

30. Fiziopatologia glandelor endocrine

Prof. univ. V. Lutan

30.1. Fiziopatologia hipofizei

30.1.1. Hipo- și hipersecreția hormonului somatotrop

30.1.2. Hipo- și hipersecreția hormonului adrenocorticotrop

30.1.3. Hipo- și hipersecreția hormonului tireotrop

30.1.4. Hipo- și hipersecreția hormonului gonadotropi

30.2. Fiziopatologia suprarenalelor

30.2.1. Hipo- și hipersecreția glucocorticosteroizilor

30.2.2. Hipo- și hipersecreția mineralocorticosteroizilor

30.2.3. Hipo- și hipersecreția androcorticosteroizilor

30.3. Fiziopatologia tiroidei

30.3.1. Hiposecreția hormonilor tiroidieni

30.3.2. Hipersecreția hormonilor tiroidieni

30.4. Fiziopatologia paratiroidelor

30.4.1. Hiposecreția parathormonului

30.4.2. Hipersecreția parathormonului

30.5. Fiziopatologia gonadelor

30.5.1. Hiposecreția estrogenelor

30.5.2. Hipersecreția estrogenelor

30.5.3. Hiposecreția progesteronului

30.6. Fiziopatologia pancreasului endocrin

30.6.1. Insuficiența insulinică

30.6.2. Insulinorezistența

30.1. Fiziopatologia hipofizei

30.1.1. Hipo- și hipersecreția hormonului somatotrop

Hormonul somatotrop (growth hormone, GH, "hormonul creșterii", somatotropina) este un hormon de natură proteică, secretat de către celulele acidofile ale adenohipofizei. Grație structurii proteice, GH posedă specificitate de specie, din care cauză hormonul extras din hipofiza animalelor nu este eficient pentru terapia substituitivă a insuficienței hormonale

la om. Doar somatotropina umană sau cea obținută prin ingineria genică posedă un efect terapeutic la om. Astfel, până în anul 1985, terapia insuficienței GH se efectua cu extract din hipofiza umană. Ulterior, a devenit accesibilă somatotropina derivată din ADN recombinant, sursă limitată doar de prețul înalt al preparatului. Terapia substitutivă cu GH începută la copii este continuată până la definitivarea creșterii sau de comun acord între medic și familie, în momentul în care copilul a atins indici satisfăcători antropometrici (statura).

Reglarea secreției GH se efectuează prin multiple căi de către nerotransmițători, care, la rândul lor, modulează secreția hipotalamică a somatoliberinei (GH-releasing hormone, GHRH) și somatostatinei (SS).

După separarea și clonarea receptorilor pentru GHRH și somatostatina a fost studiată în detaliu fiziopatologia neuroreglării secreției GH. A fost stabilit că GHRH se leagă de receptorii specifici de pe membrana somatotropilor hipofizari și stimulează secreția GH prin mecanisme intracelulare cAMP și Ca^{2+} – dependente.

Somatostatina se leagă de o familie de receptori specifici (SS-receptori, SS-R) de pe membrana somatotropilor hipofizari, inhibă adenilataciclaza cu reducerea influxului de calciu și secreției (dar nu și sintezei) GH. SS-R sunt expresați nu numai în celulele somatotrope pituitare, dar și în celulele hipotalamice, unde aceștea modulează secreția SS și GHRH. Astfel, infuzia somatostatinei bărbatilor tineri micșorează amplitudinea și frecvența paternului secretor al GH, ceea ce demonstrează că somatostatina inhibă nu numai secreția GH, dar și cea a GHRH.

Transportul somatoliberinei și al somatostatinei din nucleele neurosecretoare ale hipotalamusului spre hipofiză se efectuează prin sistemul portal hipofizar, capilarele căruia înconjoară celulele acidofile adenohipofizare, iar transportul GH spre structurile-țintă periferice se efectuează prin circulația sanguină sistemică.

Secreția GH este pulsatilă, predominant în orele nocturne, din care cauză concentrația hormonului în sânge ziua este joasă. Metodele contemporane ultrasensibile de dozare (imunofluorimetrice și chemiluminescente) cu performanța de 0.013 $\mu\text{g/litru}$ au descoperit un nivel bazal inferior de secreție a GH (cca 0.020–0.05 $\mu\text{g/litru}$) și caracterul pulsatil al secreției dependent de sex. Diapazonul secreției GH în timpul zilei la adulți și copii variază în limitele de 125–250 ori. Din aceste motive, pentru depistarea insuficienței de GH se utilizează stimularea artificială (test de provocare) a secreției hormonale. Primul test provocator propus a fost hipoglicemia insulinică (toleranța insulinică). Cu ajutorul acestui test poate fi estimată concomitent și funcția secretorie a axei ACTH – adrenale. Din alți stimuli farmacologici fac parte L-DOPA, arginina, glucagonul, propranololul, clonidina. Un procedeu suplimentar pentru diferențierea insuficienței GH genuine și a retardării constituționale a creșterii și pubertății constă în sensibilizarea organismului (*priming*) cu steroizi prin administrarea timp de câteva zile înainte, de testul de provocare a estrogenelor sau androgenelor. La copii sănătoși în perioada pubertății are loc o creștere considerabilă a amplitudinii secreției GH provocată direct de creșterea concentrației steroizilor sexuali.

Actualmente, investigațiile neuroendocrinologice operează cu metode de identificare, dozare și cuantificare a amplitudinii, duratei și ariei pulsului secreției GH. Profilul concentrației GH în sânge timp de 24 ore se caracterizează prin unde pulsatile scurte și regulate. La creșterea secreției endogene de GHRH are loc secreția explozivă a GH. Investigația probelor

de sânge, fiecare 30 secunde în somn, la oamenii tineri a stabilit o strânsă corelație a paternului secretor episodic a GH cu începutul somnului cu unde lente (*slow-wave – stages III and IV*). De menționat că la persoanele cu dereglări renale și hepatice a fost depistată prelungirea perioadei de înjumătățire a GH în sânge, iar în obezitate – scurtarea acesteia.

Steroidii sexuali (estradiolul și testosteronul) amplifică secreția pulsatilă a GH și redesc regularitatea secreției în perioada prepubertală. Pierderea regularității secreției GH este evidentă în acromegalie, în tumorile secretoare de ACTH.

Secreția GH variază pe parcursul vieții individului. În primele ore postnatale secreția GH este explozivă și depășește secreția calculată la unitate de suprafață la adulți. Paternul de hipersecreție neonatală este tipic și pentru stările de GH-rezistență (inaniție, afecțiuni cronice hepatice și renale, diabetul zaharat tipul I, insuficiență cardiacă congestivă).

În decada precedentă pubertației, secreția pulsatilă a GH timp de 24 ore este stabilă (200 – 600 $\mu\text{g}/\text{zi}$) și aproximativ egală cu cea la postpubertanții tineri. O dată cu începutul manifestărilor biochimice și clinice ale creșterii secreției steroidilor sexuali la băieții și fetițele pubertante, are loc o creștere de 1,5-3 ori a secreției GH. Nivelul maxim se înregistrează în perioada tardivă a pubertației – 1-1,8 mg / 24 ore.

La adulți, secreția de GH scade până la 25-50% din secreția postpubertală și constituie 15-100 μg pe zi. Cel mai jos nivel se înregistrează la bătrâni și obezi, în hipotiroidism și diabet tip II. Declinul secreției de GH paralel cu vârsta constituie cca 14% pe decadă, iar studiile recente atestă că la unii subiecți bătrâni secreția de GH poate fi sistată completamente. Îmbătrânirea normală este asociată de modificări în compoziția corpului similare cu cele care însoțesc deficiența de GH: reducerea masei oaselor, osteoporoza, reducerea funcțiilor cardiace și renale. Declinul secreției GH și modificările morfo-fiziologice la bătrâni sunt întrunite într-un complex numit *somatopauză*. Mecanismul declinului progresiv al funcției axei hipotalamo-somatotrope la bătrânii sănătoși nu este cunoscut, însă similaritatea modificărilor în organism, în caz de insuficiență somatotropică, cu cele senile conduce la concluzia că îmbătrânirea este în relație cu deficiența de GH.

Efectele biologice ale GH. Spre deosebire de alți hormoni hipofizari din grupul tropinelor (tirocortropina, corticotropina, gonadotropinele), care acționează prin intermediul glandelor endocrine periferice, acțiunea GH asupra celulelor-țintă periferice se efectuează în mod direct, fără intermediul glandei endocrine periferice. Se consideră că efectele GH de stimulare a creșterii se traduc prin stimularea de acesta a sintezei în ficat și în alte țesuturi periferice a unor substanțe specifice asemănătoare cu insulina și denumite somatomedine sau IGF (*insuline-like growth factor*). IGF este o peptidă GH-dependentă, care mediază majoritatea acțiunilor metabolice și mitogene ale GH. Din celulele-țintă periferice receptive la acțiunea GH fac parte celulele dotate cu receptori specifici pentru acest hormon – în special hondroblaștii și osteoblaștii.

Acțiunea periferică a GH se manifestă prin efectele metabolice și efectele organogenetice.

Acțiunile metabolice ale GH sunt diverse și bivalente. Acțiunea anabolică asupra metabolismului proteic se manifestă prin stimularea transportului aminoacizilor din sânge în celule, prin stimularea sintezei proteinelor din aminoacizi. Efectul catabolic al GH asigură substratul material și energetic pentru sinteza proteinelor și constă în stimularea glicogenolizei cu hiperglicemie (efect antiinsulinic, diabetogen), stimularea lipolizei cu hiperlipidemie de transport, stimularea cetogenezei cu hiperketonemie.

Din efectele organogenetice fac parte hondrogeneza, osteogeneza, miogeneza și viscerogeneza.

Bolile primare ale hipotalamusului și hipofizei (de ex., tumorile în aceste regiuni) generează secreția excesivă sau deficiența de GH și efectele periferice ale GH sau ale insulin-like growth factor-I (IGF-I) asupra structurilor-țintă.

Hiposecreția hormonului somatotrop

Etiologia. Hiposecreția hormonului somatotrop are în calitate de factori etiologici diferite procese patologice la nivel hipotalamic și hipofizar: dereglări ale licvorodinamicii cu hidrocefalie, neuroinfecții, intoxicații, traumatisme, procese tumorale, intervenții chirurgicale sau radioterapia regiunii hipotalamo-hipofizare. De menționat că GH este primul hormon adenohipofizar, secreția căruia este dereglată în ictusul cerebral. Studiile clinice cu utilizarea metodelor ultrasensibile au demonstrat că obezitatea viscerală, vârsta și alte stări pot fi atribuite scăderii secreției de GH.

Manifestările clinice și biochimice (metabolice și organogenetice) ale insuficienței secreției GH sunt specifice pentru vârsta la care s-a instalat insuficiența.

Deficiența GH la adulți și abolirea activităților metabolice și organogenetice ale GH se traduc prin creșterea masei țesutului adipos, în special distribuită în regiunea trunchiului (abolirea funcției lipolitice), prin hipoglicemie din cauza pierderii funcției glicogenolitice, intoleranța glucozei și rezistența la insulină (GH stimulează utilizarea glucozei de către celule), modificarea lipidogramei (insuficiența acizilor grași neesterificați din cauza abolirii funcției de mobilizare a lipidelor din depozite), resorbția și atrofierea oaselor – osteopenia (abolirea funcției osteogenetice), hipotrofia organelor interne (abolirea funcției de viscerogeneza), hipotrofia țesutului conjunctiv, alterarea structurii și funcției cardiace, reducerea masei musculare și performanței fizice (abolirea funcției miogenetice și viscerogenetice) și rezultat în reducerea calității vieții.

Concomitent cu diversele manifestări metabolice, lipsesc simptomele patognomonice pentru deficiența de GH, unicul test specific fiind estimarea secreției hormonului. Timp de mulți ani, toleranța la insulină (*insuline tolerance test, ITT*) a fost standardul de aur în diagnosticul deficienței de GH. În prezent, din numărul testelor de provocare existente (glucagon,

arginină, ITT și hipoglicemia indusă de tolbutamidă), testul cu glucagon este considerat cel mai bun.

Insuficiența GH *la copii*, concomitent cu dereglările metabolice specifice pentru insuficiența GH, se manifestă pronunțat prin dereglarea hondroosteogenezei cu retardarea creșterii – *nanismul hipofizar* (microsomia hipofizară).

Hipersecreția GH la adulți este mai frecventă în relație cu adenomul hipofizar din celulele cozinofile secretoare de somatotropină și se manifestă prin dereglări metabolice și morfogenetice.

Din dereglările metabolice mediate de excesul de somatotropină fac parte intensificarea sintezei proteice prin stimularea încorporării sulfatilor în proteoglicanele cartilajelor și oaselor și a timidinei în ADN, intensificarea sintezei ARN și a proteinelor simple. Concomitent, are loc inhibiția proteolizei și instalarea bilanțului pozitiv de azot.

Metabolismul glucidic se caracterizează prin intensificarea secreției de glucagon și insulină, paralel cu stimularea insulinazei hepatice, cu stimularea glicogenolizei, concomitent cu frânarea utilizării periferice a glucozei, cu hiperglicemie, glucozurie. Somatotropina posedă și o acțiune permisivă pentru insulină și pentru glucocorticoizi. Din această cauză, dozele mici de GH contribuie la anabolism, iar dozele mari – la catabolism. În rezultat, dereglările metabolismului glucidic constituie tabloul diabetului insulinoresistent.

Metabolismul lipidic se caracterizează prin intensificarea lipolizei și hiperlipidemie de transport cu acizi grași neesterificați.

Acțiunea excesivă morfogenetică a GH se manifestă la adulți prin acromegalie – creșterea somatică deformantă a scheletului extremităților, care și-au mai păstrat la această vârstă potențialul de creștere (falangele degetelor, scheletul facial) și prin splanhnomegalie – creșterea în dimensiuni a organelor interne.

Hipersecreția somatotropinei *la copii* se traduce prin gigantism – creștere somatică excesivă, dar proporțională, în asociație cu manifestările metabolice specifice pentru GH.

30.1.2. Hipo- și hipersecreția hormonului adrenocorticotrop

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) este un polipeptid (39 radicali de aminoacizi) secretat de celulele bazofile ale adenohipofizei. Acțiunea principală a ACTH constă în stimularea sintezei și secreției glucocorticoizilor suprarenalieini și activarea proliferativă a stratului fasciculat și reticulat al cortexului adrenal.

Sinteza și secreția ACTH este sub controlul direct al corticoliberinei (CRF - *corticotropin releasing factor*) secretat de către nucleele neurosecretoare ale hipotalamusului (în special hipotalamusul bazal, eminența mediană) și sub retrocontrolul (*feed-back*) negativ al ACTH hipofizar și hidrocortizonului suprarenalian. O dată cu acțiunea corticotropă, ACTH posedă și o acțiune directă somatotopă – contribuie la mobilizarea lipidelor din depozite și la oxidarea acestora, intensifică cetoogeneza, contribuie la glicogenoliza în ficat și depozitarea glicogenului în mușchi și la încorporarea intracelulară a aminoacizilor. ACTH mai intensifică și degradarea steroizilor în ficat și stimulează melanoforii, contribuind la pigmentarea pielii.

Insuficiența ACTH conduce la hipoplazia corticosuprarenalelor și insuficiența secretorie secundară a glucocorticoizilor.

Hipersecreția de ACTH conduce la hiperplazia corticosuprarenalelor și hipersecreția secundară a glucocorticoizilor. Alte manifestări ale hipersecreției de ACTH sunt în relație cu efectele metabolice mediate direct de ACTH (acțiune extraadrenală) – activizarea tirozinazei melanocitelor și intensificarea sintezei melaninei cu hiperpigmentația pielii, lipoliză, hiperlipidemie cu acizi grași neesterificați. Efectele ACTH mediate prin hipersecreția de glucocorticoizi (acțiune transadrenaliană) constau în inhibiția lipolizei, activizarea gluconogenezei și lipogenezei.

30.1.3. Hipo- și hipersecreția hormonului tireostimulant

Hormonul tireostimulant (TSH, tireotropina) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile ale adenohipofizei. Secreția TSH este controlată în mod direct de către tireoliberina secretată de celulele neurosecretoare ale hipotalamusului și prin *feed-back* negativ de către concentrația plasmatică a hormonilor tiroidieni.

În mod direct secreția TSH este stimulată, sau inhibată de frig și căldură, de diferite tipuri de stres. TSH conduce la proliferarea celulelor foliculare ale glandei tiroide, intensifică perfuzia sanguină a glandei, sporește consumul oxigenului și glucozei, stimulează captarea iodului circulant de către tiroidă, transformarea iodului molecular în iod atomic și asocierea iodului la tirozină, sporește biosinteza hormonilor tiroidieni, proteoliza tireoglobulinei și consecutiv secreția tiroxinei și triiodtironinei.

Hipersecreția TSH este o consecință a adenomului bazofil hipofizar. TSH provoacă hiperplazia și stimularea funcției tiroidei (hipertiroidismul secundar). De menționat că hipersecreția primară a tiroidei, cauzată de procese patologice localizate în tiroidă – de ex., tumoare – este asociată cu hiposecreția TSH.

Hiposecreția TSH conduce la insuficiența secundară a tiroidei. (De menționat că insuficiența primară a tiroidei, cauzată de procese patologice localizate în tiroidă, este asociată cu hipersecreția TSH).

30.1.4. Hipo- și hipersecreția hormonilor gonadotropi

Hormonul foliculostimulant (FSH), secretat de celulele bazofile adenohipofizare, este o glicoproteină cu masa moleculară de cca 30.000. La femei stimulează maturarea foliculilor Graaf, iar la bărbați - spermatogeneza.

Hiposecreția FSH la femei este asociată cu lipsa creșterii și maturizării foliculilor primordiali în ovare și consecutiv conduce la infertilitate. Administrarea FSH exogen conduce la maturizarea unui număr mare de foliculi ovarieni (hiperstimularea ovariană).

Hiposecreția FSH la bărbați conduce la inhibiția spermatogenezei și consecutiv la oligozoospermie cu sterilitate.

Hormonul luteinizant (LH) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile adenohipofizare. La femei LH stimulează secreția estrogenelor, produce ruperea foliculului Graaf matur (ovulația) și transformarea luteinică a foliculului după ovulație. La bărbați LH stimulează secreția androgenelor de către celulele interstițiale Leydig și mai este denumit hormon stimulant al celulelor interstițiale (ICSH).

Hiposecreția LH la femei are efecte specifice, în funcție de faza ciclului menstrual. Astfel, hiposecreția bazală a LH conduce la hipocstrogenie, iar lipsa secreției eruptive de LH la mijlocul ciclului menstrual face imposibilă ovulația foliculului matur și, de asemenea, sterilitatea.

Hiposecreția LH la bărbați are drept consecință hiposecreția testosteronului - hipoandrogenie cu toate consecințele specifice.

Hormonul lactotrop (LTH, hormonul lactogen, prolactina) este secretat de celulele eozinofile adenohipofizare și prezintă o polipeptidă constituită din 198 aminoacizi. LTH menține secreția progesteronului de către corpul galben gestațional. LTH influențează activitatea lactogenă a glandei mamare, preparată în prealabil pentru lactație de către estrogene. Funcția LTH la bărbați nu este cunoscută cu certitudine. Se presupune rolul hormonului în creșterea prostatei.

Hipersecreția LTH (hiperprolactinemia) este o consecință a adenomului hipofizar și se manifestă la femei prin lactoree, amenoree și sterilitate, iar la bărbați mai evident prin hipoandrogenie, inhibiția spermatogenezei, ginecomastie.

30.2. Fiziopatologia suprarenalelor

Glandele suprarenale sunt alcătuite din două părți – corticală și medulară. Partea corticală este constituită din trei zone distincte: glomerulară, fasciculată și reticulată, care secretă trei grupe de hormoni – mineralocorticoizi, glucocorticoizi și steroizii sexuali.

Celulele zonei glomerulare conțin enzime, care catalizează biosinteza mineralocorticoizilor (principalul hormon mineralocorticoid este aldosteronul) – 3-beta-dehidrogenaza, 11-hidroxi-laza și 18-oxigenaza. Celulele zonei fasciculate conțin aceeași garnitură de enzime, însă 18-oxigenaza este înlocuită cu 17-hidroxi-laza, care participă la sinteza glucocorticoizilor, principalul fiind cortizolul. Celulele zonei reticulate sintetizează hormoni sexuali – androgene, estrogene și progestine.

Biosinteza hormonilor corticosuprarenalelor (CSR) este controlată de adenohipofiză prin ACTH. ACTH controlează sinteza glucocorticoizilor, a hormonilor sexuali și parțial secreția bazală (cca 30%) a mineralocorticosteroidilor. Materialul inițial pentru biosinteza hormonilor CSR este colesterolul prin transformarea succesivă a acestuia în pregnenolon, progesteron și ulterior în corticosteroizi. Molecula corticosteroizilor este reprezentată de structura ciclopentan-perhidrofenantrenului. Din grupul corticosteroizilor fac parte: dezoxicorticosteronul, corticosteronul, dehidrocorticosteronul, cortizonul, hidrocortizonul, aldosteronul. Sinteza corticosteroizilor este catalizată de 11-beta-, 17-alfa- și 21- hidroxi-lază.

ACTH activează fosforilaza (transformă glicogenul în glucozo-6-fosfat), regnerează NADPH, participă la formarea componentei intermediare pentru sinteza corticosteroizilor.

În sânge, hormonii CSR apar legați de proteina transportoare – transcortina și numai o parte mică există în formă liberă. Metabolizarea hormonilor CSR are loc în ficat prin sulfo- și glucuronconjugare și prin hidrogenizare, metaboliții fiind ulterior eliminați cu urina sau bila.

Mineralocorticoizii sunt reprezentați predominant de aldosteron. Aldosteronul secretat în sânge este legat de o alfa-2-globulină și transportat spre rinichi, unde influențează reabsorbția sodiului în tubii contorți distali. Concomitent cu ionii de sodiu sunt reabsorbiți și ionii de clor și bicarbonat și este amplificată secreția ionilor de potasiu și hidrogen. Acest efect se manifestă și în glandele salivare, și în cele gastrice. Efectul mineralocorticosteroidilor indirect se traduce și prin creșterea tonusului arteriolelor cu efect hipertensiv. Degradarea excesului de aldosteron se efectuează de către ficat prin conjugare cu formarea de compuși glucuronici.

Glucocorticoizii (GC) sunt sintetizați în zonele fasciculată/reticulară a cortexului adrenal și eliberați în circulație ca răspuns la un șir mare de stimuli stresanți (inaniția, durerea, intervenții chirurgicale, emoții, temperaturi extreme, leziuni celulare). Eliberarea este orchestrată de axa hipotalamico-pituitară-adrenală (HPA), unde CRH acționează asupra hipofizei, cauzând eliberarea de ACTH, iar ACTH ulterior stimulează glanda adrenală în eliberarea de glucocorticoizi.

Glucocorticoizii au funcții vitale, fără de care organismul nu poate supraviețui.

Glucocorticoizii (la om principalul este cortizolul, secreția zilnică a căruia constituie cca 12 mg; cortizonul ocupă doar 15% din secreția totală), controlează metabolismul glucidic, proteic și lipidic: contribuie la absorbția glucidelor în intestin, stimulează glicogenogeneza în ficat, rinichi și mușchii scheletului, inhibă utilizarea periferică a glucozei, provocând hiperglicemie, intensifică lipoliza și cetogeneza, dar concomitent contribuie la depozitarea grăsimilor în regiunile selective ale stratului adipos subcutan, stimulează sinteza proteinelor

în ficat și concomitent intensifică proteoliza, provocând citoliza și atrofia (involuția) timusului, țesutului limfoid și conjunctiv cu limfocitopenie, eozinopenie, imunosupresie și efect antiinflamator, modulează *turnover*-ul oaselor cu osteopenie (osteoporoză). Un efect proeminent al glucocorticoizilor este neoglucoogeneza – sinteza glucozei din aminoacizi. Datorită stimulării sintezei catecolaminelor și efectului permisiv pentru catecolamine, glucocorticoizii exercită un efect cardiotrop pozitiv și participă la menținerea presiunii arteriale.

Glucocorticoizii posedă un șir de efecte, care se manifestă în condiții de stres sau la acțiune îndelungată:

1) efectul antiinflamator tradus prin acțiunea stabilizantă asupra membranelor citoplasmice și a organitelor celulare (în special, a lizozomilor), inhibiția eliberării histaminei, serotoninei, inhibiția sintezei prostaglandinelor și kininelor, inhibiția adeziunii celulare și sistemului complementului, inhibiția emigrării leucocitelor în focarul inflamator;

2) efectul antialergic și imunosupresiv mizează pe efectul antiinflamator și involuția țesutului limfoid și a timusului, pe limfocitoliză și limfocitopenie;

3) efectul antiproliferativ asupra fibroblaștilor, antifibrogenetic (inhibă sinteza colagenului) și antiregenerativ, care poate reține reparația defectelor tisulare;

4) efectele peptice – stimularea secreției pepsinei și acidului clorhidric, care, concomitent cu suprimarea altor efecte gastroprotective (inhibiția regenerării mucoasei, poate contribui la ulcerogeneză.

Importanța GC în reglarea metabolismului se evidențiază în "sindromul metabolic" provocat, cel puțin parțial, de hipersensitivitatea la cortizol. Sindromul include o colecție de dereglări metabolice – obezitatea și hiperlipidemia, hiperinsulinemia, rezistența insulinică și hipertensiunea arterială. Apoptoza celulelor imune, de asemenea, este un proces reglat de GC. Există și efectul GC asupra SNC, care este puțin elucidat. GC au efect profund asupra dezvoltării fetale, în special vizează maturarea plămânilor fetali și în parturiție.

Zona reticulată sintetizează, secretă hormoni androgeni (dehidroepiandrosteronul), cantități vestigiale de estrogene și progestine. Hormonii androgeni influențează dezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare la bărbați, posedă un efect anabolizant – stimulează sinteza proteinelor în mușchi.

Activitățile biologice ale glucocorticosteroizilor se evidențiază cert în diferite perioade de dezvoltare ontogenetică și în diferite stări fiziologice. În aceste condiții capătă o manifestare completă și efectele insuficienței sau excesului de glucocorticoizi.

Rolul suprarenalelor în ontogeneza antenatală

La primate și la om în ultimele $\frac{2}{3}$ de gestație, glanda adrenală este disproporțional de mare și demonstrează o creștere și activitate steroidogenică extraordinară într-o zonă specializată denumită *zona fetală*. După naștere, zona fetală involuționează rapid chiar și în prezența corticotropinei, care este reglatorul fiziologic al secreției steroizilor de către cortexul fetal. Probabil, zona fetală este reglată nu de corticotropina hipofizară, ci de corticotropina placentară și autoreglată de unii factori de creștere secretați, local de suprarenalele fetale.

În perioada antenatală importanța vitală a hormonilor steroizi produși de cortexul adrenal fetal, constă în reglarea homeostaziei hormonale intrauterine, pe maturarea sistemelor de organe ale fătului și pregătirea acestora pentru viața postnatală, în inițierea parturii, producția de gluco- și mineralocorticoizi, ce asigură autonomia fătului după separarea de placenta.

Monitorizarea gestației. Se cunoaște antagonismul fiziologic al estrogenelor și progesteronului în acțiunea asupra uterului. Astfel, progesteronul secretat inițial de corpul galben gestațional, iar ulterior de către placenta, menține gestația prin susținerea "calmului, liniștii" uterului. Estrogenele, din contra, stimulează procesele necesare pentru parturiție, de ex., formarea joncțiunilor miometriale, dilatarea canalului cervical, stimulează contracțiile uterine. Astfel, gestația este asigurată de concentrația mare de progesterone și minimă de estrogeni, iar parturiția – de micșorarea concentrației progesteronului la finele gestației, paralel cu stimularea secreției și creșterea concentrației de estrogeni în uter. Deoarece sinteza estrogenelor placentare necesare pentru parturiție este asigurată în concurență cu suprarenalele fetale, devine clar rolul decisiv al suprarenalelor fetale în procesul de parturiție.

La mijlocul gestației, zona fetală ocupă 80–90% din volumul cortical total și produce 100–200 mg de steroid androgenic C19 (dehidroepiandrosteron sulfat), care cantitativ este principalul steroid al cortexului adrenal fetal. (Cortexul fetal produce și cortizol, care promovează maturarea sistemelor de organe la făt, inclusiv plămânii, tiroida, intestinul). Steroidul C19 este sursa de sinteză în placenta a estrogenelor. S-a dovedit însă că steroidul C19 este sintetizat în exclusivitate de zona fetală suprarenaliană (placenta nu poate sintetiza steroidul C19 din pregnenolon sau din progesteron din cauza absenței enzimei, însă poate sintetiza estrogeni din steroidul C19). În al treilea trimestru de gestație, cortexul adrenal fetal expune un nivel înalt de enzimă P450c17 și produce cantități mari de steroizi. Combinația a două căi biosintetice în aceste două organe – cortexul adrenal, care sintetizează steroidul C19, și placenta, ce sintetizează estrogeni din steroidul C19 – se completează reciproc și formează un sistem integral de sinteză a estrogenelor. Or, rolul cortexului fetal este de a asigura placenta cu substratul C19 pentru sinteza de estrogeni, formând sistemul unic fetal-placentar.

Sincronizarea maturării fătului și inițierii parturii este crucială pentru supraviețuirea postnatală a pruncului. S-a demonstrat că creșterea

activității axei fetale hipotalamus-hipofiză-adrenale nu numai dă start (*trigger*) inițierii parturii, dar și concomitent stimulează maturarea organelor fetale pentru viața extrauterină. La om, creșterea secreției cortizolului din adrenale fetale în săptămâna finală a gestației inițiază cascada de procese culminată de nașterea neonatului.

Cortizolul stimulează procesele asociate de pregătirea pentru viața extrauterină a fătului – producția surfactantului de plămâni fetală, activarea enzimelor în intestin, rinichi, pancreas, tiroidă și creier, depozitarea glicogenului în ficat. Astfel, supraviețuirea postnatală depinde de maturarea suficientă a organelor, permițând nou-născutului viața extrauterină și independentă de placentă.

Inițierea parturii. Spre finele gestației, în perioada de timp, în care cortexul adrenal fetal sporește sinteza de steroizi C19, placentă va sintetiza în abundență estrogene. Concomitent, involuția corpului galben conduce la diminuarea sintezei de progesteron. Creșterea concentrației estrogenilor, paralel cu micșorarea concentrației progesteronului la finele gestației, este indispensabilă pentru determinarea momentului parturii la majoritatea speciilor biologice.

Se consideră că CRH (*corticotropine releasing hormone*, corticoliberina) servește în calitate de “casiomic”, care participă la determinarea duratei gestației și momentului parturii, iar prin efectele sale directe și cele mediate de cortizol participă la însuși procesul de delivrare. Pe lângă hipotalamus, corticoliberina este sintetizată și de placentă. Începând cu săptămâna a 28-a de gestație și până la delivrare, crește brusc concentrația de CRH în circulația periferică fetală și maternală. S-a stabilit, de asemenea, că spre deosebire de feedback-ul negativ hipotalamic asupra secreției CRH, în placentă umană glucocorticoizii sporesc secreția CRH (feedback pozitiv). Astfel, în preajma parturii crește concentrația CRH în circulația placentară, ceea ce conduce la creșterea producerii glucocorticoizilor fetală, iar aceștia conduc la delivrare.

Datele despre prezența în miometru și membranele fetale ale receptorilor pentru CRH, stimularea de către CRH a eliberării PGF₂ din decidua și amnionul uman *in vitro*, potențarea de către CRH a PGF₂ și

oxitocinei *in vitro* și *in vivo* sprijină conceptul, conform căruia, o dată cu cortizolul, singur CRH reglează în mod direct parturiția umană prin mărirea contractibilității miometrului în travaliu.

Concentrația CRH în plasma maternală este predicativă pentru femeile care vor avea delivrare la timp, prematur sau postterm. Astfel, curba secreției CRH la femeile care au născut prematur are maximum în perioadele mai timpurii ale gestației, corelând cu gradul de prematuritate observat la aceste femei. Din contra, la femeile care au născut postterm secreția CRH are maximum în perioadele mai tardive ale gestației, ceea ce corespundea cu postmaturitatea observată.

După nașterea fătului, rolul fiziologic major al cortexului adrenalian este asigurarea cu glucocorticoizi, care mențin homeostazia metabolică și răspunsul la stres, și cu mineralocorticoizi, ce mențin echilibrul hidric și electrolitic. De menționat că, deși aceste funcții în perioada fetală sunt efectuate de steroizii placentari, la primat axa fetală hipotalamus-hipofiza-suprarenale este aptă să răspundă la stres prin creșterea producției de cortizol, asemănător cu răspunsul în perioada postnatală, iar în perioada târzie a gestației devine capabilă să secrete și aldosteron.

Rolul glucocorticoizilor în controlul răspunsului imun și inflamator

Glucocorticoizii (GC) și glucocorticoid-receptorii (GR) sunt recunoscuți demult ca modulatori esențiali pentru un șir mare de procese intracelulare și comunicarea intercelulară.

La mamifere, răspunsul imun și inflamator este un proces fiziologic complex, care are importanță crucială pentru homeostazia și supraviețuirea organismului. Reglarea răspunsului imun și inflamator vizează asigurarea unei reacții adecvate și la timp, însă fără de hiperreacție, ceea ce ar putea prezenta un pericol pentru organism. Se consideră că anume glucocorticoizii sunt hormonii care mențin răspunsul inflamator și imun la nivelul optim pentru organism.

Două căi de semnale celulare au fost identificate ca reglatori importanți ai imunității și inflamației – factorul nuclear B (*nuclear factor NF-B*) și cascadele de semnale mediate de glucocorticoizi prin receptorii intracelulari glucocorticoizi (*glucocorticoid-mediated signal transduction cascades*).

NF-B și receptorii glucocorticoizilor (GR) sunt factori inducibili de transcripție cu funcții diametral opuse în reglarea răspunsului imun și inflamator: NF-B mediază activarea transcripțională a diferitelor citokine proinflamatoare și a genelor angajate în imunitate, iar GR funcționează ca supresori ai imunității și inflamației – inhibă expresia majorității citokinelor activate de NF-B.

Factorul nuclear NF-B este recunoscut ca un factor intracelular ubicitar, ce poate fi activat în diferite tipuri de celule.

În celulele nelimfocitare NF-B se află în formă de proteină inactivă sechestrată în citoplasmă. Activarea factorului NF-B se efectuează de numeroase semnale extracelulare proinflamatoare – viruși și proteine virale, lipopolizaharidele bacteriale, citokinele proinflamatoare de tipul TNF - *alfa*, IL-1, IL-2, agenți, ce alterează ADN, stresorii oxidativi și a. În momentul în care acești stimuli extracelulari acționează asupra celulelor, se activează calea de semnalare intracelulară cu deplasarea NF-B activat spre nucleul celulei. Concomitent, crește dramatic activitatea transcripțională a NF-B activat. O dată activat, NF-B se leagă de *sites*-urile cromatinei și modulează expresia genelor. Mai multe varietăți de gene reactive la NF-B se includ în răspunsul imun și inflamator provocat de semnalele proinflamatoare extracelulare. Este bine studiat rolul NF-B în sistemul imun (dezvoltarea limfocitelor, răspunsul inflamator, mecanismele protective), iar investigațiile recente implică NF-B ca un reglator important al apoptozei și dezvoltării embrionare.

În celulele imune NF-B reglează în mod pozitiv expresia unui număr mare de gene angajate în imunitatea mamiferelor și răspunsul inflamator. Lista genelor transcripțional reglate de NF-B este impunătoare: factorii de creștere, moleculele de adeziune celulară, selectinele, citokinele IL-1,2,6,8, TNF, *beta*-interferonul, limfotoxina, proteinele fazei acute (angiotensinogena, proteina precursoră a amiloidului seric A), factorii complementului, imunoreceptorii, receptorii limfocitelor T și MHC clasele I și II, factorii antiapoptotici.

Corticosteroizii acționează prin intermediul receptorilor specifici. Familia de receptori steroizi include receptorii specifici pentru glucocorticoizi (GR), mineralocorticoizi (MR), progesteron (PR), estrogeni (ER). Toți membrii acestei superfamilii de receptori nucleari funcționează printr-un mecanism comun similar, evoluând în calitate de factori transcripționali ligand-

dependenți, ce se leagă de ADN și funcționează prin interacțiunea cu aparatul bazal transcripțional.

În absența glucocorticoizilor, receptorii steroizi clasici sunt reținuți în citoplasmă în stare inactivă, fiind asociați cu proteinele reglatoare ale șocului termic. Conformația inactivă a GR demonstrează o afinitate înaltă pentru liganzii steroizi. Odată incorporați în celulă, glucocorticoizii se leagă de receptorii citoplasmatici inactivi și produc activarea acestora, care constă în modificarea conformației receptorilor, în disocierea de la proteinele reglatoare de șoc termic și hiperfosforilare. Receptorii activați sunt translocați rapid spre nucleul celular, unde se leagă de secvența specifică a ADN denumită glucocorticoid-reactivă. Aceasta induce sau sporește transcripția genei-țintă, prezumtiv prin interacțiunea cu aparatul transcripțional bazal.

Glucocorticoizii și receptorii glucocorticoizilor reglează genele imunității și cele metabolice, canalele și transportorii.

Acțiunea generală a GC constă în inducția inhibitorilor genelor proinflamatoare (gena IB, care inhibă NF-B) și supresia genelor imunității și a genelor proinflamatoare – citokinelor proinflamatoare, care sunt cheie reglatoare a răspunsului imun și reacției inflamatoare – IL-1,2,3,4,6,8,10,12 din epiteliul pulmonar, limfocitele periferice etc., TNF și IFN din limfocitele periferice, E-selectina din epiteliul pulmonar, moleculele adezive (ICAM-1, ELAM-1) din epiteliul pulmonar și celulele endoteliale, ciclooxigenaza 2 (furnizoare de PG), inhibitorul NO-sintetazei din hepatocite.

GC induc mai multe gene metabolice – genele tirozinaminotransferazei, glutaminsintetazei, glicogensintetazei, glucoza-6-fosfatazei, glutaminazei, fibrinogenului, colesterol-7-hidrolazei, argininsuccinatsintetazei, arginazei din ficat, oblectinei din adipocite, transportorului ileal al acizilor biliari, canalelor de sodiu din plămâinii fetalii, acvaporinei 1, endotelinei din miocitele vasculare, beta-2-microglobulinei din ficat.

NF-B și GC sunt antagoniști fiziologici. NF-B este factorul transcripțional cheie - proimun și proinflamator, iar GR activat de ligand sunt supresori puternici ai imunității și inflamației.

Rolul glucocorticosteroizilor în reacția stres

Secreția GCs este răspunsul endocrin clasic la stres. În pofida acestui fapt, rămâne controversat rolul GCs în stres.

Conform viziunii lui Hans Selye, GCs este mediatorul stresului, care permite manifestarea sau stimulează stres-răspunsul. Din contra, un punct de vedere revizionist postulează că GCs supresează stres-răspunsul, prevenind superactivitatea patologică (reacțiile hiperergice).

Acțiunile GCs sunt proiectate asupra sistemului cardiovascular, volumului lichidelor, imunității și inflamației, metabolismului, proceselor neurobiologice și reproducției.

În viziunea contemporană, esența fiziologică a hipersecreției GC induse de stres nu este protecția contra factorului stresogen, ci protecția organismului de efectul reacțiilor de apărare activate de stres. GC îndeplinesc această funcție prin readucerea la adecvat a reacțiilor de apărare exagerate, care singure amenință homeostazia. Alegoric, stresul se prezintă ca un incendiu, reacțiile de apărare sunt apa utilizată în stingerea focului, iar GC au rolul de a preveni dauna eventuală produsă de apă.

Reacția-stres parcurge câteva faze ("unde").

Prima "undă" a stresului apare în fracțiuni de secunde după acțiunea factorului stresogen și include: 1) creșterea secreției de catecolamine (CA) în SN simpatic; 2) cu 10 secunde mai târziu, survine eliberarea CRH hipotalamic în circulația portală; 3) scăderea secreției hipotalamice de gonadoliberine (GnRH) și în scurt timp după aceasta scăderea secreției gonadotropinelor hipofizare; 4) secreția prolactinei (PRL) și a somatotropinei (STH); 5) secreția glucagonului. În caz de hemoragie, prima undă include, de asemenea, secreția arginin-vasopresinei (AVP) și a reninei de către rinichi (la alți stresori are loc doar secreția moderată de AVP); acest răspuns este specific, deoarece pierderea fluidelor (cum se întâmplă în hemoragie) trebuie analizată ca o fațetă aparte a stresului.

Secreția rapidă a hormonilor din unda 1 exercită majoritatea efectelor sale prin mesagerii secunzi intracelulari, timp de la câteva secunde până la câteva minute.

A doua undă, mai lentă, include secreția hormonilor steroizi. Timp de câteva minute, secreția GC este stimulată, iar cea a steroizilor gonadali – inhibată. Deoarece acțiunea steroizilor este genomică, aceasta se manifestă doar peste o oră de la începutul reacției stres, iar diminuarea nivelului steroizilor reproductivi apare doar peste câteva ore. Efectele din unda a doua mediate de steroizi

sunt: 1) mobilizarea energiei spre mușchii, ce exercită efort (de ex., prin mobilizarea energiei stocate, inhibiția stocării de mai departe a energiei, gluconeogeneză); 2) creșterea furnizării substratului energetic spre mușchi prin creșterea perfuziei mușchilor; 3) creșterea perfuziei cerebrale și utilizării locale de glucoză cu ameliorarea activității cognitive; 4) stimularea funcției imune; 5) inhibiția funcțiilor reproductive și comportamentale (declinul rapid al comportamentului sexual proceptiv și receptiv la ambele sexe și pierderea erecției la masculi); 6) inhibiția apetitului și consumului hrăni. În cazuri particulare (hemoragia cu pierderea de lichide), răspunsul include, de asemenea, retenția apei prin mecanisme renale și vasculare.

Glucocorticoizii, în funcție de concentrație și de faza stresului, exercită acțiuni diferite: acțiune permisivă, stimulatorie, supresivă și preparativă.

Acțiunea permisivă a glucocorticoizilor este primul mecanism defensiv, prin care organismul se opune stresului și pare avantajoasă pentru medierea răspunsului la stresor. Ea se caracterizează prin faptul că GC în concentrații fiziologice (secreția bazală) amplifică acțiunea catecolaminelor, secretate în prima undă a răspunsului sters; din contra, lipsa GC în perioada anterioară stresului atenuează răspunsul la stresor.

Acțiunea stimulatorie a glucocorticoizilor este de asemenea avantajoasă în mediația răspunsului la stresor și constă în faptul că nivelul de GC indus de stres stimulează (amplifică) acțiunea hormonilor din prima undă a răspunsului stres și reacțiile fiziologice timpurii, provocate de stresor; abolirea nivelului înalt de GC indus de stres atenuează răspunsul fiziologic la stresor.

Acțiunea supresivă a glucocorticoizilor vizează evitarea stres-răspunsului exagerat (supraloviturii), care poate fi nocivă pentru organism și constă în faptul că nivelul înalt de GC indus de stres inhibă acțiunea hormonilor în prima undă de stres-răspuns și modificările fiziologice induse de acțiunea stresorului; abolirea nivelului înalt de GC indus de stres amplifică răspunsul fiziologic la stresor cu consecințe eventual patologice.

Acțiunea preparativă a glucocorticoizilor modifică calitatea stres-răspunsului repetat și constă în faptul că nivelul înalt de GC indus de stres interacționează cu hormonii primei unde de răspuns al stresului ulterior (repetat) și modifică răspunsul timpuriu la stresul repetat; abolirea nivelului

înalt de GC indus de stres modifică răspunsul fiziologic la acțiunea repetată a stresorilor. Modularea poate fi mediatorie sau supresivă. Astfel apare rezistența „încrucișată” la stres.

Toate acțiunile enumerate se manifestă în ansamblu și sunt rare cazurile, în care acțiunea GCs constă doar dintr-un efect (de ex., permisiv, supresiv, stimulator sau preparativ). Principial, toate acțiunile pot avea loc în funcție de concentrația GCs, curba doză-efect, de receptorii prin care se efectuează modificările.

Deoarece efectele GCs se manifestă din momentul în care hormonii se leagă de receptorii săi, perioada latentă este de la câteva minute până la câteva zile, iar acțiunea hormonului durează de la câteva ore până la zile și săptămâni, în funcție de durata vieții mRNA și proteinelor ce transmit efectul. Durata acțiunii hormonilor poate avea influență majoră asupra răspunsului. Excesul de GCs este benefic sau fără consecințe nocive timp de câteva zile, însă devine fatal în cazul în care durează mai mult.

Or, GCs țin apărarea primară a organismului prin evitarea superloviturii și reduc efectele potențial nocive ale primei linii de apărare.

Activitățile biologice ale GC în stres

Majoritatea organismelor și sistemelor fiziologice sunt susceptibile la acțiunea GCs. Cele mai bine studiate efecte ale GCs sunt următoarele: tonusul cardiovascular, volumul lichidelor și răspunsul la hemoragie, imunitatea și inflamația, metabolismul, funcțiile neurale și comportamentul, reproducția.

Efectele cardiovasculare a GCs constau în creșterea presiunii arteriale, frecvenței cardiace și debitului cardiac, cu redistribuirea sângelui pentru mușchi prin constricția vaselor renale și mezenteriale și dilatarea vaselor mușchilor scheletici. Aceste efecte ale GCs se datorează efectului inotrop pozitiv al GCs și acțiunii lor permissive pentru catecolamine. Efectul permisiv al GCs pentru catecolamine se traduce prin creșterea sintezei de catecolamine în structurile adrenergice (induc fenilalanin-N-metiltransferasa (PNMT), prelungirea acțiunii CA în joncțiunile neuromusculare prin inhibiția recaptării catecolaminelor din fanta sinaptică și prin micșorarea nivelului periferic de COMT (catecol-O-metiltransferasa) și MAO (monoaminoxidaza) – enzime, care degradează catecolaminele, prin sporirea sensibilității sistemului cardiovascular (măresc capacitatea de legare și afinitatea

receptorilor adrenergici în mușchii netezi vasculari, a receptorilor G cuplați cu proteinele și măresc sinteza de cAMP induse de CA). În mod indirect, prin inhibiția sintezei de PG, GCs blochează efectul vasodilatator al acestora. În majoritatea cazurilor, GCs facilitează interacțiunea simpatică, iar efectul fiziologic predominant este creșterea permisivă a activației cardiovasculare în stres. Astfel, prin acțiunea sa permisivă, GCs mediază componenta cardiovasculară a stresului. Mobilizarea de către GCs a tonusului cardiovascular constituie adaptarea vitală la stres. Diferiți stresori demarează activarea cardiovasculară; acest efect este primordial mediat de SN simpatic, iar GCs amplifică acest efect. Înlăturarea GCs abolește răspunsul cardiovascular la stres.

Hemoragia este un stresor special, diferit de alte feluri de stres prin creșterea secreției argininvasopresinei (AVP) și reninei, cu vasoconstricție și reținerea apei. Crucială pentru hemoragie este hipersecreția (supralovitura) de AVP, din care rezultă vasoconstricția în circulația hepatică și coronariană. Aceasta produce ischemie și ulterior insuficiență coronariană și hipoglicemie profundă (lipsa perfuziei hepatice minimizează gluconcogeneza). GCs inhibă indirect secreția AVP și astfel limitează răspunsul vasoactiv la hemoragie. Din punct de vedere al homeostazei, importanța supresiei efectuată de către GCs, răspuns la hemoragie, constă în protecția organismului de eventualele leziuni sau în moartea provocată de mecanismele defensive proprii (de ex. de vasoconstricție).

Acțiunea *imunosupresivă și antiinflamatoare* a GCs constă în inhibiția sintezei, a eliberării și eficacității citokinelor și a altor mediatori, ce promovează reacția inflamatoare și umună. Aceasta include IL-1,2,3,4,5,6,12, IFN-*gamma*, mediatori și enzime inflamatoare, cum ar fi histamina, eucosanoidele, oxidul nitric, colagenazele, elastazele, activatorul plasminogenului. GCs reduce sinteza eucosanoidelor prin inhibiția expresiei formelor inductibile de ciclooxigenaza-2. GC inhibă sinteza de molecule de adeziune intercelulară (ICAM-1), prezentarea antigenului și expresia proteinelor MHC de clasa II, reduc activarea și proliferarea T- și B- celulelor, supresează chimiotactismul limfocitelor, monocitelor și granulocitelor prin reducerea acumulării celulelor fagocitare în focarul inflamator. GCs, de asemenea, conduc la atrofia timusului și alte țesuturi limfoide prin inițierea apoptozei în precursorii celulelor B și T și în celulele mature.

Acțiunile metabolice. În stres, nivelul glicemic se ridică rapid, parțial prin mobilizarea din rezerve, prin inhibiția înmagazinării, prin dezvoltarea rezistenței insulinice. Aceste modificări sunt induse de CA, glucagon și somatotropină. Efectul proeminent al acțiunii GCs este hiperglicemia prin stimularea apetitului scăzut, stimularea glicogenolizei și neogluconezei prin intermediul glucagonului și CA, constituind răspunsul imediat la stresor; stimularea gluconeogenezei și depozitării glicogenului în ficat, inhibiția transportului și utilizării periferice a glucozei, mobilizarea lipidelor prin lipoliză în adipocite și a aminoacizilor prin inhibiția sintezei de proteine și stimularea proteolizei în mușchi. GCs și insulina au o acțiune opozită asupra glicemiei și, de asemenea, asupra apetitului, gluconeogenezei, transportului glucozei, atrofiei mușchilor, sintezei de proteine, lipolizei, lipogenezei; totodată, GCs și insulina sunt sinergiști în depozitarea glicogenului în ficat și lipogeneză. Nivelul crescut de GCs sporește concentrația insulinei. Hipercortizolemia cronică (de ex., b. Cushing) provoacă atrofia musculară pronunțată, acumularea și redistribuirea grăsimilor, are o acțiune diabetogenă.

Efecte neurobiologice. În câteva secunde, stresul sporește utilizarea glucozei de către creier. Factorii stresanți facilitează formarea memoriei.

Stresorul inhibă *comportamentul reproductiv*. Acesta include declinul concentrației portale de GnRH și al secreției de gonadotropine hipofizate în primele minute. În consecință, are loc atenuarea rapidă a capacității erectile și declinul proceptivității și receptivității sexuale la ambele sexe. În prima undă hormonală acest efect este mediat central – CRH inhibă fiziologia și comportamentul reproductiv, iar administrarea antagoniștilor CRH parțial reversează supresia secreției de LH indusă de stres. Opiții eliberați în stres, de asemenea, supresează reproducția și, la fel ca și CRH, inhibă secreția GnRH. SN simpatic are proprietăți antireproductive – blochează erecția inițiată de stimularea parasimpatică. Or, GCs dereglează fiziologia reproductivă prin micșorarea secreției GnRH și a LH, prin reducerea reactivității gonadelor la LH și micșorarea concentrației receptorilor LH. Probabil, aceste efecte nu sunt provocate de concentrațiile bazale de GCs. Astfel, adrenalectomia la animalele nestresate nu ridică nivelul de testosteron, indicând că dozele bazale de GCs nu sunt suficiente pentru dereglarea reproducției. Administrarea a 20–100 mkg/kg/zi de dexametazon, timp de 5

zile, nu micșorează nivelul bazal de LH la masculi, în timp ce 500 mkg fac aceasta în mod dramatic.

30.2.1. Hipo- și hipersecreția glucocorticoizilor

Cauzele hipersecreției glucocorticoizilor, în afară de reacția stres, sunt procesele hipotalamice (hiperproducția de CRH), hipofizare (hiperproducția de corticotropină) sau procesele din suprarenale concomitent cu sinteza excesivă de glucocorticoizi (respectiv, hipercorticism terțiar, secundar și primar).

Manifestările hipercorticismului pornesc de la activitățile biologice ale glucocorticoizilor și constau în: osteoporoză, obezitate specifică, hipertensiune arterială, atrofia timusului și țesutului limfoid, ulceratie sau recidivarea ulcerelor preexistente gastrice și duodenale, imunosupresie, rezistență scăzută la infecții, hiperglicemie cu toleranța scăzută la glucoză, limfocitopenie, eozinopenie, dereglări reproductive și sexuale.

Cauzele hiposecreției glucocorticoizilor pot fi procesele hipotalamice, hipofizare și suprarenaliene. Din afecțiunile suprarenalelor mai frecvente sunt traumele, hemoragiile severe, hemoragia în organ (apoplexia), infecțiile grave (septicemia), tuberculoza, metastazele tumorale, intoxicațiile, procesele autoimune.

Se manifestă prin astenie nervoasă și musculară, hipotensiune arterială, colaps, insuficiență cardiovasculară, hiponatriemie și retenție a potasiului, diaree, anorexie, pierderi ponderale, hipersecreția ACTH cu hiperpigmentația pielii (în insuficiența primară; în insuficiența secundară și terțiară nivelul ACTH este scăzut), rezistență scăzută la stres, infecții, predispoziție la boli alergice.

30.2.2. Hipo- și hipersecreția aldosteronului

Hiperaldosteronismul poate fi primar și secundar. Hiperaldosteronismul primar prezintă tumoarea hormonsecretoare a suprarenalelor și se manifestă prin fenomene renale (oliguria și ulterior poliuria) și neuromusculare (astenie musculară, parestezii, convulsii) și cardiovasculare. Dereglările metabolismului hidrosalin constau în retenția sodiului (hipernatriemie) și pierderea potasiului. Aceasta conduce la ieșirea din celulă a potasiului cu intrarea în celule a sodiului, provocând hiperhidratare intracelulară, inclusiv a endoteliocitelor,

cea ce, concomitent cu sensibilizarea vaselor față de catecolamine, conduce la îngustarea lumenului vaselor hipertensiune arterială. Activitatea cardiacă se dereglează consecutiv prin hipokaliemie.

Hiperaldosteronismul secundar urmează consecutiv hipovolemiiilor sau ischemiei rinichilor activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, degradării insuficiente ale aldosteronului de către ficat și acumularea în exces a acestuia.

Hipoaldosteronismul se întâlnește mai rar și este în relație cu defectele enzimatice în suprarenale, adrenalectomie, cu dereglarea mecanismelor de activare a sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Se manifestă prin pierderi excesive de sodiu cu urina, hiponatriemie, reținerea potasiului și hiperkaliemie, astenie musculară și nervoasă, hipotensiune arterială, bradicardie, bloc atrioventricular.

30.2.3. *Hipo și hipersecreția corticosteroizilor sexuali*

Forma congenitală a hipersecreției corticosteroizilor sexuali este cauzată de hiperplazia congenitală a suprarenalelor și se manifestă prin modificarea organelor sexuale la naștere – izosexuală la băieți și heterosexuală la fete. La băieți se manifestă prin testicule mici, penis dezvoltat, pilozitate pronunțată, oprire în creștere. La fete survine pseudohermafroditismul, intersexualitatea, hipertrofia clitorisului cu aspect de penis și a labiilor mari, pilozitate pubiană androgenă, voce îngroșată, hirsutism.

Alte forme de hipersecreție sunt cauzate de tumori ale corticosuprarenalelor, hipersecreția ectopică de corticosteroizi sexuali, insuficiența de 21-hidroxilază cu scăderea secreției cortizolului, hipersecreția de ACTH și stimularea sintezei androgenelor. Se manifestă la băieți prin azoospermie (forma feminizantă), atrofie testiculară, iar la fetițe – prin atrofie uterogenitală, lipsa dezvoltării glandelor mamare, amenoree, inversiunea instinctului sexual, virilism, hirsutism.

Sindroamele adrenogenitale sunt în relație cu secreția de către suprarenale a androgenelor și estrogenelor. Manifestările clinice depind de sex, vârstă și de hormonii secretați în exces (androgene sau estrogenes) și se manifestă prin două forme – izosexuală și heterosexuală. La bărbați, secreția excesivă de androgene (androstendion și adrenosteron) provoacă inhibiția

secreției hormonilor gonadotropi cu atrofierea ulterioară a glandelor sexuale. La femei are loc atrofierea caracterelor sexuale primare, involuția caracterelor sexuale secundare, masculinizarea, musculatură viguroasă (acțiunea anabolică a androgenelor). La băieți are loc pubertatea precoce, iar la bărbați se evidențiază efectul anabolic.

Hipersecreția estrogenelor provoacă la fete pubertatea precoce, la bărbați – involuția caracterelor sexuale secundare, feminizarea.

30.3. Fiziopatologia glandei tiroide

Hormonii tiroidieni. Sinteza hormonilor tiroidieni constă din câteva procese. Inițial, tireocitele captează din sânge și concentrează ionii de iod. Iodul alimentar provine din apa potabilă, din sarea iodată și din pâine (de ex., în SUA), din medicamente, din dezinfectantele ce conțin iod, din preparatele de contrast radiologic. În genere, aportul de iod este de cca 200–500 mcg pe zi. În regiunile geografice cu o carență severă de iod aportul zilnic poate constitui doar 10 mcg. Iodul alimentar este rapid absorbit din intestin în sânge și împreună cu iodul extras din tiroxină (T_4) la deiodinare constituie *pool*-ul extraglandular al iodului anorganic, echilibrat dinamic cu glanda tiroidă și rinichii. Cantitatea de iod captată zilnic de tiroidă din sânge este de cca 100 mcg. Perioada de înjumătățire a iodizilor în plasma sanguină la persoanele fără afecțiuni renale este de 2–5 ore. La subiecții normali, care consumă zilnic cca 150 micrograme de iod, *clearance*-ul iodului este de 10–25 ml pe minut; *clearance*-ul renal este de 30 ml pe minut; acesta rezultă predominant din filtrația glomerulară, deoarece nu există date privind secreția tubulară sau transportul activ al iodului.

Ionii de iod sunt incorporați în tiroidă contra gradientului de concentrație. Aici ei sunt transferați în compuși organici de către peroxidaza tiroidiană și eliminați din celulă în lumenul foliculului. Concomitent, în reticulul endoplasmatic granular are loc sinteza polipeptidei tireoglobulina. Tireoglobulina este proteina-matrice, pe care se sintetizează hormonii tiroidieni în glanda tiroidă. Tireoglobulina este o glicoproteină, care încorporează și conține cca 110 radicali ai tirozinei și are funcție de iodinare. Tireoglobulina sintetizată în reticulul endoplasmatic ulterior este, de asemenea, eliminată prin exocitoză prin partea apicală a membranei citoplasmice a tireocitului în lumenul foliculului. Tireoglobulina este locul de asamblare a iotironinelor din iodtirozine – cuplul din două molecule de diiodtironină rezultă tetraiodtironina (T_4 , tiroxina), iar cuplul diiodtironina și monoiodtirozina rezultă triiodtironina (T_3). În tireocite, proteazele clivează tireoglobulina în molecule de tetra- și triiodtironină, secretate în circulația sanguină și limfatică.

Sinteza hormonilor tiroidieni este reglată de hormonul tireotrop (TSH) (mecanismul extratiroidian) și de concentrația iodului în sânge (mecanismul intratiroidian). Hormonul tireostimulant (TSH) este o glicoproteină secretată de celulele bazofile adenohipofizare. Secreția hormonului tireostimulant este reglată la nivel hipotalamic de către tiroberină, iar la nivelul adenohipofizei de către hormonii tiroidieni (forma liberă) prin mecanismul de retrocontrol negativ. Mecanismul intratiroidian constă în următoarele. La aportul excesiv de iod, acesta

inhibă incorporarea ionilor de iod în compușii organici și reduce sinteza hormonală (efectul Wolff-Chaikoff), iar în caz de carență de iod tireoglobulina este puțin iodată, sporește raportul MIT/DIT, este favorizată sinteza de T_3 în raport cu sinteza de T_4 . Or, există un mecanism adaptational destinat de a produce un hormon de activitate biologică mai mare – triiodtironina.

TSH interacționează cu receptorii specifici de pe membrana tireocitelor, stimulând prin intermediul mesagerilor secunzi intracelulari captarea și oxidarea iodului, incorporarea acestuia în tireoglobulină, proteoliza tireoglobulinei și formarea hormonilor tiroidieni – T_4 și T_3 , acțiune stimulatorie asupra secreției hormonilor tiroidieni au alimentele proteice, temperatura joasă, întunericul, gestația, parturiția, lactația; din contra – temperatura înaltă, lumina puternică inhibă activitatea tiroidiană.

Hormonii tiroidieni tetraiodtironina (T_4) și triiodtironina (T_3) circulă în sânge în formă legată cu proteinele transportoare - TBG (*thyroxine binding globulin*) sau albumină; variația formelor de transport modifică bilanțul hormonal. Astfel, în cazul în care TBG este crescută, se mărește și concentrația de T_4 total paralel cu concentrația normală de T_4 liber (de ex., în gestație, la administrarea de hormoni estrogeni sau progestativi); dacă nivelul de TBG este diminuat, scade, de asemenea, concentrația de T_4 total în timp ce concentrația de T_4 liber este normală (în sindromul nefrotic, ciroza hepatică).

Metabolismul periferic al hormonilor tiroidieni este efectuat de trei enzime, care catalizează deiodinarea hormonilor tiroidieni în țesuturi. Deiodinaza tip I este responsabilă de deiodinarea T_4 în T_3 ; această enzimă produce aproape în exclusivitate, T_3 circulat în sânge. Deiodinaza tip II are aceeași acțiune și este expresată în creier, hipofiză, țesutul adipos și în placentă. Deoarece activitatea deiodinazei tip II sporește o dată cu micșorarea disponibilității de T_4 , se consideră că activitatea acestei enzime reprezintă mecanismul homeostatic de menținere a producției de T_3 în țesuturile periferice, inclusiv în placentă la gravidele cu hipotiroidism, asigurând fătul cu cantitatea necesară de tiroxină necesară pentru organogeneză. Placenta coține și deiodinaza tip III, care convertește T_4 în T_3 , iar T_3 în T_2 .

Acțiunea biologică a hormonilor tiroidieni. Triiodtironina este hormonul tiroidian primar, iar tetraiodtironina (tiroxina) servește în calitate de precursor pentru sinteza de T_3 prin deiodinare sub acțiunea iodtironin – deiodinazei. Conversia periferică a T_4 în T_3 servește la stabilizarea nivelului de T_3 circulat. Nivelul seric de T_4 joacă un rol suplimentar în homeostazia hormonilor tiroidieni. În stările caracterizate prin concentrația joasă de T_4 în ser, din cauza deficienței de iod, sporește activitatea iodtironin-deiodinazei în creier, rezultând de aici amplificarea conversiei T_4 în T_3 și compensarea parțială a deficienței de hormon prin intensificarea activității acestuia.

Interrelațiile T_4 - T_3 capătă o importanță deosebită în perioada dezvoltării antenatale a creierului. Creierul este deosebit de bogat în tipul II de iodtironin-deiodinază. Intensificarea activității acestei enzime la animalele hipotiroidiene în scopul menținerii nivelului intracelular de T_3 , sugerează că interacțiunea T_3 cu receptorii specifici nucleari este o etapă critică în medierea acțiunii acestui hormon asupra creierului.

T_3 este fixat de receptorii nucleari T_3R cu o afinitate mai mare pentru T_3 decât pentru T_4 , iar interacțiunea hormonului cu receptorii inițiază cascada de evenimente nucleare, din care rezultă amplificarea sau inhibiția expresiei acelor gene, de care s-a fixat complexul T_3 - T_3R .

Rolul hormonilor tiroidieni maternali în dezvoltarea creierului fetal este crucial. Studiile au demonstrat că la embrionul uman cu hipotireoidism transferul transplacentar maternal-fetal asigură cca 25-50% din necesitățile de T_4 pentru dezvoltarea normală a fătului. Ca răspuns la scăderea concentrației de T_4 , se intensifică activitatea tipului II de 5-deiodinază în creierul fetal, asigurând menținerea nivelului normal sau aproape normal de T_4 în creier (dar nu și în alte țesuturi). Deoarece după naștere dispare sursa maternală de T_4 , acești copii pot avea un nivel normal de dezvoltare intelectuală doar la un tratament prompt, început chiar de la naștere.

Hormonii tiroidieni posedă efecte metabolice, funcționale și morfogenetice.

Efectele metabolice constau în intensificarea proceselor oxidative, sporirea consumului oxigenului în mușchi, miocard, ficat, piele, sporirea termogenezei (efectul calorigen) prin decuplarea oxidării și fosforilării. Hormonii tiroidieni intensifică lipoliza și inhibă lipogeneza, activează sinteza colesterolului concomitent cu intensificarea utilizării și eliminării din organism a acestuia. La fel ca și adrenalina, hormonii tiroidieni intensifică glicogenoliza, inhibă glicogenogeneza, contribuie la proteoliză și neoglucoeneză.

Hormonii tiroidieni activează sistemele simpatoadrenale și cardiovascular, stimulează eritropoieza, secreția glandelor digestive și apetitul.

Efectele morfogenetice constau în dezvoltarea somatică, formarea SNC în perioada embriogenezei și postnatale timpurie.

Estimarea funcției glandei tiroide se efectuează prin explorarea funcției bazale sau dinamice a tiroidei; captarea și distribuția intratiroidiană a iodului radioactiv; efectele periferice ale hormonilor tiroidieni. Dozarea statică include măsurarea iodemiei sau iodurii timp de 24 ore; analiza formelor libere - T_4 liber (normal 11-23 pmol la litru) și T_3 liber (normal 3-8 pmol la litru). (De menționat că în cazul prezenței anticorpilor anti- T_3 , se mărește artificial valoarea T_3 liber). Pentru practica cotidiană este suficientă dozarea T_4 și TSH. Din alte probe fac parte: tireoglobulina, care este dozată pentru monitorizarea cancerului tiroidian și care este crescută și în unele forme de tiroidită, la fumători, la gravide, la persoanele cu gușă, în prezența anticorpilor anti-TG și scăzută în tireotoxicoze.

Calcitonina secretată de celulele C ale tiroidei poate fi dozată prin determinarea atât a secreției bazale, cât și a celei stimulate prin administrarea pentagastrinei. Hipersecreția calcitoninei permite diagnosticarea hiperplaziei celulelor C, a carcinoamelor tiroidiene medulare; ea poate fi majorată în tiroidita cronică, insuficiența renală, în hipercalcemie, hipergastrinemie.

Măsurarea cheltuelilor totale de energie în condiții bazale (metabolismul bazal) prin calorimetria indirectă este, de asemenea, un indiciu al secreției tiroidiene.

Teste dinamice. Administrarea intravenoasă a 200 μ g de TRH (*Thyrotropin-Releasing-Hormone*) generează secreția de TSH maximum peste 30 minute. Testul cu TRH apreciază reactivitatea tireotropului adenohipofizar, care depinde de integritatea celulelor tireotrope, de nivelul hormonemiei - excesul de hormoni tiroidieni endo- sau exogeni inhibă răspunsul tireotrop. Răspunsul tireotrop permite diferențierea hipotireoidismului central hipofizar (secundar) de cel periferic (primar). Lipsa răspunsului la TRH în perioada tratamentului gușei sau a cancerului tiroidian cu hormoni tiroidieni atestă o inhibiție fiziologică tireotropă.

Scintigrafia și curbele de fixație

Captarea iodului radioactiv de către tiroidă necesită o injecție de iod radioactiv (I^{131} sau I^{123}), se exprimă în procente de iod captat în raport cu doza totală administrată (normal - 20%

către ora a 6, 40% către 24 ore) și reflectă secreția hormonală bazală, care este ridicată în caz de hipertiroidism. Această probă este contraindicată gravidelor și copiilor, în supraincercarea organismului cu iod (medicamente iodate).

Scintigrafia izotopică oferă o imagine a glandei și se efectuează cu Tehnețiu 99, însă doar scintigrafia cu iod radioactiv corespunde imaginii funcționale a glandei. Astfel se poate studia aspectul funcțional al unui nodul, care poate fi "fierbinte" în caz de hiperfixație sau "rece" în caz de hipofixație.

Dozarea autoanticorpilor anti-peroxidazici (anti-TPO) este informativă în 80% din cazuri de tireoidită Hashimoto, anticorpilor antireceptori TSH (IgTS) și antitireoglobulinici (anti-TG) se depistează în 80% din cazuri de boala Basedow. Totodată, 10% de subiecții normali posedă anti-TG și anti-TPO fără patologie tiroidiană.

Hipertiroidismul

Hipertiroidismul este un sindrom de hiperfuncție tiroidiană cu excesul de hormoni tiroidieni sau cu efecte tiroidiene exagerate (gradul avansat se numește tirototoxicoză). Se disting trei forme de hipertirocoză: primară, prin afecțiuni primare ale tiroidei (adenom hormonal secretor), secundară, prin afecțiunea tireotropilor hipofizari (adenom hipofizar activ) și terțiară, prin afecțiunea celulelor neurosecretoare de TRH ale hipotalamusului.

Hipertiroidismul reprezintă o consecință a hiperfuncției totale sau a unei părți a glandei tiroide. Entitatea nozologică cea mai frecventă este boala Basedow, care prezintă o hiperfuncție tiroidiană autonomă de natură autoimună. Patogenia constă în stimularea excesivă de natură autoimună a tiroidei, independent de adenohipofiză de către anticorpilor anti-receptori membranari (receptorii pentru TSH). Consecințele hiperstimulării tiroidiene sunt hiperplazia parenchimotoasă cu infiltrație limfocitară și efectele periferice ale hipertiroidismului.

Tireotxicoza "artificială" și cea iatrogenă poate fi indusă de consumul excesiv de hormoni tiroidieni (deseori clandestin, în special, în scop de slăbire).

Hipertiroidismul de orice origine se manifestă prin dereglări neurologice și psihice, metabolice, cardiovasculare.

Dereglările metabolismului energetic în hipertiroidism se manifestă prin decuplarea oxidării și fosforilării în mitocondrii, prin diminuarea sintezei de ATP, creșterea concentrației de ADP și fosfor anorganic, intensificarea energogenezei și calorigenezei, creșterea metabolismului bazal. Metabolismul glucidic se caracterizează prin activarea fosforilazei hepatice cu intensificarea glicogenolizei, depleția ficatului de glicogen, intensificarea utilizării periferice a glucozei, activarea hexokinazei și intensificarea absorbției glucozei din

intestin, hiperglicemie. Activarea ciclului pentozofosforic de către hormonii tiroidieni conduce la sinteza de NADPH. Totodată, se activează și insulina hepatică, degradarea accelerată a insulinei și deficiența acestui hormon, fapt ce stimulează secreția insulinei, care, fiind îndelungată, poate epuiza funcțional pancreasul endocrin. Dereglarea metabolismului proteic constă în intensificarea catabolismului proteinelor, bilanț negativ de azot, excreția intensă de azot, potasiu și fosfor cu urina, hiperazotemie pe scama azotului rezidual, hiperaminoacidemie, atrofia mușchilor striati, osteoporoză. Dereglarea metabolismului lipidic se manifestă prin sensibilizarea fibrelor simpaticke din țesutul adipos cu lipoliză intensă, accelerarea lipolizei în ficat, inhibiția lipogenezei din glucide, intensificarea cetogenezei, hipercoetonemie, cetonurie.

Manifestările neurogene se traduc prin sporirea excitabilității SNC, a sistemului vegetativ simpatic cu efectele specifice.

Manifestările cardiovasculare constă în creșterea concentrației de beta-adrenoreceptori în cord și hipersensibilizarea organului la acțiunile adrenergice, în degradarea hormonilor tiroidieni cu formarea de produși denumiți pseudocatecolamine. Acțiunea cardiotropă a hormonilor tiroidieni constă din suma acțiunii cardiotope pozitive și a efectelor metabolice în miocard – intensificarea proceselor oxidative, decuplarea oxidării și fosforilizării, depleția rezervelor de glicogen și creatinfosfat, sporirea conținutului de acid lactic. În rezultat, survine hiperfuncția cardiacă – tahicardia, creșterea excitabilității, fibrilația atrială, hipertrofia miocardului, iar tahicardia în asociație cu dereglările metabolice conduce la degenerescența miocardiocitelor (miocardiostrofie), la insuficiența circulatorie cardiogenă.

În hipertiroidism sporește și tonusul arteriolelor cu hipertensiune arterială.

Semnele clinice cardinale ale hipertiroidismului sunt slăbirea rapidă paradoxală concomitent cu apetitul păstrat sau chiar cu bulimie, slăbirea predominantă a mușchilor proximali (de ex., m. quadriceps cu “simptomul taburetei” – subiectul așezat pe scaun nu se poate ridica în picioare), miastenie; tahicardia în repaus cu ritmul sinuzal (100–130 pe minut), care se agravează la efort, dispnee la efort, gușa difuză omogenă cu implicarea ambilor lobi tiroidieni, privire strălucitoare, simptome palpebro-retractile – rețracția pleoapei superioare cu apariția limbului cornean de sus, asinergia oculo-parpebrală la privirea în

jos, concomitent cu mărirea limbului cornean de sus, clipire rară; exoftalmie simplă (este prezentă în 85% din cazuri fără a fi specifică pentru b. Basedow; în tiroidită Hashimoto incidența simptomului este de 10%). Exoftalmia se datorează unui edem al mușchilor retrobulbari, care împing în afară globul ocular, făcând apariția limbului cornean de sus și de jos.

Din alte simptome fac parte iritabilitatea, comportamentul instabil, tremorul și gesturile stângace, oligohipomenoreea, osteoporoza, în special în menopauză, astenia sexuală, impotența și ginecomastia la bărbați, termofobia, setea. Este caracteristic mixedemul pretibial datorat infiltrației edemațioase și inflamatorii a gambei la nivelul crestei tibiale.

Hipotireoidismul

Hipotireoidismul este o stare caracterizată prin insuficiența hormonilor tiroidieni și (sau) prin diminuarea efectelor tiroidiene. Hipotireoidismul poate fi primar (defecte congenitale în sinteza hormonilor, afecțiuni primare ale tiroidei, procese inflamatoare, autoimune, tiroidectomia, radioterapia, carența de iod), secundar (afecțiuni hipofizare cu insuficiența tireotropinei) sau terțiar (afecțiuni hipotalamice cu insuficiența TRH).

Hipotireoidismul la copii se traduce prin cretinism tiroidian, iar la adulți – prin mixedem.

Hipotireoidismul se manifestă prin dereglări ale metabolismului energetic (diminuarea proceselor oxidative, scăderea metabolismului bazal), glucidic (diminuarea activității fosforilazei cu acumularea de glicogen în ficat, diminuarea activității hexokinazei cu dereglarea absorbției glucidelor din intestin, diminuarea oxidării glucidelor cu deficitul de oxaloacetat, a ciclului pentozofosforic cu deficitul de NAPH și, în final, cu intensificarea cetogenezei cu hiperketonemie, cetonurie, acidoză metabolică), lipidic (hipercolesterolemie și ateromatoză), proteic (diminuarea anabolismului proteic concomitent cu intensificarea catabolismului).

Mixedemul congenital sporadic are drept cauză hipo- aplazia glandei tiroide și se manifestă prin subdezvoltarea somatică și psihică – cretinism tireopriv, idiotism.

Cretinismul endemic este în relație cu deficitul de iod în solul și apele anumitelor regiuni geografice. Concomitent cu deficitul de iod, în patogenia cretinismului endemic mai au importanță unele substanțe exogene cu acțiune

tireostatică – excrementele animalelor domestice, care conțin substanțe tireostatice, substanțele sintetice – tioureea, tiouracilul, tiocianurile, sulfanilamidele etc. Concentrația joasă a hormonilor tiroidieni în sânge conduce la hipersecreția TSH cu efectele specifice – hiperplazia tiroidei (gușa, acțiune goitrogenă și strumogenă).

Hipotiroidismul la adulți. Insuficiența tiroidiană la adulți poate fi o consecință a distrucției glandei tiroide, tiroidectomiei, medicamente, ce inhibă funcția sau proliferarea tiroidei, ingerarea iodului radioactiv, tiroidita autoimună, senescența cu scleroza tiroidiană, dereglarea congenitală a hormonogenezei, utilizarea antitiroidienelor, afecțiuni hipofizare cu deficiența de TSH, afecțiuni suprahipofizare cu deficiența de TRH. Hormonemia tiroidiană redusă se poate întâlni în denutriție, deficit congenital de TBG, în prezența anticorpilor antihormonali.

Hipotiroidismul primar este mai frecvent de origine organică: congenitală și achiziționată – iatrogenie (iod radioactiv, tiroidectomie, radioterapie), autoimună (tiroidita Hashimoto), funcțională congenitală, care se manifestă în perioada adultă, în supraîncărcarea organismului cu iod, antitiroidienele de sinteză, litiul.

Patogenia manifestărilor hipotiroidismului ține de deficiența efectelor hormonilor tiroidieni.

Manifestările cutanate constau în infiltrația cutano-mucoasă, mixedem, anasarcă, piele uscată, rece mai ales în regiunea extremităților, edem dur cu degete reci, figură umflată, edemațioasă, rotunjită, pleoape albe și edemațioase, buze violetă cu pielea galbenă, macroglosie, unghii fărâmicioase, păr rar, alopeție, depilație axilară și pubiană, senzație de frig și hipotermie.

Manifestările cardiovasculare sunt bradicardia, zgomotele cardiace surde, cianoza buzelor, pericardita, megalocardia, microvoltajul cardiac și dereglarea repolarizării miocitelor, ateromele coronariene.

Dintre manifestările respiratorii fac parte dispneea, hipoventilația alveolară, pleurezia.

Dereglările neuropsihice se manifestă prin astenie intelectuală, reacții întârziate, pierderea memoriei, somnolență, mișcări lente, sedentarism, indiferență, pasivitate, depresie, psihoze halucinatorii, diminuarea sexualității, parestezii, coma mixedematoasă cu hipotermie.

Dintre alte manifestări se înregistrează crampe musculare, miopatie hipertrofică (mioedem), constipații, balonare abdominală, ileus paralic, ascită, menoragie, hiperprolactinemie și galactoree, extinderea șeei turcești din cauza hiperplaziei celulelor tireotrope.

În sânge se depistează hipercolesterolemie, anemie microcitară, normocitară și deseori macrocitară, în caz de hipotiroidism periferic (primar), are loc sporirea concentrației plasmatică de TSH (> 6 mU/L), diminuarea T_4 sau valori normale de T_4 , dar cu diminuarea raportului T_4/T_3 (insuficiență tiroidiană de rezervă), iar în hipotiroidismul central (secundar) – reducerea concomitentă a T_4 și TSH. Testul cu TRH permite diferențierea hipotiroidismului hipofizar de cel suprahipofizar: secreția STH la administrarea tiroliberinei denotă hipotiroidism hipotalamic (terțiar), iar lipsa reacției – hipotiroidism hipofizar (secundar).

Gușa simplă prezintă mărirea în volum a corpului tiroidei fără de leziuni inflamatorii sau degenerative și fără dereglări secretorii. Etiologic, gușa se clasifică în congenitală, endemică, sporadică și experimentală.

Gușa prin dereglări congenitale ale hormonogenezei este în relație cu absența iodurilor, deficitul incorporării iodului în compușii organici, absența dehalogenazei, anomalii ale tireoglobulinei.

Gușa endemică afectează cel puțin 10% din populație din regiunea deficitară de iod. (Se vorbește despre gușa endemică doar în cazul în care sunt afectați cel puțin 10% din populație). Aceste arealuri geografice nu sunt obligatorii în regiunile muntoase. Factorii etiologici sunt numeroși: aportul zilnic de iod mai puțin de 50 mcg; goitrogeni naturali, care eliberează tiocianuri (brassica, manioca), malnutriția și poluanți, ereditatea, radiația).

Gușa sporadică atacă, în special, femeile adolescente, dezvoltarea fiind favorizată de diferite etape ale vieții genitale.

Gușa "experimentală" se instalează în tiroidectomia parțială, tratamentul cu antitiroidiene de sinteză, iod, litiu, pierderi urinare de proteine, ce leagă hormonii tiroidieni (sindromul nefrotic).

Gușa spontană sau cea experimentală, provocată de carența de iod sau prin administrarea antitiroidienelor de sinteză, reprezintă răspunsul hipofizei la deficiența de hormoni tiroidieni prin stimularea retroreglatorie a secreției hormonului tireotrop. Acesta este un mecanism de compensare,

care constă în hiperplazia tiroidei sub acțiunea tireotropului și permite menținerea eutiroidismului.

Dereglaarea secreției tireocalcitoninei. Tireocalcitonina este secretată de către celulele C parafoliculare, care intră în componența sistemului APUD. Calcitonina are un efect antagonist cu cel al parathormonului – inhibă osteoclastii, contribuind la transformarea în osteoblaști, frânează resorbția osului, are un efect calciuretic, intensifică formarea de 1,25-dihidroxitamină D și absorbția calciului din intestin.

30.4. Fiziopatologia gonadelor

30.4.1. Fiziopatologia testiculelor

La majoritatea speciilor animale toate aspectele reproducției sunt controlate de hormonii secretați de ovare și testicule. Aceste funcții includ: formarea genotipului sexual în perioada embriogenezei, formarea fenotipului sexual în perioada postnatală, care include maturarea sexuală în perioada pubertății, diferite forme de comportament sexual tipic pentru fiecare sex, atracția sexuală și potența.

La om, steroizii gonadali sunt responsabili de diferențierea fenotipică sexuală, maturarea sexuală, libidoul și potența. Comportamentul sexual la om include și identitatea de sex, perceperea *eu*-lui masculin sau feminin, rolul comportamental conform sexului (sexul social sau identitatea socială), diferite procese prin care identitatea sexuală este demonstrată altor indivizi. Se consideră că comportamentul sexual la om este mai complex decât la alte specii și că identitatea sexuală este determinată în mare măsură și de factorii sociali și psihologici.

Dezvoltarea sexuală în ontogeneză. Embrionii de ambele sexe se dezvoltă într-o manieră identică până la șapte săptămâni de gestație, după ce dezvoltarea anatomică și psihologică diverge. Dezvoltarea sexuală normală a embrionului depinde de trei procese succesive. Primul proces include determinarea sexului genetic în momentul concepției (XX sau XY). Al doilea proces include formarea sexului gonadal sub influența informației codificate în cromozomii sexuali – gonada inițial indiferentă se diferențiază în ovare sau testicule. Procesul final include translația sexului gonadal în sexul fenotipic.

Feminizarea tractului genital se produce în prezența ovarelor sau în absența gonadei masculine funcționale – în aceste condiții are loc dezvoltarea ductului mulerian – mugurele tractului genital feminin și inhibiția ductului volfian – mugurelui tractului genital masculin, iar, în rezultat, se dezvoltă fenotipul sexual feminin. Masculinizarea tractului urogenital și a genitaliilor externe masculine necesită testiculele funcționale și secreția a trei hormoni cu trei acțiuni succesive: hormonul antimulerian, testosteronul și dihidrotestosteronul (metabolitul 5-redus al testosteronului). Hormonul antimulerian sintetizat în testiculele fetale produce supresia ductului mulerian și astfel previne dezvoltarea uterului și a trompelor uterine la bărbați. Testosteronul sintetizat de testicule circulă în plasmă și transformă ductul volfian în epididim, canalul deferent și veziculele seminale. Dihidrotestosteronul, format predominant în celulele-țintă din testosteron, induce formarea uretrei masculine, prostatei și genitaliilor masculine externe.

Dereglarea oricărui din aceste trei procese poate cauza dezvoltarea sexuală anormală, care generează dereglări ale sexului cromozomial, gonadal sau fenotipic.

Rolul hormonilor sexuali în controlul libidoului și potenței la om

Din punct de vedere biologic, steroizii exercită două tipuri de efecte comportamentale: efecte organizaționale și activatoare. Efectul organizațional este exercitat de hormoni la etapa de organogeneză și constă în modificarea dezvoltării anatomice a creierului în conformitate cu specia, imprimând ireversibil anumite modele stereotipe de comportament, care, fiind imprimate, se manifestă și în lipsa hormonilor sexuali. Efectele activatoare constau în suscitarea anumitelor activități sexuale discrete (de ex., comportamentul copulativ) și necesită prezența perpetuă a steroizilor pentru manifestarea deplină. Această delimitare este convențională. Astfel, efectele organizaționale pot fi latente în absența hormonilor sexuali, iar efectele activatoare asociate pot persista și după castrare.

Libidoul sau dorința sexuală este definit ca o necesitate biologică pentru activitatea sexuală și reprezintă atracția sexuală instinctivă, exprimată tipic prin "căutare sexuală" ("vânătoare sexuală"). Intensitatea libidoului este variabilă la diferiți indivizi și chiar la unul și același individ în diferite perioade de timp. Bazele psihologice ale libidoului sunt puțin cunoscute. Dintre factorii

determinanți fac parte activitatea sexuală în trecut și prezent, anturajul psihosocial, receptorii dopaminergici ai creierului și măduvei spinării, hormonii gonadali.

Potența este abilitatea de a efectua un raport sexual complet. Ea include la bărbați reacția specifică la excitații erogeni prin erecție penială suficientă pentru penetrația vaginală, activitatea fricțională de durată optimă și ejacularea. Aceste funcții sunt influențate de hormonii gonadali. Astfel, la bărbați, castrația prepubertală, înainte de secreția androgenelor, previne dezvoltarea atracției sexuale, în timp ce castrația bărbaților adulți produce un declin al comportamentului sexual, însă doar ocazional un bărbat castrat poate fi capabil de copulație timp de 2 ani după castrație. Terapia substitutivă cu androgene a bărbaților hipogonadali restabilește rapid atracția sexuală. Faptul că administrarea inhibitorilor aromatazei la masculii maimuțelor castrate afectează atracția sexuală demonstrează rolul crucial în atracția sexuală a metaboliților estrogenici ai testosteronului, dar nu a testosteronului însuși.

Evidența rolului androgenelor în reglarea comportamentului sexual la om este sprijinită și de dependența libidoului de concentrația serică a testosteronului, însă aceasta este mai veridică la bătrâni, nu și la tineri. Nivelul înalt de testosteron poate scurta perioada de latență a erecției stimulate de factorii erogeni, la fel ca și perioada de refracteritate, iar restabilirea nivelului de testosteron la bărbații hipogonadali restaurează interesul sexual, scurtează latența și refracteritatea postejaculoare, mărește frecvența și magnitudinea erecțiilor nocturne. Din contra, sistarea terapiei cu testosteron la bărbații hipogonadali conduce la declinul libidoului în 3-4 săptămâni concomitent cu scăderea erecțiilor spontane.

La femei, anihilarea secreției ovariene prin ovariectomie sau în menopauza naturală nu are un efect esențial asupra activității sexuale. Explicația constă în faptul că paternul sexual feminin, odată fixat în ontogeneză, devine hormonal independent. Este posibil că atracția sexuală la femei să fie dependentă de aceiași hormoni, ca și la bărbați, deci de androgene. Deoarece ovariectomia nu influențează formarea androgenelor adrenaliene, aceasta nu afectează nici atracția sexuală. Din contra, hipofizectomia sau adrenolectomia, concomitent cu sistarea secreției androgenelor la femeile castrate anterior, diminuează dorința sexuală. Se

consideră că androgenele adrenaliene la femei au efect direct asupra dorinței sexuale sau acționează ca prohormoni pentru sinteza în țesuturile extraglandulare ale altor hormoni steroidieni, care pot menține atracția sexuală în lipsa hormonilor ovarieni.

La bărbații castrați, în țesuturile extraglandulare din androgenele adrenaliene, se formează cantități considerabile de estrogen, dar foarte mici cantități de testosteron, care doar la unii bărbați adulți castrați pot fi suficienți pentru a menține libidoul și potența.

Or, steroidii gonadali joacă un important rol în atracția sexuală la masculii tuturor speciilor și controlează atracția sexuală la femele și, posibil, la femei.

Identitatea sexuală și rolul comportamental sexual la om este fundamental diferit la bărbați și femei. Rolul comportamental sexual este influențat de factorii culturali și sociali, fapt ce rezultă din diferite activități ale ambelor sexe în diferite societăți.

Rolul hormonilor sexuali în erecția penială

Erecția penială este răspunsul final la multipli stimuli erogeni, psihogeni și senzoriali din sursele imaginative, vizuale, auditive, olfactive, gustative, tactile și din sursele reflexogene genitale, care provoacă cascade de fenomene neurologice și vasculare, ce conduc la tumescența penilă și la o rigiditate suficientă pentru penetrația vaginală.

Erecția este asociată cu modificările esențiale psihologice și fizice, inclusiv cu "deșteptarea" sexuală, tumescența testiculară, dilatarea bulbului uretral, mărirea glandei și dimensiunilor circulare ale penisului, hiperemia pielii mai sus de epigastru, piept, fese, erecția mameloanelor, tahicardie, hipertensiune, hiperventilație, miotonie generală. Modificările locale penile reprezintă o consecință a vasodilatației parasimpatice sub acțiunea impulsurilor din SNC sau sunt rezultatul acțiunii reflexe ca răspuns la stimulația aferentă locală a nucleelor parasimpatice sacrale. Se consideră că androgenele modulează reactivitatea centrilor nervoși la acțiunea stimulilor erogeni. Datele noi atestă implicarea androgenelor gonadale în modularca erecției penile prin intermediul reglării locale a secreției de NO (monoxidul de azot este un viguros factor relaxant al musculaturii vaselor sanguine, ceea ce produce hiperemie arterială). Experimentele au demonstrat reducerea NO-sintetazei (NOS) în țesuturile penile la castrație și restabilirea rezervelor de NOS la

substituirea androgenelor. Aceasta a respins dogma veche despre faptul că androgenele acționează doar prin modularea centrală a libidoului.

Datele despre influența androgenelor asupra frecvenței erecției reflexe, "non-crotice", de asemenea, susțin rolul acțiunii periferice ale androgenelor la om. Studiile recente pe șobolani au demonstrat rolul dihidrotestosteronului și nu a testosteronului în modularea locală a căii NO-cGMP. Faptul că androgenele amplifică tumescența penilă nocturnă (NPT), dar nu și erecția ca răspuns la stimulii erotici, sugerează existența căilor centrale androgen-senzitive și androgen-insensitive pentru controlul erecției.

Erecția penilă este în relație cu scăderea rezistenței în patul vascular al penisului și creșterea ulterioară a afluxului arterial, conducând la supraumplerea cu sânge a corpilor cavernoși. Creșterea dramatică a afluxului arterial penil de 25–60 ori conduce la tumescență. Astfel, presiunea intracorporală în stare flacidă a penisului este de 10–15 mm Hg, în faza inițială a ciclului sexual presiunea intrapenilă se modifică modest și rămâne la acest nivel până la atingerea maximumului circumferinței și volumului penisului. Cum numai penisul devine erect, presiunea în corpul penisului crește rapid până la cca 90 mm Hg. Contrakția mușchilor perineali generează creșterea ulterioară a presiunii intrapenile mai sus de 120 mm Hg (presiune suprasistolice), din care rezultă rigiditatea completă și elevația penisului mai mult de 90 grade referitor la membrele inferioare. După ejaculare și orgasm, presiunea în corpul penil declină rapid, iar volumul revine la starea flacidă.

Androgenele serice pot juca un rol și în reglarea tumescenței penile nocturne (*nocturnal penile tumescence*, NPT), care reprezintă erecția spontană (cca 70% din rigiditatea totală), ce apare în faza paradoxală a somnului. Fenomenul apare în 4–5 reprize pe noapte, cu intervalul de cca 90 min, iar fiecare episod durează cca 30–45 min; durata totală este de 90–180 min pe noapte (20–25% din durata totală a somnului). Numărul și durata episoadelor scade cu vârsta – de la 6,8–4 la 13 ani până la 3,5–1,7 episoade la 70 ani, iar timpul total de tumescență scade până la 25% de cel de la 13 ani. Majoritatea viselor asociate la episoadele de tumescență penilă au coloratură erotică. Erecția la deșteptare este ultimul episod de tumescență, dar nu este în relație cu umplerea vezicii urinare.

Administrarea substitutivă a androgenelor restabilește TPN la bărbații hipogonadali și la bătrâni. Antidepresantele și antihipertensivele influențează TPN. Trazodonul, antidepresantul cu acțiune complexă, inclusiv cu inhibiția recaptării serotoninei, prelungește durata TPN, iar amitriptilina (antidepresant triciclic) și mianserina reduce amplitudinea și durata TPN.

Promoția copulației prin testosteron pare a fi mediată de creșterea eliberării dopaminei în aria medială preoptică, posibil prin sinteza de NO. Rolul activării dopaminergice în stimularea comportamentului sexual la om este susținută de următorul fapt: administrarea apomorfinei, bromocriptinei (agoniști ai dopaminei), provoacă erecție penilă spontană; utilizarea precursorului dopaminei levodopa se asociază cu creșterea libidoului, revenirea erecției spontane sau a emisiilor nocturne la 20–30% din pacienți cu boala Parkinson, tratați cu acest agent; utilizarea agenților antidopaminergici provoacă scăderea libidoului și disfuncții erectile în 50% din cazuri.

Ejacularea este controlată de inervația simpatică a organelor genitale și apare ca rezultat al activității arcului reflex spinal. Ejacularea constă din două procese succesive: emisia și ejacularea propriu zisă. Emisia constă în depozitarea lichidului seminal în uretra posterioară prin contracțiile simultane ale ampulei *vas deferens*, a veziculelor seminale și musculaturii netede a prostatei. Ejacularea adevărată este expulsia lichidului seminal fluid din uretra posterioară prin meatus.

Influența androgenelor asupra actului de ejaculare constă în amplificarea spermatogenezei, secreției seminale și prostatice, modificând astfel volumul și compoziția ejaculatului.

Orgasmul. La geneza orgasmului contribuie elementele fiziologice și psihogene. Stimulii aferenți generați de actul sexual și transmiși de la organele genitale prin nervul pudendal induc elementele fiziologice: contracția mușchilor netezi ai accesoriilor organelor sexuale; senzația inevitabilității ejaculării, eliberarea presiunii în uretra posterioară, contracția bulbului uretrei și perineului, contracții ritmice ale planșeului pelvic, emisia spermei și ejacularea, reversia tensiunii sexuale și modificărilor fiziologice generalizate. Neuronii senzoriali corticali percep aceste evenimente ca plăcere. Factorii, ce influențează subiectiv senzația de plăcere orgastică, includ gradul

excitației sexuale, noutatea activității sexuale, imaginea psihosexuală a individului.

Detumescenta. În această fază, penisul revine la starea flaccidă. Vasoconstricția arteriolelor și reversia evenimentelor în elementele contractile îndepărtează sângele de la corpii cavernoși și permit creșterea drenajului venos. Inițial, viteza refluxului venos se mărește de cca 10 ori, ulterior atinge nivelul pretumescent. Activația receptorilor adrenergici penili locali este cel mai important neuromecanism al detumescentei. Interferența cu această funcție prin blocada alfa-1 receptorilor poate conduce la priapism – erecție îndelungată persistentă timp de 12 – 24 și mai multe ore.

Perioada refractară este perioada de timp după ejaculare, în care stimulii erogeni nu pot provoca excitație sexuală și erecție penilă. Durata fazei refractare depinde de vârstă, starea fizică a individului, anturajul psihologic. De menționat că viziunea tradițională despre faptul că orgasmul la bărbați este urmat de detumescentă și refracteritate a fost demitizat, cel puțin parțial, de observațiile că unii bărbați sunt multiorgastici – au orgasme repetate, fără detumescentă și refractaritate.

Secreția androgenă, funcția sexuală și vârsta la bărbați

Concomitent cu vârsta, reactivitatea sexuală la bărbați scade, manifestându-se prin prelungirea timpului necesar pentru atingerea erecției totale la stimuli erogeni psihici și tactili. Faza platoului (excitarea sexuală persistentă) este de asemenea prelungită, iar menținerea erecției necesită stimularea genitală continuă. Orgasmul și senzația inevitabilității ejaculării devine mai puțin intensă. Detumescenta survine mai rapid, iar perioada refractară devine mai lungă. Volumul ejaculatului scade. Concomitent cu vârsta, în vasele peniene scade numărul de fibre nervoase, ce conțin NOS (NO-sintaza), scade răspunsul erectil la stimularea cu apomorfina, scade și presiunea maximă intracavernosă.

O dată cu vârsta se diminuează și concentrația în ser a testosteronului biodisponibil, se reduce raportul dintre testosteron și estradiol (pe contul scăderii androgenelor și creșterii estrogenelor), se mărește concentrația globulinelor, ce leagă hormonii sexuali, fapt ce conduce la creșterea fixării testosteronului circulant, scade *clearance*-ul și se reduce acumularea în țesuturile reproductive a steroizilor activi 5-reduși. De la vârsta de 40 și

până la 70 ani, concentrația testosteronului seric scade anual cu 1%. La persoanele hipogonadale are loc pierderea interesului sexual și activității sexuale, scăderea volumului emisiei seminale, diminuarea creșterii nocturne și matinale, scăderea energiei și senzației de bunăstare, iar administrarea substitutivă a testosteronului conduce la amplificarea libidoului, a potenței sexuale, la sporirea numărului erecțiilor nocturne, atestând faptul că deficiența severă de testosteron este cauza primară a disfuncțiilor sexuale în cazurile de hipogonadism, inclusiv în disfuncțiile erectile.

Hipogonadismul reprezintă diminuarea funcțiilor exercitate de gonade și poartă caracter specific în funcție de sex. Cauzele generale ale hipogonadismului (masculin și feminin) sunt de ordin congenital (anomalii cromozomiale, agenezia, disgenezia testiculelor) și de ordin dobândit (procese patologice în hipotalamus, hipofiză, testicule).

Hipogonadismul masculin include hipofuncția epiteliului germinativ, conducând la sterilitate masculină sau la hiposecreția celulelor Leydig, ceea ce, la rândul său, conduce la hipoandrogenie.

Hipogonadismul prepubertal se manifestă prin reținerea dezvoltării sexuale somatice (subdezvoltarea organelor sexuale și organelor-ancxe, lipsa caracterelor sexuale secundare) și a manifestărilor comportamentului sexual masculin (diminuarea sau lipsa libidoului, erecțiilor). Ansamblul de semne întrunește sindromul de eunocoidism, caracterizat prin creșterea excesivă în lungime a oaselor membrelor, retardarea osificării cartilajelor, microgenitalism, pilozitate scundă în zonele specific masculine, subdezvoltarea musculară, adipozitate subcutană cu arhitectură feminină.

Hipogonadismul postpubertal conduce la involuția caracterelor sexuale primare și secundare prin declinul progresiv al comportamentului sexual masculin.

Hipogonadismul feminin (starea hipoovariană) se caracterizează prin dereglarea maturizării foliculelor ovariene și (sau) a ovulației și dereglări ale secreției estrogenelor și progesterinelor.

Hipoestrogenia se caracterizează prin reținerea pubertației, subdezvoltarea (sau involuția) organelor sexuale externe și anexelor, atrofia endometriului, epiteliului vaginal, hiposecreția glandelor genitale, lipsa proceselor ciclice hormonale și în organele sexuale, creșterea excesivă a

oaselor membrelor și retardarea osificării cartilajelor, sterilitate. Lipsesc, de asemenea, caracterele sexuale secundare – pilozitatea corpului cu patern feminin, subdezvoltarea glandelor mamare.

Hipergonadismul prepubertal se manifestă prin pubertate precoce atât la băieți, cât și la fete, cu toate manifestările specifice.

30.5. Fiziopatologia pancreasului endocrin

Pancreasul endocrin secretă doi hormoni în cantități apreciabile și cu activități fiziologice distincte – insulina și glucagonul.

Insulina este sintetizată de celulele beta pancreatice. Expresia genei insulinei în celulele beta pancreatice este reglată de glucoză. Glucoza reglează secreția insulinei prin intermediul sistemului sensibil la glucoză ale beta-celulelor. Glucoza stimulează transcripția și stabilizează mRNA al insulinei, provoacă eliberarea acesteia din granulele secretoare ale beta-celulelor. Secreția insulinei și C-peptidei este stimulată, în afară de glucoză, și de aminoacizi (în special, de arginină și lizină), corpi cetonici și acizi grași și se efectuează prin exocitoză.

Perioada de înjumătățire a insulinei în circulație este de cca 30 minute. Ficatul reține cca 60% de insulină, iar în rinichi se filtrează cca 40% de insulină, care ulterior se reabsoarbe și este degradată în epitelocitele canaliculelor proximale.

Insulina participă la reglarea metabolismului glucidelor, lipidelor și proteinelor, transportul transmembranar al ionilor și glucozei, replicația și transcripția nucleară, diferențierea, proliferarea și transformarea celulelor.

Insulina și glucagonul, hormonul principal contrainsular mențin homeostazia energetică a organismului – echilibrul dintre oferta de energie și necesitățile reale ale organismului, modulează metabolismul în cele două stări ale organismului – digestie (absorbția nutrienților), care durează 10–15 ore din 24 ore), și inaniția (starea postabsorbțională), care durează respectiv 9–14 ore. Deoarece organismul consumă energie perpetuu, iar ingerarea este discontinuă, este important de a înmagazina surplusul de energie parvenit în perioada digestiei (în ficat, țesutul adipos și mușchi) pentru a o utiliza ulterior în perioada de inaniție. Astfel, regimul de stocare alternează cu regimul de mobilizare a nutrienților.

Consumul celular al glucozei de către celule se efectuează cu concursul canalelor transmembranare hidrofili – proteine transportoare (receptori) ai glucozei prin intermediul a două mecanisme: transportul activ dependent de gradientul ionilor de sodiu și difuzia facilitată. Respectiv, aceste două mecanisme de transport sunt efectuate de două tipuri de receptori pentru glucoză – receptori dependenți de ionii de sodiu (rinichi și intestin) și receptori difuziei facilitate (în restul organelor).

Receptorii difuziei facilitate sunt de cinci tipuri, însă doar receptorii din mușchii scheletici, miocard și adipocite (receptori de tip 4) sunt reglați de insulină (aceste țesuturi se numesc insulindependente), în timp ce celelalte tipuri de receptori nu depind de insulină (De menționat că receptorii pentru glucoză din celulele beta pancreatice, care participă la reglarea secreției insulinei, sunt insulindependente.). Receptorii insulinindependenți sunt localizați atât pe membrana citoplasmatică, precum și în citoplasmă. Receptorii insulinindependenți (de tip 4),

în lipsa insulinei, sunt localizați în exclusivitate în citoplasmă, în componența veziculelor citoplasmatică; stimularea celulelor cu insulină conduce la translocarea veziculelor cu receptori spre membrana citoplasmatică și incorporarea în membrană, formând canale transmembranare. În rezultat, transportul transmembranar al glucozei în adipocite și miocite crește de 30–40 ori. La micșorarea concentrației insulinei, receptorii se desprind de membrana citoplasmatică și revin în citoplasmă.

Transducția semnalului insulenic se efectuează prin receptorul membranar, care reprezintă o piruvatkinază, prezentă aproape în toate tipurile de celule, dar în special în hepatocite (cca 250.000 pe o celulă), adipocite (cca 50.000 pe o celulă). Interacțiunea receptorilor cu insulina induce procesele de transcripție a genelor specifice metabolice: glucokinaza, gliceraldehiddehidrogenaza.

Principali generatori de energie sunt glucidele și lipidele, mai puțin importanți – proteinele și aminoacizii.

Metabolismul decurge în funcție de starea organismului. Astfel, în perioada digestiei predomină procesele anabolice – înmagazinarea glucozei în formă de glicogen (glicogenogeneza), scindarea glucozei până la alfa-glicerofosfat și acetil CoA, din care ulterior se sintetizează lipidele (lipogeneza). În inaniție predomină glicogenoliza cu scindarea glucozei în ciclul Krebs, până la produsele finale și generarea de energie, lipoliza cu eliberarea de acizi grași și oxidarea completă a acestora, proteoliza cu eliberarea de aminoacizi și sinteza glucozei (gluconeogeneza) și utilizarea ulterioară a glucozei neoformate. Alternarea stărilor de digestie și inaniție (cel puțin de două ori în 24 ore) modifică diametral direcția metabolismului. De menționat că enzimele-cheie ale lanțurilor metabolice sunt controlate de insulină, glucagon, adrenalină și cortizol.

Semnala primare pentru reversarea proceselor metabolice în digestie și inaniție sunt concentrația glucozei în sânge și modificările echidirecționale ale insulinei și contradirecționale ale glucagonului. Efectele acestor hormoni sunt antagoniste: insulina activează glicogensintetaza și inhibă glicogenfosforilaza, în timp ce glucagonul inhibă glicogensintetaza și activează glicogenfosforilaza. Insulina inhibă neogluconezeza stimulată de glucagon, însă nu influențează neogluconezeza bazală. Insulina stimulează sinteza de glucozo-6-fosfat, iar glucagonul – defosforilarea glucozo-6-fosfatului; insulina stimulează scindarea glucozei până la piruvat și ulterior sinteza acizilor grași din acetil CoA, iar glucagonul inhibă această cale metabolică. O dată cu cele menționate, insulina în mod direct inhibă secreția glucagonului. Insulina posedă o acțiune anticatabolică asupra proteinelor (inhibă gluconeogeneza din proteine și aminoacizi) și o acțiune directă anabolică – contribuie la transportul transmembranar al aminoacizilor în celulă și stimulează sinteza de ARN și proteosintaze.

În hepatocite, glucoza pătrunde prin receptorii pentru glucoză tip 2 independenți de insulină. Procesele metabolice ale glucozei în hepatocite includ formarea de glucozo-6-fosfat prin concursul glucokinazei (hexokinaza IV), care ulterior poate fi supusă la trei procese: sinteza glicogenului, glicoliza sau ciclul pentozofosforic. Acetil CoA format din glucoză este utilizat pentru sinteza acizilor grași.

Toate etapele metabolismului glucozei în hepatocite sunt reglate de insulină la nivel pretranslațional (sinteza mRNA) sau posttranslațional (sinteza enzimelor respective). Din genele reglate de insulină fac parte: glucokinaza și ATP-citratliaza hepatocitelor, glicerolaldehiddehidrogenaza adipocitelor.

Efectele glucagonului asupra acestor procese sunt antagoniste. Efectul metabolic sumar va depinde nu atât de concentrația absolută a hormonilor, cât de raportul concentrațiilor insulină/glucagon.

30.5.1. Insuficiența insulinică

Insuficiența insulinică constituie veriga principală a patogeniei diabetului zaharat insulindependent (DZID) sau diabetul tip I.

Diabetul zaharat tip I este în relație cu deficiența de insulină consecutivă reducerii populației de beta-celule pancreatice. Una din cauzele majore ale DZID este inflamația cu alterarea autoimună a insulelor Langherhans (insulită) cu localizarea specifică exclusivă în insulele formate din celulele beta, în timp ce în insulele formate din celulele producătoare de glucagon inflamația lipsește.

Deficitul de insulină provoacă multiple dereglări metabolice cu leziuni severe ale structurilor organismului.

Dereglarea sintezei de glicogen și lipide este manifestarea metabolică primordială și esențială a deficienței de insulină. Acestea sunt în relație cu micșorarea indiciului insulină/glucagon. Consecința este incapacitatea ficatului și mușchilor de a sintetiza glicogen și a adipocitelor de a sintetiza lipide din glucoză. În deficiența de insulină, aceste organe, chiar și în perioada digestivă absorbtională, funcționează în regim de inaniție – cu inhibiția proceselor anabolice glicogenogenetice și lipogenetice și cu predominarea proceselor catabolice glicogenolitice și lipolitice. Concomitent, se intensifică și proteoliza cu neoglucoeneză.

Toleranța redusă la glucoză și hiperglicemia, intensificarea catabolismului proteic, hiperlipidemia, angiopatiile și sindromul renal sunt semnele clinice cardinale ale diabetului tip I.

Patogenia hiperglicemiei constă în faptul că, în lipsa insulinei, receptorii pentru glucoză insulindependenți de tipul IV din miocite și adipocite se retrag în citoplasmă, nu sunt expuși pe membrana celulară, din care cauză glucoza nu poate fi asimilată de aceste celule pentru sinteza glicogenului și lipidelor. Toleranța redusă față de glucoză reflectă incapacitatea celulelor de a asimila glucidele. Aceasta se explică prin faptul că în deficitul de insulină glicogensintetaza ficatului rămâne în stare fosforilată inactivă, iar în plus concentrația sporită de glucagon stimulează procesele de glicogenoliză. Din

cauza stării inactive a enzimelor glicolitice și a piruvatdehidrogenazei este inhibată transformarea glucozei în acetyl CoA și, consecutiv, sinteza de acizi grași (lipogeneza). La concentrații mici de insulină se activează și neoglucoogeneza din aminoacizi și glicerol.

Glucagonul intensifică procesele de proteoliză, rezultatul fiind hiperaminoacidemia, aminoaciduria, creșterea concentrației ureei și amoniacului în sânge.

Patogenia hiperlipidemiei (predominant pe seama lipoproteinelor cu densitate foarte mică și a acizilor grași neesterificați) se explică prin faptul că, în lipsa insulinei, lipaza adipocitelor rămâne fosforilată, inactivă, lipidele alimentare nu sunt incorporate în adipocite, iar acizii grași nesolicitați sunt transformați în ficat în lipoproteine cu densitate foarte mică. Creșterea concentrației în sânge a acizilor grași neesterificați (hiperlipemie de transport) este consecința mobilizării intense a lipidelor din țesutul adipos.

Hiperketonemia și cetonuria se datorește concentrației înalte de acizi grași în sânge cu intensificarea beta-oxidării și producției abundente de acetyl CoA, care, în lipsa insulinei, nu se utilizează pentru resinteza lipidelor, ci pentru sinteza corpurilor cetonice – acetonă, acidul hidroxibutiric și acetilacetic.

Sindromul renal în hipoinsulinism constă din glucozurie, care se datorește hiperglicemiei înalte și concentrației mari de glucoză în filtratul glomerular, care depășește capacitatea funcțională a glucokinazei epiteliului canalicular (pragul fiind de cca 180 mg/DL). Glucozuria antrenează poliurie (diureza osmotică), iar poliuria consecutiv polidipsia. Dezvoltarea microangiopatiei cu nefropatie diabetică conduce la diminuarea progresivă a filtrației glomerulare, la creșterea permeabilității filtrului renal cu albuminurie. Cetonuria este consecutivă hiperketonemiei.

Angiopatiile diabetice au în patogenie glicozilarea proteinelor – proces propriu DZID, care constă în asocierea nefermentativă a glucozei la aminogrupele acizilor aminați cu formarea în peretele vascular a complexilor din glucoză și proteine (cetoaminoproteine). Glicozilarea modifică conformația moleculei de proteină, sarcina electrică, modifică funcția proteinelor, blochează centrul activ. Angiopatiile diabetice afectează atât vasele mici, cât și cele mari.

Patogenia generală a angiopatiilor diabetice constă în glicozilarea proteinelor și alterarea membranei bazale a vaselor, degradarea componentelor

matricei intercelulare (colagen, fibronectine, proteoglicane, integrine). În sumă, rezultă remodelarea cu îngroșarea membranei bazale.

Macroangiopatia în formă de ateroscleroză cu afectarea predominantă a întimei vasculare se observă în cord, creier, picioare. Succesiunea de procese include glicozilarea proteinelor, alterarea membranei bazale, eliberarea citokinelor, activarea endoteliocitelor, miocitelor vasculare, fibroblaștilor, macrofagelor, infiltrația acestora cu lipoproteine, formarea plăcilor ateromatoase. Acest proces este favorizat de concentrația înaltă în sânge a lipoproteinelor aterogene de densitate foarte mică, caracteristică pentru diabet. Alt mecanism patogenetic al macroangiopatiilor diabetice constă în glicozilarea și alterarea colagenului și elastinei din componența peretelui vascular, fapt ce modifică proprietățile mecanice ale vaselor.

Microangiopatiile se întâlnesc la cca $1/3$ din pacienții cu diabet zaharat, atacă predominant capilarele glomerulare cu rezoluția în glomeruloscleroză. Componentul de bază al peretelui capilar în glomerulii renali o constituie membrana bazală, pe de o parte a căreia sunt aranjate endoteliocitele, iar pe cea de a doua – podocitele. Capilarele glomerulului sunt susținute de mezangiul arboriform constituit din celule mezangiale și matrice. În diabet are loc glicozilarea proteinelor, care îngroașă membrana bazală și în întregime peretele vascular cu reducerea perfuziei glomerulului și vitezei de filtrare, sporesc permeabilitatea capilarelor glomerulare cu albuminurie, hipertrofia matricei mezangiale, conducând la obturarea completă a vaselor, sclerozarea acestora – glomeruloscleroza. În regiunea tubilor renali are loc fibroza tubulo-interstițială. De menționat că angiopatiile diabetice sunt apreciate ca o dereglare a proceselor reparative, orientate spre reparația leziunilor membranei bazale și mezangiului provocate de factorii patogeni ai diabetului zaharat.

Din alte forme de microangiopatii fac parte și retinopatiile.

Diabetul zaharat poate conduce la come – cetoacidotică în insuficiența absolută a insulinei, hiperosmolară în deficiența insulinică moderată și lactoacidotică în hipoxie, septicemie, șoc cardiogen (Supradozarea insulinei se poate solda cu coma hipoglicemică.). Acidoza este și o consecință a hiperlactacidemiei produsă în rezultatul incapacității ficatului de a resintetiza glicogenul din acidul lactic format în diferite organe.

Cauza primară a comei cetoacidotice este insuficiența absolută a insulinei (în sânge nu se depistează nici insulina, nici C-peptida). Se manifestă prin hiperglicemie (20–30 mMol/L), glucozurie, acidoză metabolică decompensată prin acumularea în sânge a corpurilor cetonici (concentrația poate să crească de 200 ori până la 2 mMol/DL), lactatului, piruvatului; pH este mai jos de 7,0, survine deshidratarea cu deficitul total de apă până la 10% și micșorarea lichidului intravascular cu 25–30%, hipovolemie policitemică, hemoconcentrație, hipotensiune arterială, insuficiență circulatorie. Dereglările perfuziei conduc la hiponutriția și hipoxia miocardului cu insuficiență cardiacă. Dereglările reologice ale sângelui pot conduce la hipercoagulare.

Corecția patogenetică a homeostaziei în coma cetoacidotică urmărește lichidarea deficienței de insulină, rehidratarea și resalinizarea organismului, restabilirea echilibrului acido-bazic și a rezervelor de glicogen.

30.5.2. Insulinorezistența

Diabetul zaharat tipul II se caracterizează prin disfuncția beta-celulelor pancreatice și rezistența la insulină a majorității țesuturilor-țintă periferice: mușchi scheletici, ficat, rinichi, țesutul adipos. Cercetările genetice au determinat că la progenitura de la părinți cu diabet II se întâlnește primar atât rezistența la insulină, cât și disfuncția beta-celulelor.

Descori rezistența insulinică este sinonimizată cu incapacitatea depozitării glucozei la stimularea cu insulină măsurată prin intermediul testului "hiperinsulinemic-euglicemie" (crește toleranța la insulină, din care cauză este mărită și doza insulinei necesare pentru menținerea euglicemiei). Ulterior, atenția investigatorilor a fost concentrată asupra insulinorezistenței organelor responsabile de captarea glucozei (mușchi, țesutul adipos). În afară de aceasta, se studiază și lipoliza, și producția de glucoză prin glicogenoliză – procese ce sunt inhibitate de insulină. Or, în insulinorezistență captarea glucozei este inhibată, iar lipoliza și producția endogenă de glucoză scapă de sub controlul insulinei.

Pe lângă mușchi și ficat, țesutul adipos este a treia arie metabolică de acțiune a insulinei. O implicație majoră în metabolismul glucidic constituie reglarea de către insulină a lipolizei și delivrării în circulație a glicerolului și acizilor grași liberi (AGL). Glicerolul reprezintă o sursă pentru sinteza endogenă

de glucoză, iar concentrația sporită de AGL contribuie la dezvoltarea insulinorezistenței mușchilor. Or, din rezistența țesutului adipos la acțiunea antilipolitică a insulinei rezultă eliberarea în exces a AGL și glicerolului, influențând nefavorabil homeostazia glucozei.

În insulinorezistență (la persoanele cu diabet II) crește considerabil doza de insulină exogenă, care stimulează captarea glucozei de către țesuturi și inhibă producția de glucoză endogenă.

Lipoliza este cel mai sensibil proces la insulină: la persoanele cu diabetul II doza de insulină, care inhibă lipoliza, este de 2–3 ori mai mare decât la persoanele sănătoase. Aceasta indică faptul că țesutul adipos este la fel de sensibil față de insulină, ca și mușchii sau ficatul.

Or, șirul de procese aranjate în ordine descrescândă a sensibilității lor față de insulină este următorul: lipoliza – producția endogenă de glucoză – captarea glucozei.

Patogenia insulinorezistenței

Insulinorezistența reflectă defectul acțiunii insulinei predominant în mușchii scheletici și ficat.

Cauzele majore ale insulinorezistenței mușchilor în stadiul prediabetic sunt: predispoziția genetică, obezitatea și hipoactivitatea fizică.

În insulinorezistență și diabetul II au fost relevate defecte în lanțul semnalizării insulinice. La nivel celular semnalizarea insulinică începe cu fixarea insulinei pe receptorii celulari specifici, ceea ce stimulează autofosforilarea subunității intracelulare a receptorului. Reducerea autoactivării receptorilor insulinici de pe miocite și adipocite a fost depistată la pacienții cu diabetul II. S-a demonstrat că obezitatea este factorul major, ce contribuie la instalarea activității reduse a receptorilor insulinici, fapt ce sugerează concluzia că reducerea activității kinazice a receptorilor este secundară și consecutivă obezității, hiperinsulinemiei și hiperglicemiei.

Există date convingătoare despre caracterul ereditar al diabetului II. Genele – candidați sunt: gena ce clonează receptorii insulinici, subunitatea intracelulară, proteinkinazele, glucokinaza hepatică, glicogensintaza, proteinfosfataza.

Obezitatea și lipsa exercițiilor fizice sunt factorii majori ce contribuie la dezvoltarea insulinorezistenței. S-a stabilit că exercițiile fizice sporesc

sensibilitatea la insulină, independent de reducerea masei corporale și modificările în compoziția corpului. Astfel, la copiii de la părinți cu diabetul II antrenamentul fizic timp de 6 săptămâni activizează captarea glucozei și sinteza glicogenului, ca urmare a creșterii sensibilității la insulină.

AGL derivați din adipocite sunt implicați în patogenia insulinorezistenței. În insulinorezistență scade efectul antilipolitic al insulinei, care, concomitent cu activarea sistemului simpatic, provoacă eliberarea AGL în sânge. AGL contracarează efectele insulinei prin inhibiția captării și oxidării glucozei în mușchii scheletici și creșterii producției de acetyl-CoA.

În patogenia insulinorezistenței are importanță și leptina – hormon derivat din adipocite. Leptina reduce masa corporală prin receptorii specifice hipotalamici, ce reglează cheltuielile energetice ale organismului și senzația de sațietate. Secreția leptinei este în relație cu masa adipozităților. Deficiența leptinei sau defectul receptorilor provoacă la rozătoare obezitate, hiperinsulinemie și hiperglicemie. La om, mutațiile în sistemul leptină-receptor sunt extrem de rare.