

Concluzii

1. La pacienții cu tiroidită autoimună cu hipotiroidie au loc dereglări calitative și cantitative a aminoacizilor mediatorii plasmatici.

2. La pacienții cu tiroidită autoimună cu hipotiroidie predomină aminoacizii mediatorii inhibitorii.

3. Nivelul crescut de glicină poate fi considerat ca marker specific a tiroiditei autoimune cu hipotiroidie.

4. Deficitul aminoacizilor cetogeni – lizinei, izoleucinei și histidinei face imposibilă sinteza unor proteine și diminuează procesul de gluconeogeneză.

Bibliografie

- Battaglioli G., Martin D. Glutamine stimulates γ -aminobutyric acid synthesis in synaptosomes but other putative astrocyte-to-neuron shuttle substrates do not. // *Neurosci. Lett.*, 1996, 209, №2, 129-133.
- Kim J.S., Kornhuber, Schmid-Burgk W., Holzmuller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. // *Neurosci. Lett.*, 1980, 20, 379-382.
- Meldrum B.S. Excitatory amino acids and epilepsy. In: Excitatory amino acid transmission. N.-Y., 1987, 189-196.
- Smith C., Bowen D., Francis P. A. Putative amino acid transmitters in lumbar cerebrospinal fluid of patients, with histologically verified Alzheimers disease. // *J. Neurol., Neurosurg. and Psychiat.*, 1984, 47, 481-484.
- Гараева С.Н., Редкозубова Г.В., Постолати Г.В. Аминокислоты в живом организме. Кишинев, 2009.
- Канунникова Н.П. Механизмы действия и роль гамма-аминомасляной кислоты (ГОМК) в мозге. // *Нейрохимия*, 1997, 14, №4, 344-354.
- Лапин И.П., Рыжов И.В. Рецепторы, вовлекаемые в возбуждающие эффекты кинуренинов. // *Фармакол. И токсикол.*, 1989, 52, №1, 98-104.
- Ленинджер А. Основы биохимии. В 3 томах. М., 1985.
- Мишунина Т.М. Содержание гамма-аминомасляной кислоты в крови – «периферический индикатор» состояния центральной нервной системы. // *Вопр. Мед. Химии*, 2004, 44, №6, 18-24.
- Раевский К.С. Возбуждающие аминокислоты, патология ЦНС и пути ее фармакологической коррекции. В: Итоги науки и техники. Сер. Физиология чел-ка и ж-х. Е.36. «Возбуждающие аминокислоты как нейромедиаторы». М., 1989, 148-176.
- Умрюхин П.Е. Стресспротективные пептиды в нейрорхимической интеграции эмоционального возбуждения. Дисс. Док. Мед. Н., М., 2006.
- Хазипов Р.Н., Зефирова А.Л., Бен-Ари Е. ГАМК – основной медиатор возбуждения на ранних этапах развития гиппокампа. // *Успехи физиол. Наук*, 1998, 29, №2, 55-67.

CARACTERISTICI CLINICE, HORMONAL-METABOLICE ȘI HEMOSTATICE ALE PACIENȚILOR NORMOPONDERALI CU DIABET ZAHARAT TIP 2 PRIMAR DEPISTAT.

Zota Larisa¹, Anestiadi Zinaida¹,

1 - Catedra de Endocrinologie a UCMF „N. Testemițanu”

Rezumat

S-a efectuat un studiu complex al glicemiei, insulinei imunoreactive, peptidului C și a antagoniștilor insulinici hormonați în dinamica testului oral de toleranță la glucoză, a indicilor de bază a metabolismului a lipidic și a indicilor hemostazei efectuat pe un lot de 76 diabetici de tip 2 normoponderali primar depistați, care au fost împărțiți în grupe în funcție de prezența sau lipsa angiopatiilor. Rezultatele obținute au relevat prezența deficienței insulinice de gradul de manifestare a căreia depinde intensitatea tulburărilor hormonale, ale metabolismului lipidic și ale sistemului de hemostază care favorizează dezvoltarea angiopatiilor diabetice.

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 2, profil hormonal, spectrul lipidic, hemostaza, angiopatii.

Summary

The clinical, hormonal, metabolic and hemostasis peculiarities of normal weight patients with newly diagnosed type 2 diabetes. In this paper we are presenting a complex study of glucose, immunoreactive insulin, C-peptide and insulin hormone antagonists values in correlation with dynamics of oral glucose tolerance test, basic indices of lipid metabolism and hemostasis. Our study was performed on a group of 76 normal weight patients with newly diagnosed type 2 diabetes. All patients were divided into groups according to the presence or absence of angiopathy. Obtained data suggests that severity of insulin deficiency correlate with expression of hormonal and lipid metabolism as well with hemostasis disturbances. All this undoubtedly leads to the development of diabetic angiopathy.

Key words: type 2 diabetes, hormonal profile, lipids profile, haemostasis, angiopathy.

Introducere

În prezent întreaga lume este alarmantă nu doar din cauza prevalenței înalte a diabetului zaharat (DZ), care a căpătat

proporțiile unei epidemii, dar și de complicațiile sale grevate de mortalitate și de costurile ridicate ale asistenței medicale.

Conform datelor IDF (International Diabetes Federation) în anul 2013, la nivel mondial, numărul total de persoane cu diabet zaharat era de 382 milioane, estimându-se o creștere la 592 mln. către anul 2035 (8). Se constată creșterea prevalenței și incidenței DZ în special după vârsta de 40 – 50 ani (18, 20), 85-90% din tot numărul de diabetici sunt cu diabet tip 2 (17).

Stabilirea tardivă a diagnosticului, mai ales în diabetul zaharat tip 2 (uneori după 5-7 ani de evoluție), cu prezența complicațiilor cornice la diagnosticarea bolii (16), nerecunoașterea la timp a factorilor de risc, fie ei endogeni sau exogeni, ca și tratamentul incorect administrat, toți acești factori întunecă prognosticul pacientului diabetic.

În acest context este actual studiul particularităților factorilor hormonal, metabolici și a modificărilor coagulogramei în diabetul zaharat tip 2 primar depistat, or, acești factori, împreună cu cei genetici, sunt, probabil, implicați în patogenia angiopatiilor (17).

Scopul studiului.

Studierea particularităților dereglărilor hormonale, metabolice și a unor parametri ai coagulogramei în DZ primar depistat la normoponderali, în funcție de prezența sau lipsa angiopatiilor diabetice.

Material și metode. În studiu au fost incluși: 22 subiecți practic sănătoși (10 bărbați și 12 femei) în vârstă între 40 – 59 ani cu greutatea corporală normală (martori); 76 bolnavi cu DZ tip 2 primar depistat (34 bărbați și 42 femei) cu vârsta cuprinsă între 40-59 ani, cu greutatea corporală normală care au fost împărțiți în 2 grupe: DZ tip 2 primar depistat fără angiopatii – 40 bolnavi (17 bărbați și 23 femei) și cu DZ tip 2 primar depistat cu angiopatii incipiente – 36 bolnavi (17 bărbați și 19 femei). Grupele au fost omogene din punct de vedere a vârstei, indicelui masei corporale și componenții gender.

Prin metode radioimunologice s-a efectuat dozarea bazală și în dinamica testului oral de toleranță la glucoză (TOTG) a următorilor hormoni: insulinei imunoreactive (IRI), peptidului C, glucagonului, somatotropinei (STH), corticotropinei (ACTH), cortizolului, aldosteronului. Hemoglobina glicozilată (HbA1c) a fost determinată după metoda hromatografic-spectrofotometrică, normale fiind considerate valorile cuprinse între 4 – 6 %. Insulinorezistența (IR) a fost estimată după metoda HOMA – IR propusă de Matthews D et alt.(23), normale fiind considerate valorile sub 3,0. Prin metode biochimice s-a determinat glucoza în sânge, concentrația serică a lipidelor totale, colesterolului total (Col), trigliceridelor (TG), colesterolului lipoproteidelor cu densitate înaltă (HDL-col). Colesterolul lipoproteidelor cu densitate joasă (LDL-col) și colesterolul lipoproteidelor cu densitate foarte joasă (VLDL-col) au fost calculați după formula propusă de Friedwald W. (1972), iar valoarea coeficientului de aterogenitate (CA) s-a calculat după formula propusă de Klimov A. (1977). S-a determinat timpul activat al recalcifierii (TAR) – timpul caolinic (în sec), timpul trombinei și heparinei (în sec), indicele protrombinei (în %), fibrinogenul (în g/l), activitatea fibrinolică (min) și s-a calculat indicele sumar de agregare plachetară (ISAP) în %.

Toți pacienții au fost examinați clinic, s-a calculat indicele masei corporale, au fost consultați de neurolog, oftalmolog. Diagnosticul neuropatiei diabetice a fost stabilit de neurolog. Prezența retinopatiei diabetice și aprecierea stadiului ei de evoluție s-a efectuat conform rezultatului examenului fundului de ochi după clasificarea E. Kohner, M. Porta (1991).

Tabelul 1

Caracteristica lotului studiat

Semne, simptome	Pacienți cu DZ tip 2 primar depistat (n / %)
S-a presupus debutul bolii mai devreme decât a fost stabilit	59 / 77,6 %
Ereditatea agravată	18 / 23,7 %
Patologia sarcinii în anamneză	19 / 45,2 %
Poliurie, polidipsie moderată	61 / 80,3 %
Prurit genital	37 / 48,7 %
Retinopatia diabetică neopliferativă	28 / 36,8 %
Neuropatia diabetică periferică senzitivă simetrică	25 / 32,6%

Rezultate obținute: La pacienții cu diabet zaharat tip 2 primar depistat nivelele glicemiei au fost crescute în toți timpii TOTG comparativ cu martorii ($p < 0,001$), iar la diabeticii cu DZ tip primar depistat cu angiopatii nivelul glicemiei a jeun ($p < 0,05$) și la 2 ore ale TOTG ($p < 0,01$) a fost mai crescut decât la diabeticii fără angiopatii. Nivelul HbA1c a fost semnificativ crescut la diabeticii de tip 2 primar depistați comparativ cu martorii ($p < 0,01$), valoarea lui fiind semnificativ mai crescută ($< 0,05$) la diabeticii cu angiopatii comparativ cu cei fără angiopatii (respectiv $7,86 \pm 0,39\%$ și $6,94 \pm 0,41\%$). Evaluarea indicelui de insulinorezistență la pacienții cu DZ tip 2 primar depistat normoponderali fără angiopatii ($3,90 \pm 1,05$) și cu angiopatii ($3,97 \pm 0,97$) n-a relevat diferențe statistice semnificative comparativ cu martorii ($2,13 \pm 0,79$)

Cercetarea secreției IRI și peptidului C bazală și în dinamica TOTG a relevat următoarele: în condițiile hiperglicemiei bazale și la 1 și 2 ore ale testului, la bolnavii normoponderali cu DZ tip 2 primar depistat, independent de prezența sau lipsa angiopatiilor, concentrația serică bazală a IRI și peptidului C nu se deosebeau de nivelurile lor la subiecții sănătoși; era păstrată reacția lor la încărcarea cu glucoză, însă curba secreției IRI și peptidului C se caracteriza printr-o creștere mai întârziată cu maximum secreției la a 2 oră a testului comparativ cu lotul martor unde maximum era la 1 oră după test. La bolnavii cu diabet și microangiopatii aceste tulburări de secreție a insulinei și peptidului C sunt mai accentuate, cu concentrații statistice mai scăzute la 1 oră a TOTG (IRI - $294,12 \pm 22,10$ mkU/ml și peptidul C - $4,46$ ng/ml) comparativ cu martorii (IRI - $398,15 \pm 29,49$ mkU/ml și peptidul C - $6,7 \pm 0,52$ ng/ml) și la 2 ore (IRI - $265,36 \pm 28,87$ și peptidul C - $4,74$ ng/ml) comparativ cu diabeticii fără angiopatii (respectiv $307,71 \pm 32,87$ mkU/ml și $5,71 \pm 0,51$ ng/ml). Rezultatele obținute demonstrează că asocierea angiopatiilor are loc pe fundalul progresării insuficienței insulinice

Independent de prezența sau lipsa angiopatiilor în DZ tip 2 primar depistat s-a determinat hiperglucagonemie în toți timpii TOTG în comparație cu martorii ($p < 0,01$), și lipsa supresiei hormonului la încărcare cu glucoză. La martori secreția ACTH la încărcarea cu glucoză este supresată. Analiza secreției ACTH în ambele grupe de diabetici denotă lipsa reacției la încărcarea cu glucoză, iar la diabeticii cu microangiopatii, concomitant cu lipsa supresiei, concentrația lui la 2 ore după test este semnificativ crescută ($62,71 \pm 3,90$ ng/ml) comparativ cu martorii ($45,11 \pm 9,33$ ng/ml) și cu diabeticii fără angiopatii ($52,91 \pm 7,92$ ng/ml). Aceleași tulburări de secreție sunt imprimate și cortizolului.

Cercetările efectuate la pacienții cu DZ tip 2 primar depistat fără angiopatie a demonstrat absența supresiei STH

la încărcarea cu glucoză. La bolnavii cu DZ tip 2 primar depistat cu angiopatii gr. I – II, pe lângă lipsa supresiei STH la încărcarea cu glucoză, s-a observat o creștere semnificativă a concentrației acestuia a jeun comparativ cu marorii (respectiv $8,2 \pm 0,85$ ng/l și $5,2 \pm 0,62$ ng/l) și cu bolnavii cu DZ tip 2 fără angiopatii (respectiv $8,2 \pm 0,85$ ng/l și $5,7 \pm 0,58$ ng/l) iar la 2 ore a testului rămâne la nivel crescut comparativ cu martorii.

În grupul pacienților cu DZ tip 2 primar depistat cu angiopatii s-a determinat creșterea nivelului cortizolului la 1 ora după TOTG ($p < 0,01$), și a Aldosteronului a jeun ($p < 0,01$), și la 1 oră după test ($p < 0,001$), în comparație cu lotul de control.

Analiza cercetărilor indicilor metabolismului lipidic în loturile studiate a demonstrat creșterea nivelului lipidelor totale, TG, VLDL-col ($p < 0,001$) și tendința de scădere a HDL-col la bolnavii normoponderali cu DZ de tip 2 primar depistat fără angiopatii comparativ cu lotul martor. În prezența microangiopatiilor la diabeticii primar depistați avea loc o creștere mai considerabilă a nivelului Col total ($p < 0,05$) și a LDL-col ($p < 0,05$) comparativ cu nivelurile lor la bolnavii fără angiopatii. Coeficientul de aterogenitate prezenta valori statistic crescute la diabeticii normoponderali fără angiopatii ($4,45 \pm 0,2$) și la diabeticii normoponderali cu angiopatii ($5,65 \pm 0,52$) comparativ cu valorile lui la martori ($2,95 \pm 0,11$)

Evaluarea indicilor coagulogramei la subiecții cu DZ tip 2 primar depistat fără angiopatii au evidențiat creșterea nivelului fibrinogenului până la $3,29 \pm 0,17$ g/l (martori - $2,61 \pm 0,15$ g/l) cu $p < 0,001$; creșterea ISAP până la $79,91 \pm 4,98$ % (martori - $52,5 \pm 4,5$ %) cu $p < 0,001$ și micșorarea activității fibrinolitice până la $251,25 \pm 25,25$ min (martori - $187,00 \pm 6,63$ min) cu $p < 0,05$. La diabeticii de tip 2 cu angiopatii concentrația protrombinei era $99,88 \pm 5,03$ %, fiind mai ridicată decât la martori ($p < 0,01$), iar nivelul fibrinogenului era crescut până la $3,94 \pm 0,28$ g/l și valoarea ISAP până la $102,64 \pm 3,70$ %, semnificativ mai ridicată decât la bolnavii fără angiopatii respectiv $p < 0,05$; $p < 0,01$. În comparație cu subiecții sănătoși, la acești bolnavi s-a observat micșorarea timpului heparinei ($p < 0,05$) și trombinei ($p < 0,01$) pe când timpul activat de recalcificare era micșorat atât comparativ cu martorii ($p < 0,05$) cât și cu diabeticii fără angiopatii ($p < 0,001$). De asemenea s-a relevat micșorarea și mai accentuată a activității fibrinolitice ($p < 0,01$) comparativ cu bolnavii fără angiopatii.

Discuții

În patogenia diabetului zaharat de tip 2 contribuie în mod variabil doi factori: insulino-rezistența (tulburare inconstantă) și insulino-deficiența (tulburare constantă și indispensabilă în apariția DZ tip 2). În momentul diagnosticării diabetului, nu se știe care dintre cei doi factori predomină fiziopatologic, și nici care a apărut primul (9). Studiul nostru a demonstrat că la diabeticii de tip 2, normoponderali primar depistați, indicele insulino-rezistenței are tendință de creștere, dar statistic nu se deosebește de nivelul lui la martori. În același timp, și nivelul bazal al IRI și peptidului C, în condițiile hiperglicemiei nu se deosebesc de valorile lor la sănătoși, dar, la stimularea cu glucoză, secreția lor este întârziată cu maxim la 2 ore ale TOTG și care nu asigură nivele normale ale glicemiei pe parcursul TOTG. Aceste rezultate demonstrează prezența la acești pacienți a deficienței în secreția insulinei care este mult mai accentuată la diabeticii primar depistați cu angiopatii.

Dereglaarea secreției glucagonului este caracteristică pentru diabetul zaharat atât de tip 1 cât și de tip 2 (2). Hiperglucagonemia relevată în studiul nostru la toți diabeticii de tip 2 normoponderali primar depistați, posibil, este secundară deficienței

insulinice și să apară în rezultatul unei utilizări insuficiente a glucozei de către țesuturi, însă, prin stimularea producției de glucoză de către ficat, glucagonul accentuează și mai mult consecințele deficitului insulinic (3). Lipsa răspunsului la încărcarea cu glucoză ale ACTH, cortizolului și aldosteronului la diabeticii de tip 2 primar depistați și concentrațiile crescute la diabeticii primar depistați cu microangiopatii ne demonstrează interrelațiile între gradul deficienței insulinice cu activitatea crescută a hormonilor antiinsulinici și microangiopatia. Rezultate obținute de noi sunt în acord cu datele lui Iacopo Chiodini și colab. (7), care au demonstrat creșterea activității axului hipotalamo-hipofiză-corticosuprenale la diabeticii de tip 2, care se accentuează odată cu apariția și progresarea complicațiilor diabetului zaharat. Nivelul crescut al corticosteroidelor și activitatea crescută a sistemului renin-angiotenzin-aldosteron, apărute ca o reacție de adaptare, în condițiile deficienței insulinice îndelungate conduce la deficiența aparatului insular, la tulburări ale componentei și metabolismului peretelui vascular, a permeabilității, elasticității și tonusului vascular, la creșterea potențialului trombogenic, adică se transformă în mecanism de alterare a peretelui vascular (14). Excesul de hormon somatotrop reduce sensibilitatea ficatului și a țesuturilor periferice la insulină (10), intensifică lipoliza (9) ceea ce contribuie la progresarea deficienței insulinice și a tulburărilor metabolice. În condițiile insuficienței insulinice STH activează șuntul poliolic în metabolismul glucozei cu acumularea de sorbitol în membranele celulare, inclusiv și a vaselor și nervilor periferici și deci participă la evoluția microangiopatiilor. STH poate induce leziuni vasculare indirect prin intermediul factorului de creștere insulenic (IRF 1) (4, 6).

Dereglările spectrului lipidic la persoanele cu diabet sunt caracterizate de nivel crescut al trigliceridelor, LDL-colesterolului și reducerea HDL-colesterolului (13). Studiul efectuat de Peter P Toth și colab. (12) a demonstrat că la pacienții cu DZ tip 2 primar diagnosticat nivelul crescut al Trigliceridelor, LDL-colesterolului și scăzut al HDL-colesterolului este asociat semnificativ cu riscul dezvoltării microangiopatiilor diabetice (retinopatie, nefropatie și neuropatie diabetică). În studiul nostru la pacienții normoponderali cu diabet zaharat tip 2 s-a relevat creșterea concentrației, colesterolului, a lipoproteidelor aterogene, a valorii CA și scăderea concentrației Col-HDL, aceste modificări fiind mai pronunțate la pacienții cu angiopatii, ceea ce confirmă implicarea lor în patogenia angiopatiilor

Studiul nostru a evidențiat creșterea activității de coagulare și scăderea sistemului anticoagulant la diabeticii tip 2 primar depistați, care se accentuează odată cu dezvoltarea angiopatiilor și devin caracteristice pentru dezvoltarea sindromului de coagulare intravasculară diseminată, având o importanță substanțială în formarea și progresiunea angiopatiilor diabetice (1,18)

Concluzii

- Diabetul zaharat tip 2 primar depistat la normoponderali este caracterizat de o deficiență a secreției insulinice, de a cărei grad de manifestare depinde gravitatea tulburărilor metabolice.
- La bolnavii normoponderali cu diabet zaharat tip 2 primar depistat fără angiopatii se produce o hiperglucagonemie, deviază reacția la încărcarea cu glucoză a glucagonului, STH, ACTH, cortizolului; crește concentrația TG și VLDL-col, a valorii CA, scade concentrația HDL-col, crește nivelul fibrinogenului, ISAP și scade activitatea fibrinolitică.
- În progresarea deficienței insulinice care s-a observat la bolnavii normoponderali cu diabet zaharat tip 2 primar

depistat și cu angiopatii crește concentrația hormonilor contrainsulinici (STH, glucagon, ACTH, cortizol, aldosteron), se agravează tulburările metabolismului lipidic cu

creșterea potențialului aterogen și scăderea HDL-col-, și în sistemul hemostatic în direcția hipercoagulabilității în defavoarea anticoagulării.

Bibliografie

1. ANNA LETÍCIA SOARES; MARINEZ DE OLIVEIRA SOUSAI; ANA PAULA SALLES MOURA FERNANDES et al. Hemostatic changes in patients with type 2 diabetes mellitus Rev. Bras. Hematol. Hemoter, São Paulo 2010, vol. 32, no. 6.
2. BURCELIN R., KNAUF C., CANI P. D. Pancreatic α -cell dysfunction in diabetes. Diabetes & Metabolism, 2008, vol. 34, p. 49-55
3. D'ALESSIO D. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab, 2011 Oct;13 Suppl 1:126-32. doi: 10.1111/j.1463-1326.
4. ЕФИМОВ А.С. Диабетические ангиопатии. 1989, М.; Медицина,
5. GUIDO DI DALMAZI, UBERTO PAGOTTO et al. Glucocorticoids and Type 2 Diabetes: From Physiology to Pathology. Journal of Nutrition and Metabolism, 2012, Vol. 2012, 9 pages
6. HOLY J. M. P., AMIEL S. A., SANDHU R. R. et al. The role of growth hormone in diabetes mellitus. J. Endocrinol. 1988; vol. 118, nr. 3: 353-364.
7. IACOPO CHIODINI, GUIDO ADDA, ALFREDO SCILLITANI. Cortisol Secretion in Patients With Type 2 Diabetes Relationship with chronic complications Diabetes Care, January 2007 vol. 30 no. 1, p. 83-88
8. IDF. Diabetes Atlas, the 6th Edition, 2013
9. IONESCU-TĂRGOVIȘTE C., LICHARDOPOL R., GUJA C. Diabetul zaharat: manual pentru studenți, medici de familie și rezidenți, 2007, București: ILEX.
10. KELLER U., SCHNELL H., GIRARD J. et al. Effect of physiological elevation of plasma growth hormone levels on ketone body kinetics and lipolysis in normal and acutely insulin-deficient man. Diabetologia. 1984; vol. 26: 103-108.
11. KUANG-CHUNG SHIH, SHENG-HWU HSIEH, CHING-FAI KWOK et al. Effect of growth hormone on dawn phenomenon in patients with type 2 diabetes. Growth factors, april 2013, vol. 31, No. 2, p. 66-73
12. MATTHEWS D, HOSKER J, RUDENSKI A. et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia, 1985, vol. 28, p. 412-419.
13. PETER TOOTH P., ROBERT J. SIMKO, ŚSWETHA RAO PALLI et al. The impact of serum lipids on risk for microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular Diabetology 2012, 11:109 doi: 10.1186/1475-2840-11-109
14. RAMU KANDULA, VINAYAK E. SHEGOKOR. A study of Lipid Profile in patients with type 2 Diabetes Mellitus. MRIMS J. of Health Sciences, 2013, vol. 1, issue 1.
15. SAMY I. MCFARLANE, JAMES R. SOWERS. Aldosterone Function in Diabetes Mellitus: Effects on Cardiovascular and Renal Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. Vol. 88 (2), p. 516-523
16. SPIJKERMAN A. M., DEKKER J. M., NIJPEL S. G. et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. Diabetes care 2003, vol. 26 (9): p. 2604-2608.
17. STUMVOLL M, GOLDSTEIN B. J, VAN HAEFTEN T. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet, 2005, 365:1333.
18. VINIC AL., ERBAST, PORC T. et al. Platelet dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care 2001; vol. 24: p. 1476 -1485.

Zota Larisa, dr.med, conferențiar universitar

Catedra de Endocrinologie a UCMF „N. Testemițanu”, Chișinău, str. Schinoasa 3
Tel: 022 733050, mob: 069212812, E mail: zotalarisa@yahoo.com