

buie la inflamația mucoasei bucale, la traumatizarea ei, la apariția eroziunilor și ulcerăției. La pacienții cu hiposalivație îndelungată se măresc depunerile dentare, apar caria dentară multiplă, gingivite marginale, ulcerății bucale.

Paralizia mușchilor levatori ai mandibulei poate provoca uscăciune în cavitatea bucală în timpul nopții din cauza somnului cu gura deschisă.

15. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI ENDOCRIN

15.1. Fiziopatologia hipotalamusului

Hipotalamusul conține celule neurosecretoare cu funcție dublă de neuron și de celulă secretoare. Secrețiile hipotalamusului, numite neurohormoni, prezintă oligopeptide, care stimulează (liberine) sau inhibă secreția hormonilor hipofizari (statine). Neurohormonii hipotalamici sunt transportați în lobul anterior al hipofizei (adenohipofiză) prin sistemul circulator port hipofizar. Aici ei acționează asupra receptorilor specifici de pe adenocite, indicând stimularea sau inhibiția secreției hormonilor hipofizari. Neuronii din nucleii hipotalamici supraoptici și paraventriculari sintetizează hormoni peptidici, vasopresina (hormonul antidiuretic) și oxitocina, care sunt transportați transaxonal până în lobul posterior al hipofizei (neurohipofiza), unde sunt depozitați și de unde sunt secretați pe măsura solicitării.

Etiologia afecțiunilor hipotalamusului este foarte variată: procese inflamatorii (meningită, sifilis, leptospiroză, sarcoidoză, abscese hipotalamice), tumori (craniofaringiomul, meningioamele, gliomul denerativ optic, chisturile arahnoidiene), traumatisme cu sau fără fracturi ale bazei craniului, afecțiuni degenerative (atrofia nucleului supraoptic și paraventricular), leziunea celulelor gliale, dereglări vasculare cerebrale (anevrismele arteriale, ic-tusul cerebral etc.).

Patogenia dereglărilor endocrine hipotalamice constă în dereglarea secreției liberinelor și statinelor (hipo- sau hipersecreție).

cu dereglări respective ale secreției hormonilor tropi hipofizari și ai glandelor endocrine periferice. În final, manifestările clinice vor fi determinate de surplusul sau deficitul hormonilor glandelor periferice. Dereglările funcției nucleilor supraoptici și paraventriculari vor antrena modificarea sintezei, transportului și secreției vasopresinei și oxitocinei, cu repercusiunile respective.

15.2. Fiziopatologia hipofizei

Adenohipofiza secretă următorii hormoni: tireotrop, adrenocorticotrop, foliculostimulant, luteinizant, somatotrop, prolactina și melanotropina.

Hipo- și hipersecreția hormonului somatotrop

Deficitul de hormon somatotrop survine în afecțiuni hipofizare primare (craniofaringiom, chisturi, necroză hemoragică, apoplexie hipofizară, infiltrații granulomatoase, septicopiemii etc.) sau în sindroame genetice (aplazia și hipoplazia pituitară).

Insuficiența de hormon somatotrop în perioada prepubertară se manifestă prin dereglări severe în dezvoltarea țesuturilor și metabolism, cunoscute sub denumirea de *nanism hipofizar (piticism)*. Deficitul de creștere poate fi remarcat din primele luni de viață, alături abia la vârsta de 2-4 ani, cauza fiind scăderea proliferării și diferențierii celulare în toate țesuturile-țintă. Dezvoltarea scheletului este deficitară și întârziată. În mușchi scade proliferarea mioblastilor și diferențierea lor, astfel că musculatura apare subdezvoltată, proporțional cu talia mică. Tegumentele sunt subțiri, fine, palide, transparente, evidențiind desenul venos, mai ales pe torace, timpuriu apar cute fine pe față, care capătă un aspect de îmbătrânire precoce.

Copiii cu nanism hipofizar sunt supraponderali, cu țesut adipos în exces, mai ales pe trunchi, ca urmare a scăderii efectului lipolitic al hormonului somatotrop. În sânge se observă scăderea glicemiei, creșterea sensibilității la insulină, apariția anemiei, explicată prin scăderea eritropoietinei.

Sexualizarea și dezvoltarea pubertară sunt întârziate și pot să apară abia la vârsta de 18–20 ani. Dezvoltarea psihomotorie este nealterată, cu coeficientul de inteligență în limitele normei.

Deficiența hormonului somatotrop la adulți se traduce prin creșterea masei țesutului adipos, în special distribuită în regiunea trunchiului (abolirea funcției lipolitice), hipoglicemie din cauza pierderii funcției glicogenolitice, intoleranța glucozei și rezistența la insulină, resorbția și atrofierea oaselor – osteopenia (abolirea funcției osteogenetice), hipotrofia organelor interne (abolirea funcției de viscerogeneză), hipotrofia țesutului conjunctiv, alterarea structurii și funcției cardiace, reducerea masei musculare și performanței fizice (abolirea funcției miogenice și viscerogenice) și, în sumă, reducerea calității vieții.

Hipersecreția de hormon somatotrop la copii se manifestă clinic sub formă de gigantism, iar la adulți – acromegalie. Cea mai frecventă cauză a excesului de hormon somatotrop este adenomul hipofizar cu celule somatotrofe. Gigantismul la copii prezintă o creștere excesivă și proporțională în înălțime (peste 2m) cu dezvoltarea corespunzătoare a țesuturilor moi.

Efectele metabolice induse sunt intensificarea sintezei proteinelor prin sinteza de ARN ribozomal, activarea enzimelor de sinteză a proteinelor, incorporarea sulfaților în proteoglicanele cartilajelor și oaselor și a timidinei în ADN. Concomitent are loc inhibiția proteolizei și instalarea bilanțului pozitiv de azot.

Metabolismul glucidic se caracterizează prin hiperglicemie, glucozurie. În sumă dereglările metabolismului glucidic constituie tabloul diabetului insulinorezistent.

Metabolismul lipidic se caracterizează prin intensificarea lipolizei și hiperlipidemie de transport cu acizi grași necesterificați, oxidarea cărora conduce la furnizarea energiei și favorizarea cetogenezei.

În acromegalie, care se dezvoltă la adulți după osificarea cartilajelor de creștere diafizo-epifizare, creșterea oaselor se face în lățime, pe baza periostului, conferind un aspect tipic pacientului masiv, dezvoltat mai mult în lățime și grosime, cu mâini și pi-

cioare disproportional de late. Scheletul facial este disarmonic, cu arcadele sprincenoase proeminente ca urmare a hipertrofiei sinusurilor frontale, oasele zigomatice proeminente, piramida nazală masivă, mandibula proiectată anterior.

Datorită proliferării țesutului conjunctiv în derm, creșterii matricei intercelulare și dezvoltării edemului interstițial prin depunere de hialuronați, tegumentele devin groase, cu cute persistente și umede ca urmare a hipersecreției glandelor sebacee și sudoripare hipertrofiate. Proliferarea țesutului conjunctiv fibros din tecile nervoase și compresiunea ulterioară a nervilor în periostul proliferat, sunt cauzele neuropatiei periferice.

Excesul de lungă durată a hormonului somatotrop determină visceromegalie: hepatomegalie, cardiomegalie, mărește secreția de eritropoietină, care, la rândul său, intensifică procesele proliferative în măduva roșie a oaselor cu apariția eritrocitelor imature în sânge.

Hipo- și hipersecreția hormonului adrenocorticotrop

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) este un polipeptid 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 cel reticulat ale cortexului adrenal.

Hiposecreția de ACTH poate fi primară (procese expansive intraselare, însoțite de compresiunea sau distrugerea celulelor corticotrofe, precum și insuficiența hipofizară totală: sindromul Sheehan etc.). Se presupune că deficitul ACTH este indus de dereglările în sinteza corticoliberinei. Concentrații scăzute de ACTH apar și în excesul de glucocorticoizi, fie endogeni (adenom de cortico-suprarenală), fie exogeni (corticoterapie).

Hipersecreția de ACTH poate avea ca sursă celulele corticotrofe hipofizare (boala Cushing) sau celulele unor carcinoame ectopice (ACTH ectopic). Clinic apar semne și simptome determinate de hipercortizolism, comune cu cele din sindromul Cushing (vezi patologia suprarenală). ACTH activează adenilatciclaza și

induce steroidogeneza la 2 minute după ce acționează asupra corticosuprarenalei.

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 din melanocite cu hiperpigmentația pielii, lipoliză, hiperlipidemie cu acizi grași neesterificați

Hipo- și hipersecreția hormonului tireotrop (TSH)

Hiposecreția TSH mai des se întâlnește în insuficiența hipofizară totală, alături de deficitul altor hormoni hipofizari. Este cunoscut și un deficit familial izolat de TSH, condiționat de un defect de sinteză a TSH, cu transmitere autozomal recesivă. Hiposecreția TSH conduce la insuficiența secundară a tiroidei.

Hipersecreția TSH poate fi cauzată de adenom hipofizar celulelor tirotrofe (bazofil), care reprezintă 1% din afecțiunile tumorale hipofizare, manifestând hiperplazia și stimularea funcției tiroidei.

Hiperplazia celulelor tirotrofe cu hipersecreția TSH cauzată de hipotiroidismul primar netratat prin mecanism feed-back negativ.

Hipo- și hipersecreția hormonilor gonadotropi

Hiposecreția gonadotropinelor poate fi primară (hipofizară) sau secundară (hipotalamică). De regulă, deficitul primar de gonadotropi apare în insuficiențe hipofizare totale, asociate deficitului celorlalți hormoni adenohipofizari. Distrucția hipofizei prin necroză hemoragică (necroza hipofizară post-partum) se va traduce clinic prin agalactie (deficit de prolactină), persistența amenoreei și regresivitatea caracterelor sexuale secundare (deficit de gonadotropi), precum și de celelalte semne de insuficiență hipofizară pe lângă TSH și ACTH.

Hormonul foliculostimulant (FSH) secretat de celulele bazofile adenohipofizare, la femei stimulează maturarea foliculelor 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 (hiperstimulare ovariană).
Hiposecreția FSH la bărbați inhibă spermatogeneza și până 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 androgenilor de către celulele interstițiale Leydig, de aceea mai este numit 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 hipoestrogenie, iar lipsa secreției eruptive de LH la mijlocul ciclului menstrual face imposibilă ovulația foliculului matur, condiționând sterilitate.

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

Hipo- și hipersecreția prolactinei (PRL)

Prolactina este secretată de celulele eozinofile adenohipofizare și prezintă o polipeptidă constituită din 198 aminoacizi. PRL menține secreția progesteronului de către corpul galben gestațional, influențează activitatea lactogenă a glandei mamare, pregătită în prealabil pentru lactație de către estrogene. Funcția PRL la bărbați nu este cunoscută cu certitudine, presupunându-se rolul hormonului în creșterea prostatei.

Hiposecreția de prolactină se întâlnește foarte rar. Hipersecreția prolactinei în condiții fiziologice apare în cursul lactației. Cauzele secreției patologice în exces a PRL sunt multiple și implică următoarele perturbări :

a) funcționale – induse de droguri (morfina, antagoniști dopaminici, antipsihotice ș. a), hormoni (hipotiroidia în 10% din cazuri asociază sindromul galactoree-amenoree), întrebuițarea îndelungată a estrogenilor, contraceptivelor orale sau în efort fizic și stres prelungit;

b) organice – tumori (prolactinomul), leziuni hipotalamice cu scăderea influențelor inhibitorii asupra celulelor lactotrofe ;

c) neurogene – reflexă (stimularea mamelei și mamelonului în actul suptului, leziuni ale peretelui toracic ș. a).

La femei excesul de PRL conduce la galactorec spontană. În perioada postpubertară galactoreea este însoțită de cicluri anovulatorii, scurtarea fazei luteale, metroragii, amenoree, hirsutism. Hirsutismul apare numai în hiperprolactinemie patologică, nu și în sarcină, fiind condiționat de efectul stimulator al PL asupra corticopurarenalelor, care produc un exces androstendion și dehidroepiandrosteron, fără a afecta producția de androgeni ovarieni.

La bărbați excesul de PRL se manifestă prin galactoree și ginecomastie, oligozoospermie, semne de deficit androgenic, tulburări sexuale.

Hipo- și hipersecreția vasopresinei

Hormonul antidiuretic (ADH) sau argininvasopresina (AVP) este secretat în nucleii supraoptici și paraventriculari din hipotalamus. În cazul afecțiunilor hipotalamusului au loc tulburări de sinteză a AVP și, ca urmare, se instalează diabetul insipid central.

Cauza principală a diabetului insipid este tulburarea de sinteză și eliberarea AVP determinată de: intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea unor tumori hipofizare cu compresiune pe hipotalamusul anterior (craniofaringiom, granulomul eozinofil etc.) sau metastazele cancerului mamar și bronhopulmonar, care distrug fibrele tractului supraopticohipofizar.

Diabetul insipid nefrogen se caracterizează prin defectul ereditar sau dobândit al receptorilor renali V_2 și al cAMP, care nu reacționează la o cantitate normală de vasopresină circulantă. Una din formele diabetului insipid, cea familială, se transmite dominant, autozomal recesiv și se caracterizează prin absența sau diminuarea celulelor secretante de ADH din nucleii hipotalamici.

La micșorarea AVP se va realiza o pierdere constantă de apă, diminuarea volumului sângelui total și creșterea osmolarității plasmiei. Poliuria este simptomul principal și permanent. Volumul urinei este în jur de 6–18 l/24 ore, dar poate ajunge până la 20–30

1/24 ore. Creșterea osmolarității stimulează centrul setei, survine polidipsia, consumul excesiv de apă (depășește 2,5l/24 ore). Tratamentul patogenetic constă în administrarea substitutivă de preparate ale ADH.

15.3. Fiziopatologia suprarenalelor

Glandele suprarenale sunt alcătuite din două straturi – cortical și medular.

Stratul medular secretă catecolamine (adrenalina și noradrenalina) și peptide opioide (met-enkefalina și leu-enkefalina). Eliberarea catecolaminelor și enkefalinelor se face prin exocitoză și este declanșată de influxul nervos mediat colinergic. Catecolaminele își manifestă efectele prin activarea unor receptori specifici (alfa-1, alfa-2, beta-1 și beta-2) dispuși pe suprafața celulelor țintă. În condiții postagresive se descarcă un amestec de catecolamine în care proporția de adrenalină este mult mai mare decât în condițiile bazale, iar în cazul asfixiei și al hipoxiei crește proporția de noradrenalină. Secreția de noradrenalină este mărită, în special, în stări emoționale cu care individul este obișnuit, iar de adrenalină în situații neobișnuite.

Efectele biologice ale activării receptorilor adrenergici de către celulele-țintă sunt multiple și neunivoce. Astfel, excitarea alfa-1 receptorilor produce vasoconstricție (arteriolele cutanate, cerebrale și din viscerele abdominale), contracție uterină, midriază, relaxarea musculaturii intestinale, glicogenoliză, lipoliză. Excitarea beta-1receptorilor produce cardiostimulare (lipoliză, relaxarea musculaturii netede, hipersecreție de renină, iar beta-2 – bronhodilatație, vasodilatație (arteriolele coronare și ale mușchilor scheletici), relaxare uterină, eliberare presinaptică de noradrenalină, glicogenoliză musculară și gluconeogeneză, creșterea secreției de glucagon).

Medulosuprarenalele, prin intermediul catecolaminelor, joacă un rol important în adaptarea organismului la acțiunea factorilor

stresanți prin efectele metabolice, energogeneticctice, hemodinamice, și psihocomportamentale (provoacă reacția de « furie-atac»).

Adaptarea psihocomportamentală la stres constă în modificarea vigilenței, afectivității, voinței etc. Adaptarea hemodinamică se realizează prin vasoconstricție și mărirea rezistenței periferice în vasele pielii, organelor splanhnice (dotate cu receptori alfa), concomitent cu dilatarea vaselor mușchilor scheletici, miocardului (dotate cu receptori beta), efecte cardiotonice. Adaptarea metabolică se efectuează prin glicogenoliză, lipoliză cu efectele respective - hiperglicemie și hiperlipidemie.

Creșterea activității simpatice este urmată în câteva minute de creșterea concentrației de ACTH și cortizol, care sporesc rezistența la stres. Mai mult de atât, acest hormon are efect permisiv pentru catecolamine.

Stratul cortical al suprarenalelor este constituită din trei zone distincte - glomerulară, fasciculată și reticulată - care secretă trei grupe de hormoni - mineralocorticoizi, glucocorticoizi și steroizi sexuali.

În zona glomerulară se sintetizează mineralocorticoizii reprezentată predominant de aldosteron, care influențează reabsorbția sodiului în tubii contorți distali.

În zona fasciculată sunt sintetizați glucocorticoizii (GC). Glucocorticoizii (la om principalul este cortizolul, secreția zilnică a căruia constituie cca. 12 mg) exercită multiple funcții vitale: influențează metabolismul glucidic (contribuie la absorbția glucidelor în intestin, stimulează glicogenogeneza în ficat, rinichi și mușchii scheletului); neoglucozeneza (sinteza glucozei din aminoacizi); inhibă utilizarea periferică a glucozei, provocând hiperglicemie; metabolismul proteic (stimulează sinteza proteinelor în ficat și concomitent intensifică proteoliza, provocând citoliza și atrofierea timusului, țesutului limfoid și conjunctiv cu limfocitopenie, imunosupresie și efect antiinflamator); metabolismul lipidic (intensifică lipoliza și cetogeneza, dar concomitent contribuie la depozitarea grăsimilor în regiunile selective ale stratului adipos subcutan).

Un efect proeminent al glucocorticoizilor este datorat stimulării sintezei catecolaminelor și efectului permisiv pentru catecolamine, ce realizează efect cardiotrop pozitiv și participă la menținerea presiunii arteriale.

În sumă glucocorticoizii exercită efecte integrale :

– *efect antiinflamator* tradus prin acțiunea opozită asupra principalului factor proinflamator – NF-kB – inhibiția sintezei de interleukine și alți mediatori proinflamatori;

– *efectul antialergic și imunosupresiv* rezidă pe efectul antiinflamator și involuția țesutului limfoid și a timusului, limfocitoliză și limfocitopenie;

– *efect antiproliferativ* asupra fibroblaștilor, antifibrogenetic (inhibă sinteza colagenului) și antiregenerativ, care poate reține reparația defectelor tisulare;

– *efecte peptice* – stimularea secreției pepsinei și acidului clorhidric, care de rând cu suprimarea altor efecte gastroprotective (inhibiția regenerării mucoasei), poate contribui la ulcerogenează.

În zona reticulată se sintetizează androgeni (dehidroepiandrosteronul), cantități vestigiale de estrogeni și progestine. Hormonii androgeni influențează dezvoltarea caracterelor sexuale primare și secundare la bărbați, posedă efect anabolizant – stimulează sinteza proteinelor în mușchi.

Activitățile biologice ale glucocorticosteroizilor se evidențiază cert în diferite perioade de dezvoltare ontogenetică și stări fiziologice. În aceste condiții se manifestă în volum deplin efectele insuficienței sau excesului de glucocorticoizi.

Hipo- și hipersecreția glucocorticoizilor

Hipersecreția glucocorticoizilor are loc în procesele patologice hipotalamice (hiperproducția de CRH), hipofizare (hiperproducția de corticotropină) sau procesele din suprarenale cu sinteza excesivă de glucocorticoizi (respectiv hipercorticism terțiar, secundar și primar).

Manifestările hipercorticismului reies din activitățile biologice ale glucocorticoizilor și constau în: osteoporoză, obezitate specifică, hipertensiune arterială, atrofia timusului și țesutului lim-

foid, ulcerăție sau recidivarea ulcerelor preexistente gastrice și duodenale, imunosupresie, rezistență scăzută la infecții, hiperglicemie cu toleranță scăzută la glucoză, limfocitopenie, eozinopenie, dereglări reproductive și sexuale.

Hiposecreția glucocorticoizilor de asemenea poartă caracter terțiar, secundar și primar. 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 retenția potasiului, diaree, anorexie, pierderi ponderale, hipersecreția de ACTH cu hiperpigmentația pielii (în insuficiența primară, secundară și terțiară nivelul ACTH este scăzut), rezistență scăzută la stres, infecții, predispoziția la boli alergice.

Hipo- și hipersecreția aldosteronului

Hiperaldosteronismul (hipersecreția aldosteronului) poate fi primară și secundară. Hipoaldosteronismul primar este determinat de tumoarea hormonsecretoare a suprarenalelor și se manifestă prin fenomene renale (oligurie și ulterior poliurie) 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 și pătrunderea sodiului, ceea ce provoacă hiperhidratare intracelulară, inclusiv a endoteliocitelor, însoțită de sensibilizarea vaselor față de catecolamine, și respectiv de îngustarea lumenului vaselor cu hipertensiune arterială. Activitatea cardiacă se dereglează consecutiv hipokaliemiei.

Hiperaldosteronismul secundar este o consecință a hipovolemiei sau ischemiei rinichilor cu activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron, degradarea insuficientă a aldosteronului de către ficat și acumularea acestuia în exces.

Hipoaldosteronismul (hiposecreția aldosteronului) poate fi cauzat de defecte enzimatice în suprarenale, adrenalectomie, 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 atrio-ventricular.

15.4. Fiziopatologia glandei tiroide

Glanda tiroidă este formată din doi lobi uniți printr-un istm. Sinteza hormonilor tiroidieni se desfășoară în mai multe etape: captarea iodurii din plasmă în tireocit, oxidarea iodurii până la iod elementar sub acțiunea peroxidazei, fixarea iodului elementar în tirozin din moleculele de tireoglobuline și cuplarea tirozinelor sub acțiunea peroxidazei cu formarea tironinelor (hormonilor tiroidieni). Pentru sinteza hormonilor tiroidieni este necesară sinteza tireoglobulinei, din care, prin clivarea succesivă, și se obțin hormoni tiroidieni cu secreția acestora în circulația sanguină.

Sinteza hormonilor tiroidieni este reglată de hormonul tireotrop (TSH), (mecanismul extratiroidian) și de concentrația iodului în sânge (mecanismul intratiroidian). Hormonul tireostimulant (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: tetraiodtironina (T_4) și triiodtironina (T_3). T_4 și T_3 circulă în sânge sub formă legată cu proteinele transportatoare - TBG (*thyroxine binding globulin*) sau albumină.

Mecanismul intratiroidian constă în următoarele. La aportul excesiv de iod, acesta inhibă încorporarea ionilor de iod în compuși organici și reduce sinteza hormonală (efectul Wolff-Chaikoff), iar în caz de carență de iod tireoglobulina este puțin iodată, crește raportul MIT/DIT, este favorizată sinteza de T_3 în raport cu sinteza de T_4 .

Hipertiroidismul. Hipertiroidismul este un sindrom de hiperfuncție tiroidiană cu exces de hormoni tiroidieni sau cu efecte tiroidiene excesive (gradul avansat se numește tirototoxicoză). Se

disting trei forme de hipertireoză: primară, prin afecțiuni primare ale tiroidei (adenom hormonal secretor), secundare prin afecțiunea tireotropilor hipofizari (adenom hipofizar activ) și terțiară prin afecțiunea celulelor neurosecretoare de TRH ale hipotalamusului. Cea mai frecventă formă este gușa difuză toxică, patogenia căreia constă în elaborarea de anticorpi tiroidstimulatori (reacție alergică de tipul V), care, interacționând cu receptorii TSH de pe membrana tireocitelor, activează secreția hormonilor tiroidieni. Concomitent, prin mecanism feed-back negativ, hiperhormonemia inhibă secreția de TSH hipofizar.

Dereglările metabolismului energetic în hipertiroidism se manifestă prin intensificarea proceselor oxidative, decuplarea oxidării și fosforilării în mitocondrii, diminuarea sintezei de ATP, creșterea concentrației de ADP și fosfor anorganic, intensificarea energogenezei și calorigenezei, creșterea metabolismului bazal.

Metabolismul glucidic se caracterizează prin intensificarea glicogenolizei sub acțiunea fosforilazei hepatice, cu depleția ficatului de glicogen, intensificarea utilizării periferice a glucozei, activarea hexokinazei și intensificarea absorbției glucozei din intestin, hiperglicemie.

Metabolismul proteic se caracterizează prin intensificarea catabolismului proteinelor, bilanț negativ de azot, excreția intensă de azot, potasiu și fosfor cu urina, hiperazotemie pe seama azotului rezidual, hiperaminoacidemic, atrofia mușchilor striati, osteoporoză.

Metabolismul lipidic se caracterizează prin lipoliză intensă ca urmare a sensibilizării fibrelor simpatice din țesutul adipos, accelerarea lipolizei în ficat, inhibiția lipogenezei din glucide, intensificarea cetogenezei, hiperketonemie, cetonurie.

Manifestările neurogene se traduc prin creșterea excitabilității SNC, a sistemului vegetativ simpatic cu efecte specifice. Din alte simptome fac parte iritabilitatea, termofobia, comportament instabil, tremor și gesturi stângace, osteoporoză, în special în menopauză, astenie sexuală, impotență și ginecomastie la bărbați, sete.

Manifestările cardiovasculare constau în creșterea concentrației de beta-adrenoreceptori în cord și hipersensibilizarea organu-

lui la acțiunile adrenergice, degradarea hormonilor tiroidieni cu formarea de produși, numiți pseudocatecolamine. Dereglările metabolismului în cord conduc la hiperfuncție cardiacă – tahicardie, creșterea excitabilității, fibrilație atrială, hipertrofia miocardului, iar tahicardia în asociație cu dereglările metabolice conduc la degenerescența miocardiocitelor (miocardiodistrofie), insuficiența circulatorie cardiogenă.

Efectele oftalmice constau din exoftalmie, condiționată de edemul mușchilor retrobulbari, care împing în afară globul ocular cu apariția limbului cornean de sus și de jos.

Hipotireoidismul. Hipotireoidismul este starea caracterizată prin insuficiența hormonilor tiroidieni și(sau) 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.

Cretinismul endemic este în relație cu deficitul de iod în solul și apele anumitor regiuni geografice. Pe lângă deficitul de iod, în patogenia cretinismului endemic au importanță și unele substanțe exogene cu acțiune tireostatică – excrementele animalelor domestice, care conțin substanțe tireostatice, substanțe sintetice – tiouraea, tiouracilul, tiocianurile, sulfanilamidele ș. a. Concentrația joasă a hormonilor tiroidieni în sânge conduce la hipersecreția de TSH cu efectele specifice – hiperplazia tiroidei (gușă, acțiune stromogenă).

Hipotireoidismului la adulți. Insuficiența tiroidiană la adulți poate fi consecința distrucției glandei tiroide, tiroidectomiei, medicamentelor ce inhibă funcția sau proliferarea tiroidei, ingerării iodului radioactiv, tiroiditei autoimune, supraîncărcării organismului cu iod, antitireoidienelor de sinteză, litiului, senescenței cu scleroză tiroidiană, dereglării congenitale a hormonogenezei, utilizării antitireoidienelor, afecțiunilor hipofizare cu deficiența de

TSH, afecțiunilor suprahipofizare cu deficiența de TRH. Hormonemia tiroidiană joasă se poate întâlni în denutriție, deficit congenital de TBG, în prezența anticorpilor antihormonali.

Hipotiroidismul 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 hiperce-tonemie, cetonurie, acidoză metabolică), lipidic (hipercolesterolemie și ateromatoză), proteic (diminuarea anabolismului proteic concomitent cu intensificarea catabolismului).

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

Manifestări cardiovasculare sunt bradicardia, zgomote cardiace surde, cianoza buzelor, pericardită, megalocardie, microvoltaj cardiac și dereglarea repolarizării miocitelor, aterome coronariene.

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

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

Se înregistrează de asemenea crampe musculare, miopatie hipertrofică (mioedem), constipații, balonare abdominală, ileus paralytic, ascită, menorigie, hiperprolactinemie și galactoree. extinderea șeei turcești din cauza hiperplaziei celulelor tireotrope.

Gușa endemică prezintă mărirea în volum a corpului tiroidei fără de leziuni inflamatorii sau degenerative și fără dereglări

cretorii (se vorbește despre gușa endemică doar în cazul, în care este afectată cel puțin 10% de populație). Factorii etiologici sunt numeroși: aportul zilnic de iod sub 50 mcg; goitrogeni naturali care eliberează tiocianuri (brassica, manioca), malnutriția și poluanți, ereditatea, radiația. Carența de iod induce deficiența de hormoni tiroidieni și stimularea retroreglatorie a secreției hormonului tireotrop. Acesta este un mecanism de compensare, care constă în hiperplazia tiroidei sub acțiunea tireotropului și permite menținerea eutiroidismului.

15.5. Fiziopatologia pancreasului endocrin

Pancreasul endocrin constituie cca. 1,5% din masa glandei și este alcătuit din „insulele Langerhans”, foarte bine vascularizate și compuse din aproximativ 1,5 milioane de formațiuni răspândite în pancreas. Insulele Langerhans conțin patru tipuri de celule: A sau alfa, B sau beta, D sau delta și celulele F. Celulele A reprezintă cca. 20% din pancreasul endocrin și secretă glucagonul; celulele B constituie 75% din celulele insulare și secretă insulină; celulele D secretă somatostatina; celulele F produc hormonul numit polipeptidul pancreatic.

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

Insulina și glucagonul, principalul hormon contrainsular, mențin homeostazia energetică a organismului – echilibrul dintre oferta de energie și necesitățile reale ale organismului.

Semnalele primare pentru revesarea proceselor metabolice sunt concentrația glucozei în sânge. Efectele acestor hormoni sunt antagoniste: insulina activează glicogensintetaza și inhibă glicogenfosforilaza, în timp ce glucagonul invers: inhibă glicogensintetaza și activează glicogenfosforilaza. Insulina inhibă neogluco-geneza stimulată de glucagon, însă nu influențează neogluco-geneza bazală. Insulina stimulează sinteza de glucozo-6-fosfat iar glu-

gagonul – 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. Mai mult de atât, insulina în mod direct inhibă secreția glucagonului. Insulina posedă acțiune anticatabolică asupra proteinelor (inhibă gluconeogeneza din proteine și aminoacizi) și acțiune directă anabolică – contribuie la transportul transmembranal al aminoacizilor în celulă și stimulează sinteza de ARN și proteosintaze.

Insuficiența insulinică

Insuficiența insulinică constituie veriga principală a patogeniei diabetului zaharat insulindependent (DZID) sau diabet de tipul I.

Diabetul zaharat de tipul 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 localizare specifică exclusivă în insulele formate din celulele beta, în timp ce în insulele formate din celule producătoare de glucagon inflamația lipsește.

Dereglarea sintezei de glicogen și lipide este manifestarea metabolică primordială și esențială a deficienței de insulină. Acestea sunt în relație cu micșorarea indicelui insulină/glucagon. Consecința este incapacitatea ficatului și mușchilor de a sintetiza glicogen și a adipocitelor de a sintetiza lipide din glucoză 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 de tipul I.

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

Patogenia hiperlipidemiei (predominant a lipoproteinelor cu densitate foarte mică și a acizilor grași neesterificați) se explică prin faptul că în lipsa insulinei lipaza adipocitelor rămâne fosforilată, neactivă, lipidele alimentare nu sunt incorporate în adipocite,

iar acizii grași nesolicitați sunt transformați în ficat în lipoproteine cu densitate foarte mică (lipoproteine aterogene). Creșterea concentrației în sânge a acizilor grași neesterificați (hiperlipidemie de transport) este consecința mobilizării intense a lipidelor din țesutul adipos.

Hiperketonemia și cetonuria se datorează concentrației înalte de acizi grași în sânge cu intensificarea beta-oxidării și producerii abundente de acetil CoA, care în lipsa insulinei nu se utilizează pentru resinteza lipidelor, ci pentru sinteza corpilor cetonici – acetona, acid hidroxibutiric și acetilacetic.

Sindromul renal în hipoinsulinism constă din glucozurie, consecință a hiperglicemiei înalte și a 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 respectiv polidipsie. Dezvoltarea microangiopatiei cu nefropatie diabetică conduce la diminuarea progresivă a filtrației glomerulare, creșterea permeabilității filtrului renal cu albuminurie. Cetonuria este consecutivă hiperketonemiei.

Diabetul zaharat poate conduce la come – cetoacidotice în insuficiența absolută a insulinei, hiperosmolară în deficiența insulinică moderată și lactoacidotică cu hipoxie, septicemie, șoc cardiogen, (supradozarea insulinei poate conduce la coma hipoglicemică). Acidoza este și consecință a hiperlactacidemiei ca urmare a 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 insulină, nici C-peptida). Aceasta se manifestă prin hiperglicemie (20–30 mMol/L), glucozurie, acidoză metabolică decompensată prin acumularea în sânge a corpilor 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 politemică, 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, restabilirea rezervelor de glicogen.

15.6. Manifestările patologiilor sistemului endocrin în cavitatea bucală

La 70–90% din pacienții cu diabet zaharat se depistează afecțiuni ale paradonțiului. Una din particularitățile patologiei diabetice a paradonțiului la copii este manifestarea ei precoce. Are loc resorbția selectivă a țesutului osos alveolar, fără afectarea scheletului.

În patogenia afecțiunilor diabetice ale paradonțiului un rol important revine: acidozei diabetice, angiopatiilor, dereglărilor sintezei proteice, proteolizei intense, scindării proteinglicanelor, colagenului, ceea ce dezorganizează și slăbește aparatul ligamentar al dintelui. Este inhibată proliferarea fibroblaștilor, formarea matricei osoase, ceea ce dereglează evoluția normală a proceselor reparative în parodont. Printre manifestările precoce ale diabetului zaharat se numără uscăciunea mucoaselor cavității bucale, atrofia papilelor gustative lingvale, sporirea activității fibrinolitice a salivei, apariția hemoragiilor gingivale, polidipsia și polifagia.

Patogenia afecțiunilor organelor cavității bucale induse de diabetul zaharat este influențată și de micșorarea rezistenței capilarelor gingivale și dezvoltarea angiopatiilor microcirculatorii cu îngroșarea endoteliului și membranei bazale. Drept urmare, permeabilitatea vasculară se micșorează ceea ce dereglează schimbul de fluide și electroliți. Dereglările metabolice și angiopatiile precoce apărute afectează, în primul rând, vasele sanguine supuse unei suprasolicități funcționale maxime. Astfel, sistemul microcirculator al paradonțiului, fiind o zonă hemodinamică activă, suferă

modificări patologice mai timpurii și mai frecvente în comparație cu vasele sanguine ale altor organe. Dereglările microcirculatorii sunt cauzate de fenomenele de glicozilare a proteinelor vasculare cu îngroșarea membranei bazale a microvaselor, obliterării lor, ceea ce conduce la ischemia țesuturilor parodontiului, dezvoltarea proceselor distrofice, hiporegenerare, micșorarea activității mecanismelor nespecifice de protecție din cavitatea bucală. La 93% din pacienții în etate se dezvoltă xerostomia, mucoasa devine mată, iar limba netedă, din cauza atrofiei papilelor gustative.

Diminuarea rezistenței mucoasei cavității bucale la microflora patogenă stimulează activarea proceselor de distrugere a parodontiului. Pe fundalul metabolismului dereglat pot fi inhibitate chimiotactismul și capacitatea fagocitară a neutrofilelor, ceea ce favorizează dezvoltarea florei patogene (*Porphyromonas gingivaiis*, *Prevotella melaninogenica*, *Streptococcus intermedius*, *B. intermedius*, *B. gingivaiis*, *Candida albicans* și a.), care va agrava evoluția paradontozei. Inflamația parodontiului este însoțită și de depuneri pe țesutul alveolar și dentar.

În diabetul zaharat apar dereglări în sistemul imun: crește brusc nivelul killerilor naturali, limfocitelor T-citotoxice, scade activitatea funcțională a celorlalte colonii limfocitare, care vor contribui la dezvoltarea stărilor imunodeficitare în organele cavității bucale și la o evoluție nefavorabilă a afecțiunilor parodontiului.

O manifestare a diabetului zaharat poate fi considerată și nevralgia trigeminală.

Micșorarea reactivității și rezistenței mucoasei bucale la acțiunea factorilor traumanți (igiena cavității bucale, manipulările stomatologice etc.) determină diminuarea proprietăților regenerative ale mucoasei. Procesele inflamatorii în cavitatea bucală au o evoluție lentă, deseori recidivantă. Se atestă o dependență liniară dintre nivelul glicemiei și evoluția procesului inflamator. Procesele purulente în organele cavității bucale (flegmonul) la bolnavii cu diabet zaharat se caracterizează prin generalizarea procesului patologic.

Diabetul zaharat poate servi și ca fundal pentru dezvoltarea diverselor complicații după extracția dentară, înlăturarea tartarului dentar și altor manipulări stomatologice - micșorarea vitezei de regenerare a țesuturilor, asimilarea infecțiilor patogene, dereglări de coagulare etc.

Administrarea corticotropinei și glucocorticoizilor provoacă la animalele de laborator resorbția parțială a țesutului osos alveolar, precum și activizarea proceselor de distrofie tisulară. Cortizolul scade activitatea osteoblaștilor din țesutul osos alveolar, provocând distrugerea fibrelor de colagen, accelerând astfel resorbția țesutului osos. Atrofia exagerată a țesutului alveolar provocată de excesul glucocorticoizilor se explică prin efectul catabolic pronunțat al cortizolului. Astfel, dereglarea procesului de organizare a țesutului osos poate fi determinată de către hiperplazia primară a suprarenalelor sau de hiperfuncția secundară a hipofizei (boala Itenco-Cushing).

16. FIZIOPATOLOGIA SISTEMULUI SANGUIN

Sângele reprezintă un țesut lichid circulant constituit din compartimentul celular (elementele figurate ale sângelui - eritrocite, leucocite și trombocite) și cel lichid (plasmă). Datorită componentelor sale, sângele îndeplinește funcțiile de nutriție, respirație, protecție, excreție ș. a.

La omul sănătos volumul total de sânge constituie în mediu 7-8% din masa corporală (normovolemia). Din volumul total de sânge, volumul sângelui circulant constituie aproximativ 3,5-4 litri, iar circa 1,5 litri sunt depozitați în vasele ficatului, plămânilor, organelor cavității abdominale.

Creșterea sau scăderea volumului total al sângelui circulant sunt respectiv desemnate ca *hipervolemii* și *hipovolemii*. Un indice, care caracterizează sângele, este hematocritul - raportul dintre volumul elementelor figurate ale sângelui și volumul plasmăi, egal în mediu cu 45%. În funcție de valoarea hematocritului hiper- și hipovolemiiile pot fi simple, policitemice și oligocitemice.

16.1. Modificările volumului sângelui circulant

Hipervolemiiile. Hipervolemia reprezintă creșterea volumului total de sânge peste 7–8% din masa corporală. *Hipervolemia normocitemică (pletora simplă)* se caracterizată prin mărirea volumului sângelui circulant asociată cu valori normale ale hematocritului. Și ca o reacție de compensare temporară, de exemplu, la un efort fizic intens nu antrenează consecințe patologice. Consecințe severe pot apărea doar la transfuzia neargumentată a unui volum mare de sânge. În experiment s-a dovedit că mărirea volumului total de sânge cu 150–200% conduce la decompensarea circulației sistemice, modificări reologice ale sângelui în vasele microcirculatorii cu asocierea hipercoagulabilității, extravazarea lichidului în cavitatea abdominală, pleurală, pericardiacă, formarea de microtrombi etc.

Hipervolemia oligocitemică (pletora hidremică) se caracterizează prin creșterea volumului sângelui circulant pe seama volumului plasmei, hematocritul fiind scăzut. Apare în urma reținerii surplusului de apă în organism (insuficiență renală, hipersecreția de hormon antidiuretic, administrarea de volume excesive de plasmă, constituenți ai plasmei). Manifestările sunt determinate de excesul de lichide din patul vascular, hiperfuncția cordului, distensibilitatea vaselor, stază în mica circulație, hemoragii în diferite organe etc.

Hipervolemia policitemică este o stare caracterizată prin creșterea volumului de sânge circulant pe seama mării numărului de celule sanguine, ceea ce conduce la creșterea hematocritului mai sus de 48%. Poate fi de origine primară (boala Waqez-Osler) determinată, predominant, de hiperplazia tumorală a seriei eritrocitare a măduvei roșii a oaselor, sau poate apărea ca o reacție de compensare în hipoxie (bolile cronice ale aparatului respirator, în insuficiența cardiacă, insuficiența circulatorie cronică, vicii cardiace etc.), fiind indusă de o intensificare a hematopoiezei cu ieșirea eritrocitelor tinere în sângele periferic.