

## Prelegerea I

### INTRODUCERE ÎN ENDOCRINOLOGIE

*Endocrinologia* (de la gr. *endon* - în untru, *krinein* — a elimina și *logos* - tiință) este tiința ce studiază structura și funcțiile sistemului endocrin, biosinteza, acțiunile și metabolismul hormonilor, statusul lor fiziologic și patologic. Termenul de hormon (de la gr. *hormao* - a pune în mișcare, a stimula) a fost introdus de *Bayliss* și *Starling* în 1905.

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

*Sistemul endocrin controlează :*

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

*Glandele endocrine tradiționale au următoarele particularități :*

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

*Hormonii produși de glandele endocrine "tradiționale", numiți hormoni "tradiționali", au următoarele particularități :*

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

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

*Acțiunea biologică a hormonilor "tradiționali":*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La baza activității sistemului endocrin stau hormonii produși de componentele și enumerați în continuare.

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

*Hipofiza*, lobul anterior (adenohipofiza)

- adrenocorticotrop (ACTH) polipeptid ;
- somatotropin, hormonul de creștere (STH, GH) (*peptid growth hormon*);
- prolactin (PRL) - peptid ;
- tireotrop (hormon tireostimulator) - TSH (glicoproteid);
- folitropin (hormon foliculostimulator) - FSH (glicoproteid);
- lutropin (hormonul luteinizant) - LH, numit la bărbat și hormon de stimulare a celulelor interstițiale (ICSH) - glicoproteid .

*Hipofiza*, partea intermediară :

- melanocitostimulator (MSH) - polipeptid .

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

*Hipotalamusul anterior* (nucleii supraoptici și paraventriculari) este locul de producere a hormonului antidiuretic (vasopresina) - ADH și oxitocinei (polipeptide).

*Glanda tiroidă :*

- tiroxin (tetraiodtironina) - T<sub>4</sub>;
- triiodtironin -T<sub>3</sub>; aminoacizii iodurici;
- tirocalcitonin (polipeptid).

**Glandele paratiroide:**

- paratirin (parathormon) - peptid .

**Pancreasul endocrin:**

- insulina (polipeptid );
- somatostatin (polipeptid );
- glucagon (polipeptid ).

**Suprarenalele:****Cortexul suprarenal:**

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

**Medula suprarenal :**

- adrenalin ;
- noradrenalin (catecolamine).

**Ovarele:**

- estradiol;
- progesteron (steroidi).

**Testiculele:**

- testosteron;
- estrogeni (steroidi).

**Epifiza:**

- melatonin (aminoacid).

**Timusul:**

- timozin ;
- timopoetin ;
- T- activ in .

- diurez ,
- senza ie de sete i reglarea aportului de lichide;
- senza iile de foame i sa ietate i reglarea aportului alimentar;
- reglarea func iilor sexuale (pe cale nervoas i endocrin );
- reglarea unor st ri emo ionale (fric , furie, calm);
- controlul par ial al somnului i reac iei de trezire;
- reglarea circula iei, respira iei, metabolismului;
- procesul înv rii, memor rii, motiva iei;
- reglarea sistemului endocrin.

Situat sub talamus, în spa iul optopeduncular, hipotalamusul este constituit din prelungirea inferioar a ventriculului al III-lea, formând plan eul i pere ii laterali ai acestuia. Pâlnia realizat este *infundibulul*, iar zona din jur este acoperit de o lam de substan cenu ie - *tuber cinercum*. Vârful infundibulului formeaz *eminen a median* , care se prelunge te inferior cu *tija hipofizar* . Hipotalamusul are un diametru de 2,5 cm i o greutate de 4 g.

în componen a hipotalamusului se disting urm toarele nuclee: supra-optic, paparaventriculari, supracliasmatici, preoptic anterior i posterior etc. Nucleul supraoptic i paraventricular sunt constituite din neuroni de talie mare i formeaz împreun cu lobul posterior al hipofizei sistemul *hipotalamo-neurohipofizar* (magnocelular).

Eminen a median , zona preoptic i alte nuclee hipotalamice, numite i *zone hipofizotrope* (parvocelulare), produc *hormoni hipofizotropi* (realising factori, hormoni - liberine i statine). Ea este legat de lobul anterior al hipofizei prin sistemul port hipotalamo-hipofizar i de lobul posterior al hipofizar prin tractul supraoptic-retrohipofizar.

Neurohormonii hipotalamici sunt peptide sau amine. Cei *hipofizotropi* controleaz activitatea adenohipofizei la nivelul c reia ajung pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar. Acestea sunt fie activatori (liberine), fie inhibitori (statine). Un alt grup îl formeaz hormonii *neurohipofizari* care se sintetizeaz în nucleele supraoptic i paraventricular i ajung în neurohipofiz pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar.

## Hipotalamusul

Hipotalamusul este o parte a diencefalului în care se afl grupe ganglionare, nuclee i importante c i de conducere vegetativ .

El exercit multiple func ii:

- termoreglare,

## Neurohormonii hipofizotropi

### **Neurohormoni activatori (liberine - releasing):**

- TRH (Thyrotropin - *releasing hormone*), tiroliberin , tripeptid , stimulează specific eliberarea TSH și secreția prolactinei (PRL) și a gonadotropilor;
- Gn-RH sau LH - RH (gonadoliberin , gonadotropin - *releasing hormone*, *luteinizing hormone releasing hormone*): decapeptid , stimulează secreția FSH și LH;
- CRH (corticoliberin , corticotropin *releasing hormone*): polipeptid cu 41 de acizi aminici, stimulează secreția ACTH și a beta- lipoproteinei LPP (hormonul lipotrop);
- GH - RH sau GRH (somatoliberin , *growth hormone releasing hormone*): polipeptid cu 44 de acizi aminici, stimulează secreția GH (STH).

### **Neurohormoni inhibitori (statine):**

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

## Hormonii hipotalamici neurohipofizari

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

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

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

## Mecanismul de acțiune al hormonilor

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

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

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

### **Mecanismele de reglare ale sistemului endocrin**

Activitatea sistemului endocrin este reglată la două niveluri distincte:

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

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

1. Reglarea prin "feed-back" (conexiune inversă) .
2. Reglarea neurogenă (inclusiv anticipativă) .
3. Reglarea prin bioritm.

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

Conexiunea "feed-back" pozitiv se constata în situaia când creterea nivelului unui hormon în sânge stimulează eliberarea altui hormon. De exemplu, creterea nivelului de estradiol în anumite momente provoacă creterea de 6-8 ori a LH și de 3-4 ori a nivelului FSH în hipofiz, ceea ce declanșează ovulația.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aadar, patologia endocrină poate fi:

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

## Etapele dezvoltării endocrinologiei

În dezvoltarea endocrinologiei se disting mai multe perioade.

I. *Discriptiv*: descrierea glandelor endocrine și a relațiilor lor cu unele maladii.

II. *Anatomo-clinic și experimental*.

III. *Dezvoltarea mai multor direcții de cercetare*:

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

IV. *Perioada modernă* caracterizată prin:

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

## Prelegerea 2

### HIPOFIZA. AFEC IUNILE HIPOFIZARE: ACROMEGALIA SI GIGANTISMUL

#### 2.1. Hipofiza

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

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

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

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

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

#### **Rapoartele anatomice ale hipofizei**

##### **Superior:**

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

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

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

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

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

**Anterior:**

- fosele nazale
- sinusul sfenoidal

**Posterior:**

- lama patrulator
- trunchiul bazilar și ramurile sale.

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

**Adenohipofiza***Histologia:*

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

- acidofile;
- bazofile;
- cromofobe.

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

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

**Hormonii adenohipofizari**

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

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

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

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

**PRL - prolactina** - polipeptid format din 198 de acizi aminici, asemănător ca structură (și în parte ca acțiuni) somatotropinei. Induce și menține secreția lactică a glandei mamare, stimulat de estrogeni și progesteron. La nivel hipotalamic, PRL inhibă secreția Gn-RH și scade secreția de gonadotropi hipofizari.

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

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

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

Reglarea secreției de TSH este asigurată de TRH și feedback (prin T<sub>4</sub> convertit în T<sub>3</sub>, precum și prin metaboliți de tipul TRIAC (acid triiodotiroacetic), TETRAC (acid tetraiodotiroacetic); de GH-RH, precum și de bioritm. La femeie, estrogenii scad LH-ul la începutul fazei foliculare (feedback negativ). Pe măsură ce estrogenii cresc și ating un nivel critic preovulator, declanșează prin feedback pozitiv o creștere a LFI (*peak ovulator*). Această creștere determină ruperea foliculului ovarian și formarea corpului luteal. Progesteronul inhibă LH. La bărbat feedback-ul este asigurată de testosteron. Există un bioritm lunar la femeie și un bioritm ultradian (la circa 90 minute) la ambele sexe.

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

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

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

## 2.2. Afecțiunile hipofizare. Acromegalia

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

### Etiologie

#### 1. Hipofizar :

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

#### 2. Extrahipofizar :

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

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

Etiologia hipofizar tumoral este susținută de :

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

### Patogenie

STH induce sinteza hepatică de somatomedine (IGF<sub>1</sub>) (*Insuline like growth factor -1*), care la adult acționează la nivel subperiosteal și determină creșterea în grosimea oaselor late.

Alte efecte ale excesului de STH sunt independente de IGF :

- hiperglicemie (creșterea rezistenței periferice la insulina, efect antiinsulinic);
- lipoliză, cu creșterea nivelului de AGL (acizi grași liberi (AGL)<sup>^</sup>-*free fatty acids* (FFA) în circulație, poate favoriza insulinorezistența;
- retenția de sodiu (poate favoriza hipertensiunea arterială).

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

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

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

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

### Anatomie patologică

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

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



zelor la distan . Hipoplazia hipofizar cu celule somatotrofe este o raritate întâlnit doar în tumori pancreatice, cu secre ie paraneoplazic de GH-RH.

### **Tabloul clinic**

Debutul bolii este insidios i se manifest prin simptome necaracteristice: dureri difuze, modific ri ale extremit ilor, somnolen , tulbur ri gonadice uneori psihice. în acromegalia confirmat se pot eviden ia mai multe categorii de semne ce alc tuiesc un tablou clinic caracteristic i pot fi grupate în trei sindroame de baz : somato-visceral, tumoral i endocrino-metabolic.

Din manifest rile sindromului somato-visceral predomin modific rile scheletului. Se constat o hipertrofie inegal (dispropor ional ) a oaselor, fiind afectate mai ales oasele scurte de la degete i oasele plate. Ca urmare a sporirii procesului de osificare periostal , compacta oaselor se îngroa , iar pe locul de inser ie al mu chilor apar exostoze.

La oasele fe ei apar modific ri care schimb aspectul exterior al bolnavului (*facies acromegalicus*): fa a se alunge te, pome ii obrazilor i arcadele zigomatice devin proeminente, bazele frontale i arcadele sprâncenare sunt dezvoltate exagerat, iar maxilarele, mai ales cel inferior, se hipertrofiaz (*prognathism*). Din ii nu cresc propor ional cu maxilarul i apar *diasteme* (spa ii între din i). Calota cranian se îngroa , protuberanta occipital i mastoidele se hipertrofiaz , nasul se îngroa i se m re te, buzele se r sfrâng, iar pleoapele, urechile i limba se hipertrofiaz . P r ile moi ale capului se îngroa .

Uneori apar cute grosolane ale pielii în regiunea cervico-occipital , descris sub termenul de *cutis girata*, precum i pe frunte.

La nivelul trunchiului se constat o cre tere exagerat a vertebrelor. Din cauza dezvolt rii mai rapide a vertebrelor decât a ligamentelor, apare cifoza, prezent la aproximativ 80% din cazuri; curburile costale tind s se exaveze, iar clavicula, omopla ii, sternul i coastele se hipertrofiaz .

Oasele membrelor devin groase, cu tuberoziti. Extremit ile distale ale membrelor superioare i inferioare se îngroa în mod caracteristic: palmele se l esc, degetele devin cilindrice. Pliurile palmare sunt adânci i din cauza hipertrofiei p r ilor moi dau mâinii un aspect capitonat. Hipertrofia este accentuat , îndeosebi la degetul mare i la c lcâie.

Pielea bolnavilor cu acromegalie este în general îngro at i umed , realizând un aspect de "pahidermie". Se constat uneori pete brune sau vitiligo, nevi, xantoame. Hipertricoza este destul de frecvent întâlnit la femei. P rul capului devine gros i aspru.

Glandele sebacee i sudoripare se hipertrofiaz , secre ia lor fiind exagerat . La nivelul articula iilor apare o artrit caracterizat prin îngro area cartilajului articular i prin hipertrofia ligamentelor intraarticulare, capsulare i sinoviale. Hipertrofia laringelui determin modific ri ale timbrului vocii, care devine mai grav. în perioada de debut a bolii, mu chii se hipertrofiaz , în timp ce for a muscular diminueaz ; în fazele mai avansate survine atrofia muscular .

*Viscerele* sunt m rite în volum. Splanhomegalia este mai accentuat la sexul masculin. In unele cazuri, hipertrofia cardiac este impresionant : adeseori bolnavii prezint bradicardie i hipertensiune arterial .

Procesul de visceromegalie intereseaz i ficatul (hepatomegalie), splina (splenomegalie), intestinul (mega- i dolico colon). Bolnavii au apetitul crescut, senza ie de greutate abdominal i constipa ie.

**Sindromul hipofizar - tumoral** se caracterizeaz prin simptome care apar cel mai precoce, cum este cefaleea, care evolueaz în crize retrooculare sau bitemporale. în stadiul incipient, durerea de cap se produce prin compresiunea cortului hipofizar, care are o inerva ie bogat . Cefaleea scade în intensitate o dat cu instalarea tulbur rilor vizuale, dar devine din nou intens în ultima etap a bolii, fiind înso it de semne de hipertensiune intracranian , somnolen , bradicardie i, mai rar, gre uri i v rs turi. Când tumora comprim regiunea hipotalamic , se constat polifagie, tulbur ri de somn, transpira ii excesive.

*Tulbur rile de vedere* constituie un alt grup de semne ale sindromului li imoral care apar ca urmare a compresiunii exercitate de tumora hipofizar asupra chiasmei optice. Hemidiscromatopsia bitemporal (bolnavul nu distinge verdele i ro ul în p r ile laterale extreme ale câmpului vizual) este urmat de hemianopsie bitemporal (pierderea vederii înjum t ea extern a câmpului vizual). Tulbur rile apar mai întâi în cadranul superoextern, apoi în cel inferoextern, direc ia s ge ii fiind de sus în jos i din afar în untru. Modific rile câmpului vizual pot fi unilaterale i bilaterale. în cazul de la urm , de cele mai multe ori sunt inegale. Dintre modific rile fundului de ochi se alest edemul papilar, urmat de staz i atrofie. în unele cazuri de acromegalic apare atrofia optic primitiv cu omiterea fazei de edem papilar. Diminuarea acuit ii vizuale este propor ional cu intensitatea leziunilor oculare.

**Examenu radiologic** al eii turce ti arat modific ri importante, condionate de prezen a adenomului hipofizar i manifestate sub form de a balonizat ; a în cup ; a uzat ; a distrust .

Radiografia craniului pune în evidență îngroșarea calotei și pneumatizarea accentuată a sinusurilor. Se semnalează frecvent sinostoze tibioperoneale și aspectul "de ancoră" al ultimelor falange.

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

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

#### *Diagnosticul*

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

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

**IGF<sub>1</sub>-plasmatic** se corelează cu nivelul STH. Normal <1,4 U/mL. Determinarea IGF<sub>1</sub> este preferabilă la pacienții cu diabet, la care nu se poate efectua OGTT.

**Imagistica** evidențiază adenomul hipofizar. Căușă turcească vizualizată pe radiografia și tomografia simple va fi eronată și îngrijită prin compresiunea osului de către tumoră în stadiile II și prin invazie în stadiile avansate.

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

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

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

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

#### **Examen oftalmologic:**

- Câmp vizual: cu hemianopsie bitemporală (este caracteristică, dar pot apărea și alte modificări);
- Acuitatea vizuală scăzută;
- Fund de ochi: edem papilar, urmat de stază și atrofie, atrofie optică;
- Teste pentru insuficiența hipofizară: dozarea hormonilor hipofizari (TSH, ACTH, LH, FSH) poate pune în evidență scăderea lor parțială sau totală; hipofuncția glandelor periferice și scăderea nivelului circulant de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, cortizol etc;
- Prolactinemia este crescută peste 25 ng/ml;
- Testul dinamic cu administrarea de agoniști dopaminergici (*Bromocriptina*) per os: inhibă eliberarea de GH la 75% dintre pacienții cu acromegalie (reacție paradoxală). Se atestă agoniștii dopaminergici, stimulează secreția de GH (STH).
- Alte date de laborator:
  - fosfatemie peste 45 mg/l;
  - calciurie peste 200 mg/24 ore;
  - hiperoxiprolinurie peste 25 mg/24 ore;
  - creșterea fosfatazei alcaline.

#### **Diagnostic diferențial:**

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

3. Mixedem: infiltra ia mucopolizaridic a esuturilor moi.
4. Acromegaloidie: tr s turi caracteristice nedeterminate de GH.
5. Schimbarea aspectului exterior în timpul gravidit ii, determinat de efectul hormonului lactogen placentar (HPL) de tip GH.

**Evolu ie:** de regul lent , cu remisii spontane i recidive.

**Complica ii:**

- diabet zaharat i complica iile sale;
- complica ii neurologice: nevralgii (prin strâmtorarea orificiilor de emergen a nervilor spinali), tulbur ri senzoriale, sindrom tunel carpian;
- cardiomiopatie, hipertensiune arterial ;
- îngustarea c ilor respiratorii superioare, cu apnee obstructiv în timpul somnului (obstructive apneea).

**Tratament:**

- *obiectiv:* readucerea GH la normal, stabilizarea/reducerea dimensiunilor tumorale, men inerea unei func ii hipofizare normale, corectarea complica iilor vizuale sau neurologice, prevenirea recuren ei;
- *Criterii de eficien a tratamentului:* concentra ia GH în limite normale, supresibil în cursul OGTT sub 1 ng/mL, f r r spus paradoxal la teste dinamice;
- *Mijloacele terapeutice:*
  - chirurgical: hipofizectomia se practic pentru tumori mari, cu extensie extra elar , cu sindrom chiasmatic, diabet zaharat.
- *Radioterapie:*
  - *Conven ional i supravoltat* este foarte eficient , dar efectul apare treptat în 1-3 ani;
  - *Normovoltat* se administreaz 200 R/ edin , în mai multe serii, pân la doza de 4000-5000 rads/hipofiz . Unit ile de m sur ale iradierii sunt roentgheni (R), pentru emisia radioactiv "rad" sau "gray". 1 G = 100 rd - pentru recep ia tisular ;
  - *Radioterapie neconven ional* , implant stereotaxic de Au<sup>198</sup> sau Yttrium<sup>90</sup> sunt metode mai radicale, care presupun complica ii.
- *Chimioterapie:*

*Somatostatinul* este un peptid cu 14 aminoacizi, cu efecte de scurt durat i tranzitorii asupra secre iei celulelor somatotrofe (< 3h), iar la anulara administr rii apare fenomenul rebound (cre terea semnificativ a concentra iei GH). Inhib , de asemenea, secre ia de insulina, glucagon i TSH.

In clinic se folose te un analog sintetic al somatostatinului cu molecula mai mic , reprezentând primii 8 aminoacizi din somatostatin.

*Octreotid* (minisomatostatin). Administrarea sa (100 mg x 3 / zi) determin sc derea cu 85% a GH i IGF, circulante f r "rebound". Exist i octreotid depozit. Aprecierea existen ei receptorilor tumorali pentru octreotid se poate face prin tomografie computerizat prin emisie de fotoni (SPECT), dup administrarea de I<sup>123</sup> - Tyr- Octreotid. Efectul citonecrotic al *octreotidului* nu a fost demonstrat.

*Bromcriptina* se administreaz în doze mici de 5 mg/zi. Exerct efect antisecretor, scade secre ia de GH. La pacien ii cu hiperprolactinemie asociat , ac ioneaz pe componenta celular lactotrof , cu efect citonecrotic (în doze antitumorale, 20-40 mg/zi).

In insuficien a hipofizar , înso it de hipogonadism, hipotiroidie, hipocorticism se administreaz hormoni. La femei - hormoni sexuali feminini (în succesiunea ciclului menstrual), i la barbati - masculini; la necesitate se vor administra corticosteroizi dup principiile cunoscute.

**Prognostic**

Durata vie ii în acromegalie este scurtat semnificativ din cauza leziunilor cardiovasculare i cerebrovasculare.

### 2.3. Afec iunile hipofizare. Gigantismul

Gigantismul este un sindrom de hiperfunc ie hipofizar somatotrop caracterizat printr-o dezvoltare excesiv a taliei, care dep e te cu cel pu în 20% în l imea medie corespunz toare sexului i vârstei. In gigantism ritmul de cre tere este mai accentuat în perioada pubert ii, dar cre terea continu i dup 20 de ani. Gigantismul se stabile te, de regul , în cazul când talia dep e te 200-205 cm.

**Etiopatogenie**

Cre terea exagerat i nemodulat a con inutului de hormon somatotrop poate fi cauzat de prezen a unei hiperplazii hipofizare cu debut înaintea închiderii cartilajelor de cre tere. Dac secre ia continu i dup închiderea acestora, apare gigantoacromegalia.

**Tabloul clinic**

Pentru gigantism sunt caracteristice simptome somatoviscerale, neurologice i psihice.

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

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

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

La fete se poate dezvolta insuficiența ovariană, amenoreea și sterilitatea, realizând un infantil gigantism.

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

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

#### **Diagnosticul**

Diagnosticul se bazează pe datele clinice și paraclinice.

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

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

Se poate doza STH-seric și după stimularea cu insulina sau după inhibiția cu glucoza. Dozarea fosforului plasmatic și a fosfatazei atestă valori crescute. Eventualele tulburări de glicoreglare pot fi evidente prin hiperglicemia provocată (OGTT).

Prezența unei tumori poate fi evidențiată prin radiografiile elaxale; radiografiile craniene din profil sau tomografie computerizată (CT), rezonanță magnetică nucleară (RMN).

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

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

#### **Formele clinice**

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

#### **Evoluție și complicații**

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

#### **Tratamentul**

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

#### **Prognosticul**

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

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

## Prelegerea 3

### AFEC IUNILE HIPOFIZARE. NANISMUL HIPOFIZAR

Nanismul hipofizar este o hipotrofie staturo-ponderal marcat i armonnic , cu deficit statural mai mare de 3 devia ii standard fa de media de în l ime corespunz toare vârstei, sexului i rasei, determinat de deficitul de STH hipofizar survenit în copil rie.

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

#### Etiologie

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

**1. Deficit izolat de STH de cauz genetic** (gen / gene alterat / alterate, neuroni neurosecretori leza i):

- Tip I - cu ereditate autozomal recesiv :
  - IA - f r STH circulant;
  - IB - cu STH circulant.
- Tip II - cu ereditate autozomal dominant ;
- Tip III - cu ereditate recisiv legat de cromozomul X;
- Tip IV - cu prezen a de STH bioinactiv/ polimerizat.

**2. Deficit de STH de cauz organic :**

- Leziuni intracraniene:
  - tulbur ri de dezvoltare;
  - disgenezie hipofizar ;
  - anomalii de structur anatomic a liniei mediane.
- Tumori:
  - craniofaringiom;
  - gliom de hiazm optic ;
  - pinelom ectopic;
  - adenom hipofizar.
- Reticuloendotelioze:
  - boala Hand-Schuler-Christian;
  - histiocitozaX.

- Hipofizita autoimun .
- Traumatisme craniocerebrale.
- Radioterapie sau interven ii chirurgicale la nivelul hipotalamo-hipofizar.
- Infec ii.

**3. STH normal sau crescut (cauz pseudohipofizar ):**

- Cu somatomedine sc zute:
  - sindrom Laron cu 2 variante: absen a receptorului STH în ficat; absen a proteinei de transport a STH;
  - malnutri ie;
  - defect de generare a IGF cu STH normal (pimeii africani).
- Cu somatomedine crescute:
  - nanism hipersomatomedinic;
  - sindrom Lanes-Bierrick;
  - insuficien renal rezisten la ac iunea somatomedinelor prin acumulare de anioni.

#### Tabloul clinic

Manifest rile clinice cuprind:

- fenomene de insuficien hipofizar ;
  - fenomene tumorale mecanice, dac factorul determinant este cel tumoral.
- Fenomenele de insuficien hipofizar pot interesa STH în exclusivitate sau în asocia ie cu al i tropi: gonadotropi sau/ i TSH. Datorit acestor posibilit i, nanismul hipofizar se poate prezenta sub mai multe forme clinice:
- nanism hipofizar pur, exclusiv cu manifest ri clinice de insuficient a STH;
  - nanismul hipofizar cu hipotiroidie, în care se combin manifest rile clinice ale insuficien ei de STH cu cele ale insuficien ei tiroidiene;
  - nanismul hipofizar cu hipotiroidie i infantilism sexual, consecin a asocierii deficitului somatotrop, tireotrop i gonadotrop.

#### Nanism hipofizar pur

La na tere, greutatea i lungimea copilului sunt, de obicei, normale, dar dup un timp, în cele mai multe cazuri dup vârsta de 3 ani, viteza de cre tere încetine te (1-3 cm/an) i se remarc deficitul statural. Curba individual de cre tere se apropie de orizontal i este perturbat din momentul declan rii bolii. Hipotrofia statural este mai pronun at în cazul când încetinirea cre terii a survenit la o vârst mai fraged .

Proportia armonia segmentelor corpului sunt pstrate, deci este vorba de un pitic armonic. Faciesul este mic, rotund, fruntea bombat, rdcina nasului deprimat, evocând fizionomia unei ppu. Tegumentele sunt subiri, fine, cu desen vascular evident, lipsite de elasticitate, cu cicatrizarea întârziat a rnilor, des cu descuamare fin superficial. Tegumentele faciale sunt uscate, cu riduri fine, fr pilozitate i se zbâresc de timpuriu, la definitivarea dezvoltării sexuale. Ochii sunt mici, rotunzi, expresivi, vioi. Gura mic cu deschidere circular. Mandibula r mâne nedezvoltat i redfe ei un aspect de "profil de pas re" - retrognatism mandibular. Tot din această cauz din ii sunt mici i înghesui. Erupia dentar este întârziat.

Extremitile sunt mici, fine, acromicrice, în concordan cu subdezvoltarea musculo-scheletic. Organele interne la fel sunt mici - splanhnomicrie. Organele genitale externe, de i mici, sunt normal dezvoltate în raport cu talia. Caracterele sexuale secundare se dezvolt tardiv, sexualizarea r mânând incomplet:

- la b iat penisul i scrotul r mân mici, dar în armonie cu talia. Pilozitatea pubian este slab dezvoltat, la fel i cea facial. Vocea r mâne nemodificat sau bitonal;
- la feti vulva r mâne infantil. Pilozitatea pubian este s rac, sânii slab dezvoltat i. Menstrele dac i apar, apoi târziu, sunt neregulate i se suspend de timpuriu.

La maturitate, la ambele sexe, se menin caracterele scheletice juvenile. Nanicii hipofizari au tulburri de termoreglare, sudoria ie minim, deoarece funcionarea glandelor sudoripare este controlat de axa STH-IGF. Toleran a la efort este sczut, facu or hipoglicemii, lipotimii.

Dezvoltarea psihico-intelectual este normal, dar din cauza taliei mici ei devin complexa i i au unele tulburri de comportament. Trs turile de caracter pot fi marcate de negativism, melancolie, izolare, inhibi ie.

Apetitul este sczut, constituind deseori motivul ini ial pentru consult la medic.

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

### **Nanism hipofizar cu hipotiroidie**

La trs turile generale ale nanismului hipofizar pur se asociaz o serie de elemente semiologice, caracteristice insuficien ei tiroidiene. Tegumen-

tele sunt groase, reci, aspre, uscate, carotenodermice, mai ales în podul palmelor. esutul subcutanat este infiltrat de edem mucos, modificând în special faciesul care devine rotund, uor umflat, cu fantele palpebrale micorate. Prul este lipsit de luciu, uscat, aspru. Unghiile sunt groase, mate, friabile. Sunt caracteristice tulbur rile func ionale, în special bradicardia i tranzitul intestinal încetinit.

Dezvoltarea psihosomatic este încetinit i întârziat, acest fenomen fiind cu atât mai pronun at, cu cât insuficien a tiroidian este mai intens i mai precoce.

### **Nanism hipofizar cu infantilism sexual**

Pân la vârsta pubert ii, evolu ia bolii i aspectul bolnavilor sunt asem n toare cu nanismul hipofizar pur. Particularit ile acestei forme de nanism asociat cu deficit de gonadotropine se manifest ca o consecin a lipsei de sexualizare.

La b iat organele genitale externe r mân infantile: penisul mic i sub ire, scrotul mic, nefaldurat i nepigmentat, testiculele i epididimul sunt mici, uneori cu criptorhid uni- sau bilateral. Pilozitatea pubio-axial i facial nu se dezvolt. Pilozitatea corporal este mult redus. Vocea r mâne infantil.

La fat labiile mari i mici, la fel i tractul genital intern, r mân nedezvoltate. Pilozitatea pubio-axial lipse te, sânii nu se dezvolt, areolele sunt mici i palide, mameloanele de asemenea sunt mici i nereliefate, uneori invaginate. Amenoreea este primar. La ambele sexe se menin caracterele scheletice juvenile i se remarc o tendin spre obezitate moderat cu caracter ginoid.

### **Examene de laborator**

**1. Dozarea hormonului somatotrop seric** are valoare diagnostic doar în cazul în care este sczut (8% din nanisme).

### **2. Testul de stimulare a STH:**

- Cu insulina. în nanismul prin deficit de STH, testul este negativ; valorile STH r mân nemodificate dup stimularea hipotalamo-hipofizar determinat de hipoglicemie prin administrarea de insulina 0,05 - 0,1 UI/kg/corp.
- Cu glicin sau arginin - 0,25 g/kg/corp i/v în 5 - 10 min sau 0,5 g/kg/corp în perfuzie 30 min; acelea i interpret ri ca i pentru testul cu insulina.
- Cu clonidin 100 mg/m<sup>2</sup> - se recolteaz sânge la 60 min, cu dozarea STH; acelea i interpret ri.

#### **Alte determinări:**

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

#### **3. Testele privind funcția celorlalți și tropici hipofizari:**

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

Evidențierea unor valori normale sau excesive de STH, însoțite de valori sc zute sau de absența somatomedinelor (IGF1), indică la nanismul Laron.

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

#### **4. Semiologia metabolică :**

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

#### **5. Radiologie:**

• *Tulburări morfologice ale hipofizei* se pot evidenția prin examenul radiologic clasic, tomografic sau RMN al craniului și al cavității toracice.

În cazul tumorilor hipofizare intraelare (adenom cromofob), aua se modifică în raport cu volumul tumorii, prezentând: a) cu contur multiplu, a) mrit în volum cu marginile neregulate erodate sau cu apofizele clinoidice în lama patulateră dispuse în mod regulat.

În cazul tumorilor hipofizare extraelare (craniofaringiom), aua apare fie turtit de sus în jos, cu contur alungit, fie distorsionat . Sunt semnificative calcifierile intraelare sau haloul opac, în semicerc, în zona supraelară .

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

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

#### **Diagnosticul diferențial**

*Nanismul hipotiroidian.* Mixedemul congenital și hipotiroidismul dobândit netratat afectează creșterea staturală , proporțiile segmentare și encefalitatea. Aspectul este de "pitic disarmonic": cap mare, trunchi voluminos, extremități mici. Pielea este infiltrată , uscată și palidă . Inteligența este mult afectată - retard mintal.

Caracteristici paraclinice:

- STH bazal și după stimulare este normal;
- IGF sunt sc zute;
- funcția tiroidiană sc zută ;
- vârsta osoasă este drastic sc zută , asociindu-se cu elemente de disgenезie epifizară .

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

*Hipoparatiroidismul și pseudohipoparatiroidismul* produc un deficit statural disarmonic, cu fațes "în lun plin ", obezitate centripetă , scurta-reă a membrelor, brahidactilie, brahimetacarpie și brahimetatarsie.

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

*Pubertatea ipseudopubertateaprecoce* dau o talie final mic , urmare a sud rii precoce a cartilajului de cre tere.

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

*Disgenezia gonadal - sindromul Turner* - se define te prin elemente fundamentale:

- Hipotrofie statural marcat , cu valori medii ale în l imii în jurul a 140 cm, i disarmonic (gâtul scurt, toracele lat, mameloane îndep r-tate, trunchiul ceva mai alungit comparativ cu membrele inferioare scurte).
- Malforma ii somatice numeroase i grave: insera ia joas a p rului pe frunte i ceaf , anomalii buco-dentare, *pterygium colli-fald miisculo tegumentar* întins în evantai pe fe ele latero-posterioare ale gâtului de la apofizele mastoide la umeri - "gât de sfînx", cubitus valgus, coarc-ta ia aortei i alte anomalii ale cordului, colonului, nevi pigment ri r spândi i pe fa sau corp .a..
- Sexualizarea pubertar lipse te.
- Doz rile hormonale - gonadotropinele (FSH, LH) - sunt crescute, iar valorile hormonilor ovarieni sunt practic nule.
- USG - organele genitale sunt de tip feminin, dar hipoplastice, gona-dele absente sau rudimentare.
- Examenul citogenetic - cromatina sexual absent , cariotipul 45X0 sau mozaicisme cu linii 45X.

*Piticismul familial.* Copilul se na te cu greutate i dimensiuni mici. Vârsta osoas corespunde cu vârsta cronologic , sexualizarea este norma-l , STH are valori normale.

*Condrodistrofia* este lipsa genetic a cartilajului de cre tere. Aspect: membre scurte, cap i trunchi normale. Sexualizarea este normal .

*Malnutri ia* este cauza cea mai frecvent de hipotrofie statural în lume. S-a demonstrat c în subnutri ie exist un deficit de somatome-din -C (IGF-1).

*Nanismul psihosocial* a fost descris înc în 1967 la copii lipsi i de afec iunea matern , proveni i din medii ostile, al c ror ritm de cre tere

este asem n tor cu cel determinat de deficitul de STH. Ace ti copii au i o mlârziere de vorbire, o conduit alimentar bizar , înso it de polidipsie. Schimbarea mediului familial este înso it de reluarea ritmului normal de cre tere. Este implicat deficitul de somatoliberin .

*Sindroamele de malabsorb ie i bolile intestinale inflamatorii cronice* cauzeaz hipotrofie statural prin deficit de IGF-1.

*Afec iunile cronice renale.* Insuficien a renal cronic , acidoza tubu-lar renal sunt înso ite de încetinirea ritmului de cre tere prin pierderea proteinocaloric , de potasiu, bicarbona i i IGF-1. O alt cauz renal reprezint osteodistofia renal care se manifest prin hipocalciemie, hi-perfosfatemie, hiperfosfatazie, acidoz metabolic i hiperparatiroidism secundar, reversibil la administrarea de calcitriol.

*Boli cardiace cronice.* Cardiopatiile congenitale cianogene (defectul optai interventricular, tetralogia Fallot), valvulopatiile mitrale, tricuspida-le i aortice sunt înso ite de încetinirea cre terii la ace ti pacien i.

*Boli hematologice.* Talasemia major , siclemia sunt înso ite de hipotro-fie slatural prin deficit de IGF-1.

*Infec iile specifice* - sifilis, malarie, tuberculoz .

Principii i metode terapeutice

Tratamentul etiologic este posibil atunci când se cunoa te factorul cau-;il i acesta poate fi abordat, de exemplu, în tumorile hipofizare.

Tratamentul patogenic are ca obiective principale corectarea tulbur rilor de cre tere i a tulbur rilor endocrine asociate. în nanismul hipofizar- prin lipsa STH-ului - singurul element capabil s corecteze aceste tulbur ri este idinadministrarea exogen substituitiv a acestui hormon. Ca medica ie se admi-nislreaz STH-ul sintetizat de *Escherichia coli c* reia i s-a grefat gena uman de Miitez a STH-ului (metoda ADN recombinat). Folosirea STH-ului recol-iii din hipofizele umane a fost interzis , deoarece s-a demonstrat posibilita-Ua Iransmiterii encefalitei subacute spongioase Jakob-Creutzfeldt.

În prezent se folosesc urm toarele preparate:

*Norditropin* (Novo-Nordisk) cu administrare automat , flacoane de I ' III;

*Ilumatrop* (Eli Lilly) flacoane de 4 i 16 UI;

*Saizen* (Serono), singurul preparat mamalian în flacoane de 4 UI i iii|c cloare automate 16 UI. Doza recomandat este de 0,06 mg/kg/corp



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

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

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

- vârsta osoasă se egalează sau depășește vârsta cronologică;
- apar semnele de pubertate proprie (steroidii anabolici inhibă prin feedback negativ secreția gonadotrop pulsatil);
- apar efecte adverse ca hirsutism, virilizare somatică (clitoromegalie).

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

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

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

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

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

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

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

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

## Insuficien a adenohipofizar : hipopituitarismul la adult

Insuficien a adenohipofizar poate fi definit ca un deficit al producției de hormoni adenohipofizari, fie prin leziuni locale, fie prin lipsa stimulării de către hipotalamus.

Ea se poate manifesta sub formă de insuficiență hipotalamo-hipofizară, hipopituitarism postpartum - sindromul Scheehan, ca și exiecție hipofizară - boala Simmonds.

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

Manifestările clinico-metabolice ale insuficienței hipofizare depind de:

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

### Etiologie

1. **Invaziv** tumoral:

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

2. **Ischemic**:

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

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

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

3. **Infiltrativ**: sarcoidoză, histiocitoză X, hemocromatoză;

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

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

6. **Posttraumatism cranian**;

7. **Imunologic** (rar): hipofizită autoimună;

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

9. **Idiopatic** (familiar).

### Tabloul clinic

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

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

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

La examenul fizic al pacientului se constată:

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

### **Deficitul de STH:**

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

### **Deficitul de LH și FSH produce:**

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

### **Deficitul de TSH produce:**

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

### **Deficitul de ACTH produce:**

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

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

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

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

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

### **Diagnosticul pozitiv este pus la:**

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

În deficitul de ACTH se determină:

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

La stimularea cu ACTH exogen ace ti indici cresc.

în *deficitul de TSH* se determină :

- nivelul T<sub>3</sub> și T<sub>4</sub> serici scăzute;
- iodocaptarea tiroidei redusă ;
- metabolismul bazal scăzut.

La testul de stimulare cu TSH exogen ace ti indici cresc, dar r m n f r r spus la stimularea cu tireoliberin .

În *deficitul de gonadotropine* se determină :

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

La testul de stimulare cu gonadotropin ace ti indici cresc.

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

#### **Tratamentul insuficienței hipofizare**

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

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

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

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

iar femeia, a cărei sexualizare trebuie să fie susținută , va fi tratată cu cicluri artificiale estrogen-progesteronice.

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

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

## Diabetul insipid

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

### **Clasificare**

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

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

*Poate fi dobândit:*

- afecțiuni renale cronice ce interesează zona medulară a tubilor contorți (pielonefrită , IRC, rinichi policistic, amiloidoză , boala Sjogren);
- tulburări electrolitice: deficit cronic de potasiu , hipercalcemie.
- medicamente: Li, amfotericină , vinblastin .

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

**Diabet insipid neurogen (central).** Leziunile hipotalamice și ale tijei hipofizare dau diabet insipid permanent, iar leziunile subeminente mediale induc diabet insipid tranzitoriu.

### **Etiologie:**

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

- mai rar- sarcoidoz , histiocitoz , infec ii luetice;
- familial;
- idiopatic.

### Patogenie

Deficitul de vasopresin apare ca urmare a lez rii nucleelor supraoptice i paraventriculare. Mai frecvent se instaleaz diabetul insipid în leziunile din regiunea infundibulului, unde se strâng axonii neuronilor hipotalamici, formând fasciculul nervos hipotalamohipofizar. În absen a de vasopresin , rinichiul nu poate concentra urina. Lipsa reabsorb iei apei la nivelul tubului renal distal se exprim printr-o poliurie hipostenuric , polidipsia fiind secundar poliuriei.

În forma nefrogen congenital sau dobândit , la o valoare normal sau crescut a vasopresinei, r spunsul tubului renal lipse te, reabsorb ia facultativ a apei nu are loc.

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

*Poliuria* este durabil i continu ziua i noaptea. În formele u oare, bolnavii urineaz între 4 - 5 litri timp de 24 ore, în cele medii 5-10 l/24 ore i în formele severe 11 - 20 litri i mai mult. Pierderile de s ruri sunt îns în limitele normei, de aceea densitatea urinei este foarte mic 1001 - 1005. Restric ia hidric nu modific decât foarte pu în diureza, iar densitatea urinei r mâne neschimbat .

*Polidipsia* este consecin a inevitabil a poliuriei i este propor ional cu aceasta. Polidipsia este excesiv , imperioas i invincibil . Restric ia consumului de ap nu poate fi suportat de bolnavi i determin semne de deshidratare acut intra- i extracelular : sc dere în greutate, febr , frisoane, tahicardie, cefalee, grea , agita ie psihomotorie i chiar colaps.

În diabetul insipid central simptomele apar brusc i se constituie treptat în forma nefrogen dobândit .

Uneori tabloul clinic este completat de simptomele proprii procesului patologic care a produs boala: tulbur ri vizuale, cefalee, sc dere ponderal , amenoree, anorexie sau bulimie etc.

### Diagnostic

Diabetul insipid se suspect în caz de:

- diurez peste 2 - 3 l/zi;
- densitate urinar sub 1005;

- osmolaritate urinar sub 200 mOsm/kg;
- osmolaritate plasmatic peste 290 mOsm/kg.

*Testul restric iei hidrice:* cu 12 ore înainte de efectuarea probei, bolnavul nu va consuma ceai, cafea, alcool, nu va fuma, va evita consumul excesiv de sare i proteine. Diminea a se recolteaz prima urin , apoi bolnavul este cânt rit i se recolteaz o prob de sânge pentru hematocrit i presiunea osmotic a plasmiei. Bolnavul se izoleaz într-o camer f r surs de ap . Se urm re te volumul, osmolaritatea i densitatea urinar fiecare or , de asemenea i masa ponderal . Testul se planific pe 6 - 8 ore, dar se opre te când pacientul a pierdut 5% din greutatea ini ial sau când apar primele semne de deshidratare. La sfâr itul probei, bolnavul se cânt re te, se determin hematocritul i osmolaritatea plasmei pentru a aprecia gradul de deshidratare. În deficitul de ADH, urina r mâne diluat cu densitate i osmolaritate sc zut , iar hematocritul i osmolaritatea plasmatic cresc.

*Testul la ADH* permite diagnosticul diferen ial între diabetul insipid nefrogen i cel neurogen. Se administreaz adiuretin intranasal i se urm re te diureza. În formele de insuficien central de ADH, urina se normalizeaz . În diabetul insipid nefrogen, volumul urinar r mâne crescut, iar densitatea sub 1005.

Pentru stabilirea etiologiei diabetului insipid, se impun explor ri:

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

### Diagnosticul diferen ial se face cu urm toarele afec iuni:

- potomanie:
  - polidipsia se instaleaz progresiv, nu exist o cauz organic ;
  - este un teren psihic particular sau traumatism psihologic;
  - testul restric iei hidrice este pozitiv.
- cu alte poliurii hipostenurice (hiperparatiroidism, hiperaldosteronism primar i nefropatie kaliopenic );
- diabet zaharat- densitatea urinei crescut , glucozurie i hiperglicemie;
- nefroscleroz compensat , poliuric -poliuria are caracter izostenuric, sunt prezente i alte semne de suferin renal ca hipertensiunea arterial .

### Tratament

În tumori, infec ii, boli de sistem se impune un tratament etiologic. Tratamentul patogenie este cel hormonal substituitiv, care se va face toat via a. Cu acest scop se aplic :

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

*Lizin-vasopresina sintetică* - un preparat sub formă de spray nazal. Exercițiul ocazional de scurtă durată și necesită administrări repetate. Este bine tolerat de bolnavi, nu are efecte adverse locale sau generale.

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

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

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

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

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

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

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

## Prelegerea 4

### TUMORILE HIPOFIZARE

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

Hipofizomritul deformat a fost descris pentru prima dată de *Pierre Marie* în 1886 la un bolnav cu acromegalie, existența hipofizei fiind cunoscută timp de peste două milenii.

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

#### Stadiile evolutive ale tumorilor hipofizare

- **intrahipofizar**, inițial, caracterizat de hiperplazie, microadenom sub 5 mm în diametru, fără compresiunea membranei hipofizare, uneori cu dereglări clinice, hormonale.

- **intraelara**, atinge pereții osoși ai ei, distinde dura mater, lărgite, deformează eașă turcească, inclusiv intrarea în ea, dedublează conturul, mărește diametrul, verticalizează dorsul ei, subiază pereții elari formând neregularități, tumoarea rămânând însă în limitele ei;

- **invaziv**, cu expansiunea supra- sau infraelara a tumorii.

Dezvoltarea supraelara a tumorii duce la ruperea cortului elar format de dura mater și invadarea encefalului, provocând compresiunea chiasmei și a nervilor optici, a nervilor oculari motori, a hipotalamusului, hipertensiune intracraniană. Creșterea infraelara distruge planul elar, cu prinderea tumorii în sinusul sfenoidal.

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

#### Clasificarea

- **benigne (adenoame)**, întâlnite în 80 - 90% de cazuri;

- **maligne**, rareori primare, mai des cu metastaze în plămâni, sân, neoplasme;

- **craniofaringioame** (disgenetice).

## Adenoamele hipofizare

### Clasificarea

#### a. După criteriul histologic (microscopic):

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

#### b. După criteriul funcțional:

- secretante (85 - 90%):

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

b) secundare (reactive) - la insuficiență a primară a unei glande endocrine periferice:

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

#### c. După criteriul de dimensiuni (stadiile Hardy):

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

### Tabloul clinic

#### a. Sindromul funcțional (endocrin) include:

- simptome de hipersecretie hormonală adenomhipofizar: galactoree - pentru PRL, acromegalie, gigantism - pentru STH, boala Cushing - pentru ACTH, melanodermie - pentru MSH (POMC), tireotoxicoză - pentru TSH primar crescut și mixedem - la TSH marit secundar;

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

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

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

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

#### Investigații imagistice și de laborator:

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

#### Diagnosticul diferențial se face cu următoarele patologii:

- a turcească constituțională mare;
- sindrom de a văd;
- anevrism carotidian;
- chisturi arahnoidiene sau dermoide;
- tumori craniene cu modificări secundare în aua turcească (gliom, meningiom);

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

#### **Evoluție**

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

#### **Tratament**

##### **Obiective și metode de realizare**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



**Corectarea tulburărilor hormonale secundare** este recomandat în cazurile cu insuficiență secundară ale glandelor hipofizodependente și constă în administrarea hormonilor glandelor respective: pentru tiroid - hormoni tiroidieni, pentru corticosuprarenale - hormoni glucocorticosteroizi, pentru testicule - testosteron, pentru ovare - estrogeni și progesterone. Astfel, se înlătură dereglările de metabolism și se restabilește feedback-ul spre hipotalamus și hipofiz.

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

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

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

## Prolactina (PRL)

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

**Sediul sintezei.** Prolactina se sintetizează în celulele lactotrofe, acidofile, diseminate rar, în întreaga adenohipofiz, în special la bărbați.

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

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

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

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

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

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

**Efectele biologice** ale prolactinei se exercită direct asupra esuturilor întregi, nefiind mediate.

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

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

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

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

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

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

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

## Sindromul hiperprolactinic

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

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

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

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

### **Cauzele hiperprolactinemiilor patologice**

#### **I. Afecțiuni hipotalamice:**

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

#### **II. Leziuni ale tijei hipotalamohipofizare:**

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

#### **III. Leziuni hipofizare:**

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

#### **IV. Medicamentoase:**

- psihotrope (fenotiazine - *clorpromazin*, *butirofenone*, *surpiride*, *pimozine*);
- antihipertensive (*rezerpina*, *alfa-metildopa*);
- antiemetice (*metaclopramidă*, *dorperidon*);

- antihistaminice - blocanți H<sub>2</sub> receptori (*cimetidin*);
- opiacee și opioide (*morfină*, *metadon*);
- hormoni {*estrogeni*, *contraceptive orale*, TRH};
- inhibitori de monoaminoxidază;
- digitale, amfetamine, vit D, izoniazid.

#### **V. Producție ectopică de prolactină :**

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

#### **VI. Boli endocrine:**

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

#### **VII. Boli cronice:**

- insuficiență renală cronică;
- insuficiență hepatică.

#### **VIII. Leziuni iritative ale peretelui toracic:**

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

#### **IX. Prin mecanism neuroendocrin:**

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

#### **X. Hiperprolactinemie idiopatică :**

- fără modificări organice, uneori cu hipercalcemie.

### **Patogenie**

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

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

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

La nivel supra-elar - îngustarea câmpului vizual, anosmie, diabet insipid, hipertensiune intracraniană.

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

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

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

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

**Tabloul clinic** se compune din următoarele sindroame și modificări de genез diferite.

#### **La femei:**

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

#### **La bărbat:**

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

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

#### **La copii și adolescenți:**

- retardare pubertară cu amenoree primară și galactoree, induse de scăderea estrogenilor de către prolactina crescută.

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

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

#### **Evoluție**

Lentă, progresivă, uneori cu recidive sau remisii spontane prin necroza adenomului hipofizar la unele gravide.

#### **Complicații**

*neuro-oftalmice:*

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

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

#### **Investigații de laborator și imagistice**

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

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

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

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

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

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

**Radiografia craniului** cu centrarea în turcii, TC, RMN pot confirma prolactinomele și urmări extinderea lor.

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

## Tratamentul

### Obiective și metodele de realizare

- **Normalizarea nivelului prolactinei serice** poate fi obținută prin:

- Creșterea producției sau acțiunii dopaminei (DOPA), stimulând astfel PIF, care va inhiba secreția de prolactină;
- Creșterea producției de DOPA prin L-DOPA (precursor al DOPA), 2-3 g/zi;
- Accelerarea eliberării de DOPA din terminațiile nervoase specifice - amantadina.

- **Stimularea receptorilor dopaminergici lactotrofici**, inhibarea sintezei și excreției PRL:

- **Bromocriptina** (*bromergon, parlodel, previdel*) extrasă din secară comută. Efectul antiprolactinic este pozitiv în toate formele de hiperprolactinemie, medicația fiind de elecție.

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

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

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

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

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

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

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

- **Corectarea insuficienței adenohipofizare induse.** Se administrează hormoni tiroidieni în caz de hipotiroidie; *corticosteroizi* - în hipocorticism; *estrogeni-progesterone* - în hipogonadism; *adiuretină, adiurecrin* în diabet insipid.

### Dispensarizare

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

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

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

### Profilaxie

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

## 4.1. Sindromul adipozo-genital

**Definiție.** Sindrom hipotalamic caracterizat de obezitate și hipogonadism.

**Sinonime.** Distrofia adipozo-genitală, sindromul Babinski-Frohlich.

**Istoric.** Primele descrieri datează cu 1889 (Pehcran), 1900 (Babinski), 1901 (Frohlich).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Diagnosticul diferențial** se face cu alte sindroame hipotalamice cu obezitate:

- **sindromul Lawrence-Moon-Bardel-Biedl** cauzat de aberațiile cromozomiale și caracterizat de obezitate, hipogonadism, dereglări de creștere și vicii congenitale: debilitate, retinit pigmentară apoi orbire, sindactilie, polidactilie;

- **obezitate constituțional-alimentară** cu repartizare uniformă a esutului lipidic, hipogonadismul lipsește sau este slab pronunțat, efect terapeutic mai bun și prognostic mai favorabil;

- **sindromul Barraker-Simmonds** apare mai des la femeile tinere (dar în general rar), caracterizat de obezitatea bazinului și a membrilor inferioare cu normo- sau hipotrofia primărie superioare a corpului. Pot fi prezente simptome neurovegetative, hipertensive, vestibulare,

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

- **sindromul Dercum** - mai des întâlnit la femei în perioada climacteric cu obezitate, caracterizat de lipomatoz generalizat - noduli lipidici subcutana i, durero i cu prurit , hiperemie. Uneori - deregl ri neurotice, astenie, hipogonadism. Rareori, masa corporal normal ;
- **sindromul Morgani** - Stuart - Moreli - mai des la femeile de peste 40 ani, pilozitate de tip masculin, hipertensiune arterial , dismenoree, îngro area lamelei interne osoase frontale, uneori: hiperhidroz cranian , cefalee, dispnee, diabet zaharat, adenoame tiroidiene, paratiroidiene, suprarenale;
- **sindromul Prader-Willi** cu obezitate, hipogonadism, hiperfagie, diabet zaharat, retardare intelectual congenital ;
- **bazofilism pubertar** sau **juvenil** condi ionat de hiperstimulare cu hiperplazia celulelor bazofile LH, FSH, ACTH i STH, dup amigdalectomie, reumatism. Apare la 9-15 ani i 16- 20 ani, mai des la fete cu obezitate de tip feminin, deseori dermatoze, piele marmorie, strii roze, cre tere i maturizare sexual accelerat , hipertensiune arterial cu angiopatii, cefalee, sc derea memoriei.

#### Tratamentul

##### Obiective i metode de realizare

în turarea factorului etiologic:

- în caz de tumoare - abla ie chirurgical , radioterapie.
- în meningite, encefalite .a. - antiinflamatoare.

##### Terapia obezit ii:

- **dieta 8** (dup Pevzner), cu sc derea aportului caloric alimentar, mese frecvente din alimente permise;
- **combaterea senza iei de foame** cu alimente sau deriva i boga i în celuloz , anorexigene (*fepranon*, *dezopimon* cu ac iuni adverse: depresie sau iritabilitate, aritmii, hipertensiune arterial , insomnii, dependen );
- **diminuarea absorb iei intestinale** cu *normoponderol*, *magneziu sulfat*, *sorbit*, *xilit*;
- **atenuarea excitabilit iipancreatice** prin excluderea dulciurilor, reducerea consumului de hidrocarbura i, mese cu orar fix;
- **deshidratare uoar** cu diuretice, *spironolacton* i analogii ei, mai rar *furosemida*, *hipotiazid* cu preparate de potasiu.

**în turarea hipogonadismului.** *Gonadotropin corionic (profazi)*, câte 500-1500 UA, i/m, la 2-3 zile, în total 10-15 injec ii, la necesitate repetate peste 3 - 6 luni.

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

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

**Medica ia hormonal de substitu ie** include: la insuficien tiroidian - *L-tiroxin* , *triiodtironin* , *tireocomb*, *tireotom*; la insuficien corticosuprarenal - *prednisolon*, *dexametazon*, *DOXA*; la insuficien a de vasopresin (diabet insipid) - *adiuretin*, *adiurecrin*, *pituitrin* .a.

## 4.2. Sindromul secre iei inadecvate de ADH

**Defini ie** - sindrom determinat de secre ia exagerat de vasopresin , care se manifest prin reten ia lichidului în organism i lipsa setei.

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

**Istoric.** În anul 1933 Parhon a informat despre antidiabetul insipid idiopatic cu oligurie, lipsa setei i cu edeme. În 1957 W.B.Schwartz i F.Bartter au descris sindromul legat de hipersecre ia primar , inadecvat , nefiziologic de ADH.

##### Etiologie

Sindromul secre iei inadecvate de ADH are o origine destul de variat care poate fi:

- **hipotalamic** : leziuni cerebrale traumatice, inflamatorii, tumorale, viscerale, metabolice;
- **tumoral** : cancer bronhopulmonar, intestinal, pancreatic, hemangioame, neuroblastom, cancer de prostat , timom, limfom, compresiuni pe vena cav inferioar ;
- **visceral (somatic)** : pulmonar (tuberculoz , embolii, abcese pulmonare, pneumonii, bron ite obstructive), cardiovascular , renal cu poten area ADH-lui.
- **idiopatic** , cu afectarea primar a hipofizei;

- *iatrogen* : dup rezec ia hipofizar (peste 1-2 s pt mâni), dup tratamentul diabetului insipid, la administrarea de vincristin, dihydrofolos, nicotin, clopropamid , pulbere de retrohipofiz ;

*Factori declan atori*; grip , neuroinfec ie, sarcin , na tere, avort, expunerea la soare, stres.

### **Patogenie**

Consecin ele excesului de vasopresin sunt: hiperhidratarea, hiperosmolaritatea seric , hiponatriemia prin dilu ie care scade setea, migra ia sodiului i a apei în celule (de aceea, în majoritatea cazurilor, lipsesc edemele), hipernatriuria i hiperosmolaritatea urinar , determinat posibil de sc derea sintezei de aldosteron i de factorul natriuretic atrial la hipervolemie, generând sc derea reabsorb ie tubulare de potasiu, sc derea secre ie de mineralocorticoizi i a filtra ie glomerulare cu blocarea setei, intoxicac ie cu ap .

### **Tabloul clinic**

Pot fi înregistrate oliguria (sub 300ml/24h) permanent , sau periodic (în sindromul Parhon), cre terea masei corporale. Rareori - edeme neînsemnate, iar la adenom hipofizar cu ACTH crescut - hiperpigmentare i hiperadrenocorticism.

Hipervolemia genereaz intoxicare cu ap , edem cerebral cu iepuizarea rezervelor cerebrale de electroli i i aminoacizi, instalarea celor mai importante simptome:

- astenie fizic persistent în repaus, pronun at la efort;
- anorexie profund pentru alimente i lichide, gre uri, vome, constipac ii;
- apatie sau iritabilitate, dezorientare, dereglarea somnului, sc derea reflexelor tendinoase, cefalee, hipotermie, reflexe patologice - la Na seric 110-120mEq/l; stupoare, areflexie, paralizie pseudobulbar - la Na seric 100 -110mEq/l; com prin intoxicare cu ap i deces în cea 50% cazuri - la Na seric sub 100mEq/l.

### **Investigac ii de laborator**

Valori crescute de ADH în ser, hipoaldosteronemie, hiponatriemie, hipocloremie, normo- sau hipokaliemie, hipoosmolaritate seric , sc derea hematocritului, a proteinelor i a osmolarit ii plasmatice, a creatininei i a ureei serice. Cre te excre ia sodiului i osmolaritatea urinei.

Clearance-ul apei libere este constant negativ.

*Proba cu restric ie hidric* (700 ml/zi) amelioreaz datele clinice i de laborator.

*Proba înc rc rii cu lichide* (15-20 ml/kilocorp) a restric ie saline i administrarea diureticelor accentuiaz hiponatriemia i intoxicarea cu ap .

**Diagnosticul diferen ial** se face cu urm toarele patologii: hepatice, renale, cardiace, insuficien a corticosuprarenal , hiperadrenocorticism, hipotiroidie, hiperaldosteronism secundar indus de administrarea incorect a diureticelor, pseudohiponatriemie, întâlnit în hiperproteinemie i la administrarea manitolului, hiponatriemie asociat cu hipocaliemie, intoxicarea cu ap ca urmare a polidipsiei psihogene.

Este dificil diferen ierea cu sindromul edemelor idiopatice, întâlnit mai des la femeile în vârst de 20 - 50 ani, generat de modific ri neuroendocrine i hemodinamice cu dezechilibrare hidrosalin , caracterizat de edeme generalizate sau locale pe fa , gambe, uneori premenstuale, ortostatice sau emo ionale de stress, cu semne icterice, vegeto-vasculare, cicluri menstruale ovulatorii, sete.

### **Tratamentul**

#### **Obiective i metode de realizare**

în turarea factorului etiologic: a tumorii (chirurgical sau radioterapie), a urm rilor traumatismului i infec iilor cerebrale, administrarea unor medicamente care cresc secre ia de ADH.

#### *în turarea semnelor de exces de ADH:*

- restric ie hidric pân la 700 ml/24h;
- for area diurezei cu *furosemid*;
- corticoterapie, pentru a cre te filtra ia glomerular i a coreja hiponatriemia;
- carbonat de litiu, 500-1000 mg/zi, pentru blocarea receptorilor vasopresinei;
- *demeclociclina (declomicin)*, 0.6-1.2 gr/zi, pentru provocarea diabetului insipid nefrogen, reversibil;
- derivat de fenition, pentru a inhiba eliberarea de vasopresin ;
- administrarea de soluc ii saline hipertonic e i a preparatelor de potasiu, pentru restabilirea echilibrului hidrosalin;
- *bromocriptina*, uneori eficient în edemele idiopatice.

#### **Prognosticul**

Depinde de factorul etiologic i este nefavorabil, în special în distruc iile hipotalamo-hipofizare i intoxicac iile grave cu ap .

### Profilaxia

Este dificil din cauza polietologiei sindromului și include: înlăturarea precoce a factorului etiologic și limitarea lichidelor.

## 4.3. Sindromul de hipofiz izolat

**Definiție.** Este o patologie determinată de lezarea țesutului hipofizare cu scăderea sau lipsa efectului liberinelor, stărilor hipofizare și a vasopresinei.

### Etiologie

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

### Patogenie

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

### Tabloul clinic

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

### Diagnosticul de laborator și instrumental

- ACTH, LH, FSH, TSH, STH, scăzute;
- PRL seric crescut;
- densitatea urinară sub 1010 g/l;
- probe la realizarea hormonilor cu răspuns bun;
- radiografia, CT, RMN cranian - modificări intra-, supra-elare;
- examen oftalmologic - îngustarea câmpului vizual.

**Diagnosticul diferențial** se face cu următoarele patologii:

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

### Tratamentul

#### Obiective și metode de realizare

**Înlăturarea cauzei** - a tumorii chirurgical sau prin radioterapie.

#### Substituirea deficitului hormonal:

- prin administrarea de prednisolon, DOCA, tiroxină, triiodtironină, hormoni sexuali (testosteron, estrogeni, progesterone), adiuretină, adiurecrină ș.a.

#### Blocarea hiperprolactinemiei:

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

#### Prognosticul

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

## 4.4. Craniofaringiomul

**Definiție.** Este o tumoră disgenetică, displazică, formată din resturile celulelor scuamoase embrionare după migrarea craniană a punții Rathke, formând hipofiză.

**Frecvență:** 5 - 10% dintre tumorile intracraniene la copii, dar este depistată în 40% de cazuri la vârsta de 15-40 ani. La adulți apare mai rar.

**Sediul:** supra-elar - în 70 - 80%, supra-intra-elar - 10 - 15%, intra-elar - în 10 - 15% de cazuri.

#### Structura

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

#### Tabloul clinic

- semne de hipertensiune intracraniană generate de hidrocefalee (cefalee, greață, vomă, vertij, edem papilar);
- modificări de câmp vizual cu sindrom de chiasm optic (la 65%);
- întârzierea vârstei osoase sau hipotrofie staturală, nanism armonios;



- hipogonadism sau pubertate tardiv (la 60%);
- diabet insipid (la 30%);
- insuficien tiotrop și/sau corticotrop (la 30%);
- exces sau deficit ponderal hipotalamic (la 20%);
- insuficien tiroidian sau corticosuprarenal secundare (la 20%);
- la adult: hipogonadism secundar cu amenoree-galactoree, infertilitate
- la femei: tulburări de dinamic sexual - la bărbați.

#### Investigații imagistice și de laborator

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

#### Tratamentul

##### Obiective și metode de realizare

**În lăturarea cauzei** include excizia chirurgicală a tumorii pe cale transfrontal (de elecție) și asocierea radioterapiei convenționale supravoltat postoperatorie, relativ rezistent. Sunt frecvente complicațiile postoperatorii - diabet insipid, disfuncție hipotalamo-hipofizară, lezuni de chiasm optic, recidiva tumorii.

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

**Stimularea creșterii și maturizării sexuale** cu somatotropin, coriogonin.

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

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

## 4.5. Sindromul de a turcească goală

**Definiție.** Este o formă nozologică cu spațiu subarahnoidal, intra elar limitat, într-o a turcească, de regulă, mrită.

**Istoric.** În 1951 C. Busch, pentru prima dată a diferențiat eua turcească parțial goală, întâlnită la autopsii, de insuficiență a diafragmului elar.

**Frecvența** este de 20-30% cazuri de a turcească mrită, în special la femei.

#### Etiopatogenia

Include insuficiență a diafragmului elar, îngroșarea ariei durei mater din acoperiturile turcești, formând un arahnoidocel, care ocupă o parte din hipofiză, restul fiind ocupat de lichiorul subarahnoidian, care apasă, deformează hipofiza și aua turcească.

#### Clasificare

- primar: generat, de regulă, de incompetență congenitală a diafragmului elar;
- secundar: după intervenție chirurgicală, radioterapie hipofizară, la infarct de hipofiză (postpartum, hipertoniile intracraniene, hidrocefalee, tumori supra elare cu hemoragii, compresiune de chiasm și aspirație, tumorii intra elare (PRL sau GH) în creștere sau în involuție, uneori cu lezarea capsulei intrahipofizare).

#### Tabloul clinic

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

#### Diagnosticul pozitiv

- anamneză și semnele clinice;
- radiografia, TC, RMN a creierului - contur elar dublu cu delimitare intrahipofizară, aua mrită, uneori deformat, demineralizat, simetric în proiecția frontală, închisă, mărirea dimensiunii verticale;
- modificări în secreția de hormoni hipofizari bazali, deseori creșterea prolactinei.

**Diagnosticul diferențial** se face cu următoarele patologii:

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

Prezența eii turcești vide nu exclude prezența tumorii hipofizare.

### Tratamentul

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

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

### Prognosticul

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

## 4.6. Sindromul Nelson

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

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

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

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

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

### Tabloul clinic

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

- simptome clinice ale sindromului tumoral hipofizar de diferite intensități.

### Diagnosticul pozitiv

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

### Tratamentul

#### Obiective și metode de realizare

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

Unii autori recomandă în regim de urgență radioterapia fosei hipofizare.

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

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

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

## Prelegerea 5

### BOALA ITENKO-CUSHING

Boala Ienko-Cushing este o patologie hipotalamo-hipofizar cu hipersecreție de ACTH și hiperstimulare morfofuncțională a corticosuprarenalelor.

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

**Frecvența bolii** este de 70% la adulți și 20 - 30% la copii cu hipercorticism de etiologie endogenă. În cea 80% de cazuri sunt prezente microadenome intraelare, bazofil-cromofobe sau bazofile.

#### Etiopatogenia

Comorbiditățile cerebrale, neuroinfecțiile, traumatismul psihic, intoxicațiile, sarcina, nașterea afectează hipotalamusul (în special nucleele paraventriculare și supraoptice), scad activitatea dopaminergică de inhibiție, urmată de hipertonia și autonomia centrilor secretând de CRF, STH, prolactină, FSH, LH, TSH. Se formează adenom hipofizar autonom al celulelor corticotrope, rezultat al afectării primare a hipotalamusului.

Restabilirea ritmului secretor de ACTH și cortizol după adenomectomia hipofizară la majoritatea bolnavilor confirmă ipoteza afectării primare a hipofizei. Consecința secreției excesive de ACTH este modificarea morfofuncțională a corticosuprarenalelor: hiperplazia difuz adenomatoasă, în special a zonei fasciculate cu secreție exagerată de glucocorticoizi, care generează hipercorticism.

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

Afectarea mecanismelor centrale de reglare a tonusului vascular, hipersecreția cortico- și mineralocorticosuprarenală, modificările în sistemul renin-angiotensin duc la instalarea hipertensiunii arteriale.

#### Modificările de metabolism

**Metabolismul proteic.** Predomină catabolismul proteic manifestat prin:  
- hipo-, atrofiile musculare cu miopatie proximală;

- descompunerea proteinelor osoase cu osteoporoză, hipercalciurie, litiaz renală;
- catabolismul peretelui vascular cu fragilitate vasculară, hemoragii;
- descompunerea proteinelor din piele cu vergeturi roșii-violacee.

**Metabolismul glucidic.** Creșterea glicemiei prin următoarele mecanisme:

- creșterea absorbției de glucoză la nivel intestinal;
- blocarea trecerii glucozei în celulă prin inhibarea hexochinazei;
- stimularea neoglucoogenezei hepatice și activarea glucozo-6 fosfatazei;
- scăderea utilizării tisulare de glucoză în ciclul Krebs;
- epuizarea treptată a pancreasului endocrin cu instalarea diabetului zaharat.

**Metabolismul lipidic:**

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

**Metabolismul hidrosalin.** Prin efectul mineralocorticoid are loc:

- retenție de sodiu și apă cu hipertensiune arterială;
- degenerație vasculară de tip sclerotic;
- hipokaliemie cu astenie;
- alcaloză metabolică cu edem.

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

**Modificări hematopoietice:** creșterea eritropoiezei, factorii de coagulare V și VIII, protrombina, determinând tromboze și tromboembolii.

#### Clasificarea

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

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

#### Tabloul clinic

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

**B. Modificări determinate de hipercorticism (metabolice, la distanță):**  
- **Adipozitate centripetă:** fațes rotunjită "de lună plină"; gât gros, cilindric, parte scurtată; torace globulos, cu relieful osos terse;

adipozitate local în proiec ia vertebrei VII cervicale ("gibozitate climacteric ", "ceaf de bizon", "cocoa de dromader"); abdomen voluminos, "de batracian", cu strat adipos ferm, nu face pliuri; membrele sub iri cu gropi în old i în centura scapular .

- *Tegumentele* sub iri, uscate, cu striuri ro ii-purpuri (catabolism proteic) situate preponderent pe flancurile abdomenului, sâni, p r ile mediale ale bra elor, coapselor, adâncite la pip it, mai intens colorate, mai late i mai difuz r spândite o dat cu agravarea bolii, i invers, mai pale i mai mici - la tratament eficient. Deseori pielea are nuan marmorie, cu acnee, pete echimotice, furuncule, seboree, tulbur ri trofice, uneori hiperpigmentare, acrocianoza . hiperemia obrazilor în form de fluture.
- *Pilozitatea* rareori se intensific la b rba i, iar la femei poart caractere b rb te ti, cu fire de p r de culoare închis , groase, ondulate, deseori alopie.
- *Unghiile* sub iri cu modific ri trofice, deseori cu infec ii sau micoze.
- *Tulbur ri osteoarticulare* - rezultat al osteoporozei generalizate: dureri osoase, modific ri de curbura i lungime a coloanei vertebrale, sc dere în în l ime, tas ri i fracturi ale vertebrelor, osteoporoz , alte fracturi osoase cu refacere lent i cu pseudoarticula ii.
- *Modific ri musculare*: hipo-, atrofie muscular , preponderent a membrelor, toracelui, care împreun cu redistribu ia adipoas realizeaz aspectul "cartof pe scobitori". For a muscular diminuat , astenie fizic .
- *Tulbur ri pulmonare* - consecin e ale reactivit ii sc zute: bron i te, pneumonii, tuberculoz cu caverne, hemoptizii.
- *Tulbur ri vasculare*: echimoze, pete ii, gingivoragii, epistaxis, hemoptizii, tromboflebite, hematurii, melene, uneori fatale.
- *Modific ri cardiace*: deseori suflu cardiac la apex i aort , tahiaritmii, hipertensiune arterial sistolic i diastolic , crize de angor pectoral, accidente vasculare, insuficien cardiac .
- *Tulbur ri digestive*: uneori hepatite, gastrite erozive, ulcere gastroduodenale cu hemoragii, melen .
- *Modific ri renale*: litiaz renal , eliminare de calculi, colici renale, uneori hematurie, infec ii renale, sepsis, nefroscleroz .

- *Tulbur ri neuro-psihice*: neurite, radiculite, modific ri de sensibilitate, scade puterea de concentrare, aten ia, memoria, intelectul, labilitate emional , anxietate, depresie, euforie, suicid, st ri maniacale i epileptice.

- *Modific ri endocrine*:

*tiroida* - hipotiroidie, deseori uoar , cu tegumente uscate, aspre, desuamate.

*paratiroidele* - parestezii, excitabilitate, ca urmare a pierderii de calciu.

*pancreasul* - uneori diabet zaharat steroid, în primii ani cu rezerv pancreatic , apoi cu epuizarea pancreasului endocrin.

*gonadele*: la femee - oligospaniomenoree pân la amenoree, sterilitate secundar , diminuarea libidoului, hipertrofia clitorisului, hipotrofia uterului, ovarelor, sânilor, hipervascularizare i fragilitate vascular vulvo-vaginal .

*la b rbat*- scade libidoul, poten a, erec ia, ejacularea, hipotrofia testiculelor, scade spermatogeneza, ginecomastia, r rirea p rului facial.

#### **Diagnostic de laborator**

Se pune în eviden :

- eritrocitoz , leucocitoz neutrofil pe contul limfocito- i eozinopeniei;

- cre te fibrinogenul, colesterolul, Na, Cl i scade P, K seric (osteoporoza).

*Hormonii serici*:

- cre te concentra ia seric de ACTH, cortizol, testosteron i a metabolilor - 17 - OHCS i 17 - KS, uneori i PRL. Poate fi sc zut nivelul de FSH, LH, TSH, STH;

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

*Investigaii imagistice*

Radiografia craniului cu centrarea eii turce ti, TC, RMN deseori pun în eviden l rgirea intr rii elare, balonarea, deformarea, osteoporoza eii.

Ecoscopia, pneumosuprarenografia, TC, RMN pot decela hiperplazia bilateral a suprarenalelor, uneori adenomatoas .

Radiografia oaselor certific osteoporoz , fracturi consolidate dificil cu pseudoarticula ii.

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

**Diagnosticul diferențial** se face cu:

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

## Tratamentul

### Obiective și metode de realizare

**Blocarea hipertensiunii hipotalamo-hipofizare prin terapie neuromodulatorie:**

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

**Anularea sindromului tumoral și endocrinofuncțional hipofizar prin:**

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

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

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

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

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

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

**Blocarea biosintezei hormonilor CSR** prin anularea efectelor unor enzime:

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

**Blocarea receptorilor steroizi:**

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

Înlețurarea tulburărilor de metabolism se poate obține prin administrare de:

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

## Prelegerea 6

### TIROIDA. AFEC IUNILE TIROIDIENE (1)

#### Scurt istoric

No iunea de gu este cunoscut din antichitate. Prima intervenie chirurgical asupra gu ii a fost efectuat în China cu 2800 ani î.e.n. Prezena gu ii este semnalat în crile sacre ale Indiei cu 2000 de ani î.e.n. Referiri la gu fac i poetul latin *Calus Valerius Catullus* (anii 87-57 î.e.n.), poetul roman *Juvenal* (anii 60-140 e.n.). Unele aspecte ale afec-iunilor tiroidiene au fost immortalizate pe pânzele marilor pictori (Michelangelo Buomarroți, Leonardo da Vinci, Rubens, Durer etc). Afec iunile tiroidiene au fost reflectate i în operele clasicilor universali *Goethe*, *Shakespeare*, *Marco Polo* etc. i ai literaturii române: *Calistrat Hoga* ("în Mun ii Neam ului"), *Barbu Delavrancea* (nuvela "Zobie gu atul"), *Ion Creang* (Amintiri din copil rie) etc.

- 1543 - *Vesalius* descrie glanda tiroid ;
- 1835 - 40 - *Graves*, *Basedow* descriu tabloul clinic al hipertiroidiei;
- 1883 - *Kocher* - pioner în chirurgia tiroidei;
- 1915 - *Kendall* descoper tiroxina;
- 1940 -50 *Hertz*, *Hamilton*, *Lawrance* utilizeaz iodul radioactiv în diagnosticul i tratamentul hipertiroidiei;
- 1953 - *Gross*, *Pitt-Rivers* descoper triiodtironina;
- 1959 - *Yalow*, *Berson* pun la punct tehnicile de determinare radioimnologic a hormonilor.

#### Anatomia i fiziologia tiroidei

Dezvoltarea embrional a tiroidei începe în s pt mâna a 3-a de sarcin i se încheie în s pt mâna a 12-a.

Tiroida este situat pe partea anterioar a traheei, între cartilajul tiroidian i inelele traheiene 5-6. Volumul tiroidian variaza în func ie de vârsta i sex, i constituie la adult 18-25 g. Are form de fluture i const din doi lobi uni i printr-un istm tiroidian. La 1/3 din subiec i exist al treilea lob -piramidal (restul duetului tireoglosus).

Tiroida este învelit de o capsul conjunctival , de la care merg în interiorul parenchimului septuri care o împart în frac iuni mai mici

- *lobuli*. Uneori pot fi identifica i lobuli tiroidieni aberan i în regiunea gâtului, cavit ii bucale etc. Vascularizarea tiroidei este asigurat de arterele tiroidiene superioare i inferioare, iar inervatia de sistemul nervos simpatic i parasimpatic. Glanda tiroid este unul din organele cu cel mai mare debit circulator, care constituie 5ml/g pe minut, dep indu-1 pe cel renal de 5-7 ori.

Unitatea func ional a tiroidei este *foliculul*, o vezicul înconjurat de epiteliu unistratificat (tireoci i). în interiorul ei se afl o substan coloidal , numit *tireoglobulin* - o protein cu o greutate molecular înalt . Foliculii inactivi con in mult coloid, iar cei activi - cantit i mici. Forma i dimensiunile foliculilor depind de starea func ional . Foliculii sunt înconjura i de o re ea dens de capilare, vase limfatice i fibre nervoase.

Hormonii tiroidieni ioda i sunt: *tetraiodtironina* ori *tiroxina* (T<sub>4</sub>), *triiodtironina* (T<sub>3</sub>) i *triiodtironina "inversat "* (r T<sub>3</sub>).

Pe lâng celule foliculare, în tiroid exist i celule parafoliculare - celulele C, care sintetizeaz calcitonina - hormon implicat în metabolismul fosfo-calcic, antagonist al parathormonului.

#### Biosinteza hormonilor tiroidieni (UT) presupune:

A. *Sinteza tireoglobulinei*, precursorul hormonilor tiroidieni. Are loc în tireoci i. Ulterior ea se supune iodurii i trece în lumenul foliculului.

B. *Sinteza hormonilor tiroidieni ioda i include urm toarele etape:*

1. Captarea iodurii plasmaticice în tireocit, ori iodocaptarea tiroidian . Fiecare individ necesit zilnic 150-200 ug iod, care este ob inut din mediul înconjurat sub form de iodur de sodiu ori potasiu din alimentele de origine animalier (60%) i vegetal (32%), din ap i aer (câte 4%). Din acest total de iod anorganic, tiroida capteaz cea 40%, restul fiind eliminat preponderent cu urina. Mecanismul de "sechestrare" a iodului de c tre tireoci i este un proces activ cu o trecere de la o concentra ie mai mic spre una mai mare, a a-numita "pomp de iod", care se datoreaz , probabil, prezen ei unei proteine specifice cu afinitate crescut pentru iod.
2. Procesul de oxidare a iodului anorganic, care necesit interven ia peroxidazei.
3. Organificarea iodurii prin formarea monoiodtirozinei i diiodtirozinei (MIT i DIT). Procesul are ca rezultat fixarea iodului elementar

pe tirozin din molecula de tireoglobulin în poziția 3 și formarea de MIT, ori în poziția 3 și 5 - DIT.

4. Cuplarea iodtirozinelor.

MIT + DIT = triiodtironin ( $T_3$ );

DIT + DIT = tetraiodtironin sau tiroxin ( $T_4$ ).

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

Odată sintetizate în tireociți, hormonii tiroidieni sunt depozitați împreună cu tireoglobulin în lumenul foliculului. Secreția hormonilor tiroidieni se produce pe măsură ce derii concentrații lor în ser sub influența TSH care activează proteazele, intervine scindarea și eliberarea hormonilor în ser.

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

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

- conjugare: glucuron și sulfoconjugare în ficat;

- deiodare: scindarea în MIT și DIT, utilizată pentru sinteza noilor hormoni și transformarea  $T_4$  în  $T_3$ ;

- dezaminare cu formarea de TRIAC și TETRAC.

#### *Acțiunea biologică a HT*

$T_4$  este de 4 ori mai activ decât  $T_3$ . Concentrația  $T_4$  în plasmă este de 50-60 ori mai mare decât  $T_3$ . Timpul de înjumătățire a  $T_4$  este de 7 - 8 zile,  $T_3$  - o zi. Din totalul de  $T_4$  doar 5% este secretat de tiroidă, restul provine din conversiunea  $T_4$  la periferie, astfel  $T_3$  fiind hormonul activ. Revers  $T_3$  are o acțiune biologică foarte slabă.

#### *Efectele HT în concentrații fiziologice*

1. Efect calorigenic. Cresc utilizarea de  $O_2$  și producția de căldură la nivelul majorității esuturilor. Favorizează adaptarea la frig.

2. Efect permisiv necesar pentru insulina, glucagon, somatotrop și adrenalina. Se realizează prin modificarea afinității receptorilor hormonilor amintiți și influențată de:

a) *metabolismul glucidic*. Cresc absorbția intestinală a glucozei și consumul periferic al acesteia. Favorizează de asemenea sinteza hepatică și musculară a glicogenului;

b) *metabolismul proteic*. Stimulează sintezele proteice, în speciala proteinelor enzimatică, intensificând procesele metabolice și cele de creștere;

c) *metabolismul lipidic*. Crește lipoliza, dar și lipogeneza, scade colesterolul circulant;

d) *metabolismul mineral*. Intervin în modularea echilibrului fosfor-calcic la nivelul scheletului;

e) *metabolismul vitaminelor*. Favorizează conversiunea carotenu-lui în vitamina A;

f) *sinergismul tireo-catecolamic*. Stimulează sinteza, creșterea numărului și afinității receptorilor P - adrenergici pentru catecolamine, majorând efectul lor;

3. Stimulează creșterea, dezvoltarea și maturarea esuturilor, în special ale celor nervoase și osoase.

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

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

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

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

### Evaluarea funciei tiroidiene

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

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

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

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

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

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

*gradul V* - gușă de dimensiuni imense.

*Gradele de mărire a tiroidei conform clasificării OMS:*

0 - tiroida este invizibilă și nu se palpează;

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

2 - volumul glandei depășește mărimea falangei (tiroida vizibilă),

în occident, volumul tiroidian se determină prin ecografic

### Metodele paraclinice de investigare a tiroidei

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

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

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

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

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

**Testul cu tiroiberin (TRH)** vizează stimularea de TSH. Este util în diferențierea hipotiroidiilor secundare de cele teriare. În boala Graves - r spus absent (lipsa fenomenului feed-back), în hipotiroidiile primare - r spus exagerat.

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

**Ecografia tiroidei** permite determinarea volumului ei, depistarea modificărilor nodulare, aprecierea structurii funcționale a acestora etc.

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

### Afecțiunile tiroidiene

În prezent sunt cunoscute următoarele afecțiuni tiroidiene:

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



## Gu a difuz toxic

(Boala Graves, boala Basedow, hipertiroidia autoimun )

În rile exsovietice este cunoscut sub denumirea de gu difuz toxic (GDT), iar în occident ca hipertiroidie sau boala Graves. Hipertiroidia este însoțită de o boală vastă care include de la cele mai ușoare forme de creștere a funcției tiroidiene, cum ar fi haitoxicoza, până la cea mai gravă afectare a funcției tiroidei - boala Graves.

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

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

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

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

### **Etiopatogenia**

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

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

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

### **Tabloul clinic**

Este polimorf fiind determinat de următorii factori:

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

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

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

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

### **Examenul obiectiv**

1/ Inspeția generală poate observa mici rănecontrolate, uneori haotice, ccolalia, trecerea rapidă de la un subiect la altul, tremorul degetelor mâinilor întinse, uneori ale întregului corp, cu o amplitudine mică, uniformă. Tegumentele pe întregul corp sunt umede, fine, fierbinți, moi, catifelate. La copii și adolescenți falangele pot fi alungite, așa-numita "mâina pianistului".

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

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

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

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

*Manifestările renale* - oligurie, uneori calculi.

*Manifestările endocrine* la nivel de:

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

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

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

Se cunosc următoarele semne oculare:

- 1) semnul De Graefe - retracția exagerată a palpebrei superioare la fixarea privirii asupra unui obiect mic cat de sus în jos (Graefe superior) și de jos în sus (inferior);
- 2) semnul Moebius - deficit de convergență;
- 3) semnul Rosenbach - tremorul pleoapelor închise;
- 4) semnul Kocher - accentuarea refracției palpebrale la fixarea unui obiect;
- 5) semnul Dalrymple - fanta palpebrală larg deschisă;
- 6) semnul Stelwag - clipit rar;
- 7) semnul Joffroy-Marie - la privirea în sus, mușchii frontalni nu se contractă (cutele frontale anihilate ori lipsite);
- 8) semnul Elinec - hiperpigmentarea palpebrală;
- 9) semnul Craus - lacrimă exagerată al ochilor.

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

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

La baza patogeniei bolii stă procesul de formare a anticorpilor contra esutului retrobulbar și mușchilor oculari, care stimulează sinteza glicozaminoglicanilor - substanțe hidrofile. Procesul este însoțit de edem, creșterea masei esutului orbitei și protruzia bulbului ocular din interior. Mai frecvent apare la purtătorii de HLA - DR<sub>3</sub>.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TSH-ul normal ori scăzut, testul de stimulare cu tireoliberin negativ, testul de inhibiție cu T, negativ, ultrasonografia - hipocogenitate.

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

Tireotxicoza are 3 grade de manifestare clinică:

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

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

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

## Tratamentul GDT

### Obiectivele și metodele de realizare

Tratamentul GDT are drept scop:

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

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

intervine edema ierea foliculilor, distrac ia lor i substituirea cu esut conjunctiv, la etapa final vindecarea bolii.

#### **Indica ii**

Orice form de hipertiroidie pân la suspendarea tireotoxicozei, inclusiv preg tirea pentru strumectomie subtotal sau radioiodterapie;

1. Copii, adolescen i, persoane sub 40 de ani în cazul când nu este util , posibil sau dorit tireoidectomia chirurgical sau izotopic .
2. Hipertiroidie cu gu mic sau f r gu .
3. Recidivele de hipertiroidie dup strumectomie.
4. Pentru suspendarea tireotoxicozei la gravide (de scurt durat ).

#### **Contraindica ii**

1. Gu nodular i polinodular .
2. Gu retrosternal , plonjant .
3. Tiroid de gradul **III** i mai mare.
4. Boli de sânge : anemie, leucopenie, trombocitopenie.
5. Gravditate (contraindica ie relativ ).
6. Lacta ia.

#### **Inconveniente, reac ii adverse, complica ii**

1. Durata prelungit a tratamentului (18-24 luni).
  2. Erup ii cutanate.
  3. Tulbur ri digestive.
  4. Leucopenie, agranulocitoz , anemie aplastic , purpur trombocitopenic .
- în tratamentul medicamentos se aplic principiul monoterapiei prin utilizarea urm toarelor grupe de preparate:
- 1) *grupa imidazolului*: pentru suspendarea tireotoxicozei, doze de 30-40 mg/zi, în continuare doze de sus inere de 5-10 mg/zi timp de 1,5-2 ani, pân la vindecarea bolii;
  - 2) *p-blocantele* (*anaprilil, propranolol etc.*) în doze individuale, pân la ob inerea eutiroidiei (suspendarea tireotoxicozei);
  - 3) *tranchilizantele, neurolepticele etc.*, pentru o scurt durat de timp i în cazurile strict necesare;
  - 4) cure de tratament cu glucocorticoizi în cazuri grave;
  - 5) tratament simptomatic în func ie de complica iile GDT.

**Criteriile vindec rii.** Lipsa recidivelor de tireotoxicoz pe parcursul tratamentului (18 -24 luni), mic orarea tiroidei în volum, normalizarea

radioiodocapt rii tiroidiene i profilului tiroidian  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH, testul de stimulare cu tireoliberin pozitiv (restabilirea mecanismului feed-back).

**Tratament chirurgical.** În GDT se aplic strumectomia subtotal dup metoda lui *O. V. Nicolae*, care const în separarea tiroidei de capsul , l -sând uniform pe tot parcursul 1 - 2 mm de esut, în total 6 - 8g.

Preg tirea preoperatorie const în suspendarea minu ioas a tireotoxicozei pentru a evita criza tireotoxic . În cazurile mai grave, se recomand administrarea glucocorticoizi lor în ajunul i în prima zi de opera ie.

#### **Indica ii**

1. Tiroida de gradul **III** i mai mare.
2. Ineficienta tratamentului medicamentos.
3. Reac ii adverse în tratamentul cu ATS.
4. Necooperarea pacientului în cadrul tratamentului cu ATS.
5. Suspiciune de malignitate.
6. Sarcin în trimestrul 2 - 3 .
7. Femei care al pteaz .

#### **Contraindica ii relative**

1. Recidiva GDT dup tratamentul chirurgical.
2. Hipertiroidie cu oftalmopatie endocrin progresiv .
3. Cord tireotoxic decompensat.

#### **Contraindica ii absolute**

1. Hipertiroidie netratat .
2. Hipertiroidie cu gu mic sau f r .
3. Vârsta înaintat cu stare general precar .
4. în prezen a sau imediat dup boli infec ioase contagioase severe, psihoze.

#### **Complica ii**

1. Criz tireotoxic .
2. Hipoparatiroidie.
3. Afonie.
4. Hemoragie.
5. Recidiva GDT.
6. Hipotiroidie.

**Radioiodoterapia.** Este utilizat iodul radioactiv  $I^{131}$  cu perioada de înjum t ire de 8 zile care urmeaz ciclul obi nuit al iodului în sinteza i

eliminarea hormonilor tiroidieni. Puterea de iradiere a  $I^{131}$  este furnizat în proporție de 90% de radiațiile (3 (cu rază scurtă de acțiune: 2,2mm), iar 10% de radiațiile gama (cu traiectorie lungă). Fiind încorporat în tireociti,  $I^{131}$  se comportă precum calciul de lemn al lui Ulise în cetatea Troia, distrugând parțial esutul tiroidian, substituindu-l cu esut conjunctiv și diminuând volumul glandei.

#### **Indicații**

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

#### **Contraindicații**

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

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

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

#### **Complicații**

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

#### **Complicații ipotetice:**

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

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

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

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

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

## Reîncadrarea profesională și socială a bolnavilor cu GDT

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

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

### 1. Criza tireotoxice

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

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

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

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

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

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

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

## Particularitățile evoluției GDT

**La copii** se determină accelerarea creșterii staturale, întârzierea pubertății cu 1-2 ani. Acești copii "au probleme colare", sunt neliniști, logoreici, cu lăbilitate afectivă, activitate dezordonată, deseori crează situații de conflict.

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

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

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

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

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

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

## 2. Adenomul tireotoxic (Boala Plummer)

Adenomul tireotoxic reprezintă o stare de hipertiroidie, însoțită de o hipersecreție intensă de hormoni tiroidieni determinată de un adenom tiroidian autonom hiperfuncțional. Raportul femeii/bărbatului este de 6-8/1, mai frecvent între 40 și 60 de ani. Secreția HT este independentă de TSH. Excesul de hormoni tiroidieni este produs prin mutații ale genei receptorului TSH cu activarea acestuia (în absența ligandului - TSH) și inducerea cascadei de reacții caracteristice receptorilor cuplați cu proteina G.

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

**Datele paraclinice** înregistrează valori crescute de  $T_3$  și  $T_4$ , și foarte scăzute de TSH (prin feedback). Scintigrafia tiroidiană pune în evidență un nodul "fierbinte" înconjurat de țesut tiroidian cu captare redusă, ori nevizualizat.

Testele de stimulare cu tireoliberin și de inhibiție cu  $T_3$  sunt negative.

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

### 3. Gușă multinodulară toxică

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

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

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

**Tratamentul** de elecție este cel chirurgical.

## Prelegerea 7

### AFECȚIUNILE TIROIDIENE (II)

#### 4. Hipotiroidia

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

Clasificarea

1. *Hipotiroidia primară* :

A. Congenitală .

B. Dobândită .

2. *Hipotiroidii centrale*:

A. Hipotiroidie secundară (adenohipofizară) .

B. Hipotiroidie terțiară (hipotalamică) .

3. *Hipotiroidia periferică* .

**Etiologie**

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

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

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

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

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

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

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

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

*Metabolismul energetic.* Scade metabolismul bazal, intervine hipotermia. Consumul de oxigen este redus. Hipometabolismul general generează astenie fizică, intelectuală și sexuală bolnavului, indiferență față de cele din jur, scăderea memoriei, apatie, atenție scăzută etc. Somnolența, frînzărită, intoleranță la frig, bradipneea, bradicardia, scăderea motricității intestinale sunt generate de scăderea tuturor funcțiilor vitale în hipotiroidie.

*Metabolismul fosfocalcic.* Creșterea absorbției digestive a calciului. Bilanțul calcic este pozitiv. Se reduce osteoliza, care determină creșterea densității osoase. Scădere hidroxiprolina și osteocalcina.

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

### Tabloul clinic

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

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

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

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

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

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

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

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

*Hipotiroidia latentă* poate evolua sub diferite aspecte: de la forma subclinică cu manifestări ușoare, practic neobservabile, până la absența totală a oricărui semn clinic, fiind pus în evidență doar prin profilul hormonal (hipotiroidian (T<sub>3</sub> și T<sub>4</sub> normali sau ușor scăzute, TSH-ul ușor crescut). Aceste investigații se impun obligatoriu tuturor nou-născuților, deoarece dezvoltarea lor în condițiile carenței de HT, fie ea cât de ușoară, duce la întârzierea proceselor de maturare a sistemului nervos central. Reieșind din cele expuse, acești copii necesită o reabilitare de la o vârstă cât mai fragedă.

**Diagnosticul** hipotiroidiei primare se stabilește în baza anamnezei, semnelor clinice, valorilor crescute ale TSH-lui și scăzute ale T<sub>3</sub> și T<sub>4</sub>,



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

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

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

### Tratamentul

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

#### Preparatele:

- a) *L-thyroxina* (pastile de 50 și 100 μg);
- b) *triiodotironina* (pastile 100 μg);
- c) *tireocomb* (T<sub>4</sub> 70 μg + T<sub>3</sub> 10 μg + KI 150 μg);
- d) *tireotom* (T<sub>4</sub> 40 μg + T<sub>3</sub> 10 μg);

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

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

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

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

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

## Coma hipotiroidiană

Coma hipotiroidiană reprezintă una dintre cele mai severe complicații ale hipotiroidiei cu o evoluție fatală în 50% din cazuri. Poate apărea în orice formă de hipotiroidie la pacienții netratați ori compensați insuficient, de obicei, iarna. Alți factori declanșatori sunt: stresurile, infecțiile, traumele, hemoragiile, hipoglicemiile, etc. Se caracterizează prin astenie progresivă , hipotermie (30-36°C, uneori până la 24°C), stupoare, hipoventilație, comă și moarte. Mai frecvent apare la vârstnici în hipotiroidia primară . ECG - bradicardie, microvoltaj. TSH crescut, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> scăzut, hiponatriemie, hipoglicemie.

### Tratamentul

1. Administrarea dozelor adecvate de HT. T<sub>4</sub> 300-500 μg i/v (7 μg la kg) sau T<sub>3</sub> 20-40 μg i/v la 6h, apoi T<sub>4</sub> 75-100 μg/zi.
2. *Hydrocortizon hemisuccinat* 125 μg din 6 în 6 ore sau *prednisolon*,
3. Oxigenoterapie.
4. Reîncălzirea progresivă .
5. Corectarea tulburărilor cardiovasculare.
6. Corectarea tulburărilor hidroelectrolitice.
7. Tratamentul bolilor intercurrente (antibiotice etc).

## Hipotiroidia la gravide

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

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

## 5. Tiroidite - strumite

Termenul de tiroidit definește un proces inflamator sau infecțios apărut la un subiect cu tiroid normal până la acel moment. Strumita semnifică un proces identic apărut pe o tiroid anterior remaniată gigen.

### A. Tiroidit acut microbiobian

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

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

### B. Tiroidit subacut (tiroidit de Quervain)

Tiroidit subacut reprezintă o inflamație subacută a tiroidei de origine virotică cu evoluție, de cele mai multe ori, favorabilă.

#### Evoluția bolii

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

**Explorările paraclinice:** VSH accelerat, leucocitoză, deviere spre stânga, în primul stadiu  $T_3$  și  $T_4$  crescute, TSH scăzut, iodocaptare scăzută.

#### Tratament

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

### C. Tiroidit autoimun (tiroidit Hashimoto)

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

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

#### Tabloul clinic

La început este foarte rară. Unicul semn pentru început este doar mărirea moderată a tiroidei în forma hipertrofică. Pe măsură ce evoluează boala, intervine distrucția autoimună a parenchimului tiroidian, scade biosinteza și excreția HT, crește nivelul TSH-ului, însoțit de hiperplazia și hipertrofia epitelului tiroidian, urmat în continuare de scăderea rezervelor tiroidei și instalarea hipotiroidiei. Din punct de vedere funcțional, se notează eutiroidia în 80% de cazuri, hipotiroidia în 15% și hipertiroidia în 5% (desemnată cu termenul de ha tiotoxicoză).

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

## Tratamentul

Tratament specific în tiroidita autoimună nu există. Corticoterapia este ineficientă în caz de proces autoimun. În hipertirozism se administrează P-blocante, antitirodianele de sinteză nu sunt indicate, în formele de hipotiroidie - HT după schemele expuse.

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

## D. Tiroidita fibroasă (tiroidita Riedel)

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

## 6. Gușă endemică

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

**Patogenia.** Fiziologic fiecare subiect necesită 150-200 μg de iod pe zi. Deficitul de iod duce la scăderea biosintezei și secreției de HT, care prin feedback pozitiv va spori secreția tiroliberinei și TSH-ului și respectiv hiperplazia, hipertrofia tiroidiană cu restabilirea nivelului de T<sub>3</sub> și T<sub>4</sub> prin creșterea iodocaptării și biosintezei.

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

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

3. Indicele Lentz-Bauer (raportul bărbați/femei). Cu cât acest indice se apropie mai mult de 1:1, cu atât endemia este mai gravă.

4. Prezența gușii la animalele domestice.

5. Incidența hipotiroidiei și cretinismului.

**Examenul paraclinic** cuprinde ecografie, determinarea profilului tiroidian (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH), uneori a radioiodocaptării, iodului urinar și iodului în sol.

**Profilaxia** constă în:

1. Profilaxia în masă cu sare iodată (25g de KI la tona de sare de bucătărie).

2. Profilaxia în grup: se administrează antistrumină ori KI câte 1 pastilă de 2 ori pe săptămână femeilor gravide și celor care alăptează, o pastilă la colari, și 7/2 pastilă la precolari.

3. Iodurarea produselor de panificație.

4. Folosirea sării iodate în alimentația animalelor.

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

## 7. Gușă sporadică

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

## 8. Gușă nodulară

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

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

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

**Tratamentul** nodulilor tiroidieni depinde de etiologia, volumul, consistența și viteza de creștere a acestora și constă în: supraveghere, terapie supresivă cu T<sub>4</sub>, tratament chirurgical, terapii non-convenționale (sclerozarea chisturilor și necrotizarea nodulilor cu etanol).

## 9. Cancerul tiroidian

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

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

### Cancerul papilar

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

cu ac subțire (celule atipice), examenul ecografic (noduli hipoeogeni, solizi sau semichistici), scintigrafic - noduli "reci".

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

### Cancerul folicular

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

Diagnosticul uneori este dificil din cauza lipsei criteriilor evidente de malignitate. Nodulii pot fi hipo- sau izocaptorii de I<sup>131</sup>, producători de T<sub>3</sub> și T<sub>4</sub>, de regulă hipoeogeni. Metastazarea se produce lent, uneori pe parcursul a 10-15 ani, pe cale hematogenă și limfogenă, în esuturile regionale și la distanță - plămâni, ficat, oase. Evoluția este ceva mai agresivă.

### Cancerul medular

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

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

## Tratamentul cancerului tiroidian

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

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

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

## Prelegerea 8

### PARATIROIDELE

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

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

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

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

**Histologic** sunt formate din cordoane celulare separate de esut conjunctiv și sinusoid vasculare. Se disting 2 tipuri de celule:

1. Celule principale, denumite "clare" din cauza palidității protoplasmului bogate în glicogen, care predomină până la pubertate și secretă hormonul paratiroidian - PTH.
2. Celule oxifile, sîrăce în glicogen. Predomină după pubertate și par a fi celule secretorii în faza de repaus.

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

**Calcitonina** manifestă acțiune antagonistă PTH și anume:

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

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

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

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

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

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

**3. La nivelul rinichiului:**

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

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

- mic oreaz eliminarea renal a Mg, a ionilor de hidrogen, crescând pierderea bicarbonatilor, Na, K prin ce se explic reac ia alcalin a urinei i acidoza sanguin în hiperparatiroidism;

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

**Reglarea.** Secre ia de PTH este în raport cu nivelul Ca ionizat din plas-ma. Hipocalciemia stimuleaz secre ia PTH-ului, care prin efectul osteoli-tic cre te calciemia, aceasta la rândul ei inhib secre ia de PTH. Rolul P în reglarea func iei paratiroidelor în stare normal este modest.

## Homeostaza i metabolismul calciului

Calciemia este una din constantele biologice ale organismului de o stabilitate remarcabil , reglat de PTH, vitamina D, calcitonin i alte sis-teme. Calciemia normal este de de 2,25-2,5 mmoli/l, iar frac ia fiziologic activ - calciul ionizat  $Ca^{++}$  este de 1,2 mmoli/l. Hipocalciemia este defini-t ca o sc dere a Ca plasmatic total sub 2,0 mmoli/l, i în aceste situa ii se stimuleaz eliberarea PTH-ului.

Concentra ia P neorganic este de 1,13 mmoli/l, frac ia ionizat este de 0,61 mmoli/l.

Un adult dispune de peste 1 kg de Ca, din care 99% se g se te în os sub form de hidroxiapatit i numai 1% în esuturile moi i lichidele extracelulare. Aportul de Ca este asigurat prin alimenta ie i constituie aproximativ 1g în zi.

Absorb ia Ca se face în duoden i în treimea superioar a jejunului i este favorizat de mediul acid, metabolitul activ al vit. D prin proteina calcipex , de predominarea Ca în alimenta ie i caren a de Mg, iar din hor-moni - de PTH, STH, androgeni, estrogeni i steroizii anabolizan i.

Absorb ia Ca este diminuat de anaciditate, caren a vitaminei D, exces de fosfor, de acizi gra i în alimenta ie, iar din hormoni - de glucocorticoizi i hormonii tiroidieni.

## Rolul calciului în organism

1. Inhib excitabilitatea neuromuscular .
2. Favorizeaz etapele coagul rii sanguine activând factorii VII, IX i X.
3. Are rol în contrac ia muscular , în permeabilitatea de membran i respira ia mitocondrial .
4. Are rol important în mineralizarea osului etc.

## Patologia paratiroidelor

Se manifesta fie prin insuficien paratiroidian -hipoparatiroidie sau tetanie, fie prin hiperfunc ia paratiroidian -hiperparatiroidie.

## Clasificarea hiperparatiroidismului

### I. Hiperparatiroidism primar

#### Etiologie

1. Adenom (e) paratiroidian hipersecretant (frecvent).
2. Hiperplazia paratiroidian difuz (1%).
3. Carcinomul paratiroidian (5%).
4. Neoplazia endocrin multipl tip 1 (s-mul Verner).
5. Neoplazia endocrin multipl tip 11 (s-mul Sipple).

#### Formele clinice

1. Visceropatic cu afectarea predominant a rinichilor, aparatului di-gestiv, sistemului nervos.
2. Osoas .
3. Mixt .

### II. Hiperparatiroidism secundar

Secre ie excesiv de PTH stimulat de hipocalciemie, care poate fi de origine renal (tubulopatii, rahitismul renal), intestinal sau alte cauze.

### III. Hiperparatiroidism ter iar

Prezint formarea de adenom(e) paratiroidian ca consecin a stimul rii îndelungate a paratiroidelor în hiperparatiroidismul secundar netratat.

### IV. Pseudohiperparatiroidism

Secre ie ectopica tumoral de PTH.

## I. Hiperparatiroidismul primar (boala Recklinghausen, osteita fibrochistic)

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

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

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

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

**Examenul obiectiv.** De obicei, nutriția este scăzută. Tegumentele sunt uscate, de culoare cenușie-palbă. Ca urmare a osteoporozei, la nivelul coloanei vertebrale și în curburile membrului, se reduce înălțimea, uneori până la 15 - 20 cm. Mersul devine chiop, apoi balansat, târâș și în final bolnavul este incapabil să coboare din pat. Se determină cifoză, scolioză, lordoză, deformări ale grilajului costal, tumefieri osoase de diferite volume și localizare, unele vicioase, pseudoartroze. În prezența de chisturi, la percusiunea craniului se determină un sunet timpanic de "harbuț copt".

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

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

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

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

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

o cre tere sever a calciemiei (>4,99 mmoli/l), se inhib SNC cu sc derea funciei centrilor respiratori i vasomotori i dezvoltarea ocului ireversibil. Hipercalciemia sever se asociaz cu hemoragii gastrointestinale severe, tromboze ale arterelor magistrale, insuficien a cardiovascular acut , edem sau infarct pulmonar.

**Prognosticul** este nefavorabil, circa 60% din bolnavi decedez .

### **Diagnostic de laborator**

#### **A. Precizarea hiperparatiroidismului:**

1. Cre terea calciemiei este definitorie (>3,0 mmoli/l).
2. Cre terea calciuriei (N 200-240 mg/24 ore).
3. Hipofosfatemie evident .
4. Hiperfosfaturie.
5. Hidroxiprolina urinar permanent crescut .
6. Fosfataz alcalin crescut la pacien ii cu leziuni osoase semnificative.
7. Acidoz metabolic (hipercloremie).
8. Dozarea radioimunometric (cu 2 anticorpi) a PTH este mult mai informativ i demonstreaz valori anormal crescute pentru calciemie (de 8-12 ori mai mari decâc cele normale).
9. ECG: scurtarea intervalului O-T.
10. Analiza general a urinei: reac ie alcalin , densitatea < 1005.

#### **B. Vizualizarea paratiroidelor (examenul topografic):**

1. Radiografia cervico-mediastinal +examen baritat evideniaz deplasarea traheei, modific ri esofagiene în caz de adenom cu dimensiuni de 1-2 cm.
2. Ecografia i tomografia computerizat localizeaz un adenom paratiroidian în 50% din cazuri. RMN pare a fi metoda cea mai specific i sensibil .
3. Scintigrafia de substrac ie cu Thaliu-Techne iu i scintigrafia cu Seleniu-metionin au o specificitate mai mare decâc CT în detec ia unei tumori de paratiroid , dar sunt mai pu in sensibile.
4. Cateterizarea venoas selectiv cu dozarea PTH.

**C. Explor ri dinamice.** Testul la glucocorticoizi. Se face pentru a diferen ia hipercalciemia hiperparatiroidian de hipercalciemiile de alt origine. Se administreaz *prednisolon* 30 mg per os 5 zile cu determinarea

Ca plasmatic pan i dup prob . In mod normal, dup administrarea glucocorticoizilor calciemia scade. In hiperparatiroidism aceasta nu antreneaz nici o modificare.

#### **D. Aspecte radiologice caracteristice:**

- resorb ii subperiostale (falange proximale, por iunea distal a claviculelor);
- sub ierea corticalei i l rgirea canalului medular;
- pierderea laminei dure în jurul din ilor;
- craniul are aspect fin granulos ca "mâncat de molii", ulterior "sare si piper";
- pe fundalul osteoporozei apar chisturi unice sau multiple i "tumori brune", pot apare în cortexul subperiostal al oaselor lungi, în crestele iliace;
- calculi unici sau multipli, frecvent coraliformi la nivelul rinichilor, nefrocalcinoz .

**Diagnosticul diferen ial** reprezint diagnosticul etiologic al hipercalciemiei. Dac PTH este crescut, atunci hiperparatiroidismul primar sau secundar este cel mai probabil diagnostic. Pentru diferen ierea unei secre ii paraneoplazice de PTH, se face cateterizarea selectiv cu dozare regional a PTH, eviden ierea tumorii în afara paratiroidelor. Dac PTH-ul este sc -zut, diagnosticul de hiperparatiroidism este exclus.

#### **Tratamentul hiperparatiroidismului primar**

##### **Obiectivele i metodele de realizare**

**Obiective:** restabilirea echilibrului fosfocalcic i îndep rtarea cauzei, prevenirea fracturilor i a complica iilor cronice.

**Metoda terapeutic de baz este cea chirurgical .** Se face explorare chirurgical cervical , cu înl turarea adenomului paratiroidian sau a 31/2 din a patra paratiroid , dac diagnosticul histologic intraoperâtor este de hiperplazie paratiroidian . Postoperator poate ap rea hipocalciemia tranzitorie sau permanent .

**Tratamentul medicamentos** este aplicat în hiperparatiroidismul asimptomatic, în preg tirea preoperatorie, în criza paratiroidian ca terapie de urgen .

1. **For area calciurezei:** se administreaz ser fiziologic 2 - 3 l i/v + furosemid 40 mg i/v 4-6 ori în zi (numai dup o hidratare corespunz -toare), cu scopul de a ob ine o diurez de 3 l/zi. Diureticele tiazidice



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

2. **Glucocorticoizi:** sol. *hidrocortizoni* 100 mg i/v pe sol. fiziologic repetat la 4 - 6 ore;
3. *Mithramycin*, agent antineoplazic ce scade calciemia prin inhibarea resorbției osoase osteoclastice.
4.  $\text{EDZ4}$ -chelatori de Ca i/v.
5. *Calcitonina* scade calciemia prin inhibarea resorbției osoase, depozitează Ca în os. Se administrează calcitriol 4-8 U<sub>i</sub>/kg corp, i/m sau s/c fiecare 6-12 ore.

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

Fără tratament, după 10 ani de evoluție a bolii bolnavul intră în marasm fiziologic: nu se poate alimenta și devine imobilizat din cauza amiotrofiei, fracturilor, pseudoartrozelor, consolidărilor vicioase ale fracturilor. Exitusul survine prin interesarea unui organ vital - rinichi, cord, sistem digestiv sau SNC.

## Hipoparatiroidia

Hipoparatiroidia este o afecțiune determinată de insuficiența secreției de parathormon care condiționează scăderea calciului plasmatic și se manifestă prin accese de tetanie.

### Cauze ale hipoparatiroidismului pot fi:

1. Hipoplazia congenitală a paratiroidelor, sindromul Di George.
2. Afecțiune autoimună izolată sau în contextul deficienței pluriglandulare autoimune.
3. Postoperator - în timpul turării paratiroidelor sau dereglarea circulației sanguine și enervării.
4. Postradioterapeutică.
5. Hemoragii (ictus sau infarct al paratiroidelor).
6. Infiltrarea glandelor paratiroidice.
7. Leziuni infecțioase ale paratiroidelor.

**Patogenie** Deficitul de PTH induce o scădere a calciului plasmatic, iar aceasta la rândul ei determină o hiperexcitabilitate neuromusculară,

senzitiv-senzorială, vegetativă și a cortexului cerebral, care anticipează spasmele musculare și crizele tetanice.

**Manifestările clinice.** După evoluția clinică, deosebim tetanie acută, cronică și latentă.

**Manifestările tetaniei acute** sunt cele mai caracteristice și creează tabloul clinic al tetaniei. Criza de tetanie survine spontan sau este provocată fie prin excitare mecanică sau acustică, fie prin hiperventilare. Începe brusc sau cu prodrom. Bolnavii acuză amorțeală, arsuri, furnicături la extremități și în perioral (manifestări senzitive), care sunt urmate de fasciculații musculare, apoi de spasme tonice dureroase care interesează grupe simetrice de mușchi, preponderent mușchii flexori. În cazuri grave apar convulsii generalizate tonico-clonice, care pot cuprinde toată musculatura striată netedă. Concomitent cu manifestările motorii pot apărea și manifestări vegetative sub formă de spasme viscerale și vasculare.

### In criză apar:

- contracturi dureroase la nivelul musculaturii scheletice: spasmul carpal ("mână de manio"), spasmul pedal ("picior în equin"), spasmul facial ("râs sardonice", "bot de țiuic"), spasmul mușchilor maseterici -trism, spasme ale mușchilor intercostali, spasm diafragmatic (tulburări respiratorii), opistotonus;
- spasme ale musculaturii netede: bronhospasm (dispnee inspiratorie), laringospasm (stridor laringian, senzație de sufocare, cianoză, risc de moarte subită la sugar), spasm esofagian (dereglări de glutiție), spasm gastric dureros (simulează boala ulceroasă, stomac cu imagini radiologice în clepsidră), spasm al vezicii biliare (colic biliar), al vezicii urinare (dizurie), spasme intestinale (colici violente, diaree sau constipații);
- simptome psihice: anxietate cu senzație de moarte iminentă, agitație, halucinații, psihoze.

Pe parcursul crizei, pacientul rămâne conștient.

Convulsiile sunt foarte dureroase, iar accesele pot dura de la câteva minute până la câteva ore. În formele ușoare, crizele de tetanie apar rar, 1-2 ori pe săptămână, și durează câteva minute. În forma gravă, crizele sunt frecvente, câteva pe zi, uneori cu o durată de până la câteva ore și pot fi declanșate de excitanți externi.

**Tetania cronic** . Tabloul clinic este dominat de tulburări trofice:

- pielea este uscat , adesea sunt prezente candidoza cutaneomucoas , dermatitele, eczemele;
- p rul este sub ire, rar, uscat;
- unghiile sunt striate, friabile, cu leuconichie;
- din ii cu alterări ale dentinei (aspect g lbui, striat, erodat), carii multiple;
- ochii în 10 - 50 % de cazuri sunt afecta i de cataract endocrin - subcapsular anterior i/sau posterior ;
- calcificări anormale - calcificarea ganglionilor bazali pe radiograma craniului.

**Tetania latent** impune c utarea semnelor obiective pentru confirmarea diagnosticului. Semnele de hiperexcitabilitate neuromuscular se evideniaz prin metode mecanice, electrice:

- *Semnul Chvostek*: percu ie la *Vi* distan ei tragus-comisura bucal . In func e de deficitul de Ca, r spunsul se va produce gradat:
  - gradul I - contrac ia buzei superioare de partea percutat ;
  - gradul II - antrenarea în contrac ie i a aripei nasului;
  - gradul III - se contract întreg hemifaciesul de partea percutat ;
  - gradul IV - contrac ia unor grupe musculare a hemifaciesului contralateral.

Gradele III i IV pot fi corelate unui deficit marcat al calciului.

- *Semnul Trousseau* - compresiunea arterei humerale timp de 3 - 4 minute cu un garou sau cu man eta tensiometrului, la o presiune manometric de 200 mmHg produce, în condi ii patologice, spasmul carpal - "mân de mamo ".
- *Testul hiperpneei provocate*: ventila ie ampl i for at timp de 3 minute produce alcaloz cu sc derea  $Ca^{++}$  i poate declan a o criz generalizat sau sensibilizeaz semnul Trousseau.
- *Semnul Weiss* este pozitiv dac percu ia în unghiul extern al ochiului este urmat de o contrac ie scurt a orbicularului pleoapei superioare.
- *Semnul Schlesinger* - flexia pasiv a membrului în articula ia coxo-femural , cea a genunchiului fiind în extensie, produce o contrac ie spastic a mu chilor femurali i supina ia labei piciorului.

**Diagnosticul** formei manifeste a hipoparatiroidiei nu este dificil i se confirm prin:

- anamnez ;
- prezen a hiperexcitabilit ii neuromusculare cu crize de tetanie;
- explorare paraclinic :
  - sc derea calciemiei i  $Ca^{++}$  la mai multe explorări succesive.
  - cre terea fosforemiei.
  - calciurie sc zut .
  - PTH seric sc zut sau nedozabil.
  - ECG - alungirea segmentului QT.

### **Tratamentul**

Indica iile terapeutice se adreseaz tetaniei acute i tetaniei cronice.

#### *Tetania acut*

- Se administreaz intravenos lent solu ie de 10% de *clorur de calciu* sau *calciu gluconat*. Doza depinde de gravitatea accesului de tetanie i constituie 10 - 50 ml (mai frecvent 10 - 20 ml). Criza trebuie s se rezolve în timpul administrării preparatului. Dac efectul injectării i/v a calciului este de scurt durat , se recomand perfuzia i/v a solu iei de calciu gluconat, în doz de 15-20 mg calciu la 1 kg mas corp în solu ie de glucoza de 5% în decurs de 4-6 ore.
- Se administreaz *paratiroidin* - extract din paratiroidele bovinelor, în doz de 40 - 100 UN (2-5 ml) intramuscular. Efectul apare dup 2-3 ore de la administrare i dureaz 24 ore. Terapia de între inere cu parathormon este limitat deoarece în administrarea lui îndelungat se produc anticorpi i se dezvolt rezisten a.
- Se administreaz concomitent 5-10 mg *diazepam* intramuscular, repetat eventual la 6-12 ore. Diazepamul are efect rapid sedativ, anxiolitic, miorelaxant i anticonvulsivant.

#### **Tetania cronic**

Tratamentul de între inere are ca obiectiv men inerea calciemiei la valorile normale, prevenirea crizelor de tetanie i a complica iilor. Se indic regim alimentar s rac în fosfor i bogat în calciu (lapte, brânzeturi, legume). Baza tratamentului este administrarea de calciu oral împreun cu vitamina D, pentru a determina cre terea absorb ieii intestinale de Ca. Se administreaz calciu oral sub form de s ruri (calciu gluconat, calciu lactat 1 g/zi la adult i 1,5 g/zi la copii, gravide, perioada de al ptare) la începutul tratamentului i în perioadele de acutizări ale simptomatologiei. Cu excep ia acestor situa ii, un aport alimentar bine controlat poate asigura necesarul

de calciu în prezența unor doze adecvate de vitamina D. Vitaminele D, D (AT-10, tahistin) se indică 1-2 mg fiecare 6 ore în perioada acută și câte 0,5-2 mg/zi ca doză de întreținere.

Calciemia se va doza inițial și apoi trimestrial împreună cu fosforemia și magneziemia, pentru a preveni supradozarea, care duce la hipercalciemie, cu clinica caracteristică și nefrocalcinoză. Pentru a forma depozit de calciu în organism, se efectuează alotransplant osos conservat.

Se recomandă cure heliomarine, expunerea la soare sau la raze ultraviolete cu lampa de Quar (stimularea biosintezei vitaminei D). Disconfortul produs de hiperexcitabilitatea neuromusculară și simptomatologia neuro-psihică necesită asocierea unei medicații sedative și psihotrope.

Capacitatea de muncă în forma de tetanie latentă și fără crize este parțial păstrată, cu unele limitări. Este contraindicată munca legată de factori mecanici, termici și electrice, munca la înălțime, lângă mecanismele ce se mișcă, în transport. Este necesar de a evita implicațiile emoționale, efortul intelectual și fizic prelungit.

Bolnavii cu crize frecvente de tetanie sunt invalizi de muncă de gradul **II**.

## Prelegerea 9

### SUPRARENALELE (1)

**Scurt istoric.** 1550 - *Leonardo da Vinci* a desenat pentru prima dată suprarenalele și le-a denumit.

1563 - *Bartolomeo Eustachius* face prima descriere anatomică a suprarenalelor.

1856 - *Brown Sequard* a demonstrat rolul vital al suprarenalelor.

1930 - *P. E. Smith* a demonstrat existența axului hipofizo-corticosuprarenal.

#### Topografia suprarenalelor

Suprarenalele sunt situate retroperitoneal, anterolateral de vertebrele 11, 12 toracale și prima lombară, pe partea anteromedială a rinichilor. Uneori esutul corticosuprarenal ectopic este decelat în rinichi, splină, paraaortal, bazin, uter, ovare, testicule. Rareori se nasc copii doar cu o suprarenală.

### Corticosuprarenalele

#### Embriologie

Corticosuprarenalele se formează din mezodermul retroperitoneal începând cu săptămâna 6-8-a de gestație, dependentă de ACTH fiind demonstrată termenul de 10-20 săptămâni. La nou-născut se disting zona fetală (zona "X"), producătoare de dehidroepiandrosteron, care derivă în estrogeni, și zona definitivă, care treptat, pe parcursul primului an de viață, înlocuiește zona fetală.

Formarea definitivă a corticosuprarenalelor are loc pe parcursul primilor 3 ani de viață, fapt care explică subfebrilitatea întâlnită la unii copii de această vârstă. Suprarenalele continuă să crească până la vârsta postpubertară.

#### Aspectul macroscopic

Suprarenala dreaptă are aspect piramidal și este mai groasă la mijloc decât cea stângă. Cea stângă are aspect semilunar. Lungimea fiecărei suprarenale este de 4-6 cm, lățimea 2-3 cm, grosimea 1 cm, greutatea câte 4-5 grame. Corticosuprarenalele posedă capacitatea de a regenera.

### Aspectul microscopic

Corticosuprarenala, care reprezintă 80 - 90% din glandă, include 3 zone active:

- **Zona glomerulară**, externă, sub capsula fibroasă, ocupă cea mai mică parte din cortex, are conținut celular de citoplasm și lipide, produce mineralocorticoizi - aldosteron și puține în dezoxicorticosteron (DOC).
- **Zona fasciculată** ocupă cea mai mare parte din corticosuprarenală, fiind situată sub zona glomerulară. Este formată din celule bogate în lipide (clare) producătoare de glucocorticoizi și puțini androgeni.
- **Zona reticulată** este situată sub zona fasciculată și conține celule bogate în granule, sârse în lipide producătoare de androgeni și puțini estrogeni și glucocorticoizi.

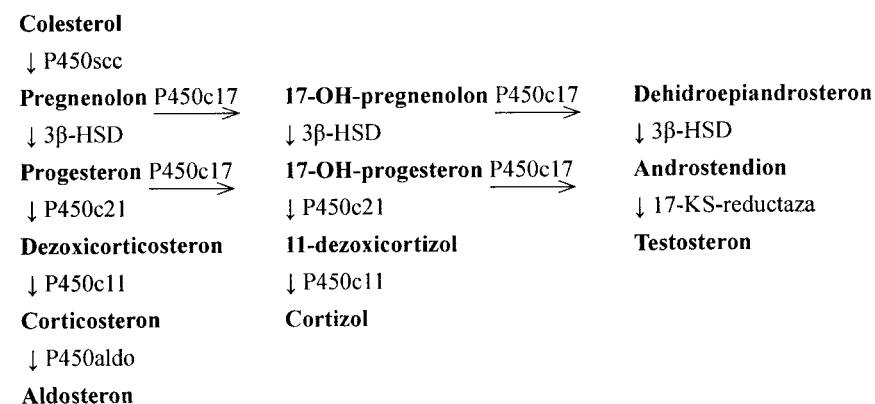
**Vascularizarea.** Alimentația cu sânge arterial este deosebit de intensă și este asigurată în fiecare suprarenal prin 11-12 ramuri a 3 artere de la nivelul aortei, arterei renale sau renice. După traversarea radială a suprarenalei, sângele se colectează în vena cavă inferioară (pe dreapta) și vena renală (pe stânga).

**Inervația** simpatică se realizează prin ramurile toraco-lombare, iar cea parasimpatică prin ramurile vagale.

**Biosinteza hormonilor corticosuprarenali** debutează prin conversia colesterolului și se numește *steroidogeneză* (vezi schema de mai jos).

Schema 1

### Conversia colesterolului



### Biosinteza corticosteroidelor:

- P450scc - fermentul scindării lanului lateral (desmolază);
- P450c17 - 17α-hidroxilază/17,20-liază;
- 3P-HSD - hidroxisteroiddehidrogenază;
- P450c21 - 21-hidroxilază;
- P450c11 - 11β-hidroxilază;
- P450aldo - aldosteronsintetază.

Colesterolul, preluat 70 - 80% din lipoproteidele circulante și 20 - 30% sintetizat în corticosuprarenale, derivă în mitocondrii sub acțiunea a 3 enzime, formând pregnenolon (vezi schema 1) care transformându-se pe 3 căi și sub acțiunea enzimelor din familia citocrom P 450 oxigenazelor, generează:

- în zona glomerulară, preponderent mineralocorticoizi (aldosteron, DOC);
- în zona fasciculată, preponderent glucocorticoizi (cortizol);
- în zona reticulată - hormoni sexuali: dehidroepiandrosteron (DHEA), dehidroepiandrosteron-sulfat (DHEAS), androstendion, testosteron, estron, estradiol.

### Circulația sanguină

Circa 50% din aldosteron prezintă o fracție legată cu proteinele, în special cu albuminele, printr-o legătură slabă. DOC este un mineralocorticoid puternic, 95% din care este legat de proteinele plasmatiche și nu este biologic activ.

Din 90 - 93%, cortizolul seric este legat cu proteinele în special cu CBG (corticoid-binding-globulin, transcortin), iar 10 - 15% cu albuminele și alte proteine. Crește nivelul CBG și inactivează cortizolul seric, estrogenii, contraceptivele orale, hormonii tiroidieni, hiperglicemia, sarcina. Scade nivelul CBG glucocorticoizii, insuficiența hepatică, renală, tiroidiană, factorii genetici. 90% din DHEA și androstendion sunt legate slab cu proteinele. 98% din testosteron și DHEAS al steroidelor corticosuprarenale sunt legate strâns cu globulinele.

### Metabolismul și excreția

Transformarea steroidelor corticosuprarenale în produși hidrosolubili are loc în ficat, 90% fiind apoi eliminați cu urina. Aldosteronul, care are un timp de înjumătățire plasmatic sub 15 minute, este hidroxilat până la tetra- și hexahidroaldosteron și excretat preponderent cu urina. Doar 1% din aldosteron este eliminat în formă liberă de către rinichi.

Cortizolul cu timpul de înjumtărire plasmatică de 70 - 120 minute, este hidroxilat în ficat cu formare de tetra- și hexahidrocortizol, fiind glicurono-conjugat și eliminat la nivel renal ca 17 hidroxicorticosteroidi (17-OHCS). În 24 ore 70% din cortizol se elimină cu urina și 30% prin tractul digestiv.

Androgenii sunt convertiți, în special, la nivelul celulelor interstițiale în androgeni mai activi: testosteron și dehidrotestosteron, apoi hidroxilați și conjugați în ficat, fiind eliminați cu urina ca 17 ketosteroidi (17-KS: androsteron, etiocolanolon, DHEA-sulfat). Inactivarea și eliminarea testosteronului și a aldosteronului este de 2-3 ori mai activă la bărbați, posibil sub influența hormonilor gonadali steroidi asupra globulinelor plasmatice.

### **Acțiunile steroidelor corticosuprarenali**

**Mineralocorticoidii** stimulează la nivel renal (mai puțin în salivă, sudoare, intestin) reabsorbția de Na și eliminarea de K, H, Ca, Mg. Astfel crește reținerea de apă și volumul de lichid extracelular.

**Glucocorticoidii** influențează metabolismele și esuturile.

**Metabolismul glucidic** - crește neoglucogeneza, inclusiv prin catabolismul proteic și lipidic, reduce captarea glucozei de către celule (rezistență insulinică).

**Metabolismul proteic** - stimulează proteoliza, inhibă anabolismul proteic.

**Metabolismul lipidic** - crește lipoliza și eliberarea de acizi grași, cetoacidoza, stimulează lipogeneza selectivă, indirect prin apetit crescut și hiperinsulinism.

**Metabolismul calciului** - inhibă absorbția intestinală de Ca, crește conținutul de vit. D și fosfor, stimulând parathormonul.

**esutul osos** - stimulează osteoclastele și acțiunea PTH, producând osteoporoză.

**esutul conjunctiv** - stimulează pierderea de colagen, inhibă fibroblastii.

**Creșterea** este stimulată în cantități fiziologice; în exces - blochează somatomedinele, GH și creșterea.

**Hematopoieza** - stimulează eritropoieza.

**Leucopoieza** - crește leucocitoza, provoacă eozinofilie, limfopenie, neutrofilie.

**Sistemul imun** - inhibă răspunsul imun și inflamatoriu, histamina, serotonina, bradichinina.

**Aparatul cardiovascular** - crește tensiunea arterială, presiunea intraoculară.

**Aparatul digestiv** - crește secreția gastrică, uneori ulcere peptice - steroide.

**Rinichii** - stimulează fluxul sanguin renal și filtrația glomerulară.

**Sistemul nervos central** - în cantități fiziologice, exercită acțiune stimulantă, fiind hormon de răspuns la stres. Deficiența generează astenie, depresie. Excesul induce euforie, apoi depresie, uneori suicid.

**Sistemul endocrin**. Produce feedback negativ a secreției de CRH și ACTH. Inhibă răspunsul TSH-ului la TRH și conversia de tiroxină în triiodtironină. Inhibă răspunsul LH și FSH la LH-RH, GH și scade GH.

**Androgenii**

**La copii**, inclusiv la fete, inițiază și stimulează pubertatea prin axul gonadotrop.

**La femei** stimulează pilozitatea sexual dependentă (axilo-pubiană), libidoul, fiind și o sursă suplimentară de estrogeni după aromatizarea din esutul adipos.

**La bărbați** au rol secundar în menținerea caracterelor sexuale secundare și stimularea comportamentului sexual (comparativ cu cei testiculari).

### **Controlul secreției corticosuprarenalelor**

**Zona glomerulară** este practic independentă de ACTH și este stimulată de sistemul renin-angiotensin la hiponatriemie, hiperkaliemie, hipotensiune, vasodilatare, ortostatism.

**Zona fasciculată** este stimulată de ACTH prin:

- mecanism feedback negativ lung, scurt, ultracurt;
- sistemul serotoninergic de la nivelul nucleului arcuat, care asigură ritmul nictemeral al secreției de ACTH;
- sistemul de răspuns la stres modulată de hipotalamus și cu creștere evidentă a cortizolului;
- ritmul circadian al secreției de ACTH, urmat peste 2-3 minute de creșterea producerii de cortizol cu valori maxime la 6-8 dimineața și minime la 22-24.

Circa 80% din cortizol este secretat exploziv, periodic la 40 minute - 6 ore în două jumătăți ale zilei.

**Zona reticulată** se află sub controlul ACTH, dar androgenii nu sunt implicați în controlul secreției de ACTH.

ACTH-ul stimulează troficitatea și steroidogeneza acționând, în special, la nivelul transformării inițiale a colesterolului în pregnenolon.

## Medulosuprarenalele

**Scurt istoric.** În 1805 Cuvier diferențiază pentru prima dată medulode corticosuprarenal.

În 1904 și 1907 au fost sintetizate pentru prima dată noradrenalina și adrenalina.

### Embriologia medulosuprarenalelor

Medulosuprarenalele se formează începând cu a 6-a săptămână a vieții intrauterine dintr-un grup de celule cromafine ale creștei neurale. Semne de activitate secretorie se înregistrează din săptămâna a 12-a.

### Structura macroscopică

Stratul medular este închis în suprarenal de către zona reticulară a corticosuprarenalei fără o demarcație clară. Greutatea ambelor medulosuprarenale este de cea 1 gram.

**Inervația** se face prin fibrele paraganglionare ale sistemului nervos simpatic.

**Alimentația sanguină** este comună cu cea a corticosuprarenalelor.

### Structura microscopică

Medulosuprarenala conține celule cromafine, numite feocromocite ("pheo"-brun, după culoarea granulelor la oxidarea noradrenalinei și a adrenalinei în melanin sub acțiunea bicromatului de potasiu). Multiplele granule celulare cromafine au rol important atât în secreția, cât și în stocarea catecolaminelor.

### Biosinteza

În medulosuprarenale are loc formarea catecolaminelor, numite astfel datorită nucleului catecolic (3-4 dioxifenilic) din moleculă.

Tirozina din alimente și din fenilalanina hepatică se transformă sub influența enzimei tirozinhidroxilază în dihidroxifenilalanin (DOPA), apoi în dopamin (DA) sub acțiunea dopadecarboxilazei, iar aceasta în noradrenalina (NA) sub influența dopamin-beta-hidroxilazei. Noradrenalina, la rândul ei, sub acțiunea feniletanolamin-N-metiltransferazei induce de glucocorticoizi este transformat în adrenalin (A). Suprarenalele omului conțin preponderent adrenalin (80 - 90%).

### Stocarea

Catecolaminele se stochează în granule împreună cu ATP, peptide active, VIP (peptidul vasoactiv intestinal), ACTH, encefaline, menținând osmolaritatea necesară.

### Secreția

Secreția este stimulată neurogen prin acetilcolina terminărilor fibrelor preganglionare simpatice. Efect stimulatoriu au impulsurile la nivel de receptor prin:

- up- și down-regulation;
- receptorii beta (în special pentru noradrenalina);
- stres (în special pentru noradrenalina);
- perturbarea Ca în celulă cu stimularea exocitozei.

**Metabolismul** este activ, înzestrat cu perioade de înjumătățire foarte scurte ale catecolaminelor.

**Căile de metabolizare** sunt:

- eliminarea prin rinichi (cea 5% din catecolamine);
- reincluderea celulară a unor produși intermediari cu completarea rezervelor de catecolamine;
- descompunerea în ficat pe calea metoxilării sub influența catecol-O-metil-transferazei (COMT) cu formare de metanefrin și normetanefrin, iar apoi sub influența MAO și a aldehidoxidazei trec în acid vanil-mandelic (AVM);
- din oxidarea sub acțiunea primară a mono-amino-oxidazei, evitând COMT, rezultă la fel acidul vanil-mandelic - produsul principal al descompunerii.

**Efectele fiziologice** sunt realizate prin intermediul receptorilor adrenergici  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  rezultatul final fiind determinat de afinitatea diferitelor esuturilor la adrenalin și noradrenalina:

- stimularea cardiacă globală (conductibilitatea, contractibilitatea, frecvența ( $\beta_1$ ));
- vasoconstricție subcutanată, renală, splanhică, hipertensiune arterială ( $\alpha_1$ );
- vasodilatare în cord, creier, musculatura striată, bronhodilatare, mi-driază ( $\beta_2$ );
- activarea glicogenolizei hepatice, generând hiperglicemie ( $\alpha_1$ ,  $\beta_2$ );
- creșterea glicogenolizei din mușchii scheletici cu lactacidoză ( $\beta_2$ );
- stimularea lipolizei cu formare de AGL, glicerina, cetoacidoză ( $\beta_1$ );
- hipersudorație, contracții bronhice, uterine, ejaculare ( $\alpha_1$ ).

## Bolile cu hipersecreție suprarenală

### Glucosteromul

**Glucosteromul** este o tumoră benignă (adenom) sau malignă (carcinom) corticosuprarenală cu hipersecreție autonomă de glucocorticoizi.

**Sinonim** - sindrom Cushing suprarenal, care include și hiperplazia cortico-suprarenală hipersecretantă de corticosteroizi.

**Frecvență:** cea 5% din totalul hipercortizolismelor primare și secundare. Adenoamele apar mai des la 35 - 40 ani, carcinoamele la cea 50 ani. Circa 50% din glucosteroame sunt maligne. Sindromul Cushing suprarenal constituie 30% din hipercorticisme.

#### **Anatomie patologică**

Glucosteromul este, de regulă, solitar și unilateral, rareori bilateral, dimensiunile între 2-30 cm în diametru, greutatea până la 3 kg. Majoritatea adenoamelor au diametrul sub 5 cm și greutatea sub 100 grame. Carcinoamele sunt mai mari.

Tumoarea este moale, acoperită cu o membrană subțire, intens vascularizată, cu distracții, calcinate, chisturi, necroză, iar la malignizare - polimorfism. Restul corticosuprarenalelor sunt cu grad diferit de hipotrofie.

**Tabloul clinic** este caracteristic hipercorticismului, identic cu cel din boala Ienko-Cushing: obezitate facio-trunculară, hipertensiune arterială, vergeturi roz-violacee, dereglări de ciclu menstrual, hipotrofie musculară, peteii, osteoporoză, fracturi etc. (vezi boala Ienko-Cushing), însoțită cu debut și evoluție mai rapidă, cu virilism (hirsutism, hipertrofia clitorului, chelie pe cap) mai pronunțate.

#### **Investigații imagistice și de laborator**

**Depistarea tumorii:** ecoscopia suprarenalelor, pneumosuprarenografia, CT, RMN, scintigrafia cu colesterol-iod - 131, arteriografia renală, radiografia renală fără contrast evidențiază sediul și dimensiunile tumorii, hipertrofia corticosuprarenalelor.

**Investigațiile hormonale** pun în evidență creșterea cortizolului seric și a metabolitului urinar - 17 OH CS cu scădere proporțională de ACTH.

**Ritmul circadian** de secreție a cortizolului și 17 - OH CS este absent.

**Testul de inhibiție la dexametazon** nu scade evident (peste 50%) excreția 17 - OH CS după 2 zile de administrare a câte 8 mg/zi (lipsa feedback).

Modificările hormonale și cele marcate în cel puțin 2 investigații imagistice, confirmă diagnosticul de tumoră suprarenală.

**Diagnosticul diferențial** se face cu următoarele afecțiuni:

- boala Ienko-Cushing, sindrom Cushing cu hiperfuncție primară corticosuprarenală;
- secreția ectopică de ACTH în tumori bronhice (carcinom microcelular cu celule în ovăz), mai rar timice, gastrice, pancreatice, medular tiroidiene, feocromocitom;
- hipersecreție de CRH ectopic din tumori intestinale, pancreatice, hepatice;
- secreție de imunoglobuline ACTH cu hiperstimulare corticosuprarenală;
- sindrom Cushing iatrogen la administrare de ACTH, corticosteroizi;
- sindrom Cushing funcțional din alcoolism, obezitate, sarcină, efort fizic, depresie.

### Androsteromul

**Androsteromul** este o tumoră corticosuprarenală virilizantă, secretantă de androgeni, care constituie circa 3% din totalul tumorilor. Mai des suferă femeile sub 35 ani. Multe cazuri de androsterom la bărbați nu sunt înregistrate posibil din cauza virilizării mai puțin suspecte. Circa 50% din androsteroame sunt maligne.

#### **Anatomie patologică**

Androsteromul poate atinge până la 1,5 kg, este încapsulat, deseori conține focare de necroză, hemoragii, chisturi, defecte fenzentative. Celulele sunt compacte cu nuclee sferice. Formele maligne includ polimorfism și atipism pronunțat al nucleelor și celulelor. La copii, androsteromul este, de regulă, malign.

#### **Diagnosticul**

Are loc virilizarea direct proporțională cu activitatea hormonală secretorie a tumorii și durata bolii:

- scade esutul adipos subcutanat, crește masa musculară, vocea devine gravă, crește părul pe corp, membre, față (barbă, mustață), chelie pe cap. Sânii se hipotrofiază. Mensole - anormale, până la amenoree. Clitorul se mărește.

- *La copii*, în afară de simptomele descrise, deseori sunt prezente semne de maturizare fizică și sexuală precoce de tip heterosexual (pseudohermafroditism) la fete și de tip izosexual - la băieți. Vârsta osoasă depășește vârsta reală. Copiii rămân scunzi din cauza închiderii precoce a cartilajelor de creștere. Uneori pot fi dureri abdominale generate de compresiunea tumorală.
- Creșterea nivelului androgenilor și metabolizilor (17 - KS) în sânge și urină.
- Tumoarea poate fi depistată cu metode imagistice (vezi glucosteromul).

**Diagnosticul diferențial** se face cu următoarele afecțiuni:

- hiperplazia corticosuprarenală congenitală;
- sindroamele adrenogenitale;
- sindromul ovarului polichistic virilizant;
- tumoarea testiculelor;
- pubertatea precoce.

### Corticoestromul

**Corticoestromul** este o tumoră corticosuprarenală care produce în exces estrogeni. Se întâlnește foarte rar. În literatura de specialitate sunt descrise cea 100 de cazuri. Suferă, de regulă, bărbatii.

#### Anatomie patologică

Mai des decât greutatea 50-100 grame, rareori până la 1,2 kg. De regulă, sunt maligne cu expansiune și infiltrare rapidă în esuturile vecine, prin vasele sanguine și limfatice. Microscopic se aseamănă cu gluco- și androsteromul.

**Diagnosticul** se stabilește în baza:

- ginecomastiei bilaterale, fenotip feminin, hipotrofia testiculelor, deseori semne de hipersecreție gluco- și mineralocorticoidă;
- depistarea tumorii prin metode imagistice și a hipersecreției estrogenice.

### Tumori mixte ale corticosuprarenalelor

Sunt caracterizate de simptomele hiperproducției hormonale corticosuprarenale. Mai frecvent se întâlnesc glucoandrosteromele, caracterizate de hiperkorticism (vezi sindromul Cushing) și virilizare. În cazurile cu predominanță a virilizării, pacientul suportă mai ușor intervenția chirurgicală, având nevoie de o substituție hormonală cu corticoizi în doze mai mici, în descreșterea, care, uneori, pot fi chiar anulate.

### Tratamentul tumorilor corticosuprarenalelor

#### Obiective și metode de realizare

*Excluderea sursei de hormoni* se obține prin adenom- sau suprarenalectomie după pregătirea prealabilă, fiind administrate, la necesitate, preparate cardiace, hipotensive, sedative, insulina de acțiune rapidă, preparate de K, spironolacton sau analog, sare.

*Blocarea hipersecreției corticosuprarenale* poate fi recomandat în cazurile cu hipersecreție foarte pronunțată până la adrenalectomie, bolnavilor cu contraindicații pentru tratament chirurgical, precum și după intervenția chirurgicală. În acest scop se recomandă chimioterapia cu blocanți ai biosintezei corticosuprarenale:

- hloditan (mitotan, O'p - DDD) blochează 20 - 22 desmolaza;
- metyrapon (metopiron) inhibă 11 - hidroxilaza;
- orimiten (rogluten, aminoglutetimid) inhibă 20 a - hidroxilaza;
- ketoconazol (nizoral) inhibă câteva enzime.

Fiind administrate timp îndelungat, medicamentele enumerate pot degenera zonele fasciculate și reticulare ale corticosuprarenalelor.

*Substituția insuficienței corticosuprarenale* se începe îndată după tratamentul chirurgical cu administrarea i.v. și i.m. de *hidrocortizon* 50 - 75 mg sau analogi fiecare 4 ore în prima zi cu micșorarea și ritmul treptat a dozelor și trecerea la tratamentul cu tablete în doze optime.

#### Prognostic

În cazurile cu adenoame, prognosticul este favorabil, cu restabilirea sănătății și a capacității de muncă. În carcinoame sau tumoare cu creștere rapidă, greutatea peste 100 g, pierdere ponderală evidentă, hipokaliemie, prognosticul este, de regulă, nesatisfăcător.

### Hiperaldosteronismul primar

**Hiperaldosteronismul primar** prezintă stări patologice caracterizate prin producție excesivă de aldosteron de către corticosuprarenal, independent de sistemul renin-angiotensin.

**Sinonime:** sindrom Conn, aldosterom - adenom corticosuprarenal aldosteronsecretant.

Pentru prima dată, legătura manifestărilor clinice ale hiperaldosteronismului cu aldosteromul a fost făcută de *I. W. Conn* în 1955.



**Frecven a afec iunii** constituie 0,02 - 2% dintre hipertensivi, mai frecvent sunt afectate femeile de 30 - 50 ani.

### **Etiologie**

Principalele cauze ale hiperaldosteronismului primar sunt:

- *adenomul glomerular solitar* - aldosteromul în 60 - 80% din cazuri, preponderent sub 2 cm în diametru, deseori pe stânga, dependent de ritmul circadian, dar nu i de angiotensina II, con ine celule glomerulare, uneori i fasciculate;
- *hiperplazia bilateral idiopatic* (IHA- idiopatic hiperaldosteronism) în 20 - 30% din cazuri, deseori multimicronodular , posibil urmare a hipersensibilit ii la angiotensina II (eficien terapeutic bun la inhibitorii enzimei de conversiune);
- *hiperaldosteronismul glucocorticoid supresibil* întâlnit rar, cu un caracter familial, mai des sufer b rba ii, frenabil la terapia cu glucocorticoizi;
- *carcinomul glomerular* întâlnit foarte rar, deseori voluminos cu metastaze la distan , ritm circadian absent, cu semne clinice i paraclinice grave;
- *sindromul adrenogenital* cu deficit de 11 p - hidroxilaz , 17a - hidroxilaz i 11P - hidroxisteroid-dehidrogenaz ;
- *sindromul i boala Cushing* cu hiperaldosteronism i hipercortizolism.

### **Fiziopatologie**

Excesul de aldosteron determin :

- reten ia de Na prin ac iunea la nivelul tubului contort distal al nefronului cu hipernatriemie, sub 155 mEq/l (din cauza fenomenului de sc pare al peptidului natriuretic atrial), cu includerea Na i excludere a K din celul ;
- cre terea volumului lichidian extracelular i plasmatic, consecutiv reten iei de sodiu, dar f r edeme;
- eliminarea urinar crescut de K i ioni de hidrogen (prin blocarea reabsorb iei) cu hipokaliemie, hiperkaliurie, acidifierea urinei, alcaloz metabolic , rezisten la hormonul antidiuretic, sc derea toleran ei la glucoza, nefropatie kaliopenic (urina cu densitate sub 1015), PH neutru sau alcalin, azotemie, distrac ia tubilor proximali, perturbarea baroreceptorilor, hipotensiune ortostatic ;

- cre terea clearance-ului renal al magneziului, care împreun cu alcaloza determin crize de tetanie;
- supresia sistemului renin -angiotensin sub influen a cre terii volumului plasmatic i a concentra iei serice de Na.

### **Tabloul clinic**

- hipertensiune arterial constant sistolo-diastolic (cea 200/100 mm Hg), uneori cu cefalee, grea , vertij i modific ri de fund de ochi;
- hipotensiune ortostatic determinat de tulbur rile de barorecep ie la excre ia potasic crescut cu bradicardie frecvent ;
- astenie muscular predominant diurn , miasteniform , cu jen la degluti ie, ptoz palpebral , imposibilitatea men inerii pozi iei capului;
- accese paretice paroxistice instalate brusc, predominant la membrele inferioare, cu evolu ie ascendent , diminuare sau abolire a reflexelor osteotendinoase, paralizii musculare, hipotonii asimetrice;
- hiperexcitabilitate neuro-muscular cu spasme musculare, acroparestezii, semne Chvostec i Trousseau, rareori tetanie generalizat , în special, la femei;
- polidipsie, poliurie mai frecvent nocturne, cu urina decolorat i de mic densitate. Restric ia de lichide este greu tolerat , iar administrarea hormonului antidiuretic este ineficient .

În hiperaldosteronismul congenital toate simptomele enumerate sunt mai severe i deseori asociate cu edeme.

### **Diagnosticul paraclinic**

- Doz rile f cute 3 zile consecutiv la un regim alimentar normosodat, iar administrarea diureticelor pun în eviden :
- hipokaliemie (sub 3 mEq/l), hiperkaliurie (peste 50 mEq/24 ore);
  - hipernatriemie moderat , rareori natriemie normal ;
  - Na/K seric crescut, iar în urin i saliv - sc zut;
  - alcaloz metabolic , hipomagneziemie, hipercloremie;
  - aldosteron, tetrahidroaldosteron (metabolit) în ser i urin cu valori crescute. Se recomand recoltarea dup un aport hipersodat de 1 g sare/zi - 4 zile, f r diuretice 2 s pt mâni, cu repaus în ajun de peste 6 ore;
  - renina plasmatic cu activitatea sc zur i nu cre te dup administrare de diuretice sau diet hiposodat ;
  - hiperglicemie provocat prin TTG sau manifest ;
  - izostenurie, proteinurie, alcaloz urinei crescut .

*Testul încercării cu sare* câte 6-7 g/zi, 4 zile, sau cu infuzie i.v. Soluție de NaCl de 0,9% în 4 ore nu scade aldosteronul în cazul aldosteromului; scade moderat în hiperplazia corticosuprarenalelor; scade evident la sintotici. Testul este contraindicat în cazul hipertensiunii arteriale severe.

*Testul la captopril* (inhibitor al enzimei de conversiune). După 2 ore de la administrarea a 25 mg de captopril nu se modifică nivelul aldosteronului în cazul aldosteromului; scade în hiperplazia corticosuprarenală și la sintotici.

*Testul la spironolactona*, câte 100 mg 4 ori/zi, 5 săptămâni normalizează kaliemia și tensiunea arterială.

*Investigații imagistice*: ultrasonografia, pneumosuprarenografia, scintigrafia cu iod-colesterol, CT, RMN confirmă prezența tumorii sau hiperplazia corticosuprarenalelor.

**Diagnosticul diferențial** se face cu următoarele afecțiuni:

*Hiperaldosteronismul secundar* condiționat de stimularea hipersecreției primare de reninangiotensină și secundar de aldosteron, supresibile prin administrare de Na și accentuat de dieta hiposodată, furosemid, captopril, contraceptive orale. Cauze pot fi ciroza cu ascită, insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială malignă, afectarea renală, tumori secretante de renină, intervenție chirurgicală, hiperplazie juxtaglomerulară, deshidratare inclusiv cu saluretice, hipovolemie, sarcină.

*Carcinomul glomerular*, caracterizat de modificări clinice și paraclinice ale hiperaldosteronismului primar foarte pronunțate.

*Sindromul Cushing* cu hipercorticism clinic, hipercortizolemie, activitate reninică scăzută.

*Rezistența periferică crescută la corticosteroizi* cu exces de cortizol, care posedă și efect mineralocorticoid.

*Sindromul adrenogenital* cu pseudohermafroditism, virilizare la fete și cu creștere și maturizare sexuală precoce la băieți, hipocortizolemie, hipertensiune arterială frenabilă la administrarea glucocorticoizilor.

## Tratamentul

### Obiective și metode de realizare

*Excluderea sursei de aldosteron* în cazul tumorii glomerulare constă în adrenalectomie subtotală sau totală în funcție de dimensiune, caracterul histologic, capacitatea invazivă. Obligatoriu se face și controlul suprarenalei contralaterale.

*În cazul evoluției maligne* a bolii, fără semne certe de tumoare, se înlețur suprarenala mai mare sau cea stângă, mai frecvent afectată, uneori și cu suprarenalectomie subtotală din partea contralaterală.

*În cazul hiperplaziei corticosuprarenale bilaterale*, necesitatea adrenalectomiei este tratată contradictoriu și, probabil, este argumentată în formele cele mai agresive, deoarece în cea 50% de cazuri se înregistrează hipertensiune arterială, hipoaldosteronism, hipocorticism sau recidive postoperatorii.

**Blocarea efectelor fiziologice ale aldosteronului** este recomandată în hiperplazia suprarenală bilaterală, adenoame neoperabile, pre- sau postoperator. Se recomandă alimentația bogată în potasiu și cu limitarea sodiului.

*Spironolactona* (verospiron, uracton, aldacton) - antialdosteronic steroidian sintetic la nivelul receptorului mineralocorticoid, câte 150 - 300 mg/zi preoperator și 100 - 200 mg/zi postoperator, timp îndelungat, sub controlul potasiului seric. Uneori pot apărea efecte adverse importante: gastrointestinale, confuzie, urticarie, antiandrogene (ginecomastie, impotență), alterarea spermatogenezei, dismenoree, macromastie).

*Amilorid-C* - inhibă transportul tubular distal, păstrând K. Fiind administrat câte 10-40 mg/zi, preîntâmpină hipoaldosteronismul postoperator printr-un mecanism de feedback cu activare de renin-angiotensină (la fel ca spironolactona).

*Captopril* (capoten, enalapril) - inhibitor al enzimei de conversiune a angiotensinei (bradikinaza), câte 50 - 200 mg/zi scade aldosteronul și tensiunea arterială în cazurile cu hiperplazie bilaterală.

*Nifedipin* (corinfar) - blocant al canalelor de Ca, câte 10-40 mg/zi.

*Cisplatina* (platinol) este recomandată în doze mari, mult timp, în formele maligne, dar are și multe efecte adverse: digestive, oto-, neuro-, hematotoxice.

*Dexametazona* sau *prednisolonul* sunt recomandate în formele de hiperplazie glucocorticoidă supresibilă. Tratamentul de probă se face timp de 3 - 4 săptămâni cu *dexametazona*, 1 - 2 mg/zi sau *cuprednisolon*, 5 mg 2 ori/zi, sub controlul semnelor clinice, tensiunii arteriale, concentrației serice de K și aldosteron.

## Feocromocitomul

**Feocromocitomul** este o tumoare derivat din celulele cromafine ale medulosuprarenalei, secretante de amine biogene și peptide, inclusiv catecolamine.

**Sinonime** - *feocromocitoblastom, cromafinom.*

*Paragangliom* - tumoare extrasuprarenal din creasta neurală .

*Ganglioneurom* (ganglioneuroblastom) - din celule ganglionare.

*Simpatoblastom* - din celule nervoase simpatice (simpatogonii).

*Neuroblastom* - din celulele nervoase numite simpatoblaste.

### Scurt istoric

1921 - *Pick* primul denumește feocromocitomul.

1922 - *Labbe, Tinel* și *Doumet* prezintă prima descriere clinică a feocromocitomului.

### Frecvență

0,1 - 1% din totalul hipertensivilor;

90% din cazuri sunt benigne;

10% - bilaterale și multiple;

10% - la copii, multiple, mai des la băieți;

90% - în suprarenale;

90% - unilateral, mai des pe dreapta.

### Etiologie

*Sporadic* - în cea 90% din cazuri, cu incidență maximă la 30 - 40 ani.

*Familial* - în cea 10% de cazuri cu transmitere autozomal-dominantă, mai frecvent bilateral, deseori fiind parte componentă a MEN 2A, 2B, a sindromului *Von Hippel-Lindau* (hemangioame neurale, retiniene, cerebeloase, chisturi viscerale, hipernefroză), a *bolii Reck/inghausen* ("eurofibromatoză cu 5 - 6 pete cafeauă lăptosă, cifoscolioză, deformări vertebrale).

### Anatomie patologică

*Feocromocitomul benign* este, de regulă, bine vascularizat, cu un diametru sub 5 cm, greutatea sub 100 g și cu creștere lentă.

*Feocromocitoamele maligne* deseori sunt mai mari, multiple, concrescute cu esuturile adiacente, inclusiv cu cel lipidic, cu creștere și infiltrare rapidă, metastazare limfogen-hematogen, polimorfism nuclear și celular evident.

### Fiziopatologie

Din punct de vedere fiziopatologic, feocromocitomul este expresia:

- excesului de catecolamine (noradrenalină sau/ și adrenalină sau/ și dopamină);
- excesului de hormoni peptidici și de produși tumorali necatecolaminici (deoarece celulele cromafine sunt parte componentă a sistemului APUD), VIP (vasoactiv intestinal peptid), substanțe și tahichinine, opoide, somatostatine, neuropeptid Y, endotelină, peptidul înrudit cu gena calcitoninei (CGRP), bombesin, gastrin, serotonină, histamină, melatonină, ACTH, TRH, calcitonină, insulină, renină, colecistochinină, enzimele de conversiune a angiotensinei, vasopresinei, GH-RH, parathormon, cromogronin A;
- compresiunii anatomice determinate de tumori sau de metastazele acestora.

Diversitatea factorilor patogeni enumeră și conturează simptomatologia clinică diversă și diagnosticarea dificilă a feocromocitomului.

### Tabloul clinic

Manifestările clinice ale feocromocitomului sunt consecința secreției intense de catecolamine și alte substanțe active la nivelul tumorii cu stimularea receptorilor adrenergici.

### Acuza

- cefalee (80 - 90%) intensă, pulsatilă, mai des frontală sau occipitală cu tulburări de vedere, amauroze trecătoare;
- transpirații (60 - 70%) abundente, generalizate, mai des în partea superioară a corpului în timpul crizelor cu vasoconstricție generalizată, scădere pierderii de căldură și de metabolism;
- palpitații cardiace (60 - 70%) percepute de pacient și în absența tahicardiei;
- scădere în greutate (50 - 70%) cu apetit scăzut, greață, vomă;
- iritabilitate, tremurături, anxietate, senzație de moarte iminentă (40%);
- dureri diverse (40%) precordiale, toracice, abdominale, lombare, musculare;
- alte acuzații (30%): dereglări de vedere, constipație, senzație de căldură, uneori în crize, dispnee, amoreli, micșunări frecvente cu diureză crescută, sete exagerată, vertij, spasme, "nod în gât", "zgomot în urechi", dureri articulare, hematurie.

### *Manifestări clinice obiective*

*Inspeția generală* deseori pune în evidență starea de subnutriție cu tegumente transpirate, subiri, reci, pale uneori marmorate cu acrocianoză, subfebrilitate, piloerecție.

*Faciesul* exprimă spaimă, uneori exoftalmie falsă cu hiperlacrimație, depresie, iritabilitate, tremor.

*Hipertensiunea arterială* permanentă este prezentă în peste 90% din cazuri de feocromocitom, este severă, rezistentă la terapia antihipertensivă convențională, uneori crește la administrarea de P-blocante și coboară la tratamentul cu α-blocante.

Feocromocitomul *cu secreție preponderentă de dopamină* deseori nu crește tensiunea arterială.

În cazurile *cu hipersecreție de adrenalină*, hipertensiunea arterială poate trece în hipotensiune arterială cu colaps (posibil din cauza hiperactivității P-adrenoreceptorilor cu vasodilatare), sau în hipotensiune ortostatică cu tahicardie (blocarea reflexelor simplice și scăderea volumului plasmatic circulant).

*La surplusul de noradrenalină*, hipertensiunea arterială poate fi mai stabilă, deseori cu bradicardie.

Meninerea îndelungată a hipertensiunii arteriale generează modificări severe oculare (angioscleroză), cerebrale (encefalopatie, ictus), renale (nefrocleroză, insuficiență renală), cardiace (aritmii, angină pectorală, infarct miocardic).

*Paroxismul catecolaminic* este manifest în peste 50% de cazuri de feocromocitom, cu frecvență diferită - o dată pe lună - 30 ori/zi, cu tendință de creștere o dată cu evoluția bolii, dar cu aceleași caracteristici.

*Factorii provocatori de paroxism* sunt: palpatarea tumorii, inclusiv a celei tiroidiene din MEN, stres, efort psihic și fizic, uneori minim (schimbarea bruscă de postură, act sexual, mică iune, defecăție, strânut, tuse, hiperventilare), mirosurile, întrebuințarea ca cavalului, berei, alcoolului, angiografia, intubarea traheii, anestezia generală, nașterea, intervenția chirurgicală, administrarea de P-adrenoblocante, hidralazină, nicotină, morfina, antidepresante, metoclopramid, droperidol, derivați de fenotiazină, glucagon, ACTH, tiroliberină.

*Debutul* brusc, brutal, în plină sănătate aparentă sau pe fond de hipertensiune arterială.

*Prodromul crizei* este caracterizat prin tulburări psihice, iritabilitate, frică.

*Manifestările ale paroxismului* sunt palpitațiile cardiace, uneori aritmii-le, fibrilația, flutterul, rareori bradicardia, dispneea, răcirea și transpirarea mâinilor, picioarelor, paloarea feței (spasmul vascular periferic prin adrenoreceptori).

Creșterea evidentă a tensiunii arteriale este determinată de creșterea volumului sistolic și spasmul vascular prin p-adrenostimulare.

Febra și "valurile de căldură" cu transpirații sunt o urmărire a conservării de căldură și activizării metabolismului.

Cefaleea se instalează brusc, brutal, violent este pulsatilă, deseori însoțită de greață, vomă, tulburări de vedere, frică, agitație, dureri toracale, abdominale, parestezii, spasme, tremurături, pupile dilatate.

Hipotensiunea arterială până la colaps este semnalată, uneori, în ortostatism sau alte modificări posturale, pe fundalul hipertensiunii arteriale sau alternând una cu alta.

*Evoluția paroxismului* este rapidă, insidioasă, cu declin lent.

*Durata crizei* este de minute - ore, dar mai des cea 30 minute.

*Sfârșitul crizei* se manifestă prin senzație de epuizare, slăbiciune cu poliurie, congestie tegumentară, hipotensiune arterială (vasodilatație), bradicardie reflexă.

### **Formele clinice**

-*paroxistică* (adrenalsimpatică), cu crize catecolaminice;

-*permanentă*, cu evoluție identică hipertensiunii arteriale maligne și complicații;

-*abdominală*, cu colecistită, hepatocolecistite, dureri abdominale surde, uneori acute, spasme, constipații, greață, vomă;

-*asimptomatică*, cu feocromocitom depistat întâmplător la înțurarea unei tumori abdominale, sau la decedații în urma primei (și ultimii) crize catecolaminice sau din alte motive.

### **Particularități**

*La copii* se întâlnesc în cea 10% de cazuri, mai frecvent la vârsta de 10 - 14 ani și de preferință la băieți. Predomină formele ereditare, permanente, care mai târziu asociază paroxisme, uneori grave, cu pierdere de cunoștință, semne meningiale, spasme, "spumă din gură", mică iune involuntară, fenomenul Reino - pete violacee pe fundalul pielii palide, transpirație a mâinilor, articulațiilor, scăderea vederii (orbire), dureri abdominale.

*La gravide* evoluează sub masca toxicozei, preeclampsiei, toxemiei atipice cu crize din ce în ce mai frecvente. În timpul nașterii, manifestările clinice pot simula hemoragia, iar după naștere - rupturi de uter și embolie. Decesul mamei și al copilului poate surveni în timpul sarcinii, la naștere și după în 50% de cazuri ca urmare a compresiunii feocromocitomului, spasmului vaselor placentare. În primele luni de sarcină se recomandă avortul și înălțarea tumorii, iar în ultimele săptămâni - cezariană și blocante.

### **Complicații**

- *hipertensiv-vasculare*: retinopatie, nefropatie, hemoragii cerebrale, meningiene, encefalopatie hipertensivă, edem pulmonar acut cu hemoptizii, epistaxis;
- *cardiace*: cardiopatie catecolaminică, insuficiență cardiacă congestivă cu aritmii ventriculare, infarct;
- *hipotensiune arterială*, ocazional după criza hipertensivă cu traumatism;
- *locale*: hemoragie intratumorală, uneori cu anevrism disecant de aortă.

### **Diagnostic de laborator**

Catecolaminele (adrenalina, noradrenalina) și metaboliții lor metanefrina, normetanefrina, acidul vanilmandelic cresc în sânge, în urina de 24 ore, mai ales, în urina și serul din timpul crizei și din primele 3 ore după criză.

Completează diagnosticul: eritro-, leuco-, limfocitoză, eozinofilia, creșterea VSH-ului, glicemiei, acizilor grași liberi, colesterolului, metabolismului bazal.

Pentru a evita rezultatele eronate pozitive, se recomandă investigarea în condiții de lipsă a factorilor predispozanți spre crize, excluderea consumului de cafea, vanilie, banane, brânzeturi fermentate.

### **Probe dinamice**

- *de stimulare cu histamină*, i.v., 0,05 mg, sau *tiramină*, 1000 mcg, sau *glucagon*, 1 mg crește tensiunea arterială peste 3 min cu peste 50/30 mm Hg în cazul feocromocitomului, de aceea sunt recomandate la tensiune arterială sub 150/100 mm Hg;
- *de inhibiție cu tropafen sau phentolamin (regitin)* i.v., câte 5 mg scade tensiunea arterială cu peste 50/30 mm. Hg, de aceea se permite la o tensiune arterială peste 150/100 mm Hg.

### **Investigații instrumentale**

Sunt bine venite:

- ecografia, CT, RMN abdominale, adrenal-pelene, uneori toracice, confirmă prezența feocromocitomului și paragangliomului;
- pneumosuprarenografia, scintigrafia cu metaiodbenzilguanidin, arterio- și venografia, fiind mai invazive, pot provoca crize catecolaminice, de aceea sunt recomandate mai rar.

**Diagnosticul diferențial** se va face cu:

- hipertensiuni arteriale de orice genă;
- patologii ale sistemului nervos central: traumatism cranio-cerebral, ictus cerebral, hiperreflexie, sindrom diencefalic, encefalită, hipertensiune intracraniană, distonii vegetovasculare, cefalee, cancer;
- tumori suprarenale;
- hiper-, hipoglicemii;
- tireotoxicoză;
- afecțiuni psihice: psihoze, neuroze, stări afective etc.;
- menopauză și modificări neuro-vegetative;
- medicamente administrate: P-adrenoblocante, atropin, alcool, narcotice.

### **Tratamentul**

#### **Obiective și metode de realizare**

- excluderea sursei de catecolamine (a tumorii), metoda cea mai sigură;
- echilibrarea tensiunii arteriale.

#### **Tratamentul crizei hipertensive include:**

- *regim strict la pat în poziție semi-erând* cu capul ridicat;
- *blocajul a-adrenoreceptorilor* cu *phentolamin (regitin)*, *tropafen*, *prozazin*, 5 - 10 mg i.v., repetate fiecare 5 - 10 min, până la 15 mg. *Nitroprusidde Na (Nipridej)*, 100 mg în sol. glucoză de 5% - 500 ml i.v., lent;
- *blocajul 3-adrenoreceptorilor* permis doar după blocarea a-adrenoreceptorilor (în caz contrar pot determina creșterea paradoxală a tensiunii arteriale cu complicații). Se administrează *propranolol* sau analogi 60 - 120 mg/zi în 3 - 4 prize, *metoprolol* la tahicardie, aritmie, angină pectorală, hipersudorație;
- *cuparea sintezei de catecolamine* cu *dopegyt*, 250 mg, 3 - 4 ori/zi, *a-metil-paratirozin*, 1 - 3 g/zi (inhibă transportul tirozinei în DOPA), *metirozin*;

- *blocajul canalului de Ca* cu *nifedipin* (*corinfar, phenihydin*), 20 - 60 mg/zi pe o durată mare de timp.
- *tratamentul adjuvant* poate include *soluție de lidocaină, digitalice, analgezice, diuretice, antidiabetice, perfuzii lichidiene, adrenergice* (la supra-doza).
- *tratamentul hipertensiunii arteriale permanente* include aceleași medicamente, dar în doze relativ mai mici.

În cazul terapiei intensive ineficiente a hipertensiunii arteriale timp de peste 4 ore, unii autori recomandă intervenție chirurgicală, deoarece apare pericolul instalării hemodinamicii neregulate.

**Tratamentul chirurgical** include ablația chirurgicală a tumorii sau adrenalectomie care este mult mai riscantă decât în alte tumori suprarenale din cauza posibilei provocări a crizei hipertensive grave.

Bolnavul se spitalizează cu 1 - 2 săptămâni înainte de ziua intervenției și primește tratament medicamentos în doze care vor stabiliza tensiunea arterială la nivel normal. Se interzice blocada completă a a-adrenoreceptorilor, deoarece chirurgia poate fi lipsită de posibilitatea de a găsi tumoarea după reacția tensiunii arteriale la palpare.

Înainte de intervenție, se administrează tranchilizante și miorelaxante (*diazepam, fentolam, secobarbital, petidin*). Pentru narcotizare se preferă *isofluran*, care diminuează catecolaminele circulante, mai rar *enfluran sau halotan*.

Abordarea mai comodă a suprarenalelor este cea lombar -extraperitoneală, cu rezecția coastelor XI, XII și a sinusului pleural, dar va fi utilizată doar în cazurile de garanție a sediului unilateral suprarenal al tumorii. În restul cazurilor, se va prefera laparotomia cu abordare abdominală largă, ce permite explorarea eficientă și sigură, confirmarea sau excluderea existenței feocromocitomului bilateral, multiplu, ectopic, la palparea atentă a lanțurilor simplice paraaortale, a zonei supravezicale etc. Se va face monitorizarea tensiunii arteriale, EKG, temperaturii etc. Este recomandat manipularea cât mai redusă a tumorii, pentru a evita invadarea cu catecolamine. Se preferă adrenalectomia, pentru a evita recurențele. Hipertensiunea arterială se tratează atent cu a-adrenoblocante, i.e., perfuzie. Colapsul - cu soluții diluate de norepinefrin, fenilepinefrin, corticosteroizi. Hipovolemia - cu introducerea de sânge, lichide. Hipoglicemia - cu soluție de glucoză de 5%, perfuzie intravenoasă. În majoritatea cazurilor, după extirparea tumorii, tensiunea arterială scade până la

cea 90/60 mm Hg. Lipsa declinului de tensiune arterială presupune esutul tumoral neînlăturat.

*La gravide*, tratamentul cu a-adrenoblocante se începe din ziua stabilirii diagnosticului. Din cauza riscului avortului spontan, se recomandă intervenție chirurgicală în primele 6 luni, după pregătire medicamentoasă - pe parcursul ultimelor 3 luni de sarcină, se înlețurătumora prin laparotomie și se face cezariană.

**Dispensarizarea** include evaluarea catecolaminelor și a metabolizilor externarea de după intervenția chirurgicală, la o tensiune arterială crescută și crize peste 1 - 3 luni, apoi anual în lipsa simptomelor de feocromocitom.

**Prognosticul** este favorabil pentru următorii 10 ani la 90% din bolnavii cu tumori benigne și la 40% din cei cu tumori maligne. În 75% de cazuri se normalizează tensiunea arterială. Restabilirea completă a capacității de muncă se înregistrează în cea 50% de cazuri.

## Prelegerea 10

### H1POSECRETIA SUPRARENAL

#### Boala Addison

Boala Addison este consecin a insuficien ei primare, globale a func iei corticosuprarenalelor în urma afect rii lor bilaterale.

**Sinonim** - insuficien corticosuprarenal cronic primar .

**Scurt istoric.** În 1949 *Tomas Addison* a comunicat despre primele 3 cazuri, iar în 1955 a publicat monografia cu descrierea a 11 cazuri.

**Frecven a** este mai crescut la vârsta de 40 - 60 ani.

#### Etiologia

- autoimun , în cea 70% de cazuri, deseori fiind asociat cu alte boli autoimune (diabet insulino-dependent, hipotiroidie, hipoparatiroidie, sindroame poliglandulare multiple tip I, II, sindrom Schmidt, gastrit autoimun , astm bron ic, alergoze, reumatism, lupus eritematos de sistem, vitiligo;
- tuberculoas , în cea 20% de cazuri, fibro-cazeoas secundar , deseori cu pleurezii în antecedente, mai frecvent la b rba i;
- iatrogen : medicamentoas , suprarenalectomie bilateral ;
- cauze rare: amiloidoz , hemoragii i metastaze adrenale, hemocromatoz , neurofibromatoz , criptococoz , SIDA, blastomicoz , hipoplazie adrenal congenital .

#### Anatomie patologic

*In cazurile cu afectare autoimun* , suprarenalele sunt normale sau mici, ca urmare a atrofiei autoimune bilaterale a corticosuprarenalelor.

*La afectarea tuberculoas* , suprarenalele se m resc în dimensiuni pe contul distrugerii i substitui ei bilaterale a cortico- i medulosuprarenalelor cu foliculi, cazeum i calcific ri tuberculoase.

#### Fiziopatologie

Disfunc iile ap rute sunt expresia triplului deficit de mineralocorticoizi, androgeni, dar, în special, de glucocorticoizi.

*Lipsa cortizolului determin :*

- sc derea rezervelor de glicogen hepatic i muscular cu hipoglicemie, sl biciune, depresie;

- sc derea sintezei de proteine cu predominarea catabolismului, sc derea imunit ii;
- lipoliz , sc derea colesterolului, cetoacidoz ;
- hipersecre ia continu de ACTH i MSH ce duce la melanogenez progresiv cu hiperpigmentarea tegumentelor i mucoaselor.

*Lipsa mineralocorticoizilor determin :*

- sc derea reabsorb iei de Na, Cl, ceea ce determin deshidratare extracelular i hiperhidratare intracelular , sl bire, colaps, edem cerebral, grea , vom ;
- reducerea elimin rii de K, urmat de hiperkaliemie cu astenie muscular etc.

*Lipsa androgenilor determin :*

- sc derea anabolismului proteic, predominând catabolismul (astenie);
- degradarea semnelor de sexualizare: pilozitatea axilo-pubian , mic orarea sânilor, uterului, ovarelor, deregl ri de menstrre, impoten etc.

#### Clasificarea

*In func ie de evolu ia clinic :*

- tipic i atipic (mineralocorticoid , apigmentar ).

*In func ie de gradul de manifestare:*

- *u oar* , cu semne clinice-paraclinice neînsemnate, tratament eficient cu diet ;
- *gravitate medie*, cu semne clinice i paraclinice evidente i efect terapeutic bun la administrarea dietei i glucocorticoizilor;
- *grav* , cu semne clinice i paraclinice grave, complica ii, cu efect terapeutic bun la administrarea dietei, glucocorticoizilor i mineralocorticoizilor.

#### Tabloul clinic

*Acuze:* oboseal , apetit sc zut, grea , vom , diaree sau, mai rar, constipa ii, pierdere în greutatea corporal , dureri musculare, abdominale, hiperpigmentarea pielii, sc derea potentei, abateri ale ciclului menstrual etc.

*Aspectul bolnavului.* *Tip constitu ional* astenic cu sc dere ponderal , facies suferind, vorbire i mi c ri lente (aspect de "om obosit").

*Pielea* sub ire, rece, uscat , cu elasticitate sc zut i aspect senil (prin deshidratare sever ), hiperpigmentat (cafenie, brun-închis sau gri-albăstr ) la început în zonele descoperite (fa , gât, mâini, antebra e, gambe), apoi pe regiunile normal pigmentate (areole mamare, mamelon, labii,

regiunea perinean , linia alb , penis, scrot) i de fric ie fiziologic (interliniile palmare, plicile de flexiune ale palmei i degetelor pe fa a dorsal a mâinii, la nivelul articula iilor, coate, genunchi), pe locurile unde pielea se freac de îmbr c minte (guler, p l rie, centur , lenjerie), pe cicatricile postoperatorii i posttraumatice.

*Pete hiperpigmentate* în special pe fa i mâini, uneori cu vitiligo ("pete stropite"), care sugereaz etiologia autoimun a bolii.

*Unghiile* înconjurate cu halou brun, lunula pigmentat , stria ii intens colorate.

*Mucoasele* cavit ii bucale, limbii, buzelor, vaginului cu pete pigmentare violacee.

*P rul* devine mai întunecat la culoare cu încetinirea sau lipsa albirii, în special, pe cap, din cauza înc rc rii cu pigment melaninic.

*Masa corporal* scade evident din cauza catabolismului lipidic i proteic. Este mai pronun at în formele grave cu tuberculoz activ .

*Mu chii* prezint atrofie, crampe, crize de contractur muscular întinse, dureroase, uneori paralizie flasc , generate de modific ri metabolice i electrolitice.

*Tulbur ri respiratorii.* Predispozi ie spre instalarea bron itelor, pneumoniei, în special a tuberculozei cu procese cavitare, pleurezie, aderen e pleurale i/sau costo-diafragmale, din cauza imunit ii sc zute.

*Modific ri cardiovasculare.* Cordul mic "în pic tur ", zgomote cardiace surde. Hipotensiune arterial sistolo-diastolic constant , mai pronun at în ortostatism, în regiunea cervical , care genereaz ame eli, palpita ii, tulbur ri de vedere, de echilibru, le in, colaps. Pulsul mic, de amplitudine joas , frecvent sau rar.

*Tulbur ri digestive:* gastrite hipoacide, ulcere gastroduodenale, poft de sare sau alimente acide, grea , vom , diaree, uneori semne de pseudoabdomen acut.

*Tulbur ri renale:* scade filtra ia glomerular , oligurie.

*Modific ri neuropsihice:* apatie, sc derea ateniei, memoriei, puterii de concentrare, insomnie, hiperestezie olfactiv sau auditiv , uneori para- sau tetraplegie spastic sau flasc , convulsii, psihoze.

*Tulbur ri hipofizare.* În cazurile grave, în special dup suprarenalectomia bilateral , mult timp netratat , apare sindromul Nelson cu adenom corticotrop.

*Modific ri tiroidiene:* hipotiroidie autoimun din sindromul Schmidt cu frilozitate pronun at .

*Tulbur ri paratiroidiene:* hipoparatiroidism asociat cu hiposuprarenalism, ambele autoimune din sindromul poliglandular autoimun tip I.

*Modific ri gonadale:* indiferen a sexual , hipoplazia organelor genitale externe i interne cu insuficien ovarian i testicular primar , depila ie, dismenoree, întârzierea pubert ii i infantilism la copii.

#### **Diagnostic de laborator i instrumental:**

- cortizol i aldosteron seric sc zu i, iar ACTH crescut;
- 17-OHCS i 17-KS sc zu i în urina din 24 ore;
- scade nivelul seric de Na, Cl, glucoza, albumin , colesterol, eritrocite, limfocite;
- cresc valorile K seric, iar raportul Na/K scade sub 28;
- eozinofilie, cre te hematocritul din cauza hemoconcentra iei;
- cre te Na i scade K din urin ;
- EKG cu semne de modific ri electrolitice, hiperkaliemie: PQ alungit, QT scurtat, QRS de amplitudine redus , T îngust i ascu it;
- Proba de înc rcare cu ap (Robinson-Power-Kepler) denot sc derea diurezei dup ingerarea apei din cauza deshidrat rii extracelulare, hiperhidrat rii celulare i cre terii reabsorb iei apei prin excesul de ADH;
- Proba de stimulare cu ACTH (sinacten, cortrosin) 25 UA, i.v., lent în 5 ml solu ie de NaCl de 0,9%, peste 30 - 60 min la cei s n to i nivelul seric de cortizol i aldosteron cre te de 2 ori, iar în boala Addison - nu cre te.

Dup stimularea cu Depo-Sinacten, nivelurile 17-OHCS i 17-KS în urina colectat peste 3 zile nu cresc.

#### *Metode imagistice:*

- ecoscopia, CT, RMN pun în eviden suprarenale hipertrofice cu calcific ri în cazurile cu etiologie tuberculoas . în cazurile de etiologie autoimun , suprarenalele sunt hipotrofiate.

Radiografia craniului cu centrarea eii turce ti, CT, RMN depisteaz uneori adenom adrenocorticotrop secundar.

#### **Diagnosticul diferen ial** se va face cu:

- insuficien a corticosuprarenal secundar cu ACTH, cortizol i metaboli i sc zu i, depigmentare, cu deficit frecvent de FSH, LH, TSH,



hipogonadism, hipotiroidie, sindrom Schehan, Simmonds, granulomatoz , sarcoidoz , hipofizectomie;  
-hiperpigmenta ia constitu ional , gravidic , actinic , sindrom Nelson, sclerodermie, nefrit , acantosis nigricans, simptomul Albright-Mc Cune, porfirie, hemocromatoz , ciroz biliar , intoxica ie cu metale grele.

### Tratamentul

**Regimul igienic-dietetic** include evitarea efortului fizic i a expunerii la temperaturi sc zute sau ridicate. M rirea con inutului de sare în alimente, a aportului de proteine, glucoza, vitamine. Se va evita surplusul de potasiu, intoxica iile cu conserve fermentate, alcool.

### Obiective i metode de realizare

**în l turarea factorului etiologic:** a tuberculozei, alergozelor etc.(vezi etiologia).

**Corectarea deficitului hormonal** prin administrarea permanent de *prednisolon* 5-20 mg/zi sau analogi, iar la decompensare cu deshidratare, hipotensiune se va administra i *dezoxicorticosteroidacetat* (DOCA), 10 mg, i.m. sau *fiudrocortizon* 0,1 mg/zi, per os.

*In cazul crizei adisoniene*, dozele se cresc de câteva ori, administrându-se i.v. de 4 - 6 ori/zi, cu sc dere treptat .

**Rehidratarea** se face prin administrarea de DOCA i solu ie de NaCl de 0,9% sau hipertonică sub controlul ionogramei serice.

**în l turarea hipoglicemiei** cu perfuzii i.v. de *solu ie de glucoza* de 5%, iar în cazuri grave - de 20% sau 40% sub controlul glicemiei.

**Corectarea tulbur rilor electrolitice** prin administrarea solu iilor de NaCl, *calciu gluconat* ~ la hiperkaliemie etc.

**Profilaxia** include depistarea precoce i tratamentul eficace al bolilor asociate (tuberculoza, patologiile autoimune etc).

**Prognosticul** este favorabil sub tratament adecvat. Restabilirea complet a s n t ii este practic imposibil . Capacitatea de munc în majoritatea cazurilor este sc zut i se impun condi ii speciale de munc , f r efort fizic, psihic i f r intoxicare.

## Insuficien a corticosuprarenal acut

Insuficien a corticosuprarenal acut este o stare declan at în urma insuficien ei masive, brusc instalate a rezervelor corticosuprenale pe fond de stres.

### Etiologie

- insuficien a corticosuprarenal primar sau secundar netratat ;
- sindromul adrenogenital, în special, cu pierdere de sare;
- dup suprarenalectomia f r hormonosubstitu ie;
- corticoterapie îndelungat cu întrerupere brusc ;
- stres psihic, infec ios;
- traume i hemoragii suprarenale (interven ie chirurgical , hemoragii, tromboembolii, necroze);

**Factoripredispozan i:** efort fizic, psihic, ar i , frig, diuretice, intoxicare, infec ii.

**Patogenia** se bazeaz pe devierile de metabolism i de adaptare la stres i include modific rile caracteristice bolii Addison, dar mai grave: hiponatriemie, hiperkaliemie, deshidratare pronun at , inclusiv prin vom , diaree, sc derea tensiunii arteriale pân la colaps, hipotonie cardiovascular , sc derea ureei serice.

### Tabloul clinic

**Debutul.** Debutul se manifest în câteva ore-zile cu astenie, adinamie, melanodermie, hipotensiune arterial , grea , care cresc în intensitate.

**Tegumentele** - hiperpigmentate (la insuficien a corticosuprarenal primar cronic ), reci pe membre, deshidratate, transpirate, uneori cianotice cu pete ii, temperatura corpului uneori crescut .

**Mu chii** prezint crampe musculare, deseori dureri lombare.

**Modific ri cardiovasculare** - contrac ii cardiace atenuate, hipotensiune sever pân la colaps, puls rapid, filiform, slab, pericol de deces prin insuficien circulatorie acut .

**Tulbur ri digestive** - grea , vom , diaree, dureri epi-, hipogastrice de tip "abdomen acut", care duc la sc derea rapid a masei corporale.

**Modific ri renale** - oligurie i absen a setei.

**Tulbur ri neurosihice** - cefalee, fotofobie, convulsii, frisoane, tulbur ri de termoreglare cu hipo- sau hipertermie, anxietate, agita ie, agresivitate, confuzii, obnubilare, torpoare, prostrata ie.

*Simptome ale factorului etiologic* - hemoragii, febră, grea etc.

**Variantele evoluției clinice:**

- *cardiovascular*, cu hipotonie gravă, colaps vascular (mai frecvent în hemoragii);
- *abdominal*, cu grea, vomă, diaree, pseudoabdomen acut, etc;
- *neuropsihic*, cu iritabilitate, delir, halucinații, etc.

**Diagnostic de laborator:**

- hiponatriemie pronunțată;
- hiperkaliemie accentuată;
- raportul Na/K sub 20;
- hipoglicemie, uneori foarte pronunțată;
- cortizolul plasmatic evident scăzut;
- eozinofilie, limfocitoză, hematocrit crescut;
- creșterea ureei și azotul rezidual, acidoză.

**Tratamentul** necesită intervenții de urgență pentru a teptă rezultatele investigațiilor de laborator.

**Obiective și metode de realizare:**

- **înlturarea factorilor declanșatori:** oprirea hemoragiei, tratament antiinflamator cu antibiotice, cldur etc.
- **Corectarea colapsului și a deshidratării** prin perfuzii i.v. cu soluție de NaCl de 0,9%, de glucoză de 5% - 2 - 4 litri, DOCA (decosterone, mincortid, percotren), i.m., 10 mg.
- **Echilibrarea cortizolemiei** cu hemisuccinat de hidrocortizon, 100 mg, sau analogi (cortizol, prednisolon, dexametazon), i.v., bulus, apoi în perfuzie până la cea 600 mg/24 ore, cu scderea treptată a dozei cu cea 30% fiecare zi, în funcție de gradul de ameliorare, cu trecere la administrare i.m., apoi per os, ajungându-se în 5 - 7 zile la doza substitutivă bazală.
- **Corectarea tulburărilor electrolitice** se obține prin administrarea gluconatului de calciu de 10%, i.v., lent în cazul hiperkaliemiei etc.
- **Corectarea hipoglicemiei** cu soluție de glucoză de 5%, i.v., perfuzie, iar în hipoglicemiile profunde - soluție de glucoză de 40% sau 20%, i.v., bolus, 40 - 100 ml, administrarea corticosteroizilor, i.v.

**Profilaxia** presupune:

- excluderea factorilor etiologici și predispozanți;

- administrarea dozelor mici (de meninere) cu hidrocortizon, DOCA, tranchilizante înainte, în timpul și după intervenția chirurgicală vastă și îndelungată, cu monitorizarea atentă a bolnavului;
- tratament permanent și adecvat al insuficienței corticosuprarenale cronice.

**Prognosticul** este favorabil în caz de tratament prompt și adecvat, cu excepția hemoragiilor suprarenale, la care decesul se înregistrează în cea 50% de cazuri.

Restabilirea completă a sănătății și a capacității de muncă este practic imposibilă în majoritatea cazurilor, bolnavii rămânând invalizi dependenți corticohormonali pe tot restul vieții.

## Sindroamele adrenogenitale

Sindroamele adrenogenitale prezintă patologii determinate de modificări genetice, autozom-recesive în steroidogeneza corticosuprarenală cu afectarea sexualizării.

**Sinonim** - hiperplazie corticosuprarenală congenitală.

**Etiopatogenia generală:**

- modificări enzimatice în steroidogeneza;
- dereglarea sintezei de cortizol, uneori și de alți steroizi, posibil de la debutul funcției corticosuprarenale (10 săptămâni de gestație);
- creșterea sintezei de ACTH la un deficit de cortizol;
- hiperplazia corticosuprarenalelor și stimularea sintezei de steroizi cu metabolizării lor de către enzima deficitară;
- sporirea sintezei de steroizi pe căile care nu necesită enzima afectată.

Manifestările clinice ale sindroamelor adrenogenitale depind de enzima afectată, importanța deficitului enzimatic, produșii de sinteză și metabolizarea din lanțurile întregi și cei acumulați în amonte de blocul enzimatic, de sexul genetic și gonadic.

**Formele clinice**

**A. Forma grasoasă (lipoidă)**

**Etiopatogenia** este determinată de deficitul enzimatic 20,22 desmolază de pe cromozomul 15, cu blocarea celor 3 stadii de transformare a colesterolului în pregnenolon (vezi biosinteza corticosteroizilor) și a steroidogenezei în corticosuprarenale și gonade (nu se produce aldosteron, cortizol, androsteron și predecesorii lor).

*Diagnosticul* include sindromul de insuficiență corticosuprarenală totală, gravă, cu pierdere de sare, insuficiență glucocorticoidă și de sexualizare precoce a băieților. Copiii cu genotip masculin, de regulă, au fenotip feminin (pseudohermafroditism). Copiii cu genotip feminin au organe genitale externe și interne normal dezvoltate. Are loc hipertrofia glandelor suprarenalelor.

#### **B. Forma cu pierdere de sare**

*Etiopatogenia.* Deficitul de 3 $\beta$ -hidroxisteroid dehidrogenază de pe brațul scurt al cromozomului 1 (uneori și de 21-hidroxilază), blochează steroidogeneza pe toate 3 linii la nivelul transformărilor pregnenolon în progesteron, 17-OH pregnenolon în 17-OH progesteron, DHEA în androstendion, cu acumulare în surplus a DHEAS și cu insuficiență de mineralocorticoizi, cortizol, androstendion și testosteron.

*Diagnosticul* include sindromul de pierdere de sare, virilizare la fete (pseudohermafroditism), absența virilizării cu pseudohermafroditism la băieți. La nou-născuții - hipospadiu, criptorhism (fermentopatii în testicule). Rareori sunt prezente forme atipice cu adrenarhe precoce, dereglări menstruale, hirsutism, acnee, sterilitate.

*Evoluția bolii* este gravă cu multe decese în primii ani de viață.

#### **C. Forma hipertonică, apubertară**

*Etiopatogenia.* Deficitul de 17 $\alpha$ -hidroxilază de pe cromozomul 10 exclude transformările pregnenolon în 17-OH, pregnenolon în DHEA și progesteron în 17-OH, progesteron în androstendion, urmate de insuficiența de corticosteroizi, androgeni și surplus de corticosteron și DOC.

Sunt descrise circa 200 cazuri, rareori se asociază cu deficit de 20-liază.

*Diagnosticul.* Băieții au aspect genital feminin sau intersexual, pseudohermafroditism masculin (vagin, criptorhidie etc). Fetele se nasc cu genitalii normale. Pubertatea nu se produce la ambele sexe, de aceea majoritatea bolnavilor se prezintă fenotipic ca femei fără semne de maturizare sexuală, cu amenoree primară. Tensiunea arterială va crește, fiind însoțită de hipokaliemie și alcaloză.

#### **D. Forma virilizantă pură**

*Etiopatogenia.* Din cauza deficitului parțial de 21-hidroxilază de pe cromozomul 6, are loc blocarea transformării progesteron în DOC și 17-OH, progesteron în deoxicortizol.

Sinteza insuficientă de cortizol crește nivelul de ACTH, provoacă hiperplazia corticosuprarenalelor și hipersecreție de androgeni cu virilizare.

Sinteza insuficientă de aldosteron condiționează sindromul pierderii de sare.

*Diagnosticul.* Este cea mai ușoară formă și cea mai frecvent întâlnită (cea 70%) din formele clinice ale sindroamelor adrenogenitale.

*La fete se înregistrează* pseudohermafroditism feminin cu clitoris peniform, labiile cu aspect scrotal, sinus urogenital, uter și vagin rudimentare. Ulterior amenoree, dismenoree, sterilitate, tip constituțional, pilozitate și voce de tip masculin.

*La băieți* sunt prezente perturbări cu caractere izosexuale: stabilirea precoce a caracterelor sexuale secundare, uneori cu criptorhidie, testicule mici, malignizarea lor, sterilitate. Devreme se închid zonele de creștere a oaselor, talia rămânând joasă.

#### **E. Forma cu virilizare și pierdere de sare**

*Etiopatogenia.* Se înregistrează la insuficiența totală de 21-hidroxilază, fiind blocat evident și sinteza de aldosteron.

*Frecvența* deficitului parțial de 21-hidroxilază formă clasică este de 1 : 10000, iar la eschimozi din Alasca 1 : 250; forme non clasice, uneori - 1 : 1000, iar la unii evrei (Askenatzy, italice) 1 : 40.

*Diagnosticul.* Este o formă severă cu virilizare prenatală a fetelor, sindrom de pierdere de sare, semne tipice de insuficiență suprarenală severă (deshidratare, hiponatriemie, hiperkaliemie, acidoză).

#### **F. Forma hipertonică**

*Etiopatogenia.* La deficit de 11 $\beta$ -hidroxilază de pe cromozomul 8 are loc blocarea transformărilor 11-dezoxicorticosteron în corticosteron și 11-dezoxicortizol în cortizol cu exces de 11-dezoxicorticosteron (mineralocorticoid activ), 11-dezoxicortizol și androgeni.

*Frecvența:* 5 - 10% din sindroamele adrenogenitale, mai des la evreii din nordul Africii (1 : 100000 de nou-născuți).

*Diagnosticul* - virilizare pre- și postnatală, hipertensiune arterială (reținerea de Na lichid, cu creșterea volumului seric circulant). Deseori hipopotasemie.

*Tratamentul* cu corticoizi administrat adecvat, precoce, deseori poate restabili dezvoltarea fizică, sexuală, fertilitatea, normalizarea tensiunii arteriale.

### Diagnosticul de laborator al sindroamelor adrenogenitale

- La nou-născuții cu organe genitale ambigue se determină cromatina sexuală și cariotipul.
- 17-KS urinari, hormonii și metaboliții lor din "amonte" deficitului enzimatic cresc și pot preciza forma etiopatogenică și clinică a bolii (de ex. 11-DOC pentru deficitul de lip — hidroxilază).
- Scade nivelul hormonilor și a metaboliților din "aval".
- Ionograma cu dozările de Na, K seric confirmă modificările steroidogenezei pe linia mineralocorticoizilor.
- Uneori se înregistrează hipoglicemie.
- Proba de inhibiție cu dexametazon scade excreția de 17-KS cu peste 50% comparativ cu valoarea inițială ridicată, minimalizând și tabloul clinic.
- Metodele imagistice confirmă hiperplazia suprarenalelor, tumoarea suprarenală dobândită, hipoplazia aparatului genital, închiderea precoce a cartilajelor de creștere.
- Diagnosticul prenatal include determinarea HLA - BW47 - în forma cu pierdere de sare CYP 21B.

Investigarea în masă a nou-născuților include determinarea 17-OH hidroxiprogesteron într-o picătură de sânge din talpa copilului.

**Diagnosticul diferențial** se face cu bolile asociate cu hermafroditism, hirsutism, tulburări de pubertate:

- hermafroditism adevărat sau fals în caz de intersexualitate;
- hirsutism idiopatic (în majoritatea cazurilor);
- hirsutism din cauze ovariene: OPV, tumori androgeni-producătoare;
- hirsutism iatrogen: cu androgeni exogeni, steroizi anabolizanți;
- pubertate precoce masculină adevărată cu gonade mature pubertare;
- pseudopubertate masculină din tumorile testiculare;
- hipoaldosteronism medicamentos indus de terapia îndelungată cu heparin, indometacin, P-blocante, spironolacton, elipten, hioditan, metopiron.

### Tratamentul

#### Obiective și metode de realizare

**Blocarea sintezei crescute de androgeni** se obține prin administrarea de glucocorticoizi: *prednisolon*, 5-10 mg/zi sau *dexametazon*, 0,5-1,5

mg/zi doze minimale necesare. Unii autori recomandă tratamentul din săptămâna a 5-a de sarcină.

**Rehidratarea organismului** se realizează prin administrarea de mineralocorticoizi, în special administrați copiilor cu sindromul pierderii de sare: *soluție DOCA* de 0,5% - 1 sau 2 ml/zi, i.m. sau *fludrocortizon (florinef, cortinej)* per os, tablete a câte 0,1 sau 1 mg de 2-3 ori/zi, alimentație hipersalină.

**Stimularea dezvoltării semnelor de maturizare sexuală** din pubertate în cazul deficitului de hormoni gonadali se obține prin administrarea terapiei de substituție cu androgeni sau estrogeni.

**Corecția chirurgicală a tractului genital** se recomandă în primii ani de viață, la compensarea bolii, după terapia cu glucocorticoizi timp de peste un an. Se face mascarea clitorisului, plastia de vagin la fetele cu un orificiu perineal.

#### Dispensarizarea

Pentru a menține starea relativ bună și nu în ultimul rând, este nevoie de administrarea terapiei cu glucocorticoizi pe viață, periodic și alte medicații, dirijate de endocrinolog.

De 2-4 ori/an se va consulta ginecologul, urologul, se va determina excreția cu urina a 17-KS, 17-OH progesteron și alte investigații la necesitate.

## Prelegerea 11

### DIABETUL ZAHARAT (1)

Hormonii pancreasului endocrin.

Reglarea hormonal a metabolismului

#### 11.1. Pancreasul endocrin, hormonii pancreasului și rolul lor în reglarea metabolismului glucidic

**Pancreasul** este un organ impar, situat retroperitoneal și care secret enzime digestive (partea exocrin) și diverși hormoni (partea endocrin). Partea endocrin a pancreasului este reprezentat prin insule descrise în 1869 de *Langerhans*. Insulele pancreatice (insulele Langerhans) sunt repartizate difuz în parenchimul exocrin al pancreasului, alcătuit din 1-1,5% din volumul total al acestuia și au în diametru 50-400 milimicroni (majoritatea insulelor au în diametru 200 milimicroni). În pancreasul omului matur pot fi depistate de la 170 mii până la 2 milioane de astfel de insule.

În embriogeneză, pancreasul se dezvoltă din două proeminențe ale duodenului: din una se formează capul, iar din a doua - corpul și coada. Formarea insulelor în pancreasul omului începe în a 10-a zi, iar la a 11-a zi în ele apare deja insulina, nivelul creșterii rămâne relativ stabil în perioada de la a 12-a până la a 14-a zi de gestație, apoi (zilele 14-20) crește. La a 11-a zi de dezvoltare se identifică de asemenea producerea de glucagon. Nivelul acestuia depășește de câteva zeci de ori nivelul insulinei.

Esuturile endocrine și exocrine ale pancreasului se dezvoltă din epiteliul pancreatic embrionar. Mecanismele, ce realizează diferențierea acestui esut în esut acinos și esut insular, nu sunt complet studiate. Din esutul mezenchimal a fost presupus un factor ce stimulează ADN, ARN și sinteza în epiteliul pancreatic al embrionului și care realizează, probabil, controlul asupra proliferării și diferențierii epiteliului pancreatic în esut acinos și celulele beta.

Se consideră că celulele endocrine se dezvoltă din canaliculele pancreasului de origine endodermală. Totodată, unii savanți sunt de părere că insulele pancreasului și celulele cromafine ale tractului gastrointestinal reprezintă produșii celulelor neuro-ectodermale ale crestei nervoase,

care în stadiile inițiale de dezvoltare au migrat în setul tubului intestinal.

-\$e  
%

Insulele pancreasului au o vascularizare capilar bogă, bogă în vase cu lumen mare și însoțite de celulele endoteliale. Printre fibrele nervoase depistate în insule sunt identificate atât elemente nervoase colinergice, cât și adrenergice. Activitatea sistemului nervos simpatic deprimă secreția insulinei, iar activitatea sistemului nervos parasimpatic o sporește.

Celulele insulare conțin granule secretorii, înconjurate de membrane. Comparativ cu mitocondriile celulelor acinoase, mitocondriile celulelor insulare sunt relativ mai mici. Complexul Golgi este situat lângă nucleu, iar rețeaua endoplasmatică granulară și polizomii sunt dispersați în toată citoplasmă. Sunt prezenți relativ puțini lizozomi, fiind clar determinat sistemul microtubular-microvilliar, de mare importanță în procesele de eliminare a hormonului din celule.

Insulele Langerhans sunt reprezentate prin celulele de tip  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$ , G, E, F. Celulele  $\alpha$  constituie 20-25% din componența celulară a insulelor și prezintă locul de formare a glucagonului. La om și la cobai ele sunt situate aproape uniform pe toată suprafața insulei. Predomină în celulele-beta (75-80%), în care se sintetizează și se depozitează insulina. Aceste celule conțin granule dreptunghiulare cu o matrice cristalină înconjurată de un material amorf.

Celulele delta reprezintă locul de formare a somatostatinei. La microscopia electronică a pancreasului uman, în ele se depistază granule secretorii mari rotunjite, care se deosebesc de granulele celulelor  $\alpha$  și  $\beta$ .

La microscopia electronică se determină specia celulelor delta, care conțin granule de dimensiuni mai mici, numite celulele G. Se consideră că ele reprezintă sediul de formare a gastrinei. Mulți autori au descris celule G identificate cu ajutorul microscopului electronic. Acestea nu conțin granule secretorii, în citoplasmă lor fiind prezenți reticulul endoplasmatic și mitocondriile. Se presupune că celulele-G sunt cambiale și servesc ca sursă pentru formarea celorlalte celule insulare.

Celulele E conțin granule relativ mari, de formă variabilă. Fiind cercetate cu ajutorul microscopiei electronice, ele pot fi deosebite clar de granulele secretorii ale celulelor  $\alpha$ ,  $\beta$  și delta,

Celulele F sau celulele PP conțin granule de dimensiuni mai mici decât granulele  $\alpha$ ,  $\beta$  și delta. Aceste celule se localizează în partea periferică a in-

sulelor Langerhans, fiind identificate și printre celulele exocrine și epiteliale ale dutelor pancreasului.

**Insulina.** În 1921 *Banting* și *Best* au preparat din pancreasul de câine un extract ce combattea hiperglicemia și glucozuria. Peste un an au fost obținute preparate comerciale de insulină, utilizate la tratarea bolnavilor de diabet. În anul 1921 acțiunea insulinei a fost descrisă de *P. ulescu*. Structura chimică a insulinei a fost descifrată în 1953 de *Sânger* și colaboratorii săi.

Insulina reprezintă o polipeptidă constituită din două lanțuri, care includ 51 de aminoacizi. Lanțul A conține 21 de aminoacizi, lanțul B - 30. Ambele lanțuri conțin punți disulfidice între radicalii de cisteină în pozițiile B7 și A7, B19 și A20. Lanțul A mai include o punte disulfidică care leagă radicalii de cisteină în pozițiile A6-11.

Consecutivitatea aminoacizilor în molecula insulinei a fost studiată la peste 25 de specii de animale. Insulina umană și insulina porcine sunt cea mai apropiată componență aminoacidică, deosebindu-se numai printr-un aminoacid în poziția B<sub>30</sub>: în insulina umană aici este situat treonina, iar în cea porcine - alanina. Diverse varietăți de insulină se deosebesc nu numai prin componența aminoacidică, dar și prin spirala alfa, care determină structura secundară a hormonului. Mai complexă este structura terțiară, care formează segmente (centre) responsabile de activitatea biologică și proprietățile antigenice ale hormonului. Structura internă a moleculei de insulină are mare importanță în interacțiunea ei cu receptorul și în manifestarea acțiunii biologice. Cercetările cu ajutorul razelor Roentgen au relevat că unitatea hexameră a zinc-insulinei cristaline constă din trei dimeri. Dimerii insulinei sunt legați în cristale prin punți de hidrogen în pozițiile B<sub>24</sub> și B<sub>26</sub> ale grupelor peptidice.

În soluție, molecula de insulină trece ușor în stare de agregare, care depinde de temperatură, pH și conținutul de zinc. Insulina cristalină conține, de regulă, 0,3—0,6% zinc. Masa moleculară a insulinei alcătuită este aproximativ 6000, la o valoare alcalină a pH-ului, și aproximativ 12 000 la o valoare acidă a acestuia. În caz de creștere a conținutului de zinc, apar forme agregate cu masa moleculară de la 50 000 până la 300 000.

*Steiner* și coaut. (1967-1969) au demonstrat că în procesul de biosinteză se formează mai întâi molecula proinsulinei, de la care se desprinde apoi molecula de insulină și de peptidă C. Sinteza proinsulinei are loc în ribozomii rețelei endoplasmice ordinare. Studiile recente au arătat că inițial se formează preproinsulina, care în microzomi se transformă foarte repede

în proinsulină, transportată din cisterne în complexul Golgi. Perioada de la inițierea sintezei insulinei până la trecerea ei în complexul Golgi alcătuită este de circa 20 min. În complexul Golgi are loc convertirea proinsulinei în insulină. Reacția este dependentă de energie, iar pentru realizarea ei sunt necesare 30-60 min. Se consideră că insulină se formează din proinsulină nu numai în complexul Golgi, dar și în granulele secretorii nou-formate, sau în «progranule», care părăsesc complexul Golgi și se plasează în citoplasmul celular. În aceste granule, procesul de formare a insulinei din proinsulină se realizează pe parcursul mai multor ore.

Convertirea proinsulinei în insulină se realizează cu participarea a două tipuri de enzime proteolitice: a enzimei analogice cu tripsina și a carboxipeptidazei B. Ultima este necesară pentru scindarea fragmentului C-terminal, care rezultă din forma intermediară a proinsulinei - intermediata I, în care peptida C este desprinsă de grupa terminală a lanțului A. Există și o altă formă a proinsulinei - intermediata II, în care peptida C este desprinsă de terminalul C al lanțului B. Astfel, granulele pe lângă insulină și peptida C (94%), conțin de asemenea proinsulină, intermediată (circa 6%) și ioni de zinc.

Pe măsura biosintezei insulinei, în celulele pancreatice se formează progranule, sau vacuole condensatoare, care se deosebesc de granulele mature după duritate. Odată cu maturizarea, duritatea granulei crește, în special în centrul ei, unde insulină, formată din proinsulină, se cristalizează cu participarea zincului. Peptida C eliberată rămâne în spațiul ce înconjoară cristalele de insulină. Rolul zincului în formarea granulelor încă nu este clar. Cu toate acestea s-a stabilit că majoritatea zincului ce se conține în insulele pancreasului se găsește în granule, și după cum s-a menționat mai sus, se eliberează în perioada secreției insulinei. Secreția insulinei se realizează prin emiocitoză: migrarea granulelor spre membranele celulelor pancreatice, contopirea granulelor cu membrana celulară, dizolvarea membranei în locul de contact, în sfârșit, extruzia emiocitotică a granulei - excavarea conținutului granular în exterior. Acest proces de transportare a granulelor spre membrana celulară se realizează prin sistemul microtubular-vilos. Microtubulii se formează prin polimerizarea subunităților proteice (tubuline) și în multe tipuri de celule canaliculare polimerizate se află în echilibru dinamic cu polul subunităților lor. AMPc și ionii de calciu, care influențează secreția insulinei, modifică echilibrul între subunitățile și microtubulii în direcția poli-

merizării microcanaliculelor. Nu este exclusă această influență a AMPc asupra sistemului microcanicular se realizează prin fosforilarea proteinelor microcaniculare. Microcanaliculele sunt capabile de a se contracta și a se relaxa deplasând granulele spre membrana plasmatică.

Microvilozitățile (microfilamentele), fiind parte componentă a sistemului microtubular-vilos, sunt localizate la periferia celulei și contactează direct cu membrana plasmatică. Când granula, care conține insulina, se apropie de membrană, microvilozitățile par să o acopere, conducând-o spre membrana celulară unde realizează procesele de contopire și dizolvare a membranei în punctul de contact, favorizând astfel procesul de extruzie - descărcarea granulei, evacuarea conținutului acesteia în exterior. Ca urmare a schimbării proprietăților fizice ale mediului, are loc desprinderea zincului, insulina cristalină devenind solubilă.

Funcția celulelor P constă în menținerea homeostazei energetice în organism, iar receptorii energetici ai acestor celule acceptă deviațiile minime ale concentrației în sânge ale moleculelor din care fac parte: glucoza, aminoacizii, corpii cetonici, acizii grași. Concentrațiile fiziologice ale d-glucozei, L-aminoacizilor, corpiilor cetonici și ale acizilor grași stimulează secreția insulinei, în timp ce metaboliții (lactatul, piruvatul, glicerina) nu o influențează. Vom menționa că acțiunea stimulatorie a corpiilor cetonici, acizilor grași și aminoacizilor se manifestă la un anumit nivel (substimulator) al glucozei, de aceea în acest context ar fi mai corect de a numi aceste substanțe stimulatori glucozodependenți ai secreției insulinei.

Astfel, nivelul glucozei în sânge reprezintă cel mai important factor de reglare a secreției insulinei. Însă mecanismul exact al acțiunii glucozei asupra secreției insulinei nu este cunoscut. În prezent se promovează două teorii. Conform primei, glucoza se leagă cu glucoreceptorul specific, situat pe membrana celulei p, formând complexul respectiv, care stimulează eliberarea insulinei nemijlocit sau prin intermediul «mesagerului secundar». S-a stabilit că transportarea glucozei prin membrana celulară este realizată de o proteină, a cărei structură încă nu este precizată. Conform celei de a doua teorii, stimularea secreției insulinei are loc în urma formării metaboliților glucozei în celulele beta, acumularea lor reprezintă «semnalul inițial» pentru secreția insulinei.

Paralel cu glucoreceptorii, pe membrana celulelor P există receptori la aminoacizi. Cuplarea aminoacizilor cu acești receptori se realizează prin

intermediul unui transportator, deocamdat neidentificat, care induce un mecanism de stimulare a secreției insulinei.

Glucoza, care pătrunde în sânge din tubul digestiv, favorizează o eliminare mult mai considerabilă a insulinei din celulele beta ale pancreasului și, firește, o creștere mai mare a nivelului insulinei în plasma sanguină, comparativ cu aceeași cantitate de glucoză administrată intravenos. Această diferență în eliberarea insulinei ca răspuns la o cantitate egală de glucoză se explică prin faptul că glucoza din tractul gastrointestinal stimulează secreția insulinei nu numai prin creșterea nivelului ei în sânge, dar și prin intermediul activității mecanismului ce include secreția unor hormoni ai tubului digestiv: gastrinei, secretinei, pancreoziminei, glucagonului, polipeptidei gastrice inhibitoare, peptidei insulinotrope glucozodependente.

Proteinele și aminoacizii, de asemenea, stimulează eliberarea insulinei. Dintre aminoacizi, o influență mai considerabilă asupra secreției insulinei exercită arginina și Uzina. Un rol important în controlul secreției insulinei revine și altor factori: sistemului nervos simpatic și parasimpatic, hormonului somatotrop, hormonilor corticosuprarenali, lactogenului placentar, estrogenilor etc.

Secreția insulinei ca răspuns la stimularea cu glucoza reprezintă o reacție bifazică, alcătuită din stadiul rapid, precoce, de eliberare a insulinei, numit prima fază a secreției (durată - 1-2 min), și faza a doua, care se caracterizează printr-o eliberare mai lentă (durată - până la 25-30 min).

Mecanismul de eliberare a insulinei reprezintă un sistem multicomponent, în care rolul principal aparține AMPc și ionilor de calciu. Activarea proceselor de eliberare a insulinei este însoțită de creșterea concentrației de calciu intercelular. Sub influența glucozei, sporește deplasarea calciului din lichidul extracelular în celulă. Se modifică viteza cuplării lui cu calmodulina și disocierea complexului calciu - calmodulină.

Prima fază de secreție a insulinei depinde de viteza penetrării calciului prin membrana celulei p. Totodată, calciul extracelular, peste 3-5 min după infuzia glucozei, se acumulează pe suprafața internă a membranei celulare, iar creșterea rapidă a concentrației intracelulare "inițială" prima fază de secreție a insulinei. Calciul intracelular situat în citosol și granule participă la menținerea reglării prolongate a eliberării insulinei, influențând astfel mai ales faza a doua de secreție. Paralel cu ionii de calciu, un mare rol în secreția insulinei îi revine AMPc, care activează enzimele (proteinkinaza și fosfoproteinfosfa-

taza), responsabile de formarea subunitilor sistemului microtubulomicrovi-  
lozic; în consecință, acest sistem devine sensibil la calciu și sub acțiunea lui se  
inițiază procesul de deplasare a granulelor spre membrana celulară.

Insulina secretată de pancreas este repartizată în organism nu numai în  
circulația sanguină periferică, dar și în limfă, bilă, urină. Perioada ei de în-  
jumătățire constituie 3-5 min.

Metabolismul insulinei are loc mai ales în ficat și rinichi. Astfel, în ficat  
sunt reținute circa 50% din insulina din vena portă. Aproximativ 40% sunt  
reținute de rinichi, unde are loc filtrarea ei în glomerule, iar în tubii contor și  
proximali insulina se reabsoarbe aproape complet și este metabolizată de  
enzimele proteolitice în citosolul celular al mai multor celule; aceste en-  
zime sunt deosebit de active în ficat, rinichi și pancreas. Un rol important  
în transformarea insulinei aparține glutatión-insulin-transhidrogenazei, care  
participă (predominant în ficat) la reducerea punților disulfidice, cu elibe-  
rarea lanțurilor A și B intacte și inactivarea biologică a hormonului.

Se tie că acțiunea biologică a hormonului, inclusiv a insulinei, depinde  
nu numai de viteza secreției lui de către glanda endocrină, de transportarea  
de la locul de secreție către organele și esuturile efectoare, dar și de capa-  
citatea acestuia de a se cupla cu receptorii celulei și de a stimula formarea  
proteinei specifice, ce asigură efectul biologic.

Receptorul insulinei reprezintă o glicoproteină din doi componenți  
polipeptidici, care includ subunitatea alfa, cu masa moleculară 135 000, și  
subunitatea beta, cu masa moleculară de circa 90 000. Subunitatea alfa este  
necesară pentru legarea insulinei. Procesul de cuplare induce fosforilarea  
subunităților beta ale receptorului propriu. După interacțiunea insulinei cu  
receptorul și formarea complexului insulinoreceptor are loc internalizarea  
(penetrarea în celulă) și deplasarea ulterioară sub formă de receptorosom  
spre aparatul lizozomal celular, unde insulina se distruge, iar receptorul se  
reîntoarce pe membrana plasmatică.

Se cunosc două tipuri de centre de legătură cu afinitate diferită la in-  
sulina. În afară de aceasta, între sectoarele receptoare există o interacțiune  
nemijlocită, pe măsură ce terțiul cuplării receptorilor la acest hormon scade  
așa-numita cooperativitate negativă. Afinitatea receptorilor este maximă în  
momentul când ei sunt liberi de legătură cu hormonul, apoi scade pe măsură  
ce terțiul cuplării receptorilor cu el. Acest fenomen de cooperativitate nega-  
tivă este propriu numai receptorilor insulinici și se induce de însăși insulina.

Micșorarea numărului de receptori și a capacității lor de interacțiune  
cu insulina se observă în unele forme de diabet zaharat. Astfel, în diabetul  
asociat cu obezitate, de asemenea la bolnavii cu diabet nonobez, dar cu  
concentrația insulinei în sânge crescută, s-a evidențiat diminuarea numărului  
de locuri receptoare. Numărul receptorilor insulinici este scăzut și în caz de  
insulinom, acromegalie și obezitate. În diabetul zaharat cu nivel scăzut de  
insulina în sânge se observă creșterea densității receptorilor insulinei. A fost  
evidențiat și o formă de diabet zaharat asociat cu distrofie pigmentopapilară  
a pielii (*acantosis nigricans*), dezvoltarea căreia este cauzată de formarea de  
anticorpi pentru receptorii insulinici. Acești anticorpi inhibă cuplarea insuli-  
nei: în unele cazuri, ca urmare a reducerii numărului de receptori, în altelea  
datorită micșorării afinității receptorilor față de insulina. Interacțiunea recep-  
torilor cu autoanticorpii este mult mai dură decât legătura cu insulina, ceea  
ce determină o rezistență insulinică pronunțată.

În cetoacidoza diabetică, cuplarea insulinei scade cu mai mult de 50%  
din conținutul micșorării afinității față de ea a receptorilor insulinici.

Nivelul crescut al hormonului somatotrop în serul sanguin în acrome-  
galie determină hiperinsulinemia, care, la rândul său, ca urmare a reglării  
inverse, duce la reducerea densității receptorilor și, în consecință, la scăde-  
rea asocierii insulinei cu receptorii.

Hipercorticismul experimental, de asemenea, este însoțit de diminuarea  
cuplării insulinei cu receptorii și specifici ca urmare a micșorării afinității  
receptorilor la insulina.

La bolnavii ce suferă de insulinom, paralel cu reducerea numărului recep-  
torilor (reglarea inversă) se observă creșterea afinității pentru insulina.  
Ea se evidențiază la bolnavii cu comă hipoglicemică frecventă, care apar  
după 2—6 ore de înaniție. Totodată, la bolnavii ce suportă proba de înaniție  
timp de 24 ore și mai mult, și în caz de absență a hipoglicemiilor frecvente,  
afinitatea receptorilor pentru insulina este normală. Aceste date relevă că  
patologia la nivelul interacțiunii insulinoreceptoare poate condiționa dez-  
voltarea insulinorezistenței, și invers, creșterea nivelului insulinei în serul  
sanguin poate induce defectul structurilor receptorii.

**Glucagonul.** După obținerea preparatelor comerciale de insulina s-a  
stabilit că în extractele pancreatice se conține un factor ce induce hipog-  
licemia — glucagonul. Acesta reprezintă o polipeptidă alcătuită din 29  
de aminoacizi. Sectorul N-terminal al moleculei de glucagon este mai



pu în mobil, ceea ce explică absența aproape complet în el a modificărilor conformative. Peptida N-terminală și partea centrală a moleculei de glucagon sunt responsabile de cuplarea acestuia cu receptorul și de activizarea adenilatciclazei.

Prin numeroase cercetări s-a stabilit că în procesul de biosinteză se formează mai întâi proglucagonul, de la molecula c-ruia, intracelular, sub acțiunea proteazelor, se desprinde molecula de glucagon. Masa moleculară a proglucagonului alcătuiește de la 8200 până la 12 000. Predecesorii glucagonului, posedând o masă moleculară diferită, reprezintă ca atare diverse, după mărime, sectoare ale moleculei de proglucagon, formate pe mărimea scurtă a sectorului N-terminal. Toate formele intermediare sunt biologic inactivă, cu excepția glucagonului cu masa moleculară 3485.

Există date precum că proprietățile lipolitice ale glucagonului sunt determinate de sectorul lanțului său polipeptidic, care include aminoacizii 19—23, iar proprietățile glicogenolitice — de aminoacizii 24—29.

Glucagonul secretat de celulele alfa ale insulelor Langerhans nimerește mai întâi în spațiul intracelular, iar apoi, cu fluxul sanguin, prin vena port, în ficat. Nu este exclusă posibilitatea transportării glucagonului în organism în stare conjugată cu globulinele. Prin aceasta, în particular, se explică datele ce relevă că perioada de înjumătățire a glucagonului din plasma sanguină constituie de la 3 până la 16 min. Formele libere de glucagon metabolizează și sunt înlăturate rapid din sânge, pe când glucagonul cuplat cu peptidele plasmatică se metabolizează mai lent. Concentrația glucagonului în vena port constituie de la 300 până la 4500 pg/ml, pe când în sângele periferic — până la 90 pg/ml, iar în urma infuziei argininei sau pancreoziminei crește până la 1200 pg/ml.

Receptorii la glucagon izolați din membranele plasmatică ale ficatului de obolan fac parte din glicolipoproteide (masă moleculară circa 190 000) și sunt alcătuiți din câteva subunități (masă moleculară circa 25000). Capacitatea receptorilor de a interacționa cu hormonul nu este constantă și depinde de mai mulți factori. Cuplarea glucagonului cu receptorii scade în hiperglucagonemie, determinată de înanișe de lungă durată, de insuficiența insulinică și de administrarea exogenă a glucagonului. Inș, indiferent de această reglare inversă, procesul de activare a adenilatciclazei sub influența glucagonului nu se schimbă. Această stare se explică prin faptul că receptorii rmași capătă o înaltă capacitate de legare cu hormonul.

Principala acțiune glicogenolitică a glucagonului se realizează în ficat, unde glucagonul se cuplează cu receptorii hepatocitelor și activează adenilatciclaza, care transformă ATP în AMPc. Apoi se activează proteinkinaza AMPc-dependentă, care stimulează fosforilarea chinazei. Ultima convertite glicogenfosforilaza inactivă în forma ei activă, sub acțiunea creia se intensifică glicogenoliza. Paralel cu aceasta, proteinkinaza inactivează glicogensintetaza, ceea ce frânează sinteza glicogenului.

Districă glucagonului are loc în ficat și rinichi. După unele date, sistemul enzimatic care scindează glucagonul, se deosebește de glutathion-insulin-transhidrogenază, iar după altele, proteaza insulinospecifică participă atât la inactivarea insulinei, cât și a glucagonului. Circa 0,5 mg/24 ore din glucagonul secretat de celulele alfa se elimină cu bila.

În ultimii ani s-a stabilit că glucagonul se formează nu numai în pancreas, dar și în celule localizate în tubul digestiv. Astfel, deosebim glucagon pancreatic și glucagonul tractului gastrointestinal și imunoreactivitatea glucagon-asemănătoare, care posedă proprietăți și masă moleculară diferită. Imunoreactivitatea glucagon-asemănătoare posedă unele efecte lipolitice și glicogenolitice, stimulează eliberarea insulinei, formează complexe cu receptorii insuliniici. Peptida identificată din acest extract a fost numită *gligentina*. Ea este alcătuită din 100 de aminoacizi și are masă moleculară 11625. Preparatele purificate de gligentina nu posedă activitate biologică. Se consideră că gligentina participă la procesul de biosinteză a glucagonului în celulele alfa ale pancreasului și a proteinelor celulelor intestinale ce posedă imunoreactivitate glucagon-asemănătoare (glucagon-like-activity (GLA)).

În regiunea fornixului stomacului au fost depistate mai multe fracții de glucagon imunoreactiv: glucagon cu masă moleculară 3500 — formă biologică activă, și glucagon cu masă moleculară 2000 și 9000, care corespund glucagonului biologic inactiv (proglucagon).

Glucagonul imunoreactiv de tip pancreatic este separat din intestinul subțire și din cel gros. Glandele salivare la animale și om conțin de asemenea glucagon imunoreactiv, cu masă moleculară 29 000—70 000, activitatea hiperglicemică a c-ruia corespunde cu cea a glucagonului porcine și care se leagă specific cu receptorii la glucagon ai membranelor hepatice de obolan.

Glucagonul pancreatic are masă moleculară 3485, posedă activitate glicogenolitică de 100%, afinitate față de membranele plasmatică în valoare de 40~<sup>9</sup>. În cazul glucagonului gastrointestinal și imunoreactivității

glucagon-asem n toare, ace ti indici sunt egali respectiv cu: 3500 i 2900, 100% i 50%, 3-ia<sup>9</sup> i 5 IO<sup>8</sup>.

Dup cum s-a men ionat, glucagonul posed ac iune glicogenolitic i gluconeogenic . Sub acest aspect, rolul s u principal în organism const în reglarea form rii i ie irii glucozei din ficat cu scopul men inerii homeostazei glucozei în sânge pentru aprovizionarea adecvat a esuturilor SNC, care utilizeaz glucoza în calitate de material energetic. Celulele alfa, ca i celulele beta, sunt sensibile la schimb rile minime ale nivelului de glucoza în sânge i în spa iul extracelular: în func ie de aceasta se schimb viteza secre iei insulinei i a glucagonului.

A adar, nivelul glucozei în sânge se men ine, în fond, prin secre ia insulinei i a glucagonului. în perioada de inani ie sau de restric ie a glucidelor, deja peste 40<sup>18</sup> ore con inutul glucagonului în sânge cre te cu 50-100% comparativ cu concentra ia lui pe nemâncate. Aceste schimb ri în secre ia de glucagon sunt înso ite de mic orarea concentra iei de insulina în sânge, de aceea corela ia nivelurilor de insulina i glucagon scade pân la 0,4 (în condi ii normale constituie 3,0). Majorarea producerii de glucagon conduce la sporirea glicogenolizei i gluconeogenezei i mic orarea rezervelor de glicogen. Hiposecre ia insulinei stimuleaz lipoliza, iar hipersecre ia glucagonului este necesar pentru convertirea acizilor gra i liberi în corpi cetonici. In stare normal , cu func ionarea adecvat a celulelor alfa i beta, hipoglicemia nu apare chiar i în inani ia îndelungat .

Hiperglicemia mic oreaz secre ia de glucagon, îns mecanismul acestei ac iuni nu este înc stabilit. Se presupune c celulele alfa con in glucoreceptori specifici sensibili la schimbarea nivelului glucozei în sânge i care la cre terea lui mic oreaz formarea i secre ia glucagonului. Nu poate fi exclus i faptul c această sc dere a secre iei de glucagon la cre terea concentra iei de glucoza este mediat de formarea i eliminarea sport a insulinei ca r spus la hiperglicemie.

Administrarea sau perfuzia de aminoacizi de asemenea stimuleaz eliminarea glucagonului, pe când majorarea concentra iei acizilor gra i liberi în sânge mic oreaz nivelul de glucagon în plasm .

O influen deosebit asupra secre iei de glucagon exercit hormonii gastrointestinali. Astfel, gastrina, neurotensina i substan a P, bombezina, pancreozimin-colecistokinina, polipeptida gastric inhibitoare, polipeptida intestinal vasoactiv intensific producerea de glucagon, iar secretina inhib eliberarea lui.

în timpul stresului i activit ii fizice de lung durat , se observ cre terea secre iei de glucagon i diminuarea eliber rii insulinei.

Administrarea L-DOPA majoreaz nivelul glucozei, insulinei i glucagonului la oameni practic s n to i, posibil prin intermediul stimul rii receptorilor dopaminergici în hipotalamus sau al celulelor alfa i beta din insulele pancreatice, în timp ce serotonina inhib activitatea secretorie a celulelor alfa.

**Somatostatina.** Am expus deja caracteristica hormonului hipotalamic somatostatina i am descris mecanismul ei de ac iune. Somatostatina se produce i în celulele delta ale insulelor Langerhans. Aceste celule ocup o pozi ie intermediar între celulele alfa, situate la periferia insulei, i celulele beta, concentrate în partea central . Celulele delta exercit o func ie unic (numit paracrinic ): realizeaz ac iune local prin transmiterea hormonului nemijlocit de la o celul la alta. Cercet rile folosind microscopia electronic au eviden iat aceste pun i de leg tur între celule, care permit hormonilor cu masa molecular mai mic de 800 s se deplaseze dintr-o celul în alta, posibil, f r ie irea hormonului în spa iul intracelular.

Somatostatina suprim secre ia insulinei i a glucagonului la om i la animale. Eliberarea ei este stimulat de administrarea leucinei, argininei, glucozei, pancreozimin-colecistokininei, gastrinei, polipeptidei gastrice inhibitoare, secretinei i AMPc. Noradrenalina i diazoxidul inhib eliberarea somatostatinei. Ac ionând asupra tubului digestiv, somatostatina oprim eliberarea gastrinei i secre ia gastrin-stimulat a acidului clorhidric, eliberarea pancreozimin-colecistokininei, contractarea veziculei biliare, absorb ia intestinal i viteza fluxului sanguin în vasele tractului gastrointestinal.

Stimularea secre iei somatostatinei de c tre hormonii gastrointestinali, i invers, suprimarea de c tre somatostatina a eliber rii lor, relev c între ace ti hormoni exist interac iuni de tipul leg turii «inverse», care permite realizarea regl rii vitezei de absorb ie a substan elor nutritive din tubul digestiv în func ie de componen a lor calitativ .

Administrarea hranei prin tubul digestiv induce secre ia hormonilor gastrointestinali (în particular a somatostatinei), care influen eaz activitatea celulelor alfa i beta ale aparatului insular al pancreasului, activitatea func ional a c rora este îndreptat spre men inerea glicemiei în limite normale.

Modificarea secreției somatostatinei se observă în unele stări patologice. Astfel, în obezitate și hiperglicemie se evidențiază atât diminuarea concentrației somatostatinei, cât și micșorarea numărului de celule delta în insulele Langerhans, și invers, la bolnavii ce suferă de diabet zaharat insulinodependent, precum și în cazul distrugerii celulelor beta cu streptozotocin (în experiment), celulele delta sunt mărite în volum, ceea ce indică creșterea activității lor funcționale.

Au fost descrise tumori ale aparatului insular al pancreasului constituite din celule delta (somatostatinoame). Nivelul insulinei și al glucagonului în serul sanguin la bolnavii cu astfel de tumori este scăzut brusc: se evidențiază diabet zaharat moderat fără hiperglicemie considerabilă și cetoză.

**Polipeptida pancreatică** este secretată de celulele-F (PP) ale insulelor Langerhans, situate predominant la periferia acestora. Reprezintă o polipeptidă constituită din 36 de aminoacizi, cu masa moleculară 4200. Hiperplazia celulelor secretoare de polipeptidă pancreatică a fost depistată în pancreasul persoanelor ce suferă de diabet zaharat insulinodependent, mai rar în diabetul zaharat insulinodependent.

Polipeptida pancreatică stimulează secreția sucului gastric, însă oprimă secreția lui provocată de pentagastrin. Ea este un antagonist al colecistochininei și suprimă secreția pancreasului stimulat de colecistochinină. Concentrația polipeptidei pancreatice în serul sanguin la oamenii practici sunt și constituie pe nemăncate circa 80 pg/ml. Ca răspuns la ingerarea hranei mixte, se observă o curbă bifazică caracteristică secreției polipeptidei pancreatice și o creștere a nivelului lui în serul sanguin de 8-10 ori comparativ cu cel inițial. Ingerarea glucozei, grăsimilor de asemenea este însoțită de creșterea concentrației polipeptidei pancreatice în sânge, iar după perfuzia intravenoasă a acestor substanțe secreția hormonilor nu se schimbă. Administrarea atropinei, vagotomia blochează secreția polipeptidei pancreatice ca răspuns la ingerarea alimentelor, și invers, excitarea nervului vagus, precum și administrarea gastrinei, secreției sau colecistochininei sunt însoțite de creșterea nivelului acestui hormon în serul sanguin. Aceste date ne permit să constatăm că în reglarea secreției polipeptidei pancreatice, de rând cu sistemul nervos parasimpatic participă și hormonii gastrointestinali. Aspectele metabolice și funcționale ale acțiunii polipeptidei pancreatice încă nu sunt clare pe deplin. Majorarea secreției acestei peptide se observă în tumorile pancreatice hormonale-actives (insulinom, glucagonom), în *sindromul Werner—Morryson* și în gastrinom.

## 11.2. Rolul insulinei și al hormonilor de contrareglare în reglarea hormonală a metabolismului

**Metabolismul glucidic.** E cunoscut faptul că glucoza este principala sursă nutritivă pentru esuturile insulinodependente. Astfel, creierul cu masa de 1400 g și intensitatea circuitului sanguin de 60 ml/100 g de masă consumă pe minut 80 mg glucoză, adică circa 115 g în 24 ore. Ficatul, sediul principal de sinteză al glucozei (numai o parte neconsiderabilă de glucoză se formează în rinichi și mușchi), este capabil să genereze această substanță cu viteza de 130 mg/min. Deci, 60% din toată glucoza formată în ficat este utilizată pentru asigurarea activității normale a SNC, această cantitate rămânând constantă nu numai în hiperglicemie, dar chiar și în coma diabetică. Asimilarea glucozei de către SNC se micșorează numai atunci când nivelul ei în sânge scade sub 1,65 mmol/l (30 mg%).

În organismul omului și animalului, glucoza absorbită din tubul digestiv se transformă în glicogen — polimer al glucozei cu masă moleculară mare. La sinteza unei molecule de glicogen participă de la 2000 până la 20000 molecule de glucoză. Formarea glicogenului din glucoză începe cu procesul de fosforilare a ei cu ajutorul enzimelor glucokinazei (în ficat) și hexokinazei (în alte esuturi), formându-se glucozo-6-fosfat (G-6-P) cu conversia ulterioară în glucozo-1-fosfat (G-1-P) și în uridindifosfoglucoză (UDPG). Ulterior, cu ajutorul enzimelor de polimerizare, se formează structuri cu catene lungi «ramificate» (cu catene laterale) ale glicogenului. Sinteza glicogenului are loc cu participarea câtorva enzime. Conversia G-6-P în G-1-P și reacția inversă sunt controlate de enzima fosfoglucomutază: formarea uridindifosfoglucozei se desfășoară cu participarea UDPG-pirofosforilazei, a glicogenului — cu participarea glicogensintetazei (uridindifosfoglucoziltransferazei), iar a structurii «ramificate» a glicogenului — sub influența enzimei glicogenoramificate (α-1,4-glican; α-1,4-glican-6-glicozil transferazei). Sinteza glicogenului este numită glicogenogeneză, iar scindarea — glicogenoliză.

La procesul de eliberare a glucozei din glicogen participă câteva enzime. Enzima cheie este fosforilaza. Sub influența AMPc și fosforilazkinazei, fosforilaza se transformă din formă inactivă în cea activă. Această formă eliberează din glicogen G-1-P, care prin intermediul fosfoglucomutazei se transformă în G-6-P. Ambii monofosfați, după defosforilare (respectiv, de către enzimele glucozo-1-fosfatază și glucozo-6-fosfatază), se transformă

în glucoza. Glucoza se obține direct din glicogen, cu ajutorul enzimelor ce desprind catenele laterale ale acestuia ( $\alpha$ -1,6-transglicozidaza).

Oxidarea G-6-P se efectuează pe calea glicolizei (ciclul Embden-Meyerhof) în condiții anaerobe. Ciclul glicolitic al metabolismului glucozei se încheie cu formarea acidului piruvic, convertit apoi în mitocondrii în acid lactic în prezența oxigenului, piruvatul se decarboxilează în acetyl-CoA. Această transformare este controlată de enzima piruvatdehidrogenază, activitatea creia este inhibată de acetyl-CoA (competitiv cu CoA). Deci, în reglarea activității piruvatdehidrogenazei o importanță deosebită revine conținutului cantitativ al acizilor grași și corpurilor cetonice, la oxidarea cărora raportul cantitativ al acetyl-CoA și CoA se schimbă în favoarea primei.

Metabolismul fructozei de asemenea se efectuează pe calea glicolitică. O parte din fructoză se transformă în glucoză, iar o altă parte, sub influența cetoheksokinazei, în fructoză-1-fosfat și apoi în dihidroxiacetonfosfat, modificările ulterioare ale creia au loc în ciclul glicolitic.

Acetyl-CoA (produs al decarboxilării oxidative a piruvatului), format în urma glicolizei în ciclul Embden-Meyerhof, se oxidează până la apă și bioxid de carbon în *ciclul Krebs* (ciclul acidocitric). Acest proces decurge prin opt reacții enzimatiche consecutive, în urma cărora se elimină energie. La scindarea totală a unei molecule de glucoză se formează 38 molecule de ATP, dintre care 24 în ciclul Krebs. Enzimele acestui ciclu sunt localizate în matricea mitocondriilor (în peretele membranei interne). Acetyl-CoA provenit din ciclul Krebs este un produs final nu numai al catabolismului glucidelor, dar și al lipidelor, precum și al unor astfel de aminoacizi, ca fenilalanina, tirozina, leucina, izoleucina.

Există și calea directă de oxidare a glucozei — ciclul hexozomonofosfatic (pentozic), care predomină în eritrocite, gonade, corticosuprarenale, ficat. Deși oxidarea în ciclul hexozomonofosfatic constituie numai 2% din metabolismul glucidic (în diabetul zaharat se poate mări până la 6%), importanța acestui ciclu pentru organism este foarte mare. El asigură formarea pentozelor, acumularea NADP-H<sub>2</sub> — coenzimei dehidrogenazelor participante la sinteza acizilor nucleici, colesterolului, acizilor grași, activizarea acidului folie și formarea ATP. Ciclul hexozomonofosfatic asigură de asemenea procesele de hidroxilare, necesare pentru sinteza aminelor biogene (catecolaminele, serotonina) și a hormonilor steroizi corticosuprarenali.

lanul reacțiilor consecutive ale ciclului pentozic conduce la formarea ribulozo-5-fosfatului, utilizat la sinteza nucleotidelor sau transformarea printr-o serie de reacții reversibile în hexozomonofosfați, necesari în ciclul glicolitic.

Pe măsură ce epuizăm rezervele de glicogen, glucoza poate fi resintetizată din acid lactic (lactat), aminoacizi și alți compuși. Acest proces este numit *gliconeogeneză*. Formarea glucozei din lactat are loc în ficat (*ciclul Cori*). Astfel, din lactat se formează piruvat, apoi G-6-P, care se transformă în glicogen sau glucoză, în funcție de starea metabolismului în organism. Un loc aparte în procesele gliconeogenezei aparține a-nuclului *ciclu al alaninei*, care se derulează în esutul muscular. În înțelesul său, ca consecință a catabolismului proteinelor, se eliberează aminoacizi, peste 50% din cantitatea totală a cărora o alcătuiește alanina. Prin urmare, în ficat, ea nu este utilizată la sinteza proteinelor, ci pentru formarea G-6-P prin stadiul piruvatului. O mare cantitate de alanină, de asemenea prin stadiul piruvatului, se transformă în G-6-P direct în esutul muscular. În mușchi alanina se formează din acid piruvic; donatorii principali de grupă NH<sub>2</sub> sunt astfel de aminoacizi ca leucina, izoleucina, valina.

Glicerina, care se formează în metabolismul lipidic, precum și unii componenți ai ciclului Krebs, acidul citric, acidul cetoglutamic și într-o măsură mai mare acidul acetic, de asemenea servesc drept surse pentru resinteza glucozei.

Paralel cu glucoza, o mare importanță în asigurarea energetică a organismului revine grăsimilor. În înfometare, cheltuielile energetice sunt, în fond, acoperite pe contul grăsimilor, glucoza străduindu-se pentru aprovizionarea cu energie a creierului. Acizii grași suprimă asimilarea glucozei în mușchi. În hipoglicemie are loc mobilizarea acizilor grași și creșterea oxidării lor în mușchi; simultan, are loc diminuarea utilizării glucozei. În invers, aportul de glucide și creșterea nivelului glucozei în sânge scade lipoliza și sporește lipogeneza. Acest ciclu glucoză - acizi grași este unul din mecanismele ce asigură homeostaza glucozei. Concentrația corpurilor cetonice, care reflectă metabolismul lipidic, are, după cum s-a menționat, atribuție directă la reglarea concentrației glucozei în sânge.

Acetyl-CoA, fiind produsul final al ciclului glicolitic, poate fi utilizat ca sursă de energie (în ciclul Krebs). Ea, de asemenea, participă la sinteza trigliceridelor, colesterolului și steroizilor, la formarea corpurilor cetonice.

Locul central în reglarea hormonal a homeostazei glucozei în organism revine *insulinei*, sub influența ei se activează enzimele fosforilării glucozei (glucochinaza în ficat și hexokinazele în esuturile musculare, adipos și în alte esuturi), care catalizează formarea G-6-P. Majorarea cantității acestora mărește activitatea celor metabolice, pentru care ea este un produs inițial (ciclul hexozomonofosfat și glicoliza anaerob). Insulina mărește proporția participării glucozei în procesele de formare a energiei la un nivel constant de producere a energiei. Activarea de către G-6-P și insulina a glicogensintetazei și a enzimei glicogenoramificate sporește sinteza glicogenului. Paralel cu aceasta, insulina exercită acțiune inhibitoare asupra glucozo-6-fosfatazei hepatice și frânează astfel ieșirea glucozei libere în sânge. Rezultatul final al acțiunii insulinei este hipoglicemia, care stimulează secreția hormonilor antagoniți ai insulinei, din care fac parte adrenalina și noradrenalina, glucagonul, STH, glucocorticoizii, hormonii tiroidieni, numiți și „hormoni de contrareglare”.

În insuficiența insulinică relativă sau absolută sunt derulate procesele penetrării glucozei în esuturile insulinodependente, se semnalează diminuarea fosforilării oxidative și formarea G-6-P cu perturbarea ulterioară a ciclului glicolitic de oxidare a glucozei, dereglarea ciclului Krebs și a ciclului hexozomonofosfat (pentozic), suprimarea sintezei glicogenului și intensificarea glicogenolizei.

Catecolaminele activează glicogenoliza în ficat și în mușchi. Majorarea sintezei sub influența catecolaminelor (în măsură mai mare, a adrenalinei) activează fosforilaza hepatică, descompunerea glicogenului și formarea unei cantități mari de glucoză liberă. Totodată, sporesc captarea oxigenului și cheltuielile energetice în legătură cu intensificarea activității cardiace, majorarea tonusului muscular și oxidării acidului lactic în ficat.

Glucagonul, similar adrenalinei, activează adenilatciclaza, formarea AMPc, fosforilaza, glicogenoliza și ieșirea glucozei din ficat în circuitul sanguin. Această influență este mult mai mare decât la adrenalină. Întrucât glucagonul nu acționează asupra fosforilazei musculare, prin urmare, nu mobilizează glicogenul muscular. Efectul hiperglicemiant al glucagonului este rezultatul stimulării glicogenolizei și gluconeogenezei hepatice, înducând astfel secreția adrenalinei, frânând difuziunea glucozei în mușchi.

Hormonul de creștere sporește ieșirea glucozei în sângele venelor hepatice, intensifică gluconeogeneza, diminuează direct utilizarea glucozei

la periferie, precum și indirect prin intensificarea lipolizei și creșterea concentrației în sânge de acizi grași, care suprimă acțiunea insulinei asupra transportului membranal al glucozei.

Glucocorticoizii stimulează metabolismul proteinelor și procesele de gluconeogeneza, măresc conținutul de glicogen în ficat și, într-o măsură mică, în mușchi, micșorează transportul glucozei prin membrană și utilizarea ei periferică. Acțiunea hiperglicemică a ACTH este mediată în fond de glucocorticoizi.

Hormonii enumerați mai sus, precum și TSH, hormonii tiroidieni și cei sexuali influențează metabolismul glucidic și modifică indirect metabolismul lipidic și proteic.

**Metabolismul lipidic.** Grăsimile prezintă una din principalele surse de energie: 40—50% din energia produsă este asigurată de trigliceride (triacilglicerine), care revin la 95% din totalitatea lipidelor. Perioada înjumtăriții acizilor grași constituie câteva minute.

În intestin grăsimile alimentelor sunt emulsionate în picături extrem de mici cu participarea enzimelor hidrolitice și a bilei. Lipazele specifice, care acționează pe suprafața acestor picături, hidrolizează trigliceridele, esterii colesterolului și fosfoacilglicerinei până la acizi grași, diacilglicerine, 2-monocilglicerine, glicerina, colesterol, lizofosfatidilcolin. Aceste substanțe, asociindu-se cu acizii biliari, formează micelle mixte, dimensiunile cărora sunt de câteva ori mai mici decât dimensiunile particulelor emulsiei. Astfel de micelle sunt absorbite numai de celulele epiteliale ale intestinului subțire, unde printrile componente ale micellei intră în reacții de sinteză, cu formarea lipidelor simple și compuse. Lipidele și apoproteinele intestinale formează picături lipidice, numite chilomicroni. Acestea ptrund în vasele limfatice și atribuie limfei un aspect caracteristic lăptelui. Limfa, care conține o mare cantitate de chilomicroni, prin duetul toracic drenează în sângele venos. Acizii grași hidrosolubili cu catena carbonică scurtă, precum și o parte din glicerina sunt reabsorbite prin capilarele sistemului portal.

Ajunse în capilare, trigliceridele, sub influența lipazei lipoproteice, se hidrolizează în glicerina și acizi grași, iar ultimii ptrund ușor în esuturile periferice (lipaza lipoproteică plasmatică se deosebește de lipaza hormonală intracelulară). În tubul digestiv, prin intermediul proceselor descrise mai sus, sunt reabsorbite numai 40% din colesterol și peste 85% din trigliceridele ingerate cu alimentele.

Dup cum am men ionat, în urma metabolismului glucidic se formeaz acetil-CoA, ATP, NADP-R, și glicerol-3-fosfat, care se utilizeaz în sinteza gr similar, iar cantitatea lipidelor acumulate în depozitele adipoase de rezerv este determinat mai ales de con inutul în ra ia alimentar a glucidelor și mai pu in de cantitatea gr similar.

Lipogeneza prezint un proces de sintez a acizilor gra și de novo, care decurge intens în ficat și în esutul adipos. Biosinteza lipidelor ca atare are loc în citoplasm celulei și numai o mic parte a ei, dup cum afirm unii autori, în mitocondrii.

Acetil-CoA format în mitocondrii este capabil de a penetra prin membranele lor în citosol numai dup interac iunea cu oxaloacetatul și formarea citratului, care ajunge în citosol, unde se retransform în acetil-CoA și oxaloacetat. Deci, oxaloacetatul exercit rolul de catalizator, favorizând transferarea grupului acetic din spa iul intramitocondrial în citosol, unde cu participarea enzimei acetil-CoA, carboxilazei are loc carboxilarea acetil-CoA cu formarea de malonil-CoA.

Etapa de carboxilare a acetil-CoA este un regulator important al sintezei acizilor gra și; în toate etapele urm toare ale lipogenezei particip fie malonil-CoA, fie acetil-CoA. Astfel, sub influen a sintetazei acizilor gra și și cu utilizarea unei molecule de acetil-CoA, se formeaz palmitil-CoA, capabil la diverse transform ri metabolice. La pierderea unei molecule de  $\text{CO}_2$  și CoA, se formeaz acidul palmitic, care include 16 atomi de carbon. Prin alungirea lan ului carbonic până la 18 atomi de carbon, în mitocondrii sau în re eaua endoplasmatic acidul palmatic poate fi transformat în acid stearinic, iar supunându-se desatur rii, tot el se transform în acizii palmitoleic și oleic.

Acizii gra și, esterificându-se cu glicerina, formeaz trigliceridele. în reac ia de esterificare particip nu glicerina liber , ci derivatul ei glicerol-3-fosfatul, format în ficat din glicerina cu participarea enzimei glicerokinazei. Esterificarea acizilor gra și în esutul adipos poate avea loc numai în cazul unui aport suficient de dehidroxiacetonfosfat, care se formeaz în procesul glicolizei și se converte te în glicerol-3-fosfat cu participarea glicerolfosfatdehidrogenazei.

**Insulina**, atât în ficat, cât și în esutul adipos, intensific sinteza acizilor gra și și a trigliceridelor. Pe lâng glucoza, în biosinteza endogen a trigliceridelor pot fi utiliza și compu și ce provin din aminoacizi glicogenici. Lipogeneza hepatic este controlat de hormonul tireotrop și hormonii

tiroidieni. Astfel, dup hipofizectomie, sinteza hepatic a lipidelor se diminueaz , restabilindu-se dup administrarea tiroxinei.

*Lipoliza* este procesul de hidroliz a lipidelor cu formarea de acizi gra și neesterifica și și glicerina. Ea este catalizat de lipaza hormonodependent intracelular , care ac ioneaz asupra trigliceridelor fiind stimulat de AMPc. Lipaza limiteaz viteza lipolizei, iar formarea AMPe sub influen a adenilatciclazei este controlat de diferi și hormoni.

Membrana adipocitelor con ine receptori ce interac ioneaz cu hormonii posesori de propriet și lipolitice (catecolaminele, ACTH, STH etc), precum și receptori la insulina. În urma ac iunii hormonilor lipolitici spre te activitatea adenilatciclazei, se intensific formarea AMPc, se activeaz lipaza lipoproteic și lipoliza gr similar. Interac iunea insulinei cu receptorii respectivi din contra, suprim adenilatciclaza, conduce la diminuarea concentra iei AMP și la frânarea lipolizei. Lipoliza se accelereaz la înfometare, munc de lung durat , hipotermie, stres. Ac iunea lipolitic a catecolamineior (adrenaiinei și noradrenalinei) și a glucagonului are loc prin activizarea adenilatciclazei. Din punct de vedere fiziologic, rolul noradrenalinei în procesul lipolizei se consider mai important decât cel al adrenaiinei. Noradrenalina se formeaz în termina iile adrenergice din esutul adipos și asigur mobilizarea acizilor gra și.

**Hormonul de cre tere** exercit o ac iune lipolitic puternic , mecanismul cre ia difer de cel al catecolamineior. Administrarea hormonului de cre tere provoac majorarea concentra iei acizilor gra și liberi în plasm nu îndat , ci peste 2—3 ore. Aceast ac iune, proprie chiar și unor doze neînsemnate de STH, este, probabil, determinat de diminuarea procesului de reesterificare a acizilor gra și liberi. Totu și, STH exercit o anumit influen de modula ie și asupra activit ii adenilatciclazei.

Al și hormoni hipofizari (ACTH, TTH, hormonul melanocitostimulator) de asemenea exercit ac iune lipolitic , de și mai pu in pronun at decât STH. Majoritatea autorilor consider c această ac iune are loc prin activarea adenilatciclazei și cre terea vitezei de formare a AMPc.

Hormonii tiroidieni și corticosteroizii exercit ac iune permisiv asupra lipolizei, fiindc ac iunea lipolitic și calorigen a catecolamineior nu se manifest în absen a corticosteroizilor și hormonilor tiroidieni. Totodat , exist date precum c TSH, ACTH, și, respectiv, hormonii tiroidieni și corticosteroizii induc sinteza de novo a adenilatciclazei și, prin urmare, particip

nemijlocit la stimularea lipolizei. Pe lângă aceasta, hormonii tiroideni influențează activitatea enzimei acetil-CoA-sintetazei, localizat în mitocondrii, și asupra enzimei glicerolfosfatdehidrogenazei, care se află în citosol. Aceste enzime participă atât la reglarea vitezei lipolizei, cât și a lipogenezei.

După cum s-a menționat deja, insulina posedă proprietate antilipolitică caracteristică. De aceea, în diabetul zaharat, ca consecință a sporirii lipolizei, concentrația acizilor liberi crește în plasmă. Insulinoterapia contribuie la normalizarea nivelului lor.

**Metabolismul proteic.** Proteinele sunt componentul necesar al oricărui esut al organismului. Ele nimeresc în organism cu alimentele și în tubul digestiv sunt hidrolizate sub acțiunea enzimelor (pepsina, tripsina) până la peptide nu prea mari și aminoacizi, absorbiți în sânge și limfă. În organismul uman, pentru sinteza purinelor, pirimidinelor, porfirinelor, sunt utilizați numai aminoacizii. De aceea, toate proteinele administrate cu alimentele trebuie disociate prin diferite reacții enzimatică până la aminoacizi separați, utilizați la sinteza proteinelor organismului propriu.

Unii aminoacizi pot fi sintetizați în organism și de aceea se numesc substituibili, iar alții nu pot fi sintetizați *de novo* și se numesc insubstituibili. La ultimii se referă leucina, izoleucina, valina, lizina, metionina, fenilalanina, triptofanul, treonina, histidina și arginina (histidina și arginina se sintetizează în organismul omului matur). Alanina, acidul asparagic, cisteina, acidul glutamic, glicerina, prolina, serina, tirozina, asparagina și glutamin sunt aminoacizi substituibili.

*Sinteza proteinelor* este un proces complex, care se derulează permanent. Informația despre structura oricărei proteine a organismului dat se păstrează în cromozomi sub formă de cod genetic.

În cazul sosirii semnăului despre necesitatea sintezei unei anumite proteine, de pe sectorul de ADN, pe care este codificată structura proteinei date, începe copierea informației - sinteza moleculei de ARN<sub>m</sub>. Procesul de formare a ARN poartă numirea de *transcripție*. Dacă molecula de ADN este relativ stabilă, atunci perioada de înjumătățire a ARN<sub>m</sub> constituie de la 2 până la 80 ore, adică echivalează cu timpul necesar pentru sinteza proteinei.

ARN<sub>m</sub> format printr-se în nucleul și se îndreaptă spre ribozomi, unde se efectuează sinteza proteinei. Pe ribozomi se localizează ARN ribozomal (ARN<sub>r</sub>) și ARN de transport (ARN<sub>t</sub>), care împreună participă la procesul de transcripție a informației încadrate în ARN și de «asamblare» a proteinei

noi. De regulă, ARN<sub>r</sub> și metionil-ARN<sub>t</sub> se fixează de un punct special al ARN<sub>m</sub>, și din acest moment începe mișcarea lor de-a lungul moleculei de ARN<sub>m</sub>, în timpul creșterii se «identifică» codoanele triplete și începe «asamblarea» lanțului polipeptidic al proteinei noi.

Aminoacizii pot fi folosiți de ribozomi numai după activarea lor de către enzimele respective, numărul creșterii, probabil, nu este mai mic de 20 (conform numărului aminoacizilor).

Hormonii influențează viteza de sinteză a proteinei pe mai multe căi: prin creșterea sau scăderea activității enzimelor ce participă la procesul de «asamblare» a moleculei proteice, prin modificarea transportului aminoacizilor necesari pentru sinteza proteinei, prin sporirea activității și vitezei formării ribozomilor ce efectuează sinteza proteinei, prin creșterea vitezei de inițiere a formării polizomilor, prin creșterea activității ARN-polimerazei și vitezei formării ARN.

Unele substanțe pot inhiba, într-o măsură sau alta, procesele enumerate. Astfel, actinomicina, legându-se cu ADN, suprimă sinteza ARN<sub>m</sub> și astfel stopează acțiunea hormonilor asupra proceselor de transcripție. Piromicina anihilează sinteza proteinelor, influențând asupra ARN, și inhibă reglarea hormonală a proceselor de translație.

Paralel cu procesele de sinteză a proteinelor, în organism decurg permanent procesele catabolismului proteic, produsul final al cărui esut este ureea.

Amoniacul, format în majoritatea celulelor în procesul de catabolizare a aminoacizilor, paralel cu alte substanțe ce conțin azot se transformă în ficat în uree, procesul având loc în ciclul Krebs - Ghenzeleyt. Amoniacul este transportat în ficat sub formă de glutamin, format cu participarea glutamatului și a enzimei glutaminsintetazei. În mitocondriile hepatice, glutamin disociază cu participarea glutaminazei în amoniac și glutamat. Ultimul se întoarce în esut, iar amoniacul este utilizat la formarea carbamoilfosfatului în prezența enzimei carbamoilfosfatsintetazei.

O altă enzimă mitocondrială cu rol cheie în procesul inițial de biosinteză a ureei este ornitincarbamoiltransferaza, care catalizează formarea citrulinei din carbamoilfosfat și ornitin. Citrulina este transportată prin membrana mitocondrială în citosolul celulei, unde, cu participarea enzimei argininosuccinatsintetazei, interacționează cu aspartatul și formează argininosuccinat, care sub acțiunea argininosuccinatliazei disociază în arginina și fumarat. Arginina, cu ajutorul enzimei arginaza, se descompune în uree

îi ornitin , ultima fiind retransportat în mitocondrii, incluzându-se aici într-un nou ciclu de formare a citrulinei. Pentru formarea unei molecule de uree, în ciclul Krebs-Ghenzeleyt sunt utilizate 4 molecule de ATP.

în funcie de c ile de catabolizare, aminoacizii se subdivizeaz în glucogenici, cetogenici i cu ac iune mixt . Un aminoacid cetogenic este leucina, care se descompune în acid acetoacetic i acetyl-CoA, ambii provocând cre terea nivelului corpiilor cetonici în sânge.

Izoleucina, lizina, fenilalanina i tirozina sunt aminoacizi glucogenici i cetogenici. Ultimii doi aminoacizi se descompun în fumarat i acetoacetat, putând fi utiliza i în procesele de gluconeogenez .

Din aminoacizii glucogenici fac parte alanina, arginina, acidul asparagic, cisteina, cistina, acidul glutamic, glicina, histidina, hidroxiprolina, metionina, prolina, serina, treonina, triptofanul, valina. Produsele descompunerii acestor aminoacizi particip la procesele de gluconeogenez .

Con inutul aminoacizilor în serul sanguin se men ine permanent la un anumit nivel pe contul aportului lor din tubul digestiv i depozite, adic din ficat i mu chi. Mu chii con in peste 50% din toi aminoacizii liberi din organism. Cei mai mobili sunt alanina i glutamina, ei constituind 50% din aminoacizii elibera i din mu chi. Alanina este sintetizat de novo în mu chi prin transaminarea piruvatului. O mare parte din glutamina p trunde în rinichi, unde azotul scindat este folosit pentru formarea amoniacului. Alanina este re inut în ficat, unde are loc conversiunea imediat a ei în glucoza prin formarea piruvatului. Procesul a primit numirea de ciclul alaninei i, paralel cu ciclul lactatului (ciclul Cori), are o importan deosebit în procesele de gluconeogenez .

Sistemul endocrin particip la reglarea metabolismului proteic atât direct, cât i indirect prin influen a primar asupra metabolismului glucidic, lipidic i mineral.

în funcie de influen a lor asupra metabolismului proteic, toi hormonii pot fi subdiviza i în dou grupe mari: a) hormoni ac iunea primar a c - rora, stimularea proceselor de transcrip ie, se manifest în nucleul celulei (steroizii i hormonii tiroidieni); b) hormoni ce stimuleaz procesele de transcrip ie, efectuate în citoplasm celulei.

Ac iunea anabolic a insulinei const în stimularea transportului aminoacizilor prin membrana celular i includerea lor în proteine, ceea ce conduce la diminuarea nivelului de aminoacizi în sânge. Aceast ac iune

a insulinei nu depinde de sinteza ARN i nu este suprimat de actinomicin . Insulina inhib activitatea aminotransferazelor i enzimelor ciclului ureei. Efectul tardiv al insulinei se caracterizeaz prin cre terea activit ii ARN-polimerazei i majorarea concentra iei de ARN în ficat. Totodat , se m re te viteza form rii polizomilor i ribozomilor.

Ac iunea insulinei asupra sintezei proteinelor în ficat este contrar ac iunii glucagonului, care spore te catabolismul aminoacizilor, mobilizându-i pentru procesele de gluconeogenez .

Efectul principal al hormonului de cre tere este stimularea proceselor anabolice, ceea ce determin accelerarea cre terii scheletului în hipersecre ia acestui hormon. El, ca i insulina, stimuleaz transportul aminoacizilor i încorporarea lor în proteine, spore te viteza form rii polizomilor i ribozomilor, activitatea ARN- polimerazei, cantitatea de ARN în celule, procese ce intensific sinteza proteinelor. Hormonul de cre tere inhib activitatea enzimelor ce scindeaz aminoacizii. STH m re te, de asemenea, nivelul somatomedinelor în serul sanguin. Paralel cu cre terea scheletului, în excesul hormonului de cre tere spore te sinteza colagenului în oase, piele, alte organe i esuturi ale organismului.

Administrarea hormonilor tiroidieni este înso it de cre terea metabolismului bazai, tahicardie, diminuarea con inutului de glicogen în miocard, cre terea sensibilit ii la ac iunea lipolitic a adrenalinei. Influen a hormonilor tiroidieni asupra metabolismului se manifest numai peste 48 ore i mai mult, adic mult mai târziu decât ac iunea insulinei i STH.

Intensificarea metabolismului bazai dup administrarea hormonilor tiroidieni este o consecin a cre terii num rului i dimensiunilor mitocondriilor, num rului de ribozomi i con inutului de citocrom în ei, precum i a form rii membranei mitocondriale. Activitatea ARN-polimerazei i sinteza ARN (inclusiv, a ARN<sub>m</sub>) sporesc. Hormonii tiroidieni nu influen eaz transportul aminoacizilor. Sub ac iunea acestor hormoni cre te activitatea enzimelor, inclusiv a glicerolfosfatdehidrogenazei, citocromoxidazei, citocromului C, dehidrogenazei NAD-izocitric.

*Estrogenii* m resc con inutul de ARN, mai ales în esuturile- int , spore sc cantitatea de proteine, activitatea ARN-polimerazei, viteza de sintez i ARN. Se consider c dup cuplarea estrogenilor cu proteinele ahistone ale cromatinei nucleare are loc stimularea unei anumite regiuni a genomului si formarea unor variet i noi de ARN i de proteine specifice (acide).



Aceast prim faz de ac iune a estrogenilor dureaz de la câteva minute pân la 1 - 2 ore. Proteinele nou-formate influen eaz asupra cre terii coninutului de ARN, ceea ce conduce la cre terea sintezei proteice. Durata fazei a doua a efectului hormonal este de 4 ore i mai mult.

Ac iunea *androgenilor* asupra metabolismului proteic este similar ac iunii estrogenilor. Testosteronul i al i androgeni influen eaz i dezvoltarea esutului muscular, ameliorând transportarea aminoacizilor i sporind activitatea ARN-polimerazei.

La administrarea dozelor mari de glucocorticoizi, se semnalez diminuearea rapid a masei musculare, mic orarea vitezei încorpor rii aminoacizilor în proteinele musculare, lienale i ale esutului osos. Se observ diminuarea activit ii ARN-polimerazei, capacit ii ribozomilor izola i de a capta aminoacizi. Aceste modific ri nu se refer la ficat, unde se evideniaz intensificarea sintezei enzimelor ce particip la procesele de gluconeogenez i de scindare a aminoacizilor, inclusiv a glucozo-6-fosfatazei, fosfoenolpiruvatcarboxikinazei, piruvatcarboxilazei etc.

Deci, hormonii regleaz toate formele de metabolism (glucidic, lipidic, proteic, mineral etc), men inând homeostaza, care, dup cum a stabilit înc *Cloci Bernard*, este o condi ie indispensabil a activit ii vitale a organismului.

## Prelegerea 12

### DUBITUL ZAHARAT (II)

Defini ie. Clasificare. Etiopatogenie. Diagnostic

#### 12.1. Defini ia termenilor nozologici

Diabetul zaharat prezint un grup de boli metabolice caracterizat prin hiperglicemie cronic ca urmare a defectelor în secre ia i/sau ac iunea insulinei. Acestea sunt înso ite de modific ri în metabolismul lipidic i proteic, ceea ce pe termen lung induce complica ii cronice cu lezarea unor organe importante: inim , ochi, rinichi i nervi.

Majoritatea tulbur rilor metabolice i a complica iilor induse de diabetul zaharat pot fi controlate i chiar prevenite printr-un management clinic, în lipsa lui calitatea vie ii persoanei cu diabet se afecteaz grav prin reducerea speran ei de s n tate i de via (OMS, 1998).

**Complica iile cronice** ale diabetului zaharat sunt în cea mai mare parte produse prin:

- macroangiopatie, adic ateroscleroza arterelor mari i mijlocii manifestate clinic sub form de: cardiopatie ischemic , boli cerebrovasculare, arteriopatie periferic a membrelor inferioare i aneurismul aortic;
- microangiopatie, caracterizat prin lezarea capilarelor i arteriolelor din tot corpul, exprimat sub form de retinopatie i nefropatie;
- neuropatia somatic i vegetativ cauzat de lezarea celor dou tipuri de nervi cu multiple expresii clinice;
- piciorul diabetic, o complica ie cauzat de arteriopatia, neuropatia i infec iile piciorului. în forma avansat apar ulcera ii i chiar gangrena, care, în lipsa unui tratament adecvat, pot duce la amputa ia membrului.

**Complica iile acute** specifice sunt, în principal, produse prin:

- hiperglicemie i/sau hipoglicemie;
- cetoacidoz ;
- mai rare sunt st rile de hiperosmolaritate excesiv indus de cre terea exagerat a glicemiei i, în cazuri foarte rare, de acidoz lactic .

## 12.2. Clasificarea diabetului zaharat

OMS în 1980, 1985 a publicat următoarea clasificare a diabetului zaharat și a unor categorii înrudite de intoleranță la glucoză (OMS, 1980, 1985)'.  
**A. Grupe clinice**

### 1. Diabet zaharat

- Diabet zaharat insulinodependent (tip I);
- Diabet zaharat insulinoindependent (tip II);
  - c) cu obezitate,
  - d) fără obezitate.
- Diabet zaharat legat de malnutriție;
- Alte tipuri de diabet, asociat cu anumite sindroame:
  - g) afecțiuni pancreatice;
  - h) afecțiuni de etiologie hormonală;
  - i) afecțiuni provocate de medicamente;
  - j) anomalii ale insulinei și receptorilor săi;
  - k) anumite sindroame de origine genetică;
  - f) diverse.

### 2. Scdere toleranței la glucoză (IGT = *impaired glucose tolerance*):

- a) cu obezitate;
- b) fără obezitate;
- c) asocieri cu anumite sindroame.

### 3. Diabetul zaharat gestational.

**B. Grupe de risc statistic:** subiecți cu toleranță la glucoză normală, dar cu risc sporit de diabet:

- a) anomalie prealabilă a toleranței la glucoză (diabet latent);
- b) anomalie potențială a toleranței la glucoză (diabet potențial).

În 1998 OMS a propus o nouă clasificare a diabetului zaharat care cuprinde tipurile etiologice și stadiile clinice ale bolii (OMS, 1998)<sup>2</sup>.

### Clasificarea etiologică a diabetului zaharat, OMS, 1998

*Tipul I* produs prin deficit absolut de insulină ca urmare a distrucției celulelor beta:

- subtipul autoimun;
- subtipul idiopatic.

*Tipul II* cauzat de un deficit de insulină produs prin scăderea capacității secretorii beta-insulare și/sau insulinorezistență.

Tipuri specifice produse prin:

- deficite genetice ale celulelor beta;
- defecte genetice ale acțiunii insulinei;
- pancreatopatii exocrine: pancreatice, tumori, pancreatectomii, hemocromatoză;
- endocrinopatii: Sindrom Cushing, acromegalie, feocromocitom;
- medicamente sau substanțe chimice: acid nicotinic, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, gonitrii alfa și beta adrenergici, tiazide, dilantin, alfa interferon, pentamidin, vacor;
- infecții: rubeolo congenitală, virusul citomegalic;
- forme rare autoimune;
- sindroame genetice rare.

**Diabetul gestational** este produs prin mecanismele tipului 1 sau 2 și apare în timpul sarcinii.

*Clasificarea clinico-stadială* cuprinde stadiile evolutive ale diabetului indiferent de etiologie (OMS, 1998).

- Stadiul de normoglicemie în care, prin teste speciale, se poate identifica prezența markerilor diabetogenezei, dar care încă nu s-au validat în hiperglicemie (de exemplu, markeri imunologici). Alteori acest stadiu reflectă normalizarea glicemiei în urma terapiei.
- Stadiul de scădere a toleranței la glucoză (STG) sau a glicemiei bazale modificat (GBM) care reflectă trecerea de la normoglicemie la hiperglicemie. STG și GBM nu reprezintă entități clinice, ci o categorie de risc crescut atât pentru apariția diabetului, cât și pentru patologia cardiovasculară. Ele sunt adesea asociate cu sindromul metabolic (Sindromul X metabolic sau sindromul insulinorezistenței).
- Stadiul de hiperglicemie sau diabetul propriu-zis care, indiferent de cauză, se subdivizează în trei subtipuri în funcție de tratamentul cu insulină:
  - subtipul cu necesități de insulină pentru supraviețuire care corespunde vechiului tip insulinodependent;
  - subtipul cu necesități de insulină pentru control care se întâlnește în tipul II, tipurile specifice și diabetul zaharat gestational;
  - subtipul fără necesitate de insulină, întâlnit în tipul II și în anumite tipuri specifice.

Clasificarea etiologică și stadiul a diabetului (OMS, 1998).

- IT - insulinoterapie,
- DZ - diabet zaharat,
- GBM - glicemie bazal modificat ,
- STG - scăderea toleranței la glucoză.

Tabelul 1

Stadiile diabetului zaharat (DZ) Tipurile DZ	Normoglicemie <110 mg/dl (<6,1 mmol/l)	GBM sau STG	Diabet zaharat		
			Fără necesar de IT	IT pentru control	IT vitală
Tipul I	←				→
Tipul II	←		→	---	---
Tipuri speciale	←		→	---	---
Diabet zaharat gestațional	←		→	---	---

Not : Noua clasificare (OMS, 1998) oferă avantaje certe, dar în același timp trebuie de menționat că evidențierea practică a variantelor etiologice este dificilă sau, în anumite cazuri, chiar imposibilă. În aplicarea practică a acestei clasificări prezintă importanță insulinoterapia, iar elementele ei sunt utile diagnosticului final.

### 12.3. Impactul diabetului zaharat

#### Impactul epidemiologic

Diabetul este o boală globală, deoarece are o frecvență de 3-5% din populația globului. Tipul II este cel mai frecvent, atingând o prevalență de 8% la persoanele între 45-55 de ani. Se presupune că 90% dintre cazurile de diabet sunt de tip II. Frecvența tipului I este mult mai redusă. Multe persoane cu diabet de tip II nu sunt depistate. Știe, că la fiecare caz de diabet cunoscut (diagnosticat) revine un caz de diabet nedepistat.

Experții OMS au estimat că în 1995 în lume erau 135 milioane de adulți cu diabet zaharat, iar în 2025 această cifră va constitui 300 de milioane. Creșterea va afecta, în special, țările în curs de dezvoltare.

În prezent, în Republica Moldova sunt înregistrate peste 30 000 de persoane cu diabet zaharat.

#### Impactul medico-social

Impactul medical al diabetului este:

- complexitatea îngrijirii pe timp nelimitat a persoanelor afectate;
- frecvența înaltă a complicațiilor și comorbidităților, în special prin boli cardiovasculare, care sporesc dificultățile terapeutice;
- problemele ridicate de dezintegrarea socio-profesională și familială a persoanelor cu diabet;
- creșterea mortalității care printre persoanele trecute de 45 de ani s-a dublat, fiind mult mai mare decât printre persoanele fără diabet. În 65% din cazuri moartea survine ca urmare a cardiopatiei ischemice și bolii cardiovasculare.

#### Impactul economic

Impactul economic se apreciază prin costul direct și indirect. Primul este format din cheltuielile rezultate din screening, diagnostic, îngrijire, profilaxie și cercetare. Costul indirect rezultă din scăderea productivității muncii ca o consecință a concediilor medicale, disabilității sau mortalității înainte de pensionare. Costul direct și indirect al diabetului în țările europene ajunge la 6-14% din bugetele alocate sănătății. Repartiția cheltuielilor se prezintă astfel:

- 80,9% pentru bolnavii internați;
- 8 % pentru cei din ambulator;
- 88% pentru medicina specifică ;
- 2,4% pentru alte activități, cum ar fi reabilitarea sau autoîngrijirea.

Se estimează că persoanele cu diabet consumă de 2-4 ori mai mulți bani din buget decât populația totală, din care cauză costul indirect este aproximativ de 1,3-1,5 ori mai mare decât cel direct. În Republica Moldova din bugetul Ministerului Sănătății este asigurat costul direct al diabetului, pentru tratamentul antidiabetic, tratamentul bolnavilor internați și pentru cei din ambulator.

## 12.4. Etiopatogenia diabetului zaharat

Deficitul de insulina înregistrat în diabetul zaharat este cauzat de interacțiunea factorilor genetici, stilul de viață nesănătos și alți factori dobândiți.

Rezultatul acestei interacțiuni este inducerea mecanismelor diabetogene fundamentale: distrucția celulelor beta, așa cum se întâmplă în tipul I, defectul în secreția și/sau acțiunea insulinei, caracteristic tipului II, sau combinarea acestora, întâlnită în tipurile specifice și în diabetul gestațional.

Etiopatogenia diabetului de tipurile I și II a fost studiată detaliat abia în ultimii ani, fapt ce a permis delimitarea lor ca entități nozologice aparte.

### 12.4.1. Particularitățile etiopatogenice ale diabetului zaharat de tip I

- Diabetul zaharat de tip I este considerat la ora actuală o afecțiune autoimună cu etiologie multifactorială, produsă de interacțiunea mai multor factori genetici și de mediu, a căror consecință este distrucția progresivă a celulelor beta-pancreatice (cele care sintetizează insulina) și, în final, deficitul absolut de insulina endogenă.
- Această afirmație este valabilă pentru majoritatea cazurilor de diabet zaharat de tip I (peste 90%), însă există cazuri (mai ales la populația de culoare din Africa) cu un tablou tipic pentru acest tip de diabet (deficit absolut de insulina) însă nici unul dintre markerii procesului autoimun nu poate fi evidențiat. În unele cazuri distrucția celulelor beta și deficitul absolut de insulina pot fi de etiologie toxică (intoxicația cu pesticidul Vacor), infecțioasă (rubeola congenitală) sau chirurgicală (pancreatectomie).
- Până la mijlocul anilor '60 (deci, după circa 45 de ani de la descoperirea insulinei), diabetul zaharat de tipul I era considerat ca o boală cu etiologie necunoscută. În 1964 a fost descoperită prezența infiltratului limfomonocitar în insulele pancreatice (Langerhans) ale pacienților decedați la scurt timp după diagnosticarea diabetului, procesul fiind numit "*insulinită*".

În anii 70 a fost semnalată asocierea frecventă a diabetului de tip I cu alte afecțiuni autoimune (tiroidita Hashimoto, boala Addison, anemia pernicioasă), iar mai târziu asocierea cu diverse serotipuri ale complexu-

lui major de histocompatibilitate (HLA). A urmat identificarea primilor anticorpi organospecifici (anticorpii antiinsulină pancreatică - ICA), diverselor "teorii virale", descrierea altor antigene și anticorpi specifici și a rolului unor mediatorii imunologici (citokine, oxidul nitric, etc.), precum și numeroase studii epidemiologice care au argumentat rolul unor factori de mediu în dezvoltarea diabetului.

- Argumente epidemiologice în favoarea etiologiei multifactoriale a diabetului zaharat de tip I sunt:
  - Gradul de concordanță în apariția diabetului de tip I la gemenii monozigotici (cu echipament genetic identic) este de 36%. Deci, factorilor genetici li se poate atribui aproximativ 30% din predispoziția pentru diabetul zaharat de tip I. Riscul pentru acest tip de diabet este de 0,4% în plan global, de 6% pentru cei cu frate diabetic, de 8% pentru cei cu tată diabetic și de 3% pentru cei cu mamă diabetică. Cu toate acestea, la marea majoritate a subiecților cu diabet zaharat de acest tip (peste 85%) nu se pot identifica antecedente familiale.
  - Existența unor mari variații geografice ale prevalenței diabetului zaharat de tip I, de exemplu, în Finlanda ea este de 18 ori mai mare decât în Japonia. În Republica Moldova se semnalizează o incidență scăzută a diabetului de tip I.
  - Existența unei variații sezoniere a incidenței diabetului zaharat de tip I, aceasta fiind mai mare toamna și iarna (coincide cu episoadele de viroză).

### Predispoziția genetică în diabetul zaharat de tip I

- Deși la ora actuală transmiterea unei predispoziții genetice pentru diabetul zaharat de tip I este unanim acceptată, ea nu s-a dovedit a fi, în termeni mendelieni, nici dominantă, nici recesivă. Se presupune că ea este condiționată de o combinație genetică (probabil localizarea în complexul HLA), dotată cu o penetranță mare, care influențează alte locusuri de pe alți cromozomi, care au un efect aditiv.
- Argumentele cele mai concludente privind componenta genetică a etiopatogeniei diabetului zaharat de tip I provin din studiile complexului major de histocompatibilitate (HLA), ale cărui gene sunt situate

pe bra ul scurt al cromozomului 6p21. S-au stabilit genele care codific sinteza unor polipeptide, care apoi alc tuiesc molecula HLA, situate pe membrana tuturor celulelor din organism i care ini iaz i/sau amplific r spunsul imun, dar asigur i toleran a imunologic pentru structurile proprii (self) printr-o colaborare complex cu macrofagii i limfocitele T.

- Studiile ini iate în anii '70 au demonstrat o asociere frecvent a diabetului zaharat de tip I cu genotipurile HLA-B<sub>5</sub> i HLA-B<sub>8</sub>. Lipsa acestor genotipuri la diabeticii care nu necesit insulina a constituit argumentul primei subdivizi ri etiopatogenetice a diabetului zaharat de tip I (insulino-dependent) i tip II (non-insulinodependent).

Ulterior a fost studiat regiunea DR, constatându-se c peste 95% dintre diabeticii de tip I sunt purt torii haplotipurilor HLA-DR, sau HLA-DR<sub>4</sub>, (prezente i la 50% din popula ia globului).

în mod obi nuit, celulele beta-pancreatice nu con in la suprafa a lor molecule HLA din clasa a II-a (DR). în anumite condi ii, prezen a acestora, în asociere cu hiperexprimarea proteinelor din clasa I, pot transforma celula beta (componentele membranoase ale acesteea sau chiar intracelulare) în int pentru un intens atac autoimun (aceast ipotez nu a fost confirmat întrutotul). S-a stabilit c prezen a diverselor haplotipuri HLA-DR constituie pentru purt tori un risc relativ pentru dezvoltarea diabetului zaharat de tip I. Purt torul unui haplotip DR<sub>1</sub>/DR<sub>4</sub> are un risc relativ de ase ori mai mare de a face diabet zaharat de tip I, decât purt - torul unui haplotip DR<sub>1</sub>/DR<sub>1</sub>.

- Studiile ulterioare au demonstrat un risc i mai mare pentru cei la care, pe lâng haplotipurile DR, sau DR<sub>4</sub> este prezent i haplotipul DQB<sub>r</sub>. Pentru acesta din urm au fost identificate chiar i muta ii genetice punctiforme care, ducând la înlocuirea unui aminoacid în structura moleculei HLA, sporesc riscul diabetogen.
- Au fost descrise i haplotipurile HLA, foarte rar întâlnite la diabeticii de tip I, considerate, ca "protect" cum sunt HLA-DR<sub>2</sub> i chiar unele variante ale HLA-DQB<sub>r</sub>. Complexitatea predispozi iei genetice pentru diabetul zaharat de tip I este amplificat i de descrierea altor posibile varia ii haplotipice (cum sunt cele din regiunea care codific sinteza insulinei, sinteza receptorilor limfocitelor T i a imunoglobulinelor).

## Rolul factorilor de mediu în etiopatogenia diabetului zaharat de tip I

- Interven ia unor factori de mediu, care s valideze predispozi ia genetic , a fost i continu s fie o ipotez tentant . Unele haplotipuri HLA sunt "diabetogene" la unele popula ii, îns neutre la altelea.
- Dintre factorii de mediu cel mai invocat sunt virusurile (în baza date- lor epidemiologice), de i nici pentru unul nu este dovedit implicarea constant . Virusurile pot avea un efect citolitic sau de amorsare a procesului autoimun. Posibile implica ii s-au stabilit pentru virusul parotiditei acute epidemice (care uneori precede declan area diabetu- lui), virusul Coxackie B<sub>4</sub> (similitudini cu unele antigene membranare ale celulei beta), retrovirusuri, virusul rubeolei, virusul citomegalic i virusul Epstein-Barr.
- O ipotez interesant este cea privind implicarea unor factori alimen- tari cum ar fi unele proteine din laptele de vac (atunci când el este in- trodus prea devreme în alimenta ia copiilor), nitrozaminele i cafeaua (consumate de copii).

## Indicatori ai rolului procesului imunologic în etiopatogenia diabetului zaharat de tip I

- Acestea pot fi identifica i serologic sau citochimic i au valoare pre- dictiv i diagnostic .
- Anticorpii antiinsule pancreatice (*Met CellAutoantibodies*, ICA):
  - au fost primii anticorpi organospecifici identifica i (1974);
  - fac parte din clasa I<sub>G</sub> i se dozeaz prin imunofluorescen in- direct , concentra ia lor exprimându-se în unit i (*Juvenile Dia- betes Foundation*);
  - sunt prezen i la 70-90% (valoare diagnostic ) dintre pacien ii cu diabet zaharat de tip I, uneori cu mul i ani înaintea debutului (valoare predictiv ), la 9-16% dintre cei cu diabet zaharat de tip II (ace tia constituie un subgrup cu diabet zaharat autoimun cu debut tardiv), i la rudele de gradul I ale diabeticilor;
  - pot disp rea în timp, prezen a lor fiind îns corelat cu severita- tea insulinodeficien ei.

- Anticorpii anti-GSD (decarboxilaza acidului glutamic):
  - valoare predictiv și diagnostic important .
- Anticorpii anti-insulin :
  - Prezenți la aproximativ 50% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip I, nou descoperit și netratat încă .
- Alterarea raportului dintre limfocitele supresoare și helper.

Toate cauzele descrise și altele produc în final (prin intermediul citochinelor, fixării complementului, efectului citolitic direct, stresului oxidativ), alterarea funcționalității și apoi distrucția progresivă și selectivă a populației de celule beta-pancreatice și deficitul parțial, ulterior complet, de insulină.

#### Perioadele în evoluția procesului diabetogen în diabetul zaharat de tip I

- Perioada lungă preclinică de normoglicemie, „activă” imunologic.
- În evoluția acestei perioade se poate depista alterarea secreției de insulină prin testul intravenos de toleranță la glucoză (dispariția primei faze, rapide, a secreției de insulină), evenimentul poate fi identificat numai uneori (stres, infecții intercurrente).
- Perioada de remisiune („luna de miere”), care poate să dureze luni, rareori, mai mult de un an. Necesarul de insulină exogen pe durata acestei perioade scade mult.

Având în vedere că ulterior acesta crește inevitabil, pacientul trebuie să-și mențină deprinderile nutriționale și de administrare a insulinei. De regulă, după 10 ani de la debutul diabetului, distrucția celulelor beta este completă .

#### 12.4.2. Particularitățile etiopatogenice ale diabetului zaharat de tip II

Diabetul zaharat de tip II rezultă din combinarea a două mecanisme diabetogene fundamentale: scăderea secreției de insulină și scăderea acțiunii insulinei din cauza insulinorezistenței.

#### Factorii de risc în diabetul zaharat de tip II

Factorii de risc ai acestui tip de diabet pot fi: genetici și dobândiți, în special cei ce țin de stilul de viață .

#### *Factorii genetici în etiopatogenia diabetului zaharat de tip II*

În apariția diabetului zaharat de tip II sunt implicate multiple gene, motiv pentru care el este considerat o boală poligenică . Sunt vizate în special cele ce controlează :

- Sinteza / secreția insulinei în celulele beta, ceea ce realizează , în final, un deficit hormonal.
- Acțiunea insulinei prin:
  - 1) afectarea legării hormonului de receptori;
  - 2) modificarea receptorilor;
  - 3) modificări intracelulare (postreceptor).

Această afectare poligenică , cunoscută doar parțial, induce o susceptibilitate genetică , ce se validează în diabet numai prin interacțiunea cu factorii dobândiți .

În practică , factorii genetici se suspectează atunci când se evidențiază agregarea familială a diabetului la rudele de gradul I ale unei persoane cu diabet zaharat.

#### *Stilul de viață și alți factori dobândiți în etiopatogenia diabetului zaharat de tip II*

Acesta contribuie la apariția diabetului prin următoarele componente:

- Alimentația hipercalorică bogată în grăsimi saturate de origine animală sau glucide rafinate. Acestea induc, de regulă , obezitatea, în special de tip abdominal, al cărui rol în apariția diabetului de tip II este definitiv stabilit.
- Sedentarismul participă și el la apariția diabetului, în special prin favorizarea obezității.

Alți factori dobândiți ar fi: stresul sever și prelungit, fumatul, consumul crescut de alcool, endocrinopatiile care induc creșterea hormonilor hiperglicemici (hipertiroidismul, acromegalia, sindromul Cushing, feocromocitomul), medicamente diabetogene (tiazidele, glucocorticoizii, unele anticoncepționale).

Sarcina induce modificări hormonal-metabolice complexe, care, în anumite circumstanțe, se validează în diabetul gestațional. După naștere, acesta se poate contura sub forma tipului II sau chiar I. În ultimii ani se subliniază rolul diabetogen al malnutriției intrauterine a fătului, care perturbă dezvoltarea normală a celulelor beta-insulare. Această anomalie se validează în diabet la vârsta adultului. Un nou-născut subponderal (<3000 g) ar fi un semn al malnutriției intrauterine.

## Secven ele patogenice în diabetul zaharat de tip II

- Secven ialitatea evenimentelor i modul de operare al acestor factori poate evolua în timp pe m sura implic rii lor i a interac iunii afectu- lui atât asupra producerii de insulina, cât i asupra ac iunii acesteea (cu instalarea insulinorezisten ei).
- Factorii dobândi i i genetici ac ioneaz în sens diabetogen într-o ma- nier extrem de complex . Este dificil de stabilit care este factorul de risc ini ial i care mecanism este indus în prima etap - insulinorezisten a sau sc derea secre iei de insulina. Cert este c prin interac iunea dintre factorii dobândi i i factorii genetici se induce insulinorezisten a i/sau sc derea secre iei de insulina. Apare astfel o cre tere a glice- miei bazale. ini ial aceasta este de tipul „glicemie bazal modificat ” (GBM), adic 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l). Apoi se practic testul de toleran la glucoza pe cale oral (hiperglicemia provocat ) i se eviden iaz o curb de tipul „sc derii toleran ei la glucoza (STG)”. Ambele modific ri reprezint faza de trecere de la normal la diabet.
- Dac insulinorezisten a este mecanismul diabetogen declan at ini ial, organismul va c uta s compenseze cre terea glicemiei prin sporirea se- cre iei de insulina. Se dezvolt hiperinsulinismul, care opre te cre terea glicemiei, men inând-o la nivelurile normale sau aproape de normal.
- Hiperinsulinismul compensator are îns o durat limitat . Fenome- nul se explic prin: reducerea capacit ii secretorii a celulelor beta determinat genetic i prin eventuala persisten a factorilor ce induc insulinorezisten a. Persisten a obezit ii va contribui la progresarea hiperglicemiei.
- De i Ia început hiperglicemia este moderat (110-140 mg/dl (6,1-7,8 mmol/l)), ea induce efecte nefavorabile, agravând atât insulinorezisten a, cât i sc derea secre iei de insulina, consecin a fiind agravarea a îns i hiperglicemiei. Fenomenul este cunoscut sub termenul de „glucotoxicitate”.
- Ansamblul acestor secven e are serioase implica ii practice. Astfel, dac la o persoan cu obezitate abdominal i cu rude de gradul I ce au diabet zaharat, se eviden iaz o glicemie bazal modificat (de exemplu, 120 mg/dl, 6,7 mmol/l), evolu ia spre diabet poate fi oprit sau re inut în timp prin sc dere ponderal i activitate fizic . Ambele

metode reduc insulinorezisten a i efortul secretor beta insular, care încearc compensarea hiperglicemiei. în acest mod se suprim gluco- toxicitatea i agravarea hiperglicemiei.

în baza acestor date s-au ini iat studii prin care se încearc elaborarea metodelor de prevenire a diabetului la persoanele ce prezint modifica- rea glicemiei bazale sau sc derea toleran ei la glucoza. Printre acestea se num r optimizarea stilului de via sau tratamentul cu medicamente ce reduc insulinorezisten a, cum sunt *metforminul* i *trogliazona*.

## Evolu ia procesului diabetogen în diabetul zaharat de tip II. Implica ii practice

- Debutul bolii este marcat de apari ia hiperglicemiei (> 126 mg/dl, > 7,0 mmol/l). Etapa de trecere sub form de „glicemie bazai mo- dificat ” (110-125 mg/dl, 6,1-6,9 mmol/l), „sc derea toleran ei la glucoza” care au aceea i semnifica ie.
- Etapa de trecere de la normal spre diabet este caracterizat i prin prezen a unor factori de risc cardiovascular, cum sunt dislipidemiile i hipertensiunea arterial . Ei sunt indu i printre altele i de insulinorezisten a i hiperinsulinism în corela ie cu obezitatea abdominal .
- Factorii de risc care ac ioneaz în aceast perioad , evident pe un teren predispus genetic, sunt în special cei lega i de stilul de via nes n tos, îndeosebi obezitatea abdominal .

Subceptibilitatea genetic pentru diabetul de tip II se estimeaz prin prezen a agreg rii familiale a bolii la rudele de gradul I. Ca marker clinic al hiperinsulinismului i insulinorezisten ei se consider obezitatea abdo- minal . Anomaliile poligenice nu sunt suficient cunoscute pentru a putea i explorate în practic .

- Diabetul clinic manifest evolueaz cu hiperglicemie, care în lipsa unui tratament adecvat, se agraveaz progresiv. Corectarea ei se face printr-un stil de via optim. Ulterior este necesar administrarea tera- piei orale (*metformin*, *sulfonilureice*, *glinide*, *trogliazona*, *inhibitorii glicozidazei*) i a insulinei.

Studiul UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) demon- streaz caracterul evolutiv al acestui tip de diabet. Cauzele ar fi sc derea continu a capacit ii secretorii beta-insulare i accentuarea progresiv a

insulinorezisten ei, în special din cauza înaintării în vârstă. Se adaugă incidența a sporită a principalilor factori de risc cardiovascular: hipertensiunea arterială, dislipidemiile și obezitatea abdominală.

Consecințele ale caracterului evolutiv al diabetului zaharat și comorbiditățile ar putea fi apariția complicațiilor, în special prin micro- și macroangiopatie, retinopatie, cardiopatie ischemică, boala cerebro-vasculară, arteriopatia periferică. Agravarea acestora produce handicaparea persoanei prin orbire, uremie, amputarea membrilor, sechelele postaccidentale vasculare, cerebrale sau postinfarct miocardic.

- Relația diabet de tip II - complicații este foarte complexă. Multe din complicațiile diabetice sunt deja prezente la momentul în care se stabilește diagnosticul de diabet de tip II. Acest element este foarte important din punctul de vedere al practicii medicale, mai ales al profilaxiei, și se exprimă prin prezența unor factori de risc cardiovascular încă înainte de apariția hiperglicemiei, hiperglicemia (120-200 mg/dl; 6,7-11,1 mmol/l) este asimptomatică, fiind tolerată de persoana afectată. Or, se cunoaște că hiperglicemia ca atare este un factor de risc major pentru complicațiile diabetice.
- Adesea, la unii acești oameni, se semnalizează asocierea mai multor factori: insulinorezistență, hiperinsulinism, dislipidemie, hipertensiune arterială, obezitate abdominală, diabet zaharat de tip II, faza de trecere GBM / STG (glicemie bazală modificată; scăderea toleranței la glucoză).

Ansamblul acestor modificări, cunoscut prin termenul de sindrom X metabolic, are o valoare practică deosebită.

#### **Importanța practică a depistării precoce a diabetului de tip II**

- Depistarea diabetului de tip II trebuie făcută printr-un screening activ care să vizneze persoanele cu risc crescut, adică:
  - rudele de gradul I ale probandului diabetic;
  - persoanele cu obezitate, în special abdominală, hipertensiune arterială, dislipidemie, boli cardiovasculare aterosclerotice sau cu vârsta mai mare de 45 de ani.
- Perioada de trecere de la normal spre diabet (glicemia postprandială și cea bazală modificată, sau scăderea toleranței la glucoză) este foarte periculoasă, deoarece este însoțită de un risc cardiovascular semnificativ. Hiperglicemia rezultată la 2 h după încărcarea cu glucoză dublează ris-

cui de dezvoltare a bolilor și complicațiilor cardiovasculare fatale pentru pacienții de vârstă înaintată (*The Racho-Bernardo Study*, 1998).

- Se crede că prin optimizarea stilului de viață cu o scădere ponderală semnificativă și reducerea insulinorezistenței cu ajutorul *metforminei* și *troglicazonului* apariția diabetului de tip II ar putea fi prevenită sau întârziată (profilaxie primară).
- Corectarea hiperglicemiei și a celorlalți factori de risc cardiovascular poate reține sau opri apariția complicațiilor (profilaxie secundară).
- Depistarea precoce a complicațiilor și tratamentul lor corect scade frecvența handicapului și a mortalității (profilaxie terțiară).

## 12.5. Patogenia tulburărilor metabolice în diabetul zaharat

### **Mecanismele hiperglicemiei în diabetul zaharat**

*Nivelul glicemiei* este menținut în mod normal de echilibrul dintre producția hepatică de glucoză plus glucoza absorbită după ingestia alimentară și captarea glucozei de către esuturile periferice, în special de mușchi.

- Producția hepatică de glucoză are la bază două cicluri metabolice: glicoliza și gluconeogeneza. Prima eliberează rapid glucoza prin intervenția unui aparat reglator complex enzimatic și hormonal. Cea de-a doua produce glucoza prin precursori neglucidici, în special alanin, glicerol și lactat.
- Absorbția de glucoză este o sursă importantă de creștere postprandială a glicemiei cu aproximativ 25%. Glucoza este permanent prezentă în sânge, iar nivelul ei este menținut constant. Motivul apare logic din moment ce glucoza este una dintre sursele primare de energie ale organismului, în special ale sistemului nervos.

Pentru menținerea homeostazei glicemice, organismul dispune de un aparat reglator complex, în special hormonal, care se adaptează mai ales stărilor pre- și postprandiale și consumatoare sau nu de energie.

- » Principalul hormon hipoglicemiant este insulina, în timp ce hiperglicemia este indusă de glucagon, catecolamine, cortizol și hormonul de creștere. Acești hormoni au acțiuni deosebite asupra principalelor linii metabolice.



- Creșterea glicemiei este produsă prin absorbția glucozei din tractul digestiv sau prin glicogenoliză și gluconeogeneză.
- Scăderea glicemiei apare în stările postabsorbitive (preprandiale), sau în caz de efort fizic.

Fiecare creștere sau scădere a glicemiei în diferite circumstanțe este urmată de intrarea în acțiune a hormonilor cu efect opus, ceea ce asigură menținerea nivelului glicemic în limitele 80-100 mg/dl (4,4-5,5 mmol/l). Homeostazia glicemică este corelată cu alte sectoare metabolice, cum ar fi lipoliza și cetogeneza. Prin lipoliză se produc acizii grași liberi eliberați din esutul adipos. Destinația acestora sunt mușchii, unde sunt oxidați în scop energogen, preferențial față de glucoză, și ficatul, unde participă la gluconeogeneză, la sinteza trigliceridelor (a VLDL) sau la producerea corpiilor cetonici (cetogeneza). În toate aceste sectoare și linii metabolice insulina are un rol deosebit, motiv pentru care vom prezenta cele mai importante aspecte ale secreției și acțiunii insulinei.

### Secreția insulinei

- La subiecții normali, insulina este secretată în două faze:
  - faza rapidă, care eliberează insulina depozitată în celulele beta în primele minute după injectarea intravenoasă de glucoză;
  - faza lentă, care eliberează insulina nou sintetizată. Se consideră că buna funcționare a primei faze condiționează pe cea de-a doua. Împreună cu insulina este secretată în cantități echimoleculare și peptida C.
- Principalul stimul insulinosecretor este glucoza, și, evident, ingestia alimentară. Raportat la aceasta, se determină două tipuri de secreție:
  - Secreție bazală (preprandială), care produce constant cantități reduse de insulina, dar suficiente pentru a controla lipoliza, producția hepatică de glucoză și cetogeneza;
  - Secreția postprandială furnizează cantități mult mai mari de hormoni, care reduc prompt hiperglicemia caracteristică acestei faze prin stimularea captării glucozei în esuturile insulinosensibile: mușchii și esutul adipos. Concomitent, producția hepatică de glucoză și lipoliza sunt blocate.

Referitor la stimulii insulinosecretori (insulinosecretagogi) trebuie să precizăm că alimentele prezente în intestin declanșează secreția mai multor

hormoni de tip incretinic care, la rândul lor, induc secreția de insulina. Din acest motiv, insulinosecreția este mai amplă după administrarea orală de glucoză, decât după injectarea intravenoasă, care oculează hormonii incretinici.

### Acțiunea insulinei

Insulina își exercită acțiunea prin legarea de receptori specifici membranari, după care se declanșează semnalele metabolice intracelulare.

*Receptori ai insulinei* sunt glicoproteidele cu activitate tirozin-kinazică. Numărul și starea lor funcțională sunt reglate de:

- o genă de pe cromozomul 19;
- stări fiziologice, cum ar fi exercițiul fizic sau ingestia alimentară. Ultima se însoțește de creșterea insulinemiei care prin „*down-regulation*” produce scăderea numărului și activității receptorilor.

*Semnăle metabolice intracelulare*, numite și semnale postreceptor, sunt extrem de complexe și doar parțial studiate. Semnala însoțită cu activitatea tirozin-kinazică a receptorilor este esențială pentru secvențele intracelulare. Aceasta reprezintă în esență acționarea unor enzime specifice prin defosforilare sau fosforilare.

La rezumarea principalelor aspecte ale homeostazei glicemice se conturează:

- semnificația glicemiei bazale și postprandiale;
- principalele cauze ale insulinorezistenței;
- factorii care controlează pe termen lung funcționalitatea celulelor beta insulare.

Toate acestea determină schimbările nivelului de glucoză.

### Semnificația glicemiei bazale și postprandiale

- Glicemia bazală (GB) reprezintă nivelul sangvin al glucozei la cel puțin opt ore de la ultima ingestie calorică (sinonim: glicemia *jeun sau fasting*). Glicemia preprandială este asemănătoare din punct de vedere calitativ, dar diferă sub raport cantitativ. Sursa principală a glicemiei bazale este producția hepatică de glucoză, controlată de secreția bazală de insulina.
- Glicemia postprandială (GP) definește valorile glicemiei crescute, 30-90 după ingestia calorică, fiind determinat de:

- absorbția glucozei din tractul gastrointestinal;
- captarea glucozei de către esuturile periferice, controlată de către secreția prandială a insulinei și, evident, de acțiunea ei.

#### *Principalele cauze ale insulinorezistenței*

##### *Factorii genetici:*

- mutații în gena receptorilor insulinici;
- mutații ce afectează semnalele intracelulare.

##### *Factorii dobândiți:*

- malnutriția fătului în uter;
- obezitatea abdominală și ingestia calorică crescută;
- scăderea activității fizice;
- înaintarea în vârstă;
- medicamente;
- sarcinile;
- excesul hormonilor de contrareglare;
- hiperglicemia (glucotoxicitatea) și excesul acizilor grași liberi (lipotoxicitatea);
- autoanticorpii antireceptori insulinici.

#### *Asocierea cu factorii de risc cardiovascular: sindromul X*

- hipertensiune arterială;
- obezitate abdominală;
- dislipidemie;
- hiperuricemie;
- creșterea conținutului inhibitorului activatorului plasmogenului (PAI-1).

#### Factorii care determină funcționalitatea celulelor beta-insulare pe termen lung

*Factorii care stimulează exagerat secreția insulinică prin faptul că inițial produc insulinorezistență:*

- obezitatea;
- sarcina;
- medicamentele;

- excesul de hormoni de contrareglare;
- hipercortizolemia;
- excesul de hormon paratiroidian.

#### *Factorii care inhibă secreția insulinică:*

- malnutriția intrauterină sau la nou-născut;
- hiperglicemia (glucotoxicitatea);
- carențe nutriționale majore;
- deficitul în vitamine.

#### Patogenia tulburărilor metabolice în diabetul zaharat de tip II

Deficitul sever de insulină, rezultat din distrugerea celulelor beta, perturbă, în diferite măsuri, toate secvențele homeostazei glucozei:

- Producția hepatică de glucoză este crescută, nefiind controlată de insulină, ceea ce induce hiperglicemie bazală.
- Captarea glucozei de către esuturi este redusă atât din cauza deficitului de insulină, cât și a unui grad înalt de insulinorezistență, probabil prin mecanism postreceptor sau prin diminuarea activității tirozin-kinazice a receptorului. Ambele accentuează hiperglicemia postprandială.
- Lipoliza de la nivelul esutului adipos nu mai este inhibată de insulină. Ca rezultat, în sânge apare o cantitate mare de acizi grași liberi. Acestea, pe de o parte, inhibă captarea glucozei în mușchi (contribuind la agravarea hiperglicemiei), iar pe de o altă parte, stimulează la nivelul ficatului sinteza trigliceridelor și VLDL (una dintre cauzele dislipidemiei din diabet), cetogeneza și gluconeogeneza (producția hepatică de glucoză și, deci, glicemia bazală).
- Cetogeneza poate fi mult exacerbată în cazul deficitului sever de insulină, constituind cauza cetoacidozei.

Aadar, diabetul zaharat de tip I se caracterizează prin:

- Hiperglicemie bazală din cauza creșterii producției hepatice de glucoză;
- Hiperglicemie postprandială exagerată produsă de:
  - scăderea captării glucozei de către mușchi și adipocite;
  - absența acțiunii limitate a insulinei asupra glicemiei postprandiale.

## Patogenia tulburilor metabolice în diabetul zaharat de tip II

Cele două mecanisme diabetogene fundamentale din tipul II sunt scderea secreției de insulină și insulinorezistența. Ele se influențează reciproc, insulinorezistența inducând deficitul insulinar și invers. În final, ele produc:

- hiperglicemia bazală prin creșterea producției hepatice de glucoză, cauzată inițial de deficitul secretor beta-insular; la care se adaugă ulterior insulinorezistența (ficatul este „rezistent” la insulina endogen secretată normal sau chiar exagerat).
- hiperglicemia postprandială cauzată, în special, de deficitul de secreție a insulinei care spurs la absorbția glucozei din tractul digestiv.

*Insulinorezistența din diabetul zaharat de tip II este produsă prin:*

- Defect de legare de receptor specific, cauzat de obezitate și hiperinsulinism (receptorii sunt normali, dar au o activitate redusă).
- Defect postreglare sau postreceptor (defecte intracelulare), care ar induce, printre altele, limitarea transportului glucozei prin membrană cu ajutorul transportatorului specific GLUT - 4, aflat în mușchii și esutul adipos. Acest defect ar explica, de fapt, scderea capacității glucozei de a trece esuturile insulinosensibile.

*Alte consecințe ale insulinorezistenței în diabetul de tip II sunt:*

- Hiperlipoliza din esutul adipos, prin care o cantitate exagerată de acizi grași liberi sunt eliberați în circulație. Ea se poate produce prin scderea activității lipazei hormonosensibile din esutul adipos, care devine „rezistent” la acțiunea insulinei. Consecințele sunt accentuarea insulinorezistenței în mușchii și ficat prin hiperfluxul AGL la acest nivel.
- Scderea activității lipoproteinelor lipazei, care devine și ea „rezistent”, producând hipertrigliceridemie (creșterea VLDL) și scderea HDL.

### Concluzii

- Diabetul zaharat este produs prin interacțiunea factorilor genetici (poligenici), a stilului de viață nesănătos și a altor factori dobânziți. Acestea

induc mecanismele diabetogene fundamentale: distrugerea celulelor beta-insulare, insulinorezistența și scderea secreției de insulină.

- Diabetul de tip I este consecință a interacțiunii dintre factorii genetici și cei dobânziți, care prin mecanisme mediate imunologic produc distrucția celulelor beta-insulare. Predispoziția genetică este insuficient cunoscută, iar dintre factorii dobânziți sunt menționate infecțiile virale.
- Diabetul de tip II este consecință a două mecanisme: scderea secreției de insulină și insulinorezistența. Ambele se influențează reciproc, fiind determinate de factori genetici și dobânziți. Se menționează rolul diabetogen al obezității abdominale, malnutriției intrauterine, hormonilor de contracreglare, stresului, sarcinii și, probabil, al sedentarismului.
- Insulinorezistența este produsă prin factori genetici și dobânziți (obezitate, sedentarism). Aceasta joacă un rol deosebit nu doar în diabetogeneză, dar și în aterogeneză și patologia cardiovasculară aterosclerotică, datorită asocierii cu factorii de risc cunoscuți: obezitatea abdominală, hipertensiunea, dislipidemiile (sindromul X metabolic).

## 12. 6. Screening-ul și diagnosticul diabetului zaharat

### 12.6.1. Screening-ul

Atât diabetul zaharat de tip I, cât și cel de tip II au o perioadă preclinic relativ lungă, asimptomatic, ceea ce reprezintă premiza majoră pentru justificarea screening-ului. Dacă pentru diabetul zaharat de tip I, odată instalat hiperglicemia devine repede simptomatică și stabilirea diagnosticului este practic asigurată, apoi în tipul II de diabet un procent mare de pacienți sunt hiperglicemici asimptomatici (sau cu manifestări minore, atipice), fiind depistați fie tardiv, fie niciodată.

Obiectivul general al screening-ului este identificarea persoanelor, din care cauză se aplică măsurile de profilaxie primară, secundară și/sau terțiară.

În general, orice politică de screening pentru bolile netransmisibile se bazează pe incidența și prevalența afecțiunilor respective. Diabetul zaharat este prezent aproape la toate populațiile de pe glob, însă incidența și prevalența atât a tipului I, cât și a tipului II, precum și distribuția relativă a acestor două forme sunt foarte variabile între țări și între diverse grupuri etnice.

Screening-ul pentru prevalența primară ar trebui să identifice indivizii susceptibili, aflați în faza preclinică a diabetului zaharat.

- Întrucât testele folosite pentru screening-ul diabetului zaharat de tip I (tipizarea HLA, dozarea markerilor imunologici, testul intravenos de toleranță la glucoză) nu au depășit o valoare predictivă de 34%, adică doar unul din trei cu teste pozitive vor face diabet, și că metodele aplicate până acum pentru profilaxie nu sunt lipsite de riscuri, screening-ul populațional nu este recomandat, iar screening-ul grupurilor de risc (rude de gradul I ale diabeticilor) este abia în faza de evaluare.
- Pentru diabetul zaharat de tip II, screening-ul la nivel populațional pentru profilaxia primară este un subiect contraversat. Recomandările recente ale Asociației Americane de Diabet (ADA) și ale IDF (*International Diabetic Federation*), arată că există premise ca acesta să devină operațional. Persoanelor identificate în faza preclinică, urmează să li se aplice în primul rând măsurile de modificare a stilului de viață. Promovarea stilului de viață sănătos reprezintă o măsură de profilaxie primară la nivel global.

Screening-ul pentru prevenirea secundară reprezintă acțiunile de depistare precoce a diabetului zaharat. Din motive deja enumerate, ele nu se aplică practic pentru diabetul zaharat de tip I, însă sunt de maximă importanță pentru diabetul zaharat de tip II, arătând că majoritatea studiilor epidemiologice au demonstrat existența unui număr semnificativ de pacienți cu diabet zaharat de tip II necunoscuți.

Din 1974, odată cu standardizarea lui (și apoi cu „oficializarea” criteriilor lui de interpretare de către grupul de experți ai OMS în 1979), testul oral de toleranță la glucoză (TTGO/OGTT) a devenit metoda cea mai folosită în screening-ul diabetului zaharat de tip II.

#### Metodologia testului de toleranță la glucoză:

- testul se efectuează dimineața (între h.7:30 și h.10).
- repausul nocturn și alimentar trebuie să fie de cel puțin 10 ore (se poate consuma apă).
- cu trei zile înainte de efectuarea testului trebuie asigurat un aport de hidrați de carbon de cel puțin 15g.
- se recomandă abținerea de la fumat înainte și în timpul testului.

- pe durata testului subiectul se va afla în poziție zăcând.
- se administrează 75g glucoză în 300 ml apă, care trebuie consumat în cel mult 3 minute.
- recoltările de sânge venos se fac înaintea administrării glucozei și la 2 ore după (în recipiente cu un inhibitor al glucozei), iar dacă se folosește sângele integral sau plasma venoasă, se va adăuga și un anti-coagulant (heparin).
- Valorile glicemiei din sângele venos integral sunt mai mici decât cele din plasma venoasă, la aceeași unitate de volum (deoarece hematiile conțin o mică cantitate de glucoză), iar glicemia din sângele capilar este mai mare decât cea din sângele venos (din cauza faptului că la nivelul capilarelor este extrasă o parte din glucoză).

Interpretarea testului oral de toleranță la glucoză este bazată pe criteriile adoptate și revizuite de OMS (1980, 1985, 1998). După aproape 2 decenii de folosire a TTGO ca metodă de screening în diabet, s-au putut formula câteva observații importante:

- numărul pacienților cu diabet zaharat de tip II nediagnosticați este, în general, egal cu cel al celor diagnosticați.
- prevalența secundară a toleranței la glucoză este de 4-5 ori mai mare în diabetul de tip I decât în diabetul de tip II și crește cu vârsta.
- întrucât metoda este relativ greoaie, costisitoare și generatoare de disconfort pentru subiecți, nu poate fi aplicată pentru screening-ul în masă (decât în studiile epidemiologice).
- aproape 2/3 dintre pacienții cu secundară a toleranței la glucoză nu au ajuns să facă diabet, cel puțin după o observație de 15-20 ani.
- TTGO are o reproductibilitate destul de mică și o variație intraindividuală considerabilă (aproximativ 30%).

Înănd cont de cele expuse mai sus și de alte date, un grup de experți ai Asociației Americane de Diabet (ADA) și un grup de experți ai OMS au propus înlocuirea TTGO, ca metodă de screening, cu glicemia bazală (*jeun*) (*The expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus* of ADA, 1999); (Alberti K. G., Zimmet P. Z., for the WHO consultation, WHO, 1998).

Testul de glicemie bazală are cel puțin două avantaje din punctul de vedere al screening-ului: costuri mai mici și productivitate mai mare (coeficientul de variație intraindividuală este de 6,4%).

Au fost propuse și anumite criterii de interpretare a glicemiei bazale.

Drept indicații de examinare pentru diabet la persoane asimptomatice cu ajutorul glicemiei bazale au fost stabilite anumite criterii, care includ valoarea masei corporale, hipertensiunea arterială, macrosomia fetalului etc.

*Indicațiile screening-ului pentru diabet la persoanele asimptomatice, cu ajutorul glicemiei bazale (ADA, 1999):*

- toți subiecții ce au atins vârsta de 45 de ani și mai în vârstă. Se va repeta la intervale de 3 ani.
- testarea se va face la vârste sub 45 de ani și se va repeta la intervale mai scurte în caz de:
  - persoane cu IMC > 27 kg/m<sup>2</sup>;
  - persoane care au rude ce suferă de diabet.

*Screening-ul pentru diabetul gestațional*

- Incidența relativ mare a diabetului gestațional (DG), morbiditatea matern-infantilă înaltă generată de această boală și eficiența intervențiilor terapeutice instituite la timp constituie argumente în favoarea screening-ului. În SUA screening-ul pentru DG continuu încă să fie obligatoriu pentru toate femeile gravide. Conform recomandărilor acelui grup de experți ADA, el va deveni, probabil, mai selectiv.
- La gravidele cu risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat, se recomandă să se efectueze TTGO în primul trimestru de sarcină, iar la cele care au rezultate normale la prima testare, testul se va repeta între săptămânile 24 și 28 de sarcină.
- Gravidele care corespund unuia sau mai multor criterii enumerate în continuare sunt considerate cu risc crescut:
  - vârsta >25 ani;
  - greutatea mai mare decât cea considerată normală (luând în considerare vârsta sarcinii);
  - grupurile etnice cu risc crescut;
  - au rude de gradul I cu diabet.

## 12.6.2. Diagnosticul diabetului zaharat

Diagnosticul diabetului zaharat se bazează pe prezența:

1) simptomatologiei caracteristice:

- poliurie;
- polidipsie;
- scădere inexplicabilă în greutate;
- slăbiciune generală, etc.

2) constatarea unei hiperglicemii (glicemie plasmatică evident crescută (>200 mg/dl (11,1 mmol/l))).

3) constatarea a cel puțin două valori crescute ale glicemiei bazale sau după TTGO.

- Având în vedere importanța crucială a glicemiei în diabetul zaharat, medicul trebuie să fie sigur de calitatea lucrului laboratorului cu care colaborează și să cunoască metoda pe care acesta o folosește.
- Constatarea unei glicozurii pozitive nu permite decât formularea unei suspiciuni la diabet, iar o glicozurie negativă nu exclude diagnosticul.
- Nu se recomandă ca diagnosticul să se bazeze pe glicemii efectuate cu aparate individuale (glucometre).

## 12.7. Formele clinice ale diabetului zaharat

Diabetul zaharat de tip I (manifestările clinice la debut)

Diabetul zaharat de tip I debutează sub vârsta de 40 de ani, cu un „vârful de incidență” la pubertate. S-a constatat însă că aproape 1 din 10 pacienți, la care diabetul debutează după 65 de ani, au diabet zaharat de tip I și aproape 1 din 5 diabetici cu caractere clinice ale diabetului zaharat de tip II au markerii imunologici ai diabetului zaharat de tip I, procesul autoimun de distracție beta celulară fiind însă mai lent („diabet zaharat autoimun lent”). Vârsta nu poate fi decât un criteriu cel mult orientativ pentru diagnosticul diabetului zaharat de tip I.

Cele mai frecvente manifestări clinice de debut ale diabetului zaharat de tip I sunt:

- poliuria, setea și polidipsia;
- scădere marcată și rapidă în greutate;
- astenia.

**Poliuria, setea ipolidipsia** se accentuează progresiv pe parcursul a 2-3 săptămâni (mai rar luni), iar la copii pot duce la enuresis nocturn.

Scderea în greutate se produce cel mai frecvent în condițiile pierderii apetitului (sau chiar polifagie).

**Apariția greurilor**, vârsăturilor, a inapetenței și a **durerilor abdominale** indică instalarea *cetoacidozei* (implică o intervenție de urgență).

Din simptomatologia de debut a diabetului zaharat de tip I mai pot face parte crampele musculare, constipația, tulburările de vedere, precum și candidozele cutano-mucoase și prodermitele. Glicemia și glicozuria au, de obicei, valori indiscutabil crescute, iar prezența cetonuriei evidente confirmă, de cele mai multe ori, diagnosticul de diabet de tip I.

Manifestările de mai sus pot reapărea oricând pe parcursul evoluției acestui tip de diabet, în cazul dezechilibrelor (decompensărilor) metabolice, în ultimii ani se semnalează o reducere continuă a debutului prin coma acido-cetozică, datorită accesibilității serviciilor medicale competente și asistenței generale a populației (numărul comelor diabetice este un indice general destul de fidel al calității serviciilor medicale).

#### Diabetul zaharat de tip II (manifestările clinice la debut)

- Se deosebește clinic de diabetul zaharat de tip I printr-un debut lent, insidios, care se produce, de obicei, după vârsta de 40 de ani.
- Aproape o treime dintre cazurile de diabet zaharat de tip II au fost descoperite întâmplător, cu ocazia examinărilor medicale efectuate cu alte scopuri.
- La ~ 50% dintre pacienți manifestările clinice (poliuria și mai ales poli-dipsia) sunt prezente la debut și constituie motivul adresării la medic.
- Infecțiile cutanate și uro-genitale „trenante”, precum și prezența complicațiilor cronice ale diabetului (tulburările de vedere, leziuni ale picioarelor), pot constitui „modul de debut” al diabetului de tip II în circa 20% din cazuri. Evaluările retroactive au dus la concluzia că hiperglicemia poate fi prezentă cu 5-7 ani înaintea diagnosticării diabetului.
- Obezitatea (mai ales cu distribuție abdominală) este prezentă la debut la majoritatea pacienților (circa 80%), iar peste 40% dintre pacienți au antecedente familiale de diabet.

- Nu rareori, glicemia este doar ușor crescută, ceea ce impune repetarea dozei sau efectuarea testului oral de toleranță la glucoză.
- Cetonuria apare rareori, este discretă și generată de afecțiuni acute intercurrente (uneori, pacienții se prezintă la medic după câteva zile de la suspectarea diabetului, timp în care își autoimpun o restricție alimentară severă care poate genera apariția „cetonuriei de foame”).
- Aproximativ la 10-15% dintre pacienții la care la debut s-a diagnosticat diabetul zaharat de tip II s-au depistat markerii imunologici ai diabetului zaharat de tip I. Această formă clinică a fost denumită „diabet zaharat autoimun cu debut lent”.

#### Diabetul zaharat gestațional

În majoritatea cazurilor este asimptomatic la debut (ceea ce face necesar screening-ul).

Dereglerile metabolice simptomatice pot apărea în ultimul trimestru de sarcină.

Scderea toleranței la glucoză constatată pentru prima dată în timpul sarcinii, se încadrează tot la categoria diabet gestațional.

#### Alte forme clinice de diabet

- Diabet zaharat de tip adult al tânărului. MODY (*Maturity Onset Diabetes in Young*):
  - o formă rară de diabet, reprezentând sub 16% din totalul cazurilor de diabet zaharat de tip II;
  - apare la tinerii ce nu au atins vârsta de 25 de ani și este prezent, de obicei, la cel puțin doi dintre membrii familiei;
  - hiperglicemia este moderată și nu necesită tratament cu insulină cel puțin în primii 5 ani de la debut;
  - transmiterea este autozomal dominantă;
  - diagnosticul diferentțial cel mai dificil este cu diabetul zaharat de tip I și se bazează pe criteriile clinice enumerate mai sus (și pe dozarea de peptid C).
- *Diabetul zaharat asociat pancreatopatiilor*:
  - 1) *pancreatita*. Pe parcursul unui episod de pancreatită acută se constată hiperglicemii tranzitorii la 50% dintre pacienți, procentul celor la

care se dezvolt ulterior diabet zaharat oscileaz între 1-15% (posibil la cei cu predispozi ie genetic pentru diabet).

2) 85% dintre pacien ii cu *pancreatit cronic* fac ulterior diabet, dintre care peste o treime necesit tratament cu insulina;

3) *pancreatit cronic fibrocalculoas* este specific zonelor tropicale i determin 1-5% din cazurile de diabet din aceste arii geografice. Pacien ii sunt emacia i, malnutri i, au episoade recurente de dureri abdominale. Deseori necesit insulinoterapie.

4) *diabetul zaharat în hemocromatoz* :

- Diabet zaharat determinat de defecte genetice în ac iune.
- Diabet zaharat asociat cu endocrinopatii (acromegalie, hipertiroidism, sindromul Cushing, feocromocitom).
- Diabet asociat cu imunopatii.
- Diabet asociat cu sindroame genetice.
- Diabet asociat administr rii unor medicamente sau substan e toxice.

#### Concluzii

- Criteriile de screening i de diagnostic în diabetul zaharat au fost subiectul unei noi revizuirii, dup care vor urma recomand ri oficiale ale OMS.
- Glicemia bazal (a jeun) cap t o importan crucial în cadrul acestor noi criterii de screening i diagnostic.
- Simptomatologia bine interpretat a diabetului zaharat continu s fie un criteriu important de diagnostic.
- Valorificarea corect a tuturor elementelor tabloului clinic poate ajuta identificarea tipurilor specifice de diabet zaharat.
- Orice modificare a echilibrului glicemic în timpul sarcinii trebuie abordat cu maxim aten ie.

#### Metodele diagnosticului de laborator al diabetului zaharat

**Glicemia.** Concentra ia normal a glucozei în sânge pe nemâncate (a jeun), determinat prin metoda cu glucozooxidaz sau cu ortotoluidin , constituie 3,3-5,5 mmol/l (60-100 mg/dl), iar prin metoda Hagedorn-Lensen - 3,89-6,66 mmol/l (70-120 mg/dl). Nivelul glucozei în plasm ob inut la cercetarea repetat pe nemâncare a sângelui capilar > 7,0 mmol/l

(126 mg/dl) reprezint un semn al diabetului zaharat, de aceea în acest caz nu este necesar testul toleran ei la glucoza.

La cre terea nivelului glucozei în sânge peste 8,88 mmol/l (160 mg/dl), apare glucozuria, care împreun cu hiperglicemia serve te drept criteriu obiectiv al bolii. Rareori, glucozuria este posibil la o glicemie normal în sânge, ca consecin a mic or rii pragului renal de permeabilitate la glucoza (diabet renal); i invers - în diabetul zaharat complicat de glomeruloscleroz (sau insuficien renal de alt etiologie), cu hiperglicemie înalt , glucozuria este minim sau lipse te.

OMS (1998) recomand urm toarele criterii de diagnostic ale diabetului zaharat:

1. Prezen a simptomelor clinice (poliurie, polidipsie, sc dere ponderal ) i o glicemie în orice moment al zilei >200 mg/dl (>11,1 mmol/l);
2. Glicemie bazal (a jeun) >126mg/dl (7 mmol/l).
3. Glicemie > 200mg/dl (>11,1 mmol/l) la 2 ore dup 75g de glucoza în testul oral de toleran la glucoza (TTGO, OGTT).

în cazul când semnele clinice ale diabetului lipsesc, iar nivelul glucozei în sânge este mai mic decât cifrele indicate, pentru a eviden ia diabetul se efectueaz testul toleran ei la glucoza, cu administrarea unic a 75 g de glucoza.

Comitetul de exper i al OMS (1980) recomand de a efectua proba cu glucoza în cantitate de 75 g (la copii- 1,75 g lai kg de masa ideal a corpului, îns nu mai mult de 75 g), cu colectarea ulterioar a sângelui în decurs de 2 ore. Cantitatea de glucoza poate fi calculat i din ra ionamentul câte 50 g la 1/m<sup>2</sup> de suprafa corporal .

Conform recomand rilor OMS (1980), caracterul diabetic al TTGO se stabile te în baza urm toarelor criterii: a jeun - 6,11 mmol/l (110 mg/dl), peste 1 or - 9,99 mmol/l (180 mg/dl), peste 2 ore - 7,22 mmol/l (130 mg/dl), iar dup metoda Hagedorn-Iensen, ace ti indici vor fi mai mari cu 1,38 mmol/l (20 mg/dl).

OMS (1988) recomand criterii noi pentru interpretarea testului oral de toleran la glucoza.

#### **Diabetul zaharat este diagnosticat atunci când:**

1. Glicemia bazal (a jeun) în plasma venoas este >126 mg/dl (>7,0 mmol/l); sau în sângele integral capilar/venos constituie >110 mg/dl (>6,1 mmol/l).

2. Glicemia la 2 ore dup administrarea de glucoza (75 g per os) este >200 mg/dl (>11,1 mmol/l) în sângele capilar sau în plasma venoasă ; sau >180 mg/dl (>10 mmol/l) - în sângele integral venos.

**Sc derea toleran ei la glucoza (STG) se constat atunci când:**

1. Glicemia bazal (ajeun) în plasma venoasă este <126 mg/dl (<7 mmol/l) sau în sângele integral capilar/venos <110 mg/dl (< 6,1 mmol/l).
2. Glicemia la 2 ore dup glucoza în plasma venoasă sau în sângele integral capilar este de la >140mg/dl (>7,8mmol/l) până la < 200mg/dl (< 11 mmol/l); sau în sângele venos >120mg/dl (>6,7mmol/l) până la <180mg/dl (<10mmol/l).

Metodologia testului de toleran la glucoza a fost deja expus .

Dacă TTGO nu permite de a stabili cu certitudine alterarea toleran ei la glucoza, se recomand efectuarea testului cu cortizon sau cu prednisolon și glucoza. Probele se efectuează la fel ca și TTGO, pacientul primind cu 8 și 2 ore înainte 50 mg cortizon sau 10 mg prednisolon. Dacă concentrația glucozei în sânge la 1 ora după administrarea glucozei constituie 11,1 mmol/l (200 mg/dl), iar peste 2 ore - 8,33mmol/l (150mg/dl), rezultatele probelor vor fi considerate «diabetice».

În diagnosticul cetoacidozei este necesar determinarea conținutului corpurilor cetonice în sânge și în urină . În practica clinică cotidiană , sunt utilizate de obicei probe calitative, care permit de a identifica în urină o cantitate de corpi cetonici mai mare decât în normă (omul sănătos elimină nocternă până la 20-25 mg corpi cetonici). Actualmente există metode-expres care permit folosirea fișelor de hârtie speciale de diagnostic, determinarea rapidă a nivelului glicemiei (dextrol, dextrostix), aprecierea prezenței glucozuriei (glucotest, lobstix), eliminări excesive de corpi cetonici cu urina (ketostix).

Determinarea nivelului insulinei și al peptidei C în serul sanguin în perioada TTGO oferă informații suplimentare despre starea aparatului insular, care poate avea importanță în prognozarea evoluției bolii.

**Hemoglobinaglicozilat** (gheat) - HbA<sub>1c</sub> . În ultimii ani s-a stabilit că de rând cu fracția de bază a hemoglobinei (HbA<sub>0</sub>), în hemolizatele sanguine umane se conține o cantitate neînsemnată de alte fracții, numite fracții minore ale hemoglobinei. În HbA<sub>1c</sub> molecula glucozei se condensează cu valina aminogrupei N-terminale a lanului P al hemoglobinei A. Acest proces neenzimatic evoluează lent, în decursul întregii vieți a eritrocitului

(circa 120 zile). S-a stabilit că glicozidarea se efectuează prin stadiul de formare a aldimeinei - compus comparativ instabil, care trece în compus relativ stabil - cetoamin .

S-a stabilit că HbA<sub>1c</sub> constituie 4-6% din hemoglobina sanguină generală la persoanele practică sănătoase, pe când la bolnavii cu diabet nivelul de HbA<sub>1c</sub> este mediu de 2-3 ori. La pacienții cu diabet diagnosticat primar, conținutul de HbA<sub>1c</sub> atinge 11,4%, iar după prescrierea dietei și insulinoterapiei scade până la 5,8%. Deci, hemoglobina glicozilată corelează direct cu nivelul glucozei în sânge, acest criteriu fiind folosit atât pentru screeningul populației la evidențierea dereglării metabolismului glucidic, cât și pentru controlul tratamentului bolnavilor de diabet.

**Determinarea grosimii membranei bazale a capilarelor.** În 1965 Siperstein a comunicat despre metoda morfologică de microscopie electronică de determinare a grosimii membranei bazale a capilarelor mușchiului *quadriceps* femural. S-a demonstrat că la 92-98% din bolnavii cu diabet are loc îngroșarea membranei bazale, iar în grupul de control ea este evidențiată numai la 2-8% din pacienți. În ultimii ani s-a constatat că îngroșarea membranei bazale se semnalează la majoritatea bolnavilor cu diabet și prezintă o metodă prețioasă de depistare a microangiopatiei.



## Prelegerea 13

### DIABETUL ZAHARAT (IU)

#### Tabloul clinic al diabetului zaharat.

#### Complicațiile cronice ale diabetului zaharat

Diabetul zaharat (DZ) se poate dezvolta la orice vârstă. Particularitățile evoluției, manifestările clinice depind într-o măsură considerabilă de tipul acestuia. Diabetul zaharat de tip I debutează la copii și tineri (cel mai frecvent între 11 și 13 ani, când este și debutul pubertății).

Diabetul insulinodependent (DID, tipul I) se caracterizează prin debut acut, cu simptome majore - poliurie, polifagie, polidipsie, pierdere ponderală, astenie care apar în decurs de câteva zile, luni. Nesensibilizarea la timp a semnelor caracteristice ale bolii, face ca 72% din diabeticii de tip I să fie diagnosticați în cetoză, mai mult de jumătate fiind cetoacidoze severe, până la comă cetoacidotică. La o săptămână sau o lună de la începutul tratamentului insulinic, se înregistrează uneori fenomenul de remisiune tranzitorie a diabetului. Remisiunea poate fi totală (întreruperea tratamentului insulinic este posibilă cu menținerea unei glicemii normale, insulinemie plasmatică și peptid C normale) sau parțială (scăderea necesarului insulinic sub 0,5 - 0,25 U/kg corp, sau cu mai mult de 50% față de necesarul insulinic inițial, cu menținerea parametrilor biochimici normali). Durata perioadei de remisiune este variabilă - uneori câteva săptămâni, alteori mai lungă (câteva luni), în mod excepțional depășind 1-2 ani, dar totdeauna tranzitorie. După începerea tratamentului insulinic, la pacienții cu DZ de tip I simptomele clinice ale bolii dispar. În următoarele luni se înregistrează o creștere ponderală importantă, pacientul revenind în curând la greutatea de până la debutul bolii. Dacă printr-un tratament corespunzător se evită complicațiile cronice ale diabetului, aspectul general al pacientului este normal, iar starea funcțională a diferitelor sisteme îi permite o viață cardiovasculară. Evoluția clinică de mai departe a bolii depinde de secreția restantă a insulinei. În cazul secreției restante scăzute a insulinei, se observă o evoluție labilă a diabetului (cu

predispunere la hipoglicemii și cetoacidoze). Secreția restantă mai mare a insulinei asigură o evoluție relativ stabilă a DZ.

După 10-20 sau mai mulți ani de evoluție, 90% dintre diabetici prezintă cel puțin unul din tipurile de leziuni vasculare, de obicei sub formă de microangiopatii - retinopatie, nefropatie și neuropatie. Cauza principală a decesului este insuficiența renală, mai rar - complicațiile aterosclerozei.

Tipul II de diabet debutează, de regulă, după vârsta de 40 ani, la persoanele care prezintă exces ponderal. Simptomele tipice de diabet se întâlnesc în mai puțin de 1/3 din cazuri, prezentând de fapt manifestarea finală a unei tulburări mai vechi. Tabloul clinic al diabetului de tip II este caracterizat de simptome minore ale diabetului, din care cauză bolnavii se adresează mai des altor specialiști cu acuze de micoză, furunculoză, epidermofitie, prurit cutanat și vaginal, paradontoză, scăderea vederii. În unele cazuri, diagnosticul de diabet se pune ocazional la examinarea unui ictus cerebral, infarct miocardic, gangrena a membrilor inferioare. Uneori boala debutează cu coma hiperosmolară. În aproximativ 1/3 din cazuri, diagnosticul de DZ s-a stabilit în baza unei complicații a diabetului (neuropatie, retinopatie, cardiopatie ischemică). În aceste cazuri avem de-a face cu existența unor tulburări metabolice de lungă durată, nediagnosticate, absența acuzelor obiective și a controalelor medicale regulate.

În general, tipul II de diabet se menține mulți ani într-o stare de semiechilibru metabolic, evoluția bolii fiind stabilă. Tabloul clinic al diabetului zaharat de tip II este dominat nu de simptomele bolii în sine, ci de complicațiile ei. Cauzele decesului la pacienții cu DZ de tip II sunt complicațiile aterosclerozei (macroangiopatiile), ictusul cerebral, infarctul miocardului. Nefropatia diabetică evoluează mult mai rar, decât la bolnavii cu DZ de tip I.

Se deosebesc trei grade de gravitate ale diabetului zaharat.

*Forma ușoară* a diabetului este caracterizată de acuze neînsemnate. Simptomele de cetoacidoză lipsesc. Glicemia **à jeun** constituie 8-9 mmol/l; glucozuria - până la 20 g/l. În stadiile începente sunt posibile complicațiile cronice. Compensarea diabetului se obține cu dietoterapie.

*Pentru forma medie* a diabetului sunt caracteristice acuzele de polidipsie, poliurie moderată; în anamneză - stări de cetoacidoză, care pot fi jugulate prin modificarea dietei. Glicemia **à jeun** - până la 12-14 mmol/l; glucozuria - 30-40 g/l. Se întâlnesc complicații cronice cu gradul 1-2 de manifestare

(nefropatie, retinopatie, angiopatia membrelor inferioare). Compensarea diabetului se obține cu dietoterapie și preparate orale hipoglicemizante sau dietoterapie cu insulinoterapie în doze până la 40 U/24 ore.

*Forma gravă* este însoțită de acuze expresive, stări frecvente de cetoacidoză până la comă, hipoglicemii frecvente. Glicemia pe nemâncate depășește 14 mmol/l, glucozuria - mai mult de 40 g/l. Tratatamentul se efectuează cu dietoterapie și insulinoterapie în doze mai mari de 40 U/24 ore.

La forma gravă a diabetului se referă de asemenea pacienții cu:

- evoluție labilă a diabetului;
- diabet lipoatrofic;
- diabet insulinorezistent (insulinorezistența este o stare ce necesită administrarea a 100 U insulina în 24 ore, în absența cetoacidozei).

Gangrena, ictusul, infarctul miocardului pe fond de diabet cu o glicemie și glucozurie neînsemnat se întâlnesc în forma gravă a diabetului.

Starea metabolismului glucidic în DZ poate fi compensat, subcompensat și decompensat.

- *Compensarea* reprezintă o astfel de evoluție a diabetului, când sub influența tratamentului sunt obținute normoglicemie și aglucozurie.
- *Subcompensarea* este o evoluție a diabetului însoțită de hiperglicemie moderată (conținutul glucozei în serul sanguin nu depășește 13,9 mmol/l), de glucozurie ce nu depășește 50 g/24 ore, cetonuria lipsite.
- *Decompensarea* constituie o evoluție a diabetului, când concentrația glucozei în sânge depășește 13,9 mmol/l, iar în urină este mai mare de 50 g/24 ore, fiind prezent cetonuria de grad divers.

Până la descoperirea insulinei (1921), mortalitatea în DZ constituia 65% din cazurile de comă cetoacidozică, după descoperirea insulinei acest procent s-a redus la 1. În schimb mortalitatea cauzată de complicațiile cronice (vasculare), în special cele cardiovasculare, a atins 80% în 1966.

Instalarea și evoluția complicațiilor cronice severe, obișnuite după 10 ani de diabet zaharat, pot fi prevenite printr-un tratament și control permanent, bine echilibrat, tar decompensări, deoarece evoluția este mai rapidă și mai severă în relație directă de durată DZ și calitatea slabă a tratamentului.

Substratul morfologic al complicațiilor îl constituie afecțiunile vasculare (arteriale, capilare, venulare, vasa vasorum, vasa nervorum), precum și transformarea excesului de glucoză în sorbitol, fructoză (implicate în

neuropatie), glucozamine, creșterea viscozității, afectarea hematiilor și plachetelor în coagulare, perturbarea metabolismului lipidic.

Afectarea vaselor mici în diabet se caracterizează prin îngroșarea membranei bazale, proliferarea endoteliului și acumularea cantităților exagerate de substanțe PAS-pozitive. Angiopatiile sunt favorizate și de factori ereditari.

Toți acești factori au un impact ireversibil asupra structurilor esențiale ale peretelui vascular (de la endoteliu până la limita elastică internă), care se soldează cu micro- și macroangiopatie. Angiopatia diabetică include, în funcție de vasul afectat, cele două forme majore: macroangiopatia și microangiopatia, fiecare fiind subdivizat în funcție de localizarea leziunii, în nefropatie diabetică, retinopatie diabetică, arteriopatie diabetică periferică etc.

Starea de nutriție în DZ poate fi normală, scăzută sau excesivă. În decompensare pronunțată pielea, buzele devin uscate, se micșorează turgorul tegumentar, muscular.

### Manifestările cutanate

Leziunile cutanate sunt extrem de polimorfe și sunt cauzate de scăderea troficității acestui organ, în normă bine înervat și vascularizat. Factorii etiopatogenici ai leziunilor cutanate includ modificări vasculare (microangiopatie, cu îngroșarea membranei bazale a capilarelor), nervoase (neuropatie vegetativă), cu modificarea raportului între fluxurile sanguine, termogenice și nutritive, manifestate prin hiperhidroz sau piele uscată, de structură a moleculelor colagenice ce alcătuiesc trama de susținere a pielii, precum și alterarea mecanismelor imune, de apărare, incluse de modificările biochimice și acidobazice specifice bolii.

Prezentăm cele mai importante leziuni cutanate întâlnite în DZ:

- *Necrobioza Upoidică* - o tulburare întâlnită aproape exclusiv în DZ. Localizarea cea mai frecventă este pretibială, dar poate afecta și trunchiul, mâinile, fața, capul. Leziunile se manifestă prin plăcarde ovoide de 0,5-25 cm, cu contur regulat, violaceu și indurat, iar în centru o zonă depresivă atrofică, gălbuie datorită depunerilor lipidice. Leziunile pot fi unice sau multiple. Uneori se pot ulceriza, cicatrizarea fiind foarte lentă. Histologic se remarcă o atrofiere cutanată, o necroză hialină a

fibrelor de colagen și o bogăție de limfocite, sugerând etiopatogenetic o vasculopatie autoimună.

- *Dermopatie diabetică* denumită și "pete pigmentare pretibiale", este cea mai frecvent complicăție cutanată. Inițial apare o zonă epidermică hiperemică, care proeminează, cu dimensiunile de 5-12 mm în diametru. Ulterior evoluează către rezoluție, lăsând în urmă o zonă atrofică, hiperpigmentară. Histologic se evidențiază o îngroșare a membranei bazale cu glicoproteine și uneori hemosiderin. Localizarea mai frecventă - la nivelul gambelor.
- *Bula diabetică* - leziune cutanată destul de frecventă, manifestată prin apariția bruscă și spontană a unor flicte pline cu lichid transparent, slab opalescent, uneori hemoragice, fără elemente inflamatorii. Cel mai des apare la degetele de la picioare, mâini, tîpni. Numărul veziculelor este variabil, iar diametrul poate atinge de la câțiva mm până la câțiva cm. De multe ori simptomele locale lipsesc. Suprainfectarea acestor leziuni poate sta la baza unei gangrene diabetice.
- *Rubeoza facială* se manifestă printr-o hiperemie cutanată a obrazilor, bărbiei, frunții, arcașelor zigomatice, ca urmare a incapacității vaselor dermice de a realiza o vasoconstricție normală din cauza excitației cu corpi cetonici. Este atribuit fie nevropatiei vegetative, fie microangiopatiei vaselor cutanate.
- *Xantoame papuloase*. Se manifestă prin apariția sub formă eruptivă a unor papule mici de câțiva mm în diametru, de culoare galben-oranj, deseori grupate pe feșe sau pe coate, genunchi, spate, gât. Histologic se pot pune în evidență infiltrate dermice histiocitare cu citoplasm spumoasă, care conțin trigliceride și colesterol.
- Des la diabetici se întâlnesc *xantelasme*.
- Se poate dezvolta *xantoză* palmelor din cauza dereglării sintezei vitaminei A.
- *Achantosis nigricans* este o tulburare cutanată care însoțește sindromul insulinorezistenței și se manifestă la nivelul pielii prin prezența unor zone confluențe de îngroșare epidermică cu aspect brun, localizate în special la nivelul pliurilor. Histologic corespunde unui proces de hipercheratoză și papilomatoză hiperpigmentată. Întrucât apar la pacienții cu insulinorezistență și în prezența unor concentrații plasmatică crescute de insulină, acțiunea mitogenă a acestora a fost implicată în mecanismul de apariție al leziunilor.

- *Vitiligo* - o depigmentare maculară, cu contururi nete sau neregulate, de formă și mărime variabilă, localizată mai ales la nivelul feței, dar și în alte regiuni. Confirmă caracterul autoimun al ambelor afecțiuni.
- *Lipodistrofia* sau atrofia esutului adipos subcutanat se manifestă sub forma unor zone atrofice, care apar pe locul injecțiilor, după 6-12 luni de la inițierea tratamentului cu insulină animală. Utilizarea insulinelor umane a scăzut mult incidența lor. Mecanismul este legat de o reacție imună locală, demonstrată prin prezența în regiunea afectată a depozitelor de IgA și a unor concentrații crescute de anticorpi insuliniici.

Neuropatia (în special cea vegetativă) poate juca un rol destul de important în determinismul cutanată al unor leziuni - ulcer trofic, gangrenă arteriopatică, tulburări de sudorare.

- *Furuncule, carbuncule*, predispunerea la micoze ale pielii și unghiilor, se depistează dermatoze pruriginoase, eczeme - toate acestea sunt generate de dereglarea metabolismului intracelular al glucozei și microrarea rezistenței la infecții.

### Modificările osteo-articulare

Metabolismul de tip catabolic la pacienții cu diabet zaharat de lungă durată duce la dereglarea matricei proteice a scheletului, eliminarea Ca din oase și dezvoltarea osteoporozei. Modificările neurogene degenerative ale epifizelor și cartilajului articular provoacă osteoartropatii diabetice. Mai frecvent sunt afectate articulațiile tibio-tarsiene, tarso-metatarsiene. Se dezvoltă piciorul cubic Charcot. Inițial se constată o tumefiere a esutului din jurul articulației piciorului, însoțită de edeme și semne inflamatorii. Zona este caldă, umedă, dar nedureroasă. Permeabilitatea vaselor mari este scăzută. Examenul neurologic clinic indică absența ROT și o diminuare severă a tuturor tipurilor de sensibilitate. Cu timpul, deformarea piciorului îmbracă aspecte monstruoase, facilitate de prăbușirea bolii plantare și crearea de zone de presiune crescută, sediul predilect pentru ulcerele trofice.

Contractura Dupuytren - îngroșarea tendoanelor flexorilor și a fasciei palmare - conduce la contractura în flexie a degetelor mâinii și la apariția în palmă a unor zone indurate, ușor de pus în evidență prin palpare.

## Afectarea aparatului respirator

Trebuie examinat în direc ia unei tuberculoze pulmonare, care, în pofida discre iei tabloului clinic, este destul de evoluat pe radiografia toracic . Se observ tendin a de formare a cavernelor. în DZ des se dezvolt pneumonii acute, cu evolu ie îndelungat , cu predispunere la abcedare. Cauzele afect rii sistemului respirator sunt sc derea rezisten ei organismului, microangiopatia vaselor pulmonare.

## Modific rile cardiovasculare

Cordul în DZ este afectat prin tipuri principale de leziuni morfopatologice:

- 1) macroangiopatie coronarian (ateroscleroza), în care DZ este factor de risc pentru accidente ischemice coronariene (angin pectoral , infarct miocardic);
- 2) microangiopatie arteriolo-capilar , în care se realizeaz cardiomiopatia diabetic cu insuficien cardiac (coronare normale sau aproape normale angiografic);
- 3) miocardoz dismetabolic , realizat prin disinsulinism cronic, precum i în st rile acidotice, hiperosmolare, diselectrolitice, ce produc modific ri ECG, aritmii;
- 4) neuropatie cardiac vegetativ .

Sporirea morbidit ii prin ateroscleroza coronarian în diabetul de tip II se explic prin frecven a crescut a asocierii DZ cu HTA, anomaliiile lipoproteinelor i cu hiperinsulinismul, care duc la cre terea vulnerabilit ii pentru ateroscleroza la pacien ii din grupa de vârst 50-70 ani.

*Caracteristicile* principale ale infarctului miocardic la diabetici:

- 1) frecven a de 3 ori mai mare decât la nediabetici;
- 2) raportul b rba i : femei;
- 3) vârsta tân r ;
- 4) instalarea infarctului de miocard se poate produce f r durere (silen ios), fenomen explicat de neuropatia autonom care ridic pragul percep iei durerii;
- 5) infarct transmural;
- 6) la o extensie egal a zonei infarctizate, complica iile tromboembolice i simptomele de insuficien cardiovascular sunt mai frecvente

fa de nediabetici, consecin a prezen ei miocardiopatiei diabetice i a neuropatiei diabetice asociate;

7) infarcte repetate;

8) la ECG pot lipsi modific rile clasice.

**Hipertensiunea arterial** în cazul DZ poate fi condi ionat de:

- 1) neuropatia diabetic ;
- 2) pielonefrita cronic ;
- 3) ateroscleroza arterelor renale;
- 4) ateroscleroza aortei;
- 5) ateroscleroza vaselor extra- i intracraniene;
- 6) obezitate.

Moartea subit se întâlne te mai frecvent la diabetici decât la nediabetici, fie ca urmare a instal rii unui infarct miocardic atipic, sau a unor tulbur ri de ritm (precipitate de ischemie pe fondul miocardiopatiei diabetice i a neuropatiei diabetice).

Dereglarea circula iei sanguine în vasele afectate ale membrelor inferioare conduce la modific ri trofice ale pielii gambelor i labei piciorului, la gangrena, localizat în regiunea degetului I. Pentru diabet este caracteristic dezvoltarea gangrenei uscate cu sindrom dureros pu in pronun at sau absen a acestuia.

În evolu ia arteriopatiei diabetice a membrelor inferioare se disting 4 stadii, ca i în arteriopatia aterosclerotic , de care se deosebe te prin frecven a egal la cele 2 sexe i prin localizarea mai distal (cu predilec ie la arterele gambei). Simptomatologia se manifest prin claudica ie intermitent , dureri nocturne în decubit.

Manifest rile clinice ale macroangiopatiei cerebrovasculare sunt:

- ramolismnt ischemic/trombotic;
- hemoragie cerebral ;
- paralizii;
- sincope.

## Modific rile aparatului digestiv

Unii pacien i cu DZ de tip II pot fi descoperi i de c tre stomatolog, cu ocazia unei consulta ii pentru o paradontoz sau o leziune bucal . Frecven a mai mare a acestora a fost pus în leg tur cu sc derea pH-ului bucal ca urmare a

hiperglicemiei, asociat leziunilor microangiopatiei țesutului (glicozilarea proteinelor). Se întâlnesc carie progresivă, pioree alveolare, gingivite.

Afectarea inervației parasimpatice poate duce la modificări în motilitatea esofagului - hipotonie, disfagie, pyrosis, dischinezie.

Gastropatia diabetică, denumită și gastropareza diabetică, se manifestă prin hipotonie gastrică însoțită de întârzierea golirii stomacului. În cazurile extreme stomacul este mare, atonic și necesită pentru golire mai mult de 24 ore. Pacientul acuză senzație de disconfort abdominal, uneori greutăți și vărsături.

Enteropatia diabetică se poate manifesta prin diaree periodică, care poate induce o denutriție secundară. Această tulburare trebuie diferențiată de steatoree cauzată de insuficiența pancreatică, care se întâlnește și ea mai frecvent la pacienții diabetici. În plus, scăderea motilității colonului poate conduce la o "colită disbacteriană", care și ea se poate manifesta prin diaree. Aceasta, însă, răspunde bine la antibioticele orale cu spectru larg.

Enteropatia poate dura câteva săptămâni sau luni și poate fi ușoară (3-4 scaune/zi) sau de-a dreptul invalidantă (20-30 scaune/zi). Se afectează starea funcțională a ficatului, manifestată prin "steatoză hepatică", o acumulare lipidică în ficat. Diagnosticul se bazează pe examinarea clinică - ficatul este mare, bombat, cu suprafața netedă, rezistent și nedureros. Hepatomegalia nu se însoțește de modificări biochimice.

*Sindromul Mauriac* a fost descris la unii copii diabetici cu debutul bolii înainte de pubertate, caracterizat clinic prin:

- 1) întârziere în dezvoltarea statură-ponderală ("nanism armonios");
- 2) hepatomegalie importantă;
- 3) infantilism genital (hipogonadism) - întârziere în dezvoltarea caracterelor sexuale secundare: absența pilozității pubiene și axilare; reținere în dezvoltarea organelor sexuale (testicule hipoplazice și ectopice la băieți, iar la fete amenoree cu hipotrofie mamară) condiționate de dezechilibrul hormonal și nutritiv, la care se adaugă un element de disfuncție hipotalamică - hipofizară;
- 4) adipozitate cu dispoziție particulară (repartizat la nivelul gâtului, toracelui și abdomenului), fațetă "în lună plină" de tip "cortizonic", cuperoză pomelilor, osteoporoză.

Totuși, dezvoltarea intelectuală este normală. Sindromul Mauriac exprimă un dezechilibru metabolic marcat apărut înainte și în perioada pubertății adică în momentul în care, în mod obișnuit, creșterea statură-

ponderală are ritmul cel mai înalt. Cauzele dezechilibrului se găsesc într-o doză suboptimală de insulină la care se adaugă dieta profund dezechilibrată, cel mai frecvent hipoglicemică, hipoproteică și hiperlipidică.

## Patologia ochiului

Retinopatia diabetică este complicația cea mai specifică, prototip al microangiopatiei diabetice. Mecanismele complexe (ischemie, hiperviskozitate) și anomaliile capilare (hipermeabilitate, îngroșarea membranelor bazale) combinate cu anomalii ale constituenților plasmatici (hematii, plachete), fac să se ajungă la microanevrisme, hemoragii, exsudate (noduli „vatoși” sau exsudate „țari”, ceroase), care determină leziuni reparatorii aberante de retinopatie proliferativă. Toate aceste leziuni pot afecta sau nu vederea (precoce sau mai târziu), în funcție de sediul (macular sau extramacular) și severitatea modificărilor de retinopatie diabetică.

Este recunoscut pe larg clasificarea fundului ochiului în diabet propusă de *M. Krasnov* și *M. Margolis*. Ei deosebesc 3 stadii ale retinopatiei:

- I - *angiopatie diabetică a retinei* (modificări numai în vase - dilatarea venelor, erupția lor și microanevrisme). Acuitatea vederii nu este afectată;
- II - *retinopatie diabetică simplă*. Pe lângă modificările enumerate, sunt depistate hemoragii și focare de opacifiere a retinei (exsudate moi și dure) în jurul papilei nervului optic, pete galbene și între arterele temporale superioare și inferioare. Acuitatea vederii scade până la 0,7;
- III - *retinopatie diabetică proliferativă*. Se caracterizează prin formarea vaselor noi, neovascularizare, penetrarea lor în corpul vitros și modificări proliferative în esutul retinei cu formarea esutului fibros. Complicațiile acestui stadiu sunt detașarea retinei și cecitatea.

Actualmente în majoritatea țărilor lumii se folosește clasificarea modificărilor fundului ochiului propusă de *E. Kohner*, *M. Porta* (1989). Ea prevede următoarele stadii ale retinopatiei diabetice.

I. Nonproliferativ:

a) simplă (*background*):

- creșterea permeabilității capilare;
- microanevrisme;
- microhemoragii punctiforme;
- exsudate seroase („țari”).

b) preproliferativ :

- vene dilatate;
- noduli vatoși „moi” (în fulgi de bumbac);
- unturi arterio-venoase;
- hemoragii retiniene întinse.

II. Proliferativ :

- neovascularizare (prepapilar , preretinian ) ;
- cicatrici retiniene;
- hemoragii în vitros;
- proliferări fibroase;
- decolarea retinei prin tracțiune.

Patologia extraoculară include afectarea pleoapelor (xantelasme, blefarite, halazion, ulcior), conjunctivei (acut și cronic), de asemenea pareze ale mușchilor extraoculari cauzate de angiopatii de nervi oculomotori (perchile III, IV, VI de nervi cranieni).

Afectarea poate fi divizată în *nespecific* (cataract senil , distrofia irisului, uveită anterioară , glaucom primar) și *specific* (retinopatie diabetică și cataract diabetic ). Cataracta se întâlnește chiar și la tineri.

### Modificările aparatului urogenital

Neuropatia diabetică face parte din microangiopatia diabetică .Ca terminologie se folosește frecvent glomeruloscleroza diabetică , termen sugerat de principalul proces histologic, descris de Kimmelstiel. Se deosebesc două variante de bază ale afecțiunilor glomerulilor renali în DZ: nodulară și difuză. Mai frecvent se observă leziunea difuză cu îngroșarea membranei bazale, mai mult sau mai puțin uniformă în tot rinichiul, în care glomeruloscleroza difuză (intercapilară) progresează destul de lent, rareori (și destul de târziu) conducând la insuficiență renală . Forma a doua, nodulară , se observă , de regulă , deja la începutul îmbolnăvirii de diabet (mai frecvent de tip I) și progresează rapid, cu dezvoltarea microanevrismelor diabetice glomerulocapilare, situate la periferie sau în centrul glomerulului, stenozând sau obliterând complet lumenul capilarelor.

Clasificarea stadiilor neuropatiei diabetice, propusă de C. Mogensen, se bazează pe datele clinice și de laborator și este mai mult conceptual decât practică , dat fiind relevanța clinică minoră (în primele trei stadii, greu de evaluat prin metodele clinice uzuale).

- *Stadiul I* este caracterizat prin hiperfuncție renală (filtrat glomerular  $>150 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , hipertrofie renală -volum renal crescut, vizibil uneori ecografic) consecința creșterii presiunii intraglomerulare și a suprafeței de filtrare în acest stadiu, eliminarea albuminei urinare este, de regulă , normală (mai puțin de 30 mg/zi). Ea poate totuși crește în anumite condiții - test de efort, aport proteic crescut. Tulburările din acest stadiu sunt, de regulă , reversibile prin controlul metabolic.
- *Stadiul II*, denumit "silenios", este caracterizat prin îngroșarea membranei bazale a capilarelor glomerulare și expansiune mezangială . Pot fi observate hiperfiltrarea și hipertrofia glomerulilor. În acest stadiu eliminarea urinară de albumină este și ea normală în condiții bazale, dar poate crește în unele circumstanțe. Stadiul are potențial de reversibilitate.
- *Stadiul III* sau "neuropatia diabetică incipientă", apare peste 7-15 ani după debutul DZ. Se caracterizează prin eliminarea de albumină urinară între 30 și 780 mcg/min (microalbuminurie), asociată de cele mai multe ori cu un filtrat glomerular crescut (peste 140 ml/min). Tensiunea arterială este uneori crescută , cu valori moderate (sub 160/100 mm Hg), dar relativ constantă. Îngroșarea membranei bazale și expansiunea mezangială sunt mai importante.
- *Stadiul IV* sau "neuropatia diabetică patentă", este subîmpărțit în trei substadii: precoce, intermediară și avansată. Stadiul precoce se caracterizează printr-o albuminurie  $>200 \text{ mcg/min}$  ( $>500 \text{ mg/24h}$ ) cu o tendință de creștere continuă . Filtratul glomerular poate fi și crescut (peste 130 ml/min), dar scade progresiv sub 100 ml/min (stadiul intermediar) sau sub 70 ml/min (stadiul avansat). Tensiunea este aproape constantă crescută . Stadiul IV, intermediar și avansat, este marcat de apariția IRC, retenția azotată inițial este "fixă", apoi progresivă . Prezența retenției hidrosaline (edemele) nu este obligatorie.
- *Stadiul V*, de "insuficiență renală în stadiul final" (uremie), se caracterizează prin scăderea extremă a filtratului glomerular (sub 10 ml/min/ $1,73\text{m}^2$ ). Tensiunea arterială este constantă crescută . Obstrucția glomerulară este aproape totală . Eliminarea urinară de albumină poate scădea (ca urmare a distrugerii nefronice). Stadiul de uremie.

Întrucât primele trei stadii ale acestei clasificări sunt preclinice, decurg fără tablou clinic, ele necesită investigații costisitoare. În multe clinici se folosește clasificarea mai simplă , care evidențiază trei stadii:

*Stadiul I—prenefrotic* - clinic asimptomatic. Se depistează filtrat glomerular crescut, microalbuminurie, proteinurie tranzitorie, hipertensiune tranzitorie.

*Stadiul II - nefrotic*. Se caracterizează prin sindrom nefrotic urmat de proteinurie stabilă, hematurie, cilindurie, edeme tranzitorii, scăderea filtratului glomerular, hipertensiune arterială, semne de IRC în stadiile I-II.

*Stadiul III - nefrosclerotic*. Este însoțit de edeme permanente, până la tensiune arterială crescută. Scade brusc funcția de filtrare și de concentrare a rinichilor. Hipozostenurie. Crește evident nivelul de uree, creatinină. Se accentuează anemia, hipoproteinemia. Scade glicemia, glucozuria, se micșorează necesitatea în insulină. Acest fenomen este determinat de:

- reducerea gradului de insulină în rinichi;
- hipoproteinemie - micșorarea fracției de insulină legată de proteine;
- ureea posedă acțiune hipoglicemică;
- scade activitatea hormonilor antiinsulinici.

Afectarea specifică a rinichilor se complică deseori cu procese inflamatorii, în urina acestor bolnavi se determină bacteriurie, care decurge asimptomatic sau cu tablou clinic de pielonefrit.

Caracterul septic al curbei de temperatură și rezistența relativă la antibioticoterapie, indiferent de absența sindromului algic (neuropatie autonomă), indică, eventual, un abces sau un carbuncul renal.

Papilita necrotică tot poate fi determinată de pielonefrit. Desse se asociază cistita, la care contribuie nu numai prezența glucozuriei (mediu pentru înmulțirea microbilor), dar și neuropatia autonomă, care conduce la sindromul golirii incomplete a vezicii urinare.

## Neuropatia diabetică

Prin neuropatie diabetică se înțelege afectarea sindromului nervos condiționat de tulburările metabolice specifice acestei boli. Glucoza reprezintă singurul substrat al celulei nervoase. Printranderea intraneuronală a acesteia este insulină-independentă. Cu alte cuvinte, hiperglicemia extracelulară va induce în mod automat o hiperglicemie (și hiperosmolaritate) intraneuronală. În aceste condiții, toate structurile nervoase periferice și centrale, somatice și vegetative, vor prezenta modificări morfofuncționale de intensitate variabilă.

Tulburările metabolice proteice, glucidice, lipidice produc o serie de modificări electrofiziologice (scăderea activității ATP-azei Na-K și a vitezei de conducere nervoasă), precum și leziuni histologice caracteristice ND: disjuncția axo-gliară, atrofia axonală și demielinizarea segmentară. Dintre acestea glicozilarea neenzimatică a proteinelor structurale și funcționale, creșterea activității celulei polioliice (în special, în celulele Schwann, a căror funcție principală constă în menținerea fluxurilor nutritive neuronale și asigurarea meninției și regenerării tecii de mielină), joacă un rol esențial.

Neuropatia diabetică include afectarea:

- centrală: encefalopatia, mielopatia;
- periferică: polineuropatia distală simetrică senzitivă;
- polineuropatia vegetativă;
- neuropatia locală: mononevropatia, radiculopatia (autonomă), plexopatia, nevropatia nervilor cranieni.

În continuare sunt expuse cele două probleme majore din cadrul ND: polineuropatia și neuropatia autonomă.

**Polineuropatia distală simetrică** este predominant senzitivă.

**Durerea.** Pacientul compară durerea cu furnicături, senzații de arsură sau degerături, curentare, în epurături, poate fi hiperestezie, senzație de arsură la nivelul picioarelor, care se instalează în cursul nopții și determină pacientul să arunce cuvertura, până la durerea propriu-zisă, cu senzația de strivire, sfredelire, dureri lancinante.

Semnele neurologice prezintă scăderea, absența reflexelor osteo-tendinoase, scăderea sensibilităților: dureroasă, vibratorie, termică, tactilă. Inițial semnele clinice sunt localizate la nivelul gleznei ("în șosetă") și au o evoluție centripetă, progresând către gambe, coapse și, mai rar, către regiunea abdominală. Membrile superioare sunt mult mai rar afectate. Aspectul pielii picioarelor este variabil, mai des pielea este uscată din cauza denervării glandelor sudoripare.

Categoria de pacienți cu ND hiposenzitivă prezintă cel mai mare risc pentru apariția leziunilor cutanate, pe care nu le constată decât vizual. Ne fiind dureroase, ele deseori sunt neglijate de pacient timp de mai multe zile sau chiar săptămâni până când, din cauza suprainfecției, se prezintă la medic, uneori la o etapă ce nu poate fi tratată conservator.

Spectrul tulburărilor induse de alterarea *sistemului nervos vegetativ* este extrem de mare și se explică prin faptul că aproape toate structurile or-

ganismului uman au o inervație vegetativă, uneori predominant simpatic, alteori predominant parasimpatic.

- *Neuropatia cardiacă*. Cordul este supus influenței vagale (bradicardizantă) și simpatice (tahicardizantă).

Neuropatia cardiacă vegetativă incipientă se manifestă prin creșterea semnificativă a ritmului cardiac în cursul nopții (perioadă în care tonusul vagal ar trebui să fie bine exprimat).

Absența durerii de tip anginos la pacienții cu ischemie miocardică acută, sau chiar la cei cu infarct miocardic, este o constatare clasică. Aritmiile înregistrate la pacienții diabetici sunt mai frecvente. Moartea subită (oprirea cardiacă), care survine în cursul somnului, a fost și ea corelată cu neuropatia vegetativă.

Accidentele anestezice, înregistrate mai frecvent la pacienții cu neuropatie severă, sunt atribuite parțial, neuropatiei cardiace. Ele pot apărea chiar la pacienții supuși unor intervenții minore. Se știe că unele anestezice (barbiturice) inhibă tonusul vegetativ, exercitând un efect negativ prin deprimarea centrilor respiratorii.

- *Neuropatia vasculară*. Trecerea în ortostatism este urmată de o scădere rapidă și variabilă a TA, care tot așadar de rapid este compensată. Absența percepției hipoglicemiei și a reacției adrenergice la scăderile glicemice sunt datorate neuropatiei vegetative. Se știe că reacția de creștere a hormonilor de contrareglare la apariția hipoglicemiei (în special a catecolaminelor, care intervin cel mai rapid, în primele 2-3 min) depinde de activarea centrilor simpatici, ca urmare a stimulării centrilor hipotalamici de creștere a glicemiei. Alterarea nervilor simpatici ce inervează suprarenalele scade mult mobilizarea catecolaminelor pe această cale.
- *Tulburările de dinamică sexuală* se manifestă prin impotență la bărbați și frigiditate la femei.
- *Neuropatia vezicală* determină atonie vezicală, cu disurie, micțiuni imperioase, arsuri uretrale, polikiurie, incontinență, foarte rar, retenție acută de urină.
- *Neuropatia digestivă* include modificări în motilitatea esofagului (hipotonie, dischinezie), a stomacului (gastropareză), a intestinului ("diaree nocturnă"), a colonului (constipație cronică) sau a veziculei biliare (vezică hipotonă).

- *Neuropatia pupilei lare*. Dimensiunile pupilei sunt în totalitate controlate de fibrele vegetative. Dimensiunile pupilei sunt de regulă mai mici. Reacțiile de adaptare la lumină și întuneric sunt diminuate.
- *Denervarea glandelor sudoripare* se manifestă în special la nivelul membrelor inferioare, sub forma pielii uscate, care devine susceptibilă la tulburări trofice. Uneori se înregistrează o transpirație excesivă. Transpirațiile postprandiale, "gustative", apar după administrarea unor produse alimentare (ca cavaloș, oțet, mirodenii). Temperatura cutanată poate prezenta variații care exprimă alterarea tonusului vasomotor.



## Prelegerea 14

### DIABETUL ZAHARAT (IV). TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Întrucât în prezent diabetul zaharat nu poate fi vindecat, obiectivul principal al oricui tratament este menținerea parametrilor biochimici, specifici alterațiilor în diabet, cât mai aproape de normal, adică de a compensa maxim posibil dereglările metabolice în vederea realizării prevenției secundare. Cei mai accesibili indici de apreciere a compensării bolii la moment sunt glicemia pe nemâncate, glicemia postprandială și glucozuria.

Hemoglobina glicozilată (glicată) - HbA<sub>1c</sub> reprezintă o memorie biologică cumulativă pe termen lung a tuturor hiperglicemiilor în timpul duratei de viață a globulului roșu. În practică, nivelul HbA<sub>1c</sub> reflectă fidel echilibrul glicemic total din ultimele 2-3 luni care au precedat dozarea (valoarea normală 4-6%). Determinarea sa se face complementar celei a glicemiei fiecăre 3 sau 6 luni, pentru că ea prezintă o informație integrată a variațiilor din cursul acestei perioade.

De 2 ori pe an se face controlul metabolic al diabeticilor care cuprinde dozarea lipidelor, a ureei și creatininei plasmatice.

Tabelul 2

#### Valorile indicilor biochimici studiați la bolnavii cu diabet zaharat

Indicii biochimici	Diabet zaharat de tip I		Diabet zaharat de tip II	
	Ideal	Limit	Ideal	Limit
Glicemia pe nemâncate / preprandial (mmol/l)	<6,0	6,1-6,5	<5,5	5,6-6,5
Glicemia postprandială (la 2 ore după mese)	<8,0	6,8-9,0	<7,5	7,6-9,0
Glucozuria nictemerală (în 24 ore)	Aglucozurie	<5% din valoarea glucidică a regimului alimentar	Aglucozurie	Aglucozurie

Continuare

HbA <sub>1c</sub> (%)	<6,5	6,5-7,5	<6	<6,5
Colesterol seric total (mmol/l)	<5,2	5,2- 6,5	<4,8	4,8 - 6,0
Trigliceridele <i>a jeun</i> (mmol/l)	<1,7	1,7-2.2	<1,7	1,7-2,2
IMC (kg/m <sup>2</sup> )				
Bărbați	<25,4	25-27	<25,4	25-27
Femei	<24,0	24 -26	<24,0	24-26

La trei categorii de bolnavi cu diabet zaharat nu ne vom strădui să compensăm ideal dereglările metabolice. Aceștia sunt diabeticii cu:

1. Boala ischemică a cordului.
2. Evoluție labilă a diabetului zaharat.
3. Bolnavii care fac hipoglicemii fără preaviz, adică fără semne premonitorii, deci, nu le pot combate.

#### Criteriile unui bun echilibru la acești bolnavi vor fi:

- Glicemia a jeun 7,8 - 8,25 mmol/l.
- Oscilațiile glicemiei pe parcursul zilei până la 10— 11 mmol/l.
- Glucozuria aproximativ de 1 -2%.
- HbA<sub>1c</sub> 7,5-8,0%.

Bolnavul diabetic trebuie să aibă un stil de viață echilibrat. Aceasta înseamnă alimentație sănătosă, practicarea zilnică a exercițiului fizic, consum minim de alcool și excluderea fumatului.

Echilibrul perfect și permanent al diabetului zaharat ameliorează gravitatea diabetului și se soldează cu normalizarea sau ameliorarea dereglărilor metabolismului lipidic, proteic și hidrosalin, deci, oprește evoluția diverselor complicații ale diabetului zaharat, și chiar le face să involueze sau să dispară.

#### Pentru a compensa diabetul zaharat, se folosesc următoarele metode de bază:

1. Dieta ca singur element terapeutic.
2. Dieta asociată cu preparatele hipoglicemiante perorale.
3. Dieta asociată cu insulinoterapie.
4. Dieta asociată cu insulinoterapie și cu hipoglicemiante orale.

Dieta este elementul terapeutic cel mai constant al DZ. Ea este indispensabil tuturor formelor de boală și reprezintă la unii pacienți singurul element terapeutic

## Dieta ca singur element terapeutic al diabetului zaharat

### *Indicații:*

- DZ latent (scăderea toleranței la glucoză).
- DZ de tip II, formele ușoare.

### *Contraindicații:*

- Deficit de masă corporală.
- Munca fizică grea.
- Infecții intercurrente.
- Boli asociate.
- Intervenții chirurgicale.
- Sarcină.
- Hiperglicemii considerabile.
- Cetoacidoză.

Principiul de bază al regimului alimentar al unui bolnav diabetic constă în apropierea maximă de normele fiziologice ale alimentației omului sănătos. Dieta trebuie individualizată în funcție de vârstă, sex, activitate fizică, preferințe alimentare, precum și de caracteristicile biologice ale diabetului (prezența sau lipsa obezității, dislipidemiei, hipertensiunii arteriale, afecțiunile renale sau a altor tulburări ce necesită o ajustare dieto-terapeutică precisă).

Rația alimentară trebuie să fie acordată cu nevoile ideale ale organismului, dar nu cu cele reale. Pentru evaluarea valorilor masei ideale (MI) recomandăm formula:

$$MI = [T (\text{în l imea în cm}) - 100] - 10\% \text{ pentru bărbați};$$

$$MI = [T (\text{în l imea în cm}) - 100] - 15\% \text{ pentru femei}.$$

Aadar, se prescriu regimuri care includ:

- 20-25 kcal/ kg corp/ zi pentru persoane în repaus la pat;
- 25 -30 kcal/ kg corp/ zi pentru activități fizice ușoare;
- 30 - 35 kcal/ kg corp/ zi pentru activități fizice medii sau intelectuale;
- 35 - 40 kcal/ kg corp/ zi pentru activități fizice mari.

Activitățile fizice majore, care necesită cheltuieli energetice mai mari de 40 kcal/ kg corp/ zi, nu sunt recomandate pacientului diabetic.

Valoarea energetică a rației alimentare se calculează înmulțind necesitatea energetică corespunzătoare modului de activitate la masa corporală "ideală" a bolnavului.

Întrucât obezitatea este unul din principalii factori patogenici în DZ de tip II, diabeticii obezi trebuie să se slăbească. S-a constatat că normalizarea masei corporale restabilește sensibilitatea pentru insulină, mică concentrația insulinei imunoreactive în sânge, mică glicemie, lipidemia și uneori normalizează toleranța la glucoză. În practică se recomandă o reducere de 500 kcal/zi în raport cu aportul caloric teoretic sau un regim de 1500 kcal la femeie și 1500-2000 kcal/zi la bărbat.

Al doilea principiu fundamental al rației alimentare a diabeticului este de a respecta raportul fiziologic al glucidelor, proteinelor și lipidelor. Rația alimentară trebuie să fie acoperită de glucide 50-60%, proteine 12 - 15% și lipide 25-30%.

### ***Recomandări dietetice pentru bolnavii diabetici***

**1. Calorii:** dieta normocalorică la normoponderali, hipocalorică la supraponderali și hipercalorică la subponderali.

**2. Glucide:** 50 - 60% din aportul caloric, evitându-se glucidele simple cu absorbție rapidă și produsele rafinate (zahărul și derivatele lui), care pot constitui doar 5-10% din aportul energetic numai în tipul I de DZ bine echilibrat.

**3. Proteine:** 12-15% din aportul caloric cu reducere în insuficiența renală (0,8 g/kg corp/zi).

**4. Lipide:** 25-30% din calorii, din care 1/3 animale și 2/3 vegetale. Aportul de colesterol mai mic de 300 mg/zi.

**5. Fibre alimentare:** 30-40 g fibre/zi.

**6. Alcoolul:** evitat la pacienții obezi, cei cu hipertensiune și/sau cu hipertrigliceridemie.

**7. Sare:** sub 7 g/zi, iar la hipertensivi < 3 g NaCl/zi.

**8. Edulcorantele:** sunt permise, cele calorice intră în calculul caloric.

**9. Fumatul** este interzis. \_\_\_\_\_

**Aportul glucidic** (50-60% din aportul energetic total). Se exclude din regimul diabeticului produsele ce conțin glucide ușor asimilabile (mono- și dizaharidele) - zahărul, bomboanele, tortele, copturile, înghețata, mierea

de albine, strugurii, pr jiturile, halvaua, bananele, b uturile dulci, crupa de gris - fiindc se absorb din intestin i determin o cre tere exagerat a hiperglicemiei ce surmeneaz pancreasul endocrin i duc la dezechilibrarea diabetului. Se va da preferin glucidelor macromoleculare ce se descompun lent pân la monozaharide. Astfel se asigur o absorbie treptat a glucidelor. Aceste produse sunt: pâinea neagr i intermediar , cartofii, crupa de hri c , ov z, mei.

Pentru a u ura calculul necesarului de glucide din ra ia alimentar , se folose te "unitatea de pâine" - cantitatea de produs în care se con in 12 g de glucide =50 kcal. Jenkins i col. au demonstrat c efectul hiperglicemiant al diferitor hidra i de carbon administra i în cantit i egale este foarte diferit. No iunea de *indice glicemic* exprim efectul hiperglicemiant total al unui aliment exprimat în procente comparativ cu cel înregistrat dup o cantitate izoglicidic de glucoza sau de pâine alb i considerat 100%. Conven ional, alimentele se grupeaz în 3 categorii:

**1. Alimente cu un con inut glucidic mare (70-100%), interzise diabetului** (zah r, miere, biscui i, pr jituri, smochine, stafide, curmale uscate, dulce uri, prune i pere uscate, gem de prune, marmelad , lapte condensat).

**2. Alimente cu un con inut glucidic mediu (50-70%), permise limitat diabetului** (pâine intermediar i neagr , cartofi, orez fiert, crupa de ov z, de hri c , paste f inoase, fasole i maz re boabe, fructe proaspete).

**3. Alimente cu un con inut glucidic mic, permise diabetului** (morcovi, elin , sfecl , ceap uscat , usturoi, ro ii, ardei, varz , vinete, praz, lapte degresat i derivate, carne, pe te i derivatele lor).

Bolnavilor, ce nu se pot lipsi de dulciuri, li se recomand edulcorantele naturale (xilitol, sorbitol, fructoza ) sau sintetice (zaharin , aspartam, ciclamat).

*Edulcorantele naturale* posed valoare energetic , deci trebuie incluse în calculul energetic i sunt termostabile. Se administreaz în cantit i limitate (20 - 30 gr pe zi) pentru a preveni diareea osmotica . Fructoza în exces poate duce la cre terea concentra iei de acid lactic în sânge, a lipoproteidelor cu densitate mic i, deci, accelereaz evolu ia aterosclerozei.

*Edulcorantele sintetice* confer alimenta iei o savoare suficient f r un aport caloric, sunt termolabile. Toxicitatea lor este nul la dozele recomandate.

**Aportului proteic** îi corespund 12-15% din aportul caloric total. Proteine cu valoare biologic înalt se g sesc în carne, pe te, lapte i derivate, în ou . Restric ia proteic este indicat bolnavilor cu neuropatie diabetic instalat .

**Aportul lipidic** recomandat constituie 25-30% din aportul caloric total. Acizii gra i satura i (f r leg turi duble), care cresc nivelul LDL-colesterolului, nu trebuie s dep easc 10% din aportul total. Ei sunt prezen i, în principal, în carnea gras , unt, brânzeturi i ou care sunt de asemenea i o surs important de colesterol. Acizii gra i polinesatura i (cu mai multe leg turi duble) de origine vegetal , reduc nivelul colesterolului total, dar mic oreaz nivelul HDL-colesterolului i cresc oxidabilitatea LDL. De aceea se recomand limitarea lor pân la 10% din aportul caloric. Acizii gra i mononesatura i, con inu i în special în uleiul de m sline, cresc nivelul HDL-colesterolului f r a influen a LDL. Este logic ca ei s reprezinte 10-20% din aportul caloric.

Ra ia diabetului trebuie s con in neap rat fibre alimentare insolubile (celuloz , hemiceluloz i lignin ) i hidrosolubile (pectine, gume i mucilagii). Fibrele alimentare au urm toarele propriet i: întârzie golirea gastric , scad hormonii intestinali, formeaz u goi care "sechestreaz " glucoza, inhib digestia carbohidra ilor complex formeaz lan uri scurte de acizi gra i în colon, cresc insulinosensibilitatea, accelereaz tranzitul intestinal i, deci, mic oreaz hiperglicemia postabsorbtiv , nivelul colesterolului i beta lipoproteidelor în sânge. In fibre dietetice sunt bogate legumele (varza, morcovul, sfecla), t râ a, cerealele, coac za, zmeura i fructele uscate. Este recomandat un consum de peste 30 g fibre/ zi.

*Alcoolul*. Ingestia de alcool în doze moderate nu are efect asupra glicemiei. El este acceptat la diabetici cu condi ia de a fi inclus în bilan ul caloric, deoarece fiecare pahar de b utur alcoolic aduce!00-200 cal. Alcoolul, în afara meselor, în doze mari favorizeaz hipoglicemii severe la diabeticii trata i cu insulina i/sau sulfonilureice. Cei mai afecta i sunt bolnavii cu maladii cronice de ficat, care au o rezerv mic de glicogen. Alcoolul este contraindicat în cazul activit ii fizice i este limitat în caz de hipertrigliceridemie.

*Fitoterapia* cu plante medicinale care mic oreaz glicemia, unele prin alcalinizarea mediilor i ameliorarea metabolismului glucozei, altele con in insulina care favorizeaz glicoliza. Se folosesc frunzele i pomu oarele de afin, frunzele de laur, frunzele de nuc, de agud, tecile de fasole, ov zul.

## Hipoglicemiantele orale

În 1942 *Lubattier* a pus în valoare acțiunea hipoglicemiantă a derivaților de sulfaniluree, care au fost introduși în practică în 1950.

Tabelul 3

### Mecanismul de acțiune al derivaților de sulfaniluree

Acțiune pancreatică	Acțiune extrapancreatică
Stimulează secreția de insulină de către celulele β ale insulelor Langerhans	Cresc sensibilitatea celulelor periferice (în special a celor musculare) la acțiunea insulinei
Exercițiul acțiune trofică și regeneratoare asupra celulelor p-pancreatice	Inhibă gliconeogeneza hepatică
Inhibă celulele α insulare	Eliberează insulină circulantă de legătură proteică
Cresc sensibilitatea celulelor p insulare la hiperglicemie	Inhibă lipoliza și potențează lipogeneza în prezența insulinei
	Inhibă insulinaza hepatică

### Efectele secundare:

- hipoglicemii prin hiperinsulinemie;
- erupții cutanate;
- fenomene dispeptice;
- creștere ponderală;
- accidente hepatice;
- modificări hematologice - leucopenii, agranulocitoză;
- acțiune teratogenă;
- efect antabuzic.

Tabelul 4

### Interferențele medicamentoase ale derivaților de sulfoniluree

Amplifică acțiunea hipoglicemiantă:	Atenuiază acțiunea hipoglicemiantă:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• salicilații</li> <li>• anticoagulantele cumarinice</li> <li>• fibrinolitice</li> <li>• fenilbutazona</li> <li>• tuberculostaticele</li> <li>• sulfanilamidele antimicrobiene prelungite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diureticele tiazidice, furosemidul</li> <li>• estrogenii</li> <li>• glucagonul</li> <li>• L-tiroxina</li> <li>• glucocorticoizii</li> <li>• acidul nicotinic</li> <li>• diazoxidul</li> </ul>

## Indicații

1. Diabetul de tip II formă medie și gravă.
2. Diabetul zaharat de tip II formă ușoară, când nu se reușește compensarea numai prin dietă și exercițiu fizic.
3. Diabetul zaharat de tip I insulinorezistent în asociere cu insulina.

## Contraindicații

1. Cetoacidoză, preexistentă cu hiperglicemie.
2. Sarcină, perioada de lactație.
3. Intervenții chirurgicale.
4. Infecții acute sau acutizarea infecțiilor cronice.
5. Leucopenie, trombocitopenie de orice origine.
6. Hepatopatii și neuropatii severe.
7. Ulcerul gastric și duodenal în acutizare.
8. Gangrena diabetică și alte afecțiuni purulente.

Deosebit de preparate hipoglicemiante perorale de generația I și II (după anul 1968).

Tabelul 5

### Caracteristica clinico-farmacologică a derivaților de sulfoniluree de generația I

Agentul sulfonilureic	Unele preparate	Forma de livrare	Debutul acțiunii	Acțiune maximă	Durata de acțiune	Doza maximă (g/24 ore)	Nr. de administrări
Tolbutamid	Butamid Rastinon Orabet	Tab. 0,25 gr, 0,5 gr	1 oră	3-4 ore	10-12 ore	2,0	2 ori / zi
Carbutamid	Bucarbon Oranil Nadizan	Tab. 0,5 gr	0,5-1 oră	5-6 ore	10-12 ore	2,0	2 ori / zi
Clorpropamid	Diabizene	Tab. 0,1 gr 0,25 gr	2 ore	4-6 ore	24-60 ore	0,5	1 dată / zi

Tabelul 6

**Caracteristica clinico-farmacologică  
a derivaților sulfonilureei de generația I**

Agentul sulfonilureic	Unele preparate	Forma de livrare	Debutul acțiunii	Acțiune maximă	Durata de acțiune	Doza maximă (g/24 ore)
Glibenclamidă	Daonil Euglucon Maninil, * Clinii. Betanazi	Tab. 5 mg	40 min	2-6 ore	12-16 ore	15-20 mg în 2 prize
Gliclazidă**	Diamicron Predian, Diabeton	Tab. 80 mg	40-60 min	2-6 ore	12-14 ore	320 mg în 2 prize
Glipizidă	Minidiab Glucotrol XL	Tab. 5 mg Tab. 5-10 mg	30 min	1,5-3 ore	12-14 ore	15-20 mg în 2 prize
Gliquidona	Glurenom	Tab. 30 mg	40 min	1,5-2 ore	6-8 ore	90-120 mg în 2-3 prize
Glimepiridă	Amaryl	Tab. 3 mg	30 min	2-3 ore	16-24 ore	6 mg 1 dat pe zi

\* Maninilul se eliberează și sub formă micronizată în pastile a câte 1,75 mg și 3,5 mg.

\*\* Gliclazida, pe lângă efectul hipoglicemiant, posedă și efect angioprotector prin micșorarea agregării plachetare și eritrocitare.

Sulfonilureicele sunt metabolizate în ficat, dar sunt excretate, de regulă, pe cale urinară. Face excepție *gliquidona* care se elimină 95% pe cale biliară și numai 5% pe cale renală, ceea ce permite administrarea ei la bolnavii cu DZ de tip II și leziuni renale. Se administrează cu 15-30 min înaintea meselor. În caz de toleranță digestivă scăzută, vor fi administrate în timpul meselor. La început se prescrie o doză mică de sulfonilureice din generația I a doua și se crește progresiv timp de 5-7 zile sub controlul profilului glicemic până la doza necesară pentru compensarea DZ.

**Repaglinidă** este un derivat al acidului benzoic cu durată scurtă de acțiune. Preparatul *Novo-Norm* s-a dovedit a fi un agent insulinotrop eficient în combaterea hiperglicemiilor postprandiale.

**Biguanidele** sunt derivați de guanidină. Au fost introduse în terapia diabetului zaharat de Pomeran și Krall în 1957.

**Mecanismul de acțiune al biguanidelor**

1. Sporesc captarea glucozei de către mușchi.
2. Inhibă gluconeogeneza hepatică.
3. Micșorează absorbția intestinală a glucozei, aminoacizilor, acizilor biliari și a vit. B<sub>12</sub>.
4. Inhibă lipogeneza și sporesc lipoliza.
5. Reduc apetitul.
6. Sporesc glicoliza anaerobă și producerea lactatului și piruvatului cu creșterea coeficientului lactat/piruvat.
7. Activează fibrinoliza.

**Efecte secundare**

- lactacidoză;
- fenomene dispeptice (greață, vărsături, disconfort în regiunea abdominală, diaree, gust metalic în gură);
- erupții cutanate;
- pierdere ponderală;
- anemie prin deficit de vit. B<sub>12</sub>;
- acutizarea polineuropatiei diabetice.

**Indicații**

1. Diabetul zaharat de tip II la obezi.
2. Diabetul zaharat de tip II la normoponderali în combinație cu sulfonilureicele când monoterapia nu asigură compensarea.
3. În diabetul de tip I insulinorezistent în combinație cu insulina.

**Contraindicații**

1. Cetoacidoză, precomă și comă diabetice.
2. Sarcină, perioada de lactație.
3. Intervenții chirurgicale.
4. Infecții acute sau acutizarea infecțiilor cronice.
5. Hepatopatii și neuropatii severe.
6. Gangrena diabetică și alte afecțiuni purulente.
7. Afecțiunile cronice care evoluează cu hipoxie.
8. Polineuropatia diabetică.
9. Deficitul de masă corporală.
10. Etilismul.

*In prezent se folosesc următoarele preparate:*

1. Butilbiguanide (*adebit, silubin, buformin*).
2. Dimetilbiguanide (*glucofag, metformin, siofor*).

Tabelul 7

## Caracteristica clinico-farmacologică a biguanidelor

Denumirea		Doza pe pastil în mg	Doza maxim în 24 ore	Durata de acțiune
internă	comercial			
Buformin	Silubin-retard Adebit Glibutid	100 50 50	300 mg în 2 prize 300 mg în 3 prize	10-12 ore 6-8 ore 6-8 ore
Metformin	Glucofag Siofor	250, 500 250, 500	3,0 g în 3 prize	6-8 ore
Metformin retard		850	3,0 g în 2 prize	10-12 ore

Biguanidele pot fi folosite ca monoterapie la diabeticii de tip II obezi după ecul regimului igienico-dietetic, sau în asociere cu sulfonilureicele sau cu insulina. În monoterapie riscul de hipoglicemie este nul.

Combinarea sulfamide - hipoglicemizante-biguanide asociază două medicamente: unul insulino-stimulant și altul insulino-sensibilizant. Această strategie, cu o atentă monitorizare glicemică și în asociere cu măsurile igienico-dietetice, permite adesea de a întârzia cu mult (a evita) insulinoterapia. Terapia asociată apare ca ceva firesc după 4-5 ani de monoterapie. Medicamentul inițial se va prescrie în doze maxime, iar cel nou se va administra cu doze mici, crescute ulterior în trepte.

## Inhibitorii de alfa-glucozidază

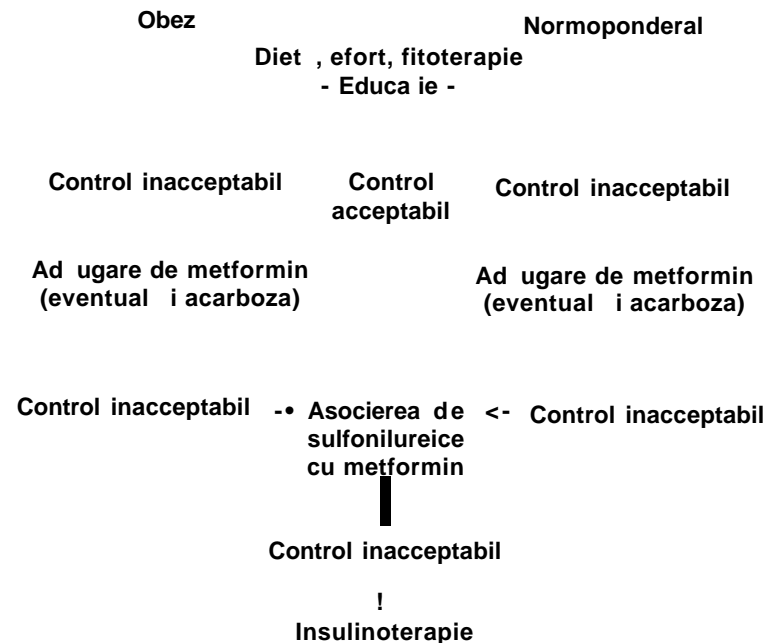
Inhibitorii de alfa-glucozidază intestinală (*acarboza, glucoban*) sunt de utilizare recentă. Majoritatea glucidelor alimentare, constituite din oligo- și polizaharide, înainte de a fi absorbite, suportă acțiunea glucozidazelor conținute în salivă, în sucul pancreatic și în vilozitățile intestinale pentru a forma monozaharide absorbabile. Acarboza, un tetrapolizaharid de origine microbială, inhibă prin competiție enzimele din clasa alfa-glucozidazei (amilaza și maltaza intestinală). Ingestia de acarboza înainte de masă (50-100 mg) întârzie digestia și absorbția glucidelor, prevenind creșterile glicemice excesive postprandiale. Acest preparat nu stimulează secreția de insulină, nu micșorează rezistența la insulină, ca urmare, nu poate influența hiper-glicemiile matinale la jeun. Ea poate fi folosită numai în asociere cu dieta, cu fitoterapia sau cu tratamentul oral clasic, poate fi utilă și la pacienții insulino-tratați. Costul și nivelul de mare în limitează însă cu mult utilizarea.

Dintre efectele secundare ale inhibitorilor de alfa-glucozidază menționăm: balonarea abdominală și diareea, creșterea transaminazelor, scăderea Fe seric.

Schema 2

## Algoritmul tratamentului DZ de tip II

## Solnav de diabet zaharat de tip II



**Ecul secundar al antidiabeticelor orale** este definit printr-o glicemie cronică, superioară obiectivelor fixate, la un pacient tratat cu o dietă bine urmărită, combinată cu biguanide sau sulfanilamide utilizate la doza maximă și în afara oricărui factor intercurrent care ar favoriza o decompensare a diabetului. Acest ecul este cauzat de epuizarea progresivă a secreției de insulină de către celulele  $\beta$  în evoluția diabetului de tip II. Acest pacient necesită administrarea de insulină. Întârzierea introducerii insulinoterapiei scurtează supraviețuirea acestor pacienți cu circa 4 ani.

## Tratamentul insulinic

Indica ii absolute pentru insulinoterapie:

1. Diabetul zaharat de tip I.
2. Cetoacidoz , precom i com diabetic , lactacidozic , hiperosmolar .
3. Decompensarea sever a diabetului zaharat cu hiperglicemie i glucozurie considerabil .
4. Deficit ponderal considerabil al pacientului.
5. Diabet de tip II la care a e uat tratamentul cu diet i hipoglicemiantep erorate sau exist contraindica ii pentru administrarea lor.
6. Hepatopatii i neuropatii severe.
7. Diabet zaharat asociat cu procese purulente sau afec iuni asociate.
8. Sarcin i perioada de lacta ie.
9. Leziuni cutanate grave (furunculoz , carbuncul, necrobioz , ulcere trofice).
10. Interven ii chirurgicale mari.
11. Infec ii acute sau acutizarea infec iilor cronice, traumatismul.

Dup descoperirea insulinei (1921) de c tre P ulescu i introducerea ei în clinic (1922) de c tre Collip, Banting, MacLeod i Best, principalele progrese în acest domeniu au fost:

- produc ia pe scar larg a insulinei cristaline (1930);
- ob inerea insulinelor cu ac iune prelungit (1930-1950);
- producerea insulinelor înalt purificate, numite insuline monopeak i monocomponente (1970);
- producerea insulinelor umane (1980) ob inute prin biotehnologie (transformarea insulinei de porc în insulina uman prin înlocuirea enzimatic a aminoacidului alanin cu treonin în pozi ia 30 a lan ului B) sau prin inginerie genetic (introducerea genei insulinei în molecula de ADN a bacteriei Escherichia coli i ob inerea unor cantit i practic nelimitate de insulina);
- în ultimii ani este organizat producerea pe cale semisintetic a "analogilor insuliniici", denumi i i "lispro", cu o resorb ie subcutanat accelerat , un efect mai rapid i o durat de ac iune redus ("insuline ultra-rapide");

Producerea unor forme insulince pentru administrare digestiv , nazal sau bron ic nu reprezint înc un progres terapeutic semnificativ.

## Preparatele insulince

- *Insulinele conven ionale* sunt preparatele ob inute din pancreasul de porc (difer de insulina uman printr-un singur aminoacid) sau de bovine (difer de insulina uman prin 3 aminoacizi). Aceste insuline sunt incomplet purificate, motiv pentru care sunt antigenice i pot cauza alergii localizate sau generalizate, lipodistrofii i insulinorezisten .
- *Insulinele monocomponent (MC)* au aceea i surs cu cele conven ionale, dar se ob in printr-un proces de înalt purificare cromatografic , evitându-se apari ia anticorpilor antiinsuliniici i a reac iilor locale.
- *Insulinele umane (HM)* au structur identic cu cea a moleculei hormonului secretat de celulele (3-pancreatice ale omului i sunt ob inute fie semisintetic din insulina de porc, fie prin inginerie genetic .

*Prezentarea.* Insulinele sunt produse în flacoane de 10 ml, într-o concentra ie de 40 U/ml sau 100 U/ml. Exist i flacoane cu concentra ia de 500 U/ml, folosite în cazuri de rezisten la insulina.

Insulinele umane mai sunt livrate în *cartu e* de 1,5 sau 3,0 ml, coninând 100 U/ml

*Farmacodinamia insulinelor* permite împ rirea diferitelor preparate insulince în 3 mari categorii: cu ac iune *rapid* , cu ac iune *medie* sau *intermediar* i cu ac iune *prelungit* sau *lent* . Întrucât în fiecare an apar preparate insulince noi, înainte de ale prescrie medicul trebuie s le cunoasc detaliat.

Tabelul 8

### Caracteristica clinico-farmacologic a insulinelor cu ac iune rapid

Denumirea preparatelor, firma produc toare	Concentra ia, volumul flaconului	Instalarea ac iunii		
		Debut	Maxim	Durata
Suinsulin (Rusia)	40 U/ml, 5 ml	25 - 30 min	2-3 ore	6 - 8 ore
Monosuinsulin (Rusia)	40 U/ml, 5 ml	25-30 min	2-3 ore	6-8 ore
Actrapid MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	25 - 30 min	2-3 ore	6 - 8 ore
Actrapid HM (NovoNordisk)	40, 100 U/ml, 10 ml	15-20 min	2-3 ore	6 - 7 ore
Iletin R (Eli Lilly)	40 U/ml, 5 ml	20 - 30 min	2-4 ore	5 - 8 ore
Humulin R (Eli Lilly)	40, 100 U/ml, 10 ml	15-20 min	2-3 ore	6-7 ore

Insulinele cu ac iune rapid se prezint sub form de solu ii limpezi. Se pot administra subcutanat, intramuscular i sunt singurele care pot fi utilizate intravenos.

### Indica ii

1. Diabet Zaharat de tip I primar depistat.
2. Cetoacidoz , precom i com diabetic , lactacidozic , hiperosmolar .
3. Interven ii chirurgicale mari.
4. Na tere (travaliul).
5. Procese purulente.
6. Decompensare sever a diabetului zaharat.
7. Alergie la insulinele cu ac iune prelungit .
8. In insulinoterapia conven ional sau intensificat .

O problem dificil este calcularea dozelor de insulina în diabetul de tip I primar depistat. în lipsa cetoacidozei, doza de insulina necesar pentru echilibrul acestei forme de diabet este de aproximativ 0,5 U la 1 kg/ mas corporal ideal în 24 ore. Cu timpul, necesitatea în insulina cre te ajungând la 0,7-0,8 U/kg/zi, iar în cetoacidoz la 1 U/kg/zi i mai mult.

Doza pentru 24 ore astfel calculat este repartizat în 4 prize: diminea a înainte de dejun (la ora 8.00), înainte de prânz (ora 14.00), înainte de cin (ora 19.00-20.00), înainte de somn (la orele 23.00 - 24.00). Raportul dintre ele trebuie s fie aproximativ de 3,5:2,5:3:1.

Dozele ini iale de insulina pot fi calculate preliminar, reie ind din nive-lul de glucoza în sânge. *P. Forsham* la o glicemie mai mare de 8,25 mmol/l recomand administrarea de 0,28 mmol/l 1 U de insulina rapid la o priz fiecare 6-8ore.

Corec ia de mai departe a dozelor se face sub controlul profilului gli-cemic i glucozuric. Sângele trebuie recoltat, de obicei, înainte de fiecare administrare a insulinei. Profilul glucozuric se determin în por iile de urin ce se elimin pe durata cât ac ioneaz fiecare injec ie de insulina. In func ie de concentra ia zah rului în por iile de urin , se m re te respectiv doza precedent de insulina, reie ind din considerentele c 1 U insulina ad-ministrat subcutanat asigur asimilarea a 4 - 5 g zah r din urin . A adar, doza de insulina va fi corijat treptat pân la ob inerea normoglicemiei i aglucozuriei.

Repartizarea meselor în tratamentul cu insulina rapid se face în func ie de curba de ac iune a insulinei i num rul de inject ri. Administrarea pro-duselor alimentare se efectueaz dup 10-15 min de la injectarea insulinei i la timpul maxim de ac iune a insulinei, adic peste 2 -3 ore dup fiecare injec ie: mic dejun, gustare (ora 10-11), prânz, gustare (ora 16-17), cin ,

gustare (la culcare), reparti ia hidra ilor de carbon pe mese fiind câte 10% la fiecare gustare, 20% mic dejun, 30% prânz i 20% cin .

Dup compensarea bolnavului cu insulina cu ac iune rapid , se va trece la insulina cu ac iune de durat intermediar .

Tabelul 9

### Preparate de insulina cu ac iune de durat intermediar , lung i amestecuri

Denumirea preparatelor, firma produc toare	Concentra ia, volumul flaconului	Instalarea ac iunii		
		Debut	Maxim	Durata
<b>Insuline intermediare</b>				
Semilente MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	60 - 90 min.	5 - 8 ore	12-16 ore
Monotard MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	60-120 min.	7-15 ore	18 - 22 ore
Monotard HM (NovoNordisk)	40, 100 U/ml, 10 ml	45 - 60 min.	7-15 ore	18-22 ore
Protofan MC (NovoNordisk)	40 U/ml, 10ml	60-90 min.	4 - 12 ore	18-22 ore
Ptotofan HM (NovoNordisk)	40, 100 U/ml, 10 ml	45 - 60 min.	4 - 12 ore	22 - 24 ore
Iletin NPH (Eli Lilly)	40 U/ml, 10 ml	60- 120 min.	8- 16 ore	18-24 ore
Humulin N (Eli Lilly)	40, 100 U/ml, 10 ml	45 - 60 min.	6-12 ore	18-24 ore
<b>Insuline cu ac iune lung</b>				
Ultratard (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	4-6 ore	8 - 24 ore	28 - 36 ore
Ultralente (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	4-6 ore	8-24 ore	28 - 36 ore
<b>Amestecuri*</b>				
Mixtard HM <sub>5</sub> (NovoNordisk)	40 U/ml, 10 ml	30 min.	2-8 ore	24 ore
Humulin-M <sub>5</sub> (Eli Lilly)	40 U/ml, 10 ml	30 min.	1 - 9 ore	14- 18 ore

\*Exist 5 tipuri de amestecuri de insuline *rapide* i *lente* în propor ii de: 10%/90%; 20%/80%; 30%/70%; 40%/60%; 50%/50%.

Insulinele cu ac iune prelungit , care de i reduc num rul de în ep turi pe zi, prezint i un dezavantaj. Ac iunea insulinei sl be te cu timpul, astfel încât pacien ii r mân mult în caren relativ de insulina, iar mesele reu esc s decompenseze diabetul. Ca urmare, complica iile diabetului zaharat au devenit mai frecvente. Din aceste considerente, în ultimul timp insulinele cu ac iune intermediar i lung se utilizeaz în asociere cu in-sulinele rapide în a a-numitul *tratament conven ional*.

La transferarea bolnavului de la tratamentul cu insulina rapid la cel cu insuline cu ac iune prelungit , doza sumar de insulina se mic oreaz cu 20 %. 1/3 din necesarul de insulina pentru 24 ore se acoper cu insu-lina rapid i 2/3 - cu preparate cu ac iune prelungit . Circa 60-70% din doza insulinei pentru 24 ore se administrez diminea a i 40-30% în



cursul serii. Proporția rapid -intermediar este dimineața de 1/2 și seara de 1/1. Dozele se modifică de către medic în funcție de nivelul glicemiei și glucozuriei.

Unele scheme de combinare a diferitelor preparate de insulină:

1. Insulina Mixtard<sub>3</sub> sau insulina rapid împreună cu insulina intermediară de 2 ori în zi. 2/3 din doză pentru 24 ore se administrează dimineața, înainte de micul dejun, și 1/3 seara, înainte de cină. Proporția rapid -intermediară atât dimineața cât și seara este de 1/2.
2. Insulina rapid cu 30 min înainte de micul dejun și prânzului, insulina Mixtard<sub>3</sub> înainte de cină.
3. Insulina rapid cu 30 min înainte de micul dejun, prânzului și cina, insulina intermediară înainte de somn (ora 22.00).
4. Insulina ultralent dimineața sau seara, plus insulina cu acțiune rapidă înainte de fiecare mese.

### Insulinoterapie intensificată

Insulinoterapia intensificată este preferabilă în diabetul de tip I și în cazul tratamentului convențional. Doza totală de insulină este cuprinsă între 0,6-0,9 U/kgcorp/zi.

În prezent a fost elaborat schema "bazal-prandial" ("bazal-bolus") care tinde să mimeze secreția fiziologică de insulină. Se impune injectarea unei insuline retard (intermediare sau lungi) la culcare (25-50% din doză totală), care acoperă necesarul insulinar de bază, și administrarea de insuline rapide înainte de fiecare mese principale (50-60% din doză totală: dimineața 20-25%, prânz 10-15% și seara 10-20%).

În cazul acestui tip de tratament, pacientul este instruit să-și determine glicemia și/sau glucozuria de 4-6 ori pe zi, adaptându-și doza de insulină la valoarea glicemică. Scopul este de a evita creșterile glicemice peste 10 mmol/l sau scăderile sub 3,5 mmol/l. Strategia "bazal-prandial" trebuie să ducă la o HbA<sub>1c</sub> < 7,5%, care previne dezvoltarea complicațiilor cronice ale diabetului. Acest schema este destinat pacienților complianți care își înțeleg necesitatea, acceptă o automonitorizare glicemică riguroasă, indispensabilă de insulinoterapia "intensificată" și dispune de resurse financiare reclamate de autocontrolul metabolic. Acest tip de tratament trebuie evitat sub vârsta de 10 ani și la pacienții peste 65 ani.

Dezavantajele tratamentului intensificat cu insulină constau în frecvența mai mare a hipoglicemiilor și tendința de creștere în greutate.

#### Modalități practice

Insulina trebuie să fie păstrată la întuneric și de preferință la temperaturi cuprinse între 2-10 °C. Ea nu trebuie să fie congelată, nici expusă la temperaturi foarte ridicate pentru că activitatea sa biologică va fi alterată.

Pentru injectare, pacientul dispune de seringi de plastic de unic folosință de 0,5 sau 1 ml gradate în unități de insulină. Seringile cu acțiune inclusă (microfine) sunt cele mai precise.

Pentru *stilourile de injectare* sunt disponibile NovoPen și BD-Pen insuline în "cartușe" de 1,5 și 3,0 ml cu concentrația de 100U/ml.

Insulina trebuie injectată în esutul subcutan profund. Locul de injectare influențează viteza resorbției insulinei: cele mai rapide sunt injecțiile în abdomen, intermediare - în braț și cele mai lente - în coapsă. Fluxul sanguin local de asemenea influențează viteza absorbției insulinei: exercițiul fizic în teritoriul de injecție grăbește absorbția, în timp ce vasoconstricția o diminuează. Insulina rapidă se injectează de preferat în abdomen, iar cele cu acțiune prelungită, la nivelul brațelor sau coapselor, schimbând zilnic locurile de injecție pentru a evita lipodistrofia.

**Pancreasul artificial**, biostator, este un aparat staționar care prezintă un sistem automat de reglare, ale cărui elemente principale sunt un biocaptor de glucoză, injector de insulină, un sistem computerizat de acordare funcțional între cele 2 piese menționate, care asigură menținerea glicemiei la nivelul programat. Principiul de acordare funcțional, folosit în aparat, permite de a mima funcția normală a pancreasului endocrin, asigurând introducerea insulinei conform necesității organismului și prevenind orice deviații de la limitele fiziologice. Deși utilizarea lui necesită conectarea la venele pacientului în condiții de staționar, el este foarte util în tatonarea dozelor de insulină, necesare pacientului pentru compensarea diabetului, și în tratamentul comorbidităților diabetice.

În prezent se află în faza promoțională "**pancreasul artificial**" în *miniatură*, implantabil subcutanat. În linii mari, acest dispozitiv cuprinde: un senzor cu ajutorul căruia glicemia este monitorizată continuu, un rezervor de insulină și altul de glucoză și o baterie care alimentează sistemul. Evident, acest pancreas artificial are o durată limitată de funcționare, necesitând înlocuirea lui periodică.

**Pompele de insulina** prezintă un aparat portabil cu debit orar programabil, perfuzând încontinuu printr-un cateter, plasat în esutul subcutanat periombilical sau intraperitoneal, o mică cantitate de insulină rapid, debitul de bază, iar pacientul își comandă un bolus suplimentar de insulină în momentul meselor principale. Principalele contraindicații sunt costurile mari și neacceptarea de către pacienți a automonitorizării intensive. Complicațiile posibile: infecția locală, mersul rapid spre cetoză în caz de probleme tehnice care împiedică ajungerea insulinei în esutul subcutanat.

#### **Transplantul pancreatic și de celule $\beta$ -pancreatice**

Transplantul pancreatic rămâne un tratament de excepție, în ciuda progreselor remarcabile de tehnică chirurgicală și de tratament imunodepresor. Indicația clasică a transplantului pancreatic se adresează diabeticii de tip I cu insuficiență renală cronică, situație în care se realizează transplantul dublu, de rinichi și de pancreas.

Dificultățile tehnice majore ale transplantului pancreatic au condus la ideea realizării unui transplant de celule P-pancreatice, obținute din pancreasul de făt (sau purcel), cultivate și multiplicare pe mediu artificial. Întrucât un transplant eficient (făt, de obicei, în vena port sau în mușchiul drept al abdomenului) necesită circa 60 000 celule, obținerea acestora devine problematică, în plus, durata lor de supraviețuire este destul de limitată, necesitând tratament imunodepresor, cu efectele secundare pe care le presupune acesta.

#### **Efectele secundare ale insulinoterapiei**

Insulinoterapia poate fi urmată de unele efecte secundare, locale sau generale:

- **Alergia la insulină** este întâlnită foarte rar și numai după folosirea insulinelor nepurificate. Insulinele MC și umane au înlocuit acest efect secundar.
- **Lipodistrofia** la locul injectării se caracterizează prin remanierea esutului adipos subcutanat, proces care include topirea lui în anumite zone, asociat uneori cu procese de hipertrofie de tip nodular. Utilizarea insulinelor moderne și schimbarea permanentă a locului injectării previne această complicație.
- **Abcese** pe locul injectării apar numai la nerespectarea condițiilor de aseptizare generală și locală.
- **"Edemul insulinic"** (mai frecvent la membrele inferioare, mai rar generalizat) se înregistrează uneori după instituirea insulinoterapiei.

Mecanismul său nu are o explicație satisfăcătoare. Fenomenul este tranzitor, necesitând uneori un tratament episodic cu diuretice.

- **"Începerea vederii"** poate apărea la câteva zile după începerea insulinoterapiei, fiind cauzată de unele tulburări de refracție care însoțesc fluctuațiile glicemice mari din această perioadă. Tulburarea dispăre spontan după 1-2 săptămâni.
- **"Rezistența la insulină"**, caracterizată printr-un necesar mai mare de 100 U/zi, este rar și insuficient explicată. Anticorpii antiinsulinici nu întotdeauna sunt crescuți, de aceea fenomenul nu poate fi explicat.
- **Producția excesivă de anticorpi** se întâlnește aproape constant la pacienții tratați cu insulină nepurificată. O creștere discretă a anticorpilor la insulină se înregistrează și după utilizarea insulinelor MC și chiar a celor umane. Presupunerea lor efecte negative nu au putut fi confirmate.
- **Hipoglicemia** este principalul efect secundar al insulinoterapiei (se discută în complicațiile acute ale DZ).

#### **Hiperglicemiile matinale**

Există trei mecanisme de creștere a valorilor glicemice matinale legate de regimul insulinoterapic folosit:

- Fenomenul de zori ("down phenomenon")** este o hiperglicemie spontană care survine între orele 4 și 8 în absența hipoglicemiei nocturne. Acest fenomen a fost atribuit scderii sensibilității periferice la acțiunea insulinei ca urmare a declanșării nocturne de STH și/sau a creșterii cortizolemiei la sfârșitul nopții.
- Fenomenul Somogyi** se manifestă printr-o hiperglicemie matinală marcată, consecință a unei hipoglicemii nocturne, nesensibilizată de către pacient. Hipoglicemiile nocturne sunt legate de o supradozare cronică de insulină administrată seara. Cel mai frecvent sunt asimptomatice și pot fi evocate prin semne indirecte de neuroglucopenie cum ar fi: somn agitat, cefalee matinală și/sau astenie cronică. Reacția hiperglicemică este cauzată de hipersecreția hormonilor de contrareglare (catecolaminelor, glucagonului, cortizolului) și glicogenolizei hepatice secundare.
- Subinsulinizarea** sau folosirea la masa de seară a unei insuline rapide care nu acoperă decât 6-7 ore. Se manifestă printr-o hiperglicemie matinală. În prezent se întâlnește mai rar, întrucât doza de seară este reprezentată de o insulină cu acțiune prelungită, capabilă să acopere intervalul de 12 ore între orele 19 și 7 dimineața.

Pentru a interpreta corect o hiperglicemie matinală, trebuie cunoscut glicemia la ora 3 noaptea, precum și glucozuria din cursul nopții. Dacă glicemia de noapte și glucozuria sunt mari, este vorba despre o subinsulinizare nocturnă. O glicemie mare dimineața, cu glicemie mică la ora 3 și glucozurie neînsemnată sau absentă indică fenomenul Somogyi. "Fenomenul de zori" rămâne în discuție prin excluderea celorlalte două cauze, nefiind precedat de hipoglicemie nocturnă.

În cazul fenomenului Somogyi, doza de seară a insulinei va fi scăzută. "Fenomenul de zori" sau subinsulinizarea pot fi suprimate printr-un supliment insulinic înainte de culcare.

## Prelegerea 15

### COMPLICAȚIILE METABOLICE ACUTE ALE DIABETULUI ZAHARAT

Micile decompensări ale echilibrului glicemic, dacă se prelungesc în timp sau capătă un caracter sistematic, sunt răsplată a dezvoltării complicațiilor cronice. Dereglările metabolice de proporție condiționează adesea ratele accidentelor acute care pot deveni incompatibile cu viața.

Principalele complicații acute ale diabetului zaharat, sunt:

- cetoacidoză și expresia ei severă - coma cetoacidotică ;
- coma hiperosmolară ;
- coma lactacidotică ;
- coma hipoglicemică .

#### Cetoacidoza și coma cetoacidotică

Termenul de "diabet decompensat" se folosește în momentul creșterii corpilor cetonici sanguini detectați, de regulă, prin determinarea lor în urină, într-o primă etapă, creșterea corpilor cetonici nu modifică pH-ul sanguin. O scădere a pH-ului sub 7,35 definește *cetoacidoza moderată*, iar sub 7,30 *cetoacidoza avansată*, numită și *precoma diabetică*. *Coma diabetică cetoacidotică* se definește prin scăderea pH-ului sanguin sub 7,20 și/sau a HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, sub 10mEq/l.

Cetoacidoza diabetică severă poate surveni din următoarele cauze:

1. Abaterile de la regim (abuzul alimentar general sau de glucide) sau reducerea exagerată de glucide, cu rație bogată în lipide.
2. Insuficiența insulinoterapiei (sistarea tratamentului cu insulina din diverse motive, tentativa de a înlocui tratamentul cu insulina cu dietă sau regim alimentar în diabetul zaharat de tip I).
3. Asocierea infecțiilor acute, accidentelor vasculare, traumatismelor sau stresului psihic, sarcinii ș.a. determină creșterea necesității de insulina. Dacă nu se corectează doza de insulina, diabetul se decompensează până la cetoacidoză și chiar comă .

4. Adresarea întârziată a bolnavului cu diabet zaharat de tip I incipient la medic sau diagnosticul întârziat al acestui tip de diabet.
5. Infecțiile acute cu germeni patogeni localizate sau generalizate, stările septică, procesele purulente.
6. Tratamente cu saluretice, corticoizi sau alte medicamente hiperglicemiante.
7. Unele stări fiziologice: menstruația, sarcina, surmenajul, stările emoționale, ocul etc.

**Fiziopatologie.** Cauza principală este lipsa relativ avansată sau chiar absolută a insulinei. Aceasta declanșează o serie de tulburări metabolice:

- Lipsa de insulină duce la scăderea cantității de glucoză utilizată la nivelul esuturilor periferice, declanșează catabolismul glucidelor de rezervă - glicogenoliza hepatică, și accelerează producția hepatică de glucoză pornind de la precursori neglucidici (neoglucoenez pe seama lipidelor și a proteinelor proprii).

- în esutul adipos, carența insulinică stimulează lipoliza și acumularea în sânge de acizi grași liberi și trigliceride, care favorizează apariția unei insulinorezistențe. Ficatul suprasolicitat nu poate metaboliza acești produși până la  $\text{CO}_2$  și  $\text{H}_2\text{O}$ , catabolismul lor se oprește la stadiile intermediare de corpi cetonici (acidul beta-hidroxibutiric și acidul acetoacetic) care ating nivele sanguine excesive și se găsesc și în urină. Aceștia sunt acizi organici puternici, care provoacă o acidoză, pe care hiperventilația nu o poate compensa și care depășește capacitatea de tampon a plasmei. Acetona se formează prin decarboxilarea neenzimatică a acidului acetoacetic. În cantități mari se găsește în sânge, de unde trece în urină și în aerul expirat, dându-i o halenă cu un miros caracteristic.

- Deficitul de insulină conduce la un hipercatabolism proteic - o parte din aminoacizi intră în reacții de neoglucoenez și sporesc glicemia, iar altă parte degradează, înscă catabolismul este incomplet, oprindu-se la etape intermediare de corpi cetonici, accentuând cetogeneza. În cetoacidoză crește concentrația hormonilor contrainsulinici (cortizol, STH, glucagon și catecolamine), care sporesc lipoliza și insulinorezistența.

În organism apar o serie de tulburări hidroelectrolitice, de osmolaritate și de echilibru acido-bazic. Hiperglicemia crește considerabil osmolaritatea în lichidele extracelulare care, la rândul ei, duce la o deshidratare intracelulară. În același timp, hiperglicemia determină o poliurie osmotică, care

duce la deshidratare extracelulară cu consecințe asupra tensiunii arteriale (hipotensiune, colaps) și asupra lichidelor interstițiale (reducerea turgorului subcutanat). Odată cu apa se pierd cationii de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mg}^{++}$ , P. Aceste pierderi de valențe alcaline, precum și acumularea de valențe metabolice acide prin sporirea producerii corpi cetonici, determină acidoză metabolică. Acidoza metabolică reduce bicarbonații plasmatici, iar concentrația crescută a ionilor de hidrogen stimulează centrul respirator din bulb, care amplifică activ respirația (respirația Kusmaul) pentru a elimina pe cale respiratorie excesul de valențe acide.

**Tabloul clinic.** Coma cetoacidotică se instalează insidios, treptat. În raport cu gravitatea semnelor clinice, se disting 3 grade de tulburări, care sunt în fond 3 etape succesive ale disfuncției metabolice:

- cetoacidoză moderată ;
- cetoacidoză avansată sau precoma ;
- cetoacidoză severă sau comă diabetică care poate fi superficială sau profundă .

**I. Cetoacidoză moderată** se caracterizează prin simptomatologia unei decompensări acute și progresive a diabetului zaharat: apare setea, poliuria, pierderea în greutate, apetitul scăzut considerabil. Chiar și la această etapă se determină semnele intoxicației: oboseală nejustificată, slăbiciune generală, cefalee, greuri, miros de acetone din gură. Se determină hiperglicemie mai mult de 16,5 mmol/l, glucozurie și în urină se pun în evidență corpi cetonici. PH-ul sanguin 7,31-7,35.

## II. Cetoacidoză avansată sau precoma

Dacă nu se aplică la timp tratamentul adecvat, dereglările metabolice progresează. Simptomele enumerate sporesc ca intensitate și la ele se adaugă: anorexia, greurile, vomelile repetate uneori incoercibile ce agravează și mai mult deshidratarea și dereglările electrolitice, arsuri epigastrice, gastralgii, meteorism, constipații sau diaree, dispnee metabolică de tip Kusmaul (apare la pH-ul sanguin sub 7,2). Progresează și slăbiciunea generală, somnolența, apatia. Bolnavii greu se orientează în timp și spațiu, înțrebările răspund monotone, unisilabile, cu întârziere.

Semnele de deshidratare sunt evidente. Limba și mucoasa bucală sunt uscate, zmeurii, pielea uscată, turgorul scăzut, ochii se exavează. Tahicardia este înjur de 100 - 120 b t i pe minut, iar tensiunea arterială are tendința de scădere.

III. Dacă și la această etapă nu se întreprind măsuri terapeutice, bolnavul devine indiferent, somnolent și progresiv și bolnavul treptat se adâncește în comă profundă.

Această fază este definită de 3 categorii de semne:

- deshidratare excesivă;
- hiperpnee acidotică;
- tulburări de conștiință.

Semne de deshidratare celulară și extracelulară sunt:

- trăsături emaciate, nasul subțire;
- cavități orbitale adâncite;
- globii oculari moi;
- piele uscată, aspră, rece, cu excoriații;
- turgorul pielii și tonusul muscular scăzut;
- temperatura corpului normală sau scăzută;
- atonie gastrică, vezicală, vasculară.

Respirația adâncă, zgomotoasă Kussmaul. În aerul expirat se simte miros de acetone. Pulsul este frecvent, 120-150 bătăi în minut, slab. Tensiunea arterială este scăzută, îndeosebi cea diastolică din cauza hipovolemiei.

Limba este uscată, zmeurie, aspră, cu amprente dentare pe margini. Abdomenul în principiu este moale, se palpează ficatul - steatoză hepatică. Reflexele, sensibilitatea sunt abolite, iar în comă profundă dispar. Poliuria trece în oligurie (scade tensiunea arterială până la colaps). Coma cetoacidotică poate evolua atipic cu predominarea în tabloul clinic a următoarelor simptome:

- cardiovasculare - forma cardiovasculară cu colaps mai frecvent la persoanele în vârstă;
- gastrointestinal - cu epigastralgie, dureri apendiculare, de tip peritonit etc;
- renal - la diabeticii cu nefropatie;
- encefalopatic - la bolnavii senili.

Diagnosticul de laborator

1. Examenul de sânge:

- Glicemia este crescută, mai mare de 16,5 mmol/l, poate ajunge chiar până la 55,5 mmol/l.
- PH plasmatic (norma 7,32 - 7,42) - în acidoză scade, în comă poate ajunge până la < 7,0.

- Corpuri cetonice - în plasmă (norma 177,2 μmol/l) cresc până la 1772 μmol/l.

• Ionograma:

- Na (norma 130- 145 mmol/l) - hiponatriemie până la 120 mmol/l;
- K (norma 4,5 mmol/l) - la început normal, crescut sau scăzut. Lipsa insulinei și acidoza duc la ieșirea K din spațiul intracelular în cel extracelular și pierderi urinare. Pacientul, care se prezintă cu hipokaliemie, demonstrează un profund deficit al capitalului potasiu și risc sporit de paralizie respiratorie sau generalizată, aritmii (fibrilație ventriculară) și moarte prin stop cardiac.
- Cl (norma 100-106 mmol/l) - scade până la 80 mmol/l.

- Osmolaritatea - norma 300 mOsm/l, crește până la 350 - 400 mOsm/l.
- Colesterolul este mai mare de 7-10 mmol/l.
- Trigliceridele crescute - 3 mmol/l.
- Analiza generală a sângelui: leucocitoză, VSH crescut.

2. Examenul de urină: glucozuria conform hiperglicemiei, dar în insuficiență renală poate lipsi. Corpuri cetonice pozitive.

## Coma hiperosmolară

Se întâlnește cu o frecvență de 10 ori mai mică decât cea cetoacidotică. Mai afectate sunt femeile. Coma hiperosmolară este o complicație gravă a diabetului, mai ales de tip II, care survine cel mai frecvent la pacienții în vârstă și este favorizată de:

- Infecții intercurrente.
- Stările ce duc, pe de o parte, la deshidratarea organismului, și pe altă parte la agravarea insuficienței insulinice (traume, combustii, dereglări gastrointestinale cu vomă și diaree, hemoragii, administrarea necontrolată de diuretice sau de corticoizi, perfuziile cu glucoză, manitol, hemodializa etc).

Patogenia nu este pe deplin cunoscută. Există o carență insulinică mai puțin severă ca în cetoacidoză astfel că lipoiiza este blocată în timp, se dezvoltă progresiv o hiperglicemie, care provoacă o diureză osmotică și deshidratare.

Tabloul clinic este dominat de semne de deshidratare foarte severă în absența acidozei: mirosul de acetone și respirația Kussmaul lipsesc.

Hemoconcentrația antrenează și substanțe trombolitice care favorizează coagularea intravascular diseminată. Semnele neurologice sunt curente: secuze musculare, contracții clonico-tonice, hemipareze cu reflexul Babinski pozitiv, afazie, nistagmus, hemianopsie ca consecință a deshidratației severe a celulelor nervoase și a dereglării microcirculației.

#### Diagnosticul de laborator

- În analiza generală a sângelui: eritrocitoză, leucocitoză, hematocritul crescut, VSH mărit ca consecință a hemoconcentrației.
- Glicemia este extrem de ridicată, mai mare de 33 - 44 mmol/l, uneori până la 55,5 mmol/l.
- Hiper Na, Cl, K-emie.
- Osmolaritatea plasmăi permanent crescută 330 - 500 mOsm/l.
- Concentrațiile de ACTH, STH, cortizolul sunt moderat crescute.
- Corpuri cetonice în plasmă sunt în normă și lipsesc în urină.

### Coma lactacidotică

Este un accident mai rar întâlnit în diabet, dar mai grav. Este vorba de o acidoză metabolică severă generată de o creștere a nivelului plasmatic a lactatului produs prin glicoliza anaerobă.

Glicoliza este oprită la nivelul acidului lactic, care nu mai este degradat și se acumulează în esuturi. Fenomenul este favorizat de anoxia tisulară, fiind declanșat deseori de medicația antidiabetică orală, în special de biguanide.

Faza prodromală de acidoză lactică este caracterizată prin oboseală și dureri musculare. Instalarea acesteia se exprimă clinic printr-o hiperventilație intensă (fără miros de acetone) și tulburări digestive (grețuri, vărsături, dureri abdominale). În final evoluția se complică cu hipotensiune, colaps și oligurie, care explică absența deshidratației. Diagnosticul pozitiv se pune în baza datelor de laborator:

- creșterea concentrației lactatului (mai mare de 2 mmol/l, norma fiind de 0,4-1,4 mmol/l) și a piruvatului (norma 0,07-0,14 mmol/l) în serul sanguin, raportul lactat/piruvat, care în normă este de 10/1;
- se micșorează pH-ul sanguin (devine mai mic ca 7,2), rezerva alcalină și bicarbonații. Glicemia și glucozuria sunt moderat crescute. Uneori se depistează corpi cetonici în urină.

### Hipoglicemia la pacientul diabetic

Hipoglicemia complică tratamentul cu insulină și/sau cu sulfamide hipoglicemizante, în special, cele cu durată lungă de acțiune. Biologic hipoglicemia este definită prin scăderile mai jos de 3,3 - 2,8 mmol/l care dereglează aprovizionarea energetică a celulelor nervoase. În practica clinică se disting hipoglicemiile ușoare (pe care bolnavul este capabil să le corijeze) și hipoglicemiile severe (când este necesar ajutorul altei persoane). Forma cea mai gravă este coma hipoglicemică. Riscul hipoglicemic crește odată cu echilibrul diabetului. În timp ce hipoglicemiile ușoare sau medii, cu efecte clinice variabile, sunt accesibile ca prezență pentru un echilibru metabolic bun, hipoglicemiile severe (comele diabetice) pot fi și trebuie evitate.

Cauzele cele mai frecvente sunt:

- dozele excesive de insulină sau de sulfamide hipoglicemizante
- scăderea aportului alimentar
- exercițiul fizic fără aport glucidic suplimentar și/sau adaptarea dozelor de insulină
- consumul de alcool

Mecanismele fiziologice, care în mod normal mențin în homeostază glicemică asigurând continuu creierul cu glucoză, sunt complexe. Trei hormoni - insulină, glucagonul și adrenalina - sunt principalii factori glucoreglatori.

Producția hepatică de glucoză și utilizarea ei sunt ajustate în permanență în special prin insulină și glucagonul circulant. Hipoglicemia apare când există o inhibiție a producției hepatice de glucoză și un exces de consum în esuturile periferice (insulino- și non-insulinodependente) ca urmare a unei cantități de insulină inadecvate. Hipoglicemia favorizează eliberarea a numeroși hiperglicemizanti, numiți de contrareglare. Este vorba de glucagon, adrenalină, cortizol și de hormonul de creștere, care sporesc producția hepatică de glucoză (glicogenoliză și/sau neoglucoeneză) și permit revenirea la starea de normoglicemie.

La pacienții dependenți de insulină exogen, primul mijloc de apărare în fața scăderii nivelului glicemic, reducerea secreției de insulină, este abolită. Al doilea mijloc de apărare, creșterea secreției de glucagon, de asemenea este tulburată, de rând cu un răspuns adrenergic scăzut. În sindromul hipoglicemiei neconștientizate, neuropatia autonomă avansată contribuie la reducerea răspunsului simpatoadrenal.

**Manifest rile clinice** se instalează rapid, timp de câteva minute. Se disting simptome periferice (adrenergice), care funcționează ca sisteme de alarmă și apar foarte precoce, și simptome centrale (neuroglucopenice), mai puțin perceptibile decât cele bolnavilor și cu o manifestare tardivă.

Tabelul 10

### Manifest rile clinice ale hipoglicemiei

<b>Semne adrenergice</b> (ca urmare a descărcării reacționate de catecolamine)	<b>Semne neuroglucopenice</b> (dereglarea acută a aprovizionării energetice a SNC)
Stare de slăbiciune	Cefalee
Transpirații reci	Apatie
Tahicardie	Tulburări vizuale
Palpitații	Dificultăți de concentrare și vorbire
Tremurături	Bradipsihie
Nervozitate, iritabilitate	Tulburări de comportament (agresivitate, negativism)
Furnică în buze sau în degete	Confuzie
Foame imperioasă	Amnezie
Greutăți și vărsături	Convulsii
	Comă

La scăderea glicemiei în jur de 3,3 mmol/l, apar simptomele adrenergice. Cele neurologice apar la o scădere a glicemiei sub 2,8 mmol/l. Trebuie să subliniem, că la un diabetic nu există un paralelism sistemic între simptome și nivelul de glicemie, ceea ce face diagnosticul mai dificil. Manifestările hipoglicemiei pot să difere substanțial la diferiți bolnavi, dar la unul și același bolnav hipoglicemia evoluează cu manifestări tipice, pe care bolnavii sunt instruiți să le cunoască și să le corecteze rapid pentru a preveni instalarea comei hipoglicemice.

**Semnele clinice în coma hipoglicemică:** respirație normală, lipsa mirosului de acetona în halenă, pielea umedă și palidă, limba umedă, pupile midriatice largi, globii oculari cu tonus normal, musculatura cu tonus crescut până la contracții și convulsii, tensiune arterială normală sau moderat crescută, pulsul plin sau normal.

**Diagnosticul de laborator:** în urină glucoza este absentă sau slab pozitivă, cetonuria absentă, glucoza în sânge mai puțin de 2,7 mmol/l, pH-ul sanguin este normal.

Hipoglicemiile prezintă un pericol deosebit la bătrâni și/sau la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boală vasculară cerebrală, putând determina dezvoltarea infarctului miocardic sau ictusului cerebral. Simptomele de hipoglicemie favorizează progresia microangiopatiilor, apariția de noi hemoragii retinale conducând la tulburări ireversibile ale psihicii și memoriei, la diminuarea intelctului. Coma hipoglicemică prelungită duce la modificări ireversibile ale SNC, inițial corticale (stratul cel mai sensibil la hipoglicemie), apoi subcorticale și, în final, bulbare. Iată de ce *profilaxia* hipoglicemiilor este foarte importantă pentru bolnavul diabetic. Este vorba de adaptarea obiectivelor glicemice la pacienții cu mare risc de comă hipoglicemică și de educația pacientului privind un autocontrol eficient. Toți pacienții diabetici trebuie să aibă asupra lor 20 g zahăr (3-4 bucăți) și 100 g de glucide sub formă de preparate comerciale pentru a le consuma rapid în caz de hipoglicemie. La domiciliu, în frigider trebuie să aibă o fiolă de glucagon.

În caz de efort fizic care depășește 45 min, se recomandă 15-30 g glucide sub formă de buțuri îndulcite, sucuri de fructe și luarea acestora fiecare 30 min.

### Tratament

Toate precomele sau comele care apar la un pacient tratat cu insulină și/sau sulfonilureice sunt, până la proba contrară, o hipoglicemie și trebuie tratate ca atare. În cazuri dubioase, se recomandă administrarea glucozei sau glucagonului, dărnici într-un caz nu se injectează insulină. Tratamentul se efectuează de urgență la domiciliul pacientului:

- în situații de precomă, când pacientul încă este conștient și capabil de a înghiți, administrarea a 15-20 g de glucide sub formă de sucuri și/sau buțuri îndulcite este tratamentul de elecție.
- în situații de comă, când pacientul este inconștient și incapabil de a înghiți, tratamentul trebuie să evite calea orală. Se administrează intravenos 30-50 ml soluție hipertonică de glucoză (40%). Persoanele din anturajul pacientului (membrii familiei, vecini, colegi de serviciu), fiind instruiți corect, pot administra bolnavului 1 mg de glucagon pe cale subcutană sau intramusculară. În aproximativ 10 min pacientul își revine.

## Tratamentul comelor

### Tratamentul cetoacidozei severe

Cetoacidoza diabetică severă impune asistență medicală de urgență, tratamentul ei este strict individual și cuprinde:

1. Corectarea tulburărilor metabolice, în special a hiperglicemiei (insulinoterapia).
2. Corectarea tulburărilor hidroelectrolitice:
  - tratamentul colapsului și deshidratării,
  - combaterea hipopotasiemiei.
3. Corectarea tulburărilor acidobazice.
4. *Tratamentul factorului infecțios* și/sau bolilor asociate care au provocat coma diabetică.

Pacientului, transportat de urgență în instituția curativă, i se face rapid examenul clinic, paralel cu recoltarea urinei și sângelui pentru determinările biochimice, și ECG. Obținerea rezultatelor de la prima prelevare de sânge poate dura 30 - 60 min, uneori chiar mai mult. De aceea, după recoltarea sângelui, se montează o perfuzie cu ser fiziologic și, dacă diagnosticul este sigur (confirmat de determinarea glicemiei pe urgență sau cu glucometrul), se administrează prima doză de insulină. Parametrii biochimici de o importanță vitală sunt: glicemia, glucozuria și cetonuria, pH-ul sanguin,  $K^+$ ,  $Na^+$ , și osmolaritatea plasmatică. La pacienții ce prezintă pareză gastrică se face golirea stomacului cu ajutorul sondei și spălăturii gastrice cu soluție de bicarbonat, la necesitate se introduce sonda urinară. Când abordul venos este dificil, se încearcă folosirea venei jugulare sau se efectuează denudarea chirurgicală pentru introducerea unui cateter venos prin care să se poată administra soluțiile necesare și la ritmul adecvat.

### Insulinoterapia

*Insulina* inhibă lipoliza (și prin aceasta cetoogeneza), producția hepatică de glucoză și pune glucoza la dispoziția esuturilor periferice insulinodependente.

Se utilizează numai insulina rapidă (*Actrapid MC, Actrapid HM, Humulin regular*) în doze individualizate.

Schemele cu doze mari de insulină nu se mai aplică, deoarece pot produce hipokaliemie, colaps, edem cerebral, hipoglicemie. Se preferă scheme cu doze mici de insulină care sunt capabile să asigure o insulinemie optimă între 120-200 uU/ml care inhibă nu numai lipoliza, gluconeogeneza, glicogenoliza, ci și cetoogeneza. Administrarea insulinei cu viteză de 5-10 U/oră asigură acest nivel de insulină în sânge.

Se determină din oră în oră cetonuria (cetonemia) și glicemia pentru a stabili rata declinului glucozei în sânge: cea optimă fiind de 2,8-5,6 mmol/oră sau 10% din valoarea anterioară.

#### Metode de administrare

- Start cu bolus de insulină intravenos 6-10 U (0,1 U/kgc);
- Ulterior 6-10 U insulină/oră intravenos în perfuzie sau intramuscular.

/. **Administrarea intramusculară**. Bolnavului i se injectează intramuscular 20 U insulină rapidă (în loc se administrează intravenos 10 U), apoi, fiecare oră câte 5-10 U intramuscular, efectuându-se concomitent controlul glicemiei, glucozuriei și cetonuriei. Când glicemia atinge 13,9-11,1 mmol/l, se administrează insulină intramusculară câte 5-10 U fiecare 2-4 ore, iar la soluțiile perfuzate se asociază soluția de glucoză de 5% pentru a menține glicemia (pe durata perfuziilor intravenoase), aproximativ la nivelul de 11,1 mmol/l. Când se înlătură acidoza și se normalizează bicarbonații serici, se recurge la injectarea insulinei subcutanată fiecare 4-6 ore sub controlul glicemiei, sau se poate asocia insulină cu acțiune prelungită, trecând la regimul obișnuit de insulinoterapie a pacientului.

**2. Perfuzia intravenoasă permanentă a insulinei.** Soluția pentru perfuzie se prepară prin dizolvarea a 60-100 unități insulină rapidă în 500 ml NaCl de 0,9%, administrându-se câte 50 ml/oră. Absorbția insulinei de către elementele sistemului de perfuzie (flacon, tubul polietilenic, cateter), este infimă și deci nu este necesar de a spăla sistemul preventiv cu insulină sau cu albumină. Controlul glicemiei, EAB, electroliților în sânge, precum și al glucozuriei și cetonuriei se efectuează fiecare oră. Dacă spre sfârșitul primei ore de perfuzie, nivelul glicemiei nu va scădea cu 10%, se va repeta administrarea intravenoasă în jet a 10 U insulină și se va continua perfuzia intravenoasă cu aceeași viteză sau se va mări viteza perfuziei până la 12-15 U/oră. Când nivelul glicemiei scade până la 13,9-11,1 mmol/l, în loc de soluție de 0,9% de clorură de sodiu este utilizată perfuzia intravenoasă de soluție de 5% de glucoză, necesară atât pentru restabilirea rezervelor



de glicogen ale organismului și prevenirea hipoglicemiei, cât și pentru inhibarea lipolizei și diminuarea acidozei, și se reduce viteza perfuziei insulinei până la 4-6 U/oră, menținând glicemia în jur de 11,1 mmol/l (8-13,0 mmol/l) pe toată durata perfuziei. Perfuzia de insulina se continuă, de regulă, până la dispariția completă a acidozei, normalizarea bicarbonaților și până când pacientul se poate alimenta. Apoi se trece la administrarea subcutanată a insulinei rapide fiecare 4-6 ore sub controlul glicemiei, sau se poate asocia insulina cu acțiune prelungită cu trecere la regimul obișnuit de insulinoterapie al pacientului.

**Corecția tulburărilor hidroelectrolitice.** În funcție de varietatea patogenetică a comei diabetice și de particularitățile cazului concret, terapia de rehidratare și măsurile de corecție a perturbărilor electrolitice și acido-bazice se deosebesc substanțial. Variațiile se referă la volumul, viteza de administrare, componența soluției perfuzate, momentul asocierii preparatelor de potasiu și altor elemente. Astfel, cea mai complicată și discutabilă este problema privind utilizarea bicarbonatului, mai ales în tratamentul cetoacidozei. Deficitul de lichide extra- și intracelulare la bolnavii cu cetoacidoză diabetică și sindromul hiperosmolar este de 10—25% din masa corporală, adică aproximativ 6—10 litri. Restituirea lui rapidă este imposibilă, deoarece hiperhidratarea, împreună cu micșorarea rapidă a glicemiei, pot conduce la insuficiență acută a ventriculului stâng, la edem pulmonar și cerebral. De aceea, în decursul primei ore, se va administra nu mai mult de 1 litru lichid, în următoarele 2-4 ore câte 0,5 litri soluție de NaCl de 0,9% pe oră, apoi în următoarele 8 ore câte 0,25 l/oră. Este util de monitorizat presiunea venoasă centrală (PVC) în cursul rehidratării, mai ales la bolnavii și/sau cardiopatii.

Tabelul 11

**Monitorizarea presiunii venoase centrale**

PVC (cm H <sub>2</sub> O)	Perfuzii (l/oră)
<3	1
3 - 8	0,5 - 1
8 - 12	0,5
> 12	0,25

În cazul scăderii tensiunii arteriale (apreciat în funcție de nivelul de la care s-a pornit), susținerea acestora trebuie să fie prioritar față de alte tulburări, recurgându-se la administrarea de hemisuccinat de hidrocortizon (100 - 200 mg în 4-6 ore de perfuzie) sau la soluții macromoleculare (*dextran*) sau plasmă. Pentru combaterea colapsului în coma diabetică, nu se recomandă administrarea catecolaminelor și altor preparate simpatomimetice. Contraindicația este cauzată nu numai de faptul că catecolaminele sunt hormoni contrainsulinici, dar și de influența lor stimulatorie asupra secreției glucagonului, mult mai exprimată la diabetici, decât la persoanele sănătoase.

Ca profilaxie a edemului cerebral, în coma cetoacidotică pentru rehidratare se utilizează, de obicei, soluție salină izotonică, deoarece apariția în procesul acestei perfuzii a natriemiei neînsemnate compensează micșorarea presiunii osmotice plasmatică care apare concomitent cu insulinoterapia (micșorarea glicemiei) și rehidratarea. Dacă osmolaritatea este mai mare de 350 mOsm/l sau natriemia peste 150 mmol/l (specific pentru coma hiperosmolară) și pacientul nu este în șoc, este mai rațional administrarea în aceste scopuri a soluției hipotonice (0,45%) de clorură de sodiu care se menține până când osmolaritatea scade sub această valoare, dar nu mai mult de 1000 ml la 8 ore (excesul de soluții hipotonice duce la edem cerebral).

Se va evita în continuare complicarea a perfuziilor masive intravenoase a soluțiilor hipotonice — nemoliza intravasculară. Pentru a o evita, nu se recomandă utilizarea soluțiilor de clorură de sodiu cu concentrația mai mică de 0,45%.

În ambele tipuri de comă (cetoacidotică și hiperosmolară), când glicemia scade până la 13,9 - 11,1 mmol/l (200—250 mg%) soluția clorurii de sodiu este substituită prin soluție de glucoză de 5%, a cărei viteză de infuzie depinde de statutul hemodinamic la momentul dat.

Un alt compartiment important în tratamentul complex al comei diabetice este *corecția dereglărilor electrolitice*, în primul rând al deficitului ionilor K<sup>+</sup>. Gravitatea și chiar caracterul fatal al complicațiilor legate de carența potasiului (dereglarea conductibilității intracardiace cu blocadă, slăbiciunea sau paralizia mușchilor intercostali cu asfixie, atonia tractului gastrointestinal cu ocluzie intestinală paralică) dictează necesitatea lichidării imediate a acestei carențe.

Deficitul de potasiu constituie în cetoacidoza diabetică sau sindromul hiperosmolar 300—1000 mmol (1 g clorură de potasiu = 13,4 mmol). Extrem de rar, nivelul de potasiu în sângele bolnavului până la începutul terapiei

este sc zut, în norm acesta fiind m rit sau normal. Rehidratarea, reducerea hiperglicemiei i acidozei favorizeaz p trunderea rapid a ionilor de  $K^+$  în celul , ceea ce conduce la sc derea rapid a concentra iei lor în sânge. Pentru tratamentul reu it al comei diabetice, este necesar de a men ine potasemia în limitele normale de 4—5 mmol/l. Anume valoarea  $K^+$  plasmatic (determinat la ini ierea tratamentului comei, apoi fiecare 1-2 ore pe parcursul tratamen- tului) serve te ca indicator atât pentru momentul introducerii clorurii de potasiu, cât si pentru intensitatea perfuziei ei intravenoase. În majoritatea cazurilor de com diabetic , necesitatea administr rii preparatelor de potasiu survine peste 3-4 ore de la începutul rehidrat rii i insulinoterapiei. Dacă concentra ia de potasiu în sânge la momentul intern rii bolnavului în clinic este normal sau, cu atât mai mult, sc zut , perfuzia intravenoas a clorurii de potasiu va fi început concomitent cu terapia de rehidratare i insulinotera- pia, deoarece ambele scad rapid potasemia. Solu ia de KCl de 10% sau 20% se administreaz numai dizolvat în solu ia perfuzabil deoarece este iritant pentru ven (induce dureri acute i spasme ale venei în care se administreaz solu ia). Doza ini ial este de 20 mmol/or (1,5 g/or ), dac bolnavul are o diurez mai mare de 40 ml/or i nu are semne de hiperpotasemie.

Dacă potasiul plasmatic este:

- mai mic de 2,5 mmol/l se administreaz 60 mmol/or (4,5 g KCl/or );
- mai mic de 3,5 mmol/l se administreaz 40 mmol/or (3 g KCl/or );
- la valori 3,5 - 5 mmol/l se administreaz 20 mmol/or (1,5 g KCl/or );
- la potasemie peste 5 mmol/l nu se administreaz , urm rindu-se sc de- rea valorilor potasemiei secundar insulinoterapiei.

Se va men ine potasiemia sub 6 mmol/l i peste 3,5 mmol/l; se admi- nistreaz în total 400 mmol /24 ore care reprezint jum tate din pierderi, urmând ca restul s se restituie per os în urm toarele 5-10 zile.

**Corec ia deregl rilor acidobazice.** Multe din manifest rile clinice ale comei diabetice sunt o consecin a prezen ei acidozei, de aceea lichidarea ei reprezint o problem important a tratamentului. Se va lua în considerare faptul c terapia adecvat a cetoacidozei înl tur condi iile de hiperproducere a corpiilor cetonici i lactatului, iar dac func ia rinichilor este p strat , atunci producerea endogen de bicarbona i conduce rapid la restituiria deficitului i la lichidarea acidozei.

Dacă pH-ul sângelui scade pân la 7,10 i mai jos, iar concentra ia bicarbonatului în serul sanguin devine mai mic de 10 mmol/l (în norma

- 20-24 mmol/l), ceea ce prezint pericol pentru via a bolnavului, este ne- cesar infuzia parenteral a solu iei de bicarbonat de sodiu. Utilizând-o, se va ine cont de faptul c aceasta nu se administreaz în jet, deoarece poate provoca exitus ca consecin a hipopotasemiei bru te. Se va administra cu pruden , în amestec cu ser fiziologic, ser bicarbonat (pân se atinge valoa- rea de pH 7,10), maximum 100 ml de 8,4% sau 200 ml solu ie de 4,2%.

Administrarea bicarbonatului atrage pericolul alcalozei metabolice i hipopotasemiei. Cantitatea de bicarbonat administrat se calculeaz dup formula: bicarbonat (mmol) = deficit de baze x greutatea corporal x 0,1. Solu iile de bicarbonat de sodiu de 4,2% i 8,5% con in în 1 ml respectiv 0,5 i 1 mmol de bicarbona i. Hipopotasemia se instaleaz deosebit de rapid pe parcursul terapiei ceto- i lactoacidozei cu bicarbona i, de aceea, chiar dac în momentul începerii perfuziei bicarbonatului exist hiperpo- tasemie, este ra ional de a adaug la fiecare 100 mmol de ser bicarbonat 13-20 mmol (10-15 ml solu ie de 10%) clorur de potasiu.

Deficitul fosforului neorganic, care înso e te coma diabetic , se agraveaz în procesul insulinoterapiei. *Lichidarea caren ei de fosfor* (îndeosebi neorganic) este o problema important , fiindc ionii de fosfor particip la procesele de utilizare a glucozei, de formare a leg turilor macroergice, pre- cum i la transportarea oxigenului spre esuturi. Deficitul de fosfor neor- ganic i organic conduce în coma diabetic la mic orarea con inutului de 2,3 - difosfoglicerat în eritrocite, care se restabile te foarte lent (numai la a 5-a zi dup tratamentul reu it al comei). Caren a acestui substrat provoac sc derea disocierii oxihemoglobinei i înr ut e te aprovizionarea esutu- rilor cu oxigen, de aceea terapia de substitu ie cu preparate ce con in fosfor trebuie început în stadiile precoce ale tratamentului comei diabetice, o dat cu terapia cu potasiu. În acest scop poate fi utilizat preparatul complex - potasiu mono-sau bifosfat.

*Restabilirea rezervelor de glucoza în organism* constutue etapa final a tratamentului comei diabetice. După cum s-a men ionat anterior, la dimi- nuarea glicemiei pân la 11,1 - 13,9 mmol/l (200-250 mg%), concomitent cu mic orarea dozei de insulina, se recurge la perfuzia intravenoas a so- lu iei de glucoza de 5%. Ulterior, insulinoterapia este realizat numai în complex cu administrarea glucozei. Atâta timp cât glicemia r mâne mai mare de 10-11 mmol/l (180-200 mg%), la fiecare 100 ml solu ie de glucoza de 5% se adaug 2-3 U insulina, iar la o glicemie mai mic de 10 mmol/l

- nu mai mult de 1 U. Perfuzia soluției de glucoză de 5% se efectuează cu viteza de 500 ml / 4-6 ore. Regimul complex de terapie glucozoinsulinică permite de a menține timp îndelungat concentrația stabilă a glucozei în sânge la nivelul 9-10 mmol/l (160-180 mg%).

În această fază a cetoacidozei diabetice se recomandă substituirea soluției de glucoză cu soluția Butlerov (NaCl 1,17 g; K<sub>2</sub>HP0<sub>4</sub> 0,87 g; 20 mmol/l; K 30 mmol/l; Cl 45 mmol/l; POJ 0 mmol/l; Mg 5 mmol/l). Soluția se perfuzează intravenos cu viteza 500 ml în 4 ore. Ingredientele ei favorizează concomitent restabilirea echilibrului energetic și celui electrolitic.

În tratamentul complex al comei diabetice, odată cu terapia patogenă se vor efectua măsurări îndreptate spre lichidarea factorilor care au provocat decompensarea diabetului, precum și a celor aparți în procesul decompensării, agravând-o. Se vor efectua: antibioticoterapia bolilor infecțioase și inflamatorii acute; tratamentul ochiului; în anemie, în hipoxie - oxigenoterapia și VAP dirijat. Oliguria servește drept indicație pentru administrarea intravenoasă a 50-100 mg furosemid. Dializa peritoneală sau hemodializa se efectuează bolnavilor cu comă hiperosmolară însoțită de insuficiență renală crescândă. În comele cu hiperosmolaritate se prescrie heparinoterapia de profilaxie: 5000 UA de heparin de 4 ori/zi, la început intravenos, apoi intramuscular, sub controlul indicilor de coagulare a sângelui.

Vomă persistentă, care însoțește, de regulă, cetoacidoza diabetică, este periculoasă nu numai prin faptul că agravează perturbările hidrosaline, dar și prin pericolul aspirației vomismentelor. De aceea, la începutul tratamentului, pe lângă spălăturile gastrice, este preferabil de a se aplica transnazal sonda gastrică permanentă.

### Complicații și efecte adverse ale terapiei

- Hipoglicemia se previne prin monitorizarea glicemiei fiecare oră, doze mici de insulină și începerea tratamentului cu glucoză când glicemia ajunge la 13,9 mmol/l;
- Hipopotasemia (K < 3 mmol/l) se monitorizează electrocardiografie (scderea amplitudinii undei T, denivelarea segmentului ST, alungirea intervalului QT mascat, de regulă, de apariția undei U) și prin analiza potasemiei din oră în oră. Aceasta este cauzată de administrarea insuficient de potasiu sau excesului de insulină și bicarbonat.
- Alcaloza metabolică se previne prin utilizarea bicarbonatului numai dacă pH-ul este mai mic de 7,10.

- Insuficiență cardiacă congestivă apare prin exces de lichide; se monitorizează diureza, dispneea, ralurile pulmonare, se măsoară presiunea venoasă centrală.
- Edemul cerebral, sugerat de cefalee intensă, bradicardie. Se poate trata cu dexametazon și manitol; se evită prin insulinoterapie cu doze mici, prudență în administrarea soluțiilor de bicarbonat și a soluțiilor hipotonice la debutul tratamentului.
- Hipoxia cerebrală prin ventilație inadecvată și oc; se recomandă reducerea administrării bicarbonatului, administrare de fosfați și oxigenoterapie.
- Alte complicații: accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic, nefropatie acută tubulointerstițială, colaps prin deshidratare și acidoză intensă, tromboembolii, aspirația de conținut gastric care se previne prin sonda gastrică, infecții care sunt prevenite prin asepsia în timpul montării cateterului, sondaje urinare numai la nevoie.

Principiile fundamentale în **tratamentul comei hiperosmolare** sunt aceleași ca și pentru coma cetoacidotică. Întrucât în coma hiperosmolară lipsește acidoza, nu este nevoie de infuzia soluțiilor alcaline. Pentru a rehidrata organismul, în caz de hiperosmolaritate, se administrează soluție de clorură de sodiu de 0,45% sau 0,6%. Cantitatea totală de lichid administrat prin perfuzie intravenoasă este mai mare decât în cetoacidoză, deoarece deshidratarea organismului în coma hiperosmolară este mai pronunțată decât în coma diabetică. Se recomandă de administrat circa 8 l lichid/24 ore și numai unui număr redus de pacienți li se vor administra până la 10 l. Regimul administrării lichidului: în primele 2-3 ore de tratament circa 3 l de lichid, ulterior viteza infuziei se scade. Pe parcursul introducerii intravenoase a lichidului este necesar controlul tensiunii venoase centrale.

Insulinoterapia comei hiperosmolare se efectuează prin următoarele metode:

1. **Metoda tradițională** - utilizarea dozelor mari de insulină (actualmente această metodă aproape nu se folosește, întrucât prin complicațiile eventuale cedează metodei insulinoterapiei cu doze mici.) Pe fondul infuziei soluției de clorură de sodiu 0,45%, se administrează 25 U insulină intravenos și 25-30 U intramuscular (din cauza deshidratării exagerate, insulină din esutul adipos subcutanat se absoarbe rău). Ulterior se administrează câte 25-30 U fiecare 2 ore sub controlul glicemiei. Când nivelul

glucozei în sânge scade până la 13,9 mmol/ (250 mg/100 ml), dozele de insulină se micșorează și se administrează peste 4 ore, iar în perfuzie intravenoasă se administrează soluție de glucoză de 5%. Se va ține cont de faptul că în coma hiperosmolar sensibilitatea organismului la insulină este mai mare decât în coma cetoacidotică. Pentru a preveni hipopotasemia, paralel cu infuzia soluției de clorură de sodiu, se va administra intravenos clorură de potasiu cu viteză de 20-30 mmol/oră.

**1. Insulinoterapia cu doze mici de insulină și corectarea tulburărilor potasiului** este asemănătoare cu cea din coma cetoacidotică. Heparinoterapia este indispensabilă. După faza acută, reînțoarcerea la terapia anterioară cu hipoglicemizante orale la diabeticii de tip II este posibil în funcție de evoluția bolii.

Prognosticul în coma hiperosmolară este cu mult mai nefavorabil decât în cea cetoacidotică. Indiferent de progresul considerabil în tratamentul comei hiperosmolare, letalitatea rămâne înaltă și constituie de la 15 până la 60% (în medie 35-40%).

### Tratamentul comei lactoacidotice

Acidoza lactică este o urgență cu o mortalitate de aproape 50%. Tratamentul preventiv constă în neprescrierea biguanidelor în caz de contraindicații.

Tratamentul curativ vizează corectarea acidozei, combaterea ocului, hipoxiei. În cazul micșorării volumului de lichid circulant (hemoragie) și de hipotonie arterială, se va aplica transfuzia plasmei, sângelui și substituenților sanguini. În caz de șoc, se prescrie suplimentar agenți vasopresori, însă utilizarea catecolaminelor cu acest scop este contraindicată, acestea influențând acumularea lactatului în organism. Se va indica *izadrin* (*novodrina, izoproterenol*), care exercită acțiune inotropă pozitivă asupra inimii și acțiune vasodilatatoare asupra vaselor periferice.

Izadrin se administrează prin perfuzie intravenoasă în soluție de glucoză de 5%, reieșind din concentrația 0,5-5 μg (0,0005-0,005 mg) pe minut. Poate fi folosit izadrin în comprimate a câte 0,005 g (se înșine în cavitatea bucală până la dizolvarea deplină).

În asocierea lactoacidozei cu cetoacidoza diabetică, se efectuează insulinoterapia. În lactoacidoza pe fond de fenformin, insulinoterapia se asociază cu glucoza.

Se aplică terapia intensivă cu scopul corecției acidozei, folosind infuzie de bicarbonat de sodiu într-o cantitate de până la 2000-2300 mmol. Atunci când perfuzia îndelungată a bicarbonatului este contraindicată (insuficiență cardiovasculară), corecția acidozei se realizează cu ajutorul dializei peritoneale sau al hemodializei cu dializat alactic.

În acidoză extrem de pronunțată se recomandă administrarea intravenoasă în jet a 45 mmol de bicarbonat de sodiu (45-50 ml soluție de bicarbonat de 8,5%). Ulterior, în decursul primelor 3-4 ore, se vor utiliza până la 180 mmol bicarbonat. Pe parcursul perfuziei se va efectua controlul ECG, nivelului de potasiu, calciu în sânge și EAB, se va determina tensiunea venoasă centrală.

În insuficiență cardiovasculară sau în infarctul miocardic, când folosirea bicarbonatului este contraindicată, pentru combaterea acidozei se utilizează *trisamina* (*trioximetilaminometan, triolamin, tris-tampon*). Preparatul în cauză prinde în celulele organismului mai rapid decât bicarbonatul, având prioritate comparativ cu ultimul, îndeosebi în primele ore de tratament al acidozei extrem de pronunțate, când pH-ul sanguin este sub 6,9. Trisamina scade concentrația ionilor de hidrogen și mărște rezervă alcalină a sângelui. Se administrează intravenos, sub formă de soluție de 3,66%, circa 500 ml soluție pe oră. Doza maximă a preparatului nu va depăși 1,5 g/kg corp pentru 24 ore.

*Albastrul de metilen* de asemenea leagă ionii de hidrogen, rânduindu-i de la coenzima oxidată NADH și convertind-o pe aceasta în NAD, ceea ce se manifestă prin diminuarea formării lactatului și transformarea lui în piruvat. Se administrează intravenos, sub formă de soluție de 1% câte 1-5 mg/kg corp. Efectul se manifestă după 2-6 ore și persistă până la 14 ore.

Există date privind tratamentul reușit al lactoacidozei cu *dicloracetat*, care activează piruvatdehidrogenaza intensificând astfel transformarea lactatului în piruvat.

Prognosticul în lactoacidoză este nefavorabil, mortalitatea atingând circa 70-80%.

În lactoacidoza indusă de administrarea fenforminei, letalitatea este mai mică (circa 40-50%).

Prognosticul depinde de gradul de manifestare al acidozei și de concentrația lactatului în sânge. Când concentrația acestuia este mai mare de 4 mmol/l, letalitatea crește până la 90-98%. Cu cât mai reușit și intensiv se efectuează alcalinizarea organismului, cu atât mai favorabil este prognosticul.

## GONADILE

### Testiculul

Testiculul endocrin la adult reprezintă un organ ovoid cu dimensiunile de 3,5-5,5 x 2,0-3,0 cm. El exercită funcția endocrină prin secreția de androgeni și reproductivă prin spermatogeneză.

#### Funcția endocrină este asigurată de:

1. *Celulele Leydig* care produc hormoni sexuali:
  - androgeni: testosteron (T) și dihidrotestosteron (DHT);
  - cantități foarte reduse de 17-P-estradiol și progestageni;
  - celulele Leydig secretă și mici cantități de oxitocin, lipotropin, (3-endorfin, angiotenzin și prostaglandine).
2. *Celulele Sertoli*, paralel cu spermatogeneză exercită funcția de hormonogeneză, producând hormoni polipeptidici:
  - hormonul de inhibiție miileriană (MIH);
  - inhibinele A și B.

Biosinteza androgenilor presupune următoarele etape: colesterol → 17-OH-pregnenolon → 17-OH-progesteron → androstendion → testosteron. Controlul biosintezei este asigurat de hormonul luteinizant (LH). Testiculele produc zilnic circa 10-20 mg de T și în cantități mai reduse DHT, androsteron și androstendion.

Transportul plasmatic al hormonilor este asigurat în proporție de 98% de proteinele de transport (SHBG - *sex hormone binding globulin*, reprezentate de globuline - 44% și albumine - 54%) și doar 2% din total circulă în stare liberă. Sinteza proteinelor de transport este stimulată de hormonii tiroidieni și estrogeni, și inhibată de T.

Metabolismul testosteronului constă în transformarea lui la nivelul ficatului în 17-cetosteroizi urinari (androsteron și eticolanolon), iar a DHT - în androstendiol și androstentriol.

La nivelul celulelor țintă, T acționează direct ori prin conversia în DHT (un metabolit cu mult mai activ) prin intermediul fermentului 5- $\alpha$ -reductaza. În unele țesuturi (ficat, creier, țesutul celuloadipos), T este

aromatizat în estradiol. La nivelul creierului estrogenii determină comportamentul sexual masculin. Din totalul de androgeni la bărbați, 2/3 le revin testiculelor și 1/3 - corticosuprarenalelor (prin dehidroepiandrosteron și androstendiol).

### Acțiunile fiziologice ale androgenilor

Testosteronul separat, iar la unele etape ale funcției testiculare prin asociere cu DHT ori cu estradiolul, stimulează instalarea sexului neuro-hormonal masculin prin dezvoltarea duetelor Wolff și formarea organelor genitale interne, inhibă definitiv secreția ciclică a gonadoliberinei (RH-LH) și conservarea secreției tonice (lunile IV-VI prenatal), sexualizarea neuro-comportamentală a hipotalamusului, dezvoltarea completă a organelor genitale interne și externe (OGI și OGE), inițierea și menținerea spermatogenezei, stimularea libidoului și potenței.

Complexul dihidrotestosteron-receptor (DHT-R) reglează virilizarea prenatală a sinusului urogenital, organelor genitale externe la pubertate, stimulează creșterea pilozității androgen-dependente după modelul masculin și este responsabil pentru dezvoltarea și menținerea semnelor sexuale secundare pe tot parcursul vieții.

Testosteronul accelerează creșterea în înălțime la pubertate, dar pe măsura creșterii secreției spre finele pubertății favorizează osificarea cartilajelor de creștere. Testosteronul, de asemenea, stimulează dezvoltarea scheletului centurii scapulare, mușchilor pectorali și ai umărului, instalarea morfotipului masculin, favorizează eritropoieza. Asupra metabolismului proteic T are un efect anabolic puternic, stimulează rețenția de azot în organism, inhibă catabolismul proteic. În ceea ce privește metabolismul lipidic, are un efect aterogen prin creșterea lipidelor microdisperse (LDL) și scăderea celor macrodisperse (HDL), intensifică utilizarea și distribuția țesutului adipos de tip android. Influența asupra metabolismului glucidic se manifestă prin sporirea acumulației glicogenului și ATP-ului în mușchi, iar a celui mineral - în favorizarea reținerii calciului în oase.

## Controlul hipotalamo-hipofizar al secreției de androgeni testiculari

La bărbați este conservată numai funcția centrului cu secreție tonică a RH-LH din hipotalamusul medio-bazal, care constă în unde secretorii cu o anumită amplitudine și o durată de 8-16 minute, repetate la interval de 90-120 de minute.

Undele RH-LH (GnRH - gonadotropin releasing hormon) stimulează producerea și eliberarea de LH din depozitul celulelor gonadotrope adenohipofizare, care la nivelul celulelor Leydig stimulează captarea colesterolului, activează fermentul 20-22 desmolază, și, respectiv, sinteza de androgeni. Prin mecanismul feed-back, testosteronul inhibă secreția LH, iar prin acțiune la nivelul hipotalamusului inhibă eliberarea GnRH (după aromatizarea T în estradiol). T reduce amplitudinea și frecvența undelor pulsatile de secreție a GnRH, iar estradiolul reduce amplitudinea lor.

## Controlul spermatogenezei

Eliberarea de GnRH, paralel cu LH-ul, stimulează producerea și eliberarea FSH-ului, necesar pentru inițierea spermatogenezei la pubertate și pentru dezvoltarea completă a spermatozoidelor pe parcursul vieții.

În cadrul sistemului hipofiz-tubi seminiferi, controlul feed-back este asigurat de inhibinele A și B, care au proprietatea de a inhiba secreția de FSH și de a afecta pe cea a LH. Celulele Sertoli dispun de o informație permanentă asupra cantității și intensității spermatogenezei, iar la obținerea efectului scontat secretă inhibine, care influențează negativ FSH-ul. Celulele Sertoli au calitatea de a aromatiza androgenii în estradiol care la rândul său inhibă secreția de FSH.

Hormonul FSH stimulează formarea receptorilor pentru LH în celulele Leydig, influențează producerea de androgeni (T și DHT), necesari pentru stimularea meiozei și menținerea spermatogenezei inițiate de FSH.

La nivelul celulelor Sertoli, FSH induce producerea unei proteine de transport similare cu SHBG denumită ABP (androgen binding protein), care asigură transportarea T și DHT de la nivelul celulelor Leydig spre tubii seminiferi, unde androgenii ating concentrații mari necesare pentru spermatogeneză.

Hormonii gonadotropi (FSH și LH) acționează în sinergie. Pentru obținerea efectului scontat, creșterea secreției uneia din gonadotropine necesită un nivel bazal al secreției celeilalte, prin urmare lipsa secreției uneia din ele nu va permite acțiunea completă a altei gonadotropine.

Secreția testosteronului variază și manifestă ritmicitate sezonieră, lunară, nictemerală etc. Variațiile circadiene de secreție ale testosteronului se prezintă astfel:

- variațiile circorare datorită secreției pulsatile de Gn-LH;
- variațiile nictemerale reprezentate printr-un pic maximal între orele 5.00 și 9.00 și o scădere între orele 24.00 și 4.00;
- variații circanuale cu titru maxim în luna mai.

## Explorarea funcției testiculelor

Se determină dezvoltarea scheletului, musculaturii caracteristice morfotipului masculin. Raportul segmentului biacromial față de cel bitrohanterian este mai mare decât unitatea, iar între anvergura brațelor și înălțimea - 0,96; distanța vertex-pubis > pubis-sol. Penisul la naștere este de 3 cm, majorându-se lent până la 5-6 cm la 11-12 ani, și 8-10 cm în stare de flaciditate la adult. Dimensiunile testiculului adult sunt de 3,5-5,5 x 2-3 cm, dur-elastic, dureros la palpăre. Scrotul este bine dezvoltat, hiperpigmentat, plicaturat. Norme absolute referitor la dimensiunile penisului și testiculelor nu există.

Se vor aprecia distribuția esutului adipos, vocea, pilozitatea sexual dependentă.

## Evaluarea paraclinică

- în cazul suspectării unei disgenезii gonadale se va determina cromatina sexuală, cariotipul.
- Prin metodele radio-imunologice se determină concentrația plasmatică a hormonilor: FSH, LH, T, DHEA (dehidroepiandrosteronul de origine corticosuprarenală), estradiolul.
- Metabolizii androgenilor- 17-cetosteroizii.
- Laparoscopia, laparotomia (în cazul retenției abdominale a testiculelor).
- Biopsia testiculară.
- Vârsta osoasă.

- Spermatograma.
- Teste dinamice.

A. **Testul de stimulare cu LH-RH.** Prin testul de stimulare cu LH-RH se determină rezerva adenohipofizară de a produce LH și FSH. Se administrează LH-RH 100 μg i/v în bolus. Creșterea valorilor gonadotropinelor de 2-3 ori la un interval de 30 și 120 de minute de la administrare pledează în favoarea hipogonadismului de origine hipotalamic.

B. **Testul cu gonadotropin corionic.** Se administrează 4 zile (la pubertate 4000UI, la copil 100UI/kg, la adult 5000UI/m<sup>2</sup>). Secreția de testosteron crește în hipogonadismul central.

C. **Testul de stimulare cu clomifen** (antiestrogen) care stimulează eliberarea LH-RH. Se determină secreția de T, FSH și LH înainte și după 10 zile de administrare zilnică a 100 mg clomifen citrat. În normă, secreția acestor hormoni crește semnificativ, în hipogonadismele hipogonadotrope - fără modificări, în cele hipergonadotrope valorile FSH și LH cresc exagerat, T - nu se modifică.

## Ovarele

Ovarele mature au dimensiunile de 2,5 x 2,0 x 1,0 cm și greutatea de 4-8 gr. Exercițiul funcțional de reproducere prin ovogeneză și producția de hormoni sexuali: estrogeni, progesteron și mici cantități de androgeni, de asemenea activină și inhibinele A și B.

Biosinteza estrogenilor are loc după „principiul celor două celule” prin aromatizarea androgenilor. Teaca internă conține receptori pentru LH și enzime pentru biosinteza androgenilor, care sunt preluate de teaca granuloasă, unde sunt receptori pentru FSH, și aromatizate în estradiol.

Transportul plasmatic este asigurat de SHBG, care cuplează în marea majoritate capitalul de estrogeni circulanți. În stare liberă circulă doar estrogeni 1,8%, progesteron 0,65% și androgeni 1,3%. Sinteza proteinelor de transport este stimulată de estrogeni și hormonii tiroizieni.

Estradiolul este convertit în estron, apoi estriol la nivelul hepatic, eliminat cu urina. Progesteronul este convertit în pregnandiol și excretat de rinichi.

## Acțiunile fiziologice ale estrogenilor și progesteronului

*Estrogenii stimulează:*

- creșterea miometrului și dezvoltarea receptorilor pentru oxitocin;
- peristaltismul trompelor;
- proliferarea stratului funcțional al endometrului, a vaselor și gonadelor;
- producția mucusului colului uterin;
- proliferarea și maturarea epiteliului vaginal;
- proliferarea stromei și ductelor mamare;
- instalarea caracterelor sexuale secundare la pubertate feminină și conservarea lor pe parcursul vieții;
- creșterea osoasă și închiderea cartilajelor de creștere.

*Efectul metabolic al estrogenilor:*

- stimulează sinteza multor enzime și proteine, în special a celor de transport;
- reduce toleranța la glucide;
- efect antiaterogen (reducerea LDL și colesterolului, creșterea HDL);
- reduce rata de resorbție osoasă;
- reținere de sodiu și apă;
- reduce temperatura bazală.

*Acțiunea progesteronului:*

- inhibă creșterea miometrului, reduce excitabilitatea;
- inhibă creșterea endometrului, reduce conținutul de apă, sare și mucusul cervical, favorizează exfolierea epiteliului vaginal;
- stimulează dezvoltarea glandulară, secreția și acumularea produselor nutritivi, conferă endometrului aspect „secretor”;
- stimulează proliferarea acinilor glandulari;
- crește temperatura bazală;
- reduce toleranța la glucoză.

*Androgenii* sunt secretați de către stroma ovariană, însă cea mai mare parte este produsă de suprarenale. Acțiunea lor constă în instalarea pubertății, intensificarea proceselor anabolice, creșterea libidoului la femeia adultă. Sub aspect hormonal, organismele sunt ambigue.

*Relaxina* - produs al corpului galben, important în perioada nașterii (relaxează ligamentele bazinului și colul uterin).

*Inhibina* reduce FSH și potențiază LH. *Activina* potențiază acțiunea FSH, reduce LH (producția de androgeni).

## Controlul hipotalamo-hipofizar al funcției ovariene

La femeie sunt prezente și ambii centri de secreție a Gn-RH formați încă în perioada prenatală, Centrul tonic secretă Gn-LH într-un ritm similar celui masculin. Centrul secreției ciclice controlează evoluția ciclului menstrual.

## Reglarea hormonală a ciclului menstrual

Cu 1-2 zile până la finele ciclului menstrual și începutul unui nou ciclu ovarian, concentrația serică a estrogenilor este foarte redusă, declanșând prin mecanism feedback negativ secreția de Gn-RH de la nivelul centrului tonic hipotalamic. Adenohipofiza reacționează prin secreția crescută de FSH și ceva mai redusă de LH. Dezvoltarea foliculului este în strictă dependență de FSH, dar necesită și secreție bazală de LH. Biosinteza estrogenilor foliculari are loc după „principiul celor două celule”: teaca internă prezintă receptori pentru LH care influențează acumularea colesterolului și biosinteza androgenilor, ultimii vor fi preluați de teaca granulosoasă, unde sunt amplasați receptori pentru FSH, care prin activarea aromatazei îi va transforma în estradiol. Creșterea secreției FSH durează cel mult 5-7 zile, timp necesar pentru selectarea foliculului dominant, intensificarea sintezei estradiolului, care prin mecanismul feedback va atenua secreția de FSH, și respectiv, dezvoltarea altor foliculi. Estrogenii stimulează la rândul lor formarea receptorilor și sporesc sensibilitatea lor față de gonadotropine.

În perioada preovulatorie creșterea exponențială a estrogenilor declanșează prin feedback pozitiv descărcarea de Gn-RH urmată de eliberarea masivă de LH și simultan de FSH, care induce fenomenele caracteristice ovulației (ziua a 14-a).

După ovulație, FSH și LH cresc din nou stimulând producția de estrogeni și progesteron de către corpul galben. Atingând valori maxime la 7 zile după ovulație (ziua 21 de ciclu), prin feedback negativ determină inhibiția FSH și LH. În cazul în care nu s-a produs fecundația, corpul galben involuează, concentrațiile de estrogeni și progesteron se reduc și survine menstra.

## Explorarea funcției ovariene

Explorarea funcției ovariene implică punerea în evidență a modificărilor ciclice suferite de receptorii genitali în cursul unui ciclu ovarian sub influența fluctuațiilor estrogenilor și progesteronului.

*Testele de explorare:*

- temperatura bazală,
- mucusul cervical;
- frotiuri vaginale;
- biopsia endometrului;
- ultrasonografia;
- laparoscopia;
- 17-CS urinari;
- determinarea concentrației plasmatică a FSH, LH, prolactinei, estradiolului, progesteronului, androgenilor (testosteron, DHEA) și ameboliților urinari ai acestora (estrogeni urinari, 17-CS, pregnandiol).

Dozările hormonale vor fi efectuate în funcție de fazele ciclului menstrual (de regulă în faza foliculară - ziua 7-a și în faza luteală - ziua 17-a).

*Testele dinamice*

1. *Testul la progesteron.* În caz de amenoree, se administrează 75mg progesteron i/m sau 10mg medroxiprogesteron timp de 5 zile. Testul este pozitiv (sângerare de intensitate direct proporțională cu gradul de impregnare cu estrogeni) în anovulația din boala polichistică ovariană și unele hiperprolactinemii.

2. *Testul la estroprogestative.* Administrarea unei asociații de estrogeni și progesteron timp de 21 zile este urmată de sângerare (endometrul este prezent) în deficitul estroprogestativ. Testul este negativ în agneziile canalelor Muller.

3. *Testul la clomifen* (100 mg citrat de clomifen 5 zile). Testul determină ovulație documentată biochimic, clinic, ecografic în boala polichistică ovariană. Este negativ în afectările hipotalamo-hipofizare.

4. *Testul la Gn-RH* (100 ugr) cu dozare de FSH/LH bazal, la 30 și 60 minute. Creșterea LH și FSH de cel puțin 2 ori. Testul este pozitiv în anomalii hipotalamice și negativ în cele hipofizare. În boala polichistică ovariană, LH crește exploziv, iar FSH nu se modifică.

5. În cazul suspectării unei disgenezii sexuale, se va determina cromatina sexuală, cariotipul, vârsta osoasă.



## Sexualizarea organismului uman

În instalarea dimorfismului sexual se disting mai multe etape. Din momentul fecundării până la sfârșitul lunii a V-a de dezvoltare intrauterin, într-o succesiune riguroasă, se formează: sexul genetic, sexul gonadic al tractului genital intern, al organelor genitale externe și al comportamentului sexual. Gonada incipientă sau progonada este comună pentru ambele sexe primele 6 săptămâni și este alcătuită din două straturi: cortical - viitorul ovar, și medular - viitorul testicul și parcurge perioada neutrală de dezvoltare. Instalarea sexului neuro-hormonal masculin începe din săptămâna a 7-a, când gonada parcurge perioada specifică de dezvoltare.

Sexul cromozomial este condiționat de prezența sau absența genei SRY (*sex region „Y”*), situată pe brațele scurte ale cromozomului „Y”. Sub influența SRY are loc dezvoltarea testiculului fetal, care prin secreția de testosteron operează dezvoltarea duetelor Wolff (precursorul organelor genitale masculine), iar prin hormonul antimüllerian atrofiază duetele mulleriene din care se dezvoltă organele sexuale feminine. În lipsa genei SRY, cordoanele stratului medular se atrofiază, dezvoltându-se necondiționat cele din stratul cortical cu evoluție spre morfotipul feminin. Fiecare testicul masculinizează prin efect loco-regional organele genitale interne (OG1) de partea sa. Deci, masculinizarea OGI se operează în prezența competentă a testiculului fetal respectiv. Dezvoltarea OGI masculine începută la luna 2-a este terminată la sfârșitul lunii a 3-a. Până atunci organismul este bisexual, deoarece posedă și duete masculine (Wolff), și duete feminine (Muller).

Sexul neuro-hormonal masculin se definitivează în lunile IV-VI de dezvoltare intrauterin prin diferențierea organelor genitale externe (OGE), inhibiția definitivă a centrului ciclic de secreție a GnRH din aria preoptică și conservarea funcției centrului de secreție tonică din hipotalamusul medio-bazal (sexualizarea neuro-comportamentală).

La naștere, concentrația plasmatică a T la băieții nou-născuți echivalează cu cea a bărbatilor adulți. Mecanismul feed-back hipotalamus-hipofiz-testicule, conservat din lunile IV-VI de dezvoltare intrauterin este pierdut pe parcursul primului an de viață, spre finele copilărie este abandonat (se instalează „pauza hormonală”) și se reinstalează în ajunul pubertății, la 11-12 ani.

La fete funcționarea centrului de secreție tonică începe la 10-11 ani, iar de secreție ciclică la 12-14 ani, până atunci durează pauza hormonală.

Defectele sexualizării masculine prenatale sunt în strictă dependență de termenul și intensitatea acțiunii factorului patogenetic, care oprește dezvoltarea sexuală în continuare.

În cazul absenței sau afectării genei SRY în săptămânile VI-VII de sarcină, la debutul instalării sexului masculin, în lipsa testiculului fetal și secreției de medularin (testosteron) pentru stimularea duetelor Wolff, și factorului antimüllerian pentru inhibarea duetelor Muller, dezvoltarea sexului parcurge necondiționat varianta nereușită feminină (al doilea cromozom „X” este strict necesar în gonadogeneză). Sexul gonozomal „XO”, alături de 44 autozomi permite viabilitatea produsului de concepție, dar fără structurarea gonadei. În schimb, formula cromozomială 44YO este neviabilă. Totodată, cromozomului X (în ambele sexe) îi revine rolul controlului sintezei proteinelor de transport citozolic pentru hormonii sexuali, inclusiv pentru testosteron, și este purtătoarea întregii informații pentru funcționarea organismelor de ambele sexe.

Tulburările organogenezei OGI apar numai la băieți și în raport cu incompetența testiculului fetal, au aspect diferit:

- OGI feminine din ambele părți (testiculi incompetenți sau absenți);
- OGI de o parte masculine, controlaterală feminină;
- OGI hermafrodite (coexistența de derivate wolffiene și mulleriene);
- OGI absente („testicul feminizant”).

Dezvoltarea OGE masculine din mugurii perineali și sinusul urogenital este în strictă dependență de hormonii androgeni. În absența lor (ca la femeia normală) direcționarea lor va decurge în sens feminin.

Dacă se secretă o cantitate de androgeni sub nivelul normal, masculinizarea OGE va fi incompletă, rezultând un amestec de elemente masculine cu cele feminine, o „intersexualitate” a OGE de grade variate.

Diferențierea sexuală în perioada intrauterină rămâne neperturbată în lipsa ovarelor, deoarece gonadele intacte sunt necesare doar pentru instalarea semnelor sexuale masculine.

Există trei tipuri de sex: *cromozomial* (XX ori XY), *gonadal* (prezența ovarelor ori testiculelor) și *psihosocial* (determinat de educația în familie și societate).

## Pubertatea

Pubertatea este stadiul dezvoltării umane în care se produce maturizarea sexuală și achiziționarea fertilității prin instalarea la fete și reinstalarea la băieți a funcției axului hipotalamus-hipofiz-gonad, și creșterea secreției hormonilor sexuali.

Axul hipotalamus-hipofiz-gonad și fenomenele de feedback sunt formate și funcționale încă din cursul vieții uterine destinate să reprime complet funcția acestuia. În timpul copilăriei, organismul dispune de un control strict al axului gonadic destinat să reprime complet funcția acestuia până în momentul în care organismul atinge un anumit nivel de maturare somatică. Acest mecanism, care funcționează independent de prezența gonadei, inclusiv la copiii agonadici, își exercită acțiunea prin intermediul inhibiției centrului hipotalamic care reprezintă generatorul secreției tonice de Gn-RH.

Declanșarea pubertății este anticipată de amplificarea funcției cortico-suprarenalelor, care pun la dispoziție o sursă de steroizi menși și sensibilizează structurile implicate în determinismul pubertății.

La fete pubertatea începe sub influența secreției tonice de Gn-RH la vârsta de 11 ani și parcurge patru stadii succesive: *telarha*, *pubarha*, *adrenarha* și se încheie la 14-15 ani odată cu instalarea ultimului stadiu - *menarha* prin funcționarea centrului de secreție ciclică a Gn-RH. Paralel se instalează fenotipul feminin prin repartizarea stratului celulo-adipos etc. La fete se consideră repere de stadializare dezvoltarea sânilor (telarha) și gradul de dezvoltare a pilozității pubiene (pubarha). Primele menze pot fi neregulate, anovulatorii. Pe parcurs acestea devin regulate și pe la 16 ani, sub influența concentrației crescute de estrogeni, se închid zonele de creștere.

Evoluția pubertară a băieților debutează la 12 ani și se apreciază în raport cu dezvoltarea musculaturii, pilozității pubiene, instalarea fenotipului masculin, pilozității androgen dependente, spermatogenezei și închiderea zonelor de creștere la 17-18 ani.

## Pubertatea avansată

În funcție de condițiile climaterice, factorul etnic, condițiile de viață, alimentație, la unii copii poate interveni pubertatea avansată, care se admite în limitele de 2-3 ani prematur (la fete după vârsta de 8 ani, la băieți după 9

ani). La fete cea mai frecventă stadiu pubertar avansat este telarha, dar pot fi prezente și celelalte. De regulă, dimensiunile sânilor nu evoluează rapid și nu depășesc 5 cm în diametru. La băieți mai devreme se măresc organele genitale și pilozitatea pubiană. Acești copii necesită o investigație pentru a exclude o patologie a gonadelor, un factor extragonadal, ori de origine centrală. În cazul excluderii unei atare patologii și evoluției lente a semnelor pubertății, acești copii nu necesită tratament, deoarece, pe parcurs, natura le va aranja pe toate la locul lor. Unicul lor inconvenient este că vor rămâne hipostaturali din cauza osificării mai rapide a zonelor de creștere sub influența hormonilor sexuali.

## Pubertatea precoce

Pubertatea precoce se caracterizează prin apariția oricărui semn de pubertate sau maturare sexuală completă la o vârstă prematură: pentru fete sub 8 ani, pentru băieți sub 9 ani.

### Clasificarea:

1. Pubertatea precoce veritabilă, Gn-RH dependentă este determinată de activarea prematură a secreției tonice de gonadoliberin și declanșarea prematură a pubertății cu semne exclusiv izosexuale, caracteristice sexului cromozomial și gonadal.
2. Pseudopubertatea precoce este de origine Gn-RH independentă și este determinată prin alte mecanisme, fie o activare independentă a gonadei, sau de hormoni sexuali de proveniență extragonadală, fără activarea axului hipotalamus-hipofiz. Aceasta se împarte în:
  - pseudo-pubertate precoce izosexuală în concordanță cu sexul cromozomial și gonadal al individului;
  - heterosexuală - în sensul opus sexului (feminizarea la băieți și masculinizarea la fete).

Pubertatea precoce adevărată poate fi provocată de diferite tumori, traumatisme, maladii inflamatorii, defecte de dezvoltare a hipotalamusului, iradiere. Poate fi secundară hipotiroidiei congenitale netratate sau absenței tratamentului sindromului adreno-genital congenital. Falsa pubertate precoce izosexuală prin feminizare la fete este cauzată de chisturi ovariene secretante de estrogeni, tumori benigne și maligne (cu celule tecale sau granulose), secretante de estrogeni la nivelul ovarului sau suprarenalei, la fel și de factorul iatrogen (estrogeni).

Falsa pubertate precoce izosexual prin masculinizare la băieți este cauzată de sindromul adreno-genital (defect fermentativ de C-21-hidroxilaza, C-17-hidroxilaza), tumori secretante de gonadotropin corionic, tumori secretante de androgeni la nivelul suprarenal ori testicular.

Falsa pubertate heterosexuale prin virilizare la fete apare în sindromul adreno-genital congenital, tumorile ovariene sau suprarenale androgen-secretante, pot fi și de origine iatrogenă (expunere la androgeni).

Forma heterosexuale prin feminizare la băieți este prezentă în tumorile suprarenaliene ori testiculare secretante de estrogeni sau de origine iatrogenă.

Pubertatea precoce, indiferent de origine, determină avansul statural și de vârstă osoasă, care compromite talia finală prin fuziunea precoce a cartilajelor de creștere și perturbări emoționale rezultate din dezvoltarea caracterelor sexuale în absența unei maturizări somatice și intelectuale adecvate.

Anamneză cazurilor trebuie să fie detaliată, incluzând medicația eventuală (se va atrage atenția la anabolizantele de sinteză administrate copiilor).

Valorile FSH și LH corespund toare pubertății normale și răspunsul pozitiv la Gn-RH pledează în favoarea pubertății precoce veritabile gonadotrop-dependente, iar valorile scăzute - pentru cea falsă.

Eficiența tratamentului, după constatarea cauzei, depinde cât de timpuriu a fost diagnosticată afecțiunea.

În cauzele idiopatice terapia este reprezentată de analogii agonisti de GnRH.

Se poate folosi:

- *medroxiprogesteron* - progestativ de sinteză cu efect antigonadotrop;
- *androcur (cyproteronacetat)* cu acțiune de frânare a secreției hipofizare de gonadotropini și de blocare a 5- $\alpha$ -reductazei;
- *danol (danazol)* - efect antigonadotrop;
- *lupron* - agonist Gn-RH.

### Pubertate întârziată

Despre pubertatea întârziată se vorbește atunci când dezvoltarea pubertății întârzie cu cel puțin doi ani. Ea însoțește, de regulă, retardul fizic, și este cauzată de condițiile de viață, starea socială, economică și, în special, alimentația dezechilibrată, carența alimentelor proteice.

Pubertatea întârziată constituțională, familială, este determinată genetic și apare mai frecvent la băieți. Diagnosticul se bazează pe eliminarea cauzelor organice și prezența cazurilor similare în familie.

Se admite întârzierea vârstei osoase față de cea cronologică cu cel puțin 2 ani, atunci când ele corespund, fiind foarte posibil o cauză organică.

În examenul paraclinic se recurge la dozările hormonilor sexuali, gonadotropinelor, testul de stimulare cu Gn-RH, ultrasonografie.

Atunci când întârzierea dezvoltării nu depășește doi ani, acestor copii sunt luate în considerare și se recomandă ameliorarea condițiilor de viață, alimentația echilibrată, sport.

În unele cazuri, în special în subponderabilitate, se recomandă anabolizantele de sinteză, și, selectiv, tratament cu gonadotropin corionic. La fete poate fi aplicat tratament cu estrogeni și eventual cu progestine, pentru scurtă durată.

### Insuficiență gonadică

Tabloul clinic în insuficiență gonadică depinde de tipul gonadei, vârsta la care survine, intensitatea și determinismul insuficienței ei.

Ovarul participă activ la procesele de feminizare începând cu perioada pubertară asigurând menținerea feminității pe parcursul vieții.

Procesul de masculinizare este determinat de prezența testiculelor competente la toate etapele sexualizării postorhigenetice: masculinizarea duetelor interne, a organelor genitale externe, masculinizarea hormonală pubertară și menținerea comportamentului sexual masculin. După cum s-a menționat, factorul patogenetic în perioada prenatală va opri dezvoltarea în continuare a sexului masculin la momentul acțiunii sale: de la feminizare, indiferent de sexul genetic în primele 7-8 săptămâni, până la diferite grade de intersexualitate în continuare, pubertatea va fi absentă sau cu o masculinizare insuficientă, ori pierderea caracterelor de masculinizare în perioada postpubertară.

Întrucât rolul ovarului se limitează doar la feminizarea pubertară și postpubertară, insuficiența ovariană va afecta doar feminizarea acestor etape.

Intensitatea insuficienței gonadice depinde de gradul de afectare a gonadei (total - agonadism, sau parțial - hipogonadism), de sexul gonadei și de vârsta la care apare dereglarea. În ceea ce privește testiculul, anorhita intrauterină face imposibilă masculinizarea duetelor interne și/sau externe,

astfel ca ele se dezvoltă după model feminin; în cea prepubertară anulează masculinizarea pubertară și în cea postpubertară determină involuția completă a caracterelor sexuale masculine.

Hipoorhizia intrauterină face ca organele genitale interne și/sau externe să se dezvolte ambisex, cea prepubertară induce masculinizare incompletă, iar în cea postpubertară - dispariția parțială a caracterelor specifice masculine.

Anovaria prepubertară anulează feminizarea pubertară, iar cea postpubertară determină involuția totală a caracterelor de feminizare. Hipoovaria prepubertară inițiază un proces de feminizare pubertară atenuat și incomplet, iar cea postpubertară - involuția parțială a feminizării dobândite.

Determinismul insuficienței gonadice constă în faptul că acestui sindrom îi se pot asocia și alte semne, proprii cauzei care-l produce: tulburări genetice, hipotalamice, endocrine, tumorale, inflamatorii, etc.

Forma cea mai pură (cvasiexperimentală) a insuficienței gonadice o constituie sindromul de castrare.

#### *Clasificarea hipogonadismului:*

##### *Hipogonadismul primar (hipergonadotrop):*

###### 1. Prepubertară:

- congenital;
- dobândit.

###### 2. Postpubertară.

##### *Hipogonadismul secundar (hipogonadotrop):*

###### 1. Hipofizar (secundară).

###### 2. Hipotalamic (teriar).

#### *Etiopatogenia hipogonadismului*

Cele mai frecvente cauze comune pentru ambele variante de hipogonadism primar congenital (feminin și masculin) sunt disgeneziile gonadice. Specific pentru forma feminină este faptul că în absența unuia din cromozomi gonada (ovarul) se dezvoltă, dar involuiază prenatal, transformându-se într-un rudiment fibros, fără foliculi (*streak gonad*). Dintre cauzele comune pentru hipogonadismul masculin și feminin fac parte: infecțiile intrauterine (tricomonaza, gonoreea, luesul, tbc etc), afecțiunile virotice, parotita epidemică, în special la băieți, traumatismele, tratamentul hormonal, radiația, factorul autoimun, dereglarea biosintezei hormonilor sexuali etc.

Pentru hipogonadismul masculin drept cauze mai sunt: sindromul Klinefelter, sindromul Turner varianta masculină, sindromul b-rba ilor XX, prezența SRY pe unul din brațele cromozomului X, sindromul de insensibilitate parțială la androgeni (sindromul Reifeinstein).

Hipogonadismul primar prepubertară dobândit poate fi cauzat de: traume, timori, afecțiuni virotice, agresiune autoimună, castrare etc.: cea postpubertară - castrare, traume, tumori, agresiune autoimună etc.

Hipogonadismul secundar și teriar sunt cauzate de afecțiuni hipotalamice tumorale, traumatice, infiltrative, iradiere craniană, neuroinfecții, adenoame hipofizare, hemocromatoză, etc.

Patogenia hipogonadismului primar și de origine centrală este în funcție de tipul gonadei, vârsta la care apare și intensitatea afecțiunii.

#### *Tabloul clinic*

Pentru hipogonadismul primar prepubertară masculin, forma congenitală caracteristică poate fi intersexualitatea și/sau absența ori atenuarea pubertății, în funcție de vârstă. Când privește varianta feminină, înădăntând cont de faptul că ovarul se afirmă funcțional abia în perioada prepubertară, depistarea se va face anume la adolescență prin lipsa sau atenuarea pubertății.

Specific pentru ambele variante este saltul statural pubertară exagerat (circa 1 cm pe lună) și instalarea proporțiilor constituționale eunucoidiene: talie înaltă, cap relativ mic, înfipt pe un gât lung subțire, umeri înguști, musculatură slab dezvoltată, brâu înalt, cutie toracică îngustă, scurtă, trunchi scurt și extremități exagerat de lungi. Această disproporție apare din cauza curenților lipsei totale de hormoni sexuali care în perioada pubertară stimulează avansul statural, iar pe măsura maturizării somatice și sexuale închid zonele de creștere, servind drept frână pentru acest proces.

În cazul lipsei tratamentului ori depistării întârziate, pubertatea nu se va instala nicicând, zonele de creștere vor rămâne încetul cu încetul deschise, deși creșterea în continuare încetinește, ne mai vorbind de infertilitate și lipsa comportamentului sexual.

În hipogonadismul primar postpubertară constituția este proporțională, zonele de creștere închise, intervine doar involuția semnelor sexuale dobândite la pubertate.

*Diagnosticul pozitiv* se pune în baza datelor clinice (anamneză, date obiective) și paraclinice care vor fi în funcție de sexul genetic, tipul gonadei, cauza afecțiunii și vârsta la care apare.

Pân la pubertate acest hipogonadism este normogonadotrop gra ie persisten ei „pauzei hormonale” i la b ie i i la fete (sistemul hipotalamo-hipofizar nu reac ioneaz la nivelul sc zut al hormonilor sexuali periferici).

Din momentul debutului pubert ii, când la fete se instaleaz pentru prima oar , iar la b ie i se reinstaleaz secre ia tonic a Gn-RH (func ionarea axului hipotalamus-hipofiz -gonad ), acest hipogonadism devine hipergonadotrop (FSH i LH crescu i) ca urmare a deficitului hormonilor sexuali plasmatici. Se va determina vârsta osoas , radiografia eii turce ti, examenul ecografic etc.

**Diagnosticul diferen ial** se va efectua cu diferite variante de hipogonadism i suprastatura constitu ional .

#### **Tratamentul hipogonadismului primar feminin**

Se aplic tratament substitutiv care urm re te ca obiective declan area pubert ii i preîntâmpin instalarea propor iilor eunocoidiene ale organismului.

Tratamentul se aplic de la vârsta de 11 - 12 ani i const în administrarea de estrogeni conjuga i 0,3 mg/zi 21 zile pe lun {premariri} sau etinil-estradiol 5 $\mu$ g /zi 21 zile pe lun . Doza de estrogeni se cre te progresiv lent cu fiecare an (dozele exagerate pot accelera închiderea zonelor de cre tere). La ob inerea frotiului vaginal proliferativ i eventual a unor hemoragii legere de tip menstrual, de la vârsta de 13-15 ani la tratament se asociaz progestinele de sintez {norcolut} pe parcursul ultimelor 5-7 zile ale ciclului menstrual începând cu ziua a 15-17-a. în cazul cândmenzanu s-a produs, se face o pauz de 10 zile i tratamentul se repet . Tratamentul ciclic hormonal se aplic în cazurile când se ob ine o dezvoltare cât de mic a uterului i apari ia menstrelor, în rest se administreaz exclusiv estrogeni (21 de zile cu pauz de 10 zile) pân la vârsta de 35-40 ani (individual) când apare menopauza presupus .

Tratamentul la vârsta oportun permite dezvoltarea fenotipului feminin, închiderea zonelor de cre tere la momentul matur rii staturale, fertilitatea fiind îns absent .

în cazurile de hipogonadism primar cu hipostatur (sindromul Turner), se stimuleaz din copil rie cre terea cu hormon de cre tere recombinat în doze de 0,14 UI/kg/zi, 6 zile pe s pt mân , sau prin *oxandrolon*, singurul steroid anabolizant care stimuleaz cre terea f r a produce maturizarea rapid a cartilajelor de cre tere (0,0625 mg/kg/zi). Inducerea caracterelor sexuale secundare se va face dup ce a fost ob inut o în l ime convenabil .

#### **Tratamentul hipogonadismului primar masculin**

Leziunile testiculare, indiferent de natura lor, primare sau secundare, sunt ireversibile, odat produse r mân definitive, ceea ce face tratamentul lor lipsit de sens.

Tratamentul eficace în exclusivitate în toate formele de insuficien orhitic este substitu ia exogen a hormonului lips a testosteronului. Scopul tratamentului este de a oferi organismului hormonul care îi lipse te i pe care nu-l mai poate sintetiza.

Tratamentul cu testosteron nu poate corecta tulbur rile de organogenez sexual , tulbur rile embriono-fetale r mânând ireversibile. în caz de intersexualitate se apreciaz capacitatea testiculelor, (prezen a, volumul i consisten a lor), i a penisului, la fel premisele continu rii educa iei pe varianta sexului neuro-hormonal masculin. De regul , prioritate se acord sexului feminin, corec ia fiind efectuat pân la vârsta de doi ani prin castra ie i o eventual corec ie plastic . Prin administrarea testosteronului se urm re te doar sexualizarea hormonal (dezvoltarea pilozit ii masculine, penisului, îngro area vocii, dezvoltarea musculaturii, stimularea apetitului sexual etc).

Administrarea testosteronului se face doar la vârsta considerat ca pubertate întârziat (15-17 ani). în cazul când avansul statural este exagerat, organele genitale externe sunt slab dezvoltate i exist pericolul instal rii eunucoidismului, acest tratament în doze mai mici va fi început ceva mai devreme. începerea tratamentului în perioada prepubertar este inoportun, nefiziologic, i poate determina închiderea precoce a cartilajelor de cre tere.

Fiind vorba de un tratament pe tot parcursul vie ii se prefer preparatele cu resorb ie lent al c ror ritm de administrare este de o dat la 2-4 s pt -mâni {*omnandren, sustenon* etc).

Cantitatea de testosteron administrat trebuie s se apropie de valoarea testosteronului secretat de testiculul b rbatului adult normal - 10-25 mg/zi i variaz în raport cu intensitatea insuficien ei (doza lunar 200-300 mg).

Subiec ii care manifest o agresivitate marcat necesit un tratament bine controlat, pentru a se evita accentuarea agresivit ii i a tulbur rilor de comportament. Infertilitatea este definitiv , f r solu ie terapeutic .

## Dîsgeneziile gonadice

### **Sindromul Klinefelter**

Disgenezia canalelor seminale este cea mai cunoscută formă de hipogonadism hipergonadotrop prepubertar determinat de o anomalie cromozomială cu unul sau mai mulți cromozomi suplimentari „X”. Incidența este de 1/400 de nou-născuți.

Cariotipul prezintă modificări caracteristice: formula clasică este de 47XXY, dar există multiple variante de mozaicisme: 46XY/47XXY; mai rar 45XO/47XXY; 48XXXXY; 49XXXXXY. În perioada embrionară, dezvoltarea testiculelor și organelor genitale masculine este normală, grație prezenței cromozomului „Y”, dar în perioada pubertară intervin modificări degenerative în testicule (hialinizarea pereților canalelor seminale, atrofia celulelor Sertoli, spermatogeneza insuficientă, până la azoospermie) cu o secreție insuficientă de testosteron și creșterea nivelului de gonadotropine.

Semnele de masculinizare nu apar la pubertate, și chiar de apar, sunt tardive și incomplete. Morfotipul sexual cel mai frecvent îmbracă forma eunucoidă sau hipoandrică, dar mai poate fi ginoid ori macroskel.

Paniculul adipos are distribuție feminoidă, musculatura slab dezvoltată, vocea neformată. Ginecomastia este frecventă, dar nu obligatorie, apare la pubertate, sau după, de obicei bilaterală. Aspectul genital prezintă disociația peno-orhitică: penisul normal dezvoltat, iar testiculele sunt mici, dure și insensibile. Dezvoltarea psiho-intelectuală este deficitară: colarizare greoaie, adesea sunt lăudaroși. Infertilitatea este cvasi-constantă, libidoul deficitar, potență scăzută.

Există tendința de asociere cu tiroidita autoimună, intoleranță la glucoză, varice.

Date de laborator: FSH foarte crescut, LH crescut sau normal, testosteronul la limita inferioară normalului, azoospermie, cromatina sexuală pozitivă, rareori - negativă.

Tratamentul parcurge varianta masculină substitutivă.

**Sindromul Turner** este o disgenezie genetică determinată de non-disjuncția cromozomilor sexuali în procesul de meioză la părinți, cu cariotipul cel mai frecvent 45XO, cu absența cromatinei sexuale, dar examenul citogenetic pune în evidență mozaicisme: 45XO/46XX; 45XO/47XXX; 45XO/46XX/47XXX etc. Cel mai frecvent se întâlnește varianta feminină,

rareori cea masculină (intersexualitate) cu mozaicismul 45XO/46XY. În varianta feminină, absența genelor din brațul scurt al cromozomului X determină și menținerea viabilității ovarului, dar gonada involuează prenatal, transformându-se într-un rudiment fibros, fără foliculi (*streak gonad*). Varianta clasică 45XO a sindromului se caracterizează prin hipostatură, amenoree primară, absența caracterelor sexuale secundare, infantilism genital și sindrom plurimalformativ.

Anomaliile somatice includ: ptoza palpebrală, „gura de pește”, bolta palatină adâncă, urechi jos implantate, gât surt, „palmat”, „pterigium coli”, inserția joasă a părului pe ceafă, „în trident”, torace cu aspect „de scut” larg, mameloanele hipoplazice și îndepărtate, *cubitus valgus*, nevi pigmentați și multipli, etc.

Anomaliile viscerale afectează cordul (coarctarea de aortă, malformațiile ale cordului stâng), rinichi în potcoavă, episoade frecvente de otită în copilărie soldate cu hipoacuzie de percepție. Nu apare puseul de creștere prepubertară.

Organele genitale externe și interne sunt hipoplazice, glandele mamare nu se dezvoltă, amenoree primară, pilozitate pubiană redusă. Examenul paraclinic pune în evidență nivelul scăzut de estrogeni și crescut de FSH și LH, cromatina sexuală frecvent negativă, rareori, în caz de mozaicism - pozitivă. Tratamentul va parcurge varianta hipogonadismului primar hipergonadotrop feminin.

În varianta masculină a sindromului Turner se apreciază în ce măsură sunt dezvoltate organele genitale externe, prezența, volumul și consistența testiculelor, cu alte cuvinte premisele dezvoltării în continuare pe varianta sexului masculin. Înănd cont de intersexualitate și lipsa ori incapacitatea testiculelor, mai binevenit este corecția sexului și tratamentul substitutiv conform variantei feminine a hipogonadismului.

**Testicul feminizant.** Sindroamele de insensibilitate la androgeni reprezintă un grup de afecțiuni genetice caracterizate prin absența totală sau parțială a sensibilității receptorilor periferici la androgeni. Toate sindroamele de insensibilitate la androgeni, independent de fenotip, se caracterizează prin prezența testiculelor, absența derivatelor mulleriene (ovare, uter, vaginul se termină în „fund de sac”), datorită hormonului antimullertesticular, valori normale sau crescute ale testosteronului, valori mari ale LH, valori mari sau normale ale FSH.

*Sindromul Morris*, insensibilitatea completă la androgeni (feminizarea testiculară completă), se caracterizează la naștere prin fenotip feminin frambiguită. La pubertate, testosteronul testicular nu este activ ca urmare a absenței complete a receptorului specific, în timp ce receptorul estrogenic este funcțional și permite estradiolului să producă feminizarea completă cu dezvoltarea sânilor, dar cu absența pilozității sexual dependente („sindromul femeilor frambiguită”) și amenoreea primară. Diagnosticul se stabilește prin investigații citogenetice (cariotip 46XY) la un caz suspectat pe baze clinice.

Conduita tratamentului presupune clivarea testiculului „in situ” (la nivelul canalului inghinal, intraabdominal sau ectopic) până la încheierea feminizării (18 ani), după care se practică rezecția gonadei, care prezintă un risc sporit de malignizare. Subiectul este supus ulterior unui tratament de substituție cu hormoni sexoiți pe varianta hipogonadismului feminin.

În cazul *sindromului Reifeinstein*, insensibilitatea parțială la androgeni, se apreciază posibilitatea continuării dezvoltării sexului neuro-hormonal masculin, care este puțin probabil prin intersexualitatea sa, și se preferă corecția sexului pe varianta feminină cu tratamentul ulterior respectiv.

**Hermafroditismul.** După mitologia greacă, Hermafrodit (androginul) este fiul lui Hermes și al Afroditei de care s-a îndrăgostit nimfa Salmacis. Fiind respins, ea a reușit să contopească trupul său cu trupul celui iubit într-unui singur.

Există hermafroditism veritabil și fals. Patogenia hermafroditismului veritabil este puțin elucidată, la bază pare a fi nondisjuncția cromozomilor sexuali în procesul de meioză la părinți. Dezvoltarea concomitentă, dar incompletă a semnelor sexuale masculine și feminine, este determinată de mozaicismul 46XX/46XY.

Fenotipul în perioada pubertară mai frecvent îmbracă aspect feminin, pot să apară menstrule. Organele sexuale masculine prezintă aspect diferit: penis subdezvoltat și vagin cu deschidere separată în perineu, penis cu hipospadiu, cu scrot, uneori și un testicul coborât, gonadele cu diferit aspect: ovotestis, ori într-o parte testicul în alta ovar, localizate în canalul inghinal sau intraabdominal etc. Psihicul și comportamentul sexual depind de educația sexuală (psihosocială).

Tratamentul constă în aprecierea priorității dezvoltării sexuale masculine sau feminine, acordându-se prioritate sexului feminin pe varianta hipogonadismului feminin, de dorit până la vârsta de 2 ani.

**Sindromul triplu-X.** Afecțiunea rar întâlnită (1:700-800 fete nou-născute), frecvent la pacientele cu psihoză și oligofrenie, determinată de cariotipul 47XXX prin nondisjuncția cromozomilor sexuali în procesul de meioză la părinți. Mai frecvent este întâlnită în nașterile după 45 de ani.

Tabloul clinic este redus, fenotip feminin. Malformațiile somatice se întâlnesc rar. Pubertatul este normal, rar - retardat. Gonadele funcționale, bine sexualizate, tulburări menstruale la 25% din cazuri, naștere - 30%. Coeficientul de inteligență este sub 50, dar poate fi și cvasinormal. Profilul hormonal este normal, uneori LH și FSH crescute, estrogenii scăzute.

Tratamentul ciclic hormonal se aplică doar în insuficiența ovariană.

**Sindromul „dublu mascul”.** Este o disgenezie orhitică determinată de o anomalie cromozomială, și anume: prezența unui cromozom „Y” supranumerar. Formula cromozomială este variată: 47XYY sau mozaicism 46XY/47XYY

Simptomatologia clinică este necaracteristică. Majoritatea purtătorilor unei atare anomalii sunt normali. Unii însă prezintă talie înaltă dar armonioasă proporțională, uneori dismorfii scheletice (cranio-faciale, ale coloanei vertebrale sau membrelor), sexualizare deficitară și note ginoide în ceea ce privește topografia esutului adipos, prezența ginecomastiei, sterilitate.

Uneori la acești pacienți se constată tulburări comportamentale (impulsivitate, agresivitate, tendința de a comite infracțiuni, delictive etc). Nu în zadar cineva spunea că surplusul de cromozomi „Y” este direct proporțional cu gradul de tâmpenie.

În cazurile cu tulburări de sexualizare, testiculele prezintă leziuni ale epiteliului germinativ cu blocarea spermatogenezei.

Tratamentul cu androgeni se va face doar în cazurile de insuficiență testiculară.

**Disgenezia gonadală 46XY.** A fost descrisă de G. Swyer în 1955 sub denumirea de pseudohermafroditism masculin.

Pacienții prezintă fenotip feminin, talie normală sau ușor majorată, dezvoltare insuficientă a semnelor sexuale secundare și amenoreea primară, care se asociază cu infantilism sexual hipergonadotrop. Pentru acest sindrom este caracteristic nivelul scăzut de hormoni sexuali în sânge și un nivel plasmatic ridicat de gonadotropine.

Cariotipul este 46XY, iar în cadrul cromozomului „Y” lipsește gena SR<sup>Y</sup>, responsabil pentru dezvoltarea testiculelor și respectiv, a se-

xului neuro-hormonal masculin. Testiculele sunt prezentate sub formă de „*steak gonade*” (conglomerat de esut conjunctiv), și vor fi extirpate (riscul malignizării).

Acești pacienți vor fi educați și tratați conform hipogonadismului primar feminin.

## Hipogonadisme hipogonadotrope

**Sindromul olfacto-genital (Kallman de Morsier).** Incidența sindromului este de 1/10000 de nou-născuți de sex masculin, iar la cel feminin este foarte redus. Se caracterizează prin hipogonadism hipogonadotrop prepubertar determinat de deficitul secreției hipotalamice de Gn-RH și se asociază cu anosmie sau hipoosmie. Este determinat de defectul unei gene (Kal) situate pe brațul scurt al cromozomului X, ceea ce determină migrația neuronilor secretanți de Gn-RH de la nivelul epiteliului olfactiv unde se formează, la nivelul hipotalamusului. Anosmia rezultă din hipoplazia bulbilor olfactivi.

*Aspectul clinic:* pubertatea nu apare și subiectul dezvoltă habitus eunucoïd cu talie înaltă, membre superioare și inferioare lungi, centura scapulară slab dezvoltată, centura pelviană largă, ginecomastie. Organele genitale externe: penis infantil, testicule mici, moi, insensibile, pilozitatea sexuală lipsă. Vocea este strășă și un timbru înalt. Azoospermia este constantă, comportamentul sexual nu este exprimat. Se pot asocia malformații cardiace, renale, defecte palatine, convulsii etc.

Date paraclinice: testosteronul, FSH, LH sunt scăzute; testul cu Gn-RH pozitiv. Olfactometria - deficit olfactiv.

• **Sindromul Prader-Labhart-Willi** - afecțiune genetică caracterizată prin hipogonadism, obezitate, hipostatură, hipotonie și deficit intelectual.

• **Sindromul Lawrence-Moon-Biedl** este determinat genetic și se caracterizează prin: hipogonadism, obezitate, retinit pigmentară, polidactilie. Ambele sindroame nu necesită neapărat tratament din motivele deficitului intelectual.

• **Sindromul Pasqualini** (sindromul eunucilor fertili) - deficit de LH cu insuficiență testosteronică și FSH relativ suficient pentru spermatogeneză. Se caracterizează prin habitus eunucoïd, ginecomastie și spermatogeneză parțială.

## **Tratamentul hipogonadismului hipogonadotrop**

În cazurile reversibile poate fi aplicat tratamentul cu gonadotropine pe o perioadă de scurtă durată. În cazurile ireversibile este benefic tratamentul substitutiv cu testosteron. În perioada prepubertară se aplică tratamentul cu anabolizante de sinteză cu scopul de a obține maturarea staturală. În perioada pubertară, când semnele sexuale secundare întârzie cu 1-2 ani, iar în ceea ce privește creșterea în înălțime s-a produs maximal posibil pentru această vârstă, se recomandă tratamentul cu gonadotropin corionic (curs de câte 1000 - 1500 UI i/m de două ori pe săptămână, 10-15 injecții), care pot fi repetate la interval de 3-4 luni. În lipsa efectului scontat, pacienții vor fi trecuți la tratamentul substitutiv corespunzător sexului.

În hipogonadismul hipogonadotrop postpubertar feminin (*sindromul Sheen, boala Simonds, anorexia nervoasă*) se face tratamentul ciclic hormonal, în formele masculine - substitutiv cu testosteron.

## Criptorhidia

Criptorhidia este termenul care desemnează lipsa testiculelor în scrot. Ea se clasifică în:

### 1. *Criptorhidie veritabilă*

- retenție: a) inghinal; b) abdominal;
- ectopie (perineală, pubiană, peniformă, femurală, inghinală superficială etc).

### 2. *Criptorhidie falsă*

Criptorhidia poate fi uni- și bilaterală, o afecțiune de sine stătătoare, ori simptom al unui irăntreg de afecțiuni, de cele mai dese ori a disgeneziilor gonadale.

Frecvența criptorhidiei variază de la 0,18% până la 2,6%. Coborârea testiculelor din locul lor de formare - zona lombară - în scrot are loc în cursul dezvoltării embrio-fetale și este terminată la naștere în 94,5% din cazuri, în rest, majoritatea se rezolvă la pubertate. Din momentul formării și până la naștere, testiculul este extrem de activ prin cele două elemente secretorii ale sale, care îl favorizează coborârea: testosteronul și inhibina. La coborârea testiculului participă activ și axul hipotalamus-hipofiz prin secreția tonică de Gn-RH și respectiv de gonadotropine.



Criptorhidia este cauzat de deficitul factorilor hormonal activi, la fel și de factori fizici, chimici, infecțioși, teratogeni, care separat, ori împreună conduc la formarea testiculului incompetent, disgenezia esutului conjunctiv și formarea bridelor pe traiectul canalelor inghinale sau îngustărilor orificiilor. Sediul criptorhidiei este în majoritatea cazurilor în canalul inghinal (62,76%), intraabdominal (8,08%), prescrotal (23,81%) și în poziție ectopică (în circa 10,93%).

Criptorhidia falsă este destul de frecventă (50% din cazuri de copii). La mici agresiuni, frig, emoții etc, testiculele fug în zona orificiului superficial al canalului inghinal („testicul retractil”), revenind la poziția normală în condiții favorabile („testicul în ascensor”).

Pentru a determina sediul criptorhidiei, examinarea se face în condiții de confort (temperatură optimă, câștigarea încrederii pacientului, manevre lipsite de agresivitate), în poziție culcat și în picioare. În caz de eșec repetat, se recurge la o explorare laparoscopică sau chirurgicală.

Examenul paraclinic presupune: ecografia, tomografia computerizată a zonei unde este posibil criptorhidia sau ectopia, investigarea cromatinei sexuale și a cariotipului, dozarea hormonală (LH, FSH, testosteronul), biopsia testiculară, radiografia ei toracice.

Criptorhidia mecanică constituie doar 3% din total. În 80-90% din cazuri acestea sunt unilaterale.

Tratamentul cu gonadotropin se aplică în cazurile când se suspectează o implicare hipotalamo-hipofizară (FSH și LH scăzute) și în criptorhidia cu sediul prescrotal (testiculele „glisante”).

În criptorhidia mecanică se aplică tratament chirurgical. Vârsta optimă este până la 2 ani. Testiculul nu suportă căldura (temperatura în scrot este cu 2-2,5°C mai joasă față de temperatura corpului) și cu cât mai mult întârzie coborârea, cu atât mai mult crește riscul infertilității, la 12 ani acesta constituind 90-100%. Tratamentul cu gonadotropine în formă mecanică este contraindicat prin riscul apariției fenomenelor induse (congestia și necrotizarea testiculului).

Nu se aplică tratament cu gonadotropine în disgeneziile orhice.

## Andromastia

Poate fi un fenomen fiziologic la bărbat: în perioada pubertară, de scurtă durată, dureroasă, și după andropauză.

Andromastia patologică apare indiferent de vârstă, nu se remite spontan, și se consideră a fi consecință a dereglării echilibrului androgeni/estrogeni în favoarea estrogenilor. Raportul poate fi modificat fie prin hipoandrogenie, fie prin hiperestrogenie. Există andromastie veritabilă, cu esut parenchimatous, prezent în disgeneziile gonadice, dar și în dereglarea funcției ficatului etc. Se tratează cauza provocatoare. Andromastia falsă este prezentă în obezitate și nu cere tratament specific, limitându-se la dietoterapie și scăderea ponderală.

## Hirsutismul

Termenul de hirsutism desemnează creșterea excesivă a părului terminal, care se extinde pe ariile de distribuție caracteristice sexului masculin. Noțiunea de hipertrichoză caracterizează o creștere puțin mai exagerată a firelor mici de păr și poate fi de origine ereditară sau etnică (femeile de naționalitate caucaziană, bulgară, găgăuză, românele brunete etc).

În etiologia hirsutismului pot fi implicate mai multe cauze:

- *Hiperproducție de androgeni:*

- a. De origine suprarenală : sindromul adreno-genital, sindromul și boala Cushing, tumori suprarenale androgensecretante.

- b. De origine ovariană : sindromul ovarului polichistic, tumori ovariene androgensecretante.

- *Hirsutismul prin receptivitate crescută la androgeni* (conținut crescut de 5- $\alpha$ -reductază).

- *Aport exogen de androgeni.*

## Sindromul ovarului polichistic (SOP)

Este o formă de intersexualitate tardivă, pubertară sau postpubertară care însumează clinic: sindromul de androgenizare, sindromul de insuficiență ovariană și sindromul psiho-comportamental.

Sub aspect fiziopatologic, există mai multe ipoteze, cea mai aproape de adevăr este existența anomaliilor controlului hipotalamic de Gn-RH. Pu-

seurile ample și frecvente de Gn-RH stimulează producția de LH hipofizar, dar nu și pe cea de FSH. Drept urmare, excesul de LH crește acumularea de colesterol și biosinteza androgenilor la nivelul tecii interne, iar nivelul redus de FSH nu permite aromatizarea lor integral în teaca granuloasă, maturarea foliculară, ovulația, formarea corpului galben și secreția de progesteron. Creșterea nivelului de androgeni și dereglarea ritmului puseurilor de Gn-RH duc la atrezia foliculului și transformarea lui în chist. Nivelul crescut de androgeni realizează hirsutismul, acneea, seboreea, reduce sinteza proteinelor de transport pentru hormonii sexuali și prin consecință amplifică fracția liberă a testosteronului plasmatic. La nivelul esutului adipos sunt aromatizați în estrogeni, excesul cronic stimulează adipocitele, implicând obezitatea, care determină insulinorezistența și hiperinsulinismul.

Date clinice: amenoree secundară sau spaniomenoree, infertilitate anovulatorie primară, hirsutism, acnee, seboree, obezitate. Hipertrofia clitoridiană și îngroșarea vocii prezintă o excepție.

Sindromul psiho-comportamental poate avea un dublu aspect: tulburări de tip neuro-depresiv ori agresivitate, combativitate, creșterea inițiativității, etc. Datorită excesului de estrogeni de conversiune, boala se poate complica cu neoplazii estrogen-dependente: fibromatoza uterină, mastoze, carcinom de endometru etc.

Tratamentul constă în reducerea masei corporale. Pentru restabilirea fertilității se pot aplica inductori de ovulație (*titrat de clomifen, gonadotropin corionic*). În lipsa eficienței tratamentului cu inductori de ovulație, se poate efectua „rezechiile cuneiforme” ale ovarului sau electrocauterizarea laparoscopică a chisturilor.

Pentru restabilirea menstruelor se aplică contraceptive orale minidozate, de preferat cele care conțin ca progestativ acetatul de ciproteron (*Diane 35*). În contraindicații pentru utilizarea contraceptivelor minidozate, se poate apela la un progestativ de sinteză (10 zile începând cu ziua a 17-a a ciclului).

## Menopauza

Este o noțiune biologică care caracterizează procesele fiziologice de îmbătrânire ale organismului și poate fi considerat instalat după 6-12 luni de amenoree.

Vârsta la care survine menopauza prezintă variații între 40-50 de ani. Menopauza precoce apare sub 40 de ani și este cauzată de ovariectomie, iradiere, procese autoimune, capital folicular redus. Menopauza este întotdeauna precedată de o perioadă variabilă - premenopauză, în care survine un declin progresiv al răspunsului ovarian la gonadotropine, cu fiziopatologie și aspect clinic specific (reducerea volumului ovarului, zonei corticale, dispariția foliculilor etc). Celulele nilului ovarian, care secretă androgeni, se pot hiperplazia, determinând sindroame de virilizare.

Pe măsură ce scade numărul foliculilor și scade receptivitatea lor la stimularea cu gonadotropine, scade producția de estrogeni și inhibine și crește compensator secreția de FSH și apoi a LH. Maturarea foliculară este insuficientă pentru a permite declanșarea ovulației. Ciclurile anovulatorii se asociază cu faza I ușor scurtă, deficit de progesteron și tahimenoree. Premenopauza se asociază de asemenea cu incidența crescută a fibromatozei uterine și a mastopatiei.

Estrogenii determină scăderea temperaturii bazale prin acțiune asupra centrului termic din hipotalamus. Prin urmare, deficitul de estrogeni pare a fi responsabil de manifestările vasomotorii, de „bufeurile de căldură”: creșterea temperaturii bazale, vasodilatație periferică și transpirații, care sunt anihilate prin administrarea de estrogeni. Pare să aibă importanță și excesul de gonadotropini și Gn-RH. Estrogenii mențin în masă oasele în parametri normali, după menopauză ea scade anual cu circa 3% și este determinat de osteoporoză.

După menopauză organismul feminin mai rămâne asigurat cu estrogeni, dar și cu androgeni pe contul corticosuprarenalelor până la perioada adrenopauzei care se va instala cu 10-15 ani mai târziu. Crește raportul androgeni/estrogeni prin scăderea ultimilor.

### *Manifestările clinice*

Bufeurile de căldură apar la 75% dintre femei, au o durată variabilă de la 2-3 minute până la 15-20 minute, și o frecvență de 5-10 ori și mai mult pe parcursul a 24 de ore. Se manifestă predominant noaptea, și se asociază cu insomniile.

Atrofia tractului genital și celui urinar inferior se manifestă prin subierea epiteliului vaginal, reducerea secreției de mucus, deficit de lubrifiere vaginală. Se instalează vaginita atrofică cu parestezii locale și dispareunie. Frecvent survin cistitele și incontinența urinară de efort.

Pilozitatea pubian se reduce, în schimb poate să apară hirsutismul. Simptomele generale sunt frecvente: cefalee, reducerea apetitului, uneori creșterea lui și apariția supraponderiei, tulburări digestive, dificultăți respiratorii, dureri articulare și lombare.

Manifestările psiho-afective sunt frecvente: insomnii, anxietate, iritabilitate, depresie, neuroze, fobii. Aceste tulburări au un determinism plurifactorial: întârzierea dispariției potențialului reproductiv și îmbătrânirea, declinul în carieră, singurătatea, dificultățile în relațiile cu partenerul, afecțiuni cronice severe etc.

Bufoarile rare și de scurtă durată nu deranjează starea psihică a femeii. Atunci când durata și frecvența lor crește semnificativ, asociindu-se cu palpitații, modificări psiho-afective pronunțate, se instalează așa-numita neuroză climacterică. Dezvoltarea acesteia depinde în mare măsură de modul în care a fost pregătită femeia pentru această etapă a vieții.

**Tratamentul** constă, în primul rând, în informatizare, echilibrarea modului de viață, psihoterapie, fizioterapie, balneoterapie și, eventual, tranchilizante. Tratamentul cu estrogeni, ori estrogen-progestative este indicat doar în hiperlipidemie cu avansarea rapidă a aterosclerozei, în neuroza climacterică și în caz de osteoporoză.

În primii ani după menopauză, când rezervele ovariene sunt puse la încercare și mai pot apărea menstrele, se aplică tratamentul ciclic hormonal. În epuizarea totală a ovarelor (nu se produc menstrele) se administrează microdoze de estrogeni, fie în pastile 21 zile în lună, fie sub formă de plasture. Tratamentul va fi aplicat în colaborare cu medicul ginecolog.

## Andropauza

Climacteriu! masculin reprezintă etapa de involuție fiziologică sexuală care desparte perioada de maturitate de cea a senescenței. Inactivarea morfologică și funcțională a gonadelor cu anularea gametogenezei și suspendarea hormonogenezei, are loc treptat, uneori timp de decenii, rareori brusc, motiv pentru care unii autori neagă andropauza.

**Etiopatogenia** andropauzei este determinată de restructurarea interrelațiilor neuroendocrine ale axului hipotalamus-hipofiz-gonad cu declinul funcției testiculare, care caracterizează procesele fiziologice de îmbătrânire ale organismului.

**Tabloul clinic** al andropauzei, care debutează în jurul vârstei de 55-60 ani, este anunțat de:

- **Manifestări neurovegetative:** valuri de căldură de intensitate moderată, tahicardie, oscilații tensionale, transpirații, cefalee, insomnie etc.

- **Manifestări psiho-intelectuale:** melancolie și depresie, anxietate, stare de panică, scăderea randamentului intelectual de o intensitate variată etc.

Andropauza este dominată de o serie de modificări: scăderea pilozității sexuale, hipotonia penisului, diminuarea reflexelor cremasteriene, scăderea masei și tonusului muscular, tulburări de dinamică sexuală.

În majoritatea cazurilor, **tabloul clinic** al andropauzei rămâne practic neobservat și are o intensitate mult mai redusă față de climacteriul feminin, fiind manifestat doar prin scăderea potenței sexuale.

Nu există o dată precisă a declinului potenței sexuale. Ea poate fi influențată de starea socială, economică, civilă, educație, atitudinea partenerului etc. Tulburările se instalează de obicei lent, rareori brusc, alteori alternează cu reveniri spontane și constau în ejaculare precoce, stoparea bruscă a erecției, eșecuri repetate, diminuarea libidoului și cantității de ejaculat etc.

Frecvența raporturilor sexuale scade progresiv - erecțiile sunt prezente la 2/3 din bărbați în vârstă de 65 de ani și la 1/4 din cei în vârstă de 75 de ani.

**Semiologia de laborator:** valoarea testosteronului plasmatic scade progresiv, la 30 de ani este cu 50% mai mic decât la 20 de ani, iar după 60 de ani cu 50% mai mic față de cea de la 30 de ani. Gonadotropinele cresc mai discret decât la femeie.

Până la aplicarea unui tratament substitutiv, este necesar de a diferenția andropauza de impotența de origine neurogenă, care poate fi prezentă și la bărbați. Aceasta este cauzată cel mai frecvent de atitudinea partenerului, care la vârsta respectivă mai pierde câte ceva din farmecele de odinioară, iar profilaxia constă în raporturile familiale sănătoase.

## Prelegerea 17

### OBEZITATEA

**Definiție.** Obezitatea prezintă depășirea greutății ideale a corpului pe contul creșterii cu peste 10% a esutului adipos.

**Frecvența** obezității este de 20 - 40% din populație, preponderent femeile trecute de 40 ani, în special cele de culoare. Suferă de obezitate și cea 10% dintre copii.

#### Etiopatogenia

Din punct de vedere etiopatogenic, obezitatea este consecință a aportului alimentar excesiv cu hipertonia sistemelor anabolizante și, ca urmare, hiperplazia-hipertrofia celulelor adipozice.

*Factorul alimentar* este dominant în cea 70% din cazurile de obezitate, fiind generat de aportul alimentar excesiv, în special, de glucide ușor asimilabile, grăsimi, alcool, aport alimentar crescut în orele serii, urmat de depunerea trigliceridelor în adipocite și obezitate.

*Vârsta.* Apariția mai frecventă la vârsta de peste 40 ani se explică prin scăderea activității glandelor endocrine, a fermentilor, metabolismelor, proceselor de oxidare în organe și esuturi. În majoritatea cazurilor, greutatea ideală este atinsă încă la vârsta de 25 - 30 ani și trebuie menținută pentru tot restul vieții.

*Frecvența* crescută la femei, inclusiv și la o vârstă mai tânără, este generată de labilitatea pronunțată a glandelor endocrine, în special, a gonadelor. Acest risc crește în perioadele de restructurare hormonală (pubertate, sarcină, avort, lactație, climacteriu). Mai frecvent suferă bucătării și subiecții care practică servicii cu mod de activitate sedentar și cheltuieli energetice reduse.

*Activitatea fizică* scăzută, modul sedentar de viață sunt factori importanți care duc la instalarea și progresarea obezității printre școlarii și bolnavii cu hipodinamie impusă, înănd cont de faptul că obezitatea este, în mare măsură, manifestarea dezechilibrului dintre aportul crescut de calorii și cheltuielile reduse.

*Factorul ereditar și genetic* determină obezitatea la cea 70% din copiii cu părinți obezi, pe când în familiile unde părinții sunt normoponderali suferă de obezitate cea 10% de copii. Mutația genei obezității crește secreția hormonului leptina, care determină ingerarea crescută de alimente, reducerea cheltuielilor energetice, obezitate și infertilitate.

*Factorul muscular* poate explica instalarea obezității la predominarea în organismul obez a fibrelor musculare rapide - consumatoare de glucide, dar nu a fibrelor musculare lente - consumatoare de lipide.

*Factorul peptidic* poate influența durata alimentării, preferințele și volumul alimentelor ingerate. Excesul ponderal poate fi determinat de predominarea secreției peptidelor care cresc apetitul (opiacee, releasing factor a STH, noradrenalin etc), asupra celor care inhibă apetitul (colecistochinina, corticotrop-releasing factor, dopamină, serotonină).

*Factorul hipotalamic* induce obezitatea prin scăderea activității nucleelor ventro-mediale ("centrul saturației") care induce hipertonusul nucleelor dorso-laterale ("centrul foamei") cu generarea senzației de foame, ingestie, hiperglicemie și obezitate, nesensibile de centrul ventromedial afectat, permițând repetarea lanțului modificărilor enumerate și creșterea obezității.

*Factorul neuro-vegetativ* condiționează predominarea tonusului parasimpatic al sistemului nervos vegetativ asupra celui simpatic, stimulând astfel secreția de P-endorfină, care crește eliberarea insulinei, apetitul și instalarea obezității.

*Factorul endocrin* poate genera obezitate prin insuficiența secreției de hormoni lipolitici: ACTH, TSH, hormoni tiroidieni, STH, adrenalină, noradrenalină, glucagon, hormoni gonadali, favorizând depozitarea glicogenului în ficat, blocarea lipolizei cu predominarea liposintezei.

#### Clasificarea formelor de obezitate

*Formele etiopatogenice* (D. Urâghin, O. Vezi ki)

##### **I. Obezitate primară :**

1. *Alimentar-constituțional* determinat de supraalimentație, hipodinamie, cu părinți obezi în cea 70% de cazuri. Tratamentul scade evident greutatea și tensiunea arterială.

## 2. Neuro-endocrin :

- hipotalamo-hipofizar cu afectarea hipotalamusului, somnolen , bulimie, polidipsie, tulburări sexuale și obezitate relativ rezistent la tratament;
- sindrom (distrofie) adiposo-genital întâlnit preponderent la copii, în special, la băieți și caracterizat de obezitate cu retardare sexuală .

## II. Obezitate secundar (simptomatic ):

1. **Cerebral** - rezultanta neuroinfecției, tumorilor, traumatismului craniocerebral.

2. **Endocrin** - hipotiroidian , hipoovarian , climacteric , suprarenal .

### Gradele de manifestare a obezității;

**Gradul I** - surplus de masă corporală față de cea ideală 10 - 29%;

**Gradul II** - surplus 30 - 49%;

**Gradul III** surplus 50 - 99%;

**Gradul IV**- surplus peste 100%.

**Greutatea ideală** se poate calcula după :

**Formula Brok:**  $P = T - 100$  (valabil pentru înălțimea 155 - 170 cm).

**Formula Breitman:**  $P = T \times 0,7 - 50$  (în unele publicații se recomandă limita inferioară - 15% pentru femei și 10% pentru bărbați), unde P - greutatea corpului în kg, T- înălțimea exprimată în cm.

**Indicele masei corporale (IMC)** = Greutatea reală / înălțimea la pătrat (m) / MC = kg/(m<sup>2</sup>).

La persoanele practic sănătoase = 20 - 25. La obezitate - crește peste 30.

### În raport cu distribuția țesutului adipos:

1. **Uniform** .

2. **Segmentar** :

- *android* - cu predominare în partea superioară a corpului;
- *ginoid* - cu predominare în partea inferioară a corpului.

### Sub aspectul consistenței:

- *ferm (dur)* ;

- *elastic* ;

- *flască (moale)*.

### Sub aspectul evoluției:

- *dinamic (progresant)* ;

- *static (stabil)* .

### Sub aspectul morbidității:

- *simplă* (fără modificări secundare);

- *complicată* (cu modificări metabolice, endocrine, cardiovasculare, pulmonare).

### Tabloul clinic

**Acuze:** creșterea masei corporale, dispnee, dureri precordiale, palpitații cardiace, apetit crescut, slăbiciune generală, apatie, somnolență, scăderea memoriei, transpirații, tremor, cefalee, vertij, greață, scăderea potenței sexuale, dereglări menstruale, dureri abdominale, constipații, uscăciune în gură, sete exagerată, dureri în articulații, mușchi, radiculare, edeme etc.

### Inspeția generală

În majoritatea cazurilor, surplusul adipos este repartizat uniform, dar odată cu progresarea bolii, predomină depunerile în regiunea trunchiului și a bazinului.

În forma hipoovariană, distribuția paniculului adipos predomină în regiunea bazinului și a coapselor.

**Teștelele** uneori sunt hiperemiate, cu desen capilar lărgit, transpirate, seboreice, cu pastozitate, eczem, piodermie, furunculoză, hernii abdominale.

**Mușchii** uneori sunt hipotrofiați.

**Sistemul osteoarticular** se afectează în majoritatea cazurilor cu formare de osteoartroză, osteodistrofia articulațiilor mari ale membrelor, coloanei vertebrale (osteochondroză, osteoporoză, spondiloză deformantă).

**Modificările pulmonare** se manifestă prin insuficiență respiratorie, determinată de diafragma ridicată din cauza presiunii abdominale crescute. Scade amplitudinea mișcărilor respiratorii, excursia pulmonară, volumul pulmonar respirator și de rezervă ceea ce generează dispnee, insuficiență respiratorie și cardiacă. Se înregistrează predispunerea la bronhite și pneumonii ca urmare a stazei în circuitul mic și respirației superficiale.

**Sindromul Pickwick** include obezitate de gradele III - IV, dispnee pronunțată, permanentă, în special în timpul somnului, deseori cu sforțat, cianoză, somnolență, uneori foarte pronunțată cu pierderi de conștiință, scăderea și traumatizarea bolnavului (hipoxia creierului), convulsii, hipertrofie atrio-ventriculară dreaptă.

*Tulburările cardio-vasculare* sunt înregistrate de 3 ori mai des decât la normoponderali și includ:

- tendința spre bradicardie, rareori tahicardie compensatorie;
- ocul apexian și bit sau neapreciabil;
- limite cardiace dilatate cu orizontalizarea inimii;
- zgomote cardiace surde;
- ateroscleroză generală cu risc sporit de instalare a bolii ischemice a cordului, angor pectoral, cardioccleroză, infarct miocardic, ictus cerebral, hemoftalm etc.;
- hipertensiune arterială frecventă;
- insuficiență cardiovasculară (dispnee, cianoză, edeme etc.).

*Modificările digestive:*

- dilatarea și coborârea stomacului, uneori gastrite, ulcere;
- mărirea ficatului ca urmare a infiltrării grăsoase și a stazei biliare;
- colecistite, inclusiv calculoase, colangite de stază;
- pancreatite acute și cronice;
- colite cronice, generate de scăderea motricității, stază venoasă, microflora persistentă.

*Tulburările renale:*

- scăderea funcției secretorii și excretorii a rinichilor;
- predispunerea la pielonefrită, calculi renali, cistită, uretrită.

*Modificările neurologice:*

- cefalee permanentă, inclusiv și la normalizarea tensiunii arteriale;
- somnolență, rareori insomnie;
- scăderea capacității de concentrare a atenției și memoriei;
- deseori mialgii, neuralgii, neurite;
- sindrom hipotalamic secundar obezității cu bulimie, polidipsie, hipertensiune arterială și intracraniană, tulburări de metabolism glucidic, vergeturi etc.

*Tulburările endocrine posibile:*

- scăderea activității somatotrope, tirotrope, prolactinice;
- creșterea activității corticotrope cu hiperkorticism;
- ieșirea rezervelor tiroidiene cu hiperplazie tiroidiană și hipotiroidie;
- creșterea efectului anti-diuretic cu hiperaldosteronism secundar;
- creșterea secreției de insulină, insulinorezistență, ieșirea celulelor P-insulare cu declanșarea diabetului zaharat;

- hiperparatiroidism cu creșterea Ca seric și formare de concremente în organele cavitare (vezicula biliară, rinichi etc.);
- tulburări de menz cu scăderea ovulației, sterilitate, avorturi spontane;
- diminuarea libidoului și a potenței sexuale.

**Diagnosticul de laborator**

- creșterea nivelului seric de colesterol, P-lipoproteide, acizi grași liberi, acid uric, glucoza, Na, fibrinogen precum și cel al coagulării;
- scădește heparina, proteina sumară pe conținutul albuminei, fibrinoliză;
- creșterea deseori nivelului seric de ACTH, LH, ADH, aldosteron, insulina în obezitatea de gradele III - IV;
- scădește uneori nivelului seric de STH, TSH, prolactină, hormoni tiroidieni, în special, în obezitatea de gradele III - IV;
- proteinurie, microhematurie (stază în rinichi), uneori și creșterea excreției de adrenalină și dopamină;
- scădește creșterea metabolismului bazal și captarea iodului de către tiroidă.

**Diagnosticul diferențial** se va face cu următoarele afecțiuni și sindroame:

**Boala și sindromul Cushing** caracterizate de obezitatea feței, gâtului, toracelui, abdomenului, în asociere cu membre subțiri. Tegumentele cu nuanță marmorie, modificări distrofice, hirsutism, vergeturi. Cortizolul seric crescut, ACTH crescut (în boala Cushing) sau scăzut (în sindromul Cushing). Uneori se depistează adenom hipofizar, hiperplazie sau tumoră suprarenală.

**Sindromul adipozo-genital** însoțit de obezitate ginoidă cu depunerea adipozității în partea inferioară a corpului, abdomen, pubis, fese, coapse în asociere cu hipoplazia gonadelor. Se diagnostichează mai frecvent la vârsta de 8 - 14 ani, în special la băieți.

**Hipotiroidia primară** include obezitate uniformă cu pastozitate, piele uscată, descuamată, pal-glbăie rece, somnolență, vorbire îngreuiată, ritmică, bradicardie, TSH crescut, hormoni tiroidieni scăzuți.

**Hiperinsulinismul** este caracterizat de obezitate uniformă, accese de hipoglicemie cu tremor, senzație de foame, transpirație, cefalee, iritabilitate, diplopie, slăbiciune, nivel seric scăzut al glucozei.

**Hipogonadismul primar** prezintă obezitate ginoidă la subiectul cu tip constituțional eunucoid (talie înaltă, membre inferioare lungi, trunchi relativ scurt) în asociere cu gonade și semne sexuale secundare slab dezvoltate.

Se înregistrează scăderea secreției de testosteron, azospermie, nivel seric crescut de FSH și LH.

Sindromul hipotalamic poate include și obezitatea ginoid instalat rapid (în câteva luni), cu bulimie, polidipsie, semne neurologice posttraumatice, postinfecțioase (comotii cerebrale, gripă, meningită, encefalită).

## Tratamentul

### Obiective și principii de realizare

Regimul alimentar este principalul obiectiv al terapiei obezității de aceea el trebuie acceptat și respectat totdeauna.

Se recomandă respectarea obligatorie a următoarelor principii:

- *Alimentația* subcalorică (dieta Nr.8 Pevzner) cu caloraj recomandat în funcție de masa ideală și cheltuielile energetice zilnice. În condiții de repaus fizic și psihic (zile de odihnă, tratament în stațiune), este nevoie de aport alimentar de 20 - 25 calorii/kg corp/zi. Lucrul fizic și intelectual cere 25 - 40 calorii/kg corp/zi;
- *Ingerarea* alimentelor permise fiecare 3 ore (5 ori/zi), la oră fixă, între 7.00 și 19.00 cu repartizarea proporțională a caloriilor în funcție de cheltuielile energetice;
- *Excluderea din rația alimentară* a dulciurilor, condimentelor, alcoolului, cernelor grase, prăjiturilor, afumăturilor, produselor srate.
- *Limitarea* făinoaselor (pâine, paste făinoase, cartofi, orez, fasole uscată etc), grăsimilor de origine animală, unor fructe (struguri, banane, cpeune, zmeură, nuci, harbuji), sării de bucătărie.
- *Alimentația* vegetal-proteică diversă: carne slabă, fărâșe, fiartă, brânzeturi slabe și deserte, lapte, lapte bătut, chefir degresat, iaurt, ou fiert, tare peste o zi, mămăligă, hriță, legume (varză, conopid, dovlecei, spanac, fasole și mazare verde), tomate, ardei, castraveți, sfeclă, morcov, fructe nedulci.
- *Interzicerea* dietelor lipsite de un suport medical care produc un puternic dezechilibru metabolic (cure strict vegetariene, sau numai cu chefir, cu carne, cu orez, cu brânză etc).
- *Respectarea* unui anumit raport al principalelor nutrimente în rația alimentară: proteine - 30%; glucide - 50%; lipide - 20%. La 1 kg corp masă ideală /zi se recomandă: proteine - 2gr; glucide - 3,5 gr; lipide - 1,5 gr.
- *Lichid* se poate consuma 1 - 3 litri/zi (ap fiert, alcalin, tar gaz, chefir etc) la senzație de sete și foame.

Tabelul 12

### Valoarea calorică a alimentelor (100 g)

Denumirea produsului alimentar	Calorii	Proteine	Glucide	Lipide
Făină de grâu	320	10	75	1
Făină de porumb	350	10	72	2
Fasole sau mazare	350	22	50	2
Cartofi	90	2	20	-
Paste făinoase, orez crud	360	8	80	-
Carne sau pește fărâșe	160	20	1	8
Carne sau pește cu grăsime	230	22	1	14
Ou	150	14	1	11
Lapte	80	4	5	3
Smântână degresată	220	4	3	20
Brânză de vaci	160	18	4	12
Brânză de oi	360	26	3	24
Iaurt	90	1	1	8
Urdă	140	18	6	4
Ulei	900	1	1	90
Unt	850	2	2	85
Untură	950	2	2	95
Margarină	800	2	2	80
Salam fiert sau crenvitură	320	17	1	27
Salam uscat	450	20	2	40
Fructe crude mere, gutuie etc.)	50	1	13	-
Legume verzi(varză, pepeni etc.)	20	1	5	-
Morcov, sfeclă roșie	50	1	9	1
Ceapă	50	2	3	1
Roșii	30	2	5	-
Ciuperci proaspete	40	4	6	-
Mazare conservată	80	4	10	-
Nuci uscate	680	20	15	60
Sirop	290	1	70	-
Compot	110	-	27	-
Fructe	300	2	1	35
Cacao	420	20	40	20
Gem	100	1	8	-
Zahăr	400	-	100	-
Miere de albine	340	1	80	-
Halva	550	13	48	32
Biscuiți	340	9	74	10
Ciocolată	550	6	55	40
Înghețat	190	3	17	12
Vin	70	-	-	-
Rachiu	80	-	-	-
Bere	30	-	-	-

Alimentele și lichidul se consumă calde (nici reci, nici fierbinți), evitând astfel reînerea și absorbția îndelungată și excesivă a bolului alimentar și instalarea tulburărilor gastrointestinale;

- Obținerea scăderii masei corporale cu 0,5 - 1% / săptămână. Pe parcursul primelor săptămâni și biera se obține mai ușor datorat pierderii surplusului de lichid din organism.
- La și biera în exces (cu peste 1,5% / săptămână) se permite extinderea treptată a regimului alimentar pe conținutul glucidelor și al lipidelor (pâine, unt, zahăr etc.) până la normalizarea tempoului de pierdere în greutate.
- În cazul și birii neînsemnate la o alimentație zilnică cu cea 20 calorii/kg corp masă ideală, cu alimente permise, se recomandă efort fizic dozat (gimnastic, alergări, jocuri sportive), iar în lipsa eficienței - tratament medicamentos.

**Eliminarea surplusului de apă** se realizează cu atenție, deoarece regimul alimentar al bolnavului, fiind hiposodat, provoacă riscul pierderii exagerate de Na prin diuretice și hiperaldosteronism secundar.

Pentru a evita pierderea de K, H, NH<sub>4</sub>, se administrează *spironolactona* (*yprospiron*, *uracton*) 50 - 100 mg/zi, sau *triampur* 1 - 2 tablete/zi.

În edeme pronunțate, poate fi administrat *furosemid* (*lazix*) 40 - 80 mg/zi, asociat cu preparate de K (*panangin*, *asparcam*, *KCl* sau *orotat de potasiu*) zilnic câteva zile, apoi peste 1 - 2 - 3 zile, cu anulare treptată în 10 zile.

**Scăderea hipertensiunii intracraniene** se obține prin administrarea intravenoasă a soluției de *sulfat de magneziu* de 25% câte 5 - 10 ml sau în alternare peste o zi cu *eufilin* de 2,4% câte 5 - 10 ml, asociate tratamentului cu diureticele menționate.

**Combaterea senzației de foame și diminuarea absorbției gastrointestinale** se face prin alimentarea frecventă la ore fixe (7.00, 10.00, 13.00, 16.00, 19.00) cu alimente permise.

Producția senzației de plinitudine prin creșterea volumului și neutralizarea acidității, produsele bogate în celuloză și mucilagii - *polifepan*, câte 1 lingură de pulbere (rumegu de conuri de brad, pin) cu o oră înainte de masă, sau *normoponderol*, pulbere vegetale cu efect laxativ, câte 3 - 4 comprimate/zi, *anorex* sau *carrigan* administrate 2 săptămâni pe lună.

Senzația de sațietate poate crește și la administrarea substanțelor amfetaminice - *anorexigene* (*fepranon*, *dezopimon*, *tironac*), care acționează la nivelul centrilor hipotalamici cu efecte dopaminice și serotoninice. Se administrează 2 - 3 ori/zi cu 30 min înainte de mesele. *Mirapront* se admini-

strează câte 15 mg după dejun; *teronac* (Mazindol), câte 10 mg de 3 ori/zi; *fenfluramina* (*preludiu*, *isolipan*, *mirapront*), câte 20 mg 2 - 3 ori/zi.

Anorexigenele se administrează intermitent, 15 zile/lună, numai în eficiența regimului alimentar, efortului fizic și a terapiei recomandate timp de peste 3 luni. Se vor utiliza cu prudență, deoarece provoacă iritabilitate, stări depresive, aritmii, insomnii, dependență, hipertensiune arterială.

**Atenuarea excitabilității pancreatice** se obține prin alimentație la oră fixă cu excluderea dulciurilor, grăsimilor. În unele clinici se utilizează:

- *Biguanidele* (*metformina*, *siofor*, *glucobai*, *glucofaj* etc.) pentru a proteja pancreasul prin întârzierea absorbției intestinale a glucozei, care se administrează în timpul mesei, sub controlul glicemiei;
- *Alcaloizi de Belladon* (*bergonal*, *bellataminal* etc.) administrați câte 1 - 2 comprimate/zi, înaintea meselor principale, diminuează excitabilitatea sistemului nervos simpatic, reducând secreția gastrică și pancreatică.

**Stimularea lipolizei** se face cu efort fizic dozat în obezitatea de gradele I și II. În obezitatea de gradele III sau IV efortul fizic este contraindicat, înănd cont de suprasolicitarea sistemelor osteoarticulare, cardiovasculare. *Adiposina*, extract din hipofiza vitelor mari cornute, este recomandat de către unii autori, câte 50 mg de 2 ori/zi, intermitent, 15 zile. *Metionina*, *vitaminele grupa B* manifestă efect lipolitic.

**Accelerarea metabolismului bazal** și a altor procese metabolice, în special la hipotiroiziieni, pot fi obținute la administrarea cu prudență a hormonilor tiroiziieni timp de 2 - 3 luni, intermitent, sub controlul contracțiilor cardiace și a tensiunii arteriale.

- *L - tiroxin*, 50 - 100 mg/zi;
- *Triiodtironin*, 25 - 50 mg/zi;
- *Tireocomb* sau *tireotom* câte 1 pastilă cu 30 minute înaintea dejunului.

**Anihilarea hipogonadismului** include administrarea *androgenilor* (*metiltestosteron*, *testosteron propionat*, *sustanon* - 250) pentru bărbați; *estrogenilor* (*foliculin*, *sinestrol*, *microfolin*) și *progesterinelor* (*norcolut*, *progesteron*) pentru femei. Copiilor de vârstă prepubertară și pubertară li se va recomanda *gonadotropin corionic*.

Medicația enumerată poartă un caracter secundar și este folosită mai ales pentru efectul ei sugestiv, uneori urmărind eforturile pacientului, dar singura metodă eficientă în terapia obezității este respectarea regimului alimentar.

Obținerea efectului terapeutic deplin depinde în principal de conștiința și insistența bolnavului.



## Prelegerea 18

### NEOPLAZIILE ENDOCRINE MULTIPLE CNEMÎ

NEM prezintă o grup de boli endocrine care asociază două sau mai multe tumori și/sau hiperplazii ale glandelor endocrine.

#### Caracteristicile comune ale NEM:

- modificări multiple endocrine și metabolice;
- simptome determinate de tulburările secreției unuia sau a mai multor hormoni;
- majoritatea tumorilor sunt maligne, de genез neuroectodermal;
- deseori apar displazii în alte organe și esuturi;
- cazurile sporadice, uneori și cele familiale, sunt determinate de defec-te genetice moștenite autozom-dominant.

#### Etiopatogenie

Sindroamele NEM se transmit autozom-dominant. În cea 50% de cazuri apar sporadic, ca urmare a mutațiilor noi în celulele gonadale sau somatice.

#### Mecanisme patogenice

1. NEM sunt determinate de mutațiile din celulele sistemului APUD a creștei neurale (*H. Pearse, 1966*).
2. NEM au genез multiplă, deoarece deseori pot fi generate și de endoderm, mezenchim.
3. Mutațiile vizează celulele dintr-o glandă endocrină, iar modificările asociate sunt secundare, determinate de hipersecreția tumorii primare.

#### Particularitățile patogenei

- în glanda endocrină, de regulă, sunt câteva focare tumorale sau hiperplazii;
- debutează NEM cu hiperplazie, care trece în tumoare benignă, apoi malignă, de aceea boala evoluează lent, manifestându-se deseori la vârsta de 35-40 de ani.

NEM tip I (*sindromul Wermer*) sunt determinate de modificări genetice ale cromozomului 11 cu scăderea sintezei proteinei de proliferare a creștei neurale, menina, producând hiperplazie (sau fără aceasta), urmată de tumoare.

Include următoarele patologii:

1. Hiperparatiroidie primară, prezentă în peste 90% din cazuri, care apare la vârste mai timpurii și afectează mai multe glande paratiroidice.
2. Tumori hipofizare, prezente în cea 60% de cazuri, mai frecvent nesecretoorii, care generează hipopituitarism. Mai rar se întâlnesc tumori secretante de prolactină, STH, ACTH, determinate uneori, de somatolibulina ectopică din esutul APUD al pancreasului, suprarenalelor etc.
3. Tumori ale diferitelor celule insulare pancreatice, prezente în cea 60% de cazuri, multiple. Mai des se întâlnesc:
  - insulinomul, manifestat clinic prin hipoglicemie;
  - glucagonomul, cu hiperglicemie, eritem migrator, necrotizant;
  - gastrinomul, manifestat prin sindromul *Zolinger-Ellison* cu bulbit ulceros și alte modificări gastrointestinale;
  - vipomul, manifestat prin diaree apoasă, hipokaliemie, hipoclorhidrie, acidoză metabolică, hipersecreție de polipeptid pancreatic (PP) fără modificări clinice.
4. Tumori sau hiperplazii suprarenale, prezente în cea 40% de cazuri, de regulă nesecretoorii, depistate întâmplător.
5. Tumori tiroidiene, prezente în cea 20% de cazuri, rareori tiroidit sau gușă toxică.
6. Alte tumori (cea 10%) - pulmonare, intestinale, gastrice, testiculare, lipome.

NEM de tip II sunt determinate de modificările genetice ale cromozomului 10 și sunt clasificate în 2 subtipuri.

NEM de tip Ha (*sindromul Sipple*) cu variante determinate de mutațiile proto-oncogenei c-ret care includ:

- carcinom medular tiroidian, în peste 90% de cazuri, cu calcitonină crescută, dar fără hipocalciemie evidentă. Rareori creșterea ACTH și serotonina;
- feocromocitom sau paragangliom, în cea 80% de cazuri, de regulă bilaterale, cu multe focare, hipertensiune arterială pronunțată;
- hiperparatiroidie, în cea 50% de cazuri, determinată de hiperplazia paratiroidelor;
- amiloidoză licheniformă cutanată, în cea 20% de cazuri, cu pete și noduli între scapule, pe gambe, cu prurit pronunțat.

**NEM de tip Ib** includ:

- carcinom medular tiroidian (cea 90% de cazuri);
- neuroame mucoase, cutanate (peste 90%), deseori pe buze, pleoape, limb ;
- feocromocitom (cea 40% cazuri);
- hiperparatiroidie (cea 5% cazuri);
- facies marfanoid;
- ganglioneuromatoz ;
- tulburări gastrointestinale - diaree, peristaltism, constipații, cu preponderență la copii, fiind uneori primele simptome de NEM.

**Diagnosticul sindroamelor NEM** se completează cu rezultatele investigațiilor hormonale: prolactina, STH, ACTH, catecolamine, insulina, glucagon, calcitonin, nivelul seric de gastrin, somatostatina, polipeptid pancreatic, glucoza, rezultatele metodelor imagistice (radiografii, CT, RMN etc). Modificările hormonale, metabolice și viscerale reprezintă consecința surplusului sau insuficienței hormonale din combinația semiologică a fiecărei neoplazii în parte. În toate cazurile se recomandă investigarea membrilor familiei.

**Tratamentul** se va selecta în funcție de manifestările clinice, extinderea tumorii și posibilele complicații.

Pentru evitarea riscului de criză catecolaminică, se recomandă suprarenalectomia în cazul feocromocitomului, urmată de alte intervenții la necesitate: tiroidectomie, paratiroidectomie cu autotransplantarea unei paratiroide sau a fragmentelor subfasciale în partea antebrațului, rezecție parțială de pancreas etc.

**Prognosticul** este mai favorabil la diagnosticarea precoce a patologiei, fiind urmat de tratament cât mai radical posibil. Capacitatea de muncă a bolnavilor, în majoritatea cazurilor, este evident redusă.

În cazurile avansate, prognosticul este nefavorabil și pentru viață.

## Sindroame poliglandulare autoimune

Sindroamele poliglandulare autoimune (SPGA) sunt asocieri de boli endocrine cu etiologie autoimună.

**Etiopatogenia.** Sunt genetic determinate și poartă caracter familial. Modificările apar după o perioadă îndelungată a factorilor predispozanți, uneori timp de câțiva ani, cu manifestări pe rând a bolilor componente.

## Formele SPGA

**Tip I** - afectează majoritatea fraților și surorilor dintr-o generație, înregistrându-se deseori mutațiile genei AIRE a cromozomului 21 (21q 22.3) cu rol autoimun și nu se asociază cu un anumit tip de HLA.

Se întâlnește rar, apare, de regulă, în primii ani de viață și include:

- candidoză cutaneo-mucoasă cronică, granulomatoasă generalizată ;
- hipoparatiroidie;
- insuficiență corticosuprarenală primară ;
- componente rare (hipotiroidie primară sau gușă difuză toxică, hepatită cronică activă, anemie pernicioasă, sindrom de malabsorbție, vitiligo, alopie, hipogonadism primar, gastrită autoimună).

Primele 3 componente poartă denumirea de *HAM*.

**Tip II (sindromul Schmidt)** afectează genele histocompatibilității HLA - DR3, DR4, DR5, DQB1, B8. Se transmite la generațiile unei familii și include:

- insuficiență a corticosuprarenalei primare (100% din cazuri);
- afectarea tiroidei (tiroidită autoimună cu hipotiroidie în cea 95% de cazuri, gușă difuză toxică în cea 5% de cazuri);
- diabet zaharat insulinodependent (cea 50% cazuri);
- hipogonadism primar (cea 30% cazuri);
- miastenia gravis (cea 30% cazuri);
- vitiligo (cea 25% cazuri);
- componente rare (anemie pernicioasă, boala Parkinson, serozită, gastrită autoimună, alopie, timom, dermatomiozită, hepatită cronică activă).

**Tip III** este familial și include afectarea concomitentă a 2 glande endocrine:

- insuficiență corticosuprarenală cronică și tiroidită autoimună ;
- diabet zaharat de tip I și boala tiroidiană autoimună ;
- diabet zaharat de tip I și insuficiență corticosuprarenală cronică, în SPGA alte glande și esuturi nu se afectează primar.

**Sindromul POEMS (Polineuropathy Organomegaly, Endocrinopathy Myeloma Proteins, Skin lesion)** este un polimorfism autoimun care include:

- polineuropatie senzitivă și motorie severă, persistentă ;
- organomegalie (hepato-, splinomegalie, limfadenopatie);

## Prelegerea 19

### SINDROMUL X METABOLIC

- endocrinopatii (hipogonadism primar - 70%, diabet zaharat - 50%, amenoree la femei și impotență, ginecomastie la bărbați, hiperprolactinemie);
- boala mielomatoasă (proteina M) cu acumulare de celule plasmactice și sclerozarea oaselor afectate;
- modificări ale pielii (hiperpigmentare, îngroșare, hirsutism, transpirații).

**Sindromul DIDMOAD.** Sindrom moștenit autozomal-recisiv ce include diabet insipid, diabet zaharat, atrofie optică, surditate nervoasă.

**Tabloul clinic a SPGA** se prezintă printr-un grup de simptome ale bolilor autoimune componente cu hipo- sau hipersecreție hormonală și simptome care demonstrează un grad diferit de afectare a altor organe și esuturi.

**Diagnosticul** se va confirma cu rezultatele investigațiilor de laborator (dozări de HLA, anticorpi specifici la insulina, suprarenal, tireoglobulină, tiroperoxidază etc) și imagistice (radiografii, CT, RMN etc). Se vor investiga rudele bolnavului fiecare 3 ani, iar la apariția simptomelor se va efectua dispensarizarea cu investigații mai frecvente și tratament.

Tratamentul include administrarea de medicamente sau intervenții chirurgicale specifice pentru fiecare boală componentă a sindromului.

Pentru a preveni insuficiența corticosuprarenală severă, se administrează corticosteroizi, după care și levotiroxină, triiodtironină (în cazurile cu tiroidită autoimună și hipotiroidie). Bolnavilor cu diabet zaharat le este indicat insulinoterapia, uneori plasmofereza. În diabetul insipid -*adiuretină*, *adiurecrin*, *lizin-vasopresin*, *pituitrin*, *hipotiazid*.

Bolnavii cu hipogonadism primar au nevoie de tratament cu androgeni - bărbaților, și estrogeni sau estrogeni-progestine (ciclic) - femeilor.

În caz de necesitate, se recomandă tratament chirurgical, radioterapie etc.

"Sindromul X" a fost definit de *Reaven* în 1988 sub formă de asocieri la aceeași persoană a cel puțin două dintre următoarele variabile:

- insulinorezistență - hiperinsulinism;
- scăderea toleranței la glucoză sau diabet zaharat de tip II;
- hipertrigliceridemie;
- scăderea col-HDL;
- hipertensiune arterială.

Insulinorezistența este considerată ca element patogenetic comun. Sindromul X este implicat în producerea cardiopatiei ischemice.

Ulterior conceptul a fost lărgit prin adăugarea:

- obezități abdominale;
- hiperuricemiei;
- sedentarismului;
- scăderea activității fibrinolitice și tendința la tromboză.

Noul concept definește „Sindromul X plus” (*Zimmet P.C.*, 1998).

În literatură aceste asocieri patologice sunt caracterizate de diferiți autori drept:

- boli asociate (*Moga*);
- cvartetul morții (*Kaplan*);
- cei patru componenți mari:
  - obezitatea,
  - dislipidemiile,
  - diabetul zaharat,
  - hipertensiunea arterială (*Schwartz*),
- sindromul insulinorezistenței (*Haffner*);
- sindromul metabolic cardiovascular (*De Fronzo*);
- sindromul plurimetabolic (*Josse*);
- sindromul metabolin (*Hanefeld*).

*Hancu* (1999) propune de a utiliza termenul de „Sindromul X metabolic”, pentru a-l diferenția de „Sindromul X cardiac” (*Cannori*).

Riscul cardiovascular și incidența sa s-a sporit pe plan global a sindromului X metabolic fac din acesta o problemă deosebit de importantă pentru

practica medicală. Riscul cardiovascular rezultă din asocierea condițiilor prezentate, al cărui efect nu este sumabil. Anomalia, care stă la baza sindromului X metabolic, este insulinorezistența. Aceasta este determinată fie genetic, fie de factorii dobândiți. S-a demonstrat că 25% din populația adultă prezintă insulinorezistență determinată genetic, cu transmitere ereditară în proporție de 50%.

În SUA „Sindromul X metabolic” este prezent la aproximativ 50-75 milioane de americani. În Republica Moldova el a fost semnalat la peste 40% dintre femei și 20% dintre bărbați trecuți de peste 40 ani.

### Etiopatogenia

Principalii **factori de risc** și / sau cauzali ai sindromului X metabolic sunt:

- factorul genetic;
- alimentația hipercalorică bogată în lipide și colesterol;
- sedentarismul;
- îmbatrânirea;
- subnutriția fetală (greutate < 2,5 kg).

• Elementul patogen principal este insulinorezistența, la care se adaugă elementele stilului de viață nesănătos și vârsta înaintată. De menționat rolul extrem de nociv al alimentației hiperlipidice.

• Componenta genetică nu este cunoscută în totalitate, dar se știe că este implicat un mecanism postreceptor insulinar, în special la nivelul mușchilor scheletici. Fenomenul este accentuat de sedentarism.

• Subnutriția fetală acționează prin deficit enzimatic.

• Nu toate componentele sindromului apar în același timp și la aceeași persoană. Cert este că obezitatea viscerală precede pe toate, fiind urmată de dislipidemiile aterogene, hipertensiunea arterială și starea procoagulantă. Diabetul zaharat de tip II apare mai târziu, fiind precedat de o stare prediabetică de scădere a toleranței la glucoză sau glicemie bazală modificată. În această fază aterogeneza este prezentă, iar riscul cardiovascular este mult crescut. Aceasta explică prezența semnelor de suferință coronariană la persoanele cu diabet zaharat de tip II nedagnosticat.

• Odată apărute, condițiile asociate sindromului X metabolic se amplifică, în mod deosebit riscul cardiovascular și apariția cardiopatiei ischemice.

• Trebuie menționat rolul aterogen al hiperinsulinismului.

• **Depistarea** elementelor sindromului X metabolic pornește de la evidențierea obezității abdominale, după care urmează etapele descrise în cazul obezității și evidențierea celorlalte componente (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemiile, bolile cardiovasculare, hiperuricemia).

• În practica medicală nu este posibilă determinarea insulinorezistenței și a hiperinsulinismului. Cel mai simplu marker clinic al insulinorezistenței și hiperinsulinismului este talia >80 cm la femei și >94 cm la bărbați independent de valorile IMC. Ele relevă obezitatea viscerală ale cărei efecte nocive sunt incontestabile.

• Dislipidemia aterogenă caracteristică sindromului X metabolic:

- Colesterolul total - 220-249 mg/dl,
- Trigliceridemia - 150-250 mg/dl;
- col-HDL < 40 mg/dl la bărbați și < 50 mg/dl la femei;
- Hiperlipidemie postprandială;
- LDL- de densitate joasă.

• Valorile sunt orientative, dar sugerează că pragul aterogen al dislipidemiilor este coborât, ceea ce este extrem de important din punct de vedere profilactic.

• Asocierea primelor trei anomalii lipidice este frecvent întâlnită în plan global.

În practică se întâlnește mult mai frecvent asocierea mai multor factori de risc cardiovascular moderat, decât a unui singur factor foarte sever.

Diagnosticul se bazează pe examenul clinic și explorările paraclinice complete, care vor permite încadrarea bolnavilor în una dintre grupele clinice de risc: scăzut, moderat și crescut, luând în considerare fiecare componentă în parte (obezitate, dislipidemie).

### Managementul clinic

Stabilirea obiectivelor se va face pentru fiecare componentă a sindromului. Principalul obiectiv al managementului clinic va fi reducerea riscului cardiovascular prin controlul fiecărui factor care îl determină.

**Optimizarea stilului de via** în sindromul X metabolic are drept scop:

- scderea ponderal cu 5-10 kg în aproximativ 3 luni;
- meninerea noii greutăți;
- ameliorarea celorlalți factorii de risc.

**Dieta** pentru pacienții cu sindromul X metabolic trebuie să corespundă următoarelor principii:

- adaptare calorică (subcalorică);
- conținut redus de lipide saturate și de glucide simple;
- reducerea aportului de sare;
- evitarea consumului de alcool;
- mese regulate și fracționate.

**Exercițiul fizic** este benefic, reducând insulinorezistența periferică. Se va indica acel tip de exercițiu fizic care poate fi efectuat zilnic și pe termen lung, ca, de exemplu, mersul pe jos 30-60 minute /zi.

**Fumatul** se va abandona.

**Tratamentul medicamentos** se va adresa fiecărui factor implicat și va fi introdus în caz de ineficiență a optimizării stilului de via.

**Principiul fundamental** al farmacoterapiei sindromului X metabolic constă în ameliorarea factorilor care provoacă efecte adverse asupra altor factori de risc.

În cazul diabetului zaharat se va aplica tratament antidiabetic selectiv, menită să scadă insulinorezistența, mecanismul patogenic principal în sindromul X metabolic. În ultimele decenii au fost obținute progrese în farmacoterapia insulinorezistenței. Se produc preparate noi din grupa *iriglitazon* și *metformin*.

Ameliorarea insulinorezistenței se face prin corectarea stilului de via: dietă adaptată caloric, reducerea aportului de lipide saturate și de glucide simple, exercițiu fizic practicat regulat. În prezent este cunoscut rolul metforminei în combaterea insulinorezistenței la bolnavii cu diabet zaharat de tip II. *Metformin* (Siofor) se administrează în pastile a câte 500 și 850 mg, doza optimă fiind de 1000 mg/zi. Prin acțiunea și efectele sale complexe de intensificare a oxidării periferice a glucozei, metformin asigură la bolnavii cu diabet de tip II și scderea masei corporale; astfel influențând benefic mai multe verigi patogenice ale sindromului X metabolic.

Recent a apărut o altă clasă de medicamente - *tiazolidionele* - cu efect specific de ameliorare a insulinorezistenței. În prezent este utilizat *triglitazona* și *roziglitazona*.

**Mecanismul de acțiune și efectele** acestor preparate sunt:

- reducerea insulinorezistenței la nivelul musculaturii scheletice, fiind stimulată secreția de insulină;
- reducerea producției excesive de glucoză de la nivelul ficatului;
- ameliorarea altor factori de risc cardiovascular: dislipidemie, hipertensiune arterială, microalbuminurie.

Principala indicație a *triglitazonei* este diabetul zaharat de tip II, fie ca monoterapie, fie asociat cu insulina sau sulfonilureicele. Eficacitatea acestora se reflectă asupra spectrului lipidic.

**Medicația** hipotensivă va fi individualizată și adaptată circumstanțelor clinice. Se va ține cont de efectele secundare ale unor medicamente asupra metabolismului lipidic și glucidic.

**Educația** constă în:

- informarea pacientului despre riscul ce îl comportă asocierea patologică a obezității, hipertensiunii, diabetului etc;
- implicarea pacientului în tratament;
- inducerea capacității de autocontrol.

**Profilaxia** sindromului X metabolic este o acțiune complexă, care vizează toate componentele și se bazează pe strategii individuale și populare. Rolul medicului constă în informarea pacientului despre obiectivele principale:

- Optimizarea stilului de via (alimentarea, exercițiile fizice etc).
- Controlul obezității.
- Depistarea și controlul alterării toleranței la glucoză sau a diabetului zaharat.
- Depistarea și controlul hipertensiunii arteriale.
- Depistarea și controlul altor factori de risc, în special a dislipidemiei.

## Concluzii

Sindromul X metabolic descris inițial de *Reaven* și completat ulterior de *Zimmet*, *Hncu* etc. definește asocierea la aceiași persoană mai multor elemente patologice: insulinorezistență, hiperinsulinism, scderea toleranței la glucoză sau diabet zaharat de tip II, dislipidemie aterogenă, hipertensiune arterială, obezitate abdominală, hiperuricemie, stare procoagulantă și sedentarism.

## RISCURILE OBEZITĂȚII. COMPLICAȚIILE ASOCIAȚIILOR MORBIDE

### Cadrul nozologic. Clasificarea

Supragreutatea (suprapondere) și obezitatea înseamnă prea mult grăsime în corp ceea ce se manifestă prin creșterea în greutate (*Hâncu N.*, 1999). Aceasta se evaluează prin indicii de masă corporală (IMC):

IMC - greutatea (kg)/în  $1 \text{ m}^2$  (m). Calculul se poate face și cu ajutorul unor diagrame speciale.

Valorile normale ale IMC variază între 18,5-24  $\text{kg}/\text{m}^2$ .

**Clasificarea obezității** după *Hâncu N.* (1999) se face în funcție de mai multe criterii. Pentru practic este foarte operant clasificarea în funcție de IMC și talie (circumferința abdominală).

Tabelul 13

#### Clasificarea obezității în funcție de IMC

IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	Denumirea
18,5-24,9 $\text{kg}/\text{m}^2$	Normal
25,0-29,9 $\text{kg}/\text{m}^2$	Supragreutate (suprapondere)
30,0-34,9 $\text{kg}/\text{m}^2$	Obezitate de gradul I
35,0-39,9 $\text{kg}/\text{m}^2$	Obezitate de gradul II
peste 40 $\text{kg}/\text{m}^2$	Obezitate de gradul III (extrem)

Tabelul 14

#### Clasificarea obezității în funcție de distribuția esutului adipos

Tipul obezității	Talia	
	brăbăți	femei
Abdominal	>94	>80
Gluteofemural	<94	<80

Mecanismul patogenetic implicat este insulinorezistența. Aceasta este determinată fie genetic, fie prin factori dobânziți: sedentarism, alimentație bogată în lipide saturate și colesterol, hipercaloric, vârstă.

Markerul clinic al insulinorezistenței este obezitatea abdominală (creșterea circumferinței abdominale), în funcție de care putem aprecia prevalența sa de peste 40% din populație.

Sindromul X metabolic, prin elementele sale patogenice, determină un risc cardiovascular important, ceea ce impune preocupări pentru depistarea și tratamentul acestora. Asocierea în cadrul sindromului X metabolic a unei patologii multiple presupune și o abordare terapeutică complexă și concomitentă, obiectivul central fiind obezitatea, la care se adaugă ceilalți factori de risc.

În stabilirea obiectivelor terapeutice și a metodelor se va ține cont de toți factorii prezenți de risc cardiovascular. Metodele sunt reprezentate de terapia propriu-zisă: stil de viață pozitiv, dietă, medicație specifică de reducere a insulinorezistenței (*troglicazon*, *metformin*), hipolipemiante, hipotensive, tratament specific diabetului zaharat; educație specifică și continuă; monitorizarea tuturor factorilor de risc și evaluarea generală periodică.

Tabelul 15

**Riscul cardiovascular în funcție de talie și sex**

Sexul	Risc sczut	Risc probabil	Risc crescut
Bărbați	<94 cm	94 - 101 cm	> 102 cm
Femei	<80cm	80 - 87 cm	>88cm

Tabelul 16

**Riscurile obezității în funcție de IMC și talie**

IMC kg/m <sup>2</sup>	Riscul bolilor asociate raportat la talie (circumferința abdominală)			
	Bărbați	94-101cm	Bărbați	> 102
	Femei	80-87cm	Femei	>88
Normal	18,5--24,9	Nu este demonstrat	Nu este demonstrat	
Supragreutate	25,0--29,9	+	++	
Obezitate de gr. I	30,0--34,9	++	+++	
Obezitate de gr. II	35,0--39,9	+++	+++	
Obezitate de gr. III (obezitate extremă)	>40	++++	++++	

Notă :

- + - **Risc moderat;**
- ++ - **Risc crescut;**
- +++ - **Risc foarte crescut;**
- ++++ - **Risc extrem.**

IMC-ul clasifică greutatea corporală în greutate normală, supragreutate (suprapondere) și trei grade de obezitate. Distribuția esutului adipos se apreciază în practică prin valorile circumferinței abdominale sau ale taliei. Măsurarea taliei se face la jumătatea distanței dintre rebordul costal și creasta iliac superioară, la nivelul liniei axilare medii. Valorile se interpretează în funcție de sex. Ele clasifică obezitatea în tipul abdominal și tipul gluteo-femural.

• Obezitatea abdominală indică distribuția esutului adipos în regiunea abdominală.

O variantă a acestora este obezitatea viscerală, care se referă la acumularea intraabdominală a esutului adipos.

Obezitatea abdominală, în special cea viscerală, sunt indicatori ai riscului cardiovascular și ai insulinorezistenței - hiperinsulinismului.

• Obezitatea gluteo-femurală definește distribuția esutului adipos în regiunea coapselor și a feselor. Riscurile descrise anterior sunt mai reduse la acest tip de obezitate.

Prin asamblarea valorilor IMC și a taliei rezultă o bună evaluare a riscurilor obezității. Riscurile bolilor asociate cresc în funcție de creșterea IMC și a taliei.

**Importanța** obezității se apreciază prin:

- frecvență;
- riscurile induse;
- costul crescut al îngrijirii pacienților.

**Frecvența.** Prevalența obezității și supraponderiei a devenit epidemic în toate țările dezvoltate și în majoritatea celor în curs de dezvoltare, cuprinzând 40-80% din populația adultă. Conform datelor OMS, în ultimii zece ani obezitatea a crescut cu 10-40% fiind mult mai frecventă la populația ce face parte din clasele sociale cu venituri reduse. În Republica Moldova circa 40% din populația adultă este supraponderală IMC > 25 kg/m<sup>2</sup> și 20% este obez (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>).

**Riscurile obezității.** Obezitatea, în special cea abdominală, este însoțită de creșterea riscului cardiovascular, diabetogen și oncogen. De fapt, se poate afirma că aproape toate organele și sistemele sunt afectate în obezitate.

Mortalitatea generală crește direct proporțional cu gradul obezității, fiind de trei ori mai mare la un IMC 45 kg/m<sup>2</sup> față de cea întâlnită la un IMC de 20 kg/m<sup>2</sup>. În țările dezvoltate, costul direct și indirect al obezității se apreciază la 4-8% din bugetul total alocat sănătății.

## Concluzie

Obezitatea este definită ca o creștere în greutate determinată de „prea multă grăsime în corp”. Se exprimă prin IMC (indicele de masă corporală =  $G/l^2$ , cu valori normale între 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>).

Supragreutatea (suprapondere) este definit prin valori IMC - 25,0 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>. Valorile IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> definesc obezitatea. Obezitatea abdominală este considerată la valorile taliei > 94 cm la bărbați și > 80 cm la femei.

Obezitatea, în special cea de tip abdominal, este asociată cu un risc cardiovascular crescut.

Prevalența crescută la nivel global, complicațiile multiple și mai ales riscul cardiovascular deosebit, costurile directe și indirecte ridicate pe care le implică îngrijirea obezității, fac din aceasta o problemă majoră a sănătății publice.

Riscurile obezității sunt foarte mari. Ele pot fi apreciate printr-o serie de parametri cum ar fi:

- mortalitatea;
- asocierea obezității cu diabetul zaharat de tip II;
- hipertensiunea arterială ;
- dislipidemia;
- boli cardiovasculare;
- complicații respiratorii;
- complicații osteoarticulare etc.

Consecințele medicale ale supraponderiei - obezității (după N.H. Neicu, 1999).

*I. Consecințele mecanice:*

- lumbago;
- accidente profesionale sau rutiere;
- incontinență urinară ;
- edemii celulei;
- plagi și ulcerații trofice;
- constipație, disconfort abdominal, balonari;
- reflux esofagian.

*II. Consecințele metabolice:*

- insulinorezistență ;
- diabet zaharat de tip II, scăderea toleranței la glucoză, glicemie bazală modificată ;
- dislipidemie;
- boli cardiovasculare aterosclerotice;
- litiază biliară ;

- hirsutism;
- cancer de sân, uter, prostată ;
- sterilitate;
- dismenoree;
- gută .

*III. Consecințele mecanice și metabolice:*

- hipertensiune arterială ;
- dispnee;
- varice, hemoroizi;
- artroze;
- transpirații;
- insuficiență respiratorie;
- apnee în somn;
- în sarcină : naștere prematură , eclampsic.

Distribuția abdominală a esutului adipos se asociază cu patologii specifice (după N.Hâncu, 1999).

*I. La bărbați obezitatea abdominală poate fi asociată cu:*

- cardiopatie ischemică ;
- diabet zaharat de tip II;
- dislipidemie;
- accidente vasculare cerebrale;
- hipertensiune arterială ;
- artroze;
- ulcer gastroduodenal;
- apnee în somn.

*II. La femei obezitatea abdominală poate fi asociată cu:*

- infarct miocardic și angină pectorală ;
- diabet zaharat de tip II;
- accidente vasculare cerebrale;
- cancer uterin;
- hirsutism, dismenoree;
- ovar polichistic;
- litiază biliară și renală ;
- gută ;
- probleme psihosociale.



S-au stabilit un ir de asocieri morbide i complica ii ale obezit ii. Enumer m principalele:

### **I. Obezitatea i bolile cardiovasculare**

• Multiple studii au demonstrat c la obezii exist o prevalent crescut a patologiilor cardiovasculare: cardiopatie ischemic , boala cerebrovascular , hipertensiune arterial i o mortalitate crescut de etiologie cardiovascular .

• Obezitatea prezint un risc coronarian independent, cu fiecare kilogram peste greutatea normal riscul coronarian cre te cu 3,1%.

• Riscul coronarian al obezit ii se manifest i prin faptul c favorizeaz al i factori de risc, cum sunt hipertensiunea arterial , dislipidemiile, diabetul zaharat, hiperuricemia, hiperfibrinogenemia i tendin a la tromboz . Elementul comun al acestora este obezitatea abdominal care favorizeaz insulinoresisten a i hiperinsulinismul, determinând tabloul clinic al sindromului X metabolic.

### **II. Obezitatea i hipertensiunea arterial**

• Obezitatea, în special cea abdominal , este un factor de risc puternic i independent pentru hipertensiunea arterial .

• Hipertrofia ventricular stâng cre te o dat cu cre terea IMC, indiferent de vârst .

### **III. Obezitatea i diabetul zaharat**

Obezitatea, în principal cea abdominal , determin insulinoresisten a, moment important în patogenia diabetului zaharat de tip II, reprezentând astfel un important factor de risc diabetogen. Riscul de apari ie al diabetului zaharat cre te de 40 de ori la un IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> fa de IMC de 22 kg/m<sup>2</sup>. Prin sc dere ponderal , apari ia diabetului zaharat scade cu 50%. Nu se exclude probabilitatea inducerii de c tre factorii comuni, genetici sau de mediu, atât a obezit ii, cât i a diabetului: genetic poate fi alterat ac iunea insulinei la nivelul musculaturii scheletice, ceea ce duce la insulinoresisten a - hiperinsulinism, favorizând astfel depozitarea trigliceridelor în esutul adipos, în condi iile unui mod de via nes n tos (alimenta ie hipercaloric , sedentarism etc).

Rela ia obezitate - insulinoresisten a se poate explica prin substan ele eliberate de adipocite: acizi gra i liberi (care reduc utilizarea glucozei la nivel muscular, ciclul Randle, i cresc produc ia hepatic de glucoza), factorul de necroz tumoral (TNF - a (alfa), care induce insulinoresisten a, leptina etc.

### **IV. Impactul obezit ii asupra diabetului:**

- Provoac insulinoresisten a i prin aceasta:
  - predispune la diabet de tip II, diabet gestational;
  - cre te riscul instal rii definitive a diabetului dup un diabet gestational;
  - cre te necesarul pentru medica ie oral sau insulina;
  - altereaz controlul glicemic.
- Determin al i factori de risc:
  - hipertensiune arterial ;
  - dislipidemie.
- Predispune la complica ii ale diabetului: macrovasculare i microvasculare.
  - Teama de cre tere în greutate care la adolescen i poate fi un obstacol în ob inerea controlului glicemic i o motiva ie de a nu renun a la fumat.

• Controlul ponderal i modificarea modului de via reprezint o metod eficient de prevenire a diabetului zaharat de tip II, inclusiv în situa iile în care este prezent sc derea toleran ei la gluc <sup>7</sup> sau glicemia bazal modificat .

### **V. Obezitatea i dislipidemiile**

Obezitatea abdominal , în principal cea visceral , este asociat cu dislipidemiile aterogene, riscul cardiovascular crescând astfel substan ial.

Dislipidemiile sunt reprezentate de:

- hipertrigliceridemie;
- hiperlipidemie postprandial ;
- sc derea colesterolului - HDL;
- cre terea raportului col total /col - HDL;
- cre terea concentra iei lipoproteidelor de densitate joas .

### **VI. Obezitatea i sindromul X metabolic**

Obezitatea visceral , prin insulinoresisten a pe care o determin , reprezint prima component a sindromului X metabolic.

### **VII. Obezitatea i cancerul**

Obezitatea este asociat cu dezvoltarea diverselor forme de cancer, cele mai frecvente fiind:

- cancerul mamar, uterin i ovarian (ca urmare a cre terii nivelului de estrogeni în exces fa de progesteron):

- cancerul de prostat ;
- cancerul de colon și rect.

### VIII. Alte complicații și asociații morbide în obezitate:

- Patologia digestivă în obezitate este corelată cu:
  - litiaza biliară ;
  - steatoza hepatică ;
  - hernie ombilicală , inghinală ;
  - hemoroizi.
- Patologia osteo-articulară în obezitate este un factor de risc pentru:
  - lumbago acut și cronic;
  - coxartroză , gonartroză .
- Patologie obstetricale , ginecologice , endocrine :
  - tulburări de ciclu menstrual, infertilitate, hirsutism;
  - macrosomie fetală , defect de tub neural;
  - diabet gestațional, hipertensiune, cezariene repetate;
  - risc redus la prolactină , scăderea conținutului hormonului de creștere, perturbarea hormonilor sexuali (hiperandrogenism la femei), secreție sporită de cortizol;
  - hipotiroidie.
- Alte complicații ale obezității:
  - insuficiență venoasă , tromboză profundă ;
  - insuficiență respiratorie, apnee în somn;
  - celulita, limfedem, micoze;
  - \* - incontinență urinară ;
  - plăgi și ulcerații trofice;
  - defect estetic.
- Scăderea calității vieții.

Calitatea vieții obezului este afectată din cauzele enumerate. La acestea se adaugă și probleme de adaptare socială , profesională , familială și stări depresive.

#### *Riscurile obezității:*

Riscurile determinate de obezitate sunt foarte mari. Ele pot fi apreciate printr-o serie de parametri cum ar fi:

- mortalitatea;
- asocierea cu diabetul zaharat de tip II;

- asocierea cu hipertensiunea arterială ;
- asocierea cu dislipidemiile;
- asocierea cu bolile cardiovasculare;
- constituirea sindromului X metabolic;
- complicații respiratorii;
- complicații endocrine, ginecologice, obstetricale, cancer;
- complicații osteoarticulare;
- scăderea calității vieții.

### Managementul clinic al obezității

Managementul greutății reprezintă acțiunile complexe prin care se realizează obiectivele terapeutice propuse:

- Scăderea ponderală .
  - Menținerea noii greutăți .
  - Profilaxia obezității .
- În cadrul acestor acțiuni se are în vedere întotdeauna:
- Controlul maladiilor asociate (diabet zaharat, hipertensiune arterială , boli cardiovasculare etc.)
  - Controlul complicațiilor.

Managementul clinic al obezității cuprinde scăderea ponderală și menținerea noii greutăți, astfel încât criteriile obezității să fie reduse.

Strategia de abordare a managementului clinic al obezității se bazează pe ciclurile „Scădere ponderală - menținere”. Concret este vorba de o scădere ponderală moderată , de aproximativ 10%, obținută aproximativ în 3 luni, program care poate fi repetat până la atingerea greutății propuse.

Această strategie este determinată de faptul că greutatea ideală este greu de atins și de menținut. Totodată se ține cont de faptul că scăderea ponderală cu 5-10% este mai ușor de obținut și se reflectă benefic asupra sănătății și previne progresarea patologiilor asociate și a complicațiilor.

- Terapiile propriu-zise a obezității includ:
  - dietă subcalorică ;
  - terapie comportamentală referitor la regimul alimentar;
  - exercițiu fizic;
  - tratament medicamentos, în special în patologiile asociate.

- Educație specifică .
- Monitorizare.
- Evaluare.
- Scăderea ponderală în aproximativ 3 luni.
- Menținerea ponderală timp de 3-6 luni. Ea se bazează pe dietă moderat hipocalorică , exercițiu fizic intensiv, educație continuă .

Profilaxia primară se adresează întregii populații și are drept scop prevenirea obezității. Profilaxia secundară se referă la menținerea noii greutate și obținerea și controlul patologiilor asociate obezității.

## Prelegerea 21

### HIPERPROLACTINEMIA

Hiperprolactinemia reprezintă creșterea nivelului prolactinei serice peste valorile normale. Ea este fiziologică în timpul sarcinii și alăptării. La gestație, prin hiperplazia celulelor lactotrofe, secundară concentrația crește de estrogeni, arealul celular secretant de prolactină (PRL) atinge aproximativ 20% din totalitatea esutului hipofizar. Astfel se asigură nivele ridicate de PRL încă din primul trimestru de sarcină , cu creșteri proporționale cu vârsta a produsului de concepție până la valori de 150-300 ng/ml la naștere. În timpul lactației, suciiunele mamelonului provoacă , pe fondul unei prolactinemii constante, piscuri de până la 200-400 ng/ml.

**Hiperprolactinemia patologică** este definită ca o creștere constantă a PRL serice peste 20 ng/ml la femeie și 15 ng/ml la bărbat și este variabilă în funcție de factorul etiologic (sub 100 ng/ml în hiperprolactinemiile induse și peste 100 ng/ml, până la 1000 ng/ml în cele tumorale).

#### **Etiologia hiperprolactinemiilor patologice:**

(după C. Dumitrache, 1998)

##### *1. Afecțiuni hipotalamice:*

- infiltrative - histiocitoză X, sarcoidoză ;
- inflamatorii - encefalite;
- tumori:
  - primare (craniofaringiom, gliom, astrocitom, tuberculom, pinealom, germinom);
  - secundare (metastaze).
- traumatisme cranio-cerebrale;
- afecțiuni vasculare;
- postiradiere.

##### *2. Leziuni ale țesutului hipotalamo-hipofizare.*

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

### 3. Leziuni hipofizare.

- tumori hipofizare hipersecretante de PRL;
- tumori mixte (secretante de PRL și GH, ACTH, TSH);
- hiperplazia celulelor lactotrofe;
- Empty sella.

### 4. Medicamentoase:

- psihotrope (fenotiazide, antidepresive triciclice, etc);
- antihipertensive;
- antihistaminice;
- opiacee și opioide;
- hormoni (estrogeni, contraceptive orale);
- izoniazid .

### 5. Producția ectopică de PRL:

- neoplasm renal;
- neoplasm bronhic.

### 6. Boli endocrine:

- hipotiroidism primar;
- boala Addison;
- carcinom adrenal feminizant;
- sindromul ovarelor polichistice;
- hipoglicemia.

### 7. Boli cronice:

- insuficiență renală cronică ;
- insuficiență hepatică , ciroză .

### 8. Leziuni iritative ale peretelui toracic:

- inflamații, mastite, herpes Zoster;
- traumatisme, stimulare mecanică , arsuri.

### 9. Hiperprolactinemia idiopatică

**Hiperprolactinemia patologică** poate fi consecință a unor:

a) dereglări hipotalamice funcționale induse de stres psihic, efort, hormoni sau medicamente;

b) dereglări hipotalamice mecanice: leziuni hipotalamice sau tumori hipofizare secretorii sau nesecretorii (dar care împiedică circulația sângelui în vasele porte);

c) dereglări hipotalamice induse prin stimulări nervoase periferice - stimulii nervoși pot avea punct de plecare mamar sau toracic.

**Semiologia clinică** este determinată de secreția în exces a prolactinei.

**Sindromul hiperprolactinic la femei** se exprimă prin galactoree (spontan sau abundent, uni- sau bilateral, permanent sau intermitent), uneori modificări ale sânilor.

**Sindromul gonadic**, care de obicei primează galactoreei, constă din:

- tulburări de ciclu menstrual până la amenoree;
- sterilitate secundară prin anovulație;
- involuția tractului genital ca urmare a hipoestrogenismului secundar indus.

Se poate adăuga sindromul metabolic (consecință a efectului lipolitic, hiperglicemiant și anabolic proteic al prolactinei).

**Sindromul hiperprolactinic la bărbați** asociază sindromul mamar (ginecomastie și rar galactoree) cu cel gonadic (diminuarea libidoului și tulburări sexuale, infertilitate).

**Sindromul hiperprolactinic apărut prepubertar** determină, indiferent de sex:

- anihilarea sexualizării secundare;
- regresia rapidă a caracterelor sexuale secundare, eventual dobândite pubertar;
- hipotrofia staturală în cazul etiologiei tumorale prin compresiunea esutului hipofizar activ.

În cazul etiologiei tumorale (**prolactinom**) se adaugă:

- sindromul tumoral hipofizar;
- sindromul de insuficiență parțial sau global hipofizar .

**Sindromul mamar** din hiperprolactinemie se datorează acțiunii prolactinei asupra glandei mamare și capacității acestui hormon de a iniția și menține secreția lactată .

**Sindromul gonadic** este consecință a inhibării de către prolactina în exces a pulsațiilor gonadotropilor cu insuficiență gonadică secundară .

**Date de laborator:**

- prolactina bazală : valorile prolactinei sunt crescute în normă - 0-20 ng/ml la femeie și sub 10 ng/ml la bărbat);
- testul de frenaj cu L-Dopa determină în mod normal scăderile ale prolactinei cu un maximum la 180 minute după administrarea a 500 mg L-Dopa per os.

Testul este negativ în caz de adenom prolactinic voluminos și hipersecretant:

## ANEXA I

Table 1

### Values, names and symbols of the prefixes recommended for use according to SI

Coefficient	Prefix	Symbol
10 <sup>-3</sup>	milli	m
10 <sup>-6</sup>	micro	<b>H</b>
10 <sup>-9</sup>	nano	<b>n</b>
10 <sup>-12</sup>	pico	<b>P</b>
10 <sup>-15</sup>	femto	<b>f</b>
10 <sup>-18</sup>	atto	a
10 <sup>3</sup>	kilo	<b>k</b>
10 <sup>6</sup>	mega	<b>M</b>
10 <sup>9</sup>	giga	<b>G</b>
10 <sup>12</sup>	tera	<b>T</b>
10 <sup>15</sup>	peta	<b>P</b>
10 <sup>18</sup>	exa	<b>E</b>

Table 2

### Conversion table for concentrations of main biochemical parameters (from "mg/dl" to "mmol/l")

PARAMETER	UNITS	MULTIPLY-BY	NEW(SI) UNITS
GLUCOSE	mg/dl	0.05549	mmol/l
CREATININE	mg/dl	88.4	umol/l
CHOLESTEROL	mg/dl	0.0258	mmol/l
TRIGLYCERIDE	mg/dl	0.0113	mmol/l
BILIRUBIN	mg/dl	17.1	umol/l

- Testul de stimulare cu TRH (200-400 ug TRH administrat i.v.): normal dup 30 minute valorile prolactinei cresc net; cre terea este moderat sau nul în adenomul prolactinic;
- Gonadotropii urinari i plasmatici sunt sc zu i;
- Estrogenii i complexul pregnandial (CPG) la femei i testosteronul la b rba i sunt sc zu i.

**Tratamentul** hiperprolactinemiei este individualizat în func ie de etiologie i are ca obiective:

- anihilarea factorului ce determin excesul de PRL;
  - îndep rtarea sursei tumorale;
  - normalizarea nivelului prolactinemiei serice i relansarea gonadostatalului;
  - corectarea insuficien ei uni- sau pluritrope asociate;
  - prevenirea i tratarea bolilor ce asociaz exces de prolactin .
- în cazul prolactinomului (cauza frecvent de hiperprolactinemie), tratamentul vizeaz îndep rtarea sursei de prolactin prin urm toarele mijloace:
- medicamentos (*bromcriptin* în doze mari);
  - chirurgical (hipofizectomie prin abord transfenoidal sau transfrontal);
  - radioterapie (în doze mari > 10.000 r);
  - tratament combinat.

în hiperprolactinemiile patologice de alt etiologie, obiectivul terapeutic principal este înl turarea agentului etiologic (prin evitarea stimul rii mamilonului, tratamentul unor pl gi toracice, întreruperea unor medica ii).

Punerea în repaus a celulelor secretoare se poate face cu agoni ti dopaminici (*bromcriptin* în doze medii), hormoni tiroidieni (în doze inhibitoare ale TRH).

**Bromcriptin** reprezint tratamentul de elec ie al hiperprolactinemiilor patologice, indiferent de etiologia lor, i poate fi folosit i pentru suprimarea secre iei lactate la femeile cu mastit puberal sau inhibarea lacta iei la femeile cu na tere prematur .

Ac ionând asupra receptorilor dopaminergici de pe suprafa a celulei (normale sau tumorale), *bromcriptin* inhib sinteza i secre ia prolactinei (efect antisecretor la doze de 5-10 mg/zi), iar în cazul prolactinoamelor reduce volumul tumoral, exercitând, la doze mari (10-30 mg/zi), efect citotoxic antitumoral.

Table 3

**Conversion table for concentrations of main hormonal parameters**

Hormone	Old units	Multiply-by	New(SI) units
însulin (IRI)	mU/l	7.184	pmol/l
C-peptide	ng/l	330.0	pmol/l
Glucagon	ng/l	0.2869	pmol/l
Somatostatin	ng/l	0.625	pmol/l
STH	ng/l	47.0	pmol/l
ACTH	ng/l	0.222	pmol/l
P-endorphin	ng/l	0.2899	pmol/l
Cortisol	Hg/l	2.759	nmol/l
Aldosterone	ng/l	2.774	pmol/l
Prostaglandins (A1+E1)	Rg/l	2.969	nmol/l
Prostaglandin F2a	Hg/l	2.835	nmol/l

Note: **Mol** = the number of grams of the substance, quantitatively equal to its molecular weight.

Table 4

**Conversion table for main nuclear medicine parameters**

Parameter	SI name(symbol)	Old name(symbol)	Formula
Energy dose	Gray(Gy)	Rad(rd)	1rd=10-2Gy
Activity of a radioactive substance	Becquerel(Bq)	Curie(Ci)	1Ci=37GBq

## ANEXA II

### Valorile normale ale testelor bazale i dinamice în explorarea funciei endocrine

#### Hipotalamusul

Vasopresina plasmatică - 2,5 - 8 ng/L/ 1 - 4,5 pmol/L.

Test la deshidratare cu pierdere a 3-5% din greutatea corporală : în norm densitatea urinară > 1010 - 1015; osmolaritatea urinară 400 - 800 mOsm/kg.

#### Hipofiza

STH (GH) bazal - 5-10 ng/mL (10-20mUI/L);

- teste de inhibiție prin hiperglicemie provocată : GH < 1 ng/mL (2mUI/L);  
- test de stimulare cu insulina 0,1 U/kg/corp: GH crește la >10 ng/mL (20 mUI/L).

**Prolactina** < 20 ng/mL (M<450U/L, F<600 U/L).

TSH bazal - 0,5-5,7mU/L;

TSH după stimulare cu TRH crește cu > 5mU/L;

ACTH bazal - 3-15 pmol/L; ritm circadian.

FSH fază foliculară - 1-9 U/L;

- vârf ovulator - 25-30 U/L;

- fază luteală - 1-12 U/L;

FSH fază luteală - 5-20 UI/L;

LH fază foliculară - 12 U/L;

- vârf ovulator - 25-100 U/L;

- fază luteală - 1-12 U/L

LH fază luteală - 5-20 UI/L;

GUT (gonadotropini totale) - 10-20 U oarece (activitate biologică).

#### Tiroida

ioduria (iodul anorganic urinar) peste 50 ug/1g creatinin /24h;

PBI (protein bound iodine) - iodemia proteică - 4-8 ug/dL;

tiroxina (T<sub>4</sub>) -4-11 ug/dL (70-140 nmol/L);  
triodotironina (T<sub>3</sub>) - 80-220 ng/dL (1,2 - 3 nmol/L);  
free T<sub>4</sub> - 9-22 pmol/L;  
thyroxin binding globulin (TBG) -7-17 mg/L;  
RIC (radio-iodo-captarea) - 5-10%/ 2 h;  
- 10-20%/24 h;  
anticorpi antitiroidieni (antitireoglobulina i antimicrozomiali-antipe  
roxidaz ): titru > 1/20.

### Paratiroida

calcitonina < 50 pg/mL / < 27pmol/L;  
parathormonul (PTH) < 10-65 pg/mL;  
calciul ionizat 4-4,6 mg/dL (1-1,5 mmol/L)  
total - 9-10,5 mg/dL (2,2-2,6 mmol/L)  
fosforemie - 2,5-4,5 mg%;

### Pancreasul

insulina plasmatic - 5-20 uLI/mL;  
peptida "C" plasmatic - 0,5-2 ng/mL;  
glucagonul plasmatic - 50-100 pg/mL;  
glicemia a jeun - 75-115 mg/dL;  
test de toleran la glucoza - glicemia la 2 ore;  
normal < 140 mg/dL;  
toleran anormal la glucoza:  
140-200 mg/dL;  
diabet zaharat > 200 mg/dL;  
Hemoglobina glicozilat sub 8% (HbA<sub>1c</sub>);

### Corticosuprarenala

Cortizolemia matinal (8 a.m.) - 8-24ug/dL;  
la4p.m.-2-15u.g/dL.  
In cursul testului la dexametazon: cortizol < 5 ug/dL;  
17-OHCS urinari - 2-10 mg/zi sau 4mg/lg createnin urinar /24 h;  
17-KS urinari: femei -4-15 mg/zi;  
b rba i - 7-25 mg/zi;  
DHEA- 0,2-20 ug/L;

DHEAS - 0,8-3,4 ug/dL;  
17 - a (alfa) - hidroxiprogesteron: femei - 0,3-4,2 ugL;  
b rba i - 0,5 - 2,5 ug/L;  
aldosteronul plasmatic < 8 ng/dL;  
activitatea reninic a plasmei în ortostatism 3,2 ±1,1 ng/mL/ h.

### Medulosuprarenala

- Catecolamine serice:  
• adrenalina - 30-95 pg/mL (170-520 pmol/L);  
• noradrenalina - 15-475 pg/mL (0,2-2,9 nmol/L);  
- Catecolamine urinare:  
• adrenalina < 50 ug/zi;  
• totale (adrenalina i noradrenalina) < 120 ug/zi;  
• acid vanilmandelic < 6-8mg/zi (< 35 umol/zi).

### Gonadele

- Estrogenii plasmatici:  
• femei - bazai 20-60 pg/mL (70-220pmol/L)  
vârf ovulator > 200 pg/mL (> 740 pmol/L);  
• b rba i - <50 pg/mL (< 180 pmol/L).  
- Progesteronul plasmatic:  
• femei - faza Iu eal 10-20 ng/mL (30-64 nmol/L);  
• faza folicular < 2 ng/mL (< 6 nmol/L);  
• b rba i - < 2 ng/mL (< 6 nmol/L);  
CPG (complex pregnandiol urinar) - 4-6 mg/24 h, în ziua 21 a ciclului menstrual.

### Testosteronul plasmatic

• Femei - < 1 ng/mL (< 3,5 nmol/L).  
• B rba i - 3-10 ng/mL (10-35 nmol/L) prepubertar - 0,05-0,2 ng/mL (0,2-0,7 nmol/L)

14. New Logic Marketing - Endocrinology Links  
<http://www.newlogicmarketing.com/endocrinology.htm>
15. Penn State Endocrinology Links  
<http://www.hmc.psu.edu/endocrinology/links/>
16. Sicklehut Endocrinology Links  
<http://www.sicklehut.com/endocrinology/index.asp>
17. The Society for Endocrinology  
<http://www.endocrinology.org/>
18. The Society for Endocrinology - Links to other sites  
<http://www.endocrinology.org/SFE/gateway.htm>
19. Web site for Endocrinology.  
<http://endo.endojournals.org/>
20. Yahoo  
<http://www.yahoo.com/>

## CUPRINS

<i>Prelegerea 1</i> .....	5
Introducere în endocrinologie ( <i>prof. Z. Anestiadi</i> )	
<i>Prelegerea 2</i> .....	15
Hipofiza. Afec iunile hipofizare: acromegalia i gigantismul ( <i>prof. Z. Anestiadi, conf. V. Rusnac</i> )	
<i>Prelegerea 3</i> .....	28
Afec iunile hipofizare. Nanismul hipofizar ( <i>conf. L. Zota</i> )	
<i>Prelegerea 4</i> .....	47
Tumorile hipofizare ( <i>conf. Gh. Caradja</i> )	
<i>Prelegerea 5</i> .....	72
Boala I enko-Cushing ( <i>conf. Gh. Caradja</i> )	
<i>Prelegerea 6</i> .....	78
Afec iunile tiroidiene (I) ( <i>conf L. Alexeev</i> )	
<i>Prelegerea 7</i> .....	97
Tiroida. Afec iunile tiroidiene (II) ( <i>conf. L. Alexeev</i> )	
<i>Prelegerea 8</i> .....	108
Paratiroidele ( <i>conf. L. Zota</i> )	
<i>Prelegerea 9</i> .....	121
Suprarenalele (I) ( <i>conf Gh. Caradja</i> )	
<i>Prelegerea 10</i> .....	144
Hiposecre ia suprarenal (II) ( <i>conf. Gh. Caradja</i> )	
<i>Prelegerea 11</i> .....	156
Diabetul zaharat (I) ( <i>prof Z. Anestiadi</i> )	
<i>Prelegerea 12</i> .....	181
Diabetul zaharat (II) ( <i>prof. Z. Anestiadi</i> )	
<i>Prelegerea 13</i> .....	212
Diabetul zaharat (III) ( <i>conf. L. Vudu</i> )	



<b>Prelegerea 14.....</b>	<b>228</b>
<b>Diabetul zahart (IV) (conf. L. Zota)</b>	
<b>Prelegerea 15.....</b>	<b>249</b>
<b>Complica iile metabolice acute ale diabetului zaharat</b>	
<i>(conf. L. Zota)</i>	
<b>Prelegerea 16.....</b>	<b>268</b>
<b>Gonadele (conf. L. Alexeev)</b>	
<b>Prelegerea 17.....</b>	<b>298</b>
<b>Obezitatea (conf. Gh. Caradja)</b>	
<b>Prelegerea 18.....</b>	<b>308</b>
<b>Neoplaziile endocrine multiple (conf. Gh. Caradja)</b>	
<b>Prelegerea 19.....</b>	<b>313</b>
<b>Sindromul X metabolic</b>	
<i>(prof. Z. Anestiadi, conf. L. Zota, dr. t. med. V. Anestiadi)</i>	
<b>Prelegerea 20.....</b>	<b>319</b>
<b>Riscurile obezit ii. Complica ii. Asocia ii morbide</b>	
<i>(prof. Z. Anestiadi, conf. L. Zota, dr. t. med. V. Anestiadi,</i>	
<i>dr. Z. Alexa, dr. L. Darciuc, dr. V. Harbuz, dr. L. Marcoci)</i>	
<b>Prelegerea 21.....</b>	<b>329</b>
<b>Hiperprolactinemia</b>	
<i>(prof. Z. Anestiadi, conf. L. Zota,</i>	
<i>conf. V. Rusnac, dr. t. med. T. Tudose)</i>	
<b>Anexa I.....</b>	<b>333</b>
<b>Anexa II.....</b>	<b>335</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>338</b>
<b>Adrese Internet.....</b>	<b>341</b>

**23. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. Williams textbook of endocrinology.** 10th ed. New York (NY): Wilson Churchill LivingStone; 2002, 1500 P. (ISBN 0721691846)

**24. Lavin N. Manual of endocrinology and metabolism.** 2nd ed. Boston/New York (NY): Little, Brown and Company; 1994. (ISBN 0721691846) (Lavin N. Endocrinology. Translated by V.Kandror.

Moscow: Praktika; 1999, 1128 P., ISBN 5-89816-018-3) (In Russian)

**25. Mazzaferrri EL. Textbook of endocrinology.** 3rd ed. New York (NY): Medical Examination Publishing Company; 1985, 840 P. (ISBN 0-87488-514-0)

**26. Potemkin VV. Endocrinology** (Translated from Russian by Arthur Aksenov). Moscow: Mir Publishers; 1981, 332 P.

**27. Potemkin VV. Endocrinology.** 2nd ed. Moscow: Meditsina; 1986, 430 P. (In Russian)

**28. Starkova NT. Textbook of clinical endocrinology.** Sankt Petersburg: Piter-Press; 1996, 540 P. (ISBN 5-88782-154-X) (In Russian)

**29. Williams RH. Textbook of endocrinology.** 4th ed. Philadelphia (PA): W.B.Saunders Company; 1968. (Williams RH. Traité d'endocrinologie. Translated by Jean Gontier. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1972, 1348 P., Editor's No. 9091) (In French)

**30. Zbranca E, Mogoş V, Galeşanu C, Vulpoi C. Endocrinologie clinică.** Vaslui: Editura Cutia Pandorei; 1997, 240 P. (ISBN 973-98152-4-3) (In Romanian)

*Note: References were given according mainly to the "Vancouver style" , recommended by the International Committee of Medical Journal Editors (<http://www.icmje.org/>).*

## ADRESE INTERNET

### *Internet WWWLinks*

1. American Association of Clinical Endocrinologists  
<http://www.aace.com/>
2. Bart's Department of Endocrinology - Links  
<http://www.mds.qmw.ac.uk/endocrinology/links.htm>
3. Doctor's Guide- Global Edition  
<http://www.docguide.com/>
4. DR. ROSE'S PERIPHERAL BRAIN  
<http://faculty.washington.edu/momus/PB/tableofc.htm>
5. Editura Teora  
<http://www.teora.ro/>
6. ENDOCRINE SYSTEM  
<http://www.univ-st-etienne.fr/lbti/Mednucl/AtlasEnd/aindex.htm>
7. ENDOCRINOLOGY LINKS  
<http://www.il-st-acad-sci.org/health/endolink.html>
8. Endocrinology Links  
<http://www.fpnotebook.com/END79.htm>
9. Google  
<http://www.google.com/>
10. Hardin MD : Endocrine System, Endocrinology & Hormones  
<http://www.lib.uiowa.edu/hardin/md/endocrin.html>
11. Harrison's Online: Home  
<http://harrisons.accessmedicine.com/>
12. IDF - International Diabetes Federation  
<http://www.idf.org/home/>
13. Links to Endocrinology Resources.  
<http://www.geocities.com/medcin/endocrn.html>