinazele intracelulare activate. Mai precis proteinkinazele celulare activate de factorii extracelulari fosforilează IRS (*insulin receptor substrat*), ceea ce întrerupe transmiterea de mai departe a semnalului insulenic.

Or lanțul patogenetic al insulinorezistenței include următoarele evenimente: apariția factorilor activatori - activarea proteinkinazelor – fosforilarea proteinelor semnalante a insulinei (IRS) – întreruperea cascadei intracelulare - lipsa efectelor intracelulare a insulinei.

În sindromul metabolic cauzele directe ale activării proteinkinazelor intracelulare și insulinorezistenței sunt consecințele obezității și adipozopatiei: surplusul de acizi grași, hiperglicemia, speciile reactive de oxigen (inclusiv excesul de Fe bivalent), citokinele proinflamatoare (IL-1, IL-6, TNF-alfa), proteinele fazei acute (PCR), deficitul de adiponectină și surplusul de rezistină, leptinorezistența, excesul de glucagon.

Manifestările finale ale insulinorezistenței sunt suma insulinorezistenței organelor dependente de insulină (ficat, țesut adipos, mușchii striati).

**Insulinorezistența hepatocitelor** se manifestă prin diminuarea efectelor anabolice insulince și amplificarea efectelor catabolice a factorilor contrainsulnici (glucagonul, catecolaminele, glucocorticosteroizii, hormonii tiroidieni).

Consecințele metabolice ale insulinorezistenței hepatocitelor sunt:

- a. inactivarea glucokinazei hepatice insulindependente, care fosforilează glucoza în glucozo-6-fosfat; glucoza nefosforilată nu poate fi incorporată în hepatocit – în rezultat glucoza nesolicitată de ficat crește glicemia;
- b. scade glicogenogeneza, sporește gluconeogeneza și glicogenoliza cu sărăcirea ficatului de glicogen și cu hiperglicemie;
- c. survine infiltrația lipidică a hepatocitului (steatoză), sinteza abundentă de VLDL cu hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie;
- d. se intensifică beta-oxidarea acizilor grași cu surplus de Acetil-CoA, cetogeneza, cetoacidoză;

- e. se inactivează receptorii hepatocitului pentru chilomicronii remnanți, VLDL, LDL – scade captarea din sânge a lipoproteinelor cu trigliceridemie și hipercolesterolemie;
- f. diminuează sinteza predecesorilor HDL, scade HDL în sânge, crește raportul dintre lipoproteinele aterogene și antiaterogene cu risc de aterogenitate.

**În insulinorezistența miocitului** striat transportorii glucozei GLUT -4 nu sunt translocați din citoplasmă pe membrana citoplasmatică, ceea ce face imposibilă captarea glucozei. În rezultatul nesolicitării glucozei de către mușchii striați survine hiperglicemia (normal cca 75% din glucoza sângelui este consumată de mușchii striați). Concomitent crește utilizarea acizilor grași cu lipotoxicitate: blocarea receptorilor insulinici, inhibiția metabolizării glucozei.

**Insulinorezistența adipocitelor** se manifestă prin reactivitatea crescută la agenții contrainsulinici și lipoliza intensă cu acizi grași liberi – hiperlipidemie de transport. Adipocitele insulinrezistente devin foarte sensibile și răspund cu lipoliză exacerbată la catecolamine, glucocorticosteroizi. Hiperconcentrația de acizi grași în sânge provoacă efect lipotoxic asupra miocardului, mușchilor striați, ficatului (acizii grași prin competitivitate împiedică asimilarea glucozei).

Insulinorezistența se manifestă prin doză mărită de insulină necesară pentru a menține normoglicemia (euglicemia) la aceeași solicitare cu glucoză. Evident, în insulinorezistență menținerea euglicemiei în condiții de hiperglicemie persistentă necesită stimularea mai viguroasă și secreția mai abundentă de insulină de către celulele beta pancreatice – survine hiperfuncția compensatorie durabilă a celulelor beta cu epuizarea ulterioară a acestora. La etapa inițială a insulinorezistenței aceasta se caracterizează prin normoglicemie cu hiperinsulinemie. Pe măsura progresiei insulinorezistenței chiar și dozele crescute de insulină nu mai mențin normoglicemia – se instalează insuficiența relativă de insulină – survine hiperinsulinemia cu hiperglicemie. În final epuizarea celulelor beta se traduce prin hipoinsulinemie și hiperglicemie – se instalează diabetul zaharat insulinindependent tip II.

Or recapitulând cele expuse se poate de rezumat, că insulinorezistența – factorul patogenetic cardinal al sindromului metabolic – are următoarele mecanisme:

- a. obezitatea intraabdominală;

- b. adipozopatia; inflamația țesutului adipos;
- c. dereglarea secreției adipokinelor: lipsa adiponectinei, leptinorezistența, hipersecreția rezistinei;
- d. citokinele proinflamatoare și proteinele fazei acute;
- e. inhibiția reacțiilor incretinice (GLP-1);
- f. lipo-glucoxicitatea.

Fenomenele ulterioare din componența sindromului metabolic sunt consecutive insulinorezistenței.

**8. Hiperglicemia.** În sindromul metabolic se constată hiperglicemie pe nemâncate, hiperglicemie exagerată postprandială, diminuarea toleranței la glucoză.

În prezent clusterul patogenetic al hiperglicemiei în sindromul metabolic include mai multe mecanisme:

- b) polifagia;
- c) insulinorezistența (ficat, mușchii striati, țesutul adipos);
- d) hipoinsulinemia relativă sau absolută ca urmare a scăderii populației de celule beta fie prin hiperstimulare persistentă și epuizare, fie prin reprogramarea celulelor beta în celule alfa, fie prin distrucția celulelor beta din cauza inflamației insulițelor ;
- c) hipersecreția glucagonului.

Hiperglicemia instalată prin multiple mecanisme patogenetice conduce mai departe lanțul patogenetic al sindromului metabolic.

Consecințele hiperglicemiei:

- a. hiperosmolaritatea plasmei sanguine (norma 300mOsm/L); hiperosmolaritatea acută peste 340 mOsm/L provoacă deshidratarea neuronală și în caz extrem - coma hiperosmolară;
- b. glucozurie, poliurie osmotică, deshidratare, hipovolemie policitemică, dereglări microcirculatorii reologice;
- c. senzația de sete și polidipsia – consumul excesiv de apă;

- d. glicarea proteinelor și microangiopatii: retinopatia, nefropatia, neuropatia
- e. glucotoxicitate – efectele nocive ale hiperglicemiei se manifestă prin glicarea hemoglobinei cu formarea HbA1c și hipoxemie; inhibiția celulelor beta și secreției insulinei; oscilațiile mari ale glicemiei afectează microvasele creierului, rinichilor, retinei; formarea de radicali liberi de oxigen cu afectarea reticulului endoplasmatic, acumularea Ca în celulă, sinteza proteinelor anormale, dereglarea sintezei insulinei.
- f. blocarea beta-oxidării acizilor grași;
- g. formarea ceramidelor apoptogene în beta-celulele pancreatice;
- h. generarea radicalilor liberi extrem de nocivi pentru celulele beta cu deficit constituțional de factori antioxidativi;
- i. în surplusul de glucide se dereglează metabolismul lipidelor cu formarea diacilglicerolului, care activează proteinkinaza C cu fosforilarea substratului receptorului insulinic și insulinorezistență – se formează cerc vicios;
- j. surplusul de glucoză inhibă GLUT-4 și captarea glucozei de către celule;
- k. hiperglicemia epuizează sistemul *folding* celular, conduce la acumularea proteinelor defectuoase (*Unfolded protein response*) – survine stresul endoplasmatic, generarea de radicali liberi, stres oxidativ, ceea ce în sumă conduce la insulinorezistență.

**9. Dislipidemiile.** Dislipidemiile sunt obligator prezente în sindromul metabolic ca consecință a insulinorezistenței și cauza directă a complicațiilor cardiovasculare și cerebrovasculare.

Dislipidemiile în sindromul metabolic includ:

- a. hipertrigliceridemia - este consecința a două procese: polifagiei cu hiperchilomicronemie postprandială și sintezei abundente în ficat a VLDL;
- b. hiperlipidemia cu VLDL și LDL. De pe urma sintezei abundente de VLDL în ficat crește nivelul de VLDL și de LDL în sânge – două fracții de lipoproteine aterogene bogate în colesterol – survine hipercolesterolemia. Hiperlipidemia este menținută și de insulinorezistență – în lipsa insulinei scade afinitatea receptorilor hepatici pentru VLDL și LDL – ficatul nu

- recaptează aceste fracții – survine hiperlipidemia de retenție. Suplimentar în lipsa insulinei scade lipopexia, scade activitatea lipoproteinlipazei, ceea ce de asemenea crește nivelul de VLDL;
- c. scăderea HDL în sânge - insulinorezistența hepatocitului conduce la diminuarea sintezei lipoproteinelor antiaterogene – HDL. Astfel crește raportul dintre lipoproteinele aterogene (VLDL + LDL) și cele antiaterogene (HDL) - crește riscul de aterogenitate.

Complicațiile hiperlipidemiei/hipercolesterolemiei sunt ateromatoza, macroangiopatiile.

Cele mai grave consecințe tardive în sindromul metabolic de pe urma macroangiopatiei sunt: ateromatoza arterelor carotidiene și vertebrale cu insult cerebral ischemic; ateromatoza arterelor coronariene cu ischemia miocardului și infarct miocardic; ateromatoza arterelor renale cu nefroscleroza secundară și insuficiența renală cronică; ateromatoza arterelor picioarelor cu gangrenă (picior diabetic);

**10. Lipotoxicitatea** – efectele nocive ale acizilor grași – are următoarea patogenie:

- disfuncția beta-celulelor – stresul endoplasmatic, dereglarea sintezei insulinei;
- acizii grași generează în mitocondrii radicali liberi cu necroza și apoptoza;
- lipotoxicitatea în miocard: în insulinorezistență principala sursă energetică pentru miocard sunt acizii grași; în condiții de hipoxie (ischemie) are loc oxidarea incompletă a acizilor grași cu formarea de acetylCoA și acilcarnitină, care blochează pompele de Na, K, Ca și distrug miocardiocitul;
- lipotoxicitatea în ficat se manifestă prin scăderea transportului glucozei în hepatocit, inhibiția glicogenogenezei, creșterea glicogenolizei și gluconeogenezei – în rezultat scad rezervele de glicogen, survine steatohepatoza, cetogeneza, hiperglicemia;
- oxidarea intensă a acizilor grași în mitocondrii conduce la stres mitocondrial și la acumularea de acil- carnitin -CoA, din care se sintetizează ceramide – factor proapoptotic;
- lipotoxicitatea în mușchii striati: acizii grași inhibă expresia GLUT-4, blochează transportul și utilizarea glucozei, ceea ce rezultă hiperglicemia.



Metabolismul glucidelor și lipidelor este intercalat și interdependent – modificarea metabolismului unui participant dereglează metabolismul celuilalt, ceea ce a permis de utilizat termenul simbiot glucolipototoxicitate - toxicitatea în ansamblu a hiperglicemiei și acizilor grași.

**11. Diabetul zaharat tip II** este finalitatea sindromului metabolic.

În anul 1999 OMS a definit DZ II ca o boală metabolică în relație cu diminuarea secreției insulinei sau diminuarea sensibilității structurilor la insulină.

În anul 2009 profesorul american R. De Fronzo a propus modelul de octet periculos, care conduce la hiperglicemie și progresarea diabetului și care întrunește factorii patogenetici a sindromului metabolic:

1. insulinorezistența hepatocitelor
2. insulinorezistența celulelor – țintă pentru insulină
3. disfuncția celulelor beta pancreatice
4. dereglarea efectului incretinelor
5. hiperproducția de glucagon de către celulele alfa pancreatice
6. activarea lipolizei în adipocite
7. activarea reabsorbției glucozei în tubii renali
8. dereglări neurotransmițătoare în SNC.

În anul 2016 Stanley S. Schwartz a adăugat trei componente:

1. inflamația sistemică
2. dereglarea microflorei intestinale
3. dereglarea secreției amilinei (*amyline* – agonistul insulinei în menținerea glicemiei, este secretat de celulele beta pancreatice la acțiunea glucozei, reduce apetitul creînd senzația de sațietate, reduce secreția enzimatică digestivă, digerarea zaharidelor și absorbția glucozei din intestin, inhibă secreția glucagonului).

În etiologia DZ II se evidențiază factorii genetici (gena insulică, gena receptorului pentru glucagon, gena proteinei transportatoare de acizi grași liberi, gena glicogensintazei, gena frataxinei, genele GLUT2 și

GLUT 4, gena beta-3-adrenoreceptorilor, gena hexokinazei tip 2, gena fosfatidilinozitol-3-kinazei, gena amilinei, gena polipeptidei inhibitoare gastrice, gena promotorului glucozo-6-fosfatazei, gena fosfoenolpiruvatcarboxilazei, gena DZ II de pe cromozomul 20).

Factor etiologic important postnatal a diabetului II este obezitatea. Simptom tipic pentru diabetul zaharat II în sindromul metabolic este hiperinsulinemia ca consecință a insulinorezistenței și hiperglicemiei ulterioare, care suscită persistent hipersecreția insulinei. Hiperstimularea secreției insulinei conduce la finalitatea sindromului metabolic - diabetul zaharat II (insulinindependent). Factorul patogenetic major este insulinorezistența și hipofuncția celulelor beta. Or DZ II este inițiat de factorii genetici + factorii ambianți .

Lanțul patogenetic al diabetului tip II în sindromul metabolic este următorul: obezitatea - insulinorezistența - hiperglicemia – hiperstimularea celulelor beta - hiperinsulinism – epuizarea celulelor beta – hipoinsulinism – scăderea toleranței la glucoză – hiperglicemie – DZ II.

Or DZ II se instalează atunci, când hiperglicemia depășește insulinemia (scade secreția compensatorie de insulină).

Procese se evoluează în următoarea succesivitate:

I fază: insulinorezistența – hiperglicemie – stimularea compensatorie a secreției insulinei (hiperinsulinemie) - se instalează binomul hiperinsulinemia + normoglicemie;

II fază: stimularea cronică a celulelor beta - insuficiența relativă de insulină – hiperinsulinemie + hiperglicemie;

III fază: epuizarea celulelor beta – diminuarea secreției insulinei – insuficiența absolută de insulină - hiperglicemia + hipoinsulinemia; diabet zaharat II.

Manifestările diabetului zaharat tip II sunt aceleași, ca și în cazul diabetului I: hiperglicemia, diminuarea toleranței la glucoză, mobilizarea energizanților suplimentari (acizi grași, aminoacizi), hiperosmolaritatea sângelui, glucozuria, diureza osmotică, pierderi de electroliți, uscăciunea pielii, prurit, astenie fizică, hiporegenerarea plăgilor, glicarea neenzimatică a proteinelor și lipidelor. Totodată,

hiperinsulinemia invocă unele manifestări specifice pentru diabetul II, care nu se întâlnesc în diabetul I: obezitatea, hipertensiunea arterială. Spre deosebire de diabetul I în sindromul metabolic nu se întâlnește cetoza, deoarece insulina inhibă cetogeneza și contribuie la utilizarea corpurilor cetonice.

Complicațiile diabetului II sunt aceleași, ca și în diabetul I: microangiopatia (retinopatia, nefropatia, insuficiența renală), macroangiopatia (insult cerebral ischemic, infarct miocardic, gangrena picioarelor), polineuropatia, artropatia. Manifestare specifică a DZ II este hipertensiunea arterială.

**12. Hipertensiunea arterială.** Una din consecințele severe ale sindromului metabolic este hipertensiunea arterială și complicațiile succesive. Este deja fapt stabilit asocierea DZ II și obezității cu hipertensiunea arterială. În prezent se explorează rolul hiperinsulinemiei în patogenia hipertensiunii arteriale în sindromul metabolic.

Insulina ca atare posedă efect vasodilatator – acest fenomen se observă la persoanele sănătoase. De asemenea, la pacienții cu insulinom și hiperinsulinemie hipertensiunea nu se întâlnește mai frecvent decât la persoanele fără insulinom. Totodată la persoanele cu diabet II hiperinsulinemia corelează cu creșterea TA, iar la tratamentul DZ II cu insulină tensiunea arterială crește. Or insulina este vasodilatator, însă în sindromul metabolic în combinație cu alți factori provoacă hipertensiune. Unul din acești factori este activarea sistemului nervos vegetativ simpatic. Astfel ingerarea alimentelor (în special a glucidelor) activează, iar foamea inhibă activitatea simpatică. Mediatorul dintre aceste două procese – alimentația și activarea simpatică - este insulina. În insulinorezistență și hiperinsulinemie are loc hiperactivarea sistemului simpatic cu hipercatecolaminemie și efecte cardiotope pozitive (crește debitul cardiac și tensiunea sistolică), vasospasm cu hipertensiune arterială diastolică. Spasmul arteriolelor nefronului activează sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) cu sinteza angiotensinei II cu două efecte: vasospasm și hipertensiune arterială diastolică și reabsorbția renală a sodiului (și apei), hipervolemie, hipertensiune arterială sistolică.

Încă un mecanism patogenetic al hipertensiunii arteriale în sindromul metabolic cu hiperinsulinemie este capacitatea hiperglicemiei de a activa gena angiotensinogenului în rinichi. S-a dovedit, că în condiții normale insulina inhibă angiotensinogenul; în insulinorezistență gena angiotensinogenului se eschivează de

la influența inhibitoare a insulinei – survine dereprimarea genei cu hiperangiotensinogenemie. Probabil anume acest mecanism stă la baza creșterii angiotensinei II în celulele glomerulului și tubilor renali sub acțiunea hiperglicemiei. Ulterior angiotensina II stimulează eliberarea noradrenalinei în sinapsele simpatice cu efecte hipertensive și metabolice.

Reieșind din ipoteza hiprinsulinemie – hipersimpaticotonie au fost propuse strategii terapeutice ale sindromului metabolic: a) inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și b) blocanții beta-adrenoreceptorilor, care reduc complicațiile micro- și macrovasculare ale hipertensiunii arteriale în sindromul metabolic și diabet II. În acest context se vede întemeiată aplicarea agoniștilor receptorilor imidazolinici centrali, care blochează centrii nervoși simpatici ca remediu pentru combaterea hipertensiunii și insulinorezistenței în sindromul metabolic. Reprezentant al acestui grup farmacologic este moxonidina, care la pacienții cu hipertensiune reduce nivelul de catecolamine, reduce activitatea reninei și angiotensinei, menține normotensiunea arterială.

Consecințele hipertensiunii arteriale sunt hiperfuncția cordului cu rezistență, iar consecințele hipernatriemiei și hipervolemiei – hiperfuncția cu volum – în rezultat survine hipertrofia ventriculului stâng, miocardiopatia cu disfuncția sistolică și insuficiența circulatorie. Hiperetrofia excentrică a venticulului stâng este un predictor veridic al morții subite – conform datelor statistice o jumătate din bărbații de 45 ani cu hiperetrofia excentrică a venticulului stâng mureau pe parcursul următorilor 8 ani.

### **Strategiile și obiectivele terapiei sindromului mmetabolic:**

1. Normalizarea masei corporale - terapia obezității: obiectivul scontat - indicele masei corporale - <25, lungimea circumferinței taliei – bărbați - <94 cm; femei - <80 cm
  - a. restabilirea motivației alimentare adecvate – normofagia;
  - b. dieta cu caloraj corespunzător activității; calitatea dietei (reducerea grăsimilor animaliere și substituirea cu uleiuri vegetale, excluderea glucidelor ușor asimilabile
  - c. activitate fizică ajustată la consumul alimentar
  - d. refuzul alcoolului;
2. Restabilirea sensibilității la insulină: adiponectina, adrenoblocatorii centrali,

3. Restabilirea sensibilității celulelor beta la glucoză – incretinoterapia (GLP1, agoniștii GLP1, inhibitorii ezimei dipeptidilpeptidaza);
  4. Menținerea glicemiei  $\leq 6,5$  mMol/L; HbA1c 5-7 % - terapia antihiperglicemică: preparatele hipoglicemice tradiționale, metformina (inhibă gluconeogeneza și glicogenoliza);
  5. Menținerea lipidemiei: colesterolul total –  $< 4,5$  mMol/L (175 mg/dL); colesterolul VLDL -  $\leq 1,8$  (70); colesterolul HDL -  $> 1,0$  (40); trigliceride -  $< 1,7$  ( $< 150$ ) - terapia cu statine;
  6. Menținerea tensiunii arteriale -  $< 130/80$  mm Hg - terapia antihipertensivă
  7. Diminuarea tonusului vegetativ simpatic - adrenoblocatorii centrali
  8. Normalizarea natriemiei – consumul alimentar de sare de bucătărie -  $< 6$  g/zi);
- Or doar terapia complexă a sindromului metabolic poate stopa sau reversa evoluția degenerativă a acestuia și preveni complicațiile fatale, care reduc calitatea vieții și longevitatea.

## Bibliografia

1. "Cushing's Syndrome". *National Endocrine and Metabolic Diseases Information Service (NEMDIS)*. July 2008. Archived from the original on 10 February 2015.
2. Burman K, Baker J. Immune Mechanisms in Graves' disease. *Endocr Rev.* (1985) 6:183–223. doi: 10.1210/edrv-6-2-183
3. Carol Matson Porth. 7th Edition. Pathophysiology.
4. Caturegli P et al.. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun Rev.* 2014; 13 (4-5): p.391-397.
5. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014; 383 (9935): p.2152-2167.
6. Edward F.Goljan. Rapid review pathology. Fourth edition.
7. Fiziopatologie medicală. Vol.I. Chișinău, 2002
8. Fiziopatologie medicală. Vol.II. Chișinău, 2005
9. Gomez JB, Diaz MA, Jerez ML. [Tertiary hyperthyroidism. Criteria of evaluation]. *Rev Med.* (1973) 17:231–9.
10. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28(4): 629–636.]
11. Lee-Ellen Copstead, Jaquelyne Banasik. Pathophysiology. Fifth edition.
12. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet* 2002; 360(9326): 57–58.
13. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(8): 629–639.
14. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(14): 1113–1132.
15. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2010; 17 (3): p.217-223.
16. Oelkers W. Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med.* 1996; 335 (16): p.1206-1212.

17. Paschou SA, Petsiou A, Chatzigianni K, Tsatsoulis A, Papadopoulos GK. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. *Diabetologia* 2014. 57 1500–1501. (10.1007/s00125-014-3229-5)
18. Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia.. *Compr Physiol*. 2014; 4 (2): p.739-69.
19. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010; 5 (1).
20. Robbins and Cotran. *Pathologic bases of diseases*. Eight edition
21. Ross DS. Myxedema coma. In: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate.
22. Tolis G, Bird C, Bertrand G, McKenzie J, Ezrin C. Pituitary hyperthyroidism. *Am J Med*. (1978) 64:177–181.
23. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(11): 2792–2800.