

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT  
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ

THE ECONOMY, MANAGEMENT AND  
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

АССОЦИАЦИЯ ЭКОНОМИКА, МЕНЕДЖМЕНТ И  
ПСИХОЛОГИЯ В МЕДИЦИНЕ

# SĂNĂTATE PUBLICĂ, ECONOMIE ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND  
MANAGEMENT IN MEDICINE

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ЭКОНОМИКА  
И МЕНЕДЖМЕНТ В МЕДИЦИНЕ

revistă științifico-practică  
fondată în anul 2003

scientific-practical review  
founded in 2003

научно-практический журнал  
основан в 2003 году

3(81)/2019

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-07-2003.  
Certificat de înregistrare nr. 145.

Revista este inclusă în **Tipul B** cu atribuția statutului de publicație științifică de profil prin HOTĂRÂREA comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și a Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 169 din 21 decembrie 2017 pentru publicarea rezultatelor științifico-practice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiști din domeniile respective.

Redactor-șef onorific Honorary Editor

**Constantin EȚCO**

Redactor-șef Chief Editor

**Natalia ZARBAILOV**

**Colegiul de redacție Editorial Board**

**Aliona Serbulenco** – redactor-șef adjunct

**Valeriu Pantea** – secretar

**Boris Gilca, Larisa Spinei, Elena Raevschi**

**Consiliul editorial**

*Ion Ababii*

*Emil Anton (România)*

*Nicolae Bacinschi*

*Ion Bahnarel*

*Grigore Belostecinic*

*Taras Boiciuc (Ucraina)*

*Vasyl Cheban (Ucraina)*

*Ghenadie Curocichin*

*Igor Denisov (Federația Rusă)*

*Ludmila Ețco*

*Grigore Friptuleac*

*Mihai Gavriiliuc*

*Victor Ghicavii*

*Gheorghe Ghidirim*

*Ludmila Goma*

*Eva Gudumac*

*Vladimir Hotineanu*

*Constantin Iavorschi*

*Sava Kostin (Germania)*

*Sergiu Matcovschi*

*Mihai Moroșanu*

*Nicolae Opopol*

*Gheorghe Paladi*

*Natalia Polunina (Federația Rusă)*

**Editorial council**

*Mihai Popovici*

*Viorel Prisacari*

*Ivan Puiu*

*Ninel Revenco*

*Constantin Spînu*

*Oleg Șekera (Ucraina)*

*Mihai Todiraș (Germania)*

*Teodor Tulcinschi (Israel)*

*Gheorghe Țâbârnă*

*Brigitha Vlaicu (România)*

*Iuri Voronenko (Ucraina)*

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*  
2012, str. București 60, of. 11, or. Chișinău  
tel./fax 022 22.85.87,  
e-mail: epigraf2018@gmail.com

Redactor literar – *Larisa Erșov*  
Machetare computerizată – *Anatol Timotin*  
Coperta – *Iulian Grosu*

Conținutul revistei poate fi consultat la pagina: [www.revistaspemm.md](http://www.revistaspemm.md)

Datele de contact ale redacției:

Telefon: 069 481 481

E-mail: [redactor.spemm@gmail.com](mailto:redactor.spemm@gmail.com)

**CONGRESUL AL DOILEA NAȚIONAL  
AL SOCIETĂȚII ENDOCRINOLOGILOR  
DIN REPUBLICA MOLDOVA  
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ**

**Chișinău, 4-5 octombrie 2019**



## CUPRINS

### ARTICOLE

ZINAIDA ALEXA, FEODORA TERENTI Depistarea timpurie a diabetului zaharat de tip 2: rezultatele screeningului, bariere și modalități de ameliorare.....	7
NICOLAE BACINSCHI, AURELIA BACINSCHI, STELA BACINSCHI-GHEORGHITA Efectele pleiotrope ale metforminei.....	10
NICOLAE BACINSCHI, ALEXANDRINA BEȘLIU, GEORGEL BACINSCHI, ANDREI BACINSCHI Aspectele farmacogenetice ale utilizării metforminei.....	16
ELINA BERLIBA, EUGEN TCACIUC, KALINA BUGOR, MARIA COJUHARI, OLGA ȘTEFANEȚ, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU Sindromul Madelung: revista literaturii și prezentare de caz.....	21
ELENA BIVOL, LIVIU GRIB, LILIA PRUTEANU Determinarea perturbărilor metabolice și a rolului diabetului zaharat la pacienții cu sindrom cardiorenal.....	25
VICTORIA BROCOVSCHII, DOINA RUSU, VICTOR BOTNARU, ZINAIDA ALEXA, AURELIA CEBOTARI Managementul tusei cronice la pacienții cu diabet zaharat.....	29
IRINA CABAC-POGOREVICI, INESSA COJUHARI, VALERIU REVENCO Efectele cardiovasculare ale canagliflozinei în diabetul zaharat de tip 2.....	33
VALENTINA CASIAN, ARISTIA ȘEREMET, ZINAIDA ALEXA, DUMITRU HAREA Particularități ale managementului terapeutic al diabetului zaharat de tip 2 la pacienții spitalizați.....	36
NADEJDA CAZAC, ZINAIDA ALEXA Noi perspective asupra steatohepatitei nealcoolice asociate diabetului zaharat de tip 2.....	41
NADEJDA CAZAC, ZINAIDA ALEXA, INNA CERNEI Manifestările cardiovasculare în boala Graves .....	47
OLGA CERNEȚCHI, ELENA VATAMAN Deregările hormonale după histerectomie .....	51
MARIN CHIANU, INA POGONEA, LILIA PODGURSCHI, LUCIA ȚURCAN Efectul diabetogen al medicamentelor.....	54
DUMITRU HAREA, ANA VÎRTOSU, ZINAIDA ALEXA Recomandări practice pentru diagnosticul și tratamentul hipoparatiroidiei postoperatorii .....	58
DIANA GALATONOV, ZINAIDA ALEXA Evaluarea impactului socioeconomic al diabetului zaharat în urma studierii pacienților spitalizați în Spitalul Clinic Republi- can <i>Timofei Moșneaga</i> .....	62
DIANA MUNTEANU, VICTORIA HLISTUN, NATALIA UȘURELU, LORINA VUDU Evaluarea vitaminei D la copiii cu obezitate primară .....	66
IRINA SAGAIDAC, OLGA CERNEȚCHI Evoluția sarcinii și a nașterii la femeile cu sindrom metabolic .....	69

## CONTENT

### ARTICLES

ZINAIDA ALEXA, FEODORA TERENTI Early detection of type 2 diabetes: screening results, barriers and improvements .....	7
NICOLAE BACINSCHI, AURELIA BACINSCHI, STELA BACINSCHI-GHEORGHITA The pleiotropic effects of metformin .....	10
NICOLAE BACINSCHI, ALEXANDRINA BESLIU, GEORGEL BACINSCHI, ANDREI BACINSCHI Pharmacogenetic aspects of metformin use .....	16
ELINA BERLIBA, EUGEN TCACIUC, KALINA BUGOR, MARIA COJUHARI, OLGA ȘTEFANEȚ, LIUDMILA TOFAN-SCUTARU Madelung's disease: review of the literature and case report...	21
ELENA BIVOL, LIVIU GRIB, LILIA PRUTEANU Metabolic disturbances assessment and the role of diabetes in cardiorenal syndrome patients .....	25
VICTORIA BROCOVSCHII, DOINA RUSU, VICTOR BOTNARU, ZINAIDA ALEXA, AURELIA CEBOTARI Management of chronic cough in patients with diabetes mellitus .....	29
IRINA CABAC-POGOREVICI, INESSA COJUHARI, VALERIU REVENCO The cardiovascular effects of canagliflozin in type 2 diabetes.....	33
VALENTINA CASIAN, ARISTIA ȘEREMET, ZINAIDA ALEXA, DUMITRU HAREA Features of therapeutic management in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus.....	36
NADEJDA CAZAC, ZINAIDA ALEXA New perspectives on nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus.....	41
NADEJDA CAZAC, ZINAIDA ALEXA, INNA CERNEI Cardiovascular manifestations in Graves' disease .....	47
OLGA CERNEȚCHI, ELENA VATAMAN Hormonal disorders after hysterectomy.....	51
MARIN CHIANU, INA POGONEA, LILIA PODGURSCHI, LUCIA ȚURCAN Diabetogenic effect of drugs .....	54
DUMITRU HAREA, ANA VIRTOSU, ZINAIDA ALEXA <i>Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with postsurgical hypoparathyroidism .....</i>	58
DIANA GALATONOV, ZINAIDA ALEXA Assessment of the socio-economic impact of sugar diabetes for the study of the patients hospitalized in the Republican Clinical Hospital <i>Timofei Mosneaga</i> .....	62
DIANA MUNTEANU, VICTORIA HLISTUN, NATALIA UȘURELU, LORINA VUDU Evaluation of Vitamin D in children with primary obesity.....	66
IRINA SAGAIDAC, OLGA CERNEȚCHI Pregnancy and delivery in the women with metabolic syndrome .....	69

NADEJDA SAPOJNIC, ALEXANDRU CARAUȘ, DIANA SASU,  
VITALIE MOSCALU, LILIANA SEMIONOV, VALERIA DABIJA,  
VERONICA GONȚA, GHEORGHE HAREA, EUGEN RUSSU,  
MIHAELA CARAUȘ

Eficiența tratamentului de durată cu ramipril și eprosartan în  
disfuncția diastolică, insuficiența cardiacă cu fracție de ejeecție  
păstrată și insulinorezistență .....72

CAROLINA PITERSCHI, STELA VUDU, LORINA VUDU  
Modificările metabolismului glucidic la femeile obeze de  
vârstă fertilă.....76

ARISTIA ȘEREMET, VALENTINA CASIAN, ZINAIDA ALEXA,  
DUMITRU HAREA  
Epidemiologia diabetului zaharat în Republica Moldova:  
realitate și perspective.....79

GABRIELA ȘORIC, ANA POPESCU, ELENA COȘCIUG,  
ANATOLIE NEGARĂ, MARTA TENCHIU, IRINA STOICOVA,  
XENIA COVBASA  
Stabilirea ponderii sindromului de fragilitate la populația  
vârstnică.....82

STEPAN ȘUPARSKI, LORINA VUDU  
Tratamentul nodulilor tiroidieni benigni prin ablație cu  
radiofrecvență .....88

MARIA VDOVICENCO  
Manifestările cardiovasculare în hipotiroidie.....92

ANA VÎRTOSU, NATALIA BALTAG, ELENA MORNEALO,  
DUMITRU HAREA  
Hiperglicemia în sarcină: aspecte de diagnostic  
și de management .....97

ANA VÎRTOSU, DUMITRU HAREA, ELENA MORNEALO,  
NATALIA BALTAG  
Deintensificarea tratamentului diabetului zaharat de tip 2.... 106

ANATOL VÎZDOAGA, VIRGINIA ȘALARU,  
LUCIA MAZUR-NICORICI, MINODORA MAZUR  
Diabetul zaharat la pacienții cu osteoartroza genunchiului  
influențează sau nu rezultatele programului  
kinetoterapeutic? ..... 110

#### **REZUMATE**

MARIANA BUJAC  
Tratamentul chirurgical al hiperparatiroidismului primar.... 115

MARIANA BUJAC, VLADIMIR HOTINEANU  
Tiroidectomia subtotală – metodă de elecție în tratamentul  
chirurgical al gușii toxice difuze..... 116

#### **IN MEMORIAM**

**Zinaida Anestiadi** – fondatoarea serviciului endocrinologic  
din Republica Moldova ..... 117

**Leonid Cobăleanschi** – savant notoriu, pedagog iscusit  
și manager talentat..... 118

NADEJDA SAPOJNIC, ALEXANDRU CARAUȘ, DIANA SASU,  
VITALIE MOSCALU, LILIANA SEMIONOV, VALERIA DABIJA,  
VERONICA GONȚA, GHEORGHE HAREA, EUGEN RUSSU,  
MIHAELA CARAUȘ

Efficacy of long-lasting therapy with ramipril and eprosartan  
on diastolic dysfunction, functional class of HFpEF and insulin  
resistance in hypertensives.....72

CAROLINA PITERSCHI, STELA VUDU, LORINA VUDU  
Carbohydrate metabolic changes in young  
obese women.....76

ARISTIA ȘEREMET, VALENTINA CASIAN, ZINAIDA ALEXA,  
DUMITRU HAREA  
Epidemiology of sugar diabetes in the Republic of Moldova:  
reality and perspectives.....79

GABRIELA SORIC, ANA POPESCU, ELENA COSCIUG,  
ANATOLIE NEGARA, MARTA TENCHIU, IRINA STOICOVA,  
XENIA COVBASA  
Establishing the prevalence of the fragility syndrome in the  
elderly population .....82

STEPAN SUPARSKI, LORINA VUDU  
Radiofrequency ablation treatment of benign thyroid  
nodules .....88

MARIA VDOVICENCO  
Cardiovascular manifestations of hypothyroidism .....92

ANA VIRTOSU, NATALIA BALTAG, ELENA MORNEALO,  
DUMITRU HAREA  
Hyperglycemia in pregnancy: diagnostic and management  
aspects .....97

ANA VIRTOSU, DUMITRU HAREA, ELENA MORNEALO,  
NATALIA BALTAG  
Treatment deintensification in type 2 diabetes mellitus ..... 106

ANATOL VIZDOAGA, VIRGINIA SALARU,  
LUCIA MAZUR-NICORICI, MINODORA MAZUR  
Diabetes mellitus in patients with knee osteoarthritis  
influences or not the results of kinesiotherapy  
program? ..... 110

#### **ABSTRACTS**

MARIANA BUJAC  
Surgical treatment of primary hyperparathyroidism ..... 115

MARIANA BUJAC, VLADIMIR HOTINEANU  
Subtotal thyroidectomy – the method of choice in surgical  
treatment of diffuse toxic goiter..... 116

#### **IN MEMORIAM**

**Zinaida Anestiadi** – founder of the Endocrinological Service  
in the Republic of Moldova..... 117

**Leonid Cobaleanschi** – notorious scholar, skillful educator  
and talented manager..... 118

CZU: 616.379-008.64-07

## DEPISTAREA TIMPURIE A DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 2: REZULTATELE SCREENINGULUI, BARIERE ȘI MODALITĂȚI DE AMELIORARE

Zinaida ALEXA<sup>1,2</sup>, Feodora TEREŢI<sup>1,2</sup>,

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

### Rezumat

Diabetul zaharat de tip 2 se întâlnește foarte frecvent și are o evoluție asimptomatică, ceea ce condiționează diagnosticarea lui tardivă. Hiperglicemia cronică din diabetul zaharat este factorul principal de afectare a multiplelor organe, în special a inimii și a vaselor de sânge, a rinichilor și ochilor. Depistarea la timp a diabetului zaharat și inițierea timpurie a tratamentului pot reduce povara socioeconomică a bolii și a complicațiilor acesteia. În noiembrie 2019 a fost efectuată o campanie de screening al diabetului zaharat în raioanele republicii unde lipsește medicul-endocrinolog. Au fost supuse screeningului 452 de persoane, 368 (81,4%) femei și 84 (18,6%) bărbați. După aplicarea chestionarului FINDRISK, s-a determinat că 255 (60,42%) persoane au avut un risc redus, 74 (17,53%) au fost cu risc moderat, 72 (17,06%) prezentând un risc înalt, iar 21 (4,97%) de persoane au acumulat un punctaj de risc foarte înalt de a dezvolta diabet zaharat. În acest studiu a fost evaluată valoarea glicemiei à jeun la glucometru, astfel 228 (59,06%) persoane au avut glicemia în limitele normei, la 121 (31,34%) s-a observat alterarea glicemiei bazale, iar la 37 (9,58%) s-a înregistrat o glicemie ce depășea valoarea de 7 mmol/l. Screeningul efectuat la persoanele din grupa de risc a contribuit la stabilirea la timp a diagnosticului de diabet zaharat la 9,58% dintre persoanele examinate, iar prediabetul a fost suspectat în 31,34% cazuri. Utilizarea chestionarului FINDRISK permite repartizarea pe grupe a persoanelor în funcție de gradul de risc, ceea ce presupune un management diferit al metodelor de screening.

**Cuvinte-cheie:** diabet zaharat, factori de risc, screening, diagnostic timpuriu, chestionarul FINDRISK

### Summary

#### Early detection of type 2 diabetes: screening results, barriers and improvements

Of all clinical forms, type 2 diabetes mellitus is the most common one having an asymptomatic evolution, thus contributing to late disease diagnosis. Chronic diabetic hyperglycemia leads to multiple organ involvement, in particular cardiovascular, renal and ocular disease. In this way, early diagnosis and therapy could reduce the socio-economic burden of diabetes and its complications. A diabetes mellitus screening campaign was conducted in districts of Republic of Moldova with no endocrinology specialists during November 14-18, 2019. 452 persons, of whom 368 (81,4%) women and 84 (18,6%) men

were screened. After completing the FINDRISK questionnaire, we assessed the risk of developing diabetes, so that: 255 (60,42%) people were at low risk, 74 (17,53%) people were at moderate risk, 72 (17,06%) people at high risk, and 21 (4,97%) people accumulated a score for a very high risk of developing diabetes. In this study fasting blood glucose was assessed from the capillary blood using glucose meters, so that 228 (59,06%) persons had a normal fasting blood glucose, 121 (31,34%) persons had impaired fasting glucose, and 37 (9,58%) had a blood glucose exceeding 7 mmol/l. Active screening of type 2 diabetes mellitus in persons at risk allows early disease diagnosis (9,58%). Using FINDRISK questionnaire allows categorizing people according to risk level, thus implying a different management of the screening tools.

**Keywords:** diabetes, risk factors, screening, early diagnosis, questionnaire FINDRISK

### Резюме

#### Результаты скрининга сахарного диабета 2 типа: проблемы и их решения

Диабет 2 типа является наиболее распространенным и имеет бессимптомное развитие, что способствует поздней диагностике заболевания. Хроническая гипергликемия при диабете является основным фактором, влияющим на развитие многих заболеваний, особенно сердечно-сосудистых, почечных и глазных патологий. Раннее выявление и раннее начало лечения диабета могут снизить социально-экономические нагрузки заболевания и его осложнений. 14-18 ноября 2019 года в районах республики, где отсутствует эндокринолог, была проведена кампания по обследованию диабета. Были обследованы 452 человека – 368 (81,4%) женщин и 84 (18,6%) мужчины. После заполнения анкеты FINDRISK была определена степень риска развития диабета, в результате: 255 (60,42%) человек были с низким риском, 74 (17,53%) были с умеренным риском, 72 (17,06%) с высоким риском, и 21 (4,97%) человек с очень высоким риском развития диабета. В этом исследовании глюкоза в крови натощак была проверена глюкометром, таким образом, у 228 (59,06%) человек уровень глюкозы в крови был в пределах нормы, у 121 (31,34%) наблюдалось нарушение гликемии натощак и у 37 (9,58%) человек уровень глюкозы в крови превышал 7 ммоль/л. Активный скрининг диабета у лиц из группы риска позволяет проводить раннюю диагностику диабета (9,58%). Использование анкеты FINDRISK позволяет группировать людей в соответствии со степенью риска путем различных методов скрининга.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, факторы риска, анкета FINDRISK

### Introducere

Diabetul zaharat de tip 2 capătă proporțiile unei epidemii globale, care afectează întreaga populație a planetei. Conform datelor prezentate

de Federația Internațională a Diabetului (International Diabetes Federation – IDF), în prezent, fiecare a unsprezecea persoană suferă de diabet zaharat (DZ), iar realitatea sumbră este că unul din doi adulți rămân nediagnosticați [7]. Diabetul zaharat devine o noțiune tot mai uzuală, ce își extinde hotarele progresiv spre extrema fragedă a categoriilor de vârstă, luând în considerație tendința din ultima perioadă de creștere a speranței de viață [7].

Debutul diabetului zaharat de tip 2 poate preceda timpul diagnosticării cu circa 9-12 ani [3]. La momentul stabilirii diagnosticului clinic de DZ este posibilă deja existența complicațiilor micro- și macrovasculare [4]. Depistarea la timp a diabetului zaharat de tip 2 prin screening activ poate fi o strategie a sănătății publice, din considerentul reducerii poverii complicațiilor cronice ale acestei maladii.

Actualmente suntem martorii unei urbanizări masive și aceasta ne bucură, deoarece ne deplasăm cu mașina de la scară la scară, petrecem majoritatea timpului înconjurați de tehnologii inovatoare și mâncăm cele mai sofisticate bucate în diverse restaurante. Sunt momente ce ne aprofundează într-o stare de euforie, neglijând complet latura spirituală a individului, trezindu-ne deseori nedumeriți în fața unor opțiuni fără compromisuri: fie ne lăsăm pradă timpului și sortii, fie ne schimbăm radical și ne croim singuri soarta. Este o situație analizată pe larg, deoarece invazia masivă a sedentarismului și a alimentației nesănătoase ne apropie tot mai mult de categoria persoanelor obeze, care s-a infiltrat de ceva vreme în diapazonul normalității și nu mai provoacă incomodități. E o situație pe care am acceptat-o și am promovat-o în ultimele decenii, confirmată de faptul că la 90% din persoanele cu diabet zaharat li se atribuie tipul 2 al maladiei [7]. Riscul apariției DZ de tip 2 va spori odată cu vârsta, cu creșterea greutateii corporale și lipsa sau insuficiența activității fizice [6].

Adevărata înțelepciune nu se ascunde în lucruri neștiute sau nedescoperite, ci constă în faptul că un diagnostic timpuriu și un tratament eficient pot salva vieți, pot preveni sau întârzia semnificativ complicațiile devastatoare ale diabetului zaharat. Toate acestea luate împreună, cu adoptarea unui stil de viață sănătos, ar îmbunătăți semnificativ calitatea vieții, ar reduce morbiditatea și mortalitatea, ne-ar determina să prindem culoare de sub umbra sufocantă a marii modernizări.

În Republica Moldova, screeningul activ al diabetului zaharat de tip 2 este efectuat în special la nivelul asistenței medicale primare și include mai multe etape: completarea chestionarului FINDRISK, ce permite repartizarea persoanelor în funcție de severitatea riscului, după care se purcede la efectu-

area investigațiilor suplimentare, cum ar fi testul de toleranță la glucoză sau HbA1c (utilizată mai rar).

**Scopul** studiului a fost analiza factorilor de risc și a rolului screeningului în depistarea timpurie a DZ. Sunt prezentate rezultatele unui screening activ, efectuat în noiembrie 2018 pe teritoriul unor raioane unde nu este un specialist-endocrinolog, cu elucidarea problemelor apărute și enumerarea metodelor de soluționare a acestora.

### **Material și metode de cercetare**

Screeningul a fost efectuat în patru regiuni (Cantemir, Leova, Vulcănești, Chișinău) ale Republicii Moldova și a cuprins 452 de persoane. Criteriile de includere în studiu au fost: persoane cu vârsta cuprinsă între 18 și 80 de ani, în special cele cu prezența factorilor de risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2.

### **Rezultate obținute și discuții**

În urma analizei lotului de studiu care a cuprins 452 de persoane, dintre care 368 (81,4%) femei și 84 (18,6%) bărbați, ele au fost repartizate după categorii de vârstă. Astfel, 159 (35,17%) persoane au avut vârsta în limitele 51-60 de ani, 129 (28,53%) au fost incluse în categoria 61-70 de ani, și 71 (15,70%) de persoane au fost atribuite categoriei de vârstă 41-50 de ani. Prevalența sexului feminin asupra celui masculin denotă gradul major al interesului femeilor față de sănătatea proprie. Iar prevalența maximă a categoriei de vârstă 51-60 de ani se explică prin faptul că aceste persoane, în majoritate fiind din zona rurală, nu sunt încadrate în câmpul muncii și își schimbă prioritățile vieții, acordând mai multă atenție stării lor de sănătate.

Au fost analizate datele antropometrice ale persoanelor incluse în studiu, în special indicele masei corporale (IMC) și circumferința abdominală. Studiul realizat a demonstrat că majoritatea persoanelor intervievate se încadrează în categoria supraponderalilor, acestea fiind în număr de 146 (32,30%), urmată de categoria cu obezitate de gradul I cu 130 (28,76%) persoane, în minoritate fiind persoanele normoponderale – 110 (24,33%). Sunt date ce demonstrează dominarea sedentarismului și a alimentației nesănătoase în ultimele decenii, însă cifrele reale sunt mult mai mari, deoarece adresabilitatea în acest screening a fost benevolă, iar în societate domină indiferența și neconștientizarea seriozității acestei probleme. Totuși, s-au înregistrat 15 (3,31%) persoane cu obezitate morbidă, care au dat dovadă de curaj prin simplul motiv al adresabilității, cu prevalența maximă a categoriei de vârstă 61-70 de ani – 8 cazuri, urmată de categoria 41-50 de ani – 4



cazuri. Aceste constatări pot fi explicate prin lipsa activităților însoțite de satisfacție la o vârstă mai înaintată, găsind în alimentație unica plăcere și un mod de detașare de rutina zilnică.

Un alt criteriu studiat a fost circumferința abdominală, conform căreia prevalența maximă o dețin femeile cu talia mai mare de 88 cm – 251 (69,14%) cazuri, urmate de cele cu talia în limitele de 80-88 cm – 75 (20,66%) cazuri. Totodată, se observă o prevalență maximă a taliei de peste 102 cm la 32 (42,1%) bărbați, iar 25 (32,89%) din cei 76 bărbați investigați au prezentat o talie în limitele normei, mai mică de 94 cm. Aceste rezultate confirmă prezența obezității viscerale, iar prin mai multe studii efectuate s-a demonstrat o corelație strânsă între aceasta și diabetul zaharat de tip 2, care în ultima perioadă a avut o tendință de creștere liniară, susținută de analize recente ce au demonstrat că IMC cu valoare înaltă contribuie mai puțin la creșterea riscului de dezvoltare a DZ tip 2, comparativ cu obezitatea viscerală [5]. Acest fapt este argumentat de observația că persoanele obeze posedă o obezitate viscerală sau o distrofie grasă a ficatului nesemnificativă, pe când subiecții ce dezvoltă DZ tip 2, fiind supraponderale sau normoponderale, precum în Asia, prezintă obezitate viscerală, depuneri de grăsimi ectopice și reducerea masei musculare [2].

În cadrul screeningului a fost testată valoarea glicemiei à jeun. Astfel, puțin peste jumătate din cei investigați – 228 (59,06%) persoane – prezintă o glicemie în limitele normei de 4,4-5,5 mmol/l; la 121 (31,34%) s-a observat alterarea glicemiei bazale, iar la 37 (9,58%) persoane s-a înregistrat o glicemie ce depășea valoarea de 7 mmol/l. Prezența unei valori glicemice în limitele normei nu este un argument forte, ci doar unul fragil, luând în considerație faptul că prima modificare ce apare în etapa de prediabet este creșterea glicemiei postprandiale, apoi este urmată de modificarea glicemiei bazale. Deci o glicemie bazală nu este informativă și nici nu e capabilă se atenueze suspiciunea de diabet zaharat când sunt prezenți o serie de factori de risc. Acesta a fost unul din punctele de start în căutarea unei opțiuni mult mai eficiente care nu ar lăsa neobservate cazurile de prediabet sau de diabet nedagnosticat anterior.

S-a insistat pe necesitatea implementării unei strategii complexe, ce ar cuprinde toate aspectele declanșatoare ale diabetului zaharat și le-ar aranja într-o formulă cost-eficientă, sigură și ușor de aplicat. Această formulă s-a dovedit a fi chestionarul FINDRISK, care întrunește criteriile enumerate anterior și care permite o selecție bine definită între cei care necesită adoptarea unui plan strategic imediat și cei ce rămân în zona de supraveghere, cu un șir de recomandări și reevaluări stricte, delimitate în timp.

Analiza punctajului la aplicarea chestionarului FINDRISK a determinat că majoritatea persoanelor – 255 (60,42%) – au acumulat mai puțin de 11 puncte, având un risc scăzut de a dezvolta diabet zaharat, 74 (17,53%) persoane au prezentat un risc moderat, cuprins în intervalul 12-14 puncte, altele 72 (17,06%) au acumulat câte 15-20 de puncte, prezentând un risc înalt de îmbolnăvire. Iar 21 (4,97%) persoane din cele studiate au avut un risc foarte înalt de a dezvolta diabet zaharat, acumulând mai mult de 20 de puncte. La toate aceste 21 de persoane s-a atestat prezența obezității abdominale, majoritatea având o vârstă cuprinsă între 50 și 70 de ani, iar glicemia à jeun la 8 persoane depășea valoarea de 6 mmol/l, iar la 6 persoane se afla în intervalul 5-6 mmol/l. Prelungirea studiului a fost stopată în această etapă de evidențiere a persoanelor cu un risc înalt de a dezvolta DZ, cerându-se în continuare efectuarea testului oral de toleranță la glucoză la medicul de familie, și în caz de necesitate – inițierea unui tratament corespunzător.

Importanța trecerii la treapta ulterioară (testul oral de toleranță la glucoză – TOTG) este argumentată de studiul NHANES din 2011-2014, care sugerează că determinarea HbA1C sau a glicemiei bazale depistează adăugător 2,9% sau 6,6 milioane de persoane ned diagnosticate anterior, pe când efectuarea TOTG detectează suplimentar 2,1% sau 11,4 milioane de persoane din cele cu diabet zaharat ned diagnosticate [1]. O altă analiză efectuată de același studiu în perioada 2005-2006 demonstrează că din totalul celor analizați: 86,9% nu au prezentat diabet zaharat, 7,8% aveau DZ, însă la 5,4% din cei necunoscuți cu diabet, diagnosticul s-a stabilit în baza oricărui criteriu, prevalența de 4,9% asociindu-se TOTG. Importanța efectuării TOTG este susținută de faptul că acesta depistează o proporție mult mai mare de DZ, atunci când HbA1C și glicemia bazală nu sunt capabile să o facă [1].

S-a dovedit asocierea dintre diabetul zaharat ned diagnosticat și prezența comorbidităților, referindu-se la faptul că cei ned diagnosticați prezintă, pe lângă un nivel majorat de glucoză, și o prevalență înaltă a factorilor de risc pentru complicații, comparativ cu cei cu un nivel glicemic în limitele normei. Studiul NHANES raportează prezența complicațiilor microvasculare: retinopatie, nefropatie, neuropatie la cei cu diabet zaharat necunoscut, menționând dezvoltarea retinopatiei cu 4-5 ani mai devreme decât stabilirea diagnosticului. Creșterea prevalenței persoanelor cu diabet necunoscut, comparativ cu cei cu prediabet și cei cu o glicemie normală, a determinat instalarea concomitentă și timpurie a tulburărilor cardiovasculare și hepatice. Aceste constatări ilustrează

prevalența variatelor complicații la momentul stabilirii diagnosticului de diabet și necesitatea depistării lui cât mai devreme posibil, prin micșorarea pragului criteriilor de diagnostic și implementarea ghidurilor de screening mult mai specifice, care prin reducerea timpului dintre debutul și detectarea DZ vor avea ca rezultat prevenția sau întârzierea complicațiilor prin tratament și controlul factorilor de risc [1, 2].

### Concluzii

- Screeningul efectuat la persoanele ce prezentau factori de risc a contribuit la depistarea timpurie a diabetului zaharat la 9,58% dintre persoanele examinate, iar prediabetul a fost presupus în 31,34% cazuri.
- Utilizarea chestionarului FINDRISK permite repartizarea persoanelor pe grupe în funcție de gradul de risc, ceea ce presupune o abordare diferită a metodelor de screening.
- TOTG trebuie implementat pentru finalizarea screeningului activ, ce ar permite depistarea mai multor cazuri de DZ necunoscut decât prin HbA1C și glicemia à jeun.
- Este de menționat că educația pentru sănătate a populației Republicii Moldova este la un nivel destul de jos, fapt confirmat de prevalența semnificativă a DZ necunoscut, ce are la bază adresabilitatea minimă pentru controale profilactice.

### Bibliografie

1. Catherine C. Cowie. Diabetes Diagnosis and Control: Missed Opportunities to Improve Health. In: *Diabetes Care*, 2019, nr. 42(6), pp. 994-1004.
2. Eriksson J.G., Lindström J., Peltonen M. et al. Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) Group. Determinants for the effectiveness of lifestyle intervention in the Finnish Diabetes Prevention Study. In: *Diabetes Care*, 2008, nr. 31(5), pp. 857-862. doi: 10.2337/dc07-2162
3. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knudman M.W. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr. before clinical diagnosis. In: *Diabetes Care*, 1992, nr. 15, pp. 815-819.
4. Harris M. Undiagnosed NIDDM: clinical and public health issues. In: *Diabetes Care*, 1993, nr. 16, pp. 642-652.
5. Kolb H., Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. In: *BMC Med.*, 2017, nr. 15(1), p. 131. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x
6. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019 American Diabetes Association. In: *Diabetes Care*, 2019, nr. 42 (Suppl. 1), pp. 13-28.
7. [idf.org/.diabetesatlas.org/key-messages.html](http://idf.org/.diabetesatlas.org/key-messages.html)

#### Zinaida Alexa,

IP USMF Nicolae Testemițanu,  
IMSP SCR Timofei Moșneaga,  
tel.: 069159440;  
e-mail: alexazinaida@yahoo.com

CZU: 615.252.349.7:616.379-008.64

### EFECTELE PLEIOTROPE ALE METFORMINEI

Nicolae BACINSCHI<sup>1</sup>, Aurelia BACINSCHI<sup>1</sup>,  
Stela BACINSCHI-GHEORGHITA<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Centrul Republican de Diagnosticare Medicală

### Rezumat

*Metformina este preparatul antidiabetic prescris cel mai frecvent persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 și se consideră o terapie de primă linie, recomandată de majoritatea ghidurilor internaționale. Au fost analizate articolele din bazele de date Pubmed și Medline dedicate efectelor pleiotrope ale metforminei prin estimarea caracteristicilor de manifestare și a mecanismelor de realizare a acestora. S-a demonstrat că metformina posedă următoarele efecte: antioxidant, antiinflamator, anticanceros, cardioprotector, antiagregant, anticoagulant, fibrinolitic, antiaterogen, hepatoprotector și anorexigen. Efectele metforminei ar putea fi rezultatul interacțiunii cu numeroase enzime, inclusiv complexul mitocondrial I și adenozinmonofosfat protein kinaza activată. Multe studii sugerează că efectele pleiotrope ale metforminei sunt mediate prin mecanisme dependente sau independente de adenozinmonofosfat protein kinaza activată la nivel celular. Această enzimă joacă roluri variate în diferite boli și s-a demonstrat efectul protector al acesteia față de mai multe țesuturi. Metformina a arătat efecte terapeutice benefice în sindromul metabolic, obezitate, steatohepatita nealcoolică, bolile cardiovasculare, hiperlipidemie, ateroscleroză și cancer.*

**Cuvinte-cheie:** metformină, efecte pleiotrope, diabet zaharat

### Summary

#### *The pleiotropic effects of metformin*

*Metformin is the most commonly prescribed antidiabetic preparation in patients with type 2 diabetes, which is considered the first-line therapy recommended by most international guidelines. From the Pubmed and Medline database, the articles on the pleiotropic effects of metformin were analyzed, by evaluating the characteristics of the manifestation and mechanisms for their realization. Metformin has been shown to have antioxidant, anti-inflammatory, anticancer, cardioprotective, antiaging, antiaggregant, anticoagulant, fibrinolytic, antiatherogenic, hepatoprotective and anorexigenic effects. The effects of metformin could be the result of the interaction of metformin with numerous enzymes, including mitochondrial complex I and adenosine monophosphate-activated protein kinase. Many studies suggest that the pleiotropic effects of metformin are mediated through dependent and independent mechanisms of adenosine monophosphate-activated protein kinase at the cellular level. This enzyme plays various roles in different diseases and has proven its protective effect in various tissues. Metformin showed beneficial therapeutic effects in metabolic syndrome, obesity, non-alcoholic steatohepatitis, cardiovascular disease, hyperlipidemia, atherosclerosis and cancer.*

**Keywords:** metformin, pleiotropic effects, diabetes mellitus

**Резюме****Плейотропные эффекты метформина**

Метформин является наиболее часто назначаемым препаратом при сахарном диабете 2 типа, который считается терапией первой линии, рекомендованной большинством международных руководств. В опубликованной Pubmed и Medline базе данных были проанализированы статьи, посвященные плейотропным эффектам метформина, с оценкой особенностей проявления и механизмов их реализации. Было показано, что метформин обладает антиоксидантным, противовоспалительным, противоопухолевым, кардиопротекторным, антиагрегантным, фибринолитическим, антикоагулянтным, гепатопротекторным, антиатерогенным и анорексигенным эффектами. Эффекты метформина могут быть результатом взаимодействия с многочисленными ферментами, включая митохондриальный комплекс I и аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу. Многие исследования предполагают, что плейотропные эффекты метформина на клеточном уровне опосредованы через механизмы зависимые и независимые от аденозинмонофосфат-активированной протеинкиназы. Этот фермент играет разные роли при различных заболеваниях и показал защитное действие в отношении многих тканей. Метформин продемонстрировал благоприятные терапевтические эффекты при метаболическом синдроме, ожирении, неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых заболеваниях, гиперлипидемии, атеросклерозе и раке.

**Ключевые слова:** метформин, плейотропные эффекты, сахарный диабет

**Introducere**

Diabetul zaharat (DZ), prin hiperglicemie, insulinorezistență și perturbări metabolice, constituie un factor de risc major de morbiditate și mortalitate în maladiile cardiovasculare, cerebrale, hepatice, pulmonare, oncologice, inflamatoare, în tuberculoză etc. Numărul bolnavilor cu diabet zaharat a crescut semnificativ în ultimele decenii și constituie actualmente circa 415 mil. de oameni, dar se estimează că va crește spre 2030 până la 439 mil., spre 2040 – până la 642 mil. Concomitent se prognozează că încă 318 mil. de persoane au o toleranță scăzută la glucoză și cifra poate atinge în 2040 circa 481 mil. [8, 10].

Biguanidele, și în primul rând metformina, deși sunt cunoscute și se folosesc de mai bine de 60 de ani, se consideră preparate de prima linie în monoterapie sau în asociere cu alte antidiabetice orale pentru tratamentul DZ de tip 2, iar în combinație cu preparatele insulinei – și în DZ de tip 1 [8, 10, 14].

**Scopul** studiului desfășurat a fost analiza literaturii de specialitate, sistematizarea și argumentarea efectelor pleiotrope ale metforminei.

**Materiale și metode**

Din bazele de date Pubmed și Medline au fost selectate și analizate articolele dedicate efectelor pleiotrope ale metforminei, cu estimarea particularităților de manifestare și a mecanismelor de realizare a acestora.

**Rezultate și discuții**

În urma analizei articolelor respective s-a constatat că metformina poate manifesta următoarele efecte: antioxidant, antiaterogen, antiinflamator, antitumoral, cardioprotector, anorexigen, antitrombotic, fibrinolitic etc. [1, 6, 8, 17, 20, 23].

**Efectul antitrombotic.** La pacienții cu DZ de tip 2 s-a determinat că hiperglicemia și insulinorezistența influențează asupra coagulabilității sângelui, cu creșterea incidenței complicațiilor tromboembolice. Metformina poate normaliza parametrii hemostazei prin mai multe mecanisme: micșorarea nivelului factorului trombocitar 4 și beta-tromboglobulinei – markeri principali ai activității trombocitelor; activarea fibrinolizei și reducerea nivelului procoagulanților; diminuarea conținutului fibrinogenului și a activității factorilor VII și XII. S-a constatat că la baza acestor mecanisme stă majorarea sensibilității la insulină, cu micșorarea nivelului hormonului în sânge, respectiv reducerea insulinorezistenței. Metformina, prin diminuarea formării produselor glicate finale, inhibă polimerizarea și stabilizarea fibrinei. Concomitent, preparatul influențează și proprietățile reologice ale sângelui prin reducerea viscozității, creșterea elasticității și micșorarea agregării eritrocitelor [4, 21, 22].

**Efectele cardiovasculare (cardioprotector și antiischemic).** Metformina, datorită structurii asemănătoare cu dimetilarginina, inhibitorul endogen al NO-sintazei, a micșorat nivelul acestuia la pacienții cu DZ de tip 2 și a accentuat acțiunea vasodilatatoare a L-argininei. Studiul acțiunii antihipertensive nu a demonstrat influența metforminei asupra tensiunii arteriale, posibil datorită anihilării creșterii secreției de endotelium a substanțelor vasodilatatoare prin acțiunea factorilor prohipertensivi ca endotelina-1, sistemului renină-angiotensină și adrenergic. Aceste date au permis să se concluzioneze că la reducerea consecințelor macroangiopatiilor diabetice de metformină nu stau mecanismele de micșorare a tensiunii arteriale.

Prezintă interes influența metforminei asupra microcirculației rezultate din creșterea perfuziei la nivelul capilarelor și al arteriolelor, inclusiv în ficat și mușchi. S-a estimat că la bază stă acțiunea directă asupra peretelui vascular (majorarea activității pompei de natriu; activarea NO-sintazei – NOS; activarea

producerii de monoxid de azot – NO), nedeterminată de reducerea insulinorezistenței. În studiile experimentale s-a demonstrat efectul cardioprotector al metforminei în ischemia miocardului prin micșorarea zonei de infarct [20, 21].

Metformina poate manifesta efecte benefice în insuficiența cardiacă, mediate de activarea adenozinmonofosfat proteinkinazei activate (AMPK), deși inițial se considera contraindicată în aceasta din cauza pericolului de lactacidoză. În studii experimentale s-a demonstrat că preparatul ar putea îmbunătăți funcția și supraviețuirea ventriculului stâng, atenuarea modificărilor hemodinamice și structurale prin reglarea activității mediatorilor de către AMPK și stimularea NOS endoteliale. La baza acestor efecte stă activarea AMPK și NOS endoteliale, precum și reducerea nivelului insulinei în sânge și în miocard, transformarea factorului de creștere beta-1, a factorului de creștere fibroblastic și a factorului de necroză tumorală alfa (TNF $\alpha$ ) [10, 17].

Metformina protejează cordul de leziunea miocardică după ischemie prin semnalizarea AMPK-NOS. Efectele benefice ale preparatului asupra inimii au fost observate la pacienții cu sau fără insuficiență cardiacă. La bolnavii cu infarct miocardic fără diabet, la tratamentul cu metformină timp de 12 săptămâni, s-a observat diminuarea dilatării și majorarea fracției de ejeecție a ventriculului stâng, asociată cu scăderea peptidei atriale. Astfel, metformina poate atenua remodelarea cardiacă și evoluția lentă a insuficienței cardiace după infarctul miocardic [2, 17].

În leziunile cardiace de tip ischemie-reperfuzie s-a constatat o disfuncție mitocondrială, care mărește permeabilitatea mitocondriilor. Metformina (300 mg/kg) a preîntâmpinat disfuncția mitocondrială, indusă de stres în celulele miocardice, și conținutul redus de proteine omoloage în citozol și nucleul celulelor miocardice. Concentrația metforminei în mitocondrii și reticulul endoplasmatic s-a dovedit a fi dependentă de potențialul membranei [17].

Metformina activează AMPK care, prin fosforilare, reduce funcția acetil coenzimei A carboxilazei, cu micșorarea producerii de malonil CoA, iar prin inhibarea carnitin palmitoil transferazei 1 diminuează oxidarea acizilor grași. Preparatul, prin activarea AMPK, crește captarea glucozei datorită inducerii recrutării transportorului GLUT4 în membrana citoplasmatică, cu reducerea endocitozei și majorarea timpului de prezență a acestuia [10].

În maladiile cardiovasculare, inclusiv cardiomiopatia diabetică, sunt accentuate procesele de apoptoză a cardiomiocitelor. Metformina, prin activarea AMPK, a redus producerea de proteine proapoptotice și le-a majorat pe cele antiapoptotice.

Preparatul, prin același mecanism, a diminuat cardiotoxicitatea doxorubicinei, cu reducerea stresului oxidativ și apoptozei modulate de expresia sistemului adiponectinic [10].

**Efectul antiinflamator.** Progresele în studiul DZ și cercetările recente au relevat că maladia nu este numai una metabolică, ci și inflamatoare. S-a estimat că inflamația subclinică cronică este responsabilă de insulinorezistență și de caracteristicile sindromului metabolic, de dezvoltarea complicațiilor macrovasculare (nefropatia și retinopatia diabetică) și a aterosclerozei. S-a constatat că unele antidiabetice orale exercită o acțiune antiinflamatoare sau potențează activitatea preparatelor antiinflamatoare [8].

În studiile experimentale și în cele clinice asupra bolnavilor cu DZ de tip 2 s-a determinat majorarea leucocitelor, a concentrației proteinei C reactive, a factorilor de coagulare (fibrinogen, inhibitor al activatorului plasminogenului), a nivelului citokinelor proinflamatoare (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) și chemochinelor. Concomitent, la pacienții cu obezitate și diabet de tip 2 s-a depistat prezența inflamației în țesutul adipos, ficat, mușchi și pancreas, asociate cu infiltrarea cu macrofage de tip M1, responsabile de producerea citokinelor proinflamatoare. Acești mediatorii, prin mecanisme autocrine și paracrine, promovează insulinorezistența prin interferența cu căile de semnalare în țesuturile periferice (c-jun-N-terminală kinaza) și factorul nuclear (NB-kB). În pancreas, inflamația locală determină micșorarea secreției insulinei și apoptoza celulelor beta cu reducerea masei lor, moment crucial în patogeniza DZ de tip 2. În final se produce un dezechilibru între celulele proinflamatoare (CD8+ citotoxice) și cele antiinflamatoare (CD4+), care de asemenea contribuie la dezvoltarea diabetului [8, 17, 19, 22].

S-a demonstrat că metformina, pe lângă corecția hiperglicemiei și a rezistenței la insulină, are efecte antiinflamatorii, anticanceroase și antiangiogene, capacitate de a influența și alți factori de risc cardiovascular, precum starea supraponderală sau obezitatea, dislipidemia aterogenă, tensiunea arterială, starea procoagulantă etc. Preparatul activează AMPK pentru a inhiba NF-kB prin calea fosfoinozimid kinazei – protein kinazei B în celulele musculaturii netede vasculare pentru acțiune antiinflamatoare. Metformina de asemenea poate reduce producția de NO, prostaglandină E2 și citokine proinflamatoare (IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF $\alpha$ ) prin inhibarea activării NF-kB în macrofage. Antidiabeticul poate regla de asemenea inflamația prin inhibarea memoriei metabolice celulare, cu suprimarea speciilor reactive de oxigen (SRO), precum și prin diminuarea proceselor glicate avansate, care susțin inflamația. Mai mult, metformi-

na manifestă indirect acțiune antiinflamatoare prin controlul hiperglicemiei, profilului lipidic și creșterea în greutate, ceea ce are un efect favorabil asupra inflamației cronice și a aterosclerozei [8, 19, 22].

Studiile experimentale ale efectului antiinflamator al metforminei la animalele cu obezitate au demonstrat că tratamentul timp de 10 zile inhibă acumularea lipidelor în ficat, cu nivel crescut de citokine (IL-1β, TNF-α, IL-6, IFN-γ) în hepatocite. La un tratament timp de patru săptămâni cu metformină (150 mg/kg/zi) s-a redus inflamația din ficat, cu micșorarea depunerii de grăsimi și a citokinelor proinflamatorii cu activarea AMPK. Aceste date arată că efectul antiinflamator al metforminei în ficat poate necesita o durată mai lungă de tratament. Macrofagele derivate din măduva osoasă de asemenea au fost evaluate și metformina a suprimat parțial fosforilarea indusă de LPS a JNK1 și a factorului NF-κB, împreună cu reducerea citokinelor proinflamatorii în aceste celule. De asemenea, s-a demonstrat că metformina micșorează nivelele de IL-1β, IL-6 și TNFα stimulate de LPS într-un mediu de cultură macrofagală [17].

Diabetul zaharat, în special cel de tip 2, datorată interacțiunii dintre factorii de mediu și predispoziția genetică, a fost asociat cu debutul afectării funcției pulmonare cu o hiperreactivitate bronșică și dezvoltarea astmului și a bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC). Hiperglicemia, stresul oxidativ și inflamația sunt responsabile de deteriorarea funcției pulmonare, iar preparatele hipoglicemice, prin corecția acestora, pot exercita un efect direct asupra patologiei pulmonare. Actualmente sunt mai multe dovezi ale acțiunii metforminei asupra astmului și BPOC la pacienții cu DZ de tip 2. La acești bolnavi, metformina poate ameliora funcțiile pulmonare prin AMPK, cu reducerea hiperglicemiei și a inflamației, producției de citokine proinflamatorii și infiltrării eozinofile a căilor respiratorii [11].

Studii recente au arătat că metformina manifestă acțiune antiinflamatoare directă asupra miocardului prin inhibarea factorului NF-κB prin intermediul căilor dependente sau independente de activarea AMPK. Administrarea de scurtă durată a preparatului, prin activarea AMPK, a determinat supresiunea expresiei și activității TLK4-receptorilor, cu diminuarea răspunsului inflamator și protecția cordului ischemic. Suprimarea semnalării TLR4 poate determina inhibarea eliberării mediatorilor inflamației și poate restabili funcția contractilă a ventriculului stâng prin mecanisme independente de AMPK [10, 25].

**Efectul antioxidant.** Majorarea nivelului glucozei și al acizilor grași în DZ de tip 2 produce un stres oxidativ care, prin SRO, afectează acizii nucleici, proteinele și lipidele cu disfuncție endotelială. Met-

formina scade producerea de SRO indusă de leptină și a markerilor stresului oxidativ (produselor finale glicate și de oxidare a proteinelor), totodată crește activitatea superoxid-dismutazei (SOD), catalazei și glutatationului [10, 16, 22].

Efectul antioxidant al metforminei în mare parte este produs de activarea AMPK cu inducerea NOS endoteliale și producerea de NO, reglarea metabolismului energetic al endoteliului, oxidarea acizilor grași și micșorarea lipotoxicității [10].

S-a constatat că mai multe căi biochimice sunt implicate în producerea de SRO induse de hiperglicemie în celulele endoteliale. Dintre acestea, activarea dependentă de protein kinaza C (PKC) a oxidazei NAD(P)H este una din sursele majore. S-a observat că metformina a împiedicat stresul oxidativ indus de hiperglicemie prin inhibarea căii de oxidază PKC-NAD(P)H în cultura de celule endoteliale umane. O altă sursă importantă de producere a SRO este complexul mitocondrial I (NADH: ubiquinon oxidoreductaze), care joacă un rol esențial în respirația mitocondrială și fosforilarea oxidativă. S-a arătat că metformina inhibă direct complexul respirator mitocondrial I, cu diminuarea sintezei ATP mitocondrial, aceasta fiind una dintre țintele terapeutice [17].

**Efectul antiaterogen.** Studii experimentale și clinice au demonstrat că metformina influențează benefic metabolismul lipidic prin micșorarea nivelului trigliceridelor (TG), al colesterolului lipoproteidelor de densitate mică (LDL) și majorarea nivelului colesterolului lipoproteidelor de densitate mare (HDL). Aceste efecte se datorează reducerii sintezei LDL în ficat și intestinul subțire, inhibării lipolizei în țesutul adipos și oxidării acizilor grași în mușchi. Metformina, prin reducerea nivelului produselor glicate, micșorează adeziunea monocitelor la endoteliu, blochează formarea celulelor spumoase în peretele vascular și expresia moleculelor de adeziune (ICAM-1, VCAM-1). Astfel, preparatul inhibă formarea plăcilor aterosclerotice prin influențarea diferitor etape, inclusiv a celor timpurii [4, 12, 21, 23, 25].

Metformina, prin ameliorarea disfuncției endoteliale și prin capacitatea de a inhiba acumularea colesterolului în peretele vascular, diminuează stresul oxidativ prin activarea AMPK, ce reglează receptorii pentru LDL și de cuplare a sterolilor la proteina 2 [10].

Deregările metabolismului lipoproteinelor intestinale, observate frecvent la pacienții cu DZ de tip 2, determină hiperinsulinemia. S-a constatat că tratamentul cu metformină (2300 mg/zi) reduce lipoproteinele bogate în TG, derivate din intestin, reduce cu 50% nivelul chilomicronelor plasmatică și cu 20% fracțiile lipoproteinelor derivate din chilomicrone,

date ce vorbesc despre ameliorarea metabolismului lipoproteinelor intestinale. Concomitent s-a depistat că metformina acționează și la nivelul ficatului, scăzând TG plasmatic, LDL și colesterolul total. La pacienții obezi cu DZ de tip 2 tratați cu metformină s-a observat o ușoară îmbunătățire a homeostazei lipidelor intestinale și o inhibare a enzimelor implicate în sinteza de novo a acizilor grași, ce poate contribui la reducerea dislipidemiei diabetice [17].

Inhibarea progresării aterosclerozei experimentale de către metformină s-a datorat reducerii infiltrării cu macrofage, inhibării aderenței monocitelor, induse de TNF $\alpha$ , și scăderii eliberării citokinelor inflamatorii din macrofage în celulele endoteliale. Metformina a demonstrat capacitate de a atenua expresia indusă de hiperglicemie a unor proteine ce reglează starea oxidoreducerii celulare și afectează funcția endotelială. Preparatul atenuază disfuncția endotelială indusă de glucoză și exercită efecte protectoare vasculare prin-un mecanism parțial dependent de activarea AMPK [17].

**Efectul anorexigen.** Metformina creează concentrații mai mari decât în sânge în peretele intestinului subțire, cu micșorarea absorbției și creșterea metabolismului glucozei. În intestin, glucoza se supune metabolismului anaerob. Preparatul reduce semnificativ (cu 20-45%) glicemia postprandială. De rând cu reducerea glicemiei, manifestă și efect anorexigen, ce conduce la micșorarea masei corporale. La baza diminuării apetitului stau mecanismele periferice și cele centrale. La nivelul intestinului, medicamentul crește secreția peptidei similare glucagonului (GLP-1). În studii experimentale s-a constatat că metformina penetrează bariera hematoencefalică și influențează la nivelul hipotalamusului micșorarea expresiei peptidelor orexigene (neuropeptide Y etc.), cu modificarea comportamentului alimentar [17, 21].

La pacienții cu obezitate, metformina asigură micșorarea stabilă a masei corporale și ingerarea hranei prin variate mecanisme precum: influențarea asupra mecanismelor reglatoare la nivelul hipotalamusului, nivelului leptinei și sensibilității la insulină; modificarea ritmurilor circade ale digestiei la nivelul intestinului; reglarea oxidării lipidelor și depozitării lor în ficat, mușchii scheletici și țesutul adipos [23].

**Efectul hepatoprotector.** Steatoza hepatică nealcoolică (SHNA) afectează circa 10-24% din populație, cu o incidență de 60-95% la pacienții cu obezitate și 28-55% la cei cu DZ. S-a constatat că veriga patogenetică a acesteia este insulinorezistența, iar metformina, prin capacitatea de insulinosensitizer și efectele metabolice, s-a dovedit eficientă la bolnavii cu SHNA. Totodată, preparatul a manifestat

eficacitate și la pacienții fără DZ prin normalizarea nivelului glucozei a jejun și al adiponectinei, a rezistenței la insulină [23].

Metformina a manifestat efect hepatoprotector în hepatitele toxice sau virale prin diverse mecanisme: activarea AMPK prin inhibarea complexului mitocondrial I; inhibarea protein kinazei activate de mitogen și fosforilării [7].

Mai multe studii au raportat efecte hepatoprotectoare ale metforminei în afecțiunile ficatului induse prin acetaminofen, tetraclorura de carbon, tioacetamidă, metotrexat, cisplatină și alcool. Preparatul a redus nivelul majorat al aspartatamino-transferazei, alaninaminotransferazei, gama-glutamyl transpeptidazei, fosfatazei alcaline, glutationului, bilirubinei totale și celei directe. La baza acțiunii hepatoprotectoare stau efectele membranostabilizator, antioxidant, antiinflamator și antiapoptotic. Acțiunea membranostabilizatoare a metforminei poate fi determinată de inhibarea peroxidării lipidice, stabilizarea barierei fosfolipidice a membranei cu păstrarea integrității celulare, prevenirea efluxului componentelor citoplasmice, enzimelor și a necrozei hepatocitelor. S-a raportat că metformina inhibă inflamația ficatului prin activarea AMPK, scăderea activității protein kinazei mitogen activate și a caspazei-3, cu diminuarea nivelului factorului NF- $\kappa$ B și a producției de citokine proinflamatorii. Efectul antioxidant în leziunile hepatice s-a manifestat prin reducerea nivelului dialhidei malonice, hidroperoxizilor lipidici, precum și prin majorarea activității SOD, glutation peroxidazei și creșterea nivelului glutationului. Astfel, preparatul inversează dezechilibrul oxidant/antioxidant, indus de hepatotoxice, prin diminuarea peroxidării lipidice, suprimarea stresului oxidativ mitocondrial și producerea SRO, cu protecția mitocondriilor și corecția disfuncției mitocondriale [1, 7, 15, 17, 22].

**Efectul antitumoral (anticanceros).** Corelația dintre DZ, în special de tip 2, și carcinogenază este determinată de mecanisme biochimice precum hiperinsulinemia/insulinorezistența, hiperglicemia, obezitatea, inflamația cronică, stresul reticulului endoplasmatic și autofagia. Procesul de transformare cancerigenă are loc mai întâi în pancreas și ficat, cu implicarea ulterioară a altor organe: glandele mamar, endometrul, vezica urinară, intestinul, rinichii etc. Se crede că există o legătură între incidența cancerului și medicamentele antidiabetice, inclusiv unele medicamente pot reduce riscul carcinogenezei, iar altele pot să-l crească.

Prezintă un interes deosebit studiul activității antitumorale a metforminei, care s-a dovedit a avea efect benefic în tumorile glandei mamare, pan-

creasului, ficatului, colonului, ovarelor și prostatei. Studiile experimentale in vitro și in vivo au confirmat că preparatul poate inhiba proliferarea unei varietăți de celule tumorale prin două căi: insulină/factorul insulinic de creștere (I/IGF) și AMPK. Prima cale poate reduce nivelul de insulină/factorul de creștere insulinic-1 în sânge, cu inactivarea căii de semnalizare fosfoinozitol-3-kinază/Akt/mTOR cu inhibarea proliferării celulelor tumorale. Prin calea de semnalizare AMPK metformina poate să acționeze direct asupra celulelor tumorale [9, 18, 20, 24].

Metformina manifestă proprietăți antitumorale și poate inhiba oncogeneza prin mecanisme sistemice și celulare prin acțiune directă asupra celulelor canceroase și indirectă prin influențarea insulinemiei și glicemiei. Influența preparatului asupra celulelor canceroase stem poate fi explicată prin: activarea AMPK, element principal al statusului energetic și inhibitor al oncogenezei; inhibarea transportului epitelial-mezenchimal, cu preîntâmpinarea difuziei celulelor tumorale în patul vascular și metastazare; inhibarea căilor inflamatorii necesare pentru transformarea celulelor stem. Prin aceste mecanisme s-a demonstrat că metformina poate fi folosită pentru depășirea rezistenței la multe tipuri de cancer.

Printre efectele sistemice indirecte ale preparatului se consideră: diminuarea nivelului glucozei prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei în ficat, micșorarea absorbției glucozei în intestin și a nivelului insulinemiei. Metformina induce un stres energetic prin reducerea activității complexului mitocondrial 1 și gluconeogenezei prin căile dependente sau independente de AMPK. Preparatul inhibă factorul NF-κB cu proprietăți proinflamatoare, ce reduce instalarea inflamației cronice, diminuând transformarea neoplazică. Totodată, s-a demonstrat inducerea apoptozei și dereglarea metabolismului acizilor grași, precum și stimularea producerii de limfocite CD8+. Activarea AMPK fosforilează unele proteine și inhibă sinteza acestora și creșterea celulelor, induce apoptoza și dereglează ciclul celular. Metformina, prin inhibarea unor căi de semnalizare a informației și a secreției unor factori, reduce viabilitatea celulelor tumorale, angiogeneza patologică și metastazarea [2, 9, 18, 20, 24].

Saraei P. și coaut. (2019), în baza literaturii de specialitate, au estimat că metformina are efecte antitumorale prin următoarele mecanisme: micșorarea nivelului insulinei în sânge; reducerea hiperlipidemie; activarea AMPK și kinazei hepatice B<sub>1</sub>; inhibarea sintezei proteinelor; dereglarea ciclului celular; declanșarea apoptozei și autofagiei; distrugerea celulelor canceroase stem; activarea sistemului imun; prevenirea angiogenezei.

## Concluzii

Metformina, prin influența asupra unor enzime-cheie și prin căi de semnalizare intracelulare, de rând cu acțiunea antidiabetică, manifestă o gamă largă de efecte pleiotrope, care determină prevenirea complicațiilor diabetice și ameliorarea evoluției unor maladii concomitente, cu îmbunătățirea calității vieții, reducerea morbidității și a mortalității populației.

## Bibliografie

1. Ahmad A., Alkreathy H.M. Comparative biochemical and histopathological studies on the efficacy of metformin and Nigella sativa oil against thioacetamide-induced acute hepatorenal damage in rats. In: *Bio-medical Research*, 2018; nr. 29(15), pp. 3106-3116.
2. Arnason T., Harkness T. Development, Maintenance, and Reversal of Multiple Drug Resistance: At the Crossroads of TFPI1, ABC Transporters, and HIF1α. In: *Cancers (Basel)*, 2015, nr. 7(4), pp. 2063-2082.
3. Azimova K., Zinnia San Juan, Mukherjee D. Cardiovascular Safety Profile of Currently Available. In: *Ochsner J.*, 2014, nr. 14(4), pp. 616-632.
4. David L. Efectele cardiovasculare ale medicației antidiabetice. In: *Curierul medical*, 2012, nr. 2(236), pp. 57-63.
5. Esteghamati A. et al. Comparative Effect of Metformin Alone or in Combination with Glibenclamide on Oxidative Stress Markers of Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Open Clinical Trial. In: *Ann. Clin. Diabetes Endocrinol.*, 2018, nr. 1(1), p. 1007.
6. Hasanpour Dehkordi A., Abbaszadeh A., Mir S., Hasanvand A. Metformin and its anti-inflammatory and anti-oxidative effects; new concepts. In: *J. Renal Inj. Prev.*, 2019, nr. 8(1), pp. 54-61.
7. Iranshahy M., Rezaee R., Karimi G. Hepatoprotective activity of metformin: A new mission for an old drug? In: *Eur. J. Pharm.*, 2019, nr. 850(5), pp. 1-7.
8. Kothari V., Galdo JA., Suresh T., Mathews S.T. Hypoglycemic agents and potential anti-inflammatory activity. In: *J. Inflamm. Res.*, 2016; nr. 9, pp. 27-38.
9. Nipun Saini, Xiaohu Yang. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. In: *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2018, nr. 50(2), pp. 133-143.
10. Qingguo Lu et al. AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. In: *Bioscience Reports*, 2019, nr. 39(2), BSR20181995.
11. Rogliani P. et al. Pleiotropic effects of hypoglycemic agents: implications in asthma and COPD. In: *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2018, nr. 40, pp. 34-38.
12. Rosenblit P.D. Common medications used by patients with type 2 diabetes mellitus: what are their effects on the lipid profile? In: *Cardiovasc. Diabetol.*, 2016; nr. 15, p. 95.
13. Saraei P. et al. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. In: *Cancer Manag. Res.*, 2019, nr. 11, pp. 3295-3313.
14. Schulten H.-J. Pleiotropic Effects of Metformin on Cancer. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, nr. 19(10), p. 2850
15. Seyed Soheil Saeedi Saravi et al. The protective potential of metformin against acetaminophen-induced hepatotoxicity in BALB/C mice. In: *Pharmaceutical Biology*, 2016, nr. 54, pp. 2830-2837.

16. Siu Wai Choi, Cyrus K. Ho Antioxidant properties of drugs used in Type 2 diabetes management: could they contribute to, confound or conceal effects of antioxidant therapy? In: *Redox Report*, 2018, nr. 23, pp. 1-24.
17. Zhou J. et al. Metformin: An Old Drug with New Applications. In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, nr. 19(10), p. 2863.
18. Zi F. et al. Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy. In: *Oncol. Lett.*, 2018, nr. 15(1), pp. 683-690.
19. Yuichi Hattori et al. Pleiotropic Benefits of Metformin: Macrophage Targeting Its Anti-inflammatory Mechanisms. In: *Diabetes*, 2015, nr. 64, pp. 1907-1909.
20. Wang Y.-W. et al. Metformin: a review of its potential indications. In: *Drug Des. Devel. Ther.*, 2017; nr. 11, pp. 2421-2429.
21. Кравчук Е.Н., Галагудза М.М. Применение метформина при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа: механизмы действия и клиническая эффективность. В: *Сахарный диабет*, 2013, № 1, с. 5-14.
22. Кондратьева Л.В., Павлова И.Л. Метформин в терапии метаболических нарушений: гликемические и негликемические эффекты. В: *Эндокринология: новости, мнения, обучение*, 2017, № 2, с. 22-27.
23. Моргунов Л.Ю. Плейотропные эффекты метформина. В: *Исследования и практика в медицине*, 2014, т. 1, № 1, с. 62-68.
24. Пушкарева В.М. и др. Биохимические механизмы, связывающие диабет и рак. Действие метформина. В: *Эндокринология*, 2018, № 23(2), с. 167-179.
25. Расин М.С. Метформин в терапии и профилактике внутренних болезней. В: *Украинский терапевтический журнал*, 2015, № 4, с. 89-93.

**Nicolae Bacinschi**, profesor universitar,  
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,  
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

CZU: 615.252.349.7

## ASPECTELE FARMACOGENETICE ALE UTILIZĂRII METFORMINEI

**Nicolae BACINSCHI<sup>1</sup>, Alexandrina BEȘLIU<sup>2</sup>,  
Georgel BACINSCHI<sup>1</sup>, Andrei BACINSCHI<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Compania Farmaceutică *Balkan Pharmaceuticals*

### Rezumat

Medicina personalizată, bazată pe particularitățile individuale ale pacienților (biomarkeri) și polimorfismul genetic, va permite optimizarea farmacoterapiei maladiilor, inclusiv a diabetului zaharat, precum și prognozarea eficacității și

inofensivității metforminei. A fost selectată literatura în bazele de date Medline și Pubmed pentru termenii "farmacogenetica", combinată cu medicamente antidiabetice orale, inclusiv metformină. Diferite proteine pot influența absorbția, distribuția hepatică și eliminarea renală a metforminei. Transportorul de monoamine al membranei plasmatică, codificat de SLC29A4, este exprimat pe partea luminală a enterocitelor și asigură absorbția intestinală a metforminei. Transportorul cationic organic 1, codificat de SLC22A1, este necesar pentru transportul metforminei spre ficat și activitatea ei ulterioară. Transportorul cationic organic 2, codificat de SLC22A2, este exprimat în principal pe membrana bazală a epiteliului renal și determină transportarea metforminei spre celulele tubului proximal. Transportorul cationic organic 3, codificat de SLC22A3, asigură absorbția metforminei din intestin și difuzia ei în ficat. Proteinele de eflux al medicamentelor și toxinelor MATE1, codificată de SLC47A1, și MATE2, codificată de SLC47A2, sunt localizate în membrana apicală a celulelor tuburilor proximale și facilitează excreția metforminei. Cercetările farmacogenetice au demonstrat că polimorfismul genelor SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC47A1, SLC47A2 și SLC29A4 este responsabil de modularea farmacocineticii și răspunsul clinic la metformină.

**Cuvinte-cheie:** farmacogenetică, metformină, diabet zaharat

### Summary

#### Pharmacogenetic aspects of metformin use

Personalized medicine, based on individual patient (biomarker) and gene polymorphism, will optimize the pharmacotherapy of diseases, including diabetes mellitus, and prognosis of metformin efficacy and harmlessness. Literature search in the Medline and Pubmed databases terms were 'pharmacogenetics' in combination with the oral antidiabetic drugs that is, metformin. Various proteins relate to oral absorption, hepatic uptake and renal elimination. Plasma membrane monoamine transporter, encoded by SLC29A4, expressed on the luminal side of enterocytes, relates to intestinal absorption of metformin. Organic cation transporter 1, encoded by SLC22A1, is necessary for metformin transport into the liver and subsequent metformin activity. Organic cation transporter 2, encoded by SLC22A2, is expressed chiefly at basolateral membrane of the renal epithelium and transport of metformin into proximal tubule cells. Organic cation transporter 3, encoded by SLC22A3, taken up metformin from the intestine and transported into the liver. Multidrug and toxin extrusion transporter 1, encoded by SLC47A1 and MATE2, encoded by SLC47A2, located in the apical membrane of renal proximal tubule cells, facilitate metformin excretion from tubular cells. Pharmacogenetic researchers link polymorphisms in genes SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC47A1, SLC47A2 and SLC29A4 were related to modulate metformin pharmacokinetics and response.

**Keywords:** pharmacogenetic, metformin, diabetes mellitus



**Резюме****Генетические аспекты применения метформина**

Персонализированная медицина, на основе знания индивидуальных характеристик пациентов (биомаркеров) и генетических полиморфизмов, позволит оптимизировать фармакотерапию заболеваний, в том числе сахарного диабета, а также прогнозировать эффективность и безопасность метформина. Был проведен поиск литературы в базах данных Medline и Pubmed по словам «фармакогенетика» в сочетании с пероральными антидиабетическими препаратами, в том числе метформином. Различные транспортные белки влияют на всасывание, распределение в печени и почечной элиминации метформина. Моноаминовый переносчик плазматической мембраны, кодируемый SLC29A4 и экспрессируемый на мембране энтероцитов, определяет абсорбцию метформина из кишечника. Транспортёр органических катионов 1, кодируемый SLC22A1, необходим для транспорта метформина в печень, для реализации основного эффекта. Транспортёр органических катионов 2, кодируемый SLC22A2, экспрессируется на базолатеральной мембране почечного эпителия и определяет секрецию метформина в проксимальные каналы. Транспортёр органических катионов 3, кодируемый SLC22A3, захватывает метформин из кишечника и транспортирует в кровь. Транспортёры экстрюзии лекарственных препаратов и токсинов MATE1, кодируемый SLC47A1, и MATE2, кодируемый SLC47A2, расположены в апикальной мембране клеток проксимальных канальцев и способствуют выведению метформина. Фармакогенетические исследования показали, что полиморфизмы генов SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC47A1, SLC47A2 и SLC29A4 влияют на фармакокинетику и эффективность метформина.

**Ключевые слова:** фармакогенетика, метформин, сахарный диабет

**Introducere**

Metformina este un preparat de primă linie în diabetul zaharat (DZ) de tip 2 în calitate de monoterapie și în asociere cu alte antidiabetice, precum și în DZ de tip 1 în combinație cu insulinele. Concomitent, datorită efectelor pleiotrope, metformina se utilizează la pacienții cu DZ asociat cu un șir de maladii. În același timp, s-a constatat că la circa 1/3 din bolnavi efectul metforminei este insuficient, la circa 63% se dezvoltă efecte nedorite, iar la 5-10% din pacienți e necesară suspendarea tratamentului. În acest context, s-a sugerat probabilitatea influenței unor factori endogeni, inclusiv genetici, asupra acțiunii metforminei. În anul 2011 s-a raportat despre posibilele gene responsabile de eficacitatea și inofensivitatea antidiabeticelor orale. S-a estimat că acțiunea farmacologică a metforminei este influențată de ereditate și depinde de locusul genotipului genei ataxie-telangiectazie. Actualmente, prezintă un in-

teres deosebit polimorfismul genelor ce determină proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice ale antidiabeticului [7, 13, 18].

**Scopul** studiului a fost analiza și sistematizarea datelor din literatura de specialitate referitor la polimorfismul genetic, responsabil de eficacitatea și inofensivitatea metforminei.

**Materiale și metode**

A fost efectuată selectarea literaturii din bazele de date Pubmed și Medline pentru termenul "farmacogenetica", combinată cu medicamente antidiabetice orale, inclusiv metformină.

**Rezultate și discuții**

Metformina este o moleculă hidrofilă, slab solubilă în lipide, de aceea difuziunea pasivă prin membrane este foarte limitată. Efectul preparatului depinde de absorbție, transport, distribuție și eliminare, procesele de metabolizare fiind mai puțin importante, deoarece metformina se elimină sub formă neschimbată prin secreție tubulară. Din aceste considerente, un rol primordial în farmacocinetica metforminei le revine transportorilor organici.

Preparatul este transportat prin membrane cu ajutorul transportorului de monoamine al membranei plasmatic (PMAT) a epitelului intestinal, transportorilor cationici organici (TCO), inclusiv TCO1, TCO2 și TCO3, și proteinelor de eflux al medicamentelor și toxinelor (MATE) – MATE1 și MATE2. În mai multe studii s-a raportat că genele importante din punct de vedere clinic în rezultatele tratamentului cu metformină sunt de tip „solute carrier” (SLC) și, respectiv, pentru PMAT este SLC29A4, pentru TCO1 – SLC22A1, TCO2 – SLC22A2, TCO3 – SLC22A3, MATE1 – SLC47A1, MATE2 – SLC47A2 (tabelul 1) [2, 4, 7, 8, 10, 11, 13, 15, 18].

S-a constatat că TCO1 este localizat pe membrana bazolaterală a enterocitelor și hepatocitelor și este important pentru transportul metforminei din celule în spațiul interstițial, și din sânge – în hepatocite. S-a relatat că acest transportor este situat și pe suprafața celulelor epiteliale renale ce participă la reabsorbția metforminei. Transportorul cationic organic 2 este localizat pe membrana bazolaterală a nefronului și e responsabil de captarea metforminei de către celulele epiteliale renale și de filtrarea ulterioară. Transportorul cationic organic 3 este prezent la nivelul intestinului și în hepatocite. Proteinele de transport MATE1 și MATE2 sunt localizate în tuburile proximale, unde facilitează transportul de schimb între metformină și hidrogen, cu eliminarea antidiabeticului. Transportorul MATE1, posibil, participă la eliminarea metforminei din hepatocite în bilă (tabelul 1) [1, 3, 6, 13, 14, 15, 18].

Transportorii membranali implicați în farmacocinetica metforminei

Transportor	Genă	Funcție
PMAT	SLC29A4	Influențează absorbția intestinală și resorbția renală a metforminei.
OCT1	SLC22A1	Este transportatorul principal responsabil de absorbția, distribuția și reabsorbția metforminei, fiind localizat la nivelul intestinului, ficatului și rinichilor.
OCT2	SLC22A2	Determină captarea și secreția metforminei (rinichi) și e responsabil pentru 80% din clearance-ul total al metforminei.
OCT3	SLC22A3	Participă la absorbția metforminei din lumenul intestinal prin membrana plasmatică a enterocitelor și la difuzia din sânge în hepatocite.
MATE1	SLC47A1	Mediază secreția metforminei (rinichi, excreția hepatică în bilă).
MATE2	SLC47A2	Determină secreția metforminei (rinichi).

După administrarea internă, metformina este transportată activ la nivelul membranei apicale a enterocitelor prin intermediul PMAT și TCO3, iar ulterior, cu ajutorul TCO1, prin membrana bazolaterală în sânge (*v. figura*). Metformina din vena portă prin intermediul TCO1 și, posibil, TCO3 este transportată în hepatocite, locul principal de acțiune a preparatului. Parțial, prin intermediul MATE, este eliminată în bilă. Metformina circulantă este captată de celulele epiteliale renale cu ajutorul TCO2 cu filtrarea ulterioară, după care în tuburile proximale și distale o parte din preparat se reabsoarbe cu participarea TCO1 și PMAT, iar transportorii MATE1 și MATE2 asigură eliminarea prin urină. Realizarea acestor procese farmacocinetice este dependentă de particularitățile farmacogenetice individuale ale pacientului, care și determină eficacitatea și inofensivitatea metforminei [4, 7, 11, 13, 16].

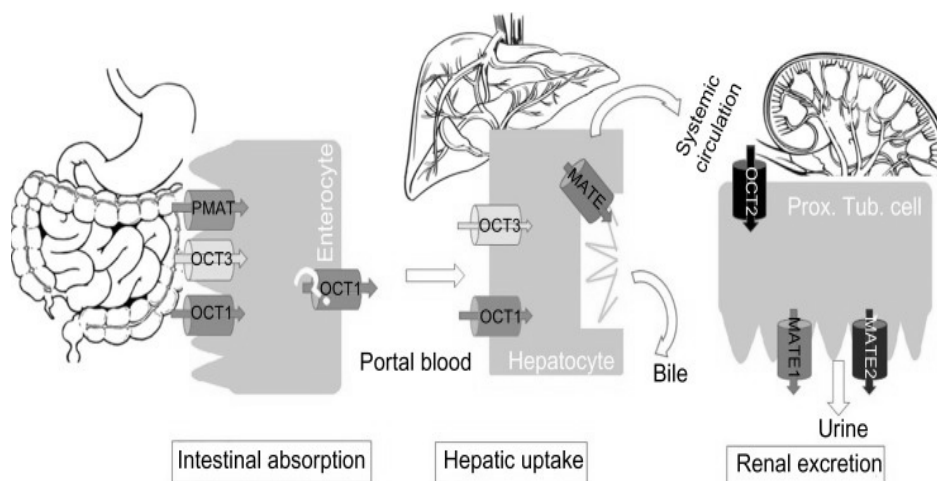
Răspunsul individual la metformină este determinat de polimorfismul genetic. Polimorfismul mononucleotidelor din genele ce codează transportorii metforminei este responsabil de variabilitatea eficacității și inofensivității preparatului. Astfel, studiile asupra populației europene au demonstrat că

variantele TCO1, funcțional mai puțin active (G401S, R61C, 420del, G465R), au fost asociate cu indici maximi ai  $C_{max}$  și ariei de sub curba concentrației (AUC) metforminei, cu un volum de distribuție (Vd) mai mic, cu creșterea clearance-ului renal ( $Cl_{renal}$ ), micșorarea concentrației în echilibru atât la persoanele sănătoase, cât și la bolnavii cu DZ [1, 6, 9, 11, 12, 13].

Studiul influenței polimorfismului genetic asupra farmacocineticii metforminei s-a efectuat prin determinarea nivelului glicemiei și al hemoglobinei glicozilate (HbA1c), prin testul de toleranță la glucoză (TTG). Datele obținute relevă rolul polimorfismului mononucleotidic al genelor ce codează transportorii metforminei, al factorilor de transcripție și al interacțiunii genelor. Printre factorii de transcripție se pot menționa proteina Sp1 (reglează expresia genelor transportorilor), AP-2 (inhibă expresia MATE), HNF $\alpha$  și PPAR $\alpha$ . Datele sumare privind influența polimorfismului genetic asupra farmacocineticii, eficacității și inofensivității metforminei sunt expuse în *tabelul 2*.

Datele despre influența variațiilor polimorfismului genetic al transportorilor asupra farmacocineticii metforminei sunt reflectate în *tabelul 3*.

Transportul metforminei prin transportorii cationici organici [4]



Tabelul 2

Influența polimorfismului genetic asupra farmacocineticii, eficacității și inofensivității metforminei (după Amemov A.C., 2017)

		Polimorfismul mononucleotidelor	Influența asupra farmacocineticii	Influența asupra eficacității	Influența asupra inofensivității	
Gene separate	SLC22A1	rs622342A Agenotipul		↑		
		rs12208357		↓/→	↑/→	
		rs72552763		↓/→	↑	
		rs594709A Agenotipul		↑	↑	
		rs34130495		↓		
		rs34059508		↓	↑/→	
		rs55918055			↑	
	SLC22A2	rs316019	↑/↓ clearance-ului renal	↑		
		rs201919874	↓ clearance-ului renal			
		rs145450955	↓ clearance-ului renal			
		rs316019		+		
	SLC22A3	ssj0008476		↓		
		rs8187725		↓		
	SLC47A1	rs12943590		↑		
		rs8065082		↑		
		rs594709 alela A		↑		
		rs2289669	↓ clearance-ului	↑		
	SLC47A2	rs12943590		↓		
Interacțiunea genelor	SLC22A2 SLC47A1	c.808 G>Trs225228	↑ clearance-ului			
	SLC22A1 SLC47A1	rs622342 rs2289669		↑		
	SLC47A1 SLC47A2	rs2252281 rs12943590	↑ clearance-ului			
Factorii de transcripție	Proteine Sp1	genotipul rs784892GG- genotipul rs784888 GG	↓ clearance-ului secretor ↓ clearance-ului imaginar	↑		
	Proteina AP-2		↓ clearance-ului secretor	↑		
	HNF4α			↑		
	PPARα			↑		
	Sectorul genei ATM	rs11212617			↑/→	

Tabelul 3

Polimorfismul genetic ale transportorilor metforminei [12, 18]

Secvența de referire	ADN	Polimorfismul mononucleotidelor	Efectul
<b>SLC22A1 (OCT1)</b>			
	-43T>G		E asociat cu un răspuns mai bun la metformină.
rs12208357	181C>T	R61C	Crește AUC metforminei; $C_{max}$ mai mare; Vd mai mic; $Cl_{renal}$ crescut; atenuează efectul metforminei asupra TTG; efecte adverse mai mici; nu se asociază cu un răspuns la metformină la bolnavii cu DZ2; efect mai mic al metforminei asupra HbA1c.
rs683369	480G>C	L160F	Reduce beneficiul metforminei în prevenția diabetului.
rs34130495	1201G>A	G401S	Crește AUC metforminei; $C_{max}$ mai mare; Vd mai mic; $Cl_{renal}$ crescut; atenuează efectul metforminei asupra TTG; efecte adverse mai mici; nu se asociază cu un răspuns la metformină la bolnavii cu DZ2; efect mai mic al metforminei asupra HbA1c.
rs72552763	1365GAT >del	420del	Crește AUC metforminei; $C_{max}$ mai mare; Vd mai mic; $Cl_{renal}$ crescut; atenuează efectul metforminei asupra TTG; efecte adverse mai mici; nu se asociază cu un răspuns la metformină la bolnavii cu DZ2; efect mai mic al metforminei asupra HbA1c.

Secvența de referire	ADN	Polimorfismul mononucleotidelor	Efectul
rs34059508	1393G >A, 1393G >C	G465R	Crește AUC metforminei; $C_{max}$ mai mare; Vd mai mic; $Cl_{renal}$ crescut; atenuează efectul metforminei asupra TTG; efecte adverse mai mici; nu se asociază cu un răspuns la metformină la bolnavii cu DZ2; efect mai mic al metforminei asupra HbA1c.
rs628031	1222A >G	M408V	Efecte adverse mai mici ale metforminei; nu se asociază cu un răspuns la metformină la bolnavii cu DZ2.
rs622342	Intron		Atenuează efectul metforminei asupra HbA1c; nu se asociază cu efect al metforminei asupra HbA1c sau nivelului metforminei la bolnavii cu DZ2; nu se asociază cu beneficiile metforminei în prevenția DZ.
rs461473	Intron		Se asociază cu creșterea efectului metforminei asupra HbA1c la bolnavii cu DZ2.
rs36056065	8 bp insertion		Micșorează efectele adverse ale metforminei.
<b>SLC22A2 (OCT2)</b>			
rs316019	495A>G	M165I	Alterează funcția de transport <i>in vitro</i> ; nu are efect asupra transportului metforminei <i>in vivo</i> .
	596C>T	T199I	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> ; reduce $Cl_{renal}$ și crește $C_{max}$ .
	602C>T	T201M	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> ; reduce $Cl_{renal}$ și crește $C_{max}$ ; nu se asociază cu răspunsul metforminei la bolnavii cu DZ2.
rs316019	808G>T	A270S	Alterează sau reduce funcția de transport <i>in vitro</i> ; nu are efect asupra transportului metforminei <i>in vivo</i> ; reduce $Cl_{renal}$ și crește sau nu modifică $C_{max}$ ; nu se asociază cu răspunsul sau nivelul metforminei la bolnavii cu DZ2; nu se asociază cu beneficiile metforminei în prevenția DZ.
rs8177516	1198C>T	A400C	Alterează funcția de transport <i>in vitro</i> ; nu are efect asupra transportului metforminei <i>in vivo</i> .
rs662301	1294A>C	K432G	Alterează funcția de transport <i>in vitro</i> ; nu are efect asupra transportului metforminei <i>in vivo</i> .
	Intron		Crește beneficiile metforminei pentru prevenția DZ.
<b>SLC22A3 (OCT3)</b>			
rs8187715		T44M	Crește captarea metforminei de enterocite <i>in vitro</i> .
rs8187717		A116S	Reduce captarea metforminei de enterocite <i>in vitro</i> .
rs8187725		T400I	Reduce <i>in vitro</i> captarea metforminei de enterocite <i>in vitro</i> .
<b>SLC47A1 (MATE1)</b>			
rs2289669	Intron		Crește efectul metforminei asupra reducerii HbA1c la bolnavii cu DZ2; nu se asociază cu influența asupra nivelului metforminei sau cu efectul asupra HbA1c la bolnavii cu DZ2.
rs8065082	Intron		Crește beneficiile metforminei pentru prevenția DZ.
rs2252281	g.-66T>C		Reduce activitatea promotorului genei metforminei asupra TTG; nu se asociază cu influența asupra nivelului metforminei sau efectului asupra HbA1c la bolnavii cu DZ2. crește $Cl_{renal}$ al metforminei.
rs111060521	28G>T	V10L	Funcție normală <i>in vitro</i> a transportorului.
rs111060524	191G>A	G64D	Reduce <i>in vitro</i> funcția transportorului; nu are efect asupra farmacocineticii <i>in vivo</i> .
	373C>T	L125F	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> .
rs35790011	1012G>A	V338I	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> .
	1438G>A	V480M	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> .
rs35395280	1490G>C	C497S	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> .
	1557G>C	Q519H	Funcție normală a transportorului <i>in vitro</i> .
rs111060527	983A>C	D328A	Nu are efect asupra farmacocineticii <i>in vivo</i> .
rs2289669/ rs8065082	Intron		Crește efectul metforminei asupra reducerii HbA1c la bolnavii cu DZ2; nu influențează asupra nivelului metforminei sau al HbA1c la bolnavii cu DZ2.
<b>SLC47A2 (MATE2-K)</b>			
rs12943590	g.-130G>A	n/a	Crește activitatea promotorului; efecte adverse mai slab pronunțate; atenuează efectul metforminei asupra TTG.
PMT5634	485C>T	P162L	Reduce captarea metforminei și expresia proteinei <i>in vitro</i> .
rs111060532	632_633GC>TT	G211V	Reduce funcția transportorului <i>in vitro</i> ; nu are efect asupra farmacocineticii <i>in vivo</i> .
rs34399035	1177G>A	G393R	Reduce captarea metforminei și expresia proteinei <i>in vitro</i> ; nu influențează asupra nivelului metforminei sau a efectului asupra HbA1c la bolnavii cu DZ2.

## Concluzii

Polimorfismul genetic al mononucleotidelor determină în mare parte proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice, eficacitatea și tolerabilitatea metforminei la pacienții cu diabet zaharat.

Medicul-endocrinolog trebuie să monitorizeze tratamentul cu metformină al bolnavilor cu DZ de tip 2 pentru a elucida la timp insuccesul terapeutic sau controlul neadecvat al evoluției diabetului și să prevadă posibilele implicații farmacogenetice la fiecare pacient individual.

## Bibliografie

1. Al-Eitan L.N. et al. Metformin Pharmacogenetics: Effects of SLC22A1, SLC22A2, and SLC22A3 Polymorphisms on Glycemic Control and HbA1c Levels. In: *J. Pers. Med.*, 2019, nr. 9(1), pii: E17.
2. Becke M.L., Ewan R., Pearson E.R., Tkáč I. Pharmacogenetics of Oral Antidiabetic Drugs. In: *Int. J. Endocrinol.*, 2013; nr. 2013: 686315.
3. Daniels M.A. et al. Pharmacogenomics in type 2 diabetes: oral antidiabetic drugs. In: *Pharmacogenomics J.*, 2016, nr. 16(5), pp. 399-410.
4. Dawed A.D., Zhou K., Pearson E.R. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: influence on response to oral hypoglycemic agents. In: *Pharmacogenomics Pers. Med.*, 2016; nr. 9, pp. 17-29.
5. Florez J.C. The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia*, 2017, nr. 60(9), pp. 1648-1655.
6. Florez J.C. Pharmacogenetics in type 2 diabetes: precision medicine or discovery tool? In: *Diabetologia*, 2017, nr. 60(5), pp. 800-807.
7. Heo C.U., Choi C.I. Current Progress in Pharmacogenetics of Second-Line Antidiabetic Medications: Towards Precision Medicine for Type 2 Diabetes. In: *J. Clin. Med.*, 2019, nr. 8(3), pii: E393.
8. Kleinberger J.W., Pollin T.I. Personalized medicine in diabetes mellitus: current opportunities and future prospects. In: *Ann. NY Acad. Sci.*, 2015, nr. 1346(1), pp. 45-56.
9. Pawlyk A.C. et al. Metformin Pharmacogenomics: Current Status and Future Directions. In: *Diabetes*, 2014, nr. 63(8), pp. 2590-2599.
10. Semiz S., Dujic T., Causevic A. Pharmacogenetics and personalized treatment of type 2 diabetes. In: *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2013, nr. 23(2), pp. 154-171.
11. Singh S., Usman K., Banerjee M. Pharmacogenetic studies update in type 2 diabetes mellitus. In: *World J. Diabetes*, 2016, nr. 10;7(15), pp. 302-315.
12. Todd J.N., Florez J. An update on the pharmacogenomics of metformin: progress, problems and potential. In: *Pharmacogenomics*, 2014, nr. 15(4), pp. 529-539.
13. Аметов А.С. и др. Фармакогенетика и управление сахарным диабетом 2-го типа. В: Аметов В.С. *Сахарный диабет 2-го типа: проблемы и решения*, т. 8. 3-е издание, переработанное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017, с. 39-61. ISBN 978-5-9704-4454-2.
14. Баранов В.Л. и др. Клиническое значение полиморфизма rs622342 гена slc22a1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при терапии метформином.

В: *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*, 2015, № 7(1), с. 22-27.

15. Евтеев В. А., Казаков Р.Е., Муслимова О.А., Демченкова Е.Ю. Фармакогенетика основных представителей транспортеров органических катионов. В: *Безопасность и риск фармакотерапии*, 2018; № 6(2), с. 78-85.
16. Кононенко И.В. и др. Фармакогенетика сахароснижающих препаратов. В: *Сахарный диабет*, 2015, № 18(4), с. 28-34.
17. Сорокина Ю.А. и др. Персонафицированное применение метформина с позиции фармакогенетики (обзор). В: *Экспериментальная и клиническая фармакология*, 2015, № 78(9), с. 30-44.
18. Сорокина Ю.А. *Фармакогенетические аспекты эффективности метформина при сахарном диабете 2 типа*. Дисс. уч. ст. канд. биол. наук, Томск, 2016. 130 с.

**Nicolae Bacinschi**, profesor universitar,  
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: +373-22-205-414, +373-79-104-662,  
e-mail: nicolae.bacinschi@usmf.md

CZU: 616-003.826:613.81

SINDROMUL MADELUNG:  
REVISTA LITERATURII ȘI PREZENTARE DE CAZ

*Elina BERLIBA*<sup>1</sup>, *Eugen TCACIUC*<sup>1</sup>, *Kalina BUGOR*<sup>2</sup>,  
*Maria COJUHAR*<sup>2</sup>, *Olga ȘTEFANEȚ*<sup>1</sup>, *Liudmila TOFAN-SCUTARU*<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
*Nicolae Testemițanu*,

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*

## Rezumat

*Lipomatoza simetrică multiplă benignă (LSM) sau boala Madelung (Sindromul Launois-Bensaude) este o tulburare proliferativă, relativ rară, a țesutului adipos ce se caracterizează prin depuneri adipoase simetrice, predominant la nivelul gâtului, zona umărului, partea superioară a trunchiului și pe brațe. Boala de obicei debutează mai frecvent la bărbați de vârstă medie, deși au fost descrise câteva cazuri și la copii. S-a constatat o asociere strânsă a bolii cu consumul abuziv de alcool. Depozitele adipoase ajung la dimensiuni gigante, producând disconfort estetic, iar în cazurile avansate conduc la diferite complicații ca disfagie, dispnee, disfonie, uneori și la sindroame de compresiune pe trahee sau pe vena cavă superioară. Diagnosticul se stabilește după tabloul clinic, iar în cazul distribuției profunde a maselor lipomatoase, este recomandată tomografia computerizată sau rezonanța mag-*

netică. Nu există în prezent tratament eficient, iar abținerea de la consumul de alcool poate doar împiedica creșterea în continuare a depozitelor adipoase. Tratamentul adecvat este considerat cel chirurgical prin excizie (lipectomia) sau lipoaspirația pentru înlăturarea deformărilor estetice sau a sindromului de compresiune.

**Cuvinte-cheie:** lipomatoză simetrică multiplă, boala Madelung, consum de alcool

### Summary

#### **Madelung's disease: review of the literature and case report**

*Multiple systemic benign lipomatosis (Madelung's disease, Launois-Bensaude syndrome) is a rare proliferative disease, characterized by symmetric adipose tissue accumulations predominantly in the upper part of the body (neck, shoulders, upper extremities, chest). Madelung's disease affects men of middle ages, some cases of children with this pathology were also described. The disease is strongly associated with excessive alcohol consumption. Fat deposits can be of giant dimensions, and cause esthetic discomfort. They also can lead to such complications as dysphagia, dyspnea, dysphonia, vena cava and esophagus compression syndromes. Diagnostic workup includes physical examination but in case of profound distribution of fat deposits, CT or MRI is recommended. There is no efficient treatment for Madelung's disease and alcohol abstinence can only prevent further growing of fat deposits. Surgical treatment is considered the treatment of choice which includes lipectomy or liposuction in order to remove esthetic discomfort or the compression syndrome.*

**Keywords:** multiple symmetric lipomatosis, Madelung's disease, alcohol consumption

### Резюме

#### **Болезнь Маделунга: обзор литературы и описание клинического случая**

*Множественный симметричный доброкачественный липоматоз (болезнь Маделунга, синдром Launois-Bensaude) – это относительно редкое пролиферативное заболевание жировой ткани, характеризующееся симметричным скоплением жировой ткани, преимущественно на уровне верхней части тела (шея, плечевой пояс, верхние конечности, грудная клетка). Чаще всего болезнь поражает мужчин среднего возраста, хотя несколько случаев было описано и у детей. Доказана тесная связь между данным заболеванием и злоупотреблением алкоголем. Скопления жировой ткани достигают гигантских размеров, причиняя эстетические неудобства, а в запущенных случаях провоцируют такие осложнения, как дисфагия, одышка, дисфония, а также синдром сдавления верхней полой вены или пищевода. Постановка диагноза осуществляется при помощи физического обследования, в случае глубокого разрастания жировых скоплений – при помощи КТ или МРТ. На данный момент не существует эффективных методов лечения болезни Маделунга, а воздержание от*

*употребления алкоголя может лишь приостановить разрастание жировой ткани. Эффективным методом лечения является хирургическое иссечение жировой ткани (липэктомия) или липосакция для устранения косметического дефекта и синдрома сдавления.*

**Ключевые слова:** множественный симметричный липоматоз, болезнь Маделунга, употребление алкоголя

### Introducere

Lipomatoza simetrică multiplă benignă (boala Madelung, sindromul Launois-Bensaude) este o boală destul de rară, caracterizată prin depunerea locală, simetrică a țesutului adipos pe gât, spate, partea superioară a brațelor, mai rar pe pelvis și coapse [3]. Deși etiologia afecțiunii este incertă, ea a fost asociată cu factori genetici, defecte mitocondriale înăscute sau consum cronic de alcool. Patogenia acestei maladii pare să includă o disfuncție a AMPc (adenozin monofosfat ciclic) și nivelurile de catecolamine din adipocite [5]. Această condiție necesită un diagnostic diferențial important de obezitate. Depozitele lipomatoase mari, pe termen lung reprezintă deformări cosmetice, care pot compromite căile aeriene superioare, esofagul și venele mari prin comprimarea acestora. Pacienții nu pierd în mod efectiv țesutul adipos subcutanat și masele grăsoase nu se micșorează prin modificarea stilului de viață, chiar dacă se reduce aportul caloric, iar recurența după lipectomie este foarte frecventă.

### Caz clinic

Prezentăm cazul clinic al unui pacient cu consum excesiv de alcool și ciroză hepatică, diagnosticat cu lipomatoză simetrică benignă multiplă.

Bărbat, 67 de ani, se internează în Secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican cu următoarele acuze: mărirea abdomenului în volum, icteric sclero-tegmentar, disconfort în abdomen, preponderent în epigastriu, palpații, ginecomastie bilaterală, sindrom astenic marcat, formațiuni de volum subcutanate multiple, difuze.

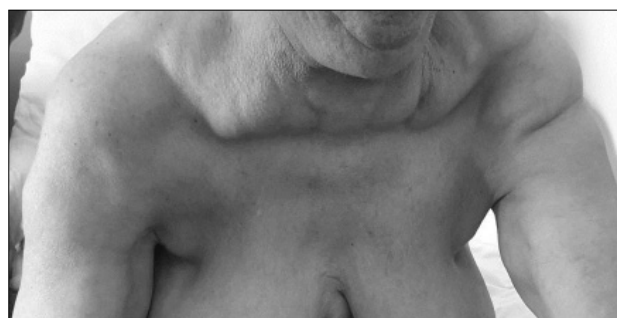
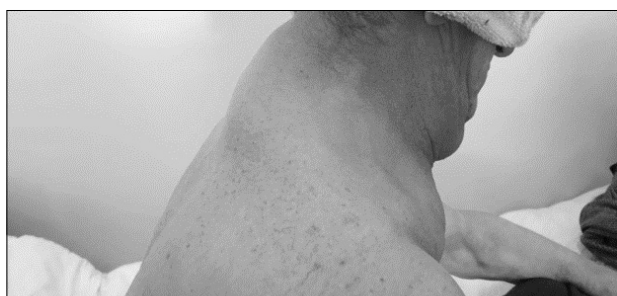
În 2012, din cauza apariției ginecomastiei și a formațiunilor de volum subcutanate multiple difuze (pe gât, față, mâini, cutia toracică), pe fundal de consum cronic de alcool, s-a stabilit diagnosticul de: lipomatoză difuză. Hiperuricemie asimptomatică. Hipotiroidie primară. A fost propus tratament chirurgical pentru lipomatoza difuză, la care pacientul a refuzat. Tratamentul conservativ prescris de asemenea nu l-a primit. Continuă să întrebuințeze alcool în cantități mari, 4-5 porții-standard de alcool zilnic (vin, băuturi tari), periodic – și mai mult. În martie 2019 starea se agravează cu apariția ascitei, icterului, edeme, astenie, pentru care se internează în Secția de hepatologie, Spitalul Clinic Republican.

La examenul fizic se depistează: tegumente pământii-icterice, depozite adipoase de dimensiuni

gigantice subcutanate, multiple, simetrice la nivel de față, gât, membre superioare (v. figura). Ginecomastie bilaterală pronunțată. Abdomenul mărit în volum din contul ascitei, pneumatozei, indolor la palpare. Se determină hepatomegalie semnificativă, de consistență crescută; splenomegalie – splina proeminează cu 5-6 cm de sub rebordul costal stâng, dură.

Investigațiile efectuate arată: trombocitopenie ( $106 \times 10^3/uL$ ), sindrom citolitic maximal (ALT 228,54 U/l, AST 481 U/l) cu predominarea AST, raportul AST/ALT – 1,9, sugestiv pentru consumul de alcool, GGT majorată – 175,5 U/l; hiperbilirubinemie – 244  $\mu\text{mol/l}$ , directă 100  $\mu\text{mol/l}$ , sindrom hepatopriv (albumina 23,4 g/l, indicele protrombinei 37%, INR 2,6; fibrinogenul 1,6 g/l, colinesteraza 2795 U/l). Markerii tumorali (CEA, AFP, CA19-9) – în limitele normei.

Examenul ecografic al abdomenului relevă prezența ascitei, multiple formațiuni eterogene în ficat, posibil metastaze (multiple formațiuni eterogene de 1,0-2,5 cm). Pentru evaluarea formațiunilor hepatice, a fost recomandată tomografia computerizată a abdomenului cu contrastare, unde se vizualizează hepatomegalie cu schimbări difuze în parenchimul hepatic, splenomegalie, ascită; formațiuni de volum nu sunt. Suprarenalele – cu aspect normal.



Depozite grăsoase la nivelul gâtului, pe brațe, torace

Astfel, datele prezentate – steluțe vasculare, ascită, hepatomegalie dură, splenomegalie, sindrom hepatopriv, trombocitopenie – sunt sugestive pentru ciroza hepatică și, având în vedere markerii virali negativi și semnele sugestive pentru etiologia alcoolică (consumul cronic de alcool, în cantități mari), raport AST/ALT >1,5, GTP crescut, IgA majorată – 7,2 (N 0.93-4.84g/L), macrocitoză cu volum corpuscular mediu – 111,4 fL, se stabilește diagnosticul de „ciroză hepatică de etiologie alcoolică”.

Dar semnificația cazului este determinată de prezența depozitelor adipoase subcutanate gigantice, multiple și ginecomastia bilaterală. A fost cercetat statusul hormonal, unde se identifică prolactina majorată – 61,46 ng/ml (norma – 1-25) și testosteron total scăzut – 2,26 nmol/l (norma – 10.4-41.6), TSH – 5,9 IU/ml (norma – 0,40-4,15). Astfel, se constată sindromul Madelung (lipomatoza generalizată). Hiperprolactinemie. Andromastie bilaterală simetrică. Hipotiroidie forma medie, subcompensată.

Pacientul a fost consultat în comun cu medicul-endocrinolog și se pune în discuție geneza hiperprolactinemiei, care ar putea fi cauzată de: dereglarea metabolismului prolactinei pe fundal de patologie hepatică, hiperprolactinemie medicamentoasă (antihipertensive, antiemetice, diuretice – spironolactonă), microprolactinom (pentru excludere, se indică RMN a hipofizei). La radiografia craniului se vizualizează șeaua turcească de 8 x 6 mm, pereți îngroșați, suspectare la craniofaringiom. S-a indicat tratament cu Bromcriptin 2,5 mg, cu monitorizarea funcției hepatice și dozarea prolactinei peste o lună.

Lipomatoza simetrică multiplă (LSM) sau boala Madelung, boala Launois-Bensaude, lipomatoza simetrică benignă a fost descrisă pentru prima dată de Benjamin Brodie în anul 1846, au urmat apoi rapoartele lui Madelung, Launois și Bensaude în 1898 [3]. Este o maladie rară a metabolismului lipidic. Formațiunile subcutanate lipomatoase neîncapsulate sunt indolore și implică simetric regiunile capului, gâtului, toracelui superior și membrele superioare. LSM de obicei afectează persoanele în a treia – a cincea decadă de viață, mai frecvent bărbații decât femeile (15-30:1), în Europa mai des decât în SUA [3, 7].

Fiziopatologia LSM nu este definită complet. Adipogeneza nu rezultă din excesul de energie, ci este o proliferare activă a țesutului adipos. Mecanismele probabile includ alterări ale lanțului respirator și defecte la nivelul ADN-ului mitocondrial [5]. Acumulările de țesut adipos provin din țesut adipos brun cu defecte funcționale. Celulele adipoase ale tumorilor au un comportament metabolic anormal, caracterizat prin defecte în reacția lipolitică acută a catecolaminelor și în mecanismele fiziologice de reglare a mobilizării de

lungă durată a țesutului adipos. În mai mult de 90% din cazuri este prezent și abuzul de alcool. Mecanismul de implicare a factorului de acțiune toxică a alcoolului se explică prin diminuarea receptorilor beta-adrenergici și dereglări în ADN-ul mitocondrial.

La baza stabilirii diagnosticului de LSM se află datele despre anamneza pacientului, epidemiologia și particularitățile clinice. Cu toate acestea, diagnosticul deseori este omis din cauza prevalenței mari de obezitate. În majoritatea cazurilor, pacienții cu LSM prezintă un sindrom metabolic concomitent, caracterizat prin diabet zaharat de tip 2 sau intoleranță la glucoză, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, hiperuricemie. Stările asociate consumului abuziv de alcool, precum hepatopatia, anemia macrocitară, neuropatia periferică, de asemenea sunt întâlnite la pacienți cu LSM. Neuropatia, care include polineuropatia autonomă, senzorială și motorie, este descrisă la 85% din pacienți și este asociată cu un risc de moarte cardiacă subită [7]. Au fost descrise cazuri de asociere a lipomatozei simetrice multiple cu adenomul hipofizar, sindromul Klinefelter și ginecomastia [6, 8]. În cazul clinic prezentat de noi de asemenea este prezentă ginecomastia semnificativă, care necesită investigații suplimentare pentru precizarea cauzei.

Boala Madelung se clasifică în trei tipuri în funcție de localizarea acumulărilor de țesut adipos (Enzi, 1984; Donhauser, 1991) [3, 9].

*Tipul I* se caracterizează prin mase adipoase protruze simetrice, circumscrise, care se distribuie predominant în glandele parotide (hamster cheeks – obraji de hamster), regiunea cervicală (horse collar – guler de cal), regiunea cervicală posterioară (buffalo hump – cocoașă de bou), regiune submentonieră (gulerul lui Madelung), regiunea centurii scapulare, triunghiul supraclavicular și regiunile proximale ale membrilor superioare – "imagine pseudoatletică", asemănătoare cu statuia italiană din secolul VI *Capestrano Warrior*, descoperită de Abruzzi.

*Tipul II* se caracterizează prin acumularea de lipoame în țesutul subcutanat al abdomenului și al coapselor, care seamănă cu distribuția de țesut adipos în obezitate.

*Tipul III*, forma congenitală de depozitare a țesutului adipos în regiunea trunchiului – tipul ginoid (feminin) – predominant în regiunea pelviană.

Transformarea malignă a LSM este rară. Complicațiile de asemenea sunt rare, apar din cauza compresiei structurilor cervicale de către masele adipoase și se manifestă prin disfagie, odinofagie, răgușeală. Lipomatoza mediastinală și retroperitoneală progresează, cauzând compresie venoasă. Investigațiile imagistice ca ecografia, TC sau RMN, examenul citologic prin aspirație cu ac fin sunt

utile pentru evaluarea extinderii depozitărilor de țesut adipos, compresiei traheale, prezenței vaselor sangvine în masele tumorale, precum și pentru excluderea transformării maligne [2]. Evoluția maladiei se caracterizează prin perioade de evoluție rapidă (în stadiile timpurii) și perioade de progresare lentă sau fază stabilă de lungă durată; regresie spontană însă nu apare [3, 4].

Pentru diagnosticul diferențial se includ: obezitatea, sindromul Cushing, angioliipomatoza, fibroamele încapsulate, neurofibromatoza, liposarcomul mixoid, limfomul, boala glandelor salivare, sindromul Frolich și lipomatoza la pacienții cu HIV [4, 9].

Tactica de management la acești pacienți include tratamentul chirurgical prin excizia maselor adipoase, cu rata de recurență de 63% [1]. Evitarea consumului de alcool și reducerea greutății corporale sunt recomandate, însă ele nu sunt eficiente în stoparea progresării bolii, iar controlul glicemiei și al nivelului de lipide în sânge nu reduce volumul formațiunilor. Defectul cosmetic este deseori destul de deranjant, de aceea intervențiile chirurgicale (lipectomie sau liposucție) sunt considerate metode de elecție în conduita acestor pacienți [1, 9]. Evitarea consumului de alcool după operație reduce riscul de recurență.

Deși maladia se consideră benignă, uneori poate afecta limba și mediastinul, ceea ce conduce la sindroame de compresie pe trahee sau pe vena cavă superioară, neconstatate la pacientul prezentat.

## Concluzii

Majoritatea pacienților cu boala Madelung sunt bărbați de vârstă medie și cu consum abuziv de alcool.

Cel mai frecvent, depozitele adipoase se localizează pe gât, torace, membrele superioare, față și se asociază deseori cu nefropatii, boli hepatice cronice sau anomalii metabolice.

Tratamentul pentru boala Madelung include atât intervenții chirurgicale, cât și proceduri nechirurgicale. Tratamentul chirurgical este prima opțiune terapeutică și include extirparea depozitelor lipomatoase (lipectomia) sau lipoaspirația, operația fiind de ajutor pacienților cu deformare estetică considerabilă sau compresie pe căile aeriene.

Abstenența de la alcool poate încetini progresarea maselor adipoase, dar nu duce la regresarea bolii. Alte metode terapeutice, cum ar fi injectarea leziunilor cu enoxaparină și  $\beta_2$  agoniști, pot fi eficiente, dar efectele curative nu au fost încă demonstrate clar.

## Bibliografie

1. Chun-Ye Chen, Qing-Qing Fang, Xiao-Feng Wang, et al. Madelung's Disease: Lipectomy or Liposuction? In: *BioMed Research International*, 2018, Article ID 3975974, 8 p. <https://doi.org/10.1155/2018/3975974>



2. Kang H.J., I.S. Lee, W.J. Cha et al. Imaging Features of Madelung's Disease: Case Report. In: *Investigative Magnetic Resonance Imaging*, 2015, vol. 19, nr. 2, pp. 122–126.
3. Maximiano L.F., Gaspar M.T., Nakahira E.S. Madelung disease (multiple symmetric lipomatosis). In: *Autops. Case Rep.*, 2018, nr. 8(3): e2018030. <https://doi.org/10.4322/acr.2018.030>
4. Medappil N., Vasu T.A. Madelung's disease: A spot diagnosis. In: *Indian J. Plast. Surg.*, 2010, nr. 43(2), pp. 227–228. doi: 10.4103/0970-0358.73472
5. Nai-Cheng Yeh, Chwen-Yi Yang, et al. Madelung's Disease. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, vol. 97 (Issue 9), pp. 3012–3013. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1649>
6. Nikolić Z.S., J.V. Jeremić, L.J. Drčić et al. Madelung disease: a rare case associated with gynecomastia and scrotal involvement. In: *Journal of Plastic Surgery and Hand Surgery*, 2013, vol. 47, nr. 5, pp. 415–418.
7. Oliveira-Filho Antonio F., Velloso Renata N., et al. Benign symmetric lipomatosis (Madelung's disease). In: *Endocrine Abstracts*, 2018, nr. 56. P603 | DOI: 10.1530/endoabs.56.P603
8. Ozderya A., S. Temizkan, K. Aydin Tezcan, et al. A case of Madelung's disease accompanied by Klinefelter's syndrome. In: *Endocrinology, Diabetes & Metabolism. Case Reports*, 2015.
9. Trandafir Daniela, D. Gogălniceanu, Violeta Trandafir ș.a. Sindromul Launois-Bensaude și rolul chirurgiei cervico-faciale. In: *Jurnalul de Chirurgie, Iași*, 2009, vol. 5, nr. 4. ISSN: 1584–9341.

**Olga Ștefanet**, rezident,  
Disciplina Gastroenterologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: +373 79 624020,  
e-mail: stefanet.olga@gmail.com

CZU: 616.12-008.46-06:616.61

## DETERMINAREA PERTURBĂRILOR METABOLICE ȘI A ROLULUI DIABETULUI ZAHARAT LA PACIENȚII CU SINDROM CARDIORENAL

**Elena BIVOL, Liviu GRIB, Lilia PRUTEANU,**  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Diabetul zaharat este un factor de risc cardiovascular recunoscut, dar și un factor ce provoacă nefropatie. Conform Consensului ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), diagnosticul de sindrom cardiorenal de tip 2 este stabilit când o patologie cardiacă provoacă afectarea renală, iar sindromul cardiorenal de tip 5 – când o patologie preexistentă, cum este diabetul, induce concomitent insuficiență cardiacă și renală. Totodată, prevalența obezității, a sindromului metabolic și a rezistenței

la insulină este destul de înaltă la pacienții nondiabetici cu insuficiență cardiacă. Aceste comorbidități cresc riscul de diabet zaharat, formând un cerc vicios. Scopul studiului a fost determinarea perturbărilor metabolice și a rolului DZ la pacienții cu sindrom cardiorenal. Studiul prospectiv a inclus 170 de pacienți cu insuficiență cardiacă, internați în Clinica de cardiologie, SCM „Sfânta Treime” din Chișinău, în perioada ianuarie 2016 – decembrie 2017. Au fost evaluați 170 de pacienți: 83 cu sindrom cardiorenal și 87 fără afectare renală. Diabet zaharat a fost atestat în 50,6% cazuri în lotul de studiu și în 46,0% cazuri în lotul de control. În studiul dat, diabetul zaharat nu este un factor independent de risc pentru sindromul cardiorenal. Acest lucru poate fi explicat prin scurta durată a DZ. Însă acesta este un important marker pentru prognosticul mortalității și a evenimentelor cardiovasculare acute.

**Cuvinte-cheie:** sindrom cardiorenal, diabet zaharat, insuficiență cardiacă

### Summary

#### Metabolic disturbances assessment and the role of diabetes in cardiorenal syndrome patients

The role of diabetes is well known as a cardiovascular risk factor as well as in the nephropathy development and progression. The ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) defines the type 2 cardiorenal syndrome when a cardiac pathology leads to kidney damage, and type 5 cardiorenal syndrome is considered when a pre-existing pathology leads to both cardiac and renal impairment. On the other hand, the prevalence of obesity, metabolic syndrome and insulin resistance is quite high in non-diabetic heart failure patients. These comorbidities increase the risk of diabetes and other glycemic disorders, thus constituting a vicious circle. Purpose of the study was to assess the metabolic disturbances and type 2 diabetes impact in cardiorenal syndrome patients. The prospective study included 170 heart failure patients with reduced and intermediate ejection fraction who were hospitalized in the Cardiology Clinic, SCM “Sfanta Treime» in Chisinau between January 2016 and December 2017. 170 patients were evaluated: 83 subjects with cardiorenal syndrome and 87 heart failure subjects without renal impairment. Diabetes mellitus was found in 50,6% of the study group and 46,0% of the control group. In the present study, diabetes mellitus is not an independent risk factor for cardiorenal syndrome. This can be explained by the short duration of diabetes, according to the literature data in the natural course of the diabetes the risk of nephropathy is increased after 5 years.

**Keywords:** heart failure, diabetes, cardiorenal syndrome

### Резюме

#### Определение метаболических нарушений и роли диабета у пациентов с кардиоренальным синдромом

Роль диабета хорошо известна как сердечно-сосудистый фактор риска, а также в развитии и прогрессировании нефропатии. ADQI (Инициатива по качеству острого диализа) определяет кардиоренальный синдром 2-го типа, когда патология сердца приводит к нарушению функции почек, а кардиоренальный синдром 5-го типа рассматривается, когда ранее существовавшая патология приводит к сердечной и почечной недостаточности. С другой точки зрения, распространенность ожирения,

метаболического синдрома и инсулинорезистентности довольно высока у пациентов с сердечной недостаточностью при отсутствии диабета. Эти заболевания увеличивают риск диабета и других гликемических расстройств, образуя тем самым порочный круг. Целью данного исследования было оценить метаболические нарушения и влияние диабета 2 типа у пациентов с кардиоренальным синдромом. В проспективное исследование были включены 170 пациентов со сердечной недостаточностью со сниженной и средней фракцией выброса, госпитализированных в кардиологическую клинику МКБ «Святая Троица» г. Кишинэу, в период с января 2016 года по декабрь 2017 года. Были обследованы 170 пациентов: 83 с кардиоренальным синдромом и 87 со сердечной недостаточностью без нарушения функции почек. Сахарный диабет был обнаружен у 50,6% пациентов основной группы и у 46,0% контрольной группы. В настоящем исследовании сахарный диабет не является независимым фактором риска развития кардиоренального синдрома. Это можно объяснить короткой продолжительностью диабета. Согласно литературным данным в естественном течении диабета, риск нефропатии увеличивается через 5 лет.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, диабет, кардиоренальный синдром

## Introducere

Factorii de risc în patologia cardiovasculară sunt un subiect constant de studiu. Prezența sindromului metabolic este asociată cu dublarea riscului de boli cardiovasculare și creșterea mortalității. Pe de o parte, afectarea renală este cea mai frecventă comorbiditate la pacienții cu insuficiență cardiacă (20-63%) și este asociată cu majorarea mortalității de orice cauză, iar DZ este bine cunoscut atât ca factor de risc CV, cât și în dezvoltarea și progresarea nefropatiei. Conform definiției conferinței de consens [1], situația când o patologie preexistentă duce atât la afectare cardiacă, cât și la afectare renală, se va considera SCR de tip 5. Pe de altă parte, prevalența obezității, sindromului metabolic și insulinorezistenței este destul de înaltă la pacienții cu ICC fără DZ. Aceste comorbidități cresc riscul de DZ și alte tulburări ale metabolismului glicemic, astfel constituind un cerc vicios. Trialurile mari axate pe SCR în ICC nu au avut DZ ca un criteriu de excludere [2, 3], de aceea am decis să examinăm „pacientul real”, nu „pacientul ideal”.

**Scopul** studiului a fost determinarea perturbărilor metabolice și a rolului diabetului zaharat la pacienții cu sindrom cardiorenal.

## Material și metode

Am investigat 170 de pacienți cu insuficiență cardiacă cu fracția de ejeție <49%. Sindromul cardiorenal a fost definit ca rata filtrării glomerulare, apreciată prin ecuația CKD-EPI în baza creatininei serice

și cistatinei C <60 ml/min/m<sup>2</sup>. Sindromul metabolic a fost definit conform criteriilor IDF (2006). Datele au fost prelucrate prin programul SPSS 20.

## Rezultate și discuții

Pentru a caracteriza gradul de perturbare a metabolismului glucidic, a fost evaluat nivelul glicemiei bazale, glicemiei postprandiale, insulinei bazale și indicelui HOMA-IR, iar pentru aprecierea afectării metabolismului lipidic a fost investigat nivelul colesterolului total și al trigliceridelor. Suplimentar, am testat nivelul acidului uric (tabelul 1).

**Tabelul 1**

Caracteristica comparativă a parametrilor metabolici în grupurile de studiu

Parametrii evaluați	SCR	Fără SCR	P
Glicemia bazală, M±m, mmol/l	7,49±0,44	7,33±0,41	>0,05
Glicemia postprandială, M±m, mmol/l	12,83±2,64	12,38±2,18	>0,05
Insulina, M±m, μU/mL	17,99±1,64	21,32±2,67	>0,05
HOMA-IR, M±m	6,52±0,84	8,83±1,67	>0,05
Colesterolul total, M±m, mmol/l	4,70±0,18	4,59±0,15	>0,05
LDL-colesterolul, M±m, mmol/l	3,04±0,15	3,08±0,14	>0,05
Trigliceridele, M±m, mmol/l	2,07±0,21	1,36±0,044	<0,05
Acidul uric, M±m, μmol/l	418,49±13,54	367,29±14,72	<0,05

Nu au fost înregistrate diferențe semnificative statistic pentru nivelul glicemiei în loturi. Glicemia bazală a avut valoarea medie de 7,49±0,44 mmol/l în lotul de studiu și 7,33±0,41 mmol/l în cel de control (p>0,05), iar glicemia postprandială a avut valoarea medie egală cu 12,83±2,64 mmol/l în lotul de studiu și 12,38±2,18 mmol/l în cel de control (p>0,05).

Ulterior, au fost analizați parametrii metabolismului lipidic (tabelul 1). Astfel, la pacienții cu sindrom cardiorenal (SCR) au fost determinate valori ale colesterolului total de 4,70±0,18 mmol/l, LDL-colesterolului – de 3,04±0,15 mmol/l și trigliceridelor – de 2,07±0,21 mmol/l. La persoanele fără SCR, nivelul plasmatic al colesterolului total s-a dovedit a fi mai redus, comparativ cu cel al pacienților cu SCR (4,59±0,15 mmol/l), iar nivelul LDL-colesterolului era de 3,08±0,14 mmol/l. Nu s-au obținut diferențe statistice între nivelurile colesterolului total sau ale LDL-colesterolului în grupurile cu și fără SCR (p>0,05). În ceea ce privește nivelul trigliceridelor, analiza statistică a datelor obținute a evidențiat diferențe statistice semnificative între valorile medii la persoanele

cu SCR și cele fără SCR –  $2,07 \pm 0,21$  versus  $1,36 \pm 0,044$  mmol/l ( $p < 0,05$ ).

În plus, la 82 de pacienți a fost determinat nivelul acidului uric. În comparație cu pacienții cu ICC fără afectare renală (lotul-martor), după evaluarea indicilor de laborator s-a constatat o diferență statistic semnificativă ( $p < 0,05$ ) pentru acidul uric, valoarea medie în lotul de bază constituind  $418,49 \pm 13,54$   $\mu\text{mol/l}$ , pe când în lotul-martor –  $367,29 \pm 14,72$   $\mu\text{mol/l}$ , ceea ce demonstrează că hiperuricemia are un caracter mai agresiv la pacienții cu sindrom cardiorenal comparativ cu cei fără SCR.

Asocierea parametrilor metabolici examinați anterior – alterarea metabolismului glucidic, dislipidemia, obezitatea, HTA și rezistența la insulină – susține diagnosticul de sindrom metabolic și determină riscul CV crescut. La examinarea unei cohorte de 3333 de subiecți fără insuficiență cardiacă cronică (ICC), Wang și colab. au descris corelația inversă a peptidelor natriuretice cu toate componentele sindromului metabolic, cu excepția HTA [4].

În acest context, am considerat necesar să analizăm rata sindromului metabolic în loturi. După analiza independentă a parametrilor și aplicarea criteriilor conform recomandărilor Federației Internaționale de Diabet (IDF) din 2006, sindromul metabolic a fost identificat în 39 (47%) cazuri în lotul de studiu și în 31 (35,6%) cazuri în cel de control, fără diferențe semnificative statistic,  $p > 0,05$  (tabelul 2).

**Tabelul 2**

Rata sindromului metabolic la pacienții cu SCR

		Sindromul cardiorenal		P
		Prezent, nr. (%)	Absent, nr. (%)	
Sindromul metabolic	Absent, nr. (%)	44 (53%)	56 (64,4%)	>0,05
	Prezent, nr. (%)	39 (47%)	31 (35,6%)	
Total		83 (100%)	87 (100%)	

Prezența insulinorezistenței este esențială pentru sindromul metabolic, însă în ultimii ani este recunoscută tot mai mult ca factor de risc atât pentru afecțiunile CV, cât și pentru cele renale, independent de prezența diabetului zaharat [5, 6].

În acest context, cercetările existente au demonstrat că rezistența la insulină, fie din cauza creșterii compensatorii a insulinei circulante, fie prin sporirea endogenă a secreției de insulină, aportul exogen sau deficitul genetic al receptorilor insulinici se corelează direct cu disfuncția endotelială, HTA și afectarea renală [7]. Creșterea rapidă a insulinemiei a fost asociată cu retenția de sodiu, fenomen absent la folosirea cronică a insulinei (>6 zile) [8].

A fost descrisă și activitatea atipică a sistemului renin-angiotensină-aldosteron (RAAS) cu creșteri

ale nivelului angiotensinei și aldosteronului, cu creșteri ulterioare ale angiotensinei (Ang) II, ce duc la modificarea căilor de semnalizare a insulinei, formarea speciilor reactive de oxigen și disfuncția endotelială în boli cardiovasculare și renale [8, 9]. În plus, rezistența la insulină a corelat bine cu proteinuria în boala cronică renală (BCR) și în disfuncția diastolică în BCV, sugerând astfel un rol esențial al rezistenței la insulină ca potențial mecanism de unificare în sindromul metabolic și cel cardiorenal [9, 10].

În studiul nostru, valoarea medie a insulinei a fost mai mică la pacienții din lotul de bază –  $17,99 \pm 1,64$   $\mu\text{mol/l}$  versus  $21,32 \pm 2,67$   $\mu\text{mol/l}$  în lotul de control, pe când insulinorezistența a fost mai marcată în lotul fără SCR, valoarea HOMA-IR constituind  $6,52 \pm 0,84$  un. în lotul cu SCR vs  $8,83 \pm 1,67$  un. în restul cazurilor ( $p > 0,05$ ). Insulina și HOMA-IR nu au corelat cu rata filtrării glomerulare (RFG), FEVS (fracția de ejeție a ventriculului stâng) sau NT-proBNP, însă s-au înregistrat corelații importante cu durata la un infarct miocardic ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,01$ ) sau un accident vascular cerebral ( $0,42$ ,  $p > 0,05$ ) suportat (ani). Corelații importante cu prezența DZ nu au fost depistate ( $r = 0,2$ ,  $p > 0,05$ ), ceea ce confirmă faptul că insulinorezistența poate fi considerată un factor de risc, indiferent de prezența DZ [6].

Studii recente descriu frecvent perturbări ale metabolismului glucidic cu implicarea DZ ca factor suplimentar în evoluția patologiei cardiorenale existente. Studiile populaționale largi nu au reușit să diferențieze particularitățile SCR de tip 2 la pacienții cu sau fără DZ, majoritatea rezumându-se la descrierea prevalenței destul de înalte – 41-42% – a DZ la subiecții cu afectare renală și de 26,6-34,06% la cei fără SCR [11, 12].

Analiza datelor din tabelul 3 arată nu doar o rată înaltă a DZ în loturi, ci și lipsa compensării acestuia. Ne-am propus să analizăm ulterior impactul DZ asupra funcției renale.

**Tabelul 3**

Evaluarea hiperglicemiei și a indicelui DZ în lotul de studiu

Parametri evaluați	Specificare	Lot de cercetare SCR, nr. (%)	Lot de control fără SCR, nr. (%)
Hiperglicemie		49 (59,0%)	44 (50,6%)
DZ		44 (53,0%)	41 (47,1%)
Tratament DZ	Fără	8 (18,2%)	12 (29,3%)
	Fitoterapie	0 (0,0%)	3 (7,3%)
	Metformină	20 (45,5%)	11 (26,8%)
	Gliclazidă	4 (9,1%)	2 (4,9%)
	Insulină	12 (27,3%)	13 (31,7%)
Antecedente familiale DZ		8 (9,6%)	7 (8,0%)

Conform datelor prezentate în *tabelul 3*, rata hiperglicemiei în cele două grupuri are valori apropiate: 59,0% în lotul de studiu și 50,6% în cel de control. Nu s-au constatat corelații cu semnificație statistică între hiperglicemia de orice cauză și prezența SCR ( $r=0,01$ ;  $p<0,001$ ). DZ a fost constatat în 53% cazuri în lotul de studiu și în 47,1 % cazuri în cel de control. Conform datelor din 2018 ale Societății Europene de Cardiologie, 30-40% din pacienții cu ICC, indiferent de nivelul FEVS, au DZ [13]. În studiul OPTIMIZE-HF, prevalența DZ a constituit 42% într-o cohortă de 43.000 subiecți cu ICC și FE redusă, în afara divizării pe tipuri de DZ [14]. Conform datelor Registrului Suedez de ICC, rata DZ este de 21% la pacienții cu funcția renală păstrată și de 26-36% la cei cu RFG diminuată [2]. Studiul CHART a descris DZ la 17,1% pacienți cu ICC și RFG  $>60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> și de 21,9-28,1% pentru bolnavii cu ICC și RFG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [3].

Durata medie a DZ a fost de  $2,66\pm 0,19$  ani (95%; CI 2,14-3,06,  $p<0,001$ ) la subiecții cu SCR și de  $2,46\pm 0,2$  ani (95%; CI 2,26-3,06,  $p<0,01$ ) la cei fără SCR. Comparativ, în lotul retrospectiv durata DZ a fost mai îndelungată:  $5,69\pm 0,97$  ani pentru lotul cu SCR și  $3,43\pm 0,39$  ani în lipsa SCR. În lotul de studiu au predominat pacienții tratați cu metformină (45,5% versus 28,6%), în lotul fără afectare renală a fost crescută ponderea celor fără tratament (28,6% vs 18,2%) sau cu tratament insulinic (34,3% vs 27,3%). Nu a fost identificată vreo corelație între SCR și hiperglicemie, DZ, durata sau tratamentul DZ.

Astfel, în studiul prezent, DZ nu este un FR independent pentru SCR (RR=1,1, 95% CI 0,7-1,49,  $p>0,05$ ), ceea ce se poate explica prin durata scurtă a DZ, conform datelor literaturii, în evoluția naturală a DZ, riscul de nefropatie fiind majorat după cinci ani. Bruno descrie apariția nefropatiei diabetice manifeste la o durată a DZ tip 2 de  $11,8\pm 7,8$  ani la subiecții cu normoalbuminurie și de  $10,0\pm 6,3$  ani la cei cu microalbuminurie [15].

Am divizat ulterior pacienții în grupuri în funcție de prezența sau absența SCR (SCR-, SCR+) și în funcție de prezența sau absența DZ (DZ-, DZ+). Din datele *figurilor 1 și 2* rezultă că pacienții cu SCR și DZ concomitent au avut valori mai mici de RFG<sub>cyscr</sub> ( $41,76$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), comparativ cu cei fără DZ ( $45,07$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), iar NT-proBNP a înregistrat cele mai mari valori ( $6595,9$  pg/dl) în acest grup, comparativ cu  $3938,55$  pg/dl în absența DZ. În lotul fără afectare renală nu au fost înregistrate diferențe evidente pentru RFG<sub>cyscr</sub> ( $78,2$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) în DZ asociat versus  $78,36$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> în restul cazurilor; iar pentru NT-proBNP am obținut  $2269,4$  pg/dl în prezența DZ și  $2946,21$  pg/dl în absența lui.

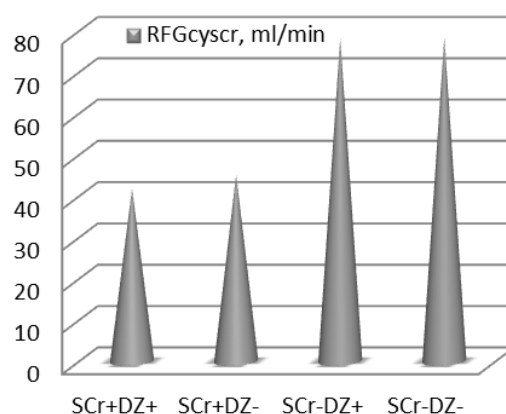


Figura 1. *Aprecierea RFG în funcție de prezența SCR și a DZ*

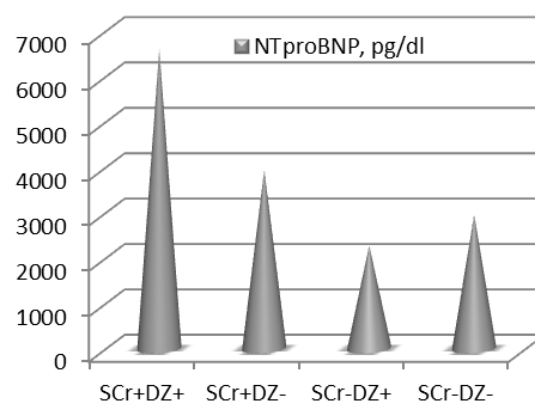


Figura 2. *Aprecierea NT-proBNP în funcție de prezența SCR și a DZ*

Așadar, proteinuria a fost mai marcată la persoanele cu DZ:  $0,18$  g/l versus  $0,1$  g/l la pacienții cu SCR și  $0,15$  vs  $0,05$  g/l în lipsa SCR. În lotul de control nu au fost observate diferențe între nivelul creatininei ( $0,79$  vs  $0,79$  mg/dl) sau cistatinei C ( $1,12$  vs  $1,12$  mg/dl) la subiecții cu sau fără DZ; în lotul de studiu însă, atât nivelul creatininei, cât și al cistatinei C au avut valori mai înalte la pacienții cu DZ, comparativ cu cei fără DZ:  $1,49$  vs  $1,27$  mg/dl și, respectiv,  $1,82$  vs  $1,77$  mg/dl (*figura 3*).

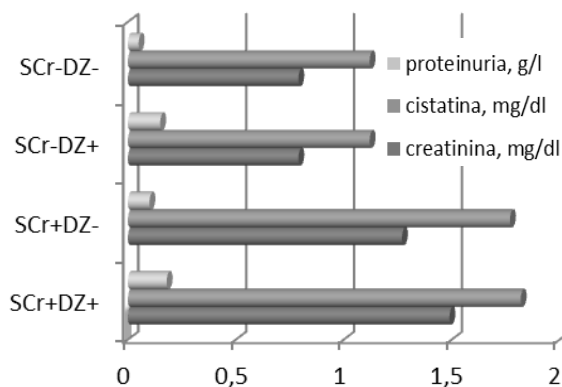


Figura 3. *Nivelul markerilor renali în funcție de prezența/absența sindromului cardiorenal și a diabetului zaharat*

## Concluzii

În studiul prezent, rata sindromului metabolic și valoarea insulinemiei au fost crescute, indiferent de prezența sau absența diabetului zaharat.

Așadar, diabetul zaharat nu s-a dovedit a fi un factor independent de risc pentru sindromul cardiorenal. Acest fapt poate fi explicat prin durata relativ scurtă de evoluție a diabetului zaharat ( $2,66 \pm 0,19$  ani la pacienții cu SCR versus  $2,46 \pm 0,2$  ani în restul cazurilor ( $p < 0,01$ )).

## Bibliografie

- Ronco C., Mccullough P., Anker S.D., et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. In: *European Heart Journal*, 2010, nr. 31, pp. 703–711. ISSN: 1522-9645.
- Löfman I., Szummer K., Hagerman I., et al. Prevalence and prognostic impact of kidney disease on heart failure patients. In: *Open Heart*, 2016; vol. 3(1): e000324. doi: 10.1136/openhrt-2015-000324. ISSN: 2053-3624
- Shiba N., Matsuki M., Takahashi J., Tada T. Prognostic Importance of Chronic Kidney Disease in Japanese Patients with Chronic Heart Failure. In: *Circulation*, 2008; nr. 72, pp. 173–178. ISSN: 1524-4539.
- Wang T.J., Larson M.G., Keyes M.J., et al. Association of Plasma Natriuretic Peptide Levels with Metabolic Risk Factors in Ambulatory Individuals. In: *Circulation*, 2007; nr. 115(11), pp. 1345-1353. ISSN: 1524-4539.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. In: *Circulation*, 2002; nr. 106(25), pp. 3143–3421. ISSN: 1524-4539.
- Pulakat L., Demarco V., Whaley-Connell A., et al. The Impact of Overnutrition on Insulin Metabolic Signaling in the Heart and the Kidney. In: *Cardiorenal medicine*, 2011, nr. 1, pp. 102–112. ISSN: 1664-5502.
- Catena C., Cavarape A., Novello M., et al. Insulin receptors and renal sodium handling in hypertensive fructose-fed rats. In: *Kidney Int.*, 2003; nr. 64, pp. 2163–2171. ISSN: 1523-1755.
- Manhiani M.M., Duggan A.D., Wilson H., Brands M.W. Chronic intrarenal insulin replacement reverses diabetes mellitus-induced natriuresis and diuresis. In: *Hypertension*, 2012; nr. 59(2), pp. 421–430. ISSN: 1751-7176.
- Nistala R., Whaley-Connell A. Resistance to Insulin and Kidney Disease in the Cardiorenal Metabolic Syndrome; role for Angiotensin II. In: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2013; vol. 378, pp. 53–58. ISSN: 0303-7207.
- Bivol E. Insulinorezistența și peptidul natriuretic cerebral la pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție redusă. In: *Acta Diabetica Română*, 2017; nr. 43, p. 69. ISSN: 1584-6571.
- Blair J.E., Pang P.S., Schrier R.W., et al. Changes in renal function during hospitalization and soon after discharge in patients admitted for worsening heart failure in the placebo group of the EVEREST trial. In: *European Heart Journal*, 2011; nr. 32(20), pp. 2563–2572. ISSN: 1522-9645.
- Salim A., Benouna M.E.G., Habbal R., El Mourid M. Cardiorenal Syndrome Type 2: A Strong Prognostic Factor of Survival. In: *Int. J. Cardiovasc. Sci.*, 2017; nr. 30(5), pp. 425-432. ISSN: 2359-4802.
- Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S., et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. In: *Eur. J. Heart Fail.*, 2018; nr. 20(5), pp. 853-872. ISSN: 1879-0844.
- Hundertmark M., Wicks E. Diabetes mellitus and heart failure: insights from a toxic relationship. In: *Practical Diabetes*, 2018; nr. 35(4), pp. 112-117. ISSN: 2047-2900.
- Bruno G., Merletti F., Biggeri A., et al. Progression to Overt Nephropathy in Type 2 Diabetes. In: *Diabetes Care*, 2003; nr. 26(7), pp. 2150-2155. ISSN: 1935-5548.

**Elena Bivol**, doctorandă,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: 069152453,  
e-mail: bivol.e@gmail.com

CZU: 616.379-008.64:616.24-008.41-036.12

## MANAGEMENTUL TUSEI CRONICE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT

**Victoria BROCOVSCHII<sup>1</sup>, Doina RUSU<sup>1,2</sup>,  
Victor BOTNARU<sup>1</sup>, Zinaida ALEXA<sup>1,3</sup>,  
Aurelia CEBOTARI<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
*Nicolae Testemițanu,*

<sup>2</sup>IMSP Institutul de Ftiziopneumologie *Chiril Draganiuc,*

<sup>3</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*

## Rezumat

*Tusea cronică la pacienții cu diabet zaharat poate avea multiple cauze. Manifestările clinice ale alergiei alimentare (AA) pot fi diferite – de la manifestări locale ușoare până la manifestări sistemice cu potențial vital. Tusea cronică ca manifestare respiratorie la pacienții cu alergii alimentare este rară, fiind obligatoriu diagnosticul diferențial cu alte cauze de tuse cronică. Prezentăm cazul unui pacient cu diabet zaharat decompensat, care suferă de tuse cronică de cinci ani. Algoritmul de evaluare a inclus atât un bilanț pneumologic, alergologic, cât și endocrinologic. Alergia la fructe de mare este una dintre AA cu potențial mare de severitate, șocul anafilactic putând fi o complicație redutabilă. Dar și afectarea pulmonară în diabetul zaharat este o posibilitate reală, plămânul fiind considerat un nou organ-țintă în diabet datorită rețelei capilare pulmonare semnificative, cu riscul de instalare în timp a disfuncțiilor ventilatorii funcționale și persistența infecțiilor. Pașii importanți de management trebuie să includă, pe lângă evitarea expunerii, antihistaminice, antileucotriene*

și corticosteroizi inhalatori, dar și managementul corect al diabetului zaharat.

**Cuvinte-cheie:** alergie alimentară, tuse cronică, alergie la crustacee, pneumopatie diabetică

### Summary

#### Management of chronic cough in patients with diabetes mellitus

*In patients with diabetes mellitus, there can be multiple causes of chronic cough. Clinical manifestations of food allergy may be different: from mild local manifestations to systemic events with lethal potential. Chronic cough as a respiratory manifestation in patients with food allergy is quite rare and differential diagnosis with other causes of chronic cough is mandatory. We present a case of a patient with decompensated diabetes mellitus who complains of chronic cough for 5 years. The evaluation algorithm included both a pneumological, allergic, and endocrinological assessment. Seafood allergy is one of the food allergies with lethal potential, among which, anaphylactic shock may be a fearsome complication. In recent years there is an increasing consideration of the lung as a new "target organ" in diabetes due to the important lung capillary network, with the risk of occurring during time of functional ventilator disturbances and infections. An optimal management of these patients should include, in addition to allergen avoidance, antihistamines, antileukotrienes and inhaled corticosteroids, measures of diabetes control are crucial.*

**Keywords:** food allergy, chronic cough, shellfish allergy, diabetic pneumopathy

### Резюме

#### Ведение больных с хроническим кашлем при сахарном диабете

*Причины хронического кашля у больных с сахарным диабетом могут быть различны. Клинические проявления пищевой аллергии (ПА) могут варьировать от легких местных проявлений до системных с риском для жизни. Хронический кашель, как один из симптомов со стороны дыхательной системы, редко встречается у пациентов с пищевой аллергией и требует проведения дифференциальной диагностики с другими причинами хронического кашля. Представляем случай хронического кашля пациента с декомпенсированным сахарным диабетом. Алгоритм обследования был многосторонним (пульмонолог, аллерголог и эндокринолог). Аллергия на морепродукты является одной из форм ПА с большим потенциалом риска для жизни, а анафилактический шок может быть грозным осложнением. Поражение легочной системы при сахарном диабете возможно, поскольку легкие считаются новым органом-мишенью при сахарном диабете, благодаря повреждению их капиллярной сети, с риском развития со временем функциональных нарушений дыхательной функции и персистенции инфекций. Важные меры воздействия включают, помимо предотвращения воздействия аллергена, применение антигистаминных препаратов, антилейкотриенов*

*и ингаляционные формы кортикостероидов, а также коррекцию сахарного диабета.*

**Ключевые слова:** пищевая аллергия, хронический кашель, аллергия на морепродукты, поражение легких при сахарном диабете

### Introducere

Tusea cronică la pacienții cu diabet zaharat poate avea multiple cauze. Bilanțul multidisciplinar (pneumologie, alergologie și endocrinologie) este esențial în algoritmul de evaluare a acestor pacienți. Manifestările clinice ale alergiei alimentare (AA) pot fi diferite – de la manifestări locale ușoare până la manifestări sistemice cu potențial vital. Anafilaxia este cea mai severă formă clinică a AA, cu un potențial vital important în cazurile de șoc anafilactic, și este prezentă la 19,6% dintre pacienți [1-3]. Tusea cronică ca manifestare respiratorie la pacienții cu alergie alimentară este rară, fiind obligatoriu diagnosticul diferențial cu alte cauze de tuse cronică. Dar și pneumopatia diabetică trebuie luată în considerație la bolnavii cu diabet decompensat și manifestări respiratorii, plămânul fiind unul dintre organele-țintă în această maladie.

### Caz clinic

Prezentăm cazul unui pacient, bărbat de 39 de ani, nefumător, care acuză tuse seacă și disconfort faringian, uneori expectorații minime, seromucoase. Simptomele sunt prezente de cinci ani și se intensifică la inspirația aerului rece. Pacientul mai prezintă expunere profesională de lungă durată la gaze de eșapament. Din antecedentele personale patologice: de 20 de ani – diabet zaharat de tip 1, tratament cu analogi de insulină în regim bazal-bolus, dar cu un control precar al valorilor glicemice (valorile medii ale glicemiilor bazale în jur de 11 mmol/l, glicemiile postprandiale practic necunoscute și valorile HbA1c = 9-10%). Tratamente antibacteriene repetate în ultimii cinci ani, dar și tratament corticosteroidian inhalator periodic (propionat de fluticazonă 250 μg/24 h), fără ameliorarea semnificativă a simptomelor. La examenul obiectiv – fără particularități; IMC = 28.

Planul de investigații a inclus examene imagistice toracice, care nu au evidențiat modificări la nivelul parenchimului pulmonar. Testele funcționale pulmonare fără disfuncții ventilatorii (CVF 113%, VEMS 117%, VEMS/CVF 85%, CPT 109%, VR 135%, DLCO 91,2%).

Conform algoritmului de management al tusei cronice, a fost investigată sensibilizarea la alergene inhalatorii prin imunoglobulinele E specifice (slgE) serice. Astfel, slgE la alergene inhalatorii au pus în evidență o sensibilizare la fungi (*Penicillium notatum* slgE 1 UI/ml), dar și la epitelii de hamster (slgE 2,4

UI/ml) și de capră (slgE 1 UI/ml) (cut-off h0,34 UI/ml). Panelul de slgE la alergene alimentare a relevat o valoare crescută (slgE 51 UI/ml) la combinația de produse marine (cod, creveți, midii, ton, somon). Evaluarea profilului extins de alergene alimentare a confirmat sensibilizarea la crustacee, prin valori crescute ale slgE la calamar 4,31 kUA/L, slgE la midie 2,53 kUA/L și slgE la stridii 3,82 kUA/L) (cut-off h0,10 UI/ml), dar a exclus prezența sensibilizării la pește, cu valori normale ale slgE. Pacientul este mare consumator de pește și fructe de mare, lucru despre care a uitat să menționeze, consumând frecvent pește și icre de pește, dar și fructe de mare (creveți, midii, calamari), indiferent de prezența tusei, întreținând astfel simptomele prin menținerea expunerii.

Un deficit ușor de Alfa 1 antitripsină (0,64 g/l), descoperit întâmplător, la un pacient fără emfizem pulmonar este o găselniță în acest caz și nu prezintă semnificație clinică.

Examenle microbiologice din faringe și cultura de spută au pus în evidență prezența *Staphylococcus aureus* 10<sup>4</sup>, cu sensibilitate bună la antibacteriene, care sugerează probabilitatea mare de infecții recurente la pacientul cu diabet decompensat.

## Discuții

Există multiple cauze ale tusei cronice la pacienții cu diabet zaharat. Algoritmul de evaluare trebuie să includă atât un bilanț pneumologic, alergologic, cât și unul endocrinologic.

Manifestările clinice ale alergiei alimentare pot fi diferite – de la locale ușoare până la sistemice cu potențial vital [2]. Cele mai frecvente sunt manifestările cutanate – 77,8% cazuri (angioedem, urticarie, raș, agravarea dermatitei atopice); manifestările respiratorii (tuse, dispnee, wheezing) sunt mai rare – 15,6% cazuri, iar cele digestive se întâlnesc la 6,6% dintre pacienți. Anafilaxia este forma clinică cea mai severă, cu un potențial vital important, și este prezentă la 19,6% din pacienții cu AA [1-3].

Manifestările respiratorii ca prezentare clinică a AA sunt rare, dar posibile. Tusea cronică, la un pacient cu multiple sensibilizări alimentare la crustacee, poate fi interpretată în contextul unei AA cu manifestare respiratorie. Sensibilizarea la fungi, cu menținerea expunerii, de asemenea poate întreține manifestările unui sindrom de hiperreactivitate bronșică.

Consumul de pește și derivate ale acestuia a crescut mult în ultimii ani, datorită valorilor nutritive și preferințelor alimentare individuale. Alergia la fructe de mare este una dintre AA cu potențial major de severitate, șocul anafilactic putând fi o complicație redutabilă. Acest tip de alergie este caracteristic adulților (incidența = 2-3%), rezultând din obiceiurile alimentare ale populației adulte [2,

4, 5]. Deși prevalența reală este necunoscută, se raportează valori în limitele de 2,2-2,8% [5, 6]. În SUA, sunt diagnosticați anual aproximativ șapte milioane de pacienți, dintre care 30.000 ajung la camera de gardă, iar 200 decedază [3, 4, 6]. Majoritatea studiilor populaționale de prevalență provin din Spania, Portugalia și țările scandinave, unde consumul de pește este mult mai mare comparativ cu alte regiuni. Alergia la pește în Norvegia și Finlanda, de exemplu, este aproape la fel de comună ca și alergia la ou în rândul copiilor din alte țări [4]. De obicei, AA la pește și crustacee nu este depășită în timp, comparativ cu alte AA (lapte, ou, grâu etc.) [4].

Peștele, crustaceele și moluștele sunt printre alergenele alimentare majore legiferate de Academia Europeană de Alergologie și Imunologie Clinică (EAACI) și legislația europeană și etichetate obligatoriu, inclusiv "urmele" [3, 7]. Sursele de alergene pot fi foarte variate: carnea proaspătă sau gătită, aditivi alimentari (creveți uscați sau pastă de creveți utilizate ca agenți de aromatizare) sau expunere profesională prin inhalarea vaporilor de pește [3].

Fructele de mare (peștii și crustaceele) conțin multiple molecule alergenică, diferite ca structură, cu potențial alergen variat [8, 9]. Sursele alergenică din pește sunt parvalbuminele (alergenul major prezent în carnea de pește), aldolaze, enolaze, vitelogenină și colagen [2, 3]. Proteinele alergenică din crustacee sunt reprezentate de tropomiozină ca alergen major și de alergene minore: arginin kinază, miozină și proteine de legătură sarcoplasmică [2, 3, 8].

Este foarte puternică reactivitatea încrucișată dintre tropomiozinele din diferite surse alergenică (creveți, homari, *Dermatofagoides pteronisinus*, gândaci de bucătărie), datorită similitudinii înalte a secvențelor de aminoacizi (70-100%), astfel că pacienții vor prezenta simptome la consumul produselor similare structural [3]. Reactivitatea încrucișată însă dintre pește și fructele de mare este extrem de rară, date fiind moleculele alergenică specifice de surse diferite (parvalbuminele ca alergen major din pește și tropomiozina din crustacee) [8, 9]. Sensibilizarea la tropomiozina din acarieni, concomitent cu sensibilizarea la crustacee și moluște, poate fi încadrată în sindromul "acarieni-crustacee-moluște", probabil datorită similitudinii crescute a secvențelor de aminoacizi dintre tropomiozina diferitelor intervertebrate, caz în care sensibilizarea respiratorie se crede a fi cea primară [3, 4, 7, 10]. În cazul pacientului nostru, sensibilizarea a fost semnificativă doar pentru crustacee și moluște, fără sensibilizare la acarieni, dar cu o sensibilizare ușoară la fungi, care poate întreține simptomele respiratorii.

Valorile slgE cu extracte alergenică, în special ale componentelor moleculare, sunt utile pentru diagnos-

ticul AA, predicția dezvoltării toleranței, persistența AA și monitorizarea tratamentului [11]. Nivelul seric de sIgE a corelat cu reactivitatea clinică pentru a prezice alergია la pește [3, 4, 7], un nivel de diagnostic sIgE 20 kUA/l la cod poate prezice alergია la acest pește cu o acuratețe de 95% [2, 3]. Cu toate acestea, manifestări clinice au fost observate și la pacienți cu valori ale sIgE mult mai mici, prin urmare semnificația este îndoielnică, probabilitatea manifestărilor clinice nu trebuie subestimată, inclusiv a reacțiilor severe [2].

Valoarea normală a IgE totale la acest pacient amintește de valoarea de diagnostic scăzută a IgE totale, astfel că o valoare normală nu exclude etiologia alergică și nu poate fi utilizată ca test de screening [2, 3, 7, 11].

Pacientul este și consumator de icre de pește, vitelogenina fiind alergenul puternic din icrele de pește. Însă aceasta nu a fost determinată în cazul pacientului nostru, astfel că nu avem certitudinea lipsei sensibilizării. Deși cunoștințele privind alergია la icre sunt limitate, parvalbuminele nu sunt prezente în icrele de pește, astfel că reactivitatea încrucișată dintre pește și icre nu este demonstrată [3].

Diagnosticul diferențial cu alte cauze de tuse cronică (astm, tratament cu IECA, tabagism, boala de reflux, sinuzite, bronșita eozinofilică nonastmatică) trebuie realizat la pacienții cu tuse de lungă durată, indiferent de prezența altor comorbidități [12].

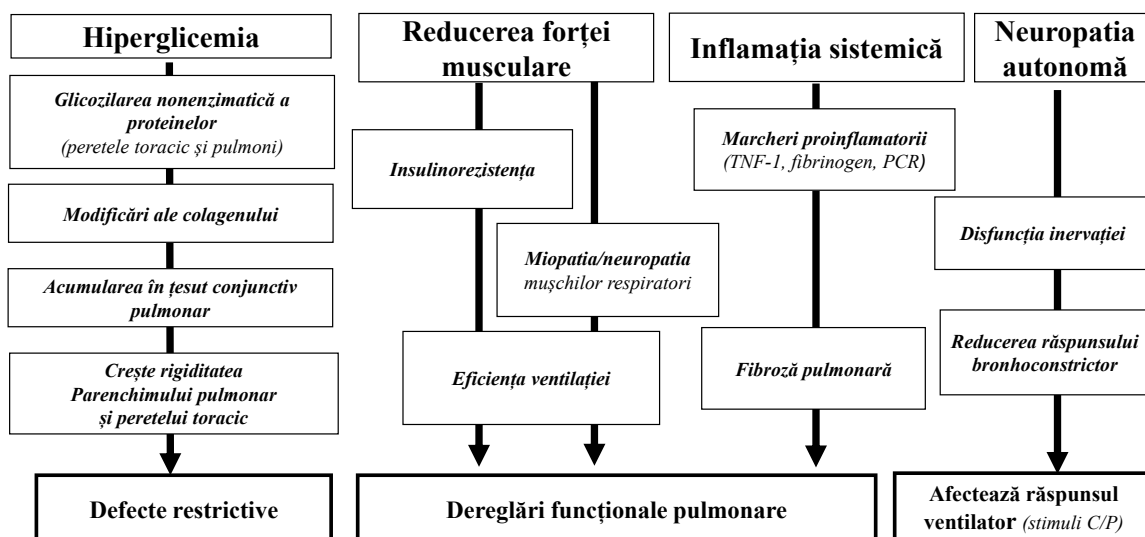
#### Algoritm de management al pacientului cu tuse cronică [12, 13]

1. Evaluare clinică primară	Verificarea semnelor de alertă Evaluarea factorilor de mediu și a celor profesionali (fumat, noxe profesionale) Consumul de medicamente (IECA)
2. Evaluarea și tratamentul celor mai frecvente cauze	Astmul bronșic și varianta tusivă de astm Bronșita eozinofilică nonastmatică Boala de reflux gastroesofagian Patologia căilor respiratorii superioare
3. Se va lua în considerare o altă cauză de tuse în cazul unui răspuns inadecvat la tratament.	Afecțiuni pulmonare nonastmatice Apnee obstructivă în somn Aritmii cardiace
4. Se va lua în considerație sindromul de tuse refractară.	

La pacientul nostru, astmul a fost exclus prin teste funcționale pulmonare normale, dar varianta tusivă a astmului cu sensibilizare la alergene rămâne pe lista de diagnostic. Expunerea de lungă durată la noxe profesionale de asemenea poate fi un trigger important pentru menținerea tusei la un pacient deja sensibilizat la alergene inhalatorii sau alimentare. Totodată, afec-

țarea pulmonară în diabetul zaharat este o posibilitate reală, plămânul fiind considerat un nou organ-țintă în diabet datorită rețelei capilare pulmonare importante [14, 15]. Afectarea pulmonară poate fi cauzată de pierderea rezervei microvasculare pulmonare, reducerea difuziunii gazelor, scăderea reculului elastic pulmonar și prin creșterea riscului de infecții [16].

#### Mecanismele afectării pulmonare în diabetul zaharat [15, 18-20]





Modificările histopatologice pulmonare întâlnite la pacienții cu DZ sunt: îngroșarea epiteliului alveolar, a laminei bazale a capilarelor; reducerea spațiului alveolar; fibroza; microangiopatia diabetică [17, 18]. Reducerea funcției pulmonare corelează invers cu durata, severitatea și gradul de compensare a diabetului [14, 18]. Dereglările microvasculare, neuropatia autonomă, insulinorezistența și inflamația au un rol esențial în afectarea pulmonară la diabetici [15, 19].

La pacientul prezentat nu au fost depistate disfuncții ventilatorii și nici perturbări ale difuziunii gazelor (volumele pulmonare și DLCO fiind normale), dar menținerea valorilor glicemice mari ar putea duce în timp la modificări morfologice la nivelul patului vascular pulmonar, cu instalarea defectului restrictiv și afectarea răspunsului ventilator. Riscul de infecții, inclusiv fungice, este crescut la pacientul cu DZ, astfel că o compensare proastă a diabetului este un factor de risc suplimentar pentru infecții respiratorii.

Evitarea expunerii la alergene este esențială la persoanele cu AA, în cazul pacientului prezentat alergenul fiind unul dintre cei majori, cu potențial important de severitate. Tratamentul cu antihistaminice, antileucotriene și corticosteroizi inhalatori administrat pe o perioadă de trei luni a remis simptomele, cu diminuarea semnificativă a sindromului de tuse.

## Concluzii

Evitarea expunerii la alergene este esențială în alergia alimentară, mai ales dacă alergenele incriminate au potențial de manifestări clinice severe. Manifestările respiratorii, deși rare în alergiile alimentare, sunt prezente la unii pacienți, deci se cere un diagnostic diferențial cu alte patologii pulmonare. Pneumopatia diabetică trebuie luată în considerație la pacienții cu diabet decompensat și manifestări respiratorii.

## Bibliografie

- Seo A.D., Lee J.Y., Yang S.I. Food allergic reactions in the community: a questionnaire survey of caregivers. In: *Allergy Asth. Res. Dis.*, 2017, nr. 5, pp. 27-33.
- Adkinson N.F., Busse W.W., and Bochner B.S. *Middleton's Allergy: Principles and Practice. Seventh Edition.* 2009, pp. 592; 1139-1168.
- Matricardi P.M. and Kleine-Tebbe J. *Molecular allergology user's guide.* Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2016. 382 p.
- Sharp M.F. and Lopata A.L. Fish allergy: in review. In: *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2014, nr. 46(3), pp. 258-271.
- Woods R.K., et al. International prevalences of reported food allergies and intolerances. Comparisons arising from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) 1991-1994. In: *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2001, nr. 55(4), pp. 298-304.
- Sicherer S.H., et al. Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. In: *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, nr. 114, pp. 159-165.
- Muraro A., et al. EAAI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. In: *Allergy*, 2014, nr. 69(8), pp. 1008-1025.
- Woo C.K. and Bahna S.L. Not all shellfish "allergy" is allergy! In: *Clin. Transl. Allergy*, 2016, nr. 117(5), pp. 458-461.
- Mourad A.A. and Bahna S.L. Fish-allergic patients may be able to eat fish. In: *Expert Rev. Clin. Immunol.*, 2015, nr. 11, pp. 419-430.
- Tsabouri S., et al. Fish and shellfish allergy in children: review of a persistent food allergy. In: *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2012, nr. 23(7), pp. 608-615.
- Akdis C.A. and Agache I. *Global Atlas of ALLERGY.* Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2014. 382 p.
- Irwin R.S., et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. In: *Chest*, 2006, nr. 129(S1), pp. 1-23.
- Perotin J.M., et al. Managing patients with chronic cough: challenges and solutions. In: *Ther. Clin. Risk Manag.*, 2018, nr. 14, pp. 1041-1051.
- Hsia C.C. and Raskin P. Lung involvement in diabetes: does it matter? In: *Diabetes Care*, 2008, nr. 31, pp. 828-829.
- Pitocco D., Fuso L., and Conte E.G. The Diabetic Lung – A New Target Organ? In: *The Review of diabetic studies*, 2012, nr. 9(1), pp. 23-35.
- Lecube A., et al. Pulmonary Function and Sleep Breathing: Two New Targets for Type 2 Diabetes Care. In: *Endocr. Rev.*, 2017, nr. 38(6), pp. 550-573.
- Roberts T.J., et al. Diagnosis and Significance of Pulmonary Microvascular Disease in Diabetes. In: *Diabetes Care*, 2018, nr. 41(4), pp. 854-861.
- Kaparianos A., Argyropoulou E., and Sampsonas F. Pulmonary complications in diabetes mellitus. In: *Chronic Respiratory Disease*, 2008, nr. 5, pp. 101-108.
- Ofulue A.F. and Thurlbeck W.M. Experimental diabetes and the lung. II. In vivo connective tissue metabolism. In: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, nr. 138(2), pp. 284-289.
- Cavan D.A., Parkes A., O'Donnell M.J. Lung function and diabetes. In: *Res. Med.*, 1991, nr. 85(3), pp. 257-258.

## Victoria Brocovschi,

Departamentul Medicină Internă,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 079639720,

e-mail: victoria.brocovschii@usmf.md

CZU: 615.252.349.7:616.1

## EFECTELE CARDIOVASCULARE ALE CANAGLIFLOZINEI ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 2

**Irina CABAC-POGOREVICI,**

**Inessa COJUHARI, Valeriu REVENCO,**

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

*Nicolae Testemițanu*

## Rezumat

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 suferă de morbiditate și mortalitate substanțială din cauza bolilor cardiovasculare și renale. Terapiile curente și modificările în stilul de viață nu sunt suficiente pentru prevenirea afecțiunilor cardiovasculare primare, precum și pentru cele secundare. Canagliflozina este

un inhibitor al receptorului cotransportor de sodiu-glucoză, aprobat pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2. Acest articol de sinteză analizează eficacitatea canagliflozinei în cazul afecțiunilor cardiovasculare și renale. În timpul folosirii canagliflozinei a fost evidențiată o reducere a unor indicatori de risc cardiac și renal, cum ar fi tensiunea arterială, greutatea corporală și albuminuria. Studiul de amploare CANVAS a arătat că canagliflozina a redus riscul cardiovascular de deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic nonfatal sau accident vascular cerebral nonfatal. Programul CANVAS a arătat de asemenea un posibil beneficiu al canagliflozinei pe un compozit renal, în cazul pacienților cu reducerea estimată de 40% a ratei de filtrare glomerulară, cu necesitatea terapiei de substituție renală sau moartea cauzată de probleme renale. Rezultatele studiului CREDENCE au evaluat în continuare siguranța și beneficiile renale potențiale ale canagliflozinei la pacienții cu nefropatie diabetică stabilă. În general, canagliflozina este un medicament antidiabetic eficient, cu beneficii renale, cardiovasculare și cu un profil de siguranță general bine tolerat.

**Cuvinte-cheie:** canagliflozină, CANVAS, CREDENCE, cardiovascular, renal, diabet zaharat de tip 2

### Summary

#### **The cardiovascular effects of canagliflozin in type 2 diabetes**

Patients with type 2 diabetes suffer from high morbidity and mortality due to cardiovascular and renal disease. Current therapies and lifestyle interventions are not sufficient, with relative and absolute increased risks observed for both primary and secondary cardiovascular events. This article reviews the efficacy of canagliflozin in cardiovascular and renal events. Canagliflozin is a sodium-co-transporter glucose receptor-inhibitor approved for the treatment of type 2 diabetes. During the administration of canagliflozin an improvement of some cardiac and renal risk indicators has been reported, such as blood pressure, body weight and albuminuria. The large-scale study CANVAS showed that canagliflozin reduces cardiovascular risk consisting of cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction or non-fatal stroke. The CANVAS program has also shown a possible benefit of canagliflozin on a kidney composite in patients with sustained of 40% reduction in the estimated glomerular filtration rate, the need for renal replacement therapy, or death due to renal causes. Thus, the results of the CREDENCE trial further evaluated the safety and potential renal benefits of canagliflozin in patients with established diabetic nephropathy. Generally, canagliflozin is an effective antidiabetic medicine with renal cardiovascular benefits and a well-tolerated overall safety profile.

**Keywords:** canagliflozin, CANVAS, CREDENCE, cardiovascular, renal, type 2 diabetes

### Резюме

#### **Сердечно-сосудистые эффекты канаглифлозина при сахарном диабете второго типа**

Пациенты, болеющие сахарным диабетом второго типа, страдают от высокой заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Текущие методы лечения или изменение образа жизни

недостаточны для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Канаглифлозин является ингибитором натри-глюкозного котранспортера, одобренным для лечения сахарного диабета второго типа. В данной статье рассматривается эффективность канаглифлозина при сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях. На протяжении исследований наблюдалось улучшение некоторых показателей сердечных и почечных биомаркеров, таких как артериальное давление, масса тела и альбуминурия. Масштабное исследование CANVAS показало, что канаглифлозин снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний, таких как сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда или нефатальный инсульт. Программа CANVAS также показала возможную пользу от применения канаглифлозина на почечном композите у пациентов с устойчивым снижением скорости клубочковой фильтрации на 40% или у пациентов с необходимостью замены функции почек. Результаты исследования CREDENCE дополнительно оценили безопасность и потенциальную почечную пользу канаглифлозина у пациентов с установленной диабетической нефропатией. Как правило, канаглифлозин является эффективным антидиабетическим лекарственным средством с ренально-сердечно-сосудистыми преимуществами, имеющим высокую степень переносимости

**Ключевые слова:** канаглифлозин, CREDENCE, CANVAS, сердечно-сосудистые заболевания, почечная недостаточность, сахарный диабет второго типа

### Introducere

Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 suferă de morbiditate și mortalitate substanțială din cauza bolilor cardiovasculare și renale. Terapiile curente și intervențiile în stilul de viață nu sunt suficiente, apărând riscuri mari, relative sau absolute, atât pentru afecțiunile cardiovasculare primare, cât și pentru afecțiunile secundare. Până în anul 2030, se estimează că circa 440 milioane de persoane vor fi afectate de diabet. În prezent, 90% din populație este diagnosticată cu diabet zaharat de tip 2, care se asociază cu o rată mai mare de morbiditate, având în vedere că riscul de apariție a bolilor cardiovasculare este de două ori mai mare la diabetici [6]. Deși cele mai mari beneficii absolute pentru pacienți individuali sunt obținute printre cei cu boală stabilă (prevenirea secundară), numărul mare de persoane cu diabet zaharat fără boli cardiovasculare (prevenție primară) fac efectele terapiilor aplicate afecțiunilor cardiovasculare o prioritate suplimentară [4].

Canagliflozina este utilizată în tratamentul diabetului zaharat de tip 2; ea face parte din clasa inhibitorilor de cotransportori 2 de sodiu-glucoză (sodium-glucose co-transporter-2 – SGLT2). Aceasta acționează prin blocarea proteinei SGLT2 din rinichi,

care, în cursul filtrării sângelui în rinichi, reabsoarbe în sânge glucoza din urină. Prin blocarea acestei acțiuni se produce eliminarea prin urină a unei cantități mai mari de glucoză, reducând astfel nivelul acesteia în sânge [1].

**Scopul** urmărit a fost studierea eficacității utilizării clasei inhibitorilor de cotransportori 2 de sodiu-glucoză la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în special a efectului asupra complicațiilor cardiovasculare și renale majore, inclusiv decesul, atât de cauză cardiovasculară, cât și de cauză renală.

### Materiale și metode

Au fost cercetate datele publicate în studiul de evaluare cardiovasculară a canagliflozinei (CANVAS) și studiul dublu orb CREDENCE. Studiul CANVAS a inclus 10.142 participanți și a fost conceput pentru a evalua siguranța cardiovasculară și eficacitatea canagliflozinei la pacienți cu diabet zaharat. În același timp, studiul randomizat CANVAS a fost efectuat pe pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală renală cronică, cărora li s-a administrat canagliflozină în doză de 100 mg zilnic sau placebo [3]. Toți pacienții au avut o rată de filtrare glomerulară estimată de la 30 până la <90 ml pe minut și albuminurie (raportul albuminei [mg] la creatinină [g] >300-5000), fiind obligatoriu tratați cu blocanți ai sistemului renină-angiotensină.

### Rezultate obținute

Studiul de evaluare cardiovasculară a canagliflozinei (CANVAS) 8 a fost inițiat în decembrie 2009, înainte de aprobarea canagliflozinei de Administrația Medicamentelor și Alimentelor din SUA (Food and Drug Administration – FDA). Programul CANVAS a inclus pacienți din 30 de țări, fiind compus din două trialuri și conceput pentru a determina echilibrul dintre orice beneficii potențiale ale medicamentului și riscurile asociate acestuia, precum infecția genitourinară, cetoacidoza diabetică și fracturile [2]. În baza studiilor efectuate anterior, nu s-a observat o reducere semnificativă a riscului de mortalitate cardiovasculară și a infarcturilor nonfatale, în comparație cu alți agenți ai canagliflozinei [5]. Cu toate acestea, nu au fost disponibile cercetări comparative mari, randomizate controlate, până la publicarea rezultatelor studiului CANVAS. Aceste rezultate au fost încurajatoare: pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boli cardiovasculare sau cu risc înalt de afecțiuni cardiovasculare, care au fost tratați cu canagliflozină, au avut rate semnificativ mai mici de afecțiuni cardiovasculare primare decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo. În cazul evenimentelor majore (deces cauzat de boala cardiovasculară,

infarct miocardic nonfatal sau accident cerebrovascular nonfatal), acesta a avut o incidență de 26,9 în cazul administrării placebo și de 31,5 în cazul canagliflozinei, cu o periodicitate de 1000 pacienți-ani (rata de risc 0,86; 95% CI, 0,75-0,97;  $P < 0,001$  pentru noninferioritate;  $P = 0,02$  pentru superioritate) [7]. De asemenea, rezultatele au arătat că pacienții tratați cu canagliflozină au avut un risc mai mic de spitalizare din cauza insuficienței cardiace decât cei cărora li s-a administrat placebo [8].

Rezultatele pe termen lung pentru canagliflozină din studiul CANVAS au arătat un beneficiu semnificativ al utilizării substanței la pacienții cu patologii cardiovasculare. Studiul cuprinde un număr mare de cercetări combinate, cu o durată lungă, design randomizat, amplasare a participanților și standard înalt la care s-au desfășurat cercetările [10]. Acestea pot reprezenta un instrument terapeutic suplimentar semnificativ în prevenirea și managementul clinic al morbidității și al mortalității cardiovasculare.

Rezultatele unui alt studiu, CREDENCE, au fost prezentate recent în Melbourne, Australia, în cadrul Congresului Internațional de Nefrologie, fiind publicate simultan în *New England Journal of Medicine*. Este de remarcat că CREDENCE a repartizat aleatoriu participanților canagliflozina sau placebo în combinație cu administrarea blocanților de renină și angiotensină (fiind un criteriu obligatoriu de includere), observându-se o reducere uimitoare de 30% a riscului relativ în stadiul final al bolii cronice renale și în decesul de cauză renală sau cardiovasculară [9]. Pe lângă beneficiile renale statistice semnificative, au fost obținute și efecte clinice importante în cazul infarctului miocardic nonfatal și al decesului de cauză cardiovasculară, cu o reducere semnificativă a lor [3].

### Discuții

Ce este nou în perspectivele clinice? Canagliflozina reduce afecțiunile cardiovasculare și cele renale la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Nu au fost găsite date statistice privind eterogenitatea influenței canagliflozinei asupra rezultatelor cardiovasculare și renale la participanții cu afecțiuni cardiovasculare anterioare (prevenție secundară) și la cei fără acestea, dar cu risc crescut (prevenția primară), deși capacitatea de a detecta diferențele a fost limitată. Amputațiile de membre inferioare au fost mai puțin frecvente, însă au crescut în cazul administrării canagliflozinei, fără dovezi statistice de eterogenitate între cohortele de prevenție secundară și prevenție primară.

Care este aplicabilitatea clinică? Pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au un risc înalt de dezvoltare a

complicațiilor cardiovasculare și renale. Canagliflozina trebuie luată în considerare în cazul tratamentului diabetului zaharat la acești pacienți, astfel obținând reducerea complicațiilor respective. Sunt necesare studii suplimentare ale efectului canagliflozinei la bolnavii cu diabet zaharat de tip 2 fără afecțiuni cardiace prealabile, pentru a defini mai bine beneficiile preparatului în reducerea decesului de cauză cardiovasculară, infarct miocardic sau accident vascular cerebral. Preparatul trebuie utilizat cu atenție deosebită la pacienții cu risc de amputare [4].

### Concluzii

Canagliflozina se consideră o terapie eficientă pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2. Studiul de amploare CREDENCE a demonstrat reduceri importante a deceselor de cauză cardiovasculară, infarct miocardic nonfatal și accident vascular cerebral nonfatal. Au existat de asemenea reduceri semnificative, dar statistic nominale, în spitalizarea pentru insuficiență cardiacă și afecțiuni renale.

Studiul CANVAS constituie încă un rezultat pozitiv, în cadrul acestuia comparându-se efectele canagliflozinei și cele înregistrate în cazul administrării de placebo (de produs inactiv) versus tratamentul-standard la pacienții cu diabet zaharat care au un risc ridicat de apariție a problemelor cardiace. Astfel, se schimbă paradigma liniilor principale din practica clinică spre obiectivul principal de reducere a complicațiilor diabetului zaharat mai degrabă decât să se concentreze doar pe o abordare a glucozei ca țintă.

### Bibliografie

- Cherney D.Z. et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. In: *Circulation*, 2014; nr. 129, pp. 587-597.
- Inzucchi S.E. et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. In: *Diabetes care*, 2017; nr. 41, pp. 356-363.
- Jardine M.J. et al. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. In: *Am. J. Nephrol.*, 2017; nr. 46, pp. 462-472.
- Kenneth W. et al. Canagliflozin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Events. In: *Circulation*, 2018; nr. 137, pp. 323-334.
- Matsutani D. et al. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. In: *Cardiovasc. Diabetol.*, 2018, nr. 17, p. 73.
- Neal B. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. In: *N. Engl. J. Med.*, 2017; nr. 377, pp. 644-657.
- Paterno E. et al. Cardiovascular outcomes associated with canagliflozin versus other non-gliflozin antidiabetic drugs: population-based cohort study. In: *BMJ*, 2018; nr. 360, p. 119.
- Perkovic V. et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. In: *N. Engl. Journal Med.*, 2019.
- Schernthaner G. et al. SGLT2 inhibitors in T2D and associated comorbidities – differentiating within the class. In: *BMC Endocrine Disorders*, 2019, nr. 19, p. 64.
- Syed Raza Shah et al. Canagliflozin and Cardiovascular disease – results of the CANVAS trial. In: *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 2018, vol. 8, nr. 5, pp. 267-268.

**Inessa Cojuhari,**

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 068910443,

e-mail: cojuhari.inessa@gmail.com

CZU: 616.379-008.64-08

## PARTICULARITĂȚI ALE MANAGEMENTULUI TERAPEUTIC AL DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 2 LA PACIENȚII SPITALIZAȚI

**Valentina CASIAN<sup>2</sup>, Aristia ȘEREMET<sup>1,2</sup>,  
Zinaida ALEXA<sup>1,2</sup>, Dumitru HAREA<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga,

<sup>2</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

*Controlul glicemic adecvat și menținerea acestuia pe o perioadă îndelungată sunt absolut necesare persoanelor cu diabet zaharat (DZ) de tip 2, pentru a preveni dezvoltarea sau progresarea complicațiilor cronice, în special a patologiei cardiovasculare. Medicul-practician trebuie să fie familiarizat cu diferite scheme de tratament existente și trebuie să fie capabil să selecteze cea mai eficientă, sigură și bine tolerată combinație de medicamente. Scopul studiului a fost de a analiza schemele de tratament al persoanelor cu diabet zaharat de tip 2, spitalizați în secția de endocrinologie a IMSP SCR "Timofei Moșneaga" pe parcursul anului 2018. Au fost analizate fișele de observație a 1423 de persoane cu DZ tip 2, cu selectarea datelor privind schemele de tratament aplicate la domiciliu, după care și cele ce au fost recomandate la externare, precum și valorile HbA1c. Circa o treime (31%) din persoanele spitalizate la momentul internării foloseau antidiabetice orale, iar 63% – tratament cu insulină. Din cauza valorilor de HbA1c majorate, a fost intensificat tratamentul hipoglicemiant, astfel încât, la momentul externării, antidiabetice orale luau doar 18% din pacienți, iar tratament cu insulină – circa 78%. Așadar, controlul glicemic precar observat la 75% din pacienți ne vorbește despre existența unor probleme, precum educația insuficientă a pacienților, cunoștințe insuficiente ale medicilor-practicieni sau inerția clinică, ce ține de momentele de*

intensificare sau de escaladare a tratamentului hipoglicemiant, precum și de lipsa grupelor noi de preparate ce posedă un șir de beneficii, în special cardiovasculare.

**Cuvinte-cheie:** diabet zaharat, intensificare, antidiabetice, insulină

### Summary

#### Features of therapeutic management in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus

Good glycemic control and its persistence over a long period of time are absolutely necessary for people with type 2 diabetes, in order to prevent the development or progression of chronic complications, especially cardiovascular pathology. The practicing physician must be familiar with the various existing treatment regimens and must be able to select the most effective, safe and well tolerated combination of drugs. The aim of the study was to analyze the treatment regimens of people with type 2 diabetes hospitalized in the endocrinology ward of the SCR IMSP "Timofei Mosneaga" during 2018. The medical files of 1423 persons with type 2 diabetes were analyzed, including data regarding the treatment scheme used at home and the one that was recommended at discharge, as well as the HbA1c values. About one third of the patients at the time of hospitalization were receiving oral antidiabetics and 63% were receiving insulin treatment. Due to the increased values of HbA1c, the antidiabetic regimen was intensified so that at the time of discharge only 18% were administering oral antidiabetic drugs and about 78% were treated with insulin. Therefore, the poor glycemic control observed in 75% of patients, points to existing problems such as insufficient education of patients, superficial knowledge of medical practitioners or the clinical inertia regarding moments of intensification or escalation of the hypoglycemic treatment, as well as the unavailability of newer drug groups: especially ones that have cardiovascular benefits.

**Keywords:** diabetes, intensification, antidiabetics, insulin

### Резюме

#### Особенности терапевтического ведения у госпитализированных больных сахарным диабетом 2 типа

Достижение и поддержание хорошего контроля над уровнем гликемии являются важнейшими факторами для пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, служащим для профилактики развития и прогрессирования хронических осложнений, в особенности сердечно-сосудистых осложнений. Практикующий врач должен быть хорошо ознакомлен с существующими схемами лечения, а также должен уметь выбирать для каждого пациента в отдельности самые эффективные из них. Цель исследования заключалась в изучении методов лечения у пациентов с СД 2 типа, госпитализированных в отделение эндокринологии ПМСУ РКБ «Т. Мошняга» за период 2018 года. В ходе исследования были проанализированы 1423 истории болезни пациентов с СД 2 типа, а именно: схемы лечения на дому перед поступлением и рекомендации по поводу лечения после выписки, а также значения

HbA1c. Было обнаружено, что около трети пациентов (31%) к моменту поступления в стационар получали лечение пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), а 63% – инсулином. По причине высокого уровня HbA1c лечение было интенсифицировано таким образом, что к моменту выписки доля ПССП составляла всего 18%, а инсулинотерапии – 78%. Учитывая тот факт, что степень компенсации (HbA1c) к моменту поступления не была достигнута в 75% случаев, можно сделать вывод о недостаточности обучения пациентов, недостаточно глубоком знании практикующих врачей, или клинической инерции относительно своевременной коррекции лечения, а также отсутствия препаратов, расширяющих преимущества в лечении, в том числе сопутствующих кардиологических патологий.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сахароснижающие препараты, инсулин

### Introducere

Diabetul zaharat (DZ) reprezintă o problemă importantă de sănătate publică la nivel mondial, cu o prevalență în creștere pe parcursul ultimelor decenii. Hiperglicemia cronică conduce la instalarea complicațiilor invalidizante și crește riscul cardiovascular. Mortalitatea globală datorată complicațiilor diabetului zaharat ajunge la 3,4 milioane de oameni, iar OMS preconizează că acest număr se va dubla până în anul 2030 [14].

Tratamentul diabetului zaharat are drept scop obținerea unui control metabolic satisfăcător, care ar preveni apariția complicațiilor cronice, ar reduce riscul cardiovascular și ar ameliora calitatea vieții pacienților cu diabet. Una dintre prioritățile tratamentului DZ este individualizarea terapiei hipoglicemiantă în funcție de vârstă, comorbidități asociate și alți factori, echilibrând astfel riscurile și beneficiile medicației hipoglicemiantă.

Astfel, începând cu anul 2006, Asociația Americană de Diabet (ADA) și Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului (EASD) publică Declarația de consens privind abordarea terapeutică în hiperglicemia din diabetul zaharat de tip 2. Recomandările ce țin de tratamentul DZ tip 2 sunt stipulate în mai multe ghiduri internaționale și naționale (Protocolul clinic național *Diabetul zaharat necomplicat*) [1, 13, 15].

Elementele esențiale ale acestei strategii sunt: intervenția terapeutică chiar din momentul diagnosticării cu: metformină combinată cu măsuri de modificare a stilului de viață, intensificarea continuă a terapiei prin adăugarea altor agenți farmacologici (inclusiv inițierea timpurie a insulinoterapiei) ca modalitate de obținere și menținere a nivelurilor recomandate pentru controlul glicemic. Principalele clase terapeutice utilizate în tratamentul diabetului zaharat de tip 2 sunt: biguanidele, sulfonilureicele, glinidele, inhibitorii de alfa-glucozidază, agoniștii

PPAR $\gamma$  gama, inhibitorii dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), analogii de glucagon-like peptid 1, insulina. Farmacoterapia controlului glicemic pe baza consensului ADA/EASD aplică principiul fundamental, conform căruia diabetul zaharat este o boală progresivă și deci farmacoterapia va fi și ea progresivă, raportată permanent la realizarea/nerealizarea controlului glicemic [13].

Indicarea corectă și oportună a remediilor medicamentoase hipoglicemiente, titrarea dozelor acestora, precum și intensificarea terapiei sunt componentele de bază ale succesului în tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

Pentru a elucida corectitudinea tratamentului, dar și pentru a evidenția problemele apărute, a fost realizat prezentul studiu, ce a urmărit **scopul** de a analiza particularitățile de tratament al persoanelor spitalizate în IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga, secția de endocrinologie, pe parcursul anului 2018.

### Material și metode

În studiu au fost incluse 1423 de persoane cu diabet zaharat de tip 2, spitalizate în secția de endocrinologie a IMSP SCR Timofei Moșneaga pe parcursul anului 2018, acestea constituind 68,2% din totalitatea pacienților internați.

### Rezultate obținute

Lotul de studiu a inclus 1423 de persoane cu DZ tip 2, dintre care 796 (55,9%) femei și 627 (44,1%) bărbați. Repartizarea după grupe de vârstă a acestor persoane a arătat că circa 2,7% erau cu vârsta de până la 40 de ani, 10,9% dintre pacienți aveau vârsta cuprinsă între 41 și 50 de ani, 44,9% aveau vârsta între 51 și 60 de ani, iar 41,5% – peste 61 de ani.

Analiza fișelor de observație ale persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 a arătat că în 75,64% cazuri persoanele spitalizate prezentau exces ponderal și doar în 24,36% cazuri au fost normoponderale, având un IMC sub 25kg/m<sup>2</sup>. În grupul persoanelor cu exces ponderal, doar în 27,96% cazuri IMC a fost între 25,1 și 29,9 kg/m<sup>2</sup>, categoria supraponderalilor. Obezitate de gradul I a fost înregistrată la 27,81% pacienți, 11,95% aveau obezitate de gradul II, iar obezitate de gradul III a fost prezentă la 7,92% dintre pacienții cu DZ tip 2.

Pentru a determina care este controlul glicemic al diabetului zaharat la persoanele spitalizate, a fost efectuată dozarea HbA1c, care a demonstrat că doar la 11,59% pacienți putem presupune un control adecvat al maladiei, dacă considerăm drept țintă a tratamentului valoarea HbA1c mai mică de 7%. Luând în considerație faptul că persoanele cu diabet za-

harat de tip 2 în majoritate sunt cu vârsta peste 50 de ani și cu multiple comorbidități, de asemenea putem considera drept control relativ satisfăcător o valoare a HbA1c cuprinsă între 7% și 8%, valori apreciate la 13,07% din pacienți. O constatare îngrijorătoare este faptul că circa 75,33% din persoanele cu DZ tip 2 sunt în afara limitelor unui control glicemic bun, aceștia având valorile HbA1c peste 8% și necesitând o intensificare a terapiei hipoglicemiente.

A fost efectuată analiza schemelor de tratament hipoglicemiant al tuturor persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 atât la momentul spitalizării, cât și la externare (v. tabelul).

*Scheme de tratament aplicate persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 la momentul internării și la externarea din staționar*

Scheme de tratament aplicate	Internare	Externare
Metformină monoterapie	15,88%	8,29%
Metformină + sulfanilureice	14,75%	9,97%
Insulină bazală + metformină	22,34%	35,27%
Insulină bazală	12,29%	4,98%
Insulină bazală/bolus + metformină	4,49%	14,19%
Insulină bazală/bolus	20,52%	19,32%
Insulină bifazică + metformină	1,19%	2,60%
Insulină bifazică	2,03%	1,54%
Alt tratament	1,89%	3,84%
Fără tratament	4,62%	0%

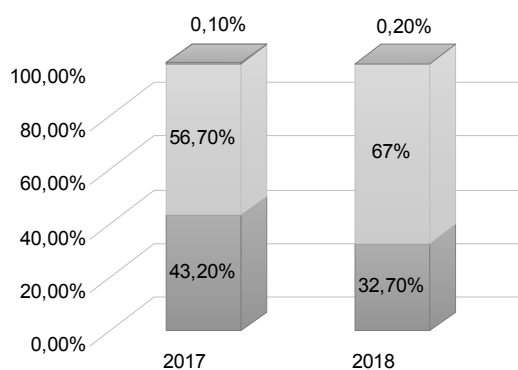
Analizând datele prezentate în tabelul, putem observa că toate schemele de tratament au suferit modificări procentuale la momentul externării datorită intensificării conduitei terapeutice a pacienților cu diabet zaharat.

Dacă este să urmărim recomandările de tratament al DZ tip 2, în cazul absenței contraindicațiilor, este necesar de început terapia hipoglicemiantă cu metformină asociată cu modificări ale stilului de viață. Observăm că preparatul a fost administrat în 60,54% cazuri sub formă de monoterapie sau în asociere cu alte remedii. Luând în considerație faptul că majoritatea persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 au fost cu exces ponderal, este explicabil faptul că la externare numărul celor care folosesc metformina, în diferite scheme, a crescut până la 74,16%.

Din 867 de pacienți care luau metformină la momentul spitalizării, doar 581 (67%) aveau doza maximă recomandată de 2000 mg/zi, iar în 32,7% cazuri, doza era mai mică (de la 500 la 1700 mg), 0,2% au fost cu doze mai mari de 2000 mg/zi. În urma corecțiilor efectuate în tratamentul persoanelor cu diabet zaharat de tip 2, la externare se observă o tendință de majorare a numărului celor care folosesc doza maximă, constituind 917 persoane, ceea ce

reprezintă 87,41% cazuri, și doar în 12% cazuri doza zilnică era mai mică de 2000 mg.

Analiza comparativă a schemelor de tratament utilizate în 2017 și în 2018 în secția de endocrinologie a IMSP SCR *Timofei Moșneaga* (v. *diagrama*) determină o tendință pozitivă de utilizare corectă a metforminei, adică prescrierea dozelor maxime de preparat, de la 56% cazuri în 2017 până la 67% în 2018. Acest fenomen poate fi atribuit și colaborării mai intense între medicii de familie și endocrinologi, precum și instruirilor efectuate în teritorii privind utilizarea protocoalelor standardizate de management al diabetului zaharat de tip 2 pentru medicii de familie.



#### Repartizarea pacienților în funcție de dozele zilnice de metformină utilizate

În continuare a fost efectuată și analiza schemelor de tratament ce utilizează și alte grupe de hipoglicemiante noninsulinice. Astfel, s-a constatat că sulfanilureicele erau folosite la momentul internării de doar 236 de persoane, numărul acestora fiind în reducere de până la 100 persoane la momentul externării, fapt determinat fie de epuizarea funcției secretorii a pancreasului, fie de necesitatea intensificării terapiei cu adăugarea insulinei, sau de patologii cardiovasculare existente pentru evitarea hipoglicemiilor posibile.

Din grupele noi de preparate, s-a evidențiat tendința de administrare a inhibitorilor DPP4 la doar 0,02% dintre pacienți.

Majoritatea (62%) persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 erau tratate cu diferite scheme de insulinoterapie. Pe durata internării în secția de endocrinologie, tratamentul a fost corijat, cu selectarea regimului de insulină și a dozelor acesteia, astfel, la externare, numărul pacienților tratați cu insulină a depășit 77% cazuri. De asemenea, în dinamică, pe parcursul spitalizării, numărul pacienților tratați cu insulină bazală și metformină s-a majorat de la 318 (22,34%) la 502 (35,27%), iar al celor care foloseau regimul bazal-bolus și metformină a crescut de la 64 (4,49%) la 202 (14,19%). Aceste modificări de tratament au fost impuse de necesitatea intensificării terapiei hipoglicemiante.

#### Discuții

Diabetul este o boală cronică complexă, care necesită îngrijiri medicale continue. Luând în considerație insulinorezistența drept factor major de instalare a hiperglicemiei la persoanele cu DZ tip 2, metformina rămâne în continuare preparatul de primă linie în lipsa contraindicațiilor [7]. În pofida acestui fapt, aproximativ 40% din pacienții care s-au prezentat la internare nu luau acest preparat.

Conform Salber și coaut., există trei scenarii generale în care metformina nu ar fi o alegere terapeutică optimă pentru pacienții cu diabet zaharat: 1) există o contraindicație pentru utilizarea metforminei; 2) comportamentul sau preferințele pacientului pot juca un rol în selecția unui agent de alternativă; 3) specialistul care indică terapia hipoglicemiantă poate avea o preferință personală, bazată pe experiență sau pe alți factori [10].

Prezența contraindicațiilor pentru administrarea metforminei pare a fi, la prima vedere, motivul de bază de renunțare la tratamentul cu metformină. Analizând datele obținute în studiu și luând în considerație faptul că pacienții cu DZ internați în secția de endocrinologie aveau unele complicații ale diabetului care sunt și contraindicații pentru terapia cu metformină, cum ar fi rata filtrării glomerulare sub 45 ml/min, sau prezentau alte contraindicații (hepatite virale sau toxice cu sindrom citolitic), totuși s-a observat o tendință de creștere a numărului de pacienți care au primit recomandări de folosire a metforminei la domiciliu.

Studiul realizat a demonstrat că peste 75% din persoanele cu DZ tip 2 internate nu mențin glicemia în limitele țintelor terapeutice recomandate, aceasta fiind, de fapt, indicația de bază pentru spitalizare în secția specializată. Decompensarea diabetului zaharat este determinată în continuare de un complex de factori dependenți atât de persoana cu diabet, cât și de personalul medical implicat în managementul acestei maladii. Una din cauze este lipsa de aderență și de complianță a diabeticului la tratamentul recomandat, indiferent de calea de utilizare – per os sau injectabilă. Tratamentul cu antidiabetice orale este de multe ori interpretat de pacient drept episodic, fiind urmat temporar sau la agravarea stării bolnavului, sau tratamentul este abandonat din cauza efectelor adverse reale (cum ar fi cele gastrointestinale în cazul metforminei) sau presupuse (cum ar fi influența metforminei asupra funcției hepatice). La persoanele cu DZ tip 2 tratate cu insulină se constată: lipsa complianței referitor la regimul de mese și de injectare a insulinei, opoziția la multiple injectări, frica de hipoglicemie, frica de ace și de durere, lipsa de informare și de instruire

referitor la acțiunea insulinelor și la tehnica corectă de folosire, lipsa posibilității de autocontrol glicemic, accesul limitat la servicii medicale.

Personalul medical implicat în conduita pacientului cu diabet zaharat de asemenea poate întâlni bariere în intensificarea tratamentului și compensarea glicemiilor la unii pacienți, cum ar fi: lipsa de timp pentru instruirea persoanei cu diabet, lipsa cunoștințelor necesare, variațiile existente în recomandările din ghiduri, precum și tacticile bazate pe experiența personală, care nu sunt întâlnite în ghiduri sau în literatura de specialitate [5, 7].

Sulfonilureicele au fost utilizate pe scară largă pentru tratamentul diabetului de tip 2 de aproape 50 de ani, dar continuă să fie folosite și în vremurile noastre. Derivații de sulfoniluree sunt preparate ce acționează direct asupra celulelor  $\beta$ . Acest fapt duce la disfuncția progresivă și scăderea secreției de insulină. Astfel, în pofida unui control glicemic mai bun pe termen scurt, diabetul ar putea avea o evoluție mai negativă de durată. Rezultatul clinic al acestui fenomen este cunoscut sub numele de „insuficiență secundară” și reprezintă soarta inevitabilă a tuturor agenților hipoglicemianți orali, cu efect secretagog. De fapt, pacienții cu doze anterioare mai mari și tratament îndelungat cu sulfoniluree prezintă un răspuns mai rău la insulină după schimbarea terapiei, iar doza de sulfonilureice este asociată cu un răspuns inadecvat la analogii de insulină la pacienții cu fenomen de „insuficiență secundară” [8].

Frecvența hipoglicemiilor asociate administrării sulfonilureicelor la vârstnici este variabilă și subestimată deseori (de obicei, sunt luate în considerare doar hipoglicemiile severe). Chiar dacă acest risc este mai mic cu noile sulfonilureice (glipizidă, glimepiridă) [12], aceste episoade sunt destul de periculoase la vârstnici, fapt care poate limita utilizarea acestor preparate. De fapt, la acești pacienți, eșecul autonom, secundar îmbătrânirii și duratei mai lungi a diabetului, este responsabil pentru hipoglicemii asimptomatice și oculte, pe când dificultățile de comunicare pot complica managementul acestuia.

Conceptul de „vârstnici fragili”, în care ținta de hemoglobină glicată (HbA1c) a fost crescută până la 8,5%, permite urmărirea strategiilor terapeutice mai puțin agresive și nu justifică utilizarea medicamentelor ce prezintă un risc de hipoglicemie prelungită. Astfel, bătrânețea (>75 de ani), insuficiența renală și boala hepatică sunt condiții în care sulfonilureicele nu trebuie utilizate ca terapie de primă linie, ci ca agenți de a doua sau a treia linie în diabetul zaharat de tip 2. Creșterea în greutate este o componentă aproape constantă a tratamentului cu sulfonilureice, chiar dacă este prezentă într-un grad mai mic decât cel înregistrat în tratamentul cu insulină [2]. Acest

lucru constituie, cu siguranță, un efect advers nedorit și chiar periculos, în special în ceea ce privește o boală cronică cum este DZ, unde controlul greutății corporale reprezintă, poate, ținta principală a terapiei. De asemenea, unele studii sugerează că sulfonilureicele pot afecta funcția cardiacă și pot fi asociate cu un prognostic mai rău după infarctul miocardic [4, 9].

În pofida numărului mare de agenți antidiabetici disponibili în prezent în practica clinică, sulfonilureicele sunt încă utilizate frecvent în Republica Moldova, acest lucru datorându-se costurilor lor mai mici, posibilității de monodozare și prezenței unei combinații cu metformină în aceeași tabletă. Același factor economico-financiar este un obstacol în răspândirea pe larg a antidiabeticelor orale de generații mai noi, cum ar fi inhibitorii DPP4, care, conform studiului efectuat, sunt utilizate de doar 0,02% din persoanele cu DZ spitalizate în secția de endocrinologie.

În 2017 a fost actualizat Protocolul clinic național *Diabetul zaharat necomplicat*, ce reglementează managementul persoanelor cu DZ tip 2 la nivel de asistență medicală primară și de asistență spitalicească. Algoritmii de tratament al DZ se bazează pe nivelul HbA1c, comparativ cu ținta controlului glicemic individualizat pentru fiecare diabetic. Obiectivul terapeutic pentru majoritatea persoanelor cu DZ tip 2 este HbA1c = 7,0–7,5%, fiind necesară o individualizare a țintei terapeutice în funcție de vârstă, riscul de hipoglicemie, comorbidități, preferințele persoanei cu diabet, durata maladiei și costuri. În cazul controlului insuficient al diabetului cu metformină, tratamentul se va intensifica prin dubla terapie, apoi prin tripla terapie sau insulinoterapie, după caz [3, 11]. O valoare a HbA1c cu 2,0% mai mare față de valoarea-țintă reprezintă o indicație pentru inițierea tratamentului cu insulină [15].

În practică totuși nu se aplică prompt intensificarea tratamentului diabetului zaharat, consecința fiind controlul inadecvat al maladiei timp îndelungat. Astfel, cu toate că s-au respectat recomandările ghidurilor de specialitate și a fost inițiat tratamentul cu insulină, în 60% cazuri persoanele diabetice internate în secția de endocrinologie au fost decompensate, iar menținerea glicemiilor majorate la aceste persoane ar putea fi explicată prin convergența mai multor factori legați atât de pacient, cât și de medic sau sistemul medical.

Eșecul de a acoperi decalajul dintre schema actuală de tratament al pacientului și recomandările protocolului/ghidului pentru acest pacient poate fi numită „inerție clinică”, aceasta mai fiind definită și ca lipsă de inițiere sau intensificare a terapiei de către medic atunci când este necesar [6]. Depășirea inerției clinice necesită educația pacienților cu privire la beneficiile pe termen lung ale scăderii glucozei



în sânge și la metodele cele mai eficiente pentru a obține acest lucru.

Astfel, este necesară o educație suplimentară a persoanelor cu diabet zaharat, dar și a personalului medical: medici de familie, asistente medicale, având în vedere lipsa medicilor-specialiști în unele regiuni. Continuarea implementării PEN1, PEN2, a instruirii personalului medical din raioane, pentru a putea preveni apariția complicațiilor, ar îmbunătăți calitatea vieții pacienților și ar reduce costurile pe termen lung.

### Concluzii

Controlul glicemic precar, observat la 75% din pacienții cercetați, indică asupra unor probleme existente, așa ca educația insuficientă a bolnavilor, cunoștințe insuficiente ale medicilor-practicieni sau inerția clinică, ce ține de momentele de intensificare sau de escaladare a tratamentului hipoglicemiant, precum și lipsa grupelor noi de preparate care posedă un șir de beneficii, în special cardiovasculare.

Medicamentele de elecție utilizate în tratamentul persoanelor cu diabet zaharat de tip 2 din Republica Moldova rămân a fi metformina și preparatele secretagoge, așa ca sulfanilureicele și metiglinidele, acestea fiind compensate în totalitate de către compania de asigurări, în schimb grupul inhibitorilor DPP4 este utilizat într-o măsură foarte mică, din cauza prețului mare.

Implementarea protocoalelor clinice standardizate pentru medicii de familie (PEN1 și PEN2) a demonstrat o ameliorare în ceea ce privește utilizarea rațională a remediilor antidiabetice noninsulinice.

### Bibliografie

- Davies Melanie J., David A. D'Alessio, Judith Fradkin, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In: *Diabetes Care*, 2018.
- Derosa G., Limas C.P., Macías P.C., et al. Dietary and nutraceutical approach to type 2 diabetes. In: *Arch. Med. Sci.*, 2014, nr. 10, pp. 336–344.
- Harea D., Alexa Z., Vîrtosu A., Șeremet A. Evaluarea tratamentului persoanelor cu diabet zaharat tip 2 în etapa internării în staționar. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2018, nr. 1-2 (75-76), pp. 49-53.
- Kasznicki J., Drzewoski J. Heart failure in the diabetic population – pathophysiology, diagnosis and management. In: *Arch. Med. Sci.*, 2014, nr. 10, pp. 546–556.
- Khunti K., Davies M.J. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. In: *Primary Care Diabetes*, 2017, nr. 11, pp. 3–12.
- Khunti S., Davies M.J., Khunti K. Clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus: a focused literature review. In: *The British Journal of Diabetes*, nr. 2(15), pp. 65-69.
- Knowler William C., Elizabeth Barrett-Connor, Sarah E. Fowler, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. In: *N. Engl. J. Med.*, 2002, nr. 346, pp. 393–403.
- Lee Y.H., Lee B.W., Chun S.W., et al. Predictive characteristics of patients achieving glycemic control with insulin after sulphonyl urea failure. In: *Int. J. Clin. Pract.*, 2011, nr. 65, pp. 1076–1084.
- Morgan C.L., Poole C.D., Evans M., et al. What next after metformin? A retrospective evaluation of the outcome of second-line, glucose-lowering therapies in people with type 2 diabetes. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, nr. 97, pp. 4605–4612.
- Salber Gregory J., Yu-Bo Wang, John T. Lynch, et al. Metformin Use in Practice: Compliance with Guidelines for Patients with Diabetes and Preserved Renal Function. In: *Clin. Diabetes*, 2017, nr. 35(3), pp. 154–161.
- Silvio E.I., Richard M. Bergenstal, John B. Buse, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. In: *Diabetes Care*, 2015, nr. 38, pp. 140–149.
- Sola Daniele, Luca Rossi, et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. In: *Arch. Med. Sci.*, 2015, nr. 11(4), pp. 840–848.
- ADA Standards of medical care in diabetes – 2018. In: *Diabetes Care*, 2018, nr. 41 (suppl. 1), pp. 73–85
- IDF Diabetes Atlas*. Eight edition. 2017. www.diabetesatlas.org
- Protocolul Clinic Național *Diabetul zaharat necompliat*. 2017, pp. 26, 39–52.

**Valentina Casian,**

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 069766980,

e-mail: condruvalentina@yahoo.com

CZU: 616.36-003.826:616.379-008.64

### NOI PERSPECTIVE ASUPRA STEATOHEPATITEI NEALCOOLICE ASOCIATE DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 2

**Nadejda CAZAC<sup>1</sup>, Zinaida ALEXA<sup>1,2</sup>,**

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*

### Rezumat

*Prevalența steatohepatitei nealcoolice și a diabetului zaharat de tip 2 (DZ2) capătă o amploare tot mai mare în condițiile majorării numărului persoanelor cu obezitate și sindrom metabolic la nivel global. Acest fapt impune necesitatea stringentă de screening și diagnostic timpuriu, cu abordare*

și management adecvat al acestor persoane. Au fost evaluate ultimele ghiduri și articole de specialitate ce reflectă abordarea pacienților cu steatohepatită nealcoolică și DZ2. Necesitatea screeningului și a diagnosticului timpuriu al ficatului gras nealcoolic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este impusă de riscul dublu sau chiar triplu de progresare spre carcinom hepatocelular, de dezvoltare a formelor mai severe de steatoză hepatică, de progresare mai rapidă a complicațiilor macro- și microvasculare ale diabetului zaharat, precum și de riscul cardiovascular majorat semnificativ, acesta fiind principala cauză de morbiditate și mortalitate. Așadar, pacienții cu prediabet sau cu DZ2 necesită o abordare complexă: pe de o parte – a patologiei hepatice, iar pe de altă parte – a factorilor de risc cardiovascular. Controlul patologiei hepatice include intervenția asupra stilului de viață și tratamentul farmacologic, ambele având drept scop scăderea ponderală și ameliorarea histologiei hepatice pe termen lung.

**Cuvinte-cheie:** steatohepatită nealcoolică, scădere ponderală, pioglitazonă

### Summary

#### **New perspectives on nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus**

The prevalence of nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus is facing a continuous rise due to a globally increasing number of people with obesity and metabolic syndrome. This fact imposes the need for early screening and diagnosis of these patients, ensuring an appropriate approach and management. We reviewed the latest guidelines and research articles reflecting management of patients with nonalcoholic steatohepatitis and type 2 diabetes mellitus. Indeed, the need for screening and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus is imposed by the 2-3-fold increased risk of progression to hepatocellular carcinoma, by development of more severe forms of hepatic steatosis, by unfavorable progression of diabetic complications as well as by the significantly increased cardiovascular risk – being the main cause of morbidity and mortality in these patients. Patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus require a multidisciplinary approach, of the liver disease on one hand, and of the cardiovascular risk factors on the other hand. Management of hepatic disease includes lifestyle intervention and pharmacological or surgical treatment, having the primary therapeutic goal of weight loss and improvement of long-term liver histology.

**Keywords:** nonalcoholic steatohepatitis, weight loss, pioglitazone

### Резюме

#### **Новый взгляд на неалкогольный стеатогепатит, ассоциированный с сахарным диабетом 2 типа**

Распространенность неалкогольного стеатогепатита и сахарного диабета 2-го типа растет в контексте увеличения числа людей с ожирением и метаболическим синдромом во всем мире. Это налагает необходимость раннего скрининга и ранней диагностики с соответ-

ствующим подходом и терапией. Были изучены последние руководства и специализированные статьи, отражающие подход к пациентам с неалкогольным стеатогепатитом и диабетом 2 типа. Необходимость скрининга и ранней диагностики неалкогольной жировой дистрофии печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа обусловлена двукратным или даже трёхкратным риском прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы, развития более тяжелых форм стеатоза печени, более быстрым прогрессированием макро- и микрососудистых осложнений диабета, а также значительно увеличенным сердечно-сосудистым риском, который является основной причиной заболеваемости и смертности этих пациентов. Пациентам с преддиабетом или диабетом 2-го типа требуется комплексный подход: диагностика заболеваний печени, с одной стороны, и определение сердечно-сосудистых факторов риска – с другой. Контроль патологии печени предусматривает вмешательство в образ жизни и фармакологическое лечение, которые вместе преследуют цель снижения веса и улучшения долгосрочной гистологии печени.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, похудение, пиоглитазон

### Introducere

Prevalența steatohepatitei nealcoolice (SHNA) și a diabetului zaharat de tip 2 (DZ2) capătă o amploare tot mai mare în condițiile majorării numărului persoanelor cu obezitate și sindrom metabolic la nivel global. Comparativ cu prevalența globală de 24–25% a ficatului gras nealcoolic (FGNA) în populația generală, prevalența acestei patologii la persoanele cu DZ2 este dublă sau chiar triplă, atingând cifre de până la 70%, această prevalență semnificativă fiind determinată de răspândirea în proporții mari a diabetului zaharat, a obezității și a sindromului metabolic [1, 2, 11]. Prevalența steatohepatitei nealcoolice la diabetici este de 17–22%, iar comparativ cu populația generală, aceștia au o prevalență net mai mare de fibroză avansată, întâlnită la circa 7,1% pacienți [2, 11, 16]. Mai mult decât atât, studiile arată că insulinorezistența – factor esențial în patogenia steatohepatitei nealcoolice – este un factor de risc independent de fibroză avansată [11].

Din păcate, atât pacienții, cât și clinicienii nu sunt conștienți de faptul că steatohepatita nealcoolică este o afecțiune serioasă, dar reversibilă, care necesită diagnostic timpuriu și management prompt atât nemedicamentos, cât și medicamentos [2]. Totodată, deseori pentru diagnosticul ficatului gras nealcoolic se utilizează teste cu sensibilitate joasă, ca ultrasonografia hepatică sau dozarea enzimelor hepatice. Însă un studiu al pacienților cu diabet zaharat a arătat că enzimele hepatice reprezintă markeri slabi ai FGNA, astfel că printre pacienții cu

DZ2 cu valorile transaminazelor în limitele normei, prevalența FGNA a fost de 50% la utilizarea spectroscopiei prin rezonanță magnetică protonică, iar 56% din aceștia au avut confirmare histologică de steatohepatită nealcoolică [2]. Într-adevăr, pacienții cu DZ2 și insulinorezistență au risc înalt de patologie hepatică mai severă chiar și în cazul nivelelor normale de alaninaminotransferază serică [13].

Este de menționat faptul că la utilizarea ultrasonografiei hepatice, infiltrarea adipoasă hepatică trebuie să fie de ordinul a 20-30%, pentru ca această metodă să permită diagnosticul steatozei hepatice, pe când la folosirea rezonanței magnetice diagnosticul poate fi stabilit la prezența infiltrării adipoase mai mari de 5% [12]. Din păcate, statistica arată că diagnosticul de confirmare – biopsia hepatică – se efectuează rar chiar și la pacienții cu risc înalt de SHNA [2].

Necesitatea screeningului și a diagnosticului timpuriu al FGNA la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este impusă de riscul de 2-3 ori mai mare de progresare spre carcinom hepatocelular, de dezvoltare a formelor mai severe de steatoză hepatică, precum și de progresarea mai rapidă a complicațiilor macro și microvasculare ale diabetului zaharat, în special a retinopatiei și nefropatiei diabetice – fenomen datorat insulinorezistenței, ce induce hiperglicemie, hiperinsulinemie și un control glicemic precar, precum și de riscul cardiovascular semnificativ majorat, acesta fiind principala cauză de morbiditate și mortalitate [2, 13, 16]. Totodată, acești pacienți au un profil metabolic mai alterat decât cei fără diabet, caracterizat prin dislipidemie aterogenă, provocată de hipertrigliceridemie, scăderea colesterolului HDL și prezența particulelor mici și dense de colesterol LDL [2].

Este important de menționat că FGNA, la rândul său, este un factor de risc independent major pentru DZ2 primar depistat [12]. Această relație bidirecțională puternică între ficatul gras nealcoolic și diabetul zaharat de tip 2 a fost reflectată în *Ghidul de practică clinică pentru managementul ficatului gras nealcoolic*. Conform ghidului, la pacienții cu FGNA se recomandă screeningul obligatoriu al diabetului zaharat, iar și la bolnavii cu DZ2 ar trebui căutată prezența ficatului gras nealcoolic, independent de nivelul seric al enzimelor hepatice [4]. Este de asemenea necesară evaluarea atentă a tuturor componentelor sindromului metabolic la acești pacienți.

## Discuții

Patogenia steatohepatitei nealcoolice și DZ de tip 2 întrunește verigi patogenetice comune, ca insulinorezistența și procesul inflamator. Astfel,

dezvoltarea SHNA se realizează în două etape. Prima etapă constă în transformarea steatozică a ficatului ca rezultat al rezistenței periferice la insulină, cu majorarea transportului de acizi grași liberi (AGL) din țesutul adipos spre ficat. În a doua etapă, stresul oxidativ și citokinele proinflamatorii duc la exacerbarea insulinorezistenței, la peroxidarea lipidică, disfuncția organitelor hepatocelulare, de unde rezultă inflamație, degenerare hepatocelulară, fibroză [7, 11].

O combinație de factori, atât genetici, cât și dobândiți, duce la creșterea lipolizei cu livrarea acizilor grași spre ficat, insulinorezistență, ce provoacă hiperinsulinemie și se asociază cu sindromul metabolic. Printre mecanismele insulinorezistenței se numără stimularea cronică a kinazei IK beta, care activează factorul nuclear NF-kb, factor de transcripție implicat în producerea citokinelor proinflamatorii. Aceasta duce la schimbări în fosforilarea substratului receptorului pentru insulină (IRS-1), astfel întrerupând semnalizarea intracelulară provocată de legarea insulinei cu receptorul său. Kinaza IK beta e activată prin două mecanisme: stresul oxidativ hepatic provocat de oxidarea majorată mitocondrială a acizilor grași ca rezultat al factorilor genetici și de mediu, precum dietele grase, consumarea lipopolizaharidelor, etanolului, drogurilor; citokinele inflamatorii, în special TNF alfa. În așa fel se formează un cerc vicios. Totodată, TNF alfa are capacitate independentă de a stimula fosforilarea IRS-1. În plus, AGL în exces și lipidele bioactive intermediare, rezultate din oxidarea acestora – diacilglicerolul și ceramidele în exces, activează proteinkinaza C, care la rândul său fosforilează IRS-2, cu efectele menționate mai sus [6, 7, 11].

Din cauza insulinorezistenței, efectele lipogenice sunt modulate și are loc degradarea trigliceridelor în acizi grași liberi, eliberați în circulația sangvină [1, 11]. Cantitatea lor exagerată este dăunătoare pentru ficat. Sinteza ceramidelor de novo duce la apoptoză, perpetuează rezistența la insulină, induce peroxidarea lipidică [11]. În mod normal, ficatul e pregătit pentru toxicitatea indusă de acizii grași liberi prin mai multe mecanisme celulare: esterificare și formare de trigliceride depozitate ca picături lipidice sau împachetate cu apolipoproteine și secretate în ser sub formă de VLDL, beta-oxidare în mitocondrii pentru producerea ATP sau a corpilor cetonică [6, 11]. Totuși, în condiții de hiperinsulinemie vor avea loc următoarele procese: creșterea așteptată a esterificării acizilor grași liberi și formării trigliceridelor, de asemenea creșterea glicolizei și a sintezei acizilor grași liberi, inhibarea oxidării și reducerea eliberării trigliceridelor sub formă de VLDL [7, 11].

Este de menționat că trigliceridele nu sunt toxice pentru ficat, dar alte lipide intermediare bioactive, ca diacilglicerolul și ceramidele, pot provoca lipotoxicitate [6]. În cazul în care influxul lipidic și sinteza depășesc capacitatea ficatului de metabolizare și export, lipidele în exces se acumulează în picături lipidice, creând ficatul steatozic, care este deosebit de susceptibil să devină rezistent la insulină [1]. Steatoza hepatică de asemenea duce la vulnerabilitatea crescută a hepatocitelor la agresiuni externe, iar aceasta creează apoptoză hepatocitară [11].

Insulinorezistența periferică favorizează intrarea în mitocondrii a acizilor grași liberi ajunși în ficat din cauza inhibării oxidării. Concentrația masivă de AGL și acil-CoA provoacă activarea receptorului activat peroxisom-proliferator alfa (PPAR $\alpha$ ), care are un rol crucial în sesizarea excesului de AGL și activarea programului genetic de înlăturare a acestora. Astfel, PPAR $\alpha$  activează sinteza enzimelor responsabile de oxidare, majorând nivelul de peroxizi cu formarea radicalilor liberi. Acest proces are loc într-un mediu bogat în lipide, ceea ce provoacă stresul oxidativ și peroxidarea lipidică, cu afectarea membranelor plasmatiche, organitelor intracelulare, ADN-ului mitocondrial și a proteinelor legate de lanțul respirator. Disfuncția mitocondrială se manifestă prin decuplarea mitocondrială și scurgerea protonică mărită de-a lungul lanțului de transport al electronilor, ceea ce scade eficiența de cuplare [13]. Alterarea transferului de electroni în lanțul respirator generează și mai mulți radicali liberi și facilitează apoptoza și necroza hepatocelulară [11].

Citokinele proinflamatorii, îndeosebi TNF alfa, participă în a doua etapă a patogeniei steatohepatitei nealcoolice. Sinteza crescută de TNF alfa de către hepatocite și celulele Kupffer poate fi provocată de stresul oxidativ sau de endotoxemia din supracreșterea bacteriilor intestinale (care duc la stres oxidativ prin supraproducția de etanol endogen și eliberarea lipopolizaharidelor – ambele stimulând citokinele proinflamatorii). TNF alfa are multiple efecte, printre care: induce rezistența la insulină, cu creșterea concentrației de AGL; decuplează respirația mitocondrială, stimulând formarea radicalilor de oxigen; induce apoptoza și necroza hepatocelulară [11]. Celulele Kupffer secretă atât TNF alfa, cât și interleukină-6 (IL-6), activând astfel celulele stelate, cu producerea de collagen ce susține fibroza hepatică [6, 14]. Mai mult decât atât, AGL înșiși recrutează și activează macrofagele M1 (proinflamatorii) în țesutul adipos, cu secreția ulterioară a citokinelor proinflamatorii [6].

Astfel, în contextul diabetului zaharat, insulinorezistența va fi deja prezentă, iar obezitatea va provo-

ca inflamație la nivelul țesutului adipos, iar împreună aceste verigi vor forma cercul vicios de perpetuare a creșterii producerii de AGL și depozitării acestora în hepatocite, inițial cu formarea a steatozei hepatice, iar ulterior, la asocierea inflamației – cu instalarea steatohepatitei nealcoolice.

În acest context, la persoanele cu prediabet sau cu diabet zaharat de tip 2 se impune necesitatea screeningului ficatului gras nealcoolic. Un studiu a propus vârsta de screening de 59 de ani, bazată pe vârsta medie de incidență a DZ2 în Marea Britanie [12]. Bril și Kusi propun screeningul inițial prin evaluarea transaminazelor hepatice [2]. În cazul valorilor anormale, pacientului i se evaluează fibroza hepatică prin elastografie tranzitorie, elastografie prin rezonanță magnetică sau prin paneele de biomarkeri ai fibrozei. În cazul în care enzimele hepatice sunt în limitele normei, se evaluează fibroza hepatică doar la pacienții din categoria de risc înalt, și anume la cei cu istoric de diabet zaharat mai mare de 10 ani, cu evidență de steatoză, cu o hemoglobină glicozilată  $\geq 8,5\%$ , cu nivelul trigliceridelor  $\geq 6,47$  mmol/l și, posibil, la cei cu testare genetică pozitivă pentru genele PNPLA3 și TM6SF2 [2, 4]. După evaluarea fibrozei, pacienții cu risc scăzut de fibroză ar urma să fie monitorizați periodic în dinamică, cei cu risc intermediar ar necesita biopsia hepatică pentru confirmarea sau infirmarea SHNA, iar pacienții cu risc înalt, precum și cei cu confirmare histologică, ar beneficia de tratament medicamentos cu pioglitazonă și modificarea stilului de viață [2].

Țintele terapiei SHNA vizează reducerea activității bolii, întârzierea progresării fibrozei, ameliorarea histologiei hepatice, reducerea mortalității legate de boala respectivă, precum și înlăturarea factorilor de risc cardiovascular [2, 4].

Astfel, pacienții cu prediabet sau DZ2 necesită nu doar tratamentul SHNA, ci și o abordare complexă: pe de o parte – a patologiei hepatice, iar pe de altă parte – a factorilor de risc cardiovascular. Ultima ar include controlul glicemic, tensiional, precum și al dislipidemieii aterogene. Controlul hiperglicemiei se realizează prin tratamentul antidiabetic, care poate avea beneficii la pacienții cu steatohepatită nealcoolică și hiperglicemii necontrolate. Studiile arată reducerea steatozei după tratament cu insulină și ameliorarea enzimelor hepatice după terapia cu inhibitorii SGLT2 [2]. Controlul glicemic mai strict este impus de tendința de progresare a nefropatiei și a retinopatiei la acești pacienți. În controlul tensiunii arteriale, blocanții receptorilor angiotensinici sau inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinogenului pot juca un rol în ameliorarea semnalizării insulinice și în prevenirea fibrozei hepatice.

Controlul dislipidemiei aterogene este esențial la această categorie de pacienți. Din păcate însă, în practica clinică, pacienții cu steatohepatită nealcoolice sunt refuzați de statine din cauza fricii de hepatotoxicitate la cei cu transaminaze deja majorate, astfel, un studiu a arătat că doar 42,6% din pacienții cu ficat gras nealcoolic primesc tratament adecvat cu statine, în ciuda riscului cardiovascular crescut. Statinele sunt sigure la acești pacienți, contribuind chiar la scăderea nivelului seric al enzimelor hepatice și la reducerea steatozei și ameliorarea histologiei hepatice, iar deoarece acești pacienți au trigliceride majorate, ei pot beneficia de asocierea fenofibratilor la statine. Mai mult decât atât, administrarea statinelor în SHNA este asociată cu o mortalitate redusă [14].

Controlul patologiei hepatice include schimbarea stilului de viață și tratament farmacologic, ambele având drept scop terapeutic scăderea ponderală. Într-adevăr, dieta hipercalorică cu exces de lipide saturate, carbohidrați simpli, băuturi îndulcitoare, precum și aportul crescut de fructoză – toate sunt asociate cu adaos ponderal, eventual obezitate și risc crescut de ficat gras nealcoolic [4]. În acest sens, scăderea ponderală are multiple avantaje, printre care reducerea bolii hepatice, hiperglicemiei, cifrelor tensiunii arteriale și a dislipidemiei aterogene. Din păcate însă, scăderea ponderală este extrem de dificil de realizat în practică, iar menținerea ei de durată reprezintă o provocare atât pentru pacienți, cât și pentru clinicieni, motiv pentru care rezoluția steatohepatitei nealcoolice este obținută foarte rar în acest caz. De asemenea, efectele pe termen lung ale scăderii ponderale asupra histologiei hepatice sunt încă puțin cunoscute, fiind necesare studii adăugătoare [2].

Totuși, studiile existente arată că o scădere ponderală de cel puțin 7% din masa inițială a ameliorat activitatea histologică hepatică, dar acest procentaj a fost obținut de mai puțin de 50% din pacienți [13]. În acest sens s-a observat că pentru reversia SHNA și ameliorarea activității histologice, este necesară o reducere de minim 8–10% din masa inițială, iar o reducere  $\geq 10\%$  poate duce chiar la regresia semnificativă a fibrozei hepatice [4, 13, 15].

Scăderea ponderală poate fi obținută prin mai multe metode. Prin dietă, exerciții fizice și un stil de viață sănătos, de obicei, se obține o scădere de 5–8% din greutatea inițială [5]. În acest sens, dieta mediteraneană este o opțiune nefarmacologică eficientă pentru pacienții cu DZ2, obezitate și SHNA, fiind atât izocalorică, datorită efectului său antiinflamator și metabolic, cât și hipocalorică. Deficitul caloric este bine să constituie 500-700 kcal/zi, obținut prin orice dietă – fie cu conținut scăzut

de lipide, fie cu conținut redus de carbohidrați, fie dieta mediteraneană [7, 15].

Scăderea ponderală rapidă și perioadele lungi de foame trebuie evitate, deoarece cresc fluxul AGL spre ficat [11]. Antrenamentul de forță și exercițiul aerobic care induce scăderea ponderală este la fel de eficient în reducerea conținutului hepatic de trigliceride. Exercițiul fizic este benefic nu doar pentru sistemul cardiovascular, ci și pentru ficat, majorând sensibilitatea periferică la insulină, scăzând lipogeneza de novo, reducând grăsimea viscerală, cu scăderea aportului lipidic spre ficat, creșterea clearance-ului particulelor de colesterol VLDL și micșorarea depozitelor lipidice [15]. Tratamentul farmacologic al obezității poate induce o scădere ponderală cu 8–10%, însă de regulă are o serie de dezavantaje, printre care perioada îndelungată de tratament, răspuns foarte variabil, pacienți fără complianță, prezența frecventă a reacțiilor adverse, ce impun necesitatea de titrare, modificare sau chiar anulare a preparatelor, precum și costul majorat al acestor clase de medicamente [5]. O altă opțiune ar fi operațiile bariatrice, care în diverse studii clinice au raportat scăderi ponderale cu 10–30% și mai mult, cu impact pozitiv asupra histologiei hepatice și reducerea steatozei în peste 90% cazuri, a steatohepatitei – în circa 80% cazuri, iar a fibrozei hepatice – în 65% cazuri [8, 10, 15].

Tratamentele farmacologice ale steatohepatitei nealcoolice țintesc diferite aspecte ale acumulării lipidice și ale căilor de lezare hepatică. Se studiază preparate ce au drept țintă metabolismul și stresul oxidativ, inflamația hepatocelulară, apoptoza, fibroza hepatică, tractul gastrointestinal, obezitatea [1]. Tratamentul ideal ar asigura în scurt timp reducerea inflamației hepatice și a fibrozei, a insulinosensibilității și alterărilor metabolice, iar pe termen lung – micșorarea riscului cardiovascular și a evoluției afecțiunii hepatice [1]. Însă, conform *Ghidului de practică clinică pentru managementul ficatului gras nealcoolic* (2016), niciun preparat farmaceutic nu este în prezent aprobat în tratamentul SHNA de agențiile reglatorii, de aceea orice utilizare a acestora rămâne la discreția clinicianului [4]. Totuși, ghidul menționează că anumite categorii de pacienți ar putea beneficia de tratament medicamentos: pacienții cu patologie progresivă, cu SHNA timpurie și risc înalt de progresare a fibrozei și cei cu steatohepatită activă [4].

Printre preparatele antidiabetice studiate la pacienții cu SHNA se numără metformina, tiazolidindionele, agoniștii receptorilor GLP1, inhibitorii SGLT2. Studiile arată că metformina reduce insulinoresistența hepatică și cea periferică și scade

producerea endogenă de glucoză, însă aceasta nu micșorează conținutul de lipide sau markerii inflamatori, astfel neavând efecte histologice hepatospecifice. De aceea, ghidul EASL-EASD nu recomandă utilizarea metforminei în tratamentul steatohepatitei nealcoolice la persoanele adulte [3, 4, 13].

Actualmente, din preparatele enumerate, bine studiată este *pioglitazona* – tiazolidindionă ce acționează ca agonist al receptorului activat peroxisom-proliferator gamma, receptor nuclear cu rol principal în reglarea metabolismului lipidic și a sensibilității insulinice, preparatul având efecte pozitive atât asupra metabolismului glucidic, cât și asupra histologiei hepatice la pacienții cu SHNA cu DZ2, precum și nondiabetici [14]. Astfel, pioglitazona în studii a dus la ameliorarea tuturor parametrilor histologici hepatici, cu excepția fibrozei [4]. Studiile sugerează că, deși unul dintre efectele adverse ale preparatului ar fi adaosul ponderal, acesta este de ordinul a 2-3 kg, care se menține pe termen îndelungat (2-4 ani) [2]. Astfel, la moment ghidurile american și european de management al ficatului gras nealcoolic stipulează că doar pioglitazona poate fi utilizată la anumiți pacienți cu diagnostic de SHNA histologic confirmat, în special la suprapunerea DZ2, în care acest preparat are utilizare înregistrată [3, 4]. Celelalte clase de antidiabetice necesită studii suplimentare, pentru a putea fi introduse în recomandările de practică clinică.

### Concluzii

Steatohepatita nealcoolică reprezintă o povară atât pentru pacient, cât și pentru societate. Acest fapt impune necesitatea screeningului și a diagnosticului timpuriu, în special la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, care intră în categoria persoanelor cu risc înalt [9]. Odată stabilită, patologia necesită o vigoare sporită din partea clinicianului, cu intervenție timpurie, agresivă, atât nefarmacologică, cât și farmacologică, scopul primar fiind obținerea scăderii ponderale.

Din preparatele farmacologice studiate la moment, doar pioglitazona poate modifica evoluția naturală a bolii, de aceea asocierea timpurie a acestui preparat după administrarea metforminei la pacienții cu diabet și steatohepatită nealcoolică ar putea influența benefic, pe termen lung, atât asupra metabolismului glucidic, cât și asupra patologiei hepatice [4].

### Bibliografie

- Albhaisi S., Sanyal A. Recent advances in understanding and managing non-alcoholic fatty liver disease. In: *F1000 Res.*, 2018, nr. 7, p. 720.

- Bril F., Cusi K. Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Call to Action. In: *Diabetes Care*, 2017, nr. 40(3), pp. 419-430.
- Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. In: *Hepatology*, 2018, nr. 67(1), pp. 328-357.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. In: *Diabetologia*, 2016, nr. 59(6), pp. 1121-1140.
- Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. In: *Endocr. Pract.*, 2016, nr. 22, suppl. 3, pp. 1-203.
- Hu M., Phan F., Bourron O., et al. Steatosis and NASH in type 2 diabetes. In: *Biochimie*, 2017, nr. 143, pp. 37-41.
- Kitade H., Chen G., Ni Y., Ota T. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments. In: *Nutrients*, 2017, nr. 9(4), p. 387.
- Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Non-alcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. In: *Gastroenterology*, 2015, nr. 149(2), pp. 379-388.
- Lomonaco R., Bril F., Portillo-Sanchez P., et al. Metabolic Impact of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients with Type 2 Diabetes. In: *Diabetes Care*, 2016, nr. 39(4), pp. 632-638.
- Maciejewski M.L., Arterburn D.E., Van Scoyoc L., et al. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. In: *JAMA Surg.*, 2016, nr. 151(11), pp. 1046-1055.
- Medina J., Fernandez-Salazar L.I., Garcia-Buey L., Moreno-Otero R. Approach to the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. In: *Diabetes Care*, 2004, nr. 27(8), pp. 2057-2066.
- Roden M. The liver in focus. In: *Diabetologia*, 2016, nr. 59(6), pp. 1095-1097.
- Tilg H., Moschen A.R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. In: *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2017, nr. 14(1), pp. 32-42.
- Townsend S.A., Newsome P.N. Review article: new treatments in non-alcoholic fatty liver disease. In: *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2017, nr. 46(5), pp. 494-507.
- Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. In: *J. Hepatol.*, 2017, nr. 67(4), pp. 829-846.
- Yki-Järvinen H. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In: *Diabetologia*, 2016, nr. 59(6), pp. 1104-1111.

### Nadejda Cazac,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 079475554,

e-mail: nadyastratan@gmail.com

CZU: 616.441-008.61-06:616.12

## MANIFESTĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN BOALA GRAVES

Nadejda CAZAC<sup>1</sup>, Zinaida ALEXA<sup>1,2</sup>, Inna CERNEI<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga,

<sup>3</sup>IMSP Spitalul Clinic Municipal Sfânta Treime

### Rezumat

Pacienții cu boala Graves au un risc foarte înalt de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare, însoțite de mortalitate cardiovasculară crescută. Scopul studiului realizat a fost evaluarea manifestărilor cardiovasculare la pacienții cu boala Graves și corelația acestora cu statutul hormonal tiroidian și durata tireotoxicozei. Au fost studiați 57 de pacienți cu boala Graves – 41 de femei și 16 bărbați, vârsta medie =  $46,5 \pm 13,2$  ani. Bolnavii au fost repartizați în două grupuri: grupul I – cu durata tireotoxicozei până la șase luni, grupul II – cu durata mai mare de șase luni. Diagnosticul de gușă difuză toxică a fost stabilit clinic și paraclinic (nivel seric majorat de anticorpi anti-receptor TSH, nivel scăzut de TSH seric și valori crescute de  $T_4$  liber). Pacienții au fost investigați prin electrocardiografie și ecocardiografie transtoracică cu Doppler. Au fost calculați indicii: intervalul QT corectat, presiunea medie în artera pulmonară și masa indexată a ventriculului stâng. Modificările electrocardiografice cele mai frecvente au fost tahicardia sinusală, fibrilația atrială, prelungirea intervalului QTc și undele P bifide. Ponderea anormalităților ecocardiografice a relevat o tendință de creștere a numărului de cazuri de hipertensiune pulmonară, hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență valvulară mitrală/tricuspidă în cazul grupului de studiu cu durata tireotoxicozei mai mare de șase luni. La compararea coeficienților de corelare între parametrii cardiovasculari și  $fT_3$ , apoi  $fT_4$ , s-a remarcat o corelare mai puternică în cazul  $fT_4$ . Așadar, nivelul seric al  $fT_4$  corelează cu complicațiile cardiovasculare la pacienții cu boala Graves, cu tendința de creștere a intensității de corelare la persoanele cu hipertiroidism de lungă durată.

**Cuvinte-cheie:**  $T_4$  liber, tireotoxicoză, boala Graves

### Summary

#### Cardiovascular manifestations in Graves' disease

Patients diagnosed with Graves' disease have a considerably higher risk of developing cardiovascular complications leading to an increased cardiovascular mortality. Aim: to evaluate cardiovascular manifestations in patients with Graves' disease and analyze their correlations with thyroid hormonal status as well as duration of thyrotoxicosis symptoms. Fifty-seven patients with Graves' disease, of whom 41 women and 16 men, with an average age of  $46,5 \pm 13,2$  years, participated in our study. Patients were divided in two groups: group I with duration of thyrotoxicosis up to 6 months and group II with a duration longer than 6 months. Diagnosis of Graves' disease was confirmed by both clinical and laboratory investigations (elevated serum thyrotropin receptor antibodies, low serum TSH and elevated free  $T_4$  levels). All patients underwent

electrocardiography and transthoracic Doppler echocardiography. Subsequently, the following indices were calculated: corrected QT interval, mean pulmonary artery pressure and left ventricular index. The most common electrocardiographic changes in studied patients were sinus tachycardia, atrial fibrillation, QTc prolongation, and bifid P waves. The percentage of pathologic echocardiographic changes, mainly the number of pulmonary hypertension cases, left ventricular hypertrophy and mitral/tricuspid valve regurgitation, tended to increase in the study group with duration of symptoms greater than 6 months. When comparing correlation coefficients between cardiovascular parameters and serum  $fT_3$  and  $fT_4$  levels, a stronger correlation was noted for  $fT_4$ . Therefore, serum free thyroxine correlates with cardiovascular complications in patients with Graves' disease, leading to an increase of the correlation intensity in long-term hyperthyroid individuals.

**Keywords:** free  $T_4$ , thyrotoxicosis, Graves' disease

### Резюме

#### Сердечно-сосудистые проявления при болезни Грейвса

Пациенты с болезнью Грейвса имеют значительно более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений с увеличением сердечно-сосудистой смертности. Цели исследования: оценка и анализ особенностей сердечно-сосудистых проявлений у пациентов с болезнью Грейвса, а также их корреляции с гормонами щитовидной железы и продолжительностью симптомов тиреотоксикоза. Были изучены 57 пациентов с болезнью Грейвса – 41 женщина и 16 мужчин со средним возрастом  $46,5 \pm 13,2$  г. Пациенты были разделены на две группы: группа I с продолжительностью тиреотоксикоза до 6 месяцев, группа II с продолжительностью более 6 месяцев. Диагноз токсического диффузного зоба был установлен клиническими и лабораторными исследованиями (повышенные уровни сывороточных антител к ТТГ, низкие сывороточные уровни ТТГ и повышенные уровни свободного  $T_4$ ). Пациенты прошли электрокардиографию и трансторакальную эхокардиографию с эффектом Допплера. Впоследствии были рассчитаны следующие показатели: скорректированный интервал QT, среднее давление в легочной артерии и индекс левого желудочка. Наиболее распространенными электрокардиографическими изменениями были синусовая тахикардия, фибрилляция предсердий, удлинение интервала QTc и раздвоенные P волны. Доля патологических сердечно-сосудистых проявлений на эхокардиографии выявила тенденцию к увеличению случаев легочной гипертензии, гипертрофии левого желудочка и митральной/трикуспидальной клапанной недостаточности в исследуемой группе с симптомами более 6 месяцев. При сравнении коэффициентов корреляции между сердечно-сосудистыми параметрами и свободными  $T_3$  и  $T_4$ , была отмечена более сильная корреляционная интенсивность для свободного  $T_4$ . Таким образом, свободный тироксин коррелирует с сердечно-сосудистыми осложнениями у пациентов с болезнью Грейвса, с тенденцией к увеличению интенсивности корреляции у лиц с длительным гипертиреозом.

**Ключевые слова:** свободный  $T_4$ , тиреотоксикоз, болезнь Грейвса

## Introducere

Pacienții cu hipertiroidism au un risc foarte înalt de dezvoltare a complicațiilor cardiovasculare, ceea ce duce la o morbiditate și o mortalitate cardiovasculară crescute. Factorii de risc cardiovascular asociați hipertiroidismului la pacienții respectivi sunt: vârsta pacientului, prezența comorbidităților, precum și gradul de severitate și durata hipertiroidismului [4].

Modificările nivelului hormonilor tiroidieni influențează activitatea cardiacă prin trei mecanisme diferite: efect direct asupra miocitelor cardiace, influență asupra activității sistemului simpatic și modificări hemodinamice periferice, care duc la creșterea umplerii cardiace și modificarea contractilității cardiace [12]. La nivel intracelular, hormonii tiroidieni afectează sistemul cardiovascular prin intermediul a trei procese principale în cardiomiocite: producerea de energie (fosforilarea oxidativă, glicoliza), sinteza proteinelor și contractilitatea cardiomiocitelor. Modificarea contractilității cardiomiocitelor este influențată atât de efectele genomice (directe), cât și de cele nongenomice (indirecte) ale hormonilor tiroidieni în exces, provocând o contractilitate sporită a cordului [3].

**Scopul** cercetării realizate a fost studierea manifestărilor cardiovasculare electrocardiografice și ecocardiografice la pacienții cu gușă difuză toxică în funcție de durata simptomelor de tireotoxicoză. Pentru atingerea scopului ne-am propus următoarele obiective: evaluarea modificărilor electrocardiografice și ecocardiografice în funcție de durata maladiei; aprecierea corelațiilor posibile dintre fracțiile libere ale hormonilor tiroidieni și parametrii cardiovasculari.

## Material și metode

Studiul a inclus un lot de 57 de pacienți cu diagnostic cert de boală Graves, aflați la tratament în secția de endocrinologie a IMSP Spitalul Clinic Republican pe parcursul anilor 2013-2015. Patologiile cardiovasculare primare sau secundare altei maldii decât gușă difuză toxică în anamneză, precum hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, afecțiunile valvulare, boala coronariană, aritmiile ventriculare, cardiomiopatia hipertrofică și dilatativă, precum și infarctul miocardic, au servit drept criterii de excludere din studiu.

Persoanele luate în studiu au fost examinate conform unui program de cercetare clinică amplă, pentru a determina gradul de avansare clinică și paraclinică al bolii. Diagnosticul de gușă difuză toxică a fost stabilit în baza Protocolului clinic național *Tireotoxicoza*. În funcție de durata simptomelor, pacienții au fost repartizați în două grupuri: grupul I – cu o du-

rată mai mică de șase luni, iar grupul II – cu o durată a simptomelor mai mare de șase luni, diferența în durată având o semnificație statistică înaltă ( $p < 0,01$ ). Omogenitatea grupurilor a fost demonstrată prin absența diferenței statistice semnificative în cazul valorilor hormonale și numărului pacienților.

Lotul de studiu cercetat a fost compus din 41 de femei și 16 bărbați, raportul femei/bărbați fiind de 2,6:1. Vârsta medie a constituit  $46,5 \pm 13,2$  ani, pacienții având vârsta cuprinsă între 22 și 68 de ani. Grupul I de studiu cu durata simptomelor  $\leq 6$  luni a alcătuit 43,9% ( $n=25$ ), și grupul II cu durata simptomelor  $> 6$  luni – 56,1% ( $n=32$ ).

## Rezultate obținute

**Dereglările de ritm.** În lotul de studiu s-au depistat următoarele dereglări de ritm: fibrilație atrială și tahicardie sinusală. Fibrilația atrială a fost înregistrată la 8 (14%) pacienți – 6 femei și 2 bărbați, 2 pacienți aparținând grupului I de studiu, iar 6 – grupului II. Tahicardia sinusală s-a stabilit la 30 (52,6%) pacienți – 22 femei și 8 bărbați, dintre care 13 din grupul I și 17 din grupul II. Unde P bifide au fost determinate în 21 (36,8%) cazuri, dintre care 7 aparținând grupului I, iar 14 – grupului II.

Dereglările de conducere depistate în lotul studiat au fost: interval PR prescurtat, bloc incomplet de ram drept al fasciculului Hiss, bloc incomplet de ram stâng al fasciculului Hiss. Din toți pacienții studiați, 3 (5,3%) au prezentat interval PR prescurtat, toți trei aparținând grupului II de studiu. La 12 (21,1%) bolnavi s-a depistat bloc incomplet de ram drept, dintre care 3 aparținând grupului I de studiu, iar 9 – grupului II. Bloc incomplet de ram stâng s-a determinat la 6 (10,5%) pacienți – unul din grupul I și 5 din grupul II. Modificări de interval QTc, și anume interval QTc prelungit, s-a determinat la 31 (54,4%) pacienți, dintre care 13 din grupul I și 18 din grupul II de studiu. Supradenivelarea segmentului ST a fost observată în 13 (22,8%) cazuri – 6 în grupul I și 7 în grupul II. Subdenivelarea segmentului ST a fost determinată la 3 (5,3%) pacienți, unul aparținând grupului I și 2 – grupului II. Unde T ascuțite au fost depistate la 6 (10,5%) bolnavi – 4 din grupul I și 2 din grupul II.

Astfel, dintre modificările electrocardiografice, cel mai des s-au întâlnit tahicardia sinusală, fibrilația atrială, prelungirea intervalului QTc și undele P bifide.

**Manifestările ecocardiografice.** Ponderea manifestărilor cardiovasculare patologice la ecocardiografie a relevat o tendință de creștere a numărului de cazuri de hipertensiune pulmonară de la 5 (20%) în primul grup la 12 (37,5%) în al doilea grup, a cazurilor de hipertrofie ventriculară stângă: 4 (16%) în grupul I și 11 (34,4%) în grupul II, a insuficienței



valvulare moderate/severe a valvei mitrale: un caz (4%) în grupul I și 7 (21,9%) în grupul II, a valvei tricuspide: 2 (8%) și, respectiv, 7 (21,9%) cazuri. De asemenea, s-a observat o ușoară tendință de creștere a numărului cazurilor de prolaps valvular mitral: 3 (12%) cazuri în grupul pacienților primari și 5 (15,6%) în cel al pacienților cu patologie prelungită, precum și sporirea cazurilor de afectare a relaxării peretelui ventriculului stâng: 11 (44%) cazuri în grupul I și 18 (56%) în grupul II. Prin urmare, în cazul patologiei îndelungate s-a înregistrat o tendință de creștere a numărului de cazuri cu hipertensiune pulmonară, hipertrofie ventriculară stângă, insuficiență valvulară mitrală și tricuspida, precum și afectarea funcției diastolice a miocardului ventricular.

**Interrelațiile hormonilor tiroidieni cu parametrii cardiovasculari.** În urma analizei statistice a corelației dintre valorile hormonilor tiroidieni și parametrii cardiovasculari, s-a stabilit că anume coeficientul de corelare a fT4 cu debitul cardiac, volumul-bătaie, presiunea medie în artera pulmonară și intervalul QTc din grupul I a devenit mai mare în grupul II, sugerând ideea că durata simptomelor influențează asupra acestor parametri cardiovasculari. În schimb, în cazul fracției de ejeție, indicele a devenit negativ (0,20 h -0,56), ceea ce indică o posibilă epuizare a mecanismelor cardiace compensatorii și a rezervelor funcționale în cazul patologiei îndelungate. Masa indexată a ventriculului stâng a fost în corelație medie cu valorile fT4 în grupul II ( $p < 0,005$ ), indicând faptul că hipertrofia ventriculară stângă este, probabil, un mecanism compensator tardiv în gușa difuză toxică.

La compararea coeficienților de corelare între parametrii cardiovasculari și fT3, apoi fT4, s-a remarcat o corelare mai puternică în cazul fT4. Astfel, coeficientul de corelare între tiroxina liberă și volumul-bătaie a fost mai mare decât cel dintre triiodtironină și același parametru. Pe lângă aceasta, în cazul fracției de ejeție la pacienții din grupul II, coeficientul de corelare cu fT4 a căpătat valori negative. Acest fenomen demonstrează o evoluție logică spre decompensarea funcției sistolice, în condițiile în care inima în hipertiroidism lucrează la limita capacității și a rezervelor sale [4, 8].

De asemenea, tiroxina, spre deosebire de triiodtironină, a corelat și cu alți indici cardiovasculari, cum sunt presiunea medie în artera pulmonară, intervalul QTc și masa indexată a ventriculului stâng. Mai mult decât atât, indicii de corelare între tiroxina liberă și parametrii cardiovasculari ne-au permis să sesizăm evoluția modificărilor cardiace odată cu avansarea în timp a gușii difuze toxice, fenomen ce a lipsit în cazul analizei corelaționale a triiodtironinei libere. Prin urmare, în ciuda faptului că fT3 este hormonul

activ la nivel celular, fT4 s-a dovedit a fi un indicator mai informativ al gradului de implicare cardiovasculară în hipertiroidism și, împreună cu durata bolii, ar putea servi drept markeri de precizie a statutului cardiovascular la pacienții cu boala Graves.

## Discuții

Hormonii tiroidieni influențează puternic generarea impulsului electric (efect cronotrop) și conducerea lui (efect dromotrop) [12]. Pacienții cu hipertiroidism pot avea diverse dereglări de ritm, printre care disfuncții ale nodului sinusal, activitate ectopică supraventriculară, cum ar fi contracțiile atriale premature [4, 7]. Extrasistolele, tahicardia paroxistică și flutterul atrial apar rar în hipertiroidism – în 5-7%, 0,2-3,3% și, respectiv, 1,4% [3]. Acestea pot provoca ele însele fibrilație atrială. Prezența aritmiilor ventriculare, de regulă, reflectă patologii cardiace de fond la acești pacienți [4]. Sensibilitatea atrilor și a ventriculelor la hormonii tiroidieni este diferită, ceea ce poate fi cauza variației în prevalența aritmiei atriale și celei ventriculare. Sensibilitatea atrială înaltă la efectele tiroidiene aritmogene se datorează densității mari de receptori  $\beta$ -adrenergici la suprafața cardiomiocitelor atriale și inervării autonome diferite la nivelul atrilor și al ventriculelor [3].

Țesutul cardiac conține receptori adrenergici atât  $\beta_1$ , cât și  $\beta_2$ . Receptorii  $\beta_1$  alcătuiesc circa 70% din totalul de receptori adrenergici. Mai mult decât atât,  $\beta$ -adrenoreceptorii sunt crescuți de aproximativ două ori în nodulul sinoatrial, comparativ cu nivelul lor în miocitele adiacente. Proporția receptorilor  $\beta$ -adrenergici în nodulul sinoatrial este predominantă de receptori  $\beta_1$  (75%). T3 determină o inducție de 4 ori mai mare a ARN mesager a  $\beta_1$ -adrenoreceptorilor cardiaci. Ca urmare a creșterii  $\beta_1$ -ARN mesager, are loc o majorare triplă a densității cardiace de receptori  $\beta_1$  la nivelul atrilor, care persistă timp de 48 de ore [12].

Efectele tiroidiene asupra potențialului de acțiune și a curentului de potasiu sunt mai evidente în atriu drept, comparativ cu cel stâng, rezultând cu diferența interatrială scăzută a duratei potențialului de acțiune. Diferența interatrială normală a potențialului de acțiune este de mare importanță în contracția atrială sincronă. Activitatea ectopică spontană, în special în atriu stâng, poate crește incidența tulburărilor atriale de ritm (fibrilație atrială), atunci când diferența interatrială a potențialului de acțiune este redusă [3].

Nivelul hormonilor tiroidieni nu trebuie să crească prea mult pentru ca să se instaleze fibrilația atrială, de fapt, aceasta este foarte des asociată cu hipertiroidismul subclinic, în special la vârstnici [7]. Fibrilația atrială este cea mai frecventă complicație cardiacă a hipertiroidismului. Prevalența ei variază de

la 2% la 20% [4]. Factorii de risc sunt: vârsta înaintată, sexul masculin, durata lungă a hipertiroidismului, frecvența cardiacă înaltă, bolile cardiovasculare concomitente [3]. La pacienții cu hipertiroidism, această tulburare mai des este persistentă decât paroxistică, fiind în general însoțită de un răspuns ventricular rapid [4]. Dereglarea este mai frecventă la bărbați și importanța acesteia crește după vârsta de 40 de ani, astfel încât 25-40% din indivizii cu hipertiroidie cu vârsta peste 60 de ani au fibrilație atrială. Apariția acesteia la persoanele vârstnice afectează semnificativ procesul de umplere a ventriculului stâng, din cauza lipsei componentei atriale la debitul cardiac și a ratei ventriculare rapide [4, 7, 9].

Totuși, fibrilația atrială trece în ritm sinusal odată cu instalarea eutiroidiei, însă rata de reversie la ritm sinusal scade odată cu vârsta și cu durata aritmiei [10]. Reversia acesteia la ritm sinusal este mai probabilă la tineri și la pacienții cu presiune arterială sistolică joasă. Restabilirea eutiroidismului duce la conversia la ritm sinusal în 6-12 săptămâni la aproximativ 50% din pacienți. Fibrilația atrială care persistă patru luni și mai mult după controlul hipertiroidismului, rar revine la ritm sinusal fără cardioversie. În așa caz, cardioversia farmacologică sau electrică trebuie considerată după evaluarea vârstei și a afecțiunilor cardiace de fond ale pacientului. După o cardioversie reușită, în scopul prevenirii reapariției aritmiei ar trebui utilizate preparate antiaritmice [4].

**Hipertensiunea pulmonară.** Deși pusă în umbră, această manifestare cardiacă se întâlnește la mai mult de 40% din pacienții cu hipertiroidism. Factorii de risc ai hipertensiunii pulmonare sunt insuficiența mitrală/tricuspidă simptomatică, diametrul ventriculului drept [3]. În patogenia hipertensiunii pulmonare secundare hipertiroidismului este implicat atât efectul excesului hormonilor tiroidieni, cât și cel al autoanticorpilor ce duc la hipertiroidism. Efectul cardiovascular al excesului hormonilor tiroidieni este bine știut. Astfel, hormonul tiroidian crește direct contractilitatea miocardului, frecvența contracțiilor cardiace, fracția de ejecție, fluxul sangvin prin plămâni; dilată arteriolele de rezistență, astfel scăzând rezistența vasculară sistemică; crește volumul sangvin circulant prin sporirea reabsorbției renale a sodiului și a secreției de eritropoietină, cu un efect net de creștere a presarcinii și a debitului cardiac, care el însuși poate provoca lezarea endotelului vascular pulmonar [5, 11, 15, 18].

Hormonii tiroidieni pot influența direct și asupra vaselor pulmonare. Mecanismele posibile includ: (1) sensibilitate înaltă la catecolamine, rezultând în vasoconstricția pulmonară, reducerea complianței arterei pulmonare și creșterea rezistenței vasculare pulmonare; (2) creșterea metabolismului

substanțelor vasodilatatoare pulmonare intrinseci (prostaciclina, oxidul nitric) – în mod normal, în circulația pulmonară există un echilibru între factorii endoteliiu-derivați dilatatori și cei constrictori [1]; (3) diminuarea sau dereglarea metabolismului substanțelor vasoconstrictoare (serotonina, endotelina-1, tromboxanul); (4) reducerea nivelului de ARN mesager în atrie și ventricule, ce codifică proteina fosfolamban, care, inhibând reversibil  $Ca^{++}$ -ATP-aza din reticulul endoplasmatic al cardiomiocitelor, măjorează contractilitatea miocardului [14].

În plus, în hipertiroidism crește nivelul catecolaminelor circulante, cu majorarea tonusului simpatic și scăderea celui parasimpatic [15]. Randamentul colinergic redus diminuează răspunsul vasodilatator [2, 16, 17]. Acest dezechilibru simpato-vagal poate facilita vasoconstricția și dezvoltarea ulterioară a HTP [2, 15]. Hipertiroidismul este de asemenea asociat cu hipercoagulabilitate și o prevalență crescută a trombozei venelor profunde, precum și cu o prevalență dublă, iar uneori chiar triplă, a tromboemboliei pulmonare – fenomen ce ar putea mări tensiunea în circulația pulmonară [6]. Acestea sunt elementele de bază care duc la creșterea tensiunii pulmonare în hipertiroidism [15].

Pe lângă aceasta, hormonii tiroidieni, prin acțiunea lor proliferativă asupra celulelor endoteliale, pot fi permisivi și pot provoca angioproliferarea. Aceștia activează căile receptorilor membranali și nucleari. Astfel, T4 stimulează creșterea endotelio-citelor prin intermediul integrității  $\alpha v\beta 3$ , kinazei ERK1/2 și factorului de transcripție STAT3. De asemenea, T4 poate activa producția factorului de creștere endotelială vasculară și a factorului 2 de creștere fibroblastică, care pot participa la provocarea leziunilor vasculare pulmonare [5].

## Concluzii

În ciuda efectelor profunde și multiforme ale hipertiroidismului asupra sistemului cardiovascular, s-a demonstrat ca acestea sunt reversibile [6]. Într-adevăr, deși în hipertiroidism este majorată atât contracția sistolică, cât și relaxarea diastolică a cordului, rezerva contractilă este mică, fenomen reversibil după tratamentul antitiroidian. Acest fapt sugerează ideea că cardiomiopatia în hipertiroidism este reversibilă [13].

Totuși, timpul necesar pentru înlăturarea efectelor toxice ale hipertiroidismului la nivel tisular se poate extinde dincolo de restabilirea indicilor clinici și celor biochimici [11].

## Bibliografie

1. Armigliato M., Paolini R., Aggio S., et al. Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: A prospective study. In: *Angiology*, 2006, vol. 57, nr. 5, pp. 600-606.

2. Arroliga A.C., Dweik R.A., Rafanan A.L. Primary pulmonary hypertension and thyroid disease. In: *Chest*, 2000, vol. 118, nr. 4, pp. 1224-1225.
3. Babenko A.Yu., Bairamov A.A., Grineva E.N., et al. *Cardiomyopathies – From Basic Research to Clinical Management*. Rijeka: InTech, 2012. 812 p.
4. Biondi B., Kahaly G.J. Cardiovascular involvement in patients with different causes of hyperthyroidism. In: *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2010, vol. 6, nr. 8, pp. 431-443.
5. Bogaard H.J., Al Hussein A., Farkas L., et al. Severe pulmonary hypertension: The role of metabolic and endocrine disorders. In: *Pulm. Circ.*, 2012, vol. 2, nr. 2, pp. 148-154.
6. Conradi M., Koegelenberg C., Conradi M., et al. Pulmonary hypertension and thyrotoxicosis. In: *JEMDSA*, 2012, vol. 17, nr. 2, pp. 101-104.
7. Donatelli M., Assennato P., Abbadi V., et al. Cardiac changes in subclinical and overt hyperthyroid women: retrospective study. In: *Int. J. Cardiol.*, 2003, vol. 90, nr. 2-3, pp. 159-164.
8. Ertek S., Cicero A.F. Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology. In: *Arch. Med. Sci.*, 2013, vol. 9, nr. 5, pp. 944-952.
9. Fadel B.M., Ellahham S., Ringel M.D., et al. Hyperthyroid Heart Disease. In: *Clin. Cardiol.*, 2000, vol. 23, nr. 6, pp. 402-408.
10. Fazio S., Palmieri E.A., Lombardi G., et al. Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System. In: *Recent. Prog. Horm. Res.*, 2004, vol. 59, pp. 31-50.
11. Hegazi M.O., El Sayed A., El Ghousein H. Pulmonary hypertension responding to hyperthyroidism treatment. In: *Respirology*, 2008, vol. 13, nr. 6, pp. 923-925.
12. Kahaly G.J., Dillmann W.H. Thyroid Hormone Action in the Heart. In: *Endocr. Rev.*, 2005, vol. 26, nr. 5, pp. 704-728.
13. Lozano H.F., Sharma C.N. Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism. In: *Cardiol. Rev.*, 2004, vol. 12, nr. 6, pp. 299-305.
14. Marvisi M., Zambrelli P., Brianti M., et al. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. In: *Eur. J. Intern. Med.*, 2006, vol. 17, nr. 4, pp. 267-271.
15. Soroush-Yari A., Burstein S., Soo Hoo G., et al. Pulmonary hypertension in men with thyrotoxicosis. In: *Respiration*, 2005, vol. 72, nr. 1, pp. 90-94.
16. Tong P.C., Chow C.C. Thyrotoxicosis and pulmonary hypertension. In: *Am. J. Med.*, 2005, vol. 118, nr. 8, pp. 927-928.
17. Vieira Neto L., de Almeida C.A., Donangelo I., et al. Pulmonary arterial hypertension and tricuspid valve regurgitation as manifestations of hyperthyroidism resulting from Graves' disease. In: *The Endocrinologist*, 2005, vol. 15, nr. 5, pp. 300-302.
18. Wasseem R., Mazen E., Saliba R.W. Hyperthyroidism: a rare cause of reversible pulmonary hypertension. In: *Am. J. Med. Sci.*, 2006, vol. 332, nr. 3, pp. 140-141.

**Nadejda Cazac,**

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 079475554,

e-mail: nadyastratan@gmail.com

CZU: 618.14-089.87-06:618.11-008.6

## DEREGLĂRILE HORMONALE DUPĂ HISTERECTOMIE

**Olga CERNEȚCHI, Elena VATAMAN,**

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu

### Rezumat

*În prezent, histerectomia cu sau fără ovariectomie rămâne una dintre cele mai frecvente operații ginecologice efectuate în majoritatea țărilor. Îndepărtarea chirurgicală a organului reproductiv conduce la o serie de manifestări similare celor din sindromul climacteric. Prin urmare, starea de sănătate și cea hormonală a femeilor care au suferit o astfel de intervenție este de interes major și se află în centrul discuțiilor și cercetărilor științifice. Obiectivul studiului a fost de a oferi o sinteză bibliografică a datelor disponibile privind tulburările hormonale după histerectomie.*

**Cuvinte-cheie:** histerectomie, hipoestrogenemie, hormoni steroidi, sindrom climacteric

### Summary

#### **Hormonal disorders after hysterectomy**

*At the present time, hysterectomy with or without ovariectomy remains one of the most common gynecological procedures performed in most countries. Surgical removal of the reproductive organ leads to a series of manifestations similar to those in climacteric syndrome. Therefore, the health and hormonal status of women who have undergone such intervention is of major interest and is at the center of scientific discussion and research. The objective of the study was to provide a literature review of available data on hormone disorder after hysterectomy.*

**Keywords:** hysterectomy, hypoestrogenemia, steroid hormones, climacteric syndrome

### Резюме

#### **Гормональные нарушения после гистерэктомии**

*В настоящее время гистерэктомия с овариэктомией или без нее остается одной из наиболее распространенных гинекологических операций, выполняемых в большинстве стран. Хирургическое удаление репродуктивного органа приводит к ряду проявлений, сходных с климактерическим синдромом. Следовательно, здоровье и гормональный статус женщин, подвергшихся такому вмешательству, представляют большой интерес и находятся в центре научных дискуссий и исследований. Целью исследования было предоставить литературный обзор доступных данных о гормональных нарушениях после гистерэктомии.*

**Ключевые слова:** гистерэктомия, гипострогенемия, стероидные гормоны, климактерический синдром

## Introducere

Studierea dereglărilor hormonale survenite în urma histerectomiei prezintă un interes major pentru medicii-ginecologi, deoarece histerectomia rămâne în continuare una dintre cele mai răspândite intervenții ginecologice în majoritatea țărilor și în 90% reprezintă tratamentul de elecție al patologiilor benigne precum miomul uterin, hemoragiile uterine disfuncționale necooperante la tratamentul medicamentos, endometrioza și altele [4, 9, 13], iar postoperatoriu la aceste paciente apar un șir de dereglări endocrin-metabolice, neurovegetative și psihoemoționale ca rezultat al deficitului de estrogeni [19]. Mai mult decât atât, ratele histerectomiei sunt mai înalte în rândul femeilor cu vârsta cuprinsă între 40 și 44 de ani, constituind un grup mare de femei de vârstă reproductivă vulnerabile la menopa- uza prematură și la consecințele ei negative asupra sănătății [5, 14, 20].

Frecvența histerectomiei variază mult de la o țară la alta. Unele studii relatează că incidența acesteia este înaltă și în creștere în țările dezvoltate [6]. Astfel, prevalența histerectomiei în Statele Unite ale Americii este de 26,2%, în Australia – 22,0%, în Irlanda – 22,2% [11]. În Marea Britanie se estimează că în jur de 20% din femei au suportat histerectomie până la vârsta de 50 de ani, având ca indicație principală miomul uterin sau patologiile menstruale [6]. În țările în curs de dezvoltare, prevalența histerectomiei este mai mică, de exemplu, în India variază de la 1,7% la 9,8%, în Taiwan – 8,8% [11].

Prin urmare, starea de sănătate și nivelul hormonal al femeilor care au suportat histerectomie rămân în continuare în centrul discuțiilor și cercetărilor științifice.

## Materiale și metode

Au fost studiate 76 de surse din literatura internațională și cea națională, inclusiv articole, monografii și ghiduri consacrate dereglărilor hormonale ca urmare a histerectomiei. O atenție deosebită a fost acordată cercetărilor științifice în care s-au elucidat rezultatele referitoare la mecanismul dereglărilor hormonale, statutul hormonal după histerectomie, principalele direcții în conduita și tratamentul stărilor patologice dezvoltate după histerectomie.

## Rezultate și discuții

Unii autori sunt de părerea că uterul trebuie abordat nu doar ca un organ reproductiv cu rol în nidație, dezvoltarea și expulzia produsului de concepție, ci și ca un organ endocrin, ceea ce favorizează apariția dezechilibrului la nivelul hormonilor sexuali steroizi și gonadotropi, caracteristic perioadei de menopauză [15, 16]. Astfel, volumul intervenției și

tehnica operatorie trebuie selectate individual [16], deși păstrarea anexelor în timpul histerectomiei nu se reușește întotdeauna.

În practica ginecologică se evidențiază următoarele variante posibile ale histerectomiei: histerectomia cu ovalectomie și histerectomia cu păstrarea unui sau a ambelor ovare, sau a unei părți din ovarul rezecat.

Problema păstrării ovarelor în timpul histerectomiei la femeile de vârstă reproductivă și la cele aflate în premenopauză cu patologie ginecologică benignă a fost subiectul unor controverse considerabile. Astfel, în unele cazuri se efectuează ovalectomia profilactică în timpul histerectomiei, din cauza riscului crescut de cancer ovarian, care este considerată o practică bună de înlăturare a ovarelor sănătoase atunci când este acces la ele în timpul intervenției. Alți clinicieni consideră că ovarele conservate contribuie la buna stare hormonală a femeii și ar trebui să fie păstrate în timpul histerectomiei, dacă este posibil [1, 3].

Conform literaturii de specialitate, în 44-50% de cazuri concomitent cu histerectomia se efectuează ovalectomia bilaterală [7, 8]. Este evident că în acest caz se instalează un deficit sever de estrogeni, iar primele simptome ale sindromului climacteric se dezvoltă foarte repede – deja la 1-2 zi postoperatoriu apar simptome vasomotorii premature.

În literatura de specialitate, cele mai multe controverse există în cazul în care are loc păstrarea ovarelor în timpul histerectomiei. Unele studii indică o creștere a incidenței și a severității sindromului climacteric după o histerectomie în pofida păstrării ovarelor, care poate fi cauzată de reducerea fluxului ovarian și atrezia foliculară [1]. În acest caz, la majoritatea femeilor, simptomele sindromului climacteric apar treptat [18] și par a fi similare, dar mai puțin dramatice [7] în comparație cu cazurile cu anexectomie. Conform datelor literaturii, frecvența acestui sindrom variază de la 60% la 80%, iar în 1/4 din cazuri decurge sever, îndelungat și greu se supune tratamentului [17].

În anul 1978, L. Dennerstein a publicat primele rezultate privind scăderea nivelului de steroizi după 48 de ore de la histerectomie fără anexectomie. Autorul a ajuns la concluzia că scăderea nivelului hormonal depinde de metoda chirurgicală, și nu de efectele centrale ale anesteziei, iar singura explicație posibilă pentru aceste schimbări ar fi dereglarea acută a fluxului ovarian din cauza ligaturării ramurii ovariene a arterei uterine [16].

Mai târziu, R. Kaizer et al., pe baza studierii nivelului de estrogeni și pregnandiol în urină au ajuns la concluzia că funcția ovarelor rămâne în 85% neschimbată până la vârsta presupusă a me-

nopauzei, iar A. Filiberti et al. au demonstrat că la 80% din femeile operate ovarele își exercită funcția deplină [16].

În anul 2015, I.A. Abdelazim et al. au efectuat un studiu prospectiv, în care au fost incluse 220 de femei de vârstă reproductivă, multipare, cu patologie benignă a uterului, care au suportat o histerectomie abdominală fără anexectomie. Au fost analizate nivelul estradiolului, al hormonului anti-Mullerian și FSH preoperatoriu, la 6 și la 12 luni după operație. Autorii au ajuns la concluzia că funcția ovariană rămâne nemodificată la un an după histerectomie, înregistrând modificări ne semnificative la nivelul hormonilor studiați [1].

Această ipoteză este susținută și de studiile lui Ylikorkala și Viinikka, care au studiat funcția glandei pituitare și a ovarelor la două femei cu absența congenitală a uterului și a vaginului (Sindromul Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser) și au concluzionat că prezența sau absența uterului nu afectează funcția ovariană [1].

Există dovezi contradictorii privind efectul histerectomiei asupra funcției ovariene. Astfel, R.K. Menon a arătat că există o creștere a nivelului FSH și o scădere a estradiolului, ceea ce este caracteristic pentru perioada menopauzei, la 28% din femei de vârstă 30-35 de ani la cinci ani după histerectomie. Mai mult decât atât, în anul 1939, A. Dippel a descris tabloul clinic al scăderii funcției ovariene la 43,9% paciente după înlăturarea uterului până la 36 ani și doar la 6% din numărul de femei de aceeași vârstă cu uterul intact. L. Dennerstein et al. au înregistrat o scădere a funcției ovarelor la 50% din femeile operate. Aceleași rezultate au fost obținute și de H. Riedel, care a demonstrat că simptomele vasomotorii apar la pacientele după histerectomie în 50% din cazuri și se manifestă mai pronunțat până la vârsta de 40 de ani [16].

Rezultatele obținute de E.I. Scorbaci et al. au demonstrat că la pacientele care au suportat histerectomie, nivelul de FSH și LH în sânge este de aproape două ori mai mare, iar nivelul de estrogen, progesteron și prolactină este scăzut, în comparație cu femeile sănătoase de vârstă reproductivă. S-a constatat o corelație între severitatea sindromului climacteric după o histerectomie și prezența și severitatea deficitului ovarian (în special deficitul estrogenului) [16].

Alte studii, fiind orientate spre analiza fondului hormonal (FSH, LH, estradiol) la pacientele după histerectomie fără anexectomie și anexectomie unilaterală, au observat un declin accentuat al estradiolului și creșterea stabilă a FSH în primele șase luni la pacientele după histerectomie în asociere cu anexectomie unilaterală și absența modificărilor

semnificative ale nivelului de FSH, LH și estradiol la cele care au suportat intervenție chirurgicală în volum de histerectomie fără anexectomie [16].

Recent a fost propusă salpingectomia profilactică în timpul histerectomiei pentru patologie benignă a uterului ca o strategie de reducere a riscului de cancer ovarian și este recomandată de mai multe societăți oncologice. S-a estimat că această metodă reduce cu 20-40% riscul de cancer ovarian [12].

H. Jabbari și F. Banamfar au publicat, în anul 2017, rezultatele studiilor care demonstrează că salpingectomia bilaterală în timpul histerectomiei cu scopul prevenirii complicațiilor, precum hidrosalpinxul sau prevenirea cancerului ovarian, nu ar crește riscul disfuncției ovariene, întrucât s-a constatat că atât nivelul FSH-lui, cât și cel al LH-lui au crescut semnificativ după histerectomie cu sau fără salpingectomie după șase luni de la intervenție. Aceste rezultate reflectă ipoteza că rezerva ovariană scade indiferent de volumul intervenției [2].

## Concluzii

1. Histerectomia are un impact nefavorabil asupra nivelului hormonal al organismului feminin, cu instalarea sindromului posthisterectomic, caracterizat prin simptome endocrin-metabolice, neurovegetative și psihoemoționale.

2. Nivelul dereglărilor hormonale este determinat de starea hormonală preoperatorie, metoda intervenției, păstrarea ovarelor.

## Bibliografie

1. Abdelazim A. et al. Ovarian function and ovarian blood supply following premenopausal abdominal hysterectomy. In: *Prz. Menopauzalny*, 2015, nr. 14(4), pp. 238-242. doi: 10.5114/pm.2015.56312. Epub 2015 Dec 8. PubMed PMID: 26848295; PubMed Central PMCID: PMC4733897.
2. Behnamfar F., Jabbari H. Evaluation of ovarian function after hysterectomy with or without salpingectomy: A feasible study. In: *J. Res. Med. Sci.*, May 30; nr. 22, p. 68. doi: 10.4103/jrms.JRMS\_81\_17. PubMed PMID: 28616055; PubMed Central PMCID: PMC5461581.
3. Balan Prejisha. A study of menopausal symptoms in women after hysterectomy with retained ovaries. In: *International Journal of Medical and Health Research*, 2017, vol. 3, issue 3, pp. 58-59.
4. Correa-Ochoa J. et al. Impact on quality of life and sexual satisfaction of total abdominal hysterectomy and vaginal hysterectomy in the absence of prolapsed. Cohort study, Medellin, 2015. In: *Revista Colombiana de obstetrica y ginecologia*, 2017, vol. 68, nr. 1, pp. 12-24.
5. Dasgupta M., et al. Study on the Change in Function of the Preserved Ovaries following Hysterectomy by Abdominal Versus Vaginal Route. In: *Androl. Gynecol.: Curr. Res.*, 2017, nr. 5: p. 1.
6. Duke A. et al. A six-year review of hysterectomy for benign gynecological conditions at the Federal Medical Centre, Owerri. In: *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.*, 2014, nr. 3(2), pp. 352-356.

7. Juhua Luo et al. Risk of diabetes after hysterectomy with or without oophorectomy in postmenopausal women. In: *American Journal of Epidemiology*, 2017, vol. 185, nr. 9, pp. 777-785.
8. Lonnée-Hoffmann Risa, Pinas Ingrid. Effects of Hysterectomy on Sexual Function. In: *Curr. Sex. Health Rep.*, 2014, nr. 6, pp. 244-251.
9. Meryem K. The impact of abdominal and laparoscopic hysterectomies on women's sexuality and psychological condition. In: *Turk J. Obstet. Gynecol.*, 2016, nr. 13, pp. 196-202.
10. Moorman Patricia G. et al. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. In: *Obstet. Gynecol.* Author manuscript, available in PMC, december 2012.
11. Sapna D. et al. Incidence and determinants of hysterectomy in a low-income setting in Gujarat, India. In: *Health Policy and Planning*, 2017, nr. 32, pp. 68-78.
12. Song T., et al. Impact of opportunistic salpingectomy on anti-Müllerian hormone in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a multicentre randomized controlled trial. In: *International Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2017, nr. 124(2), pp. 314-320.
13. Tomor Harnod et al. Hysterectomies are associated with an increased risk of depression: a population-based cohort study. In: *J. Clin. Med.*, 2018, nr. 7, p. 366.
14. Trabuco Emanuel C., et al. Association of ovary-sparing hysterectomy with ovarian reserve. In: *Obstetrics and Gynecology*, 2016, nr. 127(5), p. 819.
15. Wang X., Lv L., Cheng Z., Zhou X. Curative effect of laparoscopic hysterectomy for uterine fibroids and its impact on ovarian blood supply. In: *Exp. Ther. Med.*, 2017, nr. 14(4), pp. 3749-3753. doi: 10.3892/etm.2017.4944. Epub 2017 Aug 16. PubMed PMID: 29042974;
16. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение. Москва: Томар-Медиа, 2017, с. 17-31.
17. Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М. Сравнительная клиничко-гормональная характеристика состояния здоровья и качества жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой. В: *Вестник ВГМУ*, 2014, том 13, № 2, с. 78-86.
18. Кулавский В.А., Кулавский Е.В., Зиганшин А.М. Хирургическая менопауза у женщин репродуктивного возраста. В: *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2016; № 4, с. 105-113.
19. Подзолков В.И., Никитина Т.И., Брагина А.Е., Подзолкова Н.М. Полиметаболические нарушения после гистерэктомии: случайность или закономерность? В: *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2011, № 7(3), с. 294-299.
20. Скорбач Е.И., Щербина И.Н., Лазуренко В.В., Мерцалова О.В. Постгистерэктомиические нарушения и профилактика их развития. В: *Международный медицинский журнал*, 2011, № 2, с. 27-31.

**Elena Vataman,**

IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: +373 068112277,  
e-mail: envataman@gmail.com

CZU: 615.27.065:616.379-008.64

## EFFECTUL DIABETOGEN AL MEDICAMENTELOR

**Marin CHIANU, Ina POGONEA,  
Lilia PODGURSCHI, Lucia ȚURCAN,**

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu

### Rezumat

*Diabetul zaharat (DZ) indus reprezintă o complicație a tratamentului cu diverse preparate medicamentoase și o problemă majoră în activitatea medicilor. Acesta necesită cunoașterea grupelor de medicamente cu risc diabetogen înalt, pentru a efectua monitorizarea glicemiei în scopul profilaxiei timpurii a dezvoltării diabetului zaharat medicamentos. A fost realizată o analiză bibliografică amplă a studiilor clinice postmarketing, efectuate de savanți din diferite țări, a reacțiilor adverse medicamentoase, în special a celor care dezvoltă hiperglicemie, cu elaborarea unei clasificări a grupelor de medicamente cu risc înalt în dezvoltarea diabetului zaharat. Rezultatele studiilor anterioare au determinat un risc major în dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2 indus la utilizarea următoarelor grupe de medicamente în ordine descrescândă: glucocorticosteroidii – hidrocortizonul, prednisolonul, dexametazonul; β2-adrenomimeticele – salbutamolul, fenoterolul, clenbuterolul; statinele – simvastatina, rosuvastatina; antiretroviralele (anti-HIV) – lamivudina, zidovudina; antipsihoticele – clorpromazina, clozapina, olanzapina; inhibitorii 5-α reductazei – dutasteridul, finasteridul; mineralele – seleniul în doze mari; diureticele – tiazidele (hidroclortiazida), de ansă (furosemidul, acidul etacrinic), antagoniștii aldosteronului (amiloridul, triamterenul); contraceptivele orale. Conform literaturii de specialitate, există mai mult de opt grupe farmacoterapeutice cu potențial înalt diabetogen, riscul fiind diferit de la o grupă la alta, inclusiv de la medicament la medicament în aceeași grupă.*

**Cuvinte-cheie:** diabet zaharat, hiperglicemie, medicamente, studiu clinic

### Summary

#### **Diabetogenic effect of drugs**

*Diabetes mellitus is a complex and polysymptomatic disease with numerous etiological factors. It is well known that diabetes is triggered: autoimmune factor; the infectious factor; the hereditary factor; the toxic factor (drugs) and others. International researchers from different countries have identified several groups of drugs with a diabetogenic potential. The study included the analysis of several articles in which different groups of drugs with a diabetogenic potential are reflected, or which increase insulin resistance. The results of previous studies highlighted the risk of developing Type II diabetes in the following groups of drugs: statins, antipsychotics, glucocorticosteroids, antiretroviral drugs, 5-α reductase inhibitors, β2-adrenomimetics, diuretics. Thus, the bibliographic study of different sources allowed us to identify a classification of diabetogenic drugs: Glucocorticosteroids – hydrocortisone,*

*prednisolone, dexamethasone;  $\beta$ 2-adrenomimetics – salbutamol, fenoterol, clenbuterol; Statins – simvastatin, rosuvastatin; Antiretroviral (anti-HIV) – lamivudine, zidovudine; Antipsychotics – chlorpromazine, clozapine; olanzapine; 5- $\alpha$  reductase inhibitors – dutasteride, finasteride; Minerals – high dose selenium; Diuretics – thiazides (hydrochlorothiazide), loop diuretics (furosemide, etacrynic acid), aldosterone antagonists (amiloride, triamterene); Oral contraceptives. According to the published literature, there are more than 8 groups of drugs with a diabetic potential, the risk varies considerably across the groups, and drugs from the same group.*

**Keywords:** diabetes mellitus, hyperglycemia, medications, researcher study

## Резюме

### Диабетогенное действие лекарственных средств

*Сахарный диабет является сложным полисимптоматическим заболеванием с многочисленными этиологическими факторами: аутоиммунный фактор; инфекционный фактор; рецидивирующий фактор; токсический фактор (лекарственные препараты) и др. Исследователи из разных стран выявили несколько групп препаратов с диабетогенным потенциалом. Исследование включило анализ нескольких статей, в которых отражены различные группы лекарств с диабетогенным потенциалом или которые повышают резистентность к инсулину. Результаты предыдущих исследований выявили риск развития диабета 2-го типа в следующих группах препаратов: статины, антипсихотики, глюкокортикостероиды, антиретровирусные препараты, ингибиторы 5- $\alpha$ -редуктазы,  $\beta$ 2-адреномиметики, диуретики. Таким образом, библиографическое исследование различных источников позволило классифицировать диабетогенные препараты: глюкокортикостероиды – гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон;  $\beta$ 2-адреномиметики – салбутамол, фенотерол, кленбутерол; статины – симvastатин, розувастатин; антиретровирусный (анти-ВИЧ) – ламивудин, зидовудин; антипсихотики – хлорпромазин, клозапин, оланзапин; ингибиторы 5- $\alpha$  редуктазы – дутастерид, финастерид; минералы – высокая доза селена; диуретики – тиазиды (гидрохлоротиазид), петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота), антагонисты альдостерона (амилорид, триамтерен); оральные контрацептивы. Согласно опубликованной литературе, существует более восьми групп лекарственных средств с диабетическим потенциалом, риск которых отличается от одной группы к другой, от лекарства к лекарству из одной группы.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гипергликемия, лекарственные препараты, клинические исследования

## Introducere

Dezvoltarea intensă a industriei farmaceutice pe parcursul ultimilor ani a crescut enorm de mult numărul de medicamente utilizate în diferite maladii, care manifestă un grad înalt de toxicitate asupra or-

ganismului. Printre reacțiile adverse ale medicamentelor se determină efectul hiperglicemic, ce conduce, într-un final, la dezvoltarea diabetului zaharat.

**Scopul** studiului efectuat a fost elucidarea, în baza literaturii de specialitate de ultimă oră, a grupelor de medicamente cu potențial diabetogen foarte înalt.

## Materiale și metode

A fost efectuată o analiză amplă bibliografică, ce cuprinde cercetarea medicamentelor cu risc diabetogen înalt. Studii similare au fost realizate de savanți din diferite țări, care au cercetat reacțiile adverse ale diferitor medicamente, în special ale celor care dezvoltă hiperglicemie, și anume: statinelor, antipsihoticelor, glucocorticosteroizilor, preparatelor antiretrovirale, inhibitorilor 5- $\alpha$  reductazei,  $\beta$ 2-adrenomimeticelor, diureticelor etc. Au fost obținute date relevante care permit clasificarea grupelor de medicamente cu potențial înalt de a provoca diabetul zaharat.

## Rezultate obținute și discuții

Savanții britanici au evaluat, într-un studiu amplu asupra populației, incidența diabetului de tip 2 la bărbații care au folosit inhibitori ai 5- $\alpha$ -reductazei. Studiul de cohortă a inclus pacienți din baza de date UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD, 2003-2014) și din baza de date Taiwanese National Health Insurance Research Database privind cercetarea în materie de asigurări sociale în sănătate (NHIRD, 2002-2012). Acest studiu a inclus bărbații din CPRD care au primit dutasteridă (n=8231), finasteridă (n=30.774) sau tamsulosin (n=16.270). Cohorta NHIRD a inclus 1251 de pacienți cu dutasteridă, 4194 cu finasteridă și 86263 cu tamsulosin. În cohorta CPRD au fost diagnosticate 2081 de cazuri noi de diabet de tip 2 (368 de cazuri în rândul pacienților ce au luat dutasteridă, 1207 în grupul ce au utilizat finasteridă și 506 în grupul ce s-a tratat cu tamsulosin).

Incidența diabetului la 10.000 pacienți pe an a constituit pentru dutasteridă 76,2 (95% CI 68,4-84,0); pentru finasteridă – 76,6 (95% CI 72,3-80,9) și 60,3 (95% CI 55,1-65,5) pentru tamsulosin. Astfel, s-a determinat o creștere cu 32% a riscului de apariție a diabetului zaharat pentru dutasteridă (raportul de risc 1,32, 95% CI 1,08-1,61) și 26% pentru finasteridă (raport risc 1,26, 95% CI 1,10-1,45), comparativ cu tamsulosinul. Rezultate similare au fost obținute și la pacienții din cohorta NHIRD. Riscul de apariție a diabetului zaharat de tip 2 la pacienții ce au folosit dutasteridă a crescut cu 34% (raport risc 1,34, 95% CI 1,17-1,54) și cu 49% la cei care au utilizat finasteridă (raport risc 1,49, 95% CI 1,38-1,61), în comparație cu tamsulosinul [1, 2].

Din informația prezentată putem deduce că riscul de a dezvolta diabet zaharat de tip 2 este mai mare la bărbații cu hiperplazie benignă de prostată, care primesc inhibitori ai 5 $\alpha$ -reductazei (atât dutasteridă, cât și finasteridă), comparativ cu cei care iau tamsulosin [1, 2].

Conform datelor literaturii de specialitate referitor la managementul reacțiilor adverse ale antipsihoticelor, în tratamentul schizofreniei s-a observat o incidență înaltă a dezvoltării sindromului metabolic, inclusiv a diabetului zaharat de tip 2, pentru clorpromazină, clozapină și olanzapină [3].

Un număr mare de studii epidemiologice prezintă dependența dezvoltării diabetului de terapia cu statine. În studiul prezentat mai jos a fost evaluată asocierea dintre terapia medicamentoasă, ratele de glicemie și dezvoltarea diabetului. Cercetătorii din Olanda au folosit date din studiul privind populația studiului din Rotterdam. Au fost supuși analizei 9535 de indivizi care nu au prezentat diabet în momentul includerii în studiu, toți având peste 45 de ani.

Cercetătorii au folosit metoda regresiei liniare pentru a evalua relația dintre utilizarea statinelor și indicii de glucoză din sânge (glucoză, insulină și rezistența la insulină) [4, 5]. De asemenea, pacienții urmau să utilizeze un factor de risc ajustat pentru evaluarea riscului de apariție a diabetului zaharat de tip 2. Vârsta medie a bolnavilor incluși în studiu a constituit 64 de ani, 42% din aceștia au fost bărbați, restul – femei. Studiul a durat patru ani, timp în care diabetul zaharat a fost diagnosticat la 7,5% dintre pacienți (n=716). 10% dintre acești pacienți au utilizat statine; dintre care 57% – simvastatin, 26% – atorvastatin, 10% – pravastatin [4, 5]. Conform analizei, cei care au folosit statine la momentul includerii în studiu, în comparație cu indivizii care nu au utilizat statine, au avut o concentrație mai mare de insulină în sânge și o creștere a rezistenței la insulină. Utilizarea statinelor a fost asociată cu o creștere cu 38% a riscului de apariție a diabetului de tip 2 (raport risc 1,38; CI 95%: 1,09-1,74). Riscul de a dezvolta boala a fost mai mare la persoanele cu disglucemii și la cele supraponderale.

Astfel, putem concluziona că persoanele care folosesc statine au un risc mai mare de hiperglicemie, rezistență la insulină și dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2. Măsurile preventive, cum ar fi monitorizarea glicemiei și scăderea în greutate a pacienților care încep terapia cu statine, pot reduce riscul de apariție a diabetului zaharat [4, 5, 6].

Se urmărește o corelație între contraceptivele hormonale și riscul apariției diabetului în postmenopauză [6]. Cercetătorii din Coreea au prezentat rezultatele unui studiu de evaluare a corelației dintre administrarea contraceptivelor orale și apariția

diabetului în postmenopauză în cadrul conferinței Asociației Americane de Diabet din Orlando (Florida). Studiul a utilizat datele retrospective dintr-o analiză generală a populației din Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KHANES), 2007-2012, care a inclus 655 de femei în postmenopauză, informate despre durata utilizării contraceptivelor, despre vârsta de instalare a menopauzei și riscul apariției diabetului zaharat de tip 2, despre inițierea terapiei de substituție hormonală.

Dintre cele 6554 de participante în studiu, 849 de femei au fost diagnosticate cu diabet zaharat și au primit contraceptive orale pentru mai mult de șase luni, în timp ce 409 de femei cu DZ au luat contraceptive o perioadă mai mică de șase luni. Ca urmare, femeile care au primit contraceptive orale mai mult timp au dezvoltat diabet zaharat în 19,4% cazuri, iar cele care au folosit contraceptive o perioadă mai scurtă au dezvoltat diabet zaharat în 14,4% cazuri, pe când în grupul de control (fără terapie) cifra era aceeași – 14,3%. Prin urmare, prevalența diabetului a constituit cu 35% mai mult la femeile care au primit contraceptive orale pe o perioadă de peste șase luni, comparativ cu cele care nu le-au folosit niciodată.

Este important de remarcat că riscul de apariție a diabetului zaharat a fost asociat cu durata tratamentului cu contraceptive, raportul de șanse pentru fiecare lună de consum al acestora fiind de 1.005 (P<0,01). Astfel, incidența diabetului a crescut cu aproximativ 0,5% pentru o lună de utilizare a contraceptivelor. Cercetătorii au demonstrat de asemenea ca folosirea contraceptivelor orale timp îndelungat duce la o creștere semnificativă a nivelului de insulină și la insulinorezistență la pacienții fără diabet zaharat, în comparație cu cei care nu au primit niciodată terapia menționată [7, 8, 9].

Glucocorticoizii reprezintă o altă grupă de medicamente utilizate pe scară largă ca antiinflamatoare, antialergice și imunosupresoare puternice în tratarea multor maladii. În același timp, ele pot provoca un număr mare de reacții adverse, printre care hiperglicemia printr-un debut nou la pacienții fără antecedente de diabet zaharat sau hiperglicemie severă necontrolată la cei ce sunt deja diabetici.

Diabetul zaharat indus de glucocorticoizi (DZiG) reprezintă o problemă majoră în practica medicală, cu care se confruntă practic toți specialiștii, dar care adesea este dificil de depistat. Cu toate acestea, nu sunt studiate suficient efectele diabetogene ale glucocorticosteroidilor, mai ales strategiile de prevenire și de tratament. Supravegherea pentru prevenirea dezvoltării DZiG e necesară la toți pacienții tratați cu doze medii sau mari de glucocorticoizi. La dezvoltarea DZiG contribuie fluctuațiile mari ale hiperglicemiei postprandiale, precum și lipsa unor protocoale de



prevenire și de tratament bine definite. În această situație, pe lângă schimbarea stilului de viață, sunt indicate medicamente antidiabetice orale. Cu toate acestea, terapia cu insulină este adesea inevitabilă. În tratamentul DZiG trebuie să se țină cont de gradul hiperglicemiei, precum și de tipul, doza și schema de tratament cu glucocorticosteroid. Mai mult decât atât, este esențial să fie instruiți pacientul și/sau familia sa despre modul de efectuare a ajustărilor necesare. Totuși, sunt necesare studii suplimentare pentru a răspunde la multiplele întrebări referitoare la DZiG.

Literatura cercetată scoate în evidență factorii ce ar facilita apariția diabetului zaharat indus de glucocorticoizi [10, 11]. Printre acestea se numără:

- doza mare de glucocorticoizi utilizată în timpul tratamentului (prednisolon >20 mg, hidrocortizon >50 mg, dexametazonă >4 mg);
- durata mai lungă a tratamentului cu glucocorticoizi;
- vârsta înaintată;
- indicele de masă corporală mare;
- toleranța crescută la glucoză;
- antecedentele personale de diabet gestațional sau hiperglicemie indusă anterior de glucocorticoizi;
- antecedente familiale de diabet zaharat;
- hemoglobina (glicozilată) A1c  $\geq 6\%$ .

Mecanismele care stau la baza inducerii diabetului zaharat steroid sunt bine cunoscute și sunt descrise de mulți autori [10–13]. Acestea includ:

- reducerea sensibilității periferice la insulină și/sau creșterea în greutate;
- creșterea producerii de glucoză prin promovarea gluconeogenezei hepatice;
- distrugerea celulelor pancreatice, conducând la leziuni ale celulelor  $\beta$ -pancreatice (inflamație);
- scăderea eliberării insulinei în patul sangvin;
- gliceroneogeneza inhibată;
- creșterea acizilor grași.

Riscul de diabet zaharat la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV), care au primit terapie antiretrovirală foarte activă (HAART) și despre care menționează unele surse, nu a fost bine definit [10–14].

S-a efectuat o analiză în studiul Multicentric Sohort pentru a determina prevalența și incidența DZ în grupul de bărbați infectați cu HIV și HIV-seronegativi în perioada de observație de patru ani, pe baza unei urmăririi medii de 2-3 ani. Acest studiu a inclus 1278 de bărbați (710 seronegativi HIV și 568 infectați cu HIV, 411 cărora li sa administrat HAART), cu determinarea concentrației de glucoză la momentul inițierii tratamentului. Astfel, 680 din persoanele luate în studiu (1278 bărbați) la vizita primară aveau o concentrație de glucoză în repaus de 98 mg/dL (5,4

mmol/l) sau mai puțin, nu au prezentat antecedente de DZ și nu au raportat folosirea medicamentelor antidiabetice. Diabetul zaharat a fost considerat ca o concentrație de glucoză în repaus alimentar de 126 mg/dl (7 mmol/l) sau mai mare. S-au obținut următoarele rezultate: 57 dintre cei 411 bărbați infectați cu HIV care au utilizat HAART la vizita de bază au avut prevalență, în comparație cu 33 dintre cei 711 bărbați HIV-seronegativi. Rata incidenței DZ a fost de 4,7 cazuri la 100 de persoane pe an în rândul bărbaților infectați cu HIV, aceștia utilizând HAART, comparativ cu 1,4 cazuri la 100 de persoane pe an în rândul bărbaților seronegativi HIV (raportul ratei fiind de 4,11, intervalul de încredere 95%, 1,85-9,16, ajustat pentru vârstă și indicele de masă corporală). Prin urmare, putem concluda că incidența DZ la bărbații infectați cu HIV cu expunere la terapia HAART a fost de patru ori mai mare decât cea a bărbaților HIV-seronegativi, reprezentând un risc mai mare decât în estimările anterioare [15].

## Concluzii

1. Farmacovigilența contemporană raportează tot mai multe reacții adverse, printre care hiperglicemia, care poate conduce la dezvoltarea diabetului zaharat medicamentos.

2. Printre medicamentele cu risc diabetogen înalt se numără statinele, antipsihoticele, glucocorticoizii, medicamentele antiretrovirale, inhibitorii 5- $\alpha$  reductazei,  $\beta$ 2-adrenomimeticele, diureticele etc.

3. Utilizarea medicamentelor cu risc diabetogen înalt necesită monitorizarea glicemiei, îndeosebi la pacienții cu risc de diabet zaharat sau prediabet, în scopul profilaxiei și tratamentului adecvat.

## Bibliografie

1. Wei Li et al. Incidence of type 2 diabetes mellitus in men receiving steroid 5 $\alpha$ -reductase inhibitors: population based cohort study. In: *BMJ*, 2019, nr. 365: l1204.
2. Obrosova Irina G., et al. Aldose reductase inhibitor fidarestat prevents retinal oxidative stress and vascular endothelial growth factor overexpression in streptozotocin-diabetic rats. In: *Diabetes*, 2003, nr. 52(3), pp. 864-871.
3. Stroup T. Scott, and Neil Gray. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. In: *World Psychiatry*, 2018, nr. 17(3), pp. 341-356.
4. Chogtu Bharti, Rahul Magazine, and K.L. Bairy. Statin use and risk of diabetes mellitus. In: *World Journal of Diabetes*, 2015, nr. 6(2), p. 352.
5. Mooradian Arshag D. Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. In: *Nature Reviews Endocrinology*, 2009, nr. 5(3), p. 150.
6. Wynn Victor, and J.W.H. Doar. Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. In: *Lancet*, 1969, nr. 294(7624), pp. 761-766.
7. Muck B.R. Effect of long-term use of oral contraceptives on glucose tolerance. In: *Archiv für Gynäkologie*, 1976, nr. 220(3), pp. 185-190.

8. Garg Satish K., et al. Oral contraceptives and renal and retinal complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. In: *JAMA*, 1994, nr. 271(14), pp. 1099-1102.
9. Suh S., Park M.K. Glucocorticoid-Induced Diabetes Mellitus: An Important but Overlooked Problem. In: *Endocrinol. Metab.* (Seoul), 2017, nr. 32(2), pp. 180-189. doi:10.3803/EnM.2017.32.2.180. Epub 2017 May 29. Review. PubMed PMID: 28555464; PubMed Central PMCID: PMC5503862.
10. Clore John, and Linda Thurby-Hay. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. In: *Endocrine Practice*, 2009, nr. 15(5), pp. 469-474.
11. Blackburn David, Janet Hux, and Muhammad Mamdani. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. In: *Journal of General Internal Medicine*, 2002, nr. 17(9), pp. 717-720.
12. Uzu T., et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. In: *Nephron. Clinical Practice*, 2007, nr. 105(2), pp. 54-57.
13. Kwon Soonho, Kathie L. Hermayer, and Kathie Hermayer. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. In: *American Journal of the Medical Sciences*, 2013, nr. 345(4), pp. 274-277.
14. Brown Todd T., et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. In: *Archives of Internal Medicine*, 2005, nr. 165(10), pp. 1179-1184.
15. Carr Andrew, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. In: *AIDS*, 1998, nr. 12(7), pp. 51-58.

**Marin Chianu**, asistent universitar,  
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică,  
tel.: 068680131,  
e-mail: marinchianu@mail.ru

CZU: 616.447-008.64-089.168.1

## RECOMANDĂRI PRACTICE PENTRU DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL HIPOPARATIROIDIEI POSTOPERATORII

**Dumitru HAREA<sup>1</sup>, Ana VÎRTOSU<sup>2</sup>, Zinaida ALEXA<sup>1,3</sup>,**

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Spitalul Internațional Medpark,

<sup>3</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

### Rezumat

Hipoparatiroidia este o patologie endocrină rară, caracterizată prin hipocalcemie, hiperfosfatemie și deficit de parathormon (PTH). În 75% cazuri, hipoparatiroidia este chirurgicală – apare după intervențiile chirurgicale din regiunea gâtului. Hipoparatiroidia postchirurgicală apare în câteva zile după intervenție și poate fi tranzitorie sau permanentă. Diagnosticul hipoparatiroidiei se stabilește în cazul prezenței

hipocalcemiei asociate cu un nivel scăzut de PTH. Determinarea PTH la scurt timp după intervenția chirurgicală poate ameliora managementul pacientului. Nivelul seric al PTH <15 pg/ml indică un risc crescut de hipoparatiroidie acută postoperatorie. Profilaxia postoperatorie a hipoparatiroidiei este cost-eficientă, deoarece micșorează durata de spitalizare și reduce incidența hipocalcemiei postoperatorii. Tratamentul standardizat al hipoparatiroidiei cronice va include analogii activi de vitamină D3 și suplimente de calciu.

**Cuvinte-cheie:** hipoparatiroidie postoperatorie, hipoparatiroidie cronică, hipocalcemie, tratament, monitorizare

### Summary

#### Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with postsurgical hypoparathyroidism

Hypoparathyroidism is a rare endocrine disorder characterized by hypocalcemia, elevated serum phosphorus and deficient PTH. Up to 75% of all cases of hypoparathyroidism result from anterior neck surgery. Postsurgical hypoparathyroidism appears in the first days after surgery and it can be transient or permanent. The diagnosis of Hypoparathyroidism is established in a patient with hypocalcemia and inappropriately low PTH levels. Measurement early postoperative intact PTH levels following thyroidectomy can help guide patient management. A postoperative PTH level <15 pg/mL indicates increased risk for acute postsurgical hypoparathyroidism. Prophylactic approach for managing potential post-thyroidectomy hypocalcemia is cost-effective, can reduce postoperative hypocalcemia and can hasten hospital discharge after thyroidectomy. Standard treatment of chronic hypoparathyroidism is activated vitamin D analogues and calcium supplementation.

**Keywords:** postsurgical hypoparathyroidism, chronic hypoparathyroidism, hypocalcemia, treatment, monitoring

### Резюме

#### Практические рекомендации по диагностике и лечению послеоперационного гипопаратиреоза

Гипопаратиреоз — редкое эндокринное заболевание, сопровождающееся низким уровнем кальция, высоким уровнем фосфора и значительным снижением (недостаточностью) паратгормона (ПТГ) крови. В 75% случаев встречается послеоперационный гипопаратиреоз в результате оперативных вмешательств на шее. Послеоперационный гипопаратиреоз возникает в течение нескольких дней после операции, может быть транзиторным или стойким. Лабораторными показателями, подтверждающими диагноз гипопаратиреоза, являются гипокальциемия и снижение уровня ПТГ в сыворотке крови. Измерение уровня ПТГ в ранний послеоперационный период позволяет улучшить ведение пациентов. Послеоперационный уровень ПТГ ниже 15 пг/мл является параметром развития послеоперационной острой гипокальциемии. Профилактика послеоперационного гипопаратиреоза эффективно уменьшает частоту и тяжесть послеоперационной гипокальциемии, а также позволяет сократить время пребывания пациента в стационаре. Стандартная терапия хронического гипо-

паратиреоза включает пероральное применение солей кальция и активных аналогов витамина D.

**Ключевые слова:** послеоперационный гипопаратиреоз, хронический гипопаратиреоз, гипокальциемия, лечение, мониторинг

## Introducere

Hipoparatiroidia este o patologie endocrină rară, caracterizată prin hipocalcemie și hiperfosfatemie, cauzată de deficitul de secreție sau acțiunea parathormonului (PTH) [7]. Prevalența hipoparatiroidiei constituie 37 la 100.000 populație în SUA și 22 la 100.000 populație în Danemarca [6]. Hipoparatiroidia postchirurgicală este cea mai frecventă și deseori cea mai gravă consecință pe termen lung a intervențiilor chirurgicale agresive pe tiroidă [1]. Cu toate că hipoparatiroidia este considerată o boală rară (orfană) în SUA, precum și de Comisia Europeană, în ultimii ani au fost publicate mai multe ghiduri care facilitează abordarea corectă a acestei patologii rare de către medicii practicieni [10].

**Scopul** studiului realizat a fost expunerea recomandărilor actuale privind diagnosticul, tratamentul și monitorizarea pacienților cu hipoparatiroidie cronică postoperatorie prin prisma ghidurilor de specialitate.

## Materiale și metode

Au fost utilizate datele prezentate în ultimele ghiduri și analize ale literaturii de specialitate care abordează hipoparatiroidia.

## Rezultate și discuții

Cu scop de aplicare, deosebim [2]:

- *hipoparatiroidie biochimică* – nivelul PTH sub limita inferioară de referință (de regulă, <12 pg/ml), asociat cu hipocalcemia;
- *hipocalcemie* – nivel scăzut al calciului ionic sau al calciului seric total ajustat la albumină;
- *hipoparatiroidie clinică* – hipoparatiroidie biochimică asociată cu manifestări clinice;
- *hipoparatiroidie tranzitorie (temporară)* – până la șase luni după tratamentul chirurgical;
- *hipoparatiroidie permanentă (cronică)* – peste șase luni după tratamentul chirurgical.

**Etiologia hipoparatiroidiei.** Hipoparatiroidia poate fi: congenitală sau dobândită, genetică sau nongenetică, izolată sau parte a unor sindroame, chirurgicală sau nechirurgicală, consecință a insuficienței secretorii a PTH sau a rezistenței periferice la acțiunea PTH [5, 7]. În 75% de cazuri, hipoparatiroidia este chirurgicală, postoperatorie și doar în 25% cazuri e nechirurgicală (autoimună izolată sau în cadrul sindromului autoimun poliglandular de tip 1; hipo- sau hipermagneziemie; boli infiltrative – sar-

coidoza, hemocromatoza; după tratamentul cu iod radioactiv – Graves, cancer tiroidian; genetică izolată sau în cadrul bolilor complexe) [5, 10].

Hipoparatiroidia postchirurgicală este una dintre consecințele intervențiilor chirurgicale cervicale (apare în 7,6% cazuri) [8, 9]. Hipoparatiroidia postchirurgicală apare în câteva zile după intervenție și poate fi simptomatică sau asimptomatică [8]. Hipoparatiroidia postchirurgicală poate fi tranzitorie în 75% cazuri (dispare în primele șase luni după intervenție) sau permanentă în 25% (persistă mai mult de șase luni după intervenție) [4, 9]. Frecvența hipoparatiroidiei tranzitorii variază de la 6,9% până la 49%, iar a hipoparatiroidiei permanente – de la 0,4% până la 33% [8].

Printre factorii de risc pentru hipoparatiroidia postoperatorie pot fi identificați [1, 2]:

- tiroidectomia totală sau de completare a țesutului tiroidian restant;
- tiroidectomia totală și paratiroidectomia simultană;
- tratamentul chirurgical pentru hiperparatiroidie;
- bolile tiroidiene autoimune (Graves, Hashimoto);
- gușa retrosternală;
- bypassul gastric sau malabsorbția în anamneză;
- deficitul de vitamina D și nivelul scăzut de calciu (Ca) preoperatoriu.

**Diagnosticul.** Diagnoza de hipoparatiroidie se stabilește în cazul prezenței hipocalcemiei asociate cu un nivel scăzut de parathormon. Hipocalcemia este definită prin nivelul Ca ionic sau Ca seric total ajustat la albumina serică mai mic decât intervalul de referință [3]. Este absolut necesară respectarea regulilor de colectare, păstrare și transport al probelor biologice [10].

**Predicția perioperatorie** [2]. La planificarea tiroidectomiei totale, este utilă determinarea Ca seric, PTH și 25(OH) vit. D. Mai multe metaanalize au raportat că nivelul perioperatoriu al PTH, preoperatoriu al vitaminei D și postoperatoriu al calciului sunt markeri biochimici de predicție a hipoparatiroidiei postoperatorii. Astfel, se preferă diagnosticul și tratamentul deficitului de vitamină D preoperatoriu. În cazul deficitului sever de vitamina D, este indicată temporizarea tiroidectomiei totale până la corecția deficitului.

Asociația Americană de Tiroidologie recomandă determinarea PTH peste 20 de minute după intervenția chirurgicală cu scop de prognostic al hipoparatiroidiei acute chirurgicale [2]. Obținerea unui nivel de PTH >15 pg/ml nu necesită monitorizarea intensivă a Ca seric și/sau suplimentare cu Ca. Nivelul seric al PTH <15 pg/ml indică un risc crescut

de hipoparatiroidie acută postoperatorie și necesită suplimentare per os cu preparate de Ca, calcitriol și monitorizare intensivă a Ca seric [2].

La toți pacienții care au suportat intervenție chirurgicală cervicală, peste 1-4 zile după intervenție se va verifica nivelul Ca seric și se va evalua prezența manifestărilor clinice de hipocalcemie (figura 1) [5]. Nivelul scăzut de Ca seric, asociat cu un nivel redus de fosfor seric și PTH, indică o cauză independentă de PTH a hipocalcemiei. În acest caz este posibilă prezența sindromului "oaselor flămânde", care apare datorită normalizării rapide a turnoverului osos majorat preoperatoriu (de ex., hipertiroidie, hiperparatiroidie). Această stare este temporară și va dispărea în câteva luni.

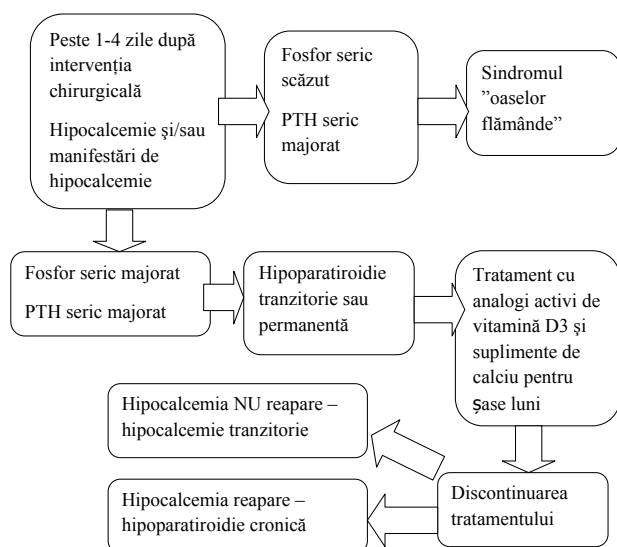


Figura 1. Diagnosticul hipoparatiroidiei postoperatorii [5]

Nivelul scăzut de Ca seric, asociat cu un nivel majorat de fosfor seric și PTH, indică hipoparatiroidie postchirurgicală și este necesar de inițiat tratamentul cu preparate de Ca și analogi activi de vitamină D3 (v. tabelul), care va fi menținut timp de șase luni. Peste șase luni se va efectua treptat discontinuarea tratamentului. Dacă nivelele Ca seric și fosforului seric vor rămâne în limitele normei, hipoparatiroidia va fi considerată una tranzitorie [5].

**Tratamentul hipoparatiroidiei cronice.** Scopul tratamentului este lipsa manifestărilor clinice și ameliorarea calității vieții pacientului.

#### Țintele terapeutice [3]:

- nivelul Ca ionizat (sau Ca total ajustat la albumina serică) la limita de jos sau ușor scăzut la pacienții fără manifestări clinice;
- Ca în urina de 24 de ore – în limitele de referință;
- fosforul seric, magneziul seric – în limitele de referință;

- produsul calciu-fosfor (Ca seric total x fosfor) <4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (sau 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>);
- vitamina D – în limitele optime (25(OH) vit. D >50 nmol/l sau 20 ng/ml).

**Dieta** trebuie să fie bogată în Ca (mai mult de 1 g pe zi) și cu conținut redus de sare. Produsele lactate reprezintă o sursă importantă de Ca alimentar, furnizând mai mult Ca, proteine, magneziu, potasiu, zinc și fosfor pe calorie decât orice alt produs alimentar prezent într-o dietă normală. În plus, lactatele sunt bogate în aminoacizi aromatici, care stimulează producerea hepatică a IGF-1 (factor de creștere insulin-like), care este cunoscută pentru creșterea absorbției intestinale a calciului prin stimularea sintezei renale a calcitriolului. Calciul este mai bine absorbit și cu o mai mică variabilitate atunci când este ingerat în timpul unei mese ce conține proteine [11].

**Tratamentul farmacologic** [3, 10] va fi indicat la toți pacienții cu manifestări clinice de hipocalcemie și/sau cu nivel scăzut de Ca ionizat sau Ca total ajustat la albumină. Tratamentul primar, standardizat, va include analogi activi de vitamină D3 (de regulă, calcitriol sau alfacalcidol, mai rar dihidrotahisterol; v. tabelul) și suplimente de Ca.

Colecalciferolul (vitamina D3) va fi indicat doar dacă analogii activi ai vitaminei D3 nu sunt disponibili (v. tabelul). Totuși, calciferolul în doză de 400-800 UI/zi va fi indicat la toți cei tratați cu analogi activi de vitamină D3, pentru a asigura efectele sistemice ale vitaminei D. La necesitate pot fi indicate preparate de magneziu, diuretice tiazidice, coledalciferol.

Este necesară educația pacienților privind manifestările clinice ale hipocalcemiei și ale hipercalemiei și complicațiile acestora. Tratamentul de substituție cu PTH recombinat nu este recomandat ca terapie de primă intenție și va fi indicat în cazul în care Ca seric și cel urinar nu se poate menține în ținte cu ajutorul analogilor activi de vitamină D3 și suplimente de Ca.

Preparatele de vitamină D utilizate în tratamentul hipoparatiroidiei cronice [3]

	Preparatul	Doza zilnică	Debutul acțiunii (zile)	Sfârșitul acțiunii (zile)
1	Calcitriol, 1,25(OH) vit. D3	0,25-2,0 mkg/zi în 1 sau 2 prize	1-2	2-3
2	Alfacalcidol, 1(OH) vit. D3	0,5-4 mkg/zi în 1 priză	1-2	5-7
3	Dihidrotahisterol	0,3-1,0 mkg/zi în 1 priză	4-7	7-21
4	Vitamina D3 (coledalciferol)	25.000-200.000 UI/zi	10-14	14-75

Notă. 1-3 – analogii activi de vitamină D3.

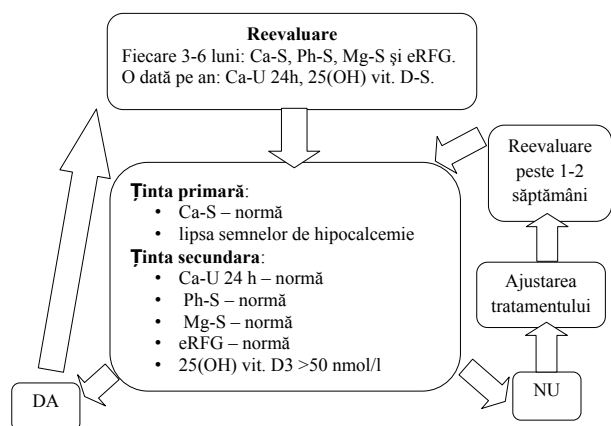
**Inițierea tratamentului farmacologic** [3, 10].

Doza de analogi activi ai vitaminei D3 se va titra la interval de minim 2-3 zile, până când vor dispărea manifestările clinice și Ca se va menține în limitele de referință. Doza zilnică de calcitriol variază între 0,25 și 2 mkg, ceea ce corespunde cu doza zilnică de 0,5-4 mkg de alfacalcidol.

Suplimente de Ca în doză de 800-2000 mg Ca elementar pe zi (de regulă, 1500 mg/zi) vor fi indicate la un interval de patru ore cu levotiroxina. Nu se recomandă ca doza de calciu elementar pentru o priză să fie mai mare de 500 mg (pragul intestinal de absorbție). Cel mai frecvent se utilizează Ca carbonat (1000 mg conține 400 mg Ca elementar), deoarece este mai ieftin, dar utilizarea acestuia necesită un mediu acid pentru absorbție. Astfel, va fi indicat împreună cu mâncarea. Ca citrat (1000 mg conține 211 mg Ca elementar) va fi indicat la pacienții cu aclorhidrie, celor care urmează tratament cu inhibitori de pompă, care preferă să ia suplimentele între mese sau cu bypass gastric.

**Monitorizarea tratamentului** (figura 2) [3]. Se recomandă ca monitorizarea biochimică a Ca ionizat sau a Ca total ajustat la albumină, a fosforului seric, magneziului seric și creatininei, cu aprecierea eRFG, în comun cu evaluarea manifestărilor clinice de hipocalcemie, precum și de hipercalcemie, să se realizeze regulat, la fiecare 3-6 luni. Dacă în tratament survin modificări sau sunt introduse medicamente noi (de ex., diuretice tiazidice), atunci reevaluarea tratamentului (Ca seric, fosfor, magneziu și creatinina – eRFG) se va efectua săptămânal. În cazul prezenței hipo- sau hipercalcemiei severe, poate fi necesară o monitorizare mai frecventă (de câteva ori pe săptămână).

La pacienții cu hiperfosfatemie sau cu produsul calciu-fosfor majorat, se recomandă intervenții dietetice cu restricția aportului de fosfor, scăderea dozelor suplimentelor de Ca și a analogilor activi de vitamină D3.



*Notă.* Ca-S – calciu seric, Ph-S – fosfor seric, Mg-S – magneziu seric, eRFG – rata filtrării glomerulare, Ca-U 24 h – calciu în urina colectată timp de 24 ore.

Figura. 2. Monitorizarea și tratamentul hipoparatiroidiei cronice [3]

La pacienții cu hipomagneziemie se vor întreprinde măsuri ce vor crește magneziul seric (de ex., suplimente cu magneziu).

La bolnavii cu nivel scăzut de 25(OH) vit. D (<50 nmol/l sau 20 ng/ml), se va majora doza de colecalciferol.

Se recomandă determinarea anuală a Ca urinar. În caz de hipercalcemie, se reduce aportul de Ca, se indică o dietă cu restricție de sodiu și/sau se administrează diuretice tiazidice. În caz că apar manifestări clinice de litiază renală sau nivelul creatininei este în creștere, se vor efectua investigații imagistice ale rinichilor. La pacienții cu calculi renali se vor evalua factorii de risc pentru apariția acestora și se va interveni conform ghidurilor de specialitate.

**Profilaxia postoperatorie** a hipoparatiroidiei este cost-eficientă, deoarece reduce durata de spitalizare și incidența hipocalcemiei postoperatorii la 10% [2]. Profilaxia de după intervenție constă în administrare empirică de Ca carbonat în doză de la 500-625 mg până la 1000-1250 mg de 2-3 ori pe zi. Se consideră că asocierea de calcitriol 0,5-1,0 mkg/zi crește costurile, dar majorează și eficiența calciului oral. Este obligatorie monitorizarea biochimică pentru titrarea dozelor (prezintă risc înalt de supradozare, hipercalcemie, afectare renală).

**Hipocalcemia acută** apare, de regulă, în perioada de 24-72 ore postoperatoriu și se manifestă prin: parestezii, spasm carpopedal, aritmii, laringospasm, convulsii. Diagnosticul constă în determinarea Ca seric, fiind caracteristic un nivel al Ca total ajustat la albumină sub 7,5 mg/dl. Pe electrocardiogramă se va înregistra un interval QT prelungit. Tratamentul constă în administrarea soluției de Ca i/v bolus (sol. Ca gluconat 10% – 10-20 ml – 90-180 mg Ca elementar + 50 ml sol. glucoza 5% – infuzie timp de 20 min.), urmată de infuzie i/v sol. Ca gluconat 10% – 0,5-1,5 mg/kg/oră timp de 8-10 ore. Ca gluconat este de preferat Ca clor. Calciul per os împreună cu analogii activi ai vitaminei D3 se inițiază cât de urgent posibil [3].

**Terapia convențională** lucrează, dar este problematică, deoarece: necesită monitorizarea permanentă, frecventă a calciului seric; calitatea vieții acestor pacienți rămâne scăzută; pot apărea calcificări extrascheletice. Dozele mari de Ca pot provoca reacții adverse gastrointestinale, care pot duce la abandonarea tratamentului. Dozele mari de vitamină D pot produce hipercalcemie, Ca urinar crescut, boli renale.

**Tratamentul de substituție cu PTH uman recombinat** utilizează fie PTH intact (rhPTH 1-84) – Natpara, fie fragmentul N-terminal (rhPTH 1-34) – teriparatid acetat. În 2015, Agenția Americană a Produselor Alimentare și a Medicamentelor (FDA – Food and Drug Administration) a aprobat administrarea rhPTH 1-84 (Natpara) pentru tratamentul hipoparatiroidiei, 25-

100 mkg/s/c o dată pe zi. Tratamentul cu PTH uman recombinat reduce cu peste 50% doza de Ca și analogi activi de vitamină D3, utilizate în terapia convențională, restabilește metabolismul osos și ameliorează microarhitectura osoasă. Cu regret, până în prezent nu se cunosc riscurile administrării de durată la oameni, fiind înregistrată steosarcoma la șoareci [3, 10].

Indicațiile tratamentului cu rhPTH (1-84) [4] sunt:

- cazurile în care hipocalcemia nu poate fi controlată cu analogi activi de vitamină D3 și Ca;
- necesitatea de doze mari de Ca (peste 2,5 gr/zi calciu elementar) sau vitamină D activă (calcitriol peste 1,5 mkg/zi, alfacalcidol peste 3,0 mkg/zi);
- hipercalcemie, litiază renală, nefrocalcinoză, eRFG <60 ml/min.;
- hiperfosfatemie și sau produsul calciu-fosfor >4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>;
- boli gastrointestinale asociate cu malabsorbția;
- calitatea vieții scăzută;
- beneficii prevalează asupra riscului.

**Alotransplantul de țesut paratiroidian** [2, 8, 10] reprezintă implantarea fragmentelor mici (1 mm) de glande paratiroidiene intramuscular sau subcutanat (de ex., sternocleidomastoidian). Deși crește riscul de hipoparatiroidie postoperatorie tranzitorie, scade riscul de hipoparatiroidie permanentă. Astfel, alotransplantul are scopul de a reduce riscul de hipoparatiroidie cronică sau chiar de a o vindeca.

### Concluzii

- Determinarea PTH la scurt timp după intervenția chirurgicală permite prevenirea hipoparatiroidiei acute postoperatorii.
- Dozarea obligatorie a calciului seric (ionic sau total ajustat la albumină) în zilele 1-4 postoperatoriu facilitează stabilirea oportună a diagnosticului și intervenția terapeutică în timp util.
- Excluderea hipoparatiroidiei postoperatorii tranzitorii previne tratamentul cronic cu preparate de calciu și vitamina D.
- Tratamentul standardizat al hipoparatiroidiei cronice va include analogi activi de vitamină D3 (calcitriol sau alfacalcidol) și suplimente cu calciu.
- Monitorizarea tratamentului include evaluarea parametrilor serici la fiecare 1-2 săptămâni, până la atingerea țintelor terapeutice, apoi la fiecare 3-6 luni.

### Bibliografie

1. AACE/ACE disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism – definitions and management. In: *Endocrine practice*, 2015, vol. 21, nr. 6.
2. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. In: *Thyroid*, 2018, vol. 28, nr. 7.

3. Bollerslev J., Rejnmark L., Marcocci C., et al. European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. In: *Eur. J. Endocrinol.*, 2015, nr. 173(2), pp. 1-20.
4. Brandi M.L., Bilezikian J.P., Shoback D., et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016, nr. 101(6), pp. 2273-2283.
5. Cianferotti L., Marcucci G., Brandi M.L. Causes and pathophysiology of hypoparathyroidism. In: *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2018, nr. 32(6), pp. 909-925.
6. Clarke B.L., Brown E.M., Collins M.T., et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2016, nr. 101(6), pp. 2284-2299.
7. Duncea I., Ghervan C., Georgescu C., ș.a. *Endocrinologie*. Cluj-Napoca: UMF "Iuliu Hațieganu", 2011, p. 149.
8. Kakava K., Tournis S., Papadakis G., et al. Postsurgical Hypoparathyroidism: A Systematic Review. In: *In Vivo*, 2016, nr. 30(3), pp. 171-179.
9. Powers J., Joy K., Ruscio A., Lagast H. Prevalence and incidence of hypoparathyroidism in the United States using a large claims database. In: *J. Bone Miner. Res.*, 2013, nr. 28(12), pp. 2570-2576.
10. Sinnott B.P. Hypoparathyroidism – Review of the Literature. In: *J. Rare Disord. Diagn. Ther.*, 2018, vol. 4, nr. 3, p. 12.
11. Tecilazich F., Formenti A.M., Frara S., et al. Treatment of hypoparathyroidism. In: *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2018, nr. 32(6), pp. 955-964.

**Dumitru Harea,**

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 069666021,

e-mail: dumitru.harea@usmf.md

CZU: 616.379-008.64-052:614.2(478)

### EVALUAREA IMPACTULUI SOCIOECONOMIC AL DIABETULUI ZAHARAT ÎN URMA STUDIERII PACIENȚILOR SPITALIZAȚI ÎN SPITALUL CLINIC REPUBLICAN TIMOFEI MOȘNEAGA

**Diana GALATONOV, Zinaida ALEXA,**

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

### Rezumat

*Diabetul zaharat (DZ), în ultimele decenii, capătă proporțiile unei epidemii globale. Semnificația socială a DZ constă în faptul că maladia duce la invalidizare și o letalitate prematură a populației apte de muncă, ca urmare a complicațiilor cronice tardive: microangiopatii (retinopatia și nefropatia), macroangiopatii (infarctul miocardic acut, accidentul vascular*

cerebral, amputarea membrelor inferioare) și neuropatii. Conform statisticilor europene, se observă o dublare a costurilor anuale pentru o persoană cu diabet în cazul în care dezvoltă o complicație, și se triplează dacă se asociază cu două sau mai multe complicații. Costurile reale ale sistemului de sănătate pentru o persoană cu DZ în Republica Moldova în prezent nu sunt cunoscute. Au fost analizate 3030 de fișe ale persoanelor cu diabet zaharat, spitalizate în anul 2016 în IMSP SCR "Timofei Moșneaga", din care au fost extrase date despre vârsta pacienților, tipul diabetului, durata spitalizării, metodele de tratament, precum și despre cauzele deceselor. Din totalitatea persoanelor care au beneficiat de tratament în cadrul IMSP SCR "Timofei Moșneaga" pe parcursul anului 2016, 17,4% au fost cu DZ. Marea majoritate a persoanelor spitalizate au fost cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 51 și 70 de ani. Durata de spitalizare a diabeticii s-a dovedit a fi mai mare decât durata medie de spitalizare a persoanelor fără diabet. Decesele persoanelor cu DZ au fost determinate în special de afectarea macrovasculară, precum și de asocierea infecțiilor.

**Cuvinte-cheie:** diabet zaharat, cheltuieli

### Summary

**Assessment of the socio-economic impact of sugar diabetes for the study of the patients hospitalized in the Republican Clinical Hospital "Timofei Mosneaga"**

In recent decades, diabetes has reached the proportions of a global epidemic. The social significance of diabetes is represented by an early invalidation and lethality of the population especially those that are able to work, as a result of chronic complications: microangiopathies (retinopathy and nephropathy), macroangiopathies (acute myocardial infarction, stroke, limb amputations) and neuropathy. According to European statistics, there is a doubling of the annual care costs for a person with diabetes if they develop a complication, and the number triples if they have two or more complications. The actual costs of the health care system for a person with diabetes in the Republic of Moldova are currently unknown. 3030 records of people with diabetes were analyzed hospitalized in 2016 in CHR "Timofei Mosneaga", from which data was extracted regarding the age of patients, type of diabetes, duration of hospitalization, treatment methods and causes of death. Of all the people who received treatment within the RCH "Timofei Mosneaga" during 2016, 17,4% were diabetic. The vast majority of hospitalized persons had type 2 diabetes, aged 51-70 years. The duration of hospitalization of patients with diabetes proved to be greater than the average duration of hospitalization of persons without diabetes. The deaths of persons with diabetes were mainly determined by macrovascular complications as well as by the association of infections.

**Keywords:** diabetes, expenses

### Резюме

**Оценка социально-экономического воздействия сахарного диабета после изучения больных, госпитализированных в Республиканской клинической больнице «Тимофей Мошняга»**

В последние десятилетия диабет достиг масштабов глобальной эпидемии. Социальная значимость диабета заключается в том, что заболевание приводит к

ранней инвалидизации и летальности трудоспособного населения в результате хронических осложнений: микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатии (острый инфаркт миокарда, инсульт, ампутация конечностей) и невропатии. Согласно европейской статистике, ежегодные затраты для людей с диабетом удваиваются, если у них развивается осложнение, и увеличивается в три раза, если у них развились два или более осложнений. Фактические затраты системы здравоохранения для человека с диабетом в Республике Молдова в настоящее время неизвестны. В 2016 году в РКБ «Тимофей Мошняга» было 3030 записей о людях, госпитализированных с диабетом, и из этих историй были получены данные о возрасте пациентов, типе диабета, продолжительности госпитализации, методах лечения и причинах смерти. Из всех людей, которые получали лечение в РКБ «Тимофей Мошняга» в течение 2016 года, 17,4% были диабетиками. Подавляющее большинство госпитализированных болели сахарным диабетом 2-го типа в возрасте 51-70 лет. Длительность госпитализации больных сахарным диабетом оказалась выше средней продолжительности госпитализации лиц без диабета. Смертность диабетиков определялась главным образом микро- и макрососудистыми осложнениями, а также ассоциацией инфекций.

**Ключевые слова:** диабет, затраты

### Introducere

Diabetul zaharat (DZ), în ultimele decenii, capătă proporțiile unei epidemii globale, astfel încât Federația Internațională de Diabet, în 2017, estimează că circa 425 mil. de persoane suferă de diabet zaharat, cu o prevalență de 8,8% [5, 6]. Această cifră arată că una din 11 persoane are DZ. Un număr impunător de circa 212 milioane persoane nu sunt diagnosticate, adică una din două nu cunoaște că are diabet. Crește semnificativ și numărul persoanelor cu prediabet, acesta atingând cifra de 352 mil., ce reprezintă o prevalență de 7,3%. Se consideră că în fiecare an decedează circa 4 mil. de persoane cu diabet, ceea ce ar însemna că la fiecare opt secunde o persoană decedează din cauza diabetului zaharat. Circa 46,1% din decesele survenite după vârsta de 60 de ani revin persoanelor cu diabet. Respectiv, această patologie conduce și la cheltuieli enorme, astfel, în țările dezvoltate, 12% din cheltuielile pentru sănătate sunt îndreptate către prevenirea, controlul și tratamentul complicațiilor diabetului zaharat [5, 6, 7].

Semnificația socială a diabetului zaharat constă în faptul că maladia duce la invalidizare și o letalitate timpurie a populației apte de muncă, ca urmare a complicațiilor cronice tardive: microangiopatii (retinopatia și nefropatia), macroangiopatii (infarctul miocardic acut, accidentul vascular cerebral, amputarea membrelor inferioare) și neuropatii [1, 3, 6].

În Republica Moldova, din 2006 până în 2017, numărul bolnavilor cu diabet a crescut de la 45.845 până la 104.749, adică practic s-a dublat în ultimii 11 ani, ceea ce ar constitui o prevalență de 2,9%; anual, circa 10.000 de cazuri sunt diagnosticate cu diabet zaharat [2].

Conform statisticilor europene, se observă o dublare a costurilor anuale pentru o persoană cu diabet, în cazul în care dezvoltă o complicație, și se triplează, dacă asociază două sau mai multe complicații. Costurile reale ale sistemului de sănătate pentru o persoană cu diabet zaharat în Republica Moldova în prezent nu sunt cunoscute [1–4].

**Scopul** studiului efectuat a fost evaluarea impactului medico-social al diabetului zaharat după cercetarea persoanelor internate în IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga* pe parcursul anului 2016.

### Material și metodă

Au fost analizate 27.170 fișe de observație ale pacienților spitalizați pe parcursul anului 2016 în secțiile IMSP SCR *Timofei Moșneaga*. În studiu au fost incluse pentru analiză 4731 fișe ale persoanelor cu diabet zaharat cunoscut, precum și cele cu diabet depistat primar. Pentru realizarea scopului, au fost propuse mai multe obiective de cercetare: determinarea ratei de spitalizare a persoanelor cu diferite tipuri de diabet, calcularea duratei medii de spitalizare a diabeticii și raportarea acesteia la durata medie de spitalizare pe secție, aprecierea cauzelor și a ratei de deces al persoanelor cu diabet.

### Rezultate obținute

Pentru a determina care este rata persoanelor cu diabet spitalizate pe parcursul anului 2016 în IMSP SCR *Timofei Moșneaga*, a fost analizată fiecare secție separat în ceea ce privește numărul total de pacienți internați și cei cu diabet zaharat (*tabelul 1*). În urma acestor analize s-a determinat că din totalitatea persoanelor spitalizate, rata celor cu diabet zaharat a constituit 17,4%, deci aproximativ fiecare a cincea persoană suferă de diabet zaharat.

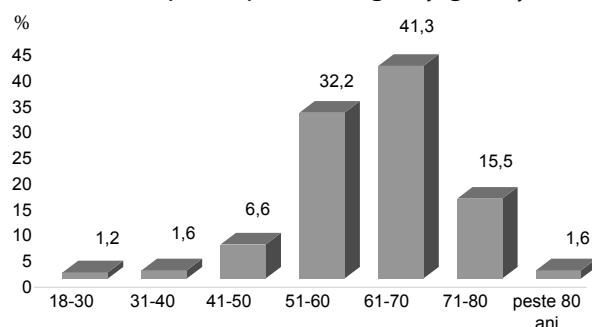
Din datele prezentate putem observa că majoritatea persoanelor cu diabet, care au fost spitalizate din cauza complicațiilor cronice ale maladiei, au predominat în secțiile cu profil chirurgical (septică, generală, vasculară, oftalmologie), iar în cele de profil terapeutic, cu excepția secției de endocrinologie – în nefrologie și hepatologie. În acest context putem concluda că spitalizările persoanelor cu diabet zaharat sunt determinate mai ales de complicațiile cronice ale maladiei.

**Tabelul 1**

*Rata persoanelor cu diabet spitalizate în 2016 în IMSP SCR "Timofei Moșneaga"*

Secția	Total spitalizați	Spitalizări cu DZ	%
Chirurgie toracală	576	39	6,8
Chirurgie viscer-abdominală și endocrină	1648	148	9,0
Chirurgie septică	518	203	39,2
Chirurgie vasculară	1535	225	14,7
Chirurgie generală	2325	533	22,9
Chirurgie hepato-bilio-pancreatică	1482	165	11,1
Urologie	1915	213	11,1
Proctologie	1385	51	3,7
Neurochirurgie	385	33	8,6
Oftalmologie	2192	318	14,5
Otorinolaringologie	3076	85	2,8
Hepatologie	1715	252	14,7
Reumatologie	1634	140	8,6
Gastroenterologie	1112	116	10,4
Artrologie	1428	157	11
Terapie generală și alergologie	566	81	14,3
Nefrologie	1312	271	20,7
Endocrinologie	2366	1701	71,9
Total	27170	4731	17,4

Marea majoritate a persoanelor cu diabet zaharat au constituit-o cei cu diabet zaharat de tip 2, fiind într-un număr de 3621 persoane (76,5%), 710 (15%) au fost cu DZ tip 1, alte 352 (7,4%) au fost cu diabet primar depistat, și 48 (1,1%) persoane – cu alte tipuri de diabet (în special pancreatogen și gestațional).



*Repartizarea pacienților spitalizați după grupa de vârstă*

De asemenea, persoanele spitalizate au fost repartizate pe grupe de vârstă (v. *diagrama*), deter-



minându-se că marea majoritate are vârsta între 51 și 60 de ani – 32,2%, iar cele cu vârsta de 61-70 de ani constituie 41,3%.

Analiza comparativă a duratei medii de spitalizare a persoanelor cu diabet zaharat versus cea medie de spitalizare pe secție a arătat că durata spitalizării diabeticii au avut o tendință de majorare, în special în secțiile ce tratează complicațiile DZ (tabelul 2).

**Tabelul 2**

*Durata medie de spitalizare a persoanelor cu diabet și a celor fără diabet*

Secția	Durata medie de spitalizare a persoanelor fără diabet, zi/pat	Durata medie de spitalizare a persoanelor cu diabet, zi/pat
Endocrinologie	7,1	8,6
Nefrologie	8,6	9,0
Chirurgie septică	15,8	18,4
Chirurgie generală	11,7	7,9
Chirurgie vasculară	9,1	7,5

Au fost analizate cauzele de deces în secțiile care au o tangență mai mare cu complicațiile diabetului (nefrologie; chirurgie septică, generală, vasculară). Astfel, s-a determinat că în secția de nefrologie, din numărul total de 44 decese, 21 (47,7%) au fost persoane cu diabet zaharat, cauza în majoritatea cazurilor (18) fiind boala cronică renală, urmând apoi patologia cardiovasculară (3). În secțiile chirurgicale (septică, vasculară și generală), rata deceselor persoanelor cu DZ a constituit, respectiv, 28,3%, 26,1% și 24,3%. În aceste secții, majoritatea diabeticii au decedat din cauza complicațiilor septice determinate de piciorul diabetic cu amputații (15 cazuri), a afecțiunilor cardiovasculare severe (2 cazuri) și a tumorilor în stadii avansate (21 cazuri).

## Discuții

Aprecierea și analiza economică a diabetului pot fi privite din diferite perspective. Pentru politicieni și specialiștii în sănătate publică, ele constituie o sugestie de a investi în profilaxia primară a DZ tip 2, deoarece costurile terapiei sunt tot mai greu de susținut în condițiile epidemiei de diabet, care afectează atât țările dezvoltate, cât și cele în curs de dezvoltare [3, 4, 5]. Pentru clinicieni, provocarea este de a crea strategii cost-eficiente și de a realiza o asistență de înaltă calitate a diabeticii care să se adreseze în primul rând majorității, nu minorității.

Iată câteva exemple ale unor acțiuni medicale care pot aduce beneficii substanțiale: screeningul ochiului; toți cei cu risc vascular înalt să primească statine și, la necesitate, doze mici de aspirină; evaluarea anuală a membrelor inferioare ale diabeticii.

Din păcate, chiar în cele mai bogate țări, aceste măsuri nu sunt disponibile pentru toate persoanele cu diabet.

Industria farmaceutică nu trebuie să ignore responsabilitatea sa socială ca parte componentă a societății. Obiectivul său principal trebuie să fie dezvoltarea și punerea pe piață a unor terapii sigure, care să aducă suficient profit, ceea ce va încuraja viitorii acționari să investească, urmărind desigur doar sănătatea tuturor [7].

În revista *Lancet*, Christian Bommer și colab. raportează că costul diabeticii la nivel mondial în 2015 a fost de 1,31 trilioane dolari sau 1,8% a produsului intern brut global. Studiul lor privind povara economică globală a diabetului zaharat a arătat că două treimi din costurile totale au fost nemijlocit costuri medicale (857 bilioane dolari) și o treime au fost costuri indirecte, datorate pierderii productivității. Aceste rezultate reprezintă o reamintire importantă a faptului că diabetul nu este doar o problemă globală de sănătate din cauza efectului său asupra mortalității, morbidității și calității vieții, ci și o problemă majoră pentru economiile naționale [3, 4].

Tratamentele ample pentru diabet și complicațiile lui îl fac una dintre cele mai scumpe boli de tratat în multe părți ale lumii. Un studiu din SUA relatează că, dintre toate afecțiunile, diabetul creează cele mai mari costuri pentru sistemul de sănătate și îngrijire [4].

## Concluzii

Din totalitatea persoanelor care au beneficiat de tratament în cadrul IMS SP SCR *Timofei Moșneaga* pe parcursul anului 2016, cele cu diabet zaharat au constituit 20,1%. Marea majoritate a persoanelor spitalizate au fost cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 51 și 70 de ani.

Durata de spitalizare a pacienților cu diabet zaharat s-a dovedit a fi mai mare decât durata medie de spitalizare a persoanelor fără diabet. Decesele diabeticii au fost determinate în special de afectarea macrovasculară, precum și de asocierea infecțiilor.

## Bibliografie

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. In: *Diabetes Care*, 2013, nr. 36(4), pp. 1033–1046. doi:10.2337/dc12-2625
2. Biroul Național de Statistică a Republicii Moldova. *Anuarul statistic al Republicii Moldova, 2018*.
3. Bärnighausen Till, Bommer Christian, Esther Heesemann, Sagalova Vera. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. In: *Lancet*, 2017, vol. 5, issue 6, pp. 423–430.
4. Bommer Christian, Sagalova Vera, Heesemann Esther, et al. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. In: *Diabetes Care*, 2018; nr. 41, pp. 963–970.

5. Centers for Disease Control and Prevention. *National diabetes statistics report, 2017*. <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
6. *IDF Diabetes Atlas*. 8th Edition, 2017.
7. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4,4 million participants. In: *Lancet*, 2016; nr. 387, pp. 1513–1530.

**Zinaida Alexa,**  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
IMSP SCR Timofei Moșneaga,  
tel.: 069159440,  
e-mail: alexazinaida@yahoo.com

CZU: 616-056.52-053.2:616.391:577.161.22

## EVALUAREA VITAMINEI D LA COPIII CU OBEZITATE PRIMARĂ

**Diana MUNTEANU<sup>1,2</sup>, Victoria HLISTUN<sup>2</sup>,  
Natalia UȘURELU<sup>2</sup>, Lorina VUDU<sup>1</sup>,**

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

### Rezumat

În ultimele decenii, prevalența excesului ponderal la copii a crescut constant în întreaga lume. Situația este îngrijorătoare, deoarece are impact atât asupra sănătății actuale a copilului, cât și asupra celei de viitor adult. Apariția excesului ponderal presupune interacțiuni multiple între diverși factori: genetici, sociali, comportamentali, metabolici, celulari și moleculari, în urma cărora se produc modificări în echilibrul energetic. Constituind o tulburare cronică a stării de nutriție, caracterizată prin creșterea greutății corporale pe seama țesutului adipos, obezitatea mai este însoțită de dereglarea verigilor evidente ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic și de o serie de comorbidități. Cei 100 de copii participanți în cercetare au fost testați în vederea identificării markerilor biochimici și hormonal, a nivelului 25(OH) vitamina D, ce denotă o afectare asociată obezității. Scopul cercetării a fost aprecierea nivelului vitaminei D în corelație cu indicele masei corporale și unii parametri biochimici la copiii cu obezitate primară. La copiii cercetați s-a observat un nivel mediu crescut al hormonului paratiroidian, care se corelează cu un deficit de Ca și vitamina D. Așadar, obezitatea primară la copii se asociază cu un deficit evident de 25(OH) vitamina D.

**Cuvinte-cheie:** obezitate, copii, 25(OH) vitamina D

### Summary

#### **Evaluation of Vitamin D in children with primary obesity**

In recent decades, the prevalence of overweight in children has steadily increased throughout the world. The situation is wor-

rying, because it has its mark on both the current child's health and the adult's future. The occurrence of overweight involves multiple interactions between genetic, social, behavioral, metabolic, cellular and molecular factors resulting in changes in the energy balance. Being a chronic nutritional disorder, characterized by increased body weight due to fat, obesity is accompanied by disruptions of obvious links of glucose, lipid and protein metabolism, and a series of comorbidities. The 100 children participating in the research tested to identify the biochemical and hormonal markers, level 25(OH) Vitamin D, which denotes an obesity related disorder. The aim of the research was to evaluate the Vitamin D level in correlation with BMI and some biochemical parameters in children with primary obesity. An elevated PTH level, correlated with a deficiency of Ca and Vitamin D, observed in the analyzed children. Therefore, primary obesity in children is associated with an apparent shortage of 25(OH) Vitamin D.

**Keywords:** obesity, children, 25(OH) Vitamin D

### Резюме

#### **Оценка витамина D у детей с первичным ожирением**

За последние десятилетия распространенность избыточного веса у детей неуклонно возрастала во всем мире. Ситуация тревожная, потому что она влияет как на здоровье нынешнего ребенка, так и на будущее взрослого. Возникновение избыточного веса включает в себя множественные взаимодействия между генетическими, социальными, поведенческими, метаболическими, клеточными и молекулярными факторами, что приводит к изменениям энергетического баланса. Будучи хроническим нарушением питания, характеризующимся увеличением массы тела из-за жира, ожирение сопровождается нарушением явных связей метаболизма глюкозы, липидов и белков, и ряда сопутствующих заболеваний. 100 детей, участвовавших в исследовании, были протестированы для выявления биохимических и гормональных маркеров, уровня 25(OH) витамина D, который обозначает заболевание, связанное с ожирением. Целью исследования являлось определение уровня витамина D в корреляции с ИМТ и некоторыми биохимическими показателями у детей с первичным ожирением. У анализируемых детей наблюдался повышенный средний уровень ПТГ, связанный с дефицитом Ca и витамина D. Таким образом, первичное ожирение у детей связано с явной нехваткой 25(OH) витамина D.

**Ключевые слова:** ожирение, дети, 25(OH) витамин D

### Introducere

În prezent, obezitatea este considerată cea mai frecventă patologie cronică la copii și adolescenți, afectează fiecare grupă de vârstă, devenind o problemă majoră de sănătate la nivel mondial. Reprezentând o tulburare cronică a stării de nutriție, caracterizată prin creșterea greutății corporale pe seama țesutului adipos, obezitatea este însoțită și de dereglarea verigilor evidente ale metabolismului lipidic, proteic

și glucidic, precum și de o serie de comorbidități ca: diabetul zaharat de tip 2; riscurile cardiovasculare, hepatice și gastrointestinale; insulinorezistența; complicațiile neurologice, ortopedice, pulmonare, reproductive, hormonale și chiar oncologice.

La nivel global, creșterea prevalenței obezității printre copii și adolescenți este una din cele mai alarmante probleme de sănătate publică, având amploarea unei pandemii, conform raportului Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) din 2016, considerându-se boala secolului.

Conform consensurilor actuale, s-a adoptat definirea cazului de obezitate la copil pe baza indicelui de masă corporală (IMC = greutatea în kilograme/înălțimea în m<sup>2</sup>). În baza noii definiții a obezității din ghidul *Obezitatea pediatrică – evaluare, tratament și prevenire (Pediatric Obesity – Assessment, Treatment, and Prevention)*, realizat de Societatea Europeană de Endocrinologie, IMC tinde să definească și gradul de severitate a bolii. Astfel, un IMC a cărui valoare se situează între centilele 85 și 95 definește supraponderalul, un IMC de 95-99 definește obezitatea, un IMC peste 99 sau IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> caracterizează obezitatea severă [1].

Literatura de specialitate și studiile efectuate au semnalat o dublare a prevalenței obezității la copii în lume, în ultimii 30 de ani, atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare. După datele OMS, în prezent pe glob sunt 12,7 mil. copii obezi și se presupune că în 2025 numărul acestora va crește până la 70 mil. Situația este îngrijorătoare, deoarece influențează atât asupra sănătății actuale a copilului, cât și asupra celei de viitor, având în vedere faptul că, în majoritatea cazurilor, copilul supraponderal va deveni un adult cu obezitate, cu toate riscurile și complicațiile pe care aceasta le implică.

Această lucrare reprezintă o parte a unui studiu complex asupra copiilor supraponderali, având ca scop evaluarea profilului metabolic pentru facilitarea predicției evoluției patologiei. În cadrul cercetării a fost apreciat nivelul 25(OH) vitamina D la copiii cu obezitate primară. Se estimează că în întreaga lume prevalența hipovitaminozei D la copii și adolescenți variază între 29% și 100% [12].

**Scopul** cercetării constă în aprecierea nivelului vitaminei D în corelație cu IMC și unii parametri biochimici la copiii cu obezitate primară.

## Material și metode

A fost realizat un studiu observațional ce a cuprins 100 de copii supraponderali, care au fost spitalizați în secția de endocrinologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Au fost apreciați parametrii antropometrici: înălțime, greutate, circumferința abdominală (CA), circumferința șoldurilor, s-a determinat IMC (greutate/înălțime).

Pacienții au fost selectați în baza următoarelor criterii: vârsta copiilor – 6-18 ani, IMC > percentila 85%, CA > percentila 85%, copii cu obezitate primară, lipsa retardului mental, acordul de a participa în studiu. Designul studiului a inclus: prelevarea probelor de sânge pentru evaluarea metabolismului glucidic (glicemia, TTG), insulinemia, indexul HOMA-IR și profilul lipidic (colesterol, trigliceride HDL, LDL), 25(OH) vit. D, PTH.

## Rezultate și discuții

Mecanismele biologice prin care vitamina D influențează controlul glicemic în obezitate implică creșterea absorbției periferice/hepatice a glucozei, atenuarea inflamației și/sau reglarea sintezei/secreției de insulină de către celulele pancreatice [13].

Deși este clasificat ca un nutriment, vitamina D este descrisă ca un prohormon/hormon. Există două forme: *vitamina D2* și *vitamina D3*. Vitamina D3 (sau colecalciferolul) este produsă ca rezultat al activării provitaminei D3 (7-dehidrocolesterol). Sursa primară de vitamină D este din sinteza pielii, deoarece există puține surse alimentare naturale. Atât vitamina D2, cât și vitamina D3 sunt hidroxilate de două ori, pentru a deveni active și capabile să se lege de receptorul vitaminei D (VDR). Prima hidroxilare are loc în ficat prin 25-hidroxilază, formând 25-hidroxivitamină D (25(OH) vit. D, cunoscut și ca *calcidiol*). Aceasta este forma principală circulantă a vitaminei D și este determinantul principal al statutului vitaminei D.

Enzima 25-hidroxivitamină D1a-hidroxilază (1 $\alpha$ -OH-ase) convertește 25(OH)D în forma sa activă, 1,25-dihidroxivitamină D (1,25(OH)2D), de asemenea cunoscută sub numele de *calcitriol*. Deși această enzimă este identificată clasic în tuburile proximale ale rinichiului, 1 $\alpha$ -OH-ase (CYP27B1) expresia genelor a fost demonstrată într-o gamă largă de țesuturi extrarenale, inclusiv sistemul imunitar, creier, pancreas și țesutul adipos [1, 2]. Activarea renală a 25(OH)D are ca rezultat creșterea nivelurilor de circulație a 1,25(OH)2D, care se leagă ulterior la VDR în țesuturile țintă. Extrarenal, 1,25(OH)2D acționează la nivel local prin legarea la VDR, prezent la nivelul celulelor. Se consideră că aceste acțiuni autocrine/paracrine sunt reglementate de citokine și sunt responsabile de efectele lui 1,25(OH)2D asupra proliferării, diferențierii și apoptozei celulelor [4].

Vitamina D și metaboliții săi sunt transportați legați de purtătorii de proteine din plasmă (DBP-vit. D-binding protein). Circa 85% din 25(OH)D circulă legată de DBP, în timp ce albumina și lipoproteinele leagă restul 15% [5].

Odată sintetizat din producția renală sau locală, 1,25(OH)2D este transportat la VDR din nucleul celu-

lelor [6]. VDR uman joacă un rol central în acțiunile biologice ale vitaminei D, deoarece reglează exprimarea numeroaselor gene într-o mare dependență de ligandul mod. 16VDR, la activarea de către 1,25(OH)D formează un heterodimer cu receptori X de retinoid (RXR). Acești heterodimeri VDR-RXR influențează prin transactivarea sau reprimarea expresiei genelor [7].

De-a lungul copilăriei, vitamina D joacă roluri importante în homeostazia țesutului osos, creștere/mineralizare. Deficitul de vitamina D în copilărie cauzează osteomalacie, ceea ce duce la retard statural și deformări scheletice [8]. Mai frecvent însă, este o prezentare insidioasă a deficitului de vitamina D, care poate împiedica copiii și adolescenții să atingă masa osoasă și înălțimea programate genetic [9].

Există dovezi că vitamina D participă la numeroase procese celulare. În afară de organele responsabile de homeostazia calciului/fosfatului, VDR sunt exprimate într-o varietate de țesuturi și celule, ca hepatocitele, miocitele, adipocitele, celulele pancreatice și câteva celule imune, toate acestea fiind asociate cu obezitatea și complicațiile sale metabolice asociate [6].

Copiii incluși în studiu: 65 de fete și 35 de băieți, cu vârste cuprinse între 6 și 18 ani (vârsta medie = 12,47±2,45 ani) cu IMC > percentila 95, raportul fete: băieți fiind de 1:2, cu participarea liberă, conștientă.

La examinarea a 100 de copii obezi s-au constatat următoarele rezultate:

- IMC a constituit în medie 30,04 kg/m<sup>2</sup>;
- Valoarea 25(OH) vitamina D – 19,11 ng/mL; interval de referință: carența ≤ 20 ng/mL; nivel insuficient – 21-29 ng/mL; nivel optim – 30-55,5 ng/mL;
- PTH mediu – 67 pg/mL; interval de referință – 15-65 pg/mL; la 25 de copii nivelul PTH era crescut, care corela cu un deficit de Ca și vitamina D;
- Calciul ionic – 1,19 mmol/L; interval de referință: ≤16 ani – 1,05-1,3 mmol/L, >16 ani – 0,95-1,02 mmol/L; la 39 de copii s-au remarcat valori scăzute ale nivelului de Ca (0,9-1 mmol/L);
- Fosforul – 1,4 mmol/L; interval de referință: ≤16 ani – 1,09-2,00 mmol/L, >16 ani – 0,87-1,45 mmol/L; la 40 copii s-au înregistrat valori ridicate ale nivelului de fosfor: >1,5 mmol/L.
- Colesterolul total – 3,97 mmol/L; interval de referință copii și adolescenți (12-18 ani): optim – 4,42 mmol/L, la limita superioară (Borderline) – 4,42-5,17 mmol/L, crescut – >5,2 mmol/L;
- HDL – 1,15 mmol/L; interval de referință: normal >1,04 mmol/L, protector >1,56 mmol/L;
- LDL – 2,03 mmol/L; interval de referință copii și adolescenți (12-18 ani): optim – <2,86 mmol/L,

la limita superioară (Borderline) – 2,86-3,35 mmol/L, crescut – >3.38 mmol/L;

- Trigliceridele – 1,06 mmol/L; interval de referință: optim – <1,69 mmol/L, la limita superioară (Borderline) – 1,69-2,25 mmol/L, crescut – >2,26-5,64 mmol/L, foarte crescut – >5,65 mmol/L;
- HOMA-IR – 2,9.

Valori crescute ale presiunii arteriale ce depășesc parametrii corespunzători vârstei, analizate în conformitate cu tabele percentilice, s-au constatat la 29% (21 băieți și 8 fete) din cei 100 de copii cercetați. În 26% cazuri, valorile tensiunii arteriale majorate se asociază cu indexul HOMA-IR crescut: ≥ 3,0

Statutul lipidic al celor 100 de copii examinați a prezentat diverse devieri. Astfel, în 27% cazuri se constată valori majorate ale colesterolului, valorile LDL >150 mg/dl, iar HDL <35 mg/dl; în 29% cazuri – valori crescute ale trigliceridelor: >150 mg/dl.

În lotul total de copii examinați, în 34% cazuri s-a determinat prezența valorilor de ALT crescute – ≥40 U/L, iar la USG s-a depistat o majorare cu 7-10% a dimensiunii ficatului, corelându-se cu un IMC crescut – ≥28 kg/m<sup>2</sup>.

## Concluzii

1. Obezitatea primară la copii este asociată cu un deficit evident de 25(OH) vitamina D.

2. Măsurile de scădere a greutateii corporale și de corecție a nivelului 25(OH) vit. D reprezintă metode de profilaxie a tulburărilor metabolice (dislipidemie, insulinorezistență) și a patologiei asociate obezității.

3. Stabilirea biomarkerilor metabolici la copilul supraponderal sau obez va permite stratificarea riscului, inițierea timpurie a măsurilor de profilaxie și tratament, cu elaborarea unui program de instruire nutrițională a copiilor în perioada școlară și în cea prepubertară.

## Bibliografie

1. Li J., Byrne M.E., Chang E., et al. 1alpha, 25 Dihydroxy vitamin D hydroxylase in adipocytes. In: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2008, nr. 112, pp. 122–126.
2. Zehnder D., Bland R., Williams M.C., et al. Extrarenal expression of 25hydroxyvitamin D(3)1alphahydroxylase. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, nr. 86, pp. 888–894.
3. Reinehr T. Obesity and thyroid function. In: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2010, nr. 316, pp. 165–171.
4. Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D(2), vitamin D(3), and vitamin D analogs. In: *Ann. Rev. Nutr.*, 2013, nr. 33, pp. 23–44.
5. Schwartz J.B., Lai J., Lizaola B., et al. A comparison of measured and calculated free 25(OH) vitamin D levels in clinical populations. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, nr. 99, pp. 1631–1637.
6. Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Where is the vitamin D receptor? In: *Arch. Biochem. Biophys.*, 2012, nr. 523, pp. 123–133.

7. Haussler M.R., Whitfield G.K., Kaneko I., et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. In: *Calcif. Tissue Int.*, 2013, nr. 92, pp. 77–98.
8. Holick M.F. Vitamin D. In: Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J., editors. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins. 2006, pp. 376–395.
9. Kremer R., Campbell P.P., Reinhardt T., Gilsanz V. Vitamin D status and its relationship to body fat, final height, and peak bone mass in young women. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, nr. 94, pp. 67–73.
10. Ross A.C. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D. In: *Public Health Nutr.*, 2011, nr. 14, pp. 938–939.
11. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff Ferrari H.A., et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2011, nr. 96, pp. 1911–1930.
12. Shin Y.H., Shin H.J., Lee Y.J. Vitamin D status and childhood health. In: *Korean J. Pediatr.*, 2013, nr. 56, pp. 417–423.
13. Peterson C.A., Tosh A.K., Belenchia A.M. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. In: *Ther. Adv. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2014, nr. 5(6), pp. 166–189.

**Diana Munteanu**, doctorandă,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
IMSP Institutul Mamei și Copilului,  
tel.: 069734107,  
e-mail: dianaantohi82@yahoo.com

CZU: 616-008.9;616-056.5:618.3

## EVOLUȚIA SARCINII ȘI A NAȘTERII LA FEMEILE CU SINDROM METABOLIC

**Irina SAGAIAC, Olga CERNEȚCHI,**  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
*Nicolae Testemițanu*

### Rezumat

În articol este relatată evoluția sarcinii și a nașterii la femeile cu sindrom metabolic. Lucrarea se bazează pe o analiză retrospectivă a 20 de cazuri care au avut loc în perioada 2014-2018. Au fost apreciate particularitățile patologiei extragenitale asociate și anamneza obstetrical-ginecologică. Au fost determinate metodele și indicațiile de finalizare a sarcinii, inclusiv prin operație cezariană. Starea nou-născuților și abilitățile lor adaptive au fost evaluate în funcție de prezența sindromului metabolic la femeile gravide.

**Cuvinte-cheie:** sindrom metabolic, diabet zaharat și sarcină

### Summary

**Pregnancy and delivery in the women with metabolic syndrome**

Peculiarities of gestation, delivery and neonatal period in the setting of the metabolic syndrome are presented. The

research was based on the retrospective analysis of 20 female patients observed during period from 2014 till 2018. Peculiarities of the clinical course of extragenital pathology and obstetric-gynecologic anamnesis were defined. Methods and indications for the delivery, including abdominal delivery, were determined. Condition of newborn infants and their adaptive capacity, depending on the presence of the metabolic syndrome were evaluated.

**Keywords:** metabolic syndrome, diabetes and pregnancy

### Резюме

**Течение беременности и родов у женщин с метаболическим синдромом**

Представлены особенности течения беременности, родоразрешения и периода новорожденности при метаболическом синдроме. В основу работы положен ретроспективный анализ 20 пациенток, наблюдавшихся в период с 2014 по 2018 годы. Выявлены особенности течения экстрагенитальной патологии, акушерско-гинекологического анамнеза. Определены методы и показания к родоразрешению, в том числе путем кесарева сечения. Оценены состояние новорожденных и их адаптационные возможности в зависимости от наличия метаболического синдрома у беременных.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, сахарный диабет и беременность

### Introducere

Sindromul metabolic (SM) reprezintă o problemă actuală prin sporirea alarmantă a prevalenței acestuia, dar și din cauza complexității mecanismelor fiziopatologice și a dificultății abordării terapeutice. Sindromul metabolic are un impact negativ dovedit la nivel cardiovascular și clasic este caracterizat prin prezența a trei dintre următoarele cinci elemente: rezistența la insulină, distribuția viscerală a grăsimii, dislipidemie manifestată prin hipertrigliceridemie și HDL colesterol scăzut, hipertensiune.

Relația dintre cantitatea de țesut adipos și funcționarea sistemului reproductiv este dovedită de faptul că greutatea corporală reprezintă un factor critic ce reglează dezvoltarea sexuală. La fetele cu obezitate, prima menstruație apare mai devreme, există și un risc de pubertate prematură. Totodată, dacă există o scădere excesivă a cantității de țesut adipos și se înregistrează o subponderalitate ca rezultat al efortului fizic sau al tulburărilor de alimentație, este posibilă dezvoltarea amenoreei [2].

Mecanismul de interacțiune a tulburărilor metabolismului grăsimilor și a funcției de reproducere nu este pe deplin elucidat [1, 5, 10]. Se știe că țesutul adipos nu îndeplinește numai funcțiile fiziologice tradiționale ca stocarea energiei, reglarea și protejarea schimbului de căldură, ci de asemenea

posedă funcțiile unei glande endocrine formate din adipocite, care secretă diverși hormoni (leptină, adiponectină etc.) și citokine (factorul de necroză tumorală, interleukina-6, interleukina-8 și altele). Unul dintre hormonii majori ai țesutului adipos este leptina, care joacă un rol principal în homeostaza energetică. Leptina contribuie la disfuncția reproductivă. Astfel, excesul de leptină poate avea un efect negativ asupra producției de gonadotropină, iar ca rezultat este suprimată maturarea foliculului dominant în ovare și ovulația este blocată [2].

În SM, sarcinile obstetricale-ginecologice sunt planificarea sarcinii și asigurarea evoluției sarcinii și a nașterii. Femeile cu SM adesea suferă de anovulație și infertilitate. Totodată, sarcina evoluează cu iminență de întrerupere, insuficiență placentară, preeclampsie, distocia umerilor la făt, macrosomie, sângereare în naștere și în postpartum, frecvență înaltă a intervențiilor operatorii.

În ultimii ani, în literatura științifică de specialitate se acordă atenție studiului complicațiilor trombofilice la femeile gravide cu SM [2, 4, 10]. Datele unor studii epidemiologice arată că hipercoagularea și activitatea fibrinolică afectată sunt adesea combinate cu hipertrigliceridemie. Un rol important în trombogeneză îl au nivelul ridicat de fibrinogen, factorul de coagulare VII, plasminogenul 1 (PAI-1). În SM se înregistrează fenomenul de *hipercoagulare* (o creștere a concentrației de fibrinogen și a activității factorului de coagulare VII), asociat cu diminuarea activității fibrinolitice a sângelui.

Un șir de cercetători consideră că hiperinsulinemia conduce la depunerea stratului adipos și, respectiv, la o creștere a sintezei PAI-1, reducând astfel fibrinoliza și sporind agregarea celulară. În contextul creșterii riscului trombogenic, PAI-1 are un efect dublu. Pe de o parte, activarea plasminogenului este perturbată și astfel crește riscul complicațiilor tromboembolice. Pe de altă parte, PAI-1 inhibă apoptoza, iar celulele apoptotice reprezintă matricele fosfolipide necesare pentru formarea protrombinazei. Prin urmare, crește riscul formării trombinei [4, 10].

S-a demonstrat că în SM, statusul proinflamator este în creștere. Are loc hiperproducerea de mediatorii inflamatori specifici și nespecifici: leucotriene, prostaglandine, prostaciline, citokine (TNF, interleukina-1, interleukina-6, interleukina-8), histamină, factorul de activare a trombocitelor, metaboliți toxici ai oxigenului și alți radicali liberi [10].

La gravidele cu SM se înregistrează o activitate sporită de agregare a trombocitelor. Acesta este unul dintre cele mai importante mecanisme care stau la

baza dezvoltării formei cronice a sindromului de coagulare intravasculară, care cauzează afectarea fluxului sangvin uteroplacentar, provocând hipoxia intrauterină a fătului [9]. Reacțiile patofiziologice ca vasospasmul, creșterea densității și formarea microtrombusurilor în microcirculație conduc la progresarea simptomelor insuficienței placentare, preeclampsiei, restricției de creștere intrauterină a fătului, la afectarea ischemică a organelor vitale ale mamei, tromboză și moartea fetală antenatală. Odată cu creșterea numărului de manifestări clinice și de laborator ale SM sporește frecvența acestor complicații [5, 7].

SM reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat gestațional (GDM). Incidența acestei complicații pe fondul SM este de 1-14%. Termenul de sarcină nu afectează progresarea diabetului zaharat, cu toate acestea, tulburările metabolismului carbohidraților apar mai des la a 24-28-a săptămână de sarcină, deoarece în această perioadă placenta funcționează activ prin sinteza hormonilor de sarcină, în special a lactogenului placentar. Cu toate acestea, hiperglicemia nedagnosticată sau netratată în al II-lea sau al III-lea trimestru de sarcină poate duce la complicații de dezvoltare fetală. Prin urmare, în condițiile hiperglicemiei cronice, pancreasul fetal începe să producă o cantitate excesivă de insulină proprie. Combinația patologică de hiperglicemie la mamă și exces de producție de insulină la făt conduce la dezvoltarea macrosomiei fetale. Nașterea copiilor cu macrosomie are loc la fiecare a treia gravidă cu SM [3, 5].

Conform unor cercetători, la gestantele cu SM pierderile de sarcină se înregistrează mai frecvent [4]. La femeile cu obezitate și sindromul ovarelor polichistice, incidența avortului spontan în sarcină atinge 40-50% [8]. Aceasta se întâmplă din cauza deficienței fazei luteale, hiperandrogenismului ovarian, hiperinsulinemiei. Frecvența avortului spontan înainte de nașterea primului copil la femeile obeze constituie circa 25-37% [5, 8].

Sindromul metabolic complică nu numai sarcina, ci și nașterea. Printre complicațiile frecvente ale travaliului se numără ruperea prematură a membranelor pungii amniotice, a cărei frecvență variază de la 20% la 47%, fiind de 1,5-2 ori mai mare decât la femeile gravide sănătoase [7]. SM are un impact negativ asupra duratei travaliului, 10-15% din femeile aflate în proces de naștere dezvoltă o insuficiență a forțelor de contracție. Ponderea travaliului patologic în SM este de 2-2,5 ori mai mare decât la femeile cu masa corporală normală [8]. Frecvența crescută a complicațiilor de travaliu în SM conduce la o majora-

re de 2-4 ori a numărului de intervenții obstetricale. În cazul SM crește frecvența operațiilor cezariene de urgență, care sunt adesea efectuate din cauza lipsei efectului de la inducerea travaliului sau a stimulării forțelor de contracție, bazinului clinic strâmtat, în hipoxia acută a fătului [3, 8].

SM este un factor de risc pentru hemoragiile obstetricale cauzate de prezența tulburărilor de hemostază în această grupă de femei. Conform literaturii de specialitate, la mamele cu SM, hemoragiile sunt înregistrate până la 30% cazuri. Pentru femeile cu SM este caracteristică dezvoltarea complicațiilor în perioada postpartum. Aceasta are loc din cauza frecvenței ridicate a intervențiilor obstetricale ca disecțiile perineale, aplicarea vidextractorului, controlul manual al cavității uterine. În structura afecțiunilor postpartum predomină complicațiile infecțioase și cele trombotice [4, 7, 9].

**Scopul** studiului a fost analiza evoluției și a rezultatelor sarcinii și nașterii la gestantele cu sindrom metabolic.

### Material și metode

Lucrarea se bazează pe o analiză observațională retrospectivă a 20 de cazuri de sarcină și naștere la femeile cu SM în perioada 2014-2018, care au fost incluse în *lotul de bază*. Criteriile de includere au fost: indicele de masă corporală (IMC) înainte de sarcină  $>25 \text{ kg/m}^2$ ; tensiune arterială (HTA)  $\geq 135/90 \text{ mm Hg}$ ; hiperglicemie și/sau scăderea toleranței la glucoză. Studiul a inclus femei însărcinate cu vârste cuprinse între 19 și 44 de ani, în medie  $30,6 \pm 0,46$  ani, cu vârsta gestațională de la 12 la 40 de săptămâni, fără semne de preeclampsie.

*Lotul de control* a fost constituit din 20 de femei fără SM. Studiul a inclus femei gravide cu vârsta cuprinsă între 19 și 40 de ani, vârsta medie fiind de  $29,5 \pm 0,63$  ani, cu vârsta gestațională de la 15 la 40 de săptămâni, fără semne de preeclampsie. Supraponderale au fost 3% dintre femei.

### Rezultate și discuții

Ambele loturi de studiu au fost comparabile după criteriul de vârstă. În primul lot, gravidele au avut o greutate corporală mai mare comparativ cu cele din al doilea lot, IMC constituind  $27,2 \pm 0,56$  și, respectiv,  $23,0 \pm 1,5$ . În lotul principal, bolile hepatice și ale tractului biliar au fost diagnosticate de 2,5 ori și ale glandei tiroide de 4 ori mai frecvent. Afectarea destul de frecventă a ficatului și a tractului biliar este, probabil, cauza faptului că ficatul este organul-țintă în SM [9]. De asemenea, SM are un impact negativ asupra funcționalității glandei tiroide.

În lotul de bază, patologia renală s-a dezvoltat în 5 (25,0 %) cazuri, care se poate datora efectelor hipertensiunii arteriale și modificărilor caracteristice care apar în tractul urinar la pacientele cu SM. Infecție urogenitală cronică în anamneza lor a fost de 3,5 ori mai frecventă decât în al doilea lot (35,0% versus 10,0%). Boala varicoasă a predominat de cinci ori în primul lot, comparativ cu al doilea (25,0 și, respectiv, 5,0%). La pacientele cu SM semnificativ mai des au existat antecedente de avorturi spontane (35,0 și, respectiv, 10,0%), dar și pierderi repetate de sarcină (15,0%). În lotul II nu au existat pierderi repetate ale sarcinii. Procentul ridicat de cazuri de pierderi repetate de sarcina din primul lot de studiu este asociat, posibil, cu patologia genetică, ce conduce la defecte de implantare și la reducerea adâncimii invaziei deciduale a trofoblastului. Sarcina ectopică s-a înregistrat în anamneză numai într-un caz în primul lot de studiu (5,0%).

În lotul de bază, gestantele au acuzat frecvent simptome de întrerupere a sarcinii, comparativ cu lotul de control (40,0 și, respectiv, 10,0%). La o treime (30,0%) dintre femeile însărcinate cu SM s-a determinat o modificare a cantității lichidului amniotic de tip polihidramnios. Aceasta poate indica indirect prezența infecțiilor bacteriene, a patologiei și a anomaliiilor de dezvoltare fetală. Cantitatea lichidului amniotic poate varia de asemenea sub influența tulburărilor metabolice la gravidele cu SM. Restricția de creștere intrauterină a fătului a fost diagnosticată în trei cazuri la gestantele din lotul de bază.

În lotul de bază, sarcina a fost însoțită de insuficiență placentară cronică mai frecvent decât în lotul doi (35,0% versus 5,0%). Ruperea prematură a pungii amniotice a avut loc în 40,0% cazuri la femeile cu SM comparativ cu lotul de control (5,0%). La gestantele cu SM, semnificativ mai des decât în cel de al doilea lot nașterea a fost prematură (60,0% și, respectiv, 5,0%), la termenele de 33-37 săptămâni de gestație. În lotul de control, nașterea în cele mai multe cazuri (95,5%) a evoluat per vias naturalis, comparativ cu lotul de bază, unde marea majoritate (60,0%) a cazurilor s-a finalizat prin operație cezariană. Ca indicații pentru cezariană au fost: fătul cu macrosomie, prezentația pelviană, distociile dinamice uterine etc. Scorul Apgar al nou-născuților la 1 minut de viață în lotul de bază a constituit  $6,7 \pm 1,5$  puncte, fapt ce se explică prin nivelul ridicat al patologiei nou-născuților și indică reducerea capacității de adaptare a nou-născuților de la gestantele cu SM. Circa o treime dintre copiii din primul lot au fost diagnosticați cu fetopatie diabetică la naștere, 30% dintre copii – cu hipotrofie de severitate variabilă.

## Concluzie

Analiza evoluției sarcinii și a nașterii la gravidele cu SM denotă că dezvoltarea lor pe un fundal metabolic patologic provoacă un șir de complicații somatice și obstetricale. Astfel, femeile gravide cu SM inițial formează grupa de risc pentru avort spontan, stări hipertensive, macrosomie fetală, anomalii ale travaliului. Aceasta impune necesitatea planificării sarcinii în starea patologică vizată, cu corectarea tulburărilor metabolice, măsuri care nu numai vor prelungi sarcina, ci și vor preveni dezvoltarea complicațiilor.

## Bibliografie

1. Baliutavičienė D., Buinauskienė J.B., Petrenko V., et al. Gestational diabetes, obesity, and metabolic syndrome diagnosed during pregnancy. In: *Metab. Syndr. Relat. Disord*, 2012, nr. 10(3), pp. 214–217.
2. Hai-Feng Yu, Hong-Su Chen, Da-Pang Rao, et al. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications. In: *Medicine*, 2016, vol. 95, nr. 51, p. e4863.
3. HAPO Study Cooperative Research Group. Metzger B.E., Lowe L.P., et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. In: *N. Engl. J. Med.*, 2008, nr. 358(19), pp. 1991–2002.
4. Leung T.Y., Leung T.N., Sahota D.S., et al. Trends in maternal obesity and associated risks of adverse pregnancy outcomes in a population of Chinese women. In: *BJOG*, 2008, nr. 115(12), pp. 1529–1537.
5. Ovesen P., Rasmussen S., Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. In: *Obstet. Gynecol.*, 2011, nr. 118, pp. 305–312.
6. Salzer L., TenenbaumhGavish K., Hod M. Metabolic disorder of pregnancy (understanding pathophysiology of diabetes and preeclampsia). In: *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.*, 2015, nr. 29(3), pp. 328–338.
7. Stuebe A.M., Landon M.B., Lai Y., et al. Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes. In: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2012, nr. 207(1), pp. 621–627.
8. Макаров И.О. и др. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с метаболическим синдромом. В: *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2012, № 12(3), с. 36-41.
9. Передеряева Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Доница Е.В. Течение беременности у женщин с метаболическим синдромом с учетом патогенетической роли тромбофилии. В: *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2014, № 1, с. 60-65.
10. Соколов Е.И., Манухин И.Б., Мочалов А.А. Нарушения в системе гемостаза и его коррекция у беременных с метаболическим синдромом. В: *Лечащий врач*, 2011, № 3, с. 43-47.

**Irina Sagaidac**, IP USMF Nicolae Testemițanu, Catedra de obstetrică și ginecologie, tel.: +373 069340259, e-mail: irinasagaidac@yahoo.com

CZU: 616.12-008.46-008.9:615.22

## EFICIENȚA TRATAMENTULUI DE DURATĂ CU RAMIPRIL ȘI EPROSARTAN ÎN DISFUNȚIA DIASTOLICĂ, INSUFICIENȚA CARDIACĂ CU FRAȚIE DE EJECTIE PĂSTRATĂ ȘI INSULINOREZISTENȚĂ

N. SAPOJNIC<sup>1</sup>, AI. CARAUȘI<sup>1</sup>, D. SASU<sup>1</sup>, V. MOSCALU<sup>1</sup>, L. SEMIONOV<sup>1</sup>, V. DABIJA<sup>1</sup>, V. GONȚA<sup>2</sup>, Gh. HAREA<sup>3</sup>, E. RUSSU<sup>3</sup>, M. CARAUȘI<sup>4</sup>,

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie,

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga,

<sup>3</sup>IP USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>4</sup>Spitalul Clinic de Recuperare Iași, România

## Rezumat

Hipertensiunea arterială (HTA) și insulinorezistența (IR) coexistă frecvent ca niște condiții-satelit, agravând evoluția sindromului metabolic. Prezența disfuncției diastolice (DD) a ventriculului stâng (VS) categorizează pacienții hipertensivi ca având un risc cardiovascular înalt, indiferent de masa ventriculară sau nivelul TA. Unele studii care au vizat pacienții cu IR au evidențiat și compromiterea funcției diastolice a VS, iar gradul alterării acesteia ar fi dependent de nivelul perturbărilor metabolismului carbohidraților. Luând în considerare rolul activării neurohumorale în dezvoltarea și perpetuarea HTA ce duce la afectarea organului-țintă și insuficiență cardiacă (IC), precum și interrelația cu IR, am considerat necesară evaluarea acțiunii terapiei convenționale active asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și a impactului acesteia asupra funcției diastolice, clasei funcționale NYHA a IC și IR. Studiul a demonstrat o eficiență comparabilă a IEC ramipril și ARA II eprosartan în restaurarea indicilor fiziologici lusitropici, ameliorarea clasei funcționale NYHA a IC și a indicilor metabolismului carbohidraților (HOMA<sub>IR</sub>), dar cu o superioritate statistic semnificativă la administrarea ARA II eprosartan, fenomen explicat prin efectele simpato litice adiționale, specifice moleculei de eprosartan.

**Cuvinte-cheie:** disfuncție diastolică, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, insulinorezistență, hipertensiune arterială

## Summary

**Efficacy of long-lasting therapy with ramipril and eprosartan on diastolic dysfunction, functional class of HFpEF and insulin resistance in hypertensives**

Hypertension and insulin resistance (IR) that often coexist satellite conditions aggravating the evolution of metabolic syndrome. Association of HT and insulin resistance (IR) are related to higher cardio metabolic risk and enhancement of target organ damages (TOD). Studies focused on patients with IR revealed compromised diastolic function and the alteration's degree would be dependent on carbohydrate metabolism disturbances. Considering the key-role of the neurohumoral activation in pathophysiology of both heart failure and IR, we



have considered the assessment of conventional therapy acting on the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and its impact on diastolic function, NYHA functional class of heart failure and IR. The study demonstrated a comparable efficacy of both ACEI Ramipril and ARB Eprosartan on restoration of physiological indices of lusitropy, improvement of functional class of heart failure and carbohydrate metabolism indices (HOMA<sub>IR</sub>), but with greater efficiency in the Eprosartan-medicated arm, probably due to additional sympatholytic effect of its moiety.

**Keywords:** diastolic dysfunction, heart failure with preserved ejection fraction, insulin resistance, hypertension

### Резюме

**Исследование влияния рамиприла и эпросартана на диастолическую дисфункцию, функциональный класс сердечной недостаточности и инсулинорезистентность при длительном лечении гипертензивной болезни**

Эссенциальная гипертензия и инсулинорезистентность часто сосуществуют и усугубляют течение метаболического синдрома. Наличие диастолической дисфункции левого желудочка автоматически переводят человека в группу высокого сердечно-сосудистого риска, независимо от уровня артериального давления и массы миокарда левого желудочка. Некоторые исследования, которые включали пациентов с инсулинорезистентностью, выявили нарушения диастолической функции, и степень этих нарушений коррелировала с тяжестью пертурбаций углеводного обмена. Принимая во внимание важность нейрогуморальной активации в развитии поражений органов-мишени, сердечной недостаточности и взаимосвязи с инсулинорезистентностью, мы исследовали эффективность терапии, влияющей на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), на показатели диастолической функции, функциональный класс сердечной недостаточности и инсулинорезистентность. Исследование доказало сравнимую эффективность ИАПФ рамиприла и АРА II эпросартана на восстановление физиологических показателей диастолической функции, улучшение функционального класса NYHA сердечной недостаточности и инсулинорезистентности. В то же время, было установлено статистически достоверное превосходство эпросартана и улучшение вышеперечисленных показателей в сравнение с рамиприлом, что объясняется дополнительными симпатолитическими эффектами молекулы эпросартана.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, инсулинорезистентность, эссенциальная гипертензия

### Introducere

În pofida unor performanțe în diagnosticarea și tratamentul bolilor cardiovasculare, acestea continuă să ocupe locul de frunte în structura morbidității prin boli necontagioase și sunt cauza principală de morta-

litate în întreaga lume, cu un potențial de dizabilitate impunător și un impact negativ asupra calității vieții. În SUA, circa 5,1 mil. de oameni suferă de insuficiență cardiacă (IC), iar mortalitatea la cinci ani constituie 50% [1]. Costurile suportate de societatea americană se estimează la peste 34,4 miliarde dolari, constituind și o problemă economică majoră.

În continuumul cardiovascular, insuficiența cardiacă reprezintă stadiul final al unui spectru larg de patologii cardiovasculare și metabolice. Au fost efectuate numeroase studii extensive ce puntează cauzele favorizante și mecanismele declanșatoare, dar și posibilitățile farmacoterapeutice de intervenție în IC. În pofida eforturilor titanice depuse de întreaga comunitate medicală, morbiditatea prin IC înregistrează o ascensiune continuă, fiind slab controlată în majoritatea țărilor lumii, inclusiv în cele cu un sistem avansat de ocrotire a sănătății. Fenomenul creșterii paradoxale a incidenței IC, în pofida ameliorării prognosticului majorității patologiilor cardiovasculare, constituie "paradoxul IC", explicat prin următoarele: 1) pacienții nu sunt completamente "vindecați", ci e redus riscul de mortalitate; 2) modificarea demografică a populației spre senescență și asocierea comorbidităților; 3) sporirea vigilenței medicale.

IC este frecvent asociată cu insulinorezistența (IR), remarcându-se o prevalență deosebit de înaltă a IC (>70%) printre diabetici [2]. Implicarea IGF-1 ar putea elucida linkage-ul dintre obezitate, tensiunea arterială (TA) înaltă, disfuncția diastolică (DD) și sindromul metabolic [3]. Studiile epidemiologice și practica clinică au demonstrat clusterizarea înaltă a factorilor de risc (FR) cardiovasculari. Prezența mai multor FR determină ca riscul cardiovascular total și cel de progresare spre IC să fie mai înalți decât simpla însumare a fiecărui FR separat. Stările patologice asociate cu IR sporesc riscul de dezvoltare a IC. Numeroase studii au identificat IR și DZ că fiind FR pentru dezvoltarea IC, independent de ischemia miocardului sau HTA [4]. La diabeticii normotensivi, riscul de dezvoltare a IC este de două ori mai înalt printre bărbați și de cinci ori printre femei, fapt stabilit de The Framingham Heart Study.

**Insulinorezistența** este definită ca inabilitatea insulinei de a exercita efectele sale metabolice la nivel tisular (țesutul adipos, mușchiul scheletic și ficatul) [4]. **Disfuncția diastolică** (DD) reprezintă anomalii de umplere și de relaxare ventriculară, apreciate ecocardiografic [5]. Disfuncția diastolică rămâne asimptomatică pentru multe decenii, dar avansarea în vârstă, HTA și comorbiditățile determină evoluția ei spre sindromul de IC clinic manifestă. **Insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată** (IC FE<sub>p</sub>) este un sindrom clinic caracterizat prin semne și simp-

tome tipice IC (semnele pot lipsi în stadiile timpurii ale IC sau în condițiile tratamentului diuretic), FE a ventriculului stâng (VS) păstrată (FE  $\geq 50\%$ ), VS nedilatată și afectare structurală relevantă (HVS/AS dilatată) și/sau disfuncție diastolică (afectarea relaxării VS și umplerii ventriculare) [6].

IR alterează mecanismele neurohumorale locale și sistemice, determinând modificări metabolice și moleculare în sistemul căilor de semnalizare, condiționând disfuncția de organ (e.g. miocard) și tranziția spre IC. La nivel molecular are loc hiperactivarea sistemelor neurohumorale fundamentale, cum ar fi cel simpatic adrenergic, și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA), care au roluri echiimportante atât în fiziopatologia IR, cât și în IC. Odată cu sporirea concentrației de angiotensină II (AT II) circulantă, hiperinsulinemia cronică determină hiperexpresia receptorilor de AT II, cu manifestarea efectelor lor tipice maladaptive.

Astfel, farmacoterapia stărilor asociate cu IR ar trebui să includă obligatoriu și agenți farmacologici care ar modula activitatea SRAA. Elecția IEC și ARA II ar prezenta unele avantaje față de alte grupe de preparate prin efectele cardioprotectoare și ameliorarea indicilor metabolismului carbohidraților. Administrarea unui astfel de agent medicamentos ce ar îmbina într-o singură moleculă abilitatea de a interacționa atât cu SRAA, cât și cu sistemul nervos simpatic, cu impact asupra performanței cardiace și a IR, ar fi de o utilitate deosebită. În acest sens, eprosartanul este unicul ARA II non-byfenil-nontetrazolic, farmacologic activ, antagonist concurent al receptorilor AT II, cu mecanism (unic) dublu de acțiune, orientat spre modularea atât a SRAA, cât și a sistemului nervos simpatic, determinat de blocarea receptorilor AT1 la nivel presinaptic, astfel manifestând un efect simpatolitic major. Ramiprilul este un IEC bine studiat, fiind de elecție la pacienții cu risc cardiovascular înalt.

**Scopul** studiului realizat a fost evaluarea eficienței medicației convențional active asupra SRAA (IEC ramipril și ARA II eprosartan), asupra indicelui de insulinerezistență ( $HOMA_{IR}$ ) disfuncției diastolice și IC FE<sub>p</sub> la pacienții cu HTA esențială.

### Material și metode

Au fost incluși în studiu 101 pacienți (48,51% bărbați; vârsta medie =  $51,1 \pm 0,71$  ani, durata maladiei –  $13,2 \pm 1,95$  luni, TAS –  $202,46 \pm 7,62$  mmHg, TAD –  $106,71 \pm 5,78$  mmHg) cu HTA esențială de gr. II-III, disfuncție diastolică, IC FE<sub>p</sub> și IR. Aleatoriu, pacienții au fost randomizați pentru tratament cu ramipril (R-gr; n=56, doza medie =  $15,3 \pm 1,2$  mg/zi) sau eprosartan (E-gr; n=45, doza medie =  $850 \pm 12,4$  mg/zi). Monitorizarea ambulatorie automată a TA

(MAATA), ecocardiografia transtoracică (ET) și testul de „mers 6 minute” au fost efectuate inițial și după 6 și 12 luni de medicație continuă.

Prezența hipertrofiei ventriculului stâng (HVS) a fost apreciată după indicii masei miocardului (IMM VS)  $>95$  g/m<sup>2</sup> la femei și  $>115$  g/m<sup>2</sup> la bărbați. Grosimea relativă a peretelui posterior al VS (GR PP VS  $>0,42$ ) a permis categorisirea geometriei remodelării ventriculare. Funcția diastolică a fost evaluată în baza următorilor parametri: volumul AS indexat (AS), timpul de relaxare izovolumetrică (TRIV), timpul de decelerare (TD<sub>e</sub>), raportul E/A și E/e'. Cuantificarea dereglărilor funcționale ce limitează activitatea fizică a fost efectuată prin testul de efort cardiopulmonar „mers 6 minute”, cu aprecierea clasei funcționale NYHA a insuficienței cardiace. Pentru a defini statutul de IR a fost utilizat indicele  $HOMA_{IR} >2,5$  (The Homeostasis Model Assessment of insulin resistance).

### Rezultate și discuții

În etapa inițială, loturile au fost comparabile după particularitățile clinico-hemodinamice: vârstă, sex, durata HTA, TA din oficiu (tabelul 1).

**Tabelul 1**

Particularitățile clinico-hemodinamice ale pacienților în etapa inițială

Variabilele	Ramipril, R-gr (56 pac.)	Eprosartan, E-gr (45 pac.)	p
Vârsta (ani)	$50,11 \pm 0,79$	$52,04 \pm 0,63$	p>0,05
Istoric de HTA (luni)	$13,00 \pm 1,95$	$13,41 \pm 2,01$	
Sex (M)	29 (51,79%)	20 (44,44%)	
TAS (mmHg)	$201,31 \pm 7,41$	$203,61 \pm 7,84$	
TAD (mmHg)	$106,25 \pm 5,54$	$107,17 \pm 6,02$	
FCC (bpm)	$74,5 \pm 5,39$	$74,33 \pm 5,34$	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	$29,35 \pm 0,31$	$29,41 \pm 0,21$	
Remodelarea VS: IMMVS (g/m <sup>2</sup> ) GRPPVS	$140,42 \pm 15,54$ $0,44 \pm 0,06$	$148,76 \pm 10,93$ $0,45 \pm 0,06$	
HOMA-IR	$3,34 \pm 0,09$	$3,38 \pm 0,08$	

Ameliorarea funcției diastolice s-a înregistrat în ambele loturi de pacienți, dar cu o potență superioară la administrarea eprosartanului. Astfel, în etapa de înrolare în studiu, *patternul de umplere ventriculară de tip relaxare întârziată* (RI) a fost atestat la 53 (94,64%) pacienți în R-gr și la 43 (95,56%) în E-gr (p>0,05), iar după șase luni de medicație – la 20 (35,71%) în R-gr și 2 (4,44%) în E-gr (p<0,001). Către sfârșitul perioadei de evaluare, 20 (35,71%) pacienți din lotul randomizat la tratament cu ramipril și doar 2 (4,44%) tratați cu eprosartan au prezentat acest tip de disfuncție diastolică (p<0,001). Inițial, *patternul pseudonormal de umplere ventriculară* (PsnP) a fost înregistrat la 3

(5,36%) pacienți în R-gr și 2 (4,44%) în E-gr ( $p>0,05$ ), dar după 12 luni de medicație continuă acest tip de alterare a lusitropiei ventriculare stânga nu a mai fost constat la niciunul din pacienți. Către finele studiului, normalizarea umplerii diastolice a fost atestată la 36 (64,29%) pacienți în R-gr versus 43 (95,56%) în E-gr ( $p<0,001$ ) (tabelul 2).

**Tabelul 2**

*Parametrii ecocardiografici ai funcției diastolice, indicelui HOMA<sub>IR</sub> și repartiția pacienților conform patternului de umplere transmitrală inițial și după 6 și 12 luni de medicație*

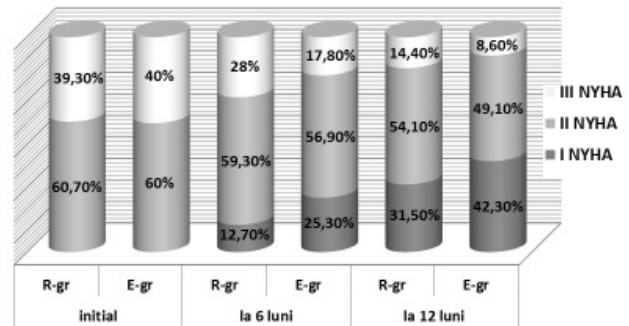
Variabila	Inițial	6 luni	12 luni	Lot
AS vol. index (mL/m <sup>2</sup> )	38,21±2,53	35,77±1,89*	33,23±1,45*	R-gr
	38,71±2,64	34,80±1,77*	32,44±1,62*	E-gr
TRIV, ms	130,54±13,74	111,43±6,84*	100,56±5,31	R-gr
	135,33±18,01	106,56±5,67*	94,112±5,01*	E-gr
TD, ms	253,03±27,59	220,35±25,36*	192,59±18,61*	R-gr
	257,78±33,09	212,22±23,73*	183,33±14,78*	E-gr
E/A ratio	0,67±0,16	0,76±0,09*	1,12±0,22*	R-gr
	0,69±0,29	0,84±0,15*	1,21±0,27*	E-gr
E/é ratio	16,54±0,34	14,66±0,74*	11,22±0,81*	R-gr
	16,97±0,41	13,91±0,53*	10,02±0,77*	E-gr
Valori HOMA-IR	3,34±0,09	3,20±0,02*	2,45±0,07*	R-gr
	3,38±0,08	3,05±0,09*	2,21±0,08*	E-gr
	$p>0,05$	$p<0,01$	$p<0,001$	
Patternul fluxului transmitral				
Relaxare întârziată, nr. pacienți	53 (94,64%)	32 (57,14%)	20 (35,71%)	R-gr
	43 (95,56%)	10 (22,22%)	2 (4,44%)	E-gr
	$p>0,05$	$p<0,001$	$p<0,001$	
Pseudonormalizare, nr. pac.	3 (5,36%)	2 (3,57%)	-	R-gr
	2 (4,44%)	1 (2,22%)	-	E-gr
	$p>0,05$	$p<0,01$		
Flux transmitral normal, nr. pac.	-	22 (39,29%)	36 (64,29%)	R-gr
	-	34 (75,56%)	43 (95,56%)	E-gr
		$p<0,001$	$p<0,001$	

Notă.\* –  $p<0,001$  de la momentul inițial.

Gradul dereglărilor funcționale ce limitează activitatea fizică, apreciate prin testul de „mers 6 min” și care a permis categorisirea lor în clasa funcțională a IC conform clasificării NYHA, a fost următorul: cf II NYHA – 60,7% pacienți, III NYHA – 39,3% în R-gr versus 60,00% și 40,00% în E-gr ( $p>0,05$ ) inițial. După șase luni de medicație, testul „mers 6 minute” a documentat ameliorarea clasei funcționale a insuficienței cardiace prin creșterea progresivă a distanței parcurse de pacienții ambelor loturi, dar mai evidentă în lotul tratat cu eprosartan. Repartizarea pacienților conform clasei funcționale NYHA a IC în această

etapă de studiu a fost următoarea: cf I NYHA a fost constatată la 25,3% pacienți în E-gr vs 12,7% în R-gr; cf II NYHA a fost atestată la 56,9% pacienți în E-gr și la 59,3% în R-gr. Către finele perioadei de evaluare, 31,5% persoane au demonstrat semne și simptome limitante, categorisite în cf I NYHA, 54% – NYHA II și 14,4% – NYHA III în R-gr vs 42,3%, 49% și, respectiv, 8,6% în E-gr ( $p<0,001$ ).

Indicele de insulinorezistență HOMA<sub>IR</sub> a avut aceeași evoluție pozitivă în ambele loturi de medicație, dar cu o potență superioară în restaurarea parametrilor fiziologici la pacienții randomizați la tratament cu ARA II eprosartan. Astfel, dacă inițial indicele HOMA<sub>IR</sub> a constituit 3,34±0,09 în R-gr și 3,38±0,08 în E-gr ( $p>0,05$ ), către finele studiului acesta s-a redresat spre valorile considerate normale, constituind 2,45±0,07 în R-gr și, respectiv, 2,21±0,08 în E-gr,  $p<0,001$  (v. figura).



*Distribuția pacienților după clasa funcțională NYHA a insuficienței cardiace în funcție de medicație*

## Concluzii

Studiul realizat a demonstrat eficiența ambelor regimuri farmacoterapeutice (IEC ramipril și ARA II eprosartan) în normalizarea indicilor lusitropici fiziologici, în ameliorarea clasei funcționale NYHA a insuficienței cardiace și în îmbunătățirea indicilor de insulinorezistență pe toată perioada de evaluare, cu efect maxim spre final.

Totuși, medicația cu ARA II eprosartan a demonstrat o eficiență superioară, statistic semnificativă, comparativ cu IEC ramipril, fapt explicat prin efectul simpatolitic adițional, specific moleculei de eprosartan.

## Bibliografie

- Norheim O.F., Jha P., Admasu K., et al. Avoiding 40% of the premature deaths in each country, 2010-30: review of national mortality trends to help quantify the UN sustainable development goal for health. In: *Lancet*, 2015, nr. 385, pp. 239–252. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61591-9

2. Jordan J. Obesity, insulin, and hypertension: why outliers count. In: *Journal Hypertens.*, 2014, vol. 32, pp. 740-741.
3. Halldin M. et al. The metabolic syndrome and ECG detected left ventricular hypertrophy-influences from IGF-1 and IGF-binding protein-1. In: *PLoS One*, 2014, vol. 9, nr. 12, pp. 108-172.
4. Riehle Christian, Dale Abe E. Insulin Signaling and Heart Failure. In: *Circ. Res.*, 2016, nr. 118, pp. 1151-1169. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306206
5. Villars P. et al. Role of Diastole in Left Ventricular Function, II: Biochemical and Biomechanical Events. In: *Am. J. Critical Care*, 2004, vol. 13, nr. 6, pp. 453-468.
6. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. In: *EHJ*, 2016, nr. 37 (27), pp. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw12>

**Nadejda Sapojnic,**  
IMSP Institutul de Cardiologie,  
tel.: 069254132,  
e-mail: sapojnic\_nadia@yahoo.com

CZU: 616.379-008.64:616-056.52-055.2

## MODIFICĂRILE METABOLISMULUI GLUCIDIC LA FEMEILE OBEZE DE VÂRSTĂ FERTILĂ

**Carolina PITERSCHI, Stela VUDU, Lorina VUDU,**  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Obezitatea este o problemă de sănătate publică care implică multiple dereglări metabolice, conducând la dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2, a sindromului metabolic, a patologiei cardiovasculare. Insulinorezistența este veriga patogenetică de bază în dezvoltarea diabetului zaharat de tipul dat. Scopul studiului realizat a fost de a aprecia gradul de insulinorezistență și riscul de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 la femeile obeze de vârstă fertilă. În studiu au fost incluse 84 de femei cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 ani, fără istoric de diabet. Au fost considerate cu obezitate femeile cu un IMC peste 30. Insulinorezistența a fost definită de indicele HOMA-IR  $\geq 2,0$ ; glicemia bazală  $\geq 5,6$  mmol/l. Cercetările efectuate relevă o corelație pozitivă între obezitate și diabet la femeile obeze de vârstă fertilă. Astfel, la aceste femei, comparativ cu cele normoponderale, s-au depistat valori mai înalte ale insulinei ( $p < 0,0001$ ), glicemiei ( $p < 0,022$ ) și indicelui HOMA-IR ( $p < 0,0006$ ), acești parametri crescând direct proporțional cu valorile IMC. Așadar, dereglările metabolismului glucidic la femeile obeze sunt direct proporționale cu valoarea IMC, demonstrând că hiperinsulinemia și insulinorezistența sunt

factori de risc majori în dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2, bolilor cardiovasculare, sindromului metabolic. Monitorizarea acestor persoane va permite depistarea timpurie a bolii și preîntâmpinarea dezvoltării complicațiilor cronice.

**Cuvinte-cheie:** obezitate, insulinorezistență, diabet zaharat de tip 2, femeii de vârstă fertilă

### Summary

#### Carbohydrate metabolic changes in young obese women

Obesity is increasing around the world and is now considered as a global public health problem. It is related to many disorders, most of which are metabolic. Insulin resistance is a basic aspect of the etiology of type 2 diabetes. This study aimed to evaluate the risk of type 2 diabetes mellitus according to BMI in young women. 84 non-diabetic female aged 20 to 40 years were included. Obesity was defined as a BMI of 30 or greater. Insulin resistance was defined as HOMA-IR  $\geq 2,0$ , and fasting plasma glucose  $\geq 5,6$  mmol/l. We found a strong positive association between obesity and risk of diabetes. Baseline mean value of fasting insulin ( $p < 0,0001$ ), fasting glucose ( $p < 0,022$ ) and HOMA-IR ( $p < 0,0006$ ), are higher in young obese women and increased proportionally to the level of BMI. The risk of type 2 diabetes mellitus in young women tends to increase proportionally to the level of BMI. These findings suggest that clinically measurable markers of adipose tissue and insulin resistance may be useful in prediabetes and diabetes risk identification among obese women.

**Keywords:** obesity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, young women

### Резюме

#### Изменения углеводного обмена у женщин детородного возраста с избыточным весом

Ожирение является одной из основных проблем общественного здравоохранения. Оно является фактором риска в развитии таких патологий как диабет 2-го типа, метаболический синдром, сердечно-сосудистая патология. Основным патогенетическим звеном в развитии диабета типа 2 является резистентность к инсулину. Целью данного исследования было оценить степень резистентности к инсулину и риск развития диабета типа 2 у женщин детородного возраста с ожирением. В исследовании принимали участие 84 женщины в возрасте от 20 до 40 лет, без диабета. Женщины с ИМТ выше 30 считались страдающими ожирением. Резистентность к инсулину определялась по HOMA-IR  $\geq 2,0$ , базальная глюкоза в крови  $\geq 5,6$  ммоль/л. Исследование выявило положительную корреляцию между ожирением и диабетом у женщин детородного возраста с ожирением. Так, у этих женщин наблюдались более высокие значения инсулинемии ( $p < 0,0001$ ), уровня глюкозы в крови ( $p < 0,022$ ) и индекса HOMA-IR ( $p < 0,0006$ ) по сравнению с женщинами с нормальным весом, и эти значения увеличивались прямо пропорционально значе-

ниям ИМТ. Таким образом, нарушения метаболизма глюкозы у женщин с ожирением детородного возраста прямо пропорциональны ИМТ, что свидетельствует о том, что гиперинсулинемия и резистентность к инсулину являются важными факторами риска развития диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболического синдрома. Мониторинг этих людей позволит выявить заболевание на ранней стадии и предотвратить развитие хронических осложнений.

**Ключевые слова:** ожирение, инсулинорезистентность, диабет 2-го типа, женщины детородного возраста

## Introducere

Obezitatea este o problemă globală cu caracter de pandemie, și Republica Moldova nu este o excepție. Conform datelor Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale pentru anul 2017, în Moldova se numărau 66.754 obezi, cu 8632 mai mult decât în 2015. Este îngrijorător faptul că creșterea obezității se manifestă mult mai frecvent la copii și adulții tineri [1, 2]. Aceasta este o adevărată problemă de sănătate publică, condiționând creșterea prevalenței diabetului zaharat de tip 2, a sindromului metabolic, a bolilor cardiovasculare, respiratorii și psihosociale [3, 4].

Rezistența la insulină este cauza principală a diabetului de tip 2 și apare cu mulți ani înainte de debutul lui. Aceasta este o starea în care captarea glucozei de către țesuturile sensibile la insulină este afectată, ceea ce duce la hiperinsulinemie prin stimularea  $\beta$ -insulelor pancreatice în vederea unui control optim al glicemiei [4, 5].

Mai mulți factori sunt implicați în mecanismul dezvoltării insulinorezistenței, dintre care obezitatea joacă un rol primordial. Corelația dintre obezitate și insulinorezistență este explicată prin mai multe mecanisme. Rolul central în patogeneza insulinorezistenței îl dețin adipocitele și țesutul adipos. Efectul lipolitic exagerat al adipocitelor hipertrofice disfuncționale duce la eliberarea intensă de acizi grași liberi și la dereglarea secreției de adipokine în circulație, ambele fiind implicate în patogeneza insulinorezistenței. Totodată, adipocitele hipertrofice creează condiții de hipoxie locală, cu moartea lor ulterioară, infiltrarea macrofagelor și creșterea secreției citokinelor inflamatorii (factorul de necroză tumorală  $\alpha$ , interleukina 6, proteina chemoattractantă a monocitelor 1). Ca rezultat se va produce o stare de inflamație sistemică, cu afectarea căilor de semnalizare pentru insulină și hiperinsulinemie [5].

Obezitatea crește riscul diabetului zaharat de tip 2 prin mărirea insulinorezistenței, iar insulinorezistența este primul semn al dereglă-

rii metabolismului glucidic [6, 7]. Identificarea insulinorezistenței la femeile obeze de vârstă fertilă este importantă, deoarece servește drept instrument de screening pentru persoanele cu risc de dezvoltare a diabetului zaharat de acest tip.

**Scopul** studiului realizat a fost de a aprecia gradul de insulinorezistență și riscul de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 la femeile obeze de vârstă fertilă.

## Material și metode

Studiul este unul de cohortă și a fost aprobat de Comitetul de etică a cercetării, USMF *Nicolae Testemițanu*. Toate femeile au semnat benevol acordul informat de participare în studiu. Datele colectate au fost utilizate și analizate în mod anonim.

În studiu au fost înrolate 84 de femei, dintre care 20 normoponderale (lotul-martor) și 64 cu obezitate, repartizate în trei loturi: lotul 1 – 23 de femei cu obezitate grad I, lotul 2 – 20 de femei cu obezitate gr. II, lotul 3 – 21 cu obezitate gr. III. Femeile cu exces ponderal (IMC >30) au fost selectate în perioada 2017-2019 în Centrul *Unica Sport*, unde s-au adresat pentru a pierde din greutate. Criteriile de excludere au fost: femei cu obezitate dezvoltată pe fundalul altor boli (obezitate secundară), diabet zaharat, vârsta sub 19 ani și peste 45 de ani, perioada de menopauză, sarcină sau lactație. În lotul-martor au fost incluse femei normoponderale, din aceeași categorie de vârstă, sănătoase.

Măsurările antropometrice au cuprins: determinarea masei corporale, măsurarea înălțimii și calcularea în baza acestora a indicelui masei corporale (IMC). Conform OMS, au fost considerate obeze femeile cu IMC peste 30 kg/m<sup>2</sup>. A fost apreciată circumferința taliei și a șoldului și a fost calculat raportul talie/șold. Drept valoare ce relevă un risc crescut pentru diabet a fost considerată 0,84-0,86 (la femei) [8].

Examenul biochimic: au fost apreciate nivelul glicemiei, al insulinemiei a jeun și a fost calculat indicele HOMA-IR. Metodele aplicate: de dozare a glicemiei – spectrofotometrică; de dozare a insulinei – CLIA.

Rezistența la insulină (HOMA-IR) a fost cuantificată cu ajutorul formulei:  $HOMA-IR = (\text{insulină } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glicemie (mg/dL)}) / 405$  și definită ca  $HOMA-IR \geq 2$ .

Datele au fost analizate statistic cu ajutorul programului *Student t-test*.

## Rezultate obținute

În studiu au fost incluse 84 de femei, dintre care 20 normoponderale și 64 cu obezitate, cu vârsta medie de  $33,9 \pm 5,9$  ani (*tabelul 1*).

**Tabelul 1**

Caracteristica generală a grupului luat în studiu

	Vârsta	Masa	Talia	IMC	Raport talie/şold
Normopondere (n=20)	32±3,2	54±4,6	168±4,9	19,2±1,2	0,83±0,03
Obezitate gr. I (n=23)	34,9±5,7	88,7±9,0	167±4,8	31,5±1,9	0,91±0,08
Obezitate gr. II (n=20)	33,4±7,1	104,1±5	164,9±3,4	38,1±1,1	0,93±0,08
Obezitate gr. III (n=21)	33,8±6,6	134,7±2	168,5±6,7	47,1±6,7	0,92±0,02

Comparând valorile raportului talie/şold, am observat că faţă de lotul-martor, atât femeile din lotul 3, cât şi cele din lotul 2 au avut valori semnificativ mai mari ( $t=7,96$ ,  $p<0,0001$ ), însă am determinat valori statistic ne semnificative pentru femeile din lotul 1 (tabelul 1).

În lotul 1, care a cuprins 23 de femei cu obezitate de gr. I, media valorilor insulinemiei a fost de  $9,6\pm4,0$   $\mu\text{UI/mL}$  versus  $3,65\pm1,6$   $\mu\text{UI/mL}$  în lotul-martor ( $p<0,0006$ ); media valorilor glicemiei –  $5,2\pm0,3$  mmol/l, faţă de  $5,1\pm0,3$  mmol/l în lotul-martor ( $p<0,025$ ), valoare semnificativă statistic; media valorilor pentru indicele HOMA-IR a fost de  $2,3\pm0,9$  versus  $0,8\pm0,25$  raportat în lotul-martor, valoare semnificativă statistic ( $p<0,0045$ ), (tabelul 2).

**Tabelul 2**

Parametri paraclinici

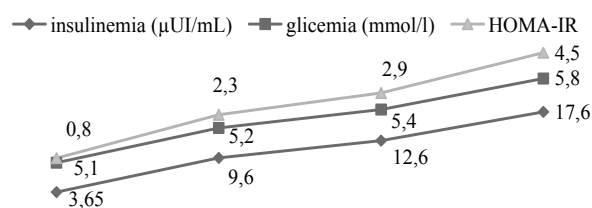
	Insulinemia	Glicemia	HOMA-IR
Normopondere (n=20)	$3,65\pm1,6$	$5,1\pm0,3$	$0,8\pm0,25$
Obezitate gr. I (n=23)	$9,6\pm4,0$	$5,2\pm0,3$	$2,3\pm0,9$
Obezitate gr. II (n=20)	$12,6\pm8,0$	$5,4\pm0,4$	$2,9\pm1,8$
Obezitate gr. III (n=21)	$17,6\pm10,4$	$5,8\pm0,3$	$4,5\pm2,9$

În lotul 2, care a cuprins 20 de femei cu obezitate de gr. II, media valorilor insulinemiei a fost de  $12,6\pm8,0$   $\mu\text{UI/mL}$  versus  $3,65\pm1,6$   $\mu\text{UI/mL}$  în lotul-martor ( $p<0,0014$ ); media valorilor glicemiei –  $5,4\pm0,4$  mmol/l, comparativ cu  $5,1\pm0,3$  mmol/l în lotul-martor ( $p<0,028$ ), valoare semnificativă statistic; media valorilor pentru indicele HOMA-IR a fost de  $2,9\pm1,8$  faţă de  $0,8\pm0,25$  în lotul-martor, valoare semnificativă statistic ( $p<0,023$ ), (tabelul 2).

În lotul 3, care a inclus 21 de femei cu obezitate de gr. III, media valorilor insulinemiei a fost de  $17,6\pm10,4$   $\mu\text{UI/mL}$  faţă de  $3,65\pm1,6$   $\mu\text{UI/mL}$  în lotul-martor ( $p<0,0005$ ); media valorilor glicemiei a constituit  $5,8\pm0,3$  mmol/l, faţă de  $5,1\pm0,3$  mmol/l în lotul-martor ( $p<0,01$ ), semnificativă statistic; media valorilor pentru indicele HOMA-IR a fost de  $4,5\pm2,9$  versus  $0,8\pm0,25$  în lotul-martor, valoare semnificativă statistic ( $p<0,0001$ ), (tabelul 2).

**Discuții**

În acest studiu au fost analizate modificările metabolismului glucidic la femeile obeze de vârstă fertilă în raport cu indicele masei corporale și am observat o puternică corelație pozitivă, semnificativă statistic, care vorbește despre un risc crescut de dezvoltare a diabetului zaharat de tip 2 la femeile obeze metabolic sănătoase, comparativ cu cele normoponderale. Astfel, la femeile cu obezitate, comparativ cu cele normoponderale, s-au depistat valori mai înalte ale insulinemiei ( $p<0,0001$ ), glicemiei ( $p<0,022$ ) și indicelui HOMA-IR ( $p<0,0006$ ), acești indici crescând direct proporțional cu valorile IMC (v. figura).



Normopondere Obezitate gr. I Obezitate gr. II Obezitate gr. III

Parametrii de laborator în raport cu valoarea IMC

Mai multe cercetări relevă că obezii metabolic sănătoși au un risc crescut pentru DZ de tip 2, direct proporțional cu IMC, comparativ cu persoanele normoponderale [9, 10]. Iar studiile prospective au demonstrat că persoanele obeze metabolic sănătoase au un risc de dezvoltare a diabetului de 4 ori mai mare decât cele normoponderale [11].

Nu doar IMC, ci și raportul talie/şold este un parametru ce vorbește despre excesul de țesut adipos și riscul crescut de dezvoltare atât a diabetului zaharat de tip 2, cât și a altor boli cronice, precum cele cardiovasculare, cancerul etc. [12, 13].

Studiul de față de asemenea relevă faptul că, comparativ cu lotul-martor, atât femeile din lotul 3, cât și cele din lotul 2 au prezentat valori semnificativ mai mari ( $t=7,96$ ,  $p<0,0001$ ) și un risc crescut pentru diabet, s-au înregistrat valori statistic ne semnificative pentru femeile din lotul 1.

Obezitatea și diabetul de tip 2 sunt considerate boli evoluția cărora poate fi influențată prin modificarea regimului alimentar și a stilului de viață. Depistarea timpurie a factorilor predictivi pentru diabet și intervenirea la timp vor ameliora statutul metabolic și starea de sănătate a persoanelor cu obezitate.

**Concluzii**

Dereglările metabolismului glucidic, manifestate prin creșterea insulinemiei și a glicemiei bazale, sunt impunătoare, demonstrând că hiperinsulinemia și insulinorezistența sunt factori de risc majori în dezvoltarea diabetului zaharat de tip 2, a bolilor cardiovasculare, a sindromului metabolic. Aceste

modificări se dezvoltă lent, dar devreme, și sunt direct proporționale cu valoarea IMC.

Monitorizarea acestor persoane va permite depistarea timpurie a maladiei, pentru a preîntâmpina dezvoltarea complicațiilor cronice.

### Bibliografie

1. Leandra A.-G., Ziad A.A., Zargar A.H., et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). In: *Lancet*, 2017, nr. 390(10113), pp. 2627–2642. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3
2. Ng M., Fleming T., Robinson M., et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis The GBD 2013. In: *Lancet*, 2014, nr. 384(9945), pp. 766–781. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
3. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A., et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. In: *JAMA*, 2003, nr. 289(1), pp. 76–79.
4. Jovic D., Marinkovic J., Vukovic D. Association between body mass index and prevalence of multimorbidity: a cross-sectional study. In: *Public Health*, 2016, nr. 139, pp. 103–111. doi: 10.1016/j.puhe.2016.05.014.
5. Jianping Y. Mechanisms of insulin resistance in obesity. In: *Frontiers of Medicine*, 2013, vol. 7 (Issue 1), pp. 14–24.
6. Castro A., Kolka C., Kim S., Bergman R. Obesity, insulin resistance and comorbidities – Mechanisms of association. In: *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2014, nr. 58(6), pp. 600–609.
7. Gallagher E., Leroith D., Karnieli E. Insulin resistance in obesity as the underlying cause for the metabolic syndrome. In: *Mt. Sinai J. Med.*, 2010, nr. 77(5), pp. 511–523. doi: 10.1002/msj.20212.
8. WHO: *Waist Circumference and Waist-Hip Ratio*: Report of a WHO Expert Consultation Geneva, 8–11 December 2008. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491\\_eng.pdf;jsessionid=17F035060E557399A8BD552096FE998B?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44583/9789241501491_eng.pdf;jsessionid=17F035060E557399A8BD552096FE998B?sequence=1)
9. Jung J.Y., Park S.K., Oh C.M., et al. The risk of type 2 diabetes mellitus according to the categories of body mass index: the Korean Genome and Epidemiology Study (KoGES). In: *Acta Diabetol.*, 2018, nr. 55(5), pp. 479–484.
10. Meigs J.B., Wilson P.W., Fox C.S., et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, nr. 91(8), pp. 2906–2912.
11. Kim C.-H., Kim H.-K., Bae S.-J., et al. Independent impact of body mass index and metabolic syndrome on the risk of type 2 diabetes in Koreans. In: *Metab. Syndr. Relat. Disord.*, 2012, nr. 10, pp. 321–325.
12. Schulze M., Heidemann C., Schienkiewitz A., et al. Comparison of anthropometric characteristics in predicting the incidence of type 2 diabetes in the EPIC-Potsdam study. In: *Diabetes Care*, 2006, nr. 29(8), pp. 1921–1923.
13. Wang Y., Rimm B., Stampfer M., et al. Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. In: *Am. J. Clin. Nutr.*, 2005, nr. 81(3), pp. 555–563.

### Carolina Pitterschi,

Laboratorul de endocrinologie,

IP USMF Nicolae Testemițanu,

tel.: 069120007,

e-mail: carolina.pitterschi@usmf.md

CZU: 616.379-008.64-036.22(478)

## EPIDEMIOLOGIA DIABETULUI ZAHARAT ÎN REPUBLICA MOLDOVA: REALITATE ȘI PERSPECTIVE

*Aristia ȘEREMET*<sup>1,2</sup>, *Valentina CASIAN*<sup>1</sup>,  
*Zinaida ALEXA*<sup>1,2</sup>, *Dumitru HAREA*<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*

### Rezumat

*Diabetul zaharat (DZ) este o problemă globală gravă de sănătate, afectând în prezent 425 milioane de oameni și se estimează că va afecta peste 690 milioane de persoane până în anul 2045. Nicio țară nu este imună împotriva acestei pandemii globale, care determină cheltuieli semnificative pentru toți cei afectați. Din Anuarul Statistic al Republicii Moldova putem obține informații ce țin de numărul total al persoanelor cu diabet și al celor tratate cu insulină. Aceste date însă nu sunt suficiente pentru aprecierea reală a impactului DZ asupra sistemului de sănătate. De aceea, a fost efectuat un sondaj al medicilor de familie în ceea ce privește caracteristica persoanelor cu diabet zaharat (vârsta, tipul diabetului, durata maladiei, valorile IMC, valorile HbA1c, ale colesterolului total, precum și prezența patologiilor cardiovasculare, a afectării renale, a amputațiilor la diabetici). În Republica Moldova, conform datelor oferite de 57,3% medici de familie, au fost înregistrați 60.000 de pacienți cu diabet zaharat. Proiectând rezultatele asupra întregii populații, putem presupune că, la moment, în țară sunt circa 190.000 de diabetici, din care jumătate sunt nedignificați. Republica Moldova nu dispune de un registru al persoanelor diabetice. Sunt necesare recomandări unificate pentru raportarea cazurilor pacienților cu diabet – obținerea valorilor-țintă, particularitățile de tratament, precum și prezența și stadializarea complicațiilor cronice. Elaborarea registrului persoanelor cu diabet zaharat va aduce beneficii atât pentru lucrătorii medicali, cât și pentru întregul sistem de sănătate și va permite colectarea datelor necesare pentru o planificare mai eficientă a timpului și a surselor financiare.*

**Cuvinte-cheie:** diabet zaharat, epidemiologie, registru

**Summary****Epidemiology of sugar diabetes in the Republic of Moldova: reality and perspectives**

Diabetes is a serious global health problem, currently affecting 425 million people and will affect over 690 million people by 2045. No country is immune from this global pandemic, which causes significant expenses for all involved. According to the Statistical Yearbook of the Republic of Moldova we can obtain information regarding the total number of people with diabetes and those treated with insulin. This data is insufficient for the real assessment of the impact of diabetes on the health system. A survey of family physicians was performed regarding the characteristics of people with diabetes (age, duration of diabetes, type, duration, BMI values, HbA1c values, total cholesterol, as well as the presence of cardiovascular pathologies, renal impairment and presence amputations in people with diabetes). In the Republic of Moldova, of the data provided by 57.3% of family doctors, were registered 60.000 patients with diabetes mellitus. Projecting the results on the whole population we can suppose that at present there are about 190.000 diabetics in the country, of which half are undiagnosed. The Republic of Moldova does not have a registry of diabetic persons. Unified recommendations are needed to report the cases of patients with diabetes - obtaining target values, treatment characteristics and the presence and staging of chronic complications. The elaboration of the registry of people with diabetes will bring benefits for both medical workers and the whole health system and will allow the collection of data used for a more efficient planning of time and financial sources.

**Keywords:** diabetes, epidemiology, registry

**Резюме****Эпидемиология сахарного диабета в Республике Молдова: реальность и перспективы**

Диабет является серьезной глобальной проблемой здравоохранения, которая в настоящее время затрагивает 425 миллионов человек и к 2045 году ожидается более 690 миллионов человек. Ни одна страна не застрахована от этой глобальной пандемии, которая вызывает значительные расходы для всех пострадавших. Согласно Статистическому ежегоднику Республики Молдова, мы можем получить информацию об общем количестве людей, страдающих диабетом, и тех, кто лечится инсулином. Но этих данных недостаточно для реальной оценки влияния диабета на систему здравоохранения. Был проведен опрос семейных врачей с учетом характеристик людей с диабетом (возраст, продолжительность, тип диабета, значения ИМТ, значения HbA1c, общий холестерин, а также наличие сердечно-сосудистых патологий, почечной недостаточности и наличие ампутации). В Республике Молдова, по данным 57,3% семейных врачей, было зарегистрировано 60.000 пациентов с сахарным диабетом. Прогнозируя результаты для всего населения, можно предположить, что в настоящее время в стране насчитывается около 190.000 диабетиков, половина из которых не диагностирована. В Республике Молдова нет регистра диа-

бетиков. Единые рекомендации необходимы для того, чтобы сообщать о случаях пациентов с диабетом – для получения целевых значений, характеристик лечения, а также наличия и стадии хронических осложнений. Разработка регистра людей с диабетом принесет пользу как медицинским работникам, так и всей системе здравоохранения, а также позволит собирать данные для более эффективного планирования времени и финансовых источников.

**Ключевые слова:** диабет, эпидемиология, регистр

**Introducere**

Diabetul zaharat (DZ) este o problemă globală gravă de sănătate, care continuă să câștige teren, afectând în prezent 425 milioane de oameni și se estimează că va afecta peste 690 milioane de persoane până în 2045 [1]. Nicio țară nu este imună împotriva acestei pandemii globale, care determină cheltuieli economice semnificative pentru toți cei afectați. Din *Anuarul Statistic al Republicii Moldova* putem obține doar informații ce țin de numărul total al persoanelor cu diabet și al celor tratați cu insulină. Aceste date nu sunt suficiente pentru aprecierea exactă a impactului DZ asupra sistemului de sănătate.

La moment, diabetul este o problemă ale cărei implicații cresc în progresie geometrică – pornind de la afectarea individuală a persoanei diagnosticate cu această maladie și ajungând la implicarea majoră a resurselor umane și financiare în managementul pacienților care au dezvoltat complicații invalidizante ale diabetului [7].

**Scopul** studiului realizat a fost acumularea unor date necesare pentru aprecierea reală a impactului DZ asupra sistemului de sănătate.

**Material și metode**

A fost efectuat un sondaj al medicilor de familie în ceea ce privește caracteristica persoanelor cu diabet zaharat (vârsta, durata și tipul diabetului, valorile IMC, valorile HbA1c, ale colesterolului total, precum și prezența patologiilor cardiovasculare, afectării renale și a amputațiilor la diabetici). Colectarea acestor date a fost posibilă datorită implicării personale a specialiștilor din teritoriu și a fost efectuată cu stricta respectare a protecției datelor cu caracter personal.

**Rezultate obținute**

Datele primite din teritoriu se referă la aproximativ 1,7 milioane de oameni ai Republicii Moldova. Conform recensământului din anul 2014, populația țării era de circa 3.000.000, astfel, am putut evalua datele referitor la 56% din populație. Din datele analizate am obținut un număr total de 60.000 de bolnavi cu diabet.



La momentul colectării datelor, prevalența pacienților cu diabet zaharat varia, în funcție de regiune și procentul de raportare, între 1,7% și 5,1%, cu o medie de 3,3%. Aplicând această valoare la populația totală a Republicii Moldova, obținem 99.000 pacienți presupuși cu DZ în țara noastră.

Literatura de specialitate sugerează că aproximativ jumătate din cele mai frecvente afecțiuni cronice nu sunt detectate, aici fiind incluse cancerul, diabetul, hipertensiunea arterială, iar jumătate dintre cei diagnosticați nu urmează tratament. „Regula jumătăților” pledează că jumătate din cei tratați își ating ținta terapeutică. Imaginea de mai jos caracterizează explicit această regulă.

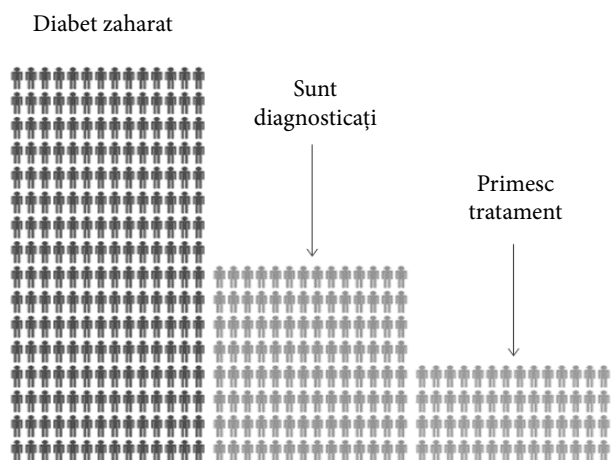


Figura 1. Regula jumătăților

Dacă aplicăm regula jumătăților datelor obținute în acest studiu, putem presupune că numărul real al pacienților cu diabet zaharat din Republica Moldova este dublul prevalenței calculate anterior și va reprezenta 198.000 de persoane (și o prevalență a diabetului de 6,6%).

Conform datelor Federației Internaționale de Diabet (IDF), în statele europene se înregistrează o prevalență a diabetului zaharat cuprinsă între 2,8% și 9,7%, statele vecine Ucraina, România și Rusia având o prevalență de 2,9%, 7,7% și, respectiv, 9,7%. Aceste cifre vorbesc în favoarea aplicabilității regulii jumătăților pentru populația din Republica Moldova.

În urma sondajului, la repartizarea după tipul diabetului, s-a determinat că circa 2,7% dintre pacienți sunt cu diabet zaharat de tip 1, 97% sunt cu diabet de tip 2, iar 0,3% sunt distribuite altor tipuri de diabet. Diabetul gestațional nu a fost raportat, ceea ce vorbește despre cunoștințele insuficiente și utilizarea nesatisfăcătoare a recomandărilor pentru depistarea acestei forme de maladie, precum și despre lipsa dispensarizării acestei categorii de pacienți.

Folosind datele colectate, am repartizat pacienții cu DZ conform criteriului de masă corporală – 97,2% din persoanele incluse în studiu aveau

toate datele necesare pentru calcularea indicelui masei corporale (IMC) (figura 2).

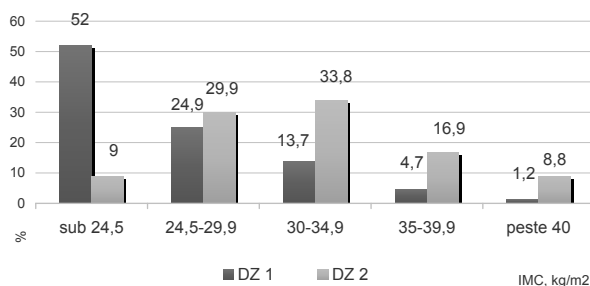


Figura 2. Repartizarea pacienților conform IMC

La 98,2% din pacienții cu DZ de tip 2 a fost apreciat IMC. Dintre aceștia, 89,4% au exces de masă corporală și, în lipsa contraindicațiilor, pot folosi metformină.

De asemenea, a fost analizată repartizarea persoanelor cu diabet zaharat conform criteriului de compensare a diabetului. HbA1c a fost înregistrată la doar ¼ din pacienți și 53,8% au o hemoglobină glicozilată mai mică de 7%, ceea ce iarăși confirmă faptul că regula jumătății poate fi aplicată populației din Republica Moldova (figura 3).

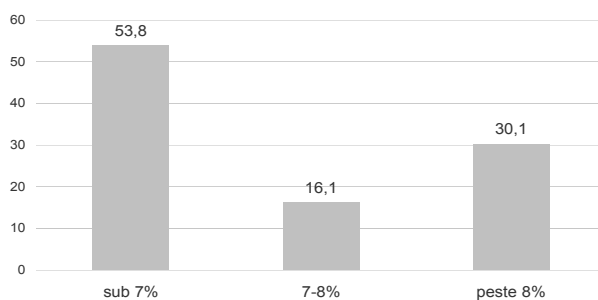


Figura 3. Repartizarea pacienților conform compensării diabetului

Date privind complicațiile micro- și macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat au fost insuficiente pentru a fi raportate la tot lotul studiat, astfel numărul de persoane afectate de aceste complicații rămâne în continuare necunoscut.

În anul 2015, IDF a publicat un raport conform căruia diabetul este recunoscut drept una dintre cele mai mari probleme de sănătate din acest secol. Conform statisticilor, prevalența globală în rândul persoanelor cu vârste între 20 și 79 de ani a constituit aproximativ 8,8% (7,2-11,4%) în 2015, iar estimările arată că în 2040 va atinge cifra de 10,4% (8,5-13,5%) [1, 7]. Acest lucru dovedește că diabetul este o problemă majoră de sănătate publică.

## Concluzii

De regulă, o boală „ideală” pentru elaborarea unui registru este o boală cu un impact semnificativ pentru sănătatea publică. Prin urmare, diabetul za-

harat poate fi considerat ca o boală ideală pentru a alcătui și a completa un astfel de registru [3].

Datele colectate de registrele locale de diabet pot ajuta la înțelegerea mai bună a poverii bolii, deoarece aceste date sunt complete și cuprind toate aspectele afecțiunii, inclusiv complicațiile și diferitele tipuri de tratament [4]. Prin urmare, aceste date pot fi utilizate pentru elaborarea unor politici de sănătate și activități preventive eficiente, care vor ajuta de asemenea clinicienii să ia decizii cu privire la modalitatea de tratament și managementul general al acestor pacienți [2].

Puținele registre de diabet din lume care și-au publicat deja datele au demonstrat modul în care registrele contribuie la îmbunătățirea eficacității îngrijirii diabeticilor. Registrul de diabet din Hong Kong a fost înființat în Spitalul *Prince of Wales* (PWH) în 1994. Registrul de diabet zaharat de tipul 1 a fost creat în Italia în 1997, de atunci au mai fost înființate șapte registre regionale și cinci registre de provincie [6]. Registrul național danez de diabet a fost creat în 2006. Obiectivul lui a fost monitorizarea pacienților și aprecierea distribuției cazurilor și a deceselor în raport cu diverse variabile sociodemografice. Registrul Național al Diabetului (NDR) din Malaysia a fost înființat în 2008 în cadrul Ministerului Sănătății și furnizează informații clinice și de tratament, inclusiv despre comorbidități [5]. Aceste informații sunt utilizate pentru a crește calitatea îngrijirii în diabetul zaharat.

Registrele privind diabetul zaharat sunt indispensabile atât la nivel local, cât și la nivel național, impactul lor fiind unul pozitiv la mai multe nivele: pacient, specialist, buget.

Actualmente, Republica Moldova nu dispune de o bază de date privind persoanele cu diabet zaharat și complicațiile acestuia. Alcătuirea unui registru al pacienților cu DZ este un pas foarte important în evoluția spre un sistem medical eficient. Un asemenea instrument de evidență a diabeticilor va avea un impact personal pozitiv atât pentru pacient, cât și pentru personalul medical implicat, iar în final – pentru sistemul de asistență medicală.

Sunt necesare recomandări unificate pentru raportarea cazurilor pacienților cu diabet: obținerea valorilor-țintă, particularitățile de tratament, precum și prezența și stadializarea complicațiilor cronice. Elaborarea registrului persoanelor cu DZ va aduce beneficii pentru toți actorii implicați și va permite colectarea unor date statistice veridice, care vor putea fi folosite pentru o planificare mai eficientă a timpului și a surselor financiare.

## Bibliografie

1. Astrid Ledgaard Holm, Gregers Stig Andersen, Marit E. Jørgensen, Finn Diderichsen. *Is the Rule of Halves framework relevant for diabetes care in Copenhagen today? A register-based cross-sectional study.* <https://bmjopen.bmj.com/content/8/11/e023211>
2. David R. Whiting, Leonor Guariguata, Clara Weil, Jonathan Shaw. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. In: *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2011, nr. 94(3), pp. 311-321. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.029
3. Gabbay R.A., Khan L., Peterson K.L. Critical features for a successful implementation of a diabetes registry. In: *Diabetes Technol. Ther.*, 2005; nr. 7, pp. 958-967.
4. Jayadevan Sreedharan. The need to establish local Diabetes Mellitus registries. In: *Nepal J. Epidemiol.*, 2016, nr. 6(2), pp. 551-552.
5. Julian Tudor. Hart Rule of halves: implications of increasing diagnosis and reducing dropout for future workload and prescribing costs in primary care. In: *Br. J. Gen. Pract.*, 1992, nr. 42(356), pp. 116-119.
6. Khan L., Mincemoyer S., Gabbay R.A. Diabetes Registries: Where We Are and Where Are We Headed? In: *Diabetes Technol. Ther.*, 2009; nr. 11(4), pp. 255-262.
7. Leonor Guariguata, David Whitinglow, Clara Weil, Nigel Unwin. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults. In: *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2011, nr. 94(3), pp. 322-332. doi: 10.1016/j.diabres.2011.10.040

## Aristia Șeremet,

IP USMF Nicolae Testemițanu,  
IMSP SCR Timofei Moșneaga,  
tel.: 069967343,  
e-mail: seremet.aristia@yahoo.com

CZU: 616-009.17-053.9

## STABILIREA PONDERII SINDROMULUI DE FRAGILITATE LA POPULAȚIA VÂRSTNICĂ

**Gabriela ȘORIC, Ana POPESCU, Elena COȘCIUG,  
Anatolie NEGARĂ, Marta TENCHIU,  
Irina STOICOVA, Xenia COVBASA,**  
Laboratorul științific de gerontologie,  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

## Rezumat

*Fragilitatea este un concept utilizat recent în practica geriatrică, reprezintă un sindrom geriatric complex, caracterizat prin scăderea vitalității și creșterea vulnerabilității. Este frecvent întâlnit la persoanele cu vârsta peste 60 de ani și adesea este însoțit de dizabilitate și poliopatologie. Odată cu creșterea speranței de viață și a tendinței de îmbătrânire demografică, se estimează o majorare a prevalenței pacienților*

fragili. În acest context, a fost efectuat un studiu pentru a elucida ponderea sindromului de fragilitate în această grupă de populație. Scopul studiului a constat în sistematizarea situației epidemiologice care vizează sindromul de fragilitate, obiectivele principale fiind determinarea factorilor de risc ai fragilității și stabilirea tipurilor clinice de fragilitate la persoanele vârstnice. Toți pacienții au fost examinați consecutiv pe măsura internării în secțiile specializate de geriatrie, cu acordul pacientului de a participa în studiu. Pacienții au fost examinați conform evaluării geriatrie standardizate, ce include evaluarea statutului: clinic, fizic, cognitiv, nutrițional, psihologic și social. Diagnosticul de sindrom de fragilitate a fost stabilit în prezența a cel puțin trei criterii: senzație de epuizare, fatigabilitate, scădere ponderală, lentoare la mers și slăbiciune musculară. Conform fenotipului de fragilitate Fried, pacienții au fost clasificați în robuști, prefragili și fragili, au fost stabilite tipurile sindromului de fragilitate, de tip fizic, cognitiv sau social. În această abordare, fragilitatea este concepută ca un sindrom de tip biopsihosocial, care include domenii cum ar fi funcția cognitivă, funcționalitatea și factorii sociali, o entitate care se suprapune peste procesul îmbătrânirii.

**Cuvinte-cheie:** fragilitate, vârstnici, sindrom

### Summary

#### **Establishing the prevalence of the fragility syndrome in the elderly population**

Frailty is a concept recently used in geriatric practice, a complex geriatric syndrome characterized by decreased vitality and increased vulnerability. It is commonly found in people over 60 and is often accompanied by disability and poly pathology. With increasing life expectancy and demographic aging, an increase in the prevalence of fragile patients is estimated. For this purpose, a study was proposed to elucidate the prevalence of fragility syndrome in this population group. The purpose of the study was to systemize the epidemiological situation on the fragility syndrome, along with the main objectives to determine the risk factors of fragility and establish the clinical types of frailty in elderly people. All patients were examined consecutively as hospitalized in specialized geriatric departments, with the patient's agreement to participate in the study. Patients were screened according to standardized geriatric evaluation including physical, cognitive, nutritional, psychological and social clinical status assessment. The diagnosis of fragility syndrome has been established in the presence of at least three criteria: feeling exhausted, fatigue, weight loss, slow walking and muscle weakness. According to the Fried fragility phenotype, patients were categorized in robes, pre-fragile and fragile; types of fragile, physical, cognitive or social types were established. In this approach, fragility is conceived as a bio-psycho-social syndrome that includes areas such as cognitive function, functionality and social factors, an overlapping entity over the aging process.

**Keywords:** fragility, elderly, syndrome

### Резюме

#### **Установление распространенности синдрома хрупкости у пожилого населения**

Хрупкость – это концепция, недавно используемая в гериатрической практике, сложный гериатрический синдром, характеризующийся пониженной жизненной силой и повышенной уязвимостью. Это обычно встре-

чается у людей старше 60 лет и часто сопровождается инвалидностью и полипатологией. По мере увеличения продолжительности жизни и демографического старения возрастает распространенность хрупких пациентов. С этой целью было предложено исследование, чтобы выяснить распространенность синдрома хрупкости в этой группе населения. Целью исследования было систематизировать эпидемиологическую ситуацию по синдрому хрупкости, а также основные задачи по определению факторов риска хрупкости и установлению клинических типов хрупкости у пожилых людей. Все пациенты были обследованы последовательно в порядке поступления в специализированное гериатрическое отделение в государственное медицинское санитарное учреждение с согласия пациента на участие в исследовании. Пациенты были обследованы в соответствии со стандартизированной гериатрической оценкой, включая оценку физического, когнитивного, пищевого, психологического и социального клинического статуса. Диагноз синдрома хрупкости был установлен при наличии как минимум трех критериев: чувство истощения, усталость, потеря веса, медленная ходьба и мышечная слабость. Согласно фенотипу хрупкости Фрида, пациенты были распределены по категориям: крепкие, пре-хрупкие и хрупкие, были установлены типы хрупких, физических, когнитивных или социальных типов. В этом подходе хрупкость понимается как биопсихосоциальный синдром, который включает в себя такие области, как когнитивные функции, функциональность и социальные факторы, а также перекрывающуюся сущность процесса старения.

**Ключевые слова:** хрупкость, пожилой, синдром

### Introducere

Conceptul de *fragilitate* este folosit relativ recent în medicina geriatrică. Fenomenul de îmbătrânire globală duce la o creștere a speranței de viață și la o scădere a calității vieții. Riscul de a deveni fragil se majorează și el odată cu înaintarea în vârstă, astfel încât, în viitor, numărul de persoane vârstnice și fragile va fi tot mai mare, în lipsa unor metode de prevenție, screening și tratament. Procesul de îmbătrânire este însoțit de o reducere a capacităților de rezervă funcțională, din care cauză organismul nu mai face față situațiilor de stres și maladiilor acute, dezechilibrul numit *Frail elderly*.

Fragilitatea se definește ca o stare instabilă, caracteristică unei subpopulații de persoane în vârstă ce suferă o dezadaptare a sistemelor homeostatice, rezultând un deficit progresiv al funcțiilor fiziologice, cu o diminuare a capacităților de rezervă și o limitare prematură și insidioasă a aptitudinilor relaționale și sociale. Factorii de risc implicați în fragilitate se clasifică în: factori de risc *neinfluențabili* (vârsta, predispoziția genetică) și factori de risc *influențabili* (stilul de viață, mediul, polipatologia) [1].

Forumurile internaționale ce promovează cercetările în domeniile geriatriei și gerontologiei (International Association of Gerontology and Geriatrics) lucrează la definirea mai precisă a acestui concept și încurajează studiile avansate de cercetare, pentru crearea unor instrumente de diagnostic și prevenție a fragilității fizice și cognitive. La moment există numeroase instrumente pentru evaluarea fragilității, însă niciunul nu s-a dovedit a fi un instrument general valid. Dintre acestea, fenotipul de fragilitate și indicele de fragilitate sunt cele mai cunoscute metode.

*Fenotipul de fragilitate* definește fragilitatea ca fiind un sindrom clinic dominat de existența a cel puțin trei din cele cinci criterii de diagnostic al fragilității: fatigabilitatea, senzația de epuizare, scăderea ponderală, scăderea forței de prehensiune digitopalmară, scăderea vitezei de mers [4]. Pentru fiecare dintre criterii se folosesc valori-prag specifice. La un indice rezultat  $\geq 3$  criterii, pacienții sunt considerați fragili, la o valoare de 1-2 criterii – prefragili, absența criteriilor (indice zero) definind pacienții robuști. *Indicele de fragilitate* definește fragilitatea prin prezența unui număr mare de deficite de organ, stabilite printr-o evaluare geriatrică cuprinzătoare. Utilizarea acestor criterii de încadrare a devenit o modalitate de determinare a unui prognostic negativ pentru spitalizare, instituționalizare, căderi, dependență și deces.

Actualmente, evaluarea geriatrică standardizată (Comprehensive geriatric assessment – GCA; scorurile ADL, IADL, Tinetti, MMSE, Hamilton) este considerată „standardul de aur” pentru evaluarea și managementul fragilității. Reprezintă un model de evaluare globală, multidisciplinară, atât a problemelor de sănătate fizice și psihice, cât și a statusului funcțional și social al persoanelor vârstnice [16].

Identificarea factorilor biologici (inflamație, scăderea nivelului seric de hormoni), clinici (sarcopenie, osteoporoză) și sociali (singurătate, violență, venituri reduse) are o mare importanță în prognostic și evoluție [16]. Putem spune că îmbătrânirea activă și sănătoasă depinde în mare parte de metodele profilactice.

**Scopul** studiului a constat în sistematizarea situației epidemiologice care vizează sindromul de fragilitate. Printre obiectivele principale au fost determinarea factorilor de risc ai fragilității și stabilirea tipurilor clinice de fragilitate la persoanele vârstnice.

## Material și metode

În acest scop a fost efectuat un studiu epidemiologic, care a cuprins 224 de pacienți cu vârsta mai mare de 65 de ani, internați în secțiile de geriatrie ale IMSP Spitalul Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, în perioada ianuarie – iunie 2019.

Toți pacienții au fost examinați consecutiv pe măsura internării în secția specializată de geriatrie, semnând acordul pacientului de participare în studiu. Pacienții au fost examinați conform evaluării geriatrie standardizate, ce include statutul: clinic, fizic, cognitiv, nutrițional, psihologic și social.

Sindromul de fragilitate a fost stabilit prin prezența a cel puțin trei din cele cinci semne clinice: fatigabilitate, epuizare autoraportată, forță musculară redusă, pierdere neintenționată în greutate (4-5 kilograme în ultimul an), reducere a vitezei de mers ( $v < 1$  m/s.) [3].

Datele obținute au fost prelucrate în pachetul soft *STATISTICA 7,0*.

## Rezultate și discuții

Evaluarea sindromului de fragilitate implică trei direcții principale: evaluarea gerontologică standardizată, examenul clinic și evaluarea situației sociale. Inițial, rezultatele evaluării au stabilit caracteristicile lotului general de studiu, compus din 224 de pacienți vârstnici, cu vârstele cuprinse între 65 și 89 de ani, media fiind de  $73,44 \pm 0,38$  ani. Sexul feminin a predominat asupra sexului masculin (78,57% versus 21,42% cazuri). Referitor la domiciliu, peste 54,46% de pacienți au avut locul de trai în zona rurală, iar 45,53% – în zona urbană.

Mulți cercetători pledează pentru un model mai larg al fragilității, de tip biopsihosocial, care include domenii cum ar fi funcția cognitivă, funcționalitatea și factorii sociali [5, 6, 15].

Ne-am propus să stabilim datele evaluării statutului social al pacienților din studiu, unde predomină prevalența muncitorilor – 50,44% de cazuri, urmată de intelectuali – 33,03% și țărani – 16,51% de cazuri. Totodată, au fost evaluate veniturile lunare ale vârstnicilor. Astfel, pacienții au declarat un venit lunar minimal de 157,0 lei și unul maximal de 5000,0 lei, media fiind de  $1579,451 \pm 38,04$  lei. Au beneficiat de ajutor social 4,46% de pacienți vârstnici.

*Fragilitatea cognitivă* este un concept nou introdus în geriatrie și reprezintă un termen general pentru deficitul cognitiv prezent la persoanele de vârstă înaintată. Fragilitatea cognitivă constă în prezența deficitului cognitiv sau a stadiului de predemență, asociată cu alte probleme de sănătate [10]. În prezent, cercetătorii realizează mai multe studii pentru evaluarea, tratamentul și prevenția fragilității cognitive. Datele obținute până acum sugerează că fragilitatea fizică anticipează o posibilă fragilitate cognitivă. Analiza rezultatelor statistice ale unui studiu observațional realizat în 2015, pe un număr de 66 de pacienți, în Clinica Universitară de Geriatrie a Spitalului *Sf. Luca*, a arătat că fragilitatea se corelează cu vârsta și demența. Acest fapt sugerează

că fragilitatea cognitivă poate fi un marker pentru depistarea bolii Alzheimer [10].

Nivelul de educație și capacitatea cognitivă a fiecărui individ duc la crearea unei rezerve cognitive individuale [11-14]. Rezerva cognitivă este corelată cu capacitatea de adaptare a structurii și a funcției cerebrale în prezența unei patologii sau a altor factori care pot afecta capacitatea funcției cerebrale [14]. Kelaiditi și colaboratorii definesc fragilitatea cognitivă drept o scădere a rezervei cognitive. Evaluarea nivelului de studii, care are importanța la stabilirea concluziei stării statutului cognitiv (MMSE), a demonstrat un procentaj înalt de pacienți cu studii medii – 53,12%, iar studii superioare au fost determinate la 29,91%. O pondere mai mică au constituit pacienții fără studii – 13,39%, iar studii școlare primare au declarat 16,07% persoane.

Starea psihică a fost stabilită prin examenul obiectiv în ziua internării în secția de geriatrie. Astfel, stare psihică clară a fost stabilită la 70,53% de pacienți, stare confuzională – la 11,60%, anxietate – 41,96%, apatie – 14,73%, irascibilitate – 37,05 și dereglări de comportament – 2,23% de cazuri.

Rezultatele evaluării statutului cognitiv au arătat că din totalul de pacienți vârstnici, dereglări cognitive au fost înregistrate la 29,46%, cu o valoare medie a scorului MMSE de  $23,64 \pm 0,16$  (figura 1), dintre care dereglări cognitive ușoare au fost la 33,92% din vârstnici, iar dereglări cognitive moderate – la 3,12%. Prin analiza corelațională Pearson a fost stabilită o corelație slabă negativă între vârsta pacienților și valorile medii ale scorului MMSE ( $r = -0,21$ ;  $p < 0,05$ ), ceea ce demonstrează că odată cu înaintarea în vârstă există o tendință de diminuare a funcției cognitive.

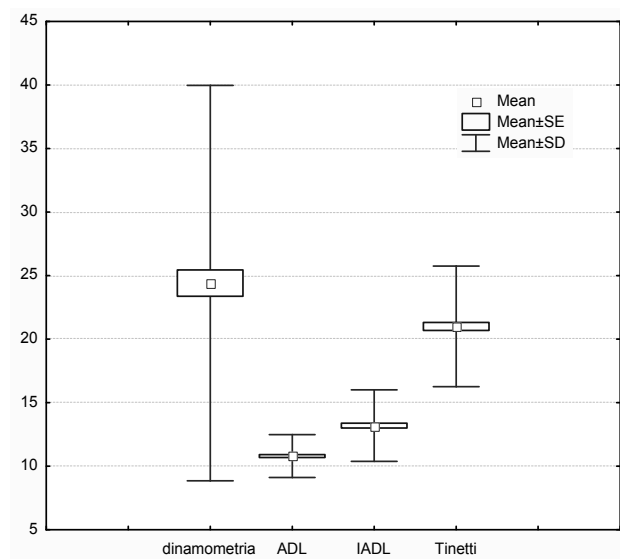


Figura 1. Reprezentarea grafică a valorilor medii ale scorurilor de evaluare a statutului fizic

Evaluând statutul senzorial al pacienților, a fost stabilită o pondere a hipoacuziei la 38,39% și a scăderii acuității vizuale la 78,57% din vârstnicii luați în studiu.

Din totalul de pacienți, 48,66% au declarat că locuiesc singuri. Totodată, a fost determinat că 21,42% de vârstnici sunt izolați social, iar 13,39% suferă de izolare familială.

Rezultatele cercetării violenței asupra persoanelor vârstnice au demonstrat o pondere de 8,48% cazuri, dintre care 0,89% au raportat violență fizică, iar 12,91% – violență morală.

Evaluarea statutului fizic al pacienților vârstnici a inclus starea mersului și a echilibrului, estimate cu ajutorul chestionarului Tinetti, și autonomia, evaluată prin scorurile ADL și IADL, dar și forța musculară măsurată prin dinamometrie. Astfel, dereglări de mers și de echilibru au fost determinate la 42,41% de pacienți vârstnici, iar valoarea medie a scorului Tinetti a fost de  $21,0 \pm 0,31$  din totalul de 28 de puncte.

Statutul funcțional trebuie evaluat la toate persoanele cu vârsta peste 60 de ani cu ajutorul a două instrumente: Activities of Daily Living (ADL) și Instrumental Activities of Daily Living (IADL). Aceste două scale de evaluare ne oferă informații cu privire la capacitatea unei persoane de a efectua activitățile cotidiene uzuale [20]. Cu ajutorul lor, putem identifica atât persoanele fragile, cât și cele cu risc crescut de a deveni fragile. Datele evaluării autonomiei pacienților (figura 2) au relevat o valoare medie a scorului ADL de  $10,79 \pm 0,11$  puncte și a IADL de  $13,19 \pm 0,18$  puncte, ceea ce reprezintă o capacitate de autoîngrijire diminuată la vârstnicii din studiu. Valoarea medie a dinamometriei a constituit  $24,40 \pm 1,03$  kg.

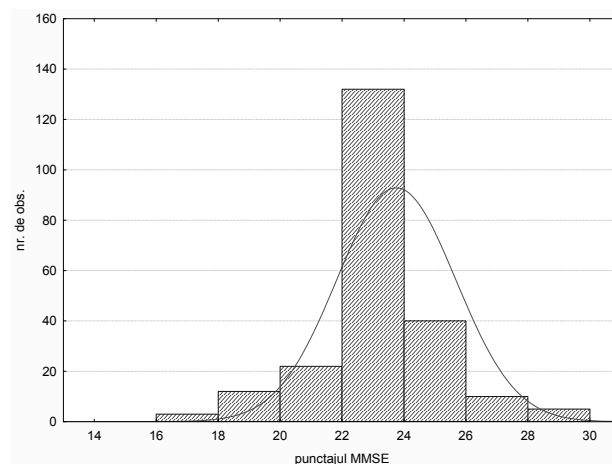


Figura 2. Reprezentarea grafică a valorilor medii ale scorurilor de evaluare a statutului cognitiv

Determinarea indicelui de masă corporală (IMC) este o metodă de calculare a greutateii corporale ideale, cu ajutorul căreia putem determina riscul

unei persoane de a dezvolta afecțiuni din cauza unei greutate prea mici sau prea mari. Ca urmare a asocierii fragilității cu anorexia și sarcopenia, se recomandă calcularea periodică a IMC în rândul persoanelor vârstnice [9, 16].

Statutul nutrițional al pacienților vârstnici a constat în calcularea IMC, dar de asemenea au fost măsurate circumferința abdominală și pliul cutanat. Rezultatele evaluării au relevat o valoare medie a IMC de  $29,09 \pm 0,33$ , a pliului cutanat – de  $4,03 \pm 0,12$  cm și a circumferinței abdominale – de  $94,41 \pm 1,07$  cm. Din totalul de pacienți vârstnici, subponderalitate a fost determinată la 1,33%. În context, este de remarcat faptul că la 27,67% de vârstnici a fost stabilită edentația, iar 59,37% au fost cu proteze dentare – cauză frecventă a dereglărilor de nutriție la persoanele vârstnice, conform datelor literaturii de specialitate [1]. Pacienți normoponderali au fost 14,28%, supraponderali – 52,67%, cu obezitate de gradul I – 22,32%, obezitate de gradul II – 10,26% și obezitate morbidă – 3,57% cazuri. Indicele masei corporale a avut o corelație medie pozitivă cu circumferința abdominală ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,05$ ) și cu pliul cutanat ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,05$ ).

Conform datelor literaturii de specialitate, sindromul de fragilitate se manifestă printr-o serie de semne și simptome care se combină cu polipatologia existentă [13]. Pacienții diagnosticați cu sindrom de fragilitate asociază cel puțin două boli cronice, cel mai frecvent: hipertensiune arterială, boală cardiacă ischemică, ateroscleroză, diabet zaharat, artroză, boală renală cronică etc. Este un sindrom ce se manifestă prin declin funcțional și cognitiv progresiv, urmat de dizabilitate și mortalitate. Fragilitatea poate fi reversibilă, indiferent de stadiu (prefragil, fragil) prin profilaxie și tratament [12].

Conform rezultatelor examenului clinic au fost stabilite structura morbidității în secția de geriatrie în perioada evaluată, numărul de maladii concomitente, precum și numărul de medicamente administrate pacienților din studiu. Astfel, la vârstnicii cercetați a prevalat patologia cardiovasculară – 94,64% de cazuri, patologia diabetică – 18,75%, patologia digestivă – 81,87%, patologia pulmonară – 24,45%, patologia urogenitală – 43,6%, patologia neurologică – 77,67% și patologia osteoarticulară a fost stabilită la 89,29% de pacienți din studiu. Numărul mediu al maladiilor concomitente a fost de  $4,62 \pm 0,12$  maladii.

În prezent, este cunoscută legătura dintre fragilitate și bolile cronice cum ar fi ateroscleroza, insuficiența cardiacă, bolile pulmonare cronice, diabetul zaharat, anemia și depresia. Această legătură se explică prin tetrada entropică: stres, uzură, îmbă-

trânire și polipatologie. Fiecare proces acționează asupra următorului prin creșterea vulnerabilității și scăderea adaptabilității, determinând îmbătrânirea patologică [7].

Criteriile de diagnostic sunt instrumente de lucru valoroase în medicină. În ceea ce privește fragilitatea, una dintre primele încercări de operaționalizare a fost făcută de Fried, care a elaborat un fenotip alcătuit dintr-o serie de criterii derivate din Cardiovascular Health Study [13]. Fenotipul de fragilitate Fried cuprinde cinci dimensiuni: scăderea ponderală involuntară ( $>5\%$  G/ultimul an); scăderea forței de prehensiune digitopalmară (forța de strângere a pumnului), măsurată cu ajutorul unui dinamometru; fatigabilitatea, evaluată prin întrebări derivate dintr-un chestionar privind depresia (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale); viteza de mers în pas obișnuit scăzută pe distanța de 5 m ( $\leq 1$  m/s); nivel scăzut de activitate fizică (evaluat printr-un chestionar) [2, 3, 6, 9].

Rezultatele evaluării pacienților vârstnici conform criteriilor de fragilitate au demonstrat că slăbiciune, măsurată prin dinamometrie, au prezentat 34,37%, fatigabilitate – 85,71%, activitate fizică redusă – 58,92%, reducerea vitezei mersului – 44,64% și pierdere neintenționată în greutate au avut 42,41% de pacienți. Astfel, în baza criteriilor de fragilitate au fost diagnosticați 34,37% vârstnici prefragili, care au avut unul sau două criterii, 50,44% vârstnici fragili, care au avut trei și mai multe criterii, iar 15,19% au fost pacienți robuști (figura 3).

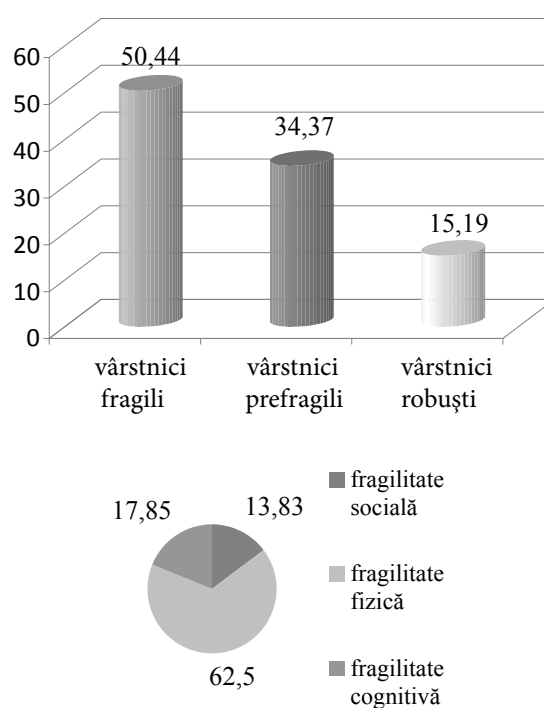


Figura 3. Reprezentarea grafică a ponderii și a tipurilor de fragilitate

În conformitate cu rezultatele evaluării geriatrice standardizate, au fost stabilite tipurile sindromului de fragilitate (figura 3) la pacienții vârstnici incluși în studiu, din care cea mai înaltă pondere a avut-o tipul fizic de fragilitate, atestat la 62,50%, fiind urmat de tipul cognitiv – 17,85% și tipul social de fragilitate – 13,83% cazuri. Această grupă de vârstnici cu sindrom de fragilitate sunt dependenți de o persoană terță și necesită asistență socială în funcție de tipul sindromului de fragilitate.

Prin analiza corelațională după metoda Pearson au fost stabilite corelații, deși mici, dar care ne orientează la interrelația sindromului de fragilitate cu așa factori ca: vârsta ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ), veniturile lunare ( $r = -0,16$ ;  $p < 0,05$ ), izolarea socială ( $r = 0,17$ ;  $p < 0,05$ ), numărul mediu de spitalizări ( $r = -0,14$ ;  $p < 0,05$ ), numărul mediu al patologiilor concomitente ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ), prezența sindromului algic ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ), dizabilitatea funcțională ( $r = 0,23$ ;  $p < 0,05$ ), reacția emoțională ( $r = 0,26$ ;  $p < 0,05$ ), dereglări de mers și de echilibru ( $r = 0,38$ ;  $p < 0,05$ ) și cu prezența a căderilor ( $r = 0,24$ ;  $p < 0,05$ ). Astfel, persoanele vârstnice fragile sunt grupa de populație foarte vulnerabilă, fiind predispuse spre căderi, invaliditate, internări în instituții de îngrijire medicală primară/asistență socială și având un risc major de mortalitate.

Anamneza amănunțită împreună cu examenul obiectiv pot identifica apariția unor semne și simptome în contextul altor comorbidități răspunzătoare de creșterea gradului de fragilitate. De asemenea, tratamentul bolnavilor vârstnici cu polipatologie necesită o revizuire periodică, din cauza polipragmaziei și a posibilelor reacții adverse.

Fragilitatea în geriatrie se referă la pacienții vârstnici predispuși la decompensări frecvente, care apar la solicitări minime sau chiar în absența acestora. Vârstnicii fragili sunt caracterizați de o stare de vulnerabilitate și prezintă prevalențe crescute ale dizabilităților, spitalizări frecvente, recuperare incompletă și rate de mortalitate crescute.

Trebuie să dezvoltăm metode eficiente de prevenție, diagnostic și tratament al fragilității pentru menținerea procesului de autonomie la populația vârstnică. Un bun management al polipatologiei vârstnicului poate duce la îmbunătățirea calității vieții și la scăderea numărului de pacienți cu sindrom de fragilitate. Acesta este considerat un sindrom biologic, din cauza scăderii rezervelor organismului și a rezistenței la factorii stresanți prin declinul mai multor sisteme de organe [3]. Are o prevalență crescută și este principalul factor de risc pentru căderi, invaliditate, internări în instituții de îngrijire medicală primară/asistență socială sau mortalitate. Lipsa unei definiții precise și a testelor de screening

standardizate conduce la un diagnostic de fragilitate descoperit în stadiul moderat-sever [8].

## Concluzii

În sindromul de fragilitate, analiza statutului pacientului vârstnic din multiple perspective (biologică, funcțională, psihologică și socială) este o modalitate de a înțelege procesul de îmbătrânire, de a practica o abordare specială a pacientului vârstnic și de a acorda atenția cuvenită prevenției. Iar prin tipurile pe care poate să le prezinte, se atrage atenția asupra acelor vârstnici care au un risc înalt de a deveni dependenți și de a avea alte forme de prognostic nefavorabil – spitalizare, instituționalizare, deces.

În urma unei abordări ample, datele din cadrul studiului au evidențiat prevalența înaltă a sindromului de fragilitate, printre care o pondere mare o are tipul fizic de fragilitate, pe fundalul altor probleme cu care se confruntă populația vârstnică din RM, precum singurătatea, izolarea socială, violența, polipatologia și sindroamele mari geriatrice.

## Bibliografie

1. Negara An. ș.a. *Compendiu de geriatrie*. Chișinău, 2014. 360 p.
2. Bălăceanu-Stolnici C. *Geriatrie practică*. București: Editura Medicală Amaltea. 408 p.
3. Capisizu A. *Polipatologie și principii terapeutice în geriatrie*. București: Ed. Vergiliu, 2015, pp. 193-204.
4. Chouliara Z., Kearney N., Stott D., et al. Perceptions of older people with cancer of information, decision making and treatment: a systematic review of selected literature. In: *Ann. Oncol.*, 2014, nr. 15(11), pp. 1596-1602.
5. Collerton J., Martin-Ruiz C., Davies K., et al. Frailty and the role of inflammation, immune senescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85+ study. In: *Mech. Ageing Dev.*, 2016, nr. 133(6), pp. 456-466.
6. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J., et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. In: *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2001, nr. 56, pp. 146-156.
7. Katz S., Ford A.B., Moskowitz R.W., et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychological function. In: *J. Am. Med. Assoc.*, 1963, nr. 185, pp. 914-919.
8. Lyndon H. Toolkit for general practice in supporting older people with frailty and achieving the requirements of the unplanned admissions enhanced service. In: *NHS IQ*, 2014, pp. 3-4.
9. Martinis M.D., Franceschi C., Monti D., Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. In: *Exp. Mol. Pathol.*, 2006, nr. 80(3), pp. 219-227.
10. Peters L.L., Boter H., Buskens E., Slaets J.P. Measurement properties of Groningen Frailty Indicator in home-dwelling and institutionalized elderly people. In: *J. Am. Med. Dir. Assoc.*, 2014, nr. 13(6), pp. 546-551.
11. Riga D., Riga S. *Medicina antiîmbătrânire și științele longevității*. București: Ed. Cartea Universitară, 2017, pp. 99-118.

12. Rockwood K., Stadnyk K., MacKnight C., et al. A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. In: *Lancet*, 1999, nr. 353, pp. 205-206.
13. Rodgers G. Applying comprehensive geriatric assessment to investigate falls. In: *Nurs. Older People*, 2016, nr. 28(3), pp. 27-31.
14. Satz P., Cole M.A., Hardy D.J., Rasseovsky Y. Brain and cognitive reserve: mediator(s) and construct validity, a critique. In: *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 2011, nr. 33(1), pp. 121-130.
15. Satz P., Morgenstern H., Miller E.N., et al. Low education as a possible risk factor for cognitive abnormalities in HIV-1: findings from the multicenter AIDS Cohort Study (MACS). In: *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 1993, nr. 6(5), pp. 503-511.
16. Zamfir M., Ceucă M., Bogdan C. Observații și reflecții asupra conceptului de fragilitate la vârstnici. In: *Revista Medicală Română*, 2014, vol. LXI, nr. 3.

### Ana Popescu,

cercetător științific stagiar, asist. univ.,  
Laboratorul științific de gerontologie,  
IP USMF Nicolae Testemițanu  
tel.:+ 37369279937,  
e-mail: ana.popescu@usmf.md

CZU: 616.441-006.03:615.832.7

## TRATAMENTUL NODULILOR TIROIDIENI BENIGNI PRIN ABLAȚIE CU RADIOFRECVENȚĂ

Stepan ȘUPARSKI<sup>1,2</sup>, Lorina VUDU<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Centrul medical Clinica de Endocrinologie,

<sup>2</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Nodulii tiroidieni reprezintă o patologie frecventă, care se depistează în timpul examenului clinic și la ultrasonografie. Majoritatea nodulilor sunt benigni, asimptomatici și nu necesită tratament. În pofida acestui fapt, o parte din ei cresc în timp, provocând simptome locale și cosmetice. În acest caz este indicată intervenția chirurgicală. Metodele noi de tratament prin termoablație constituie alternative ale tratamentului chirurgical. Aici putem menționa: terapia cu laser, radiofrecvența, ablația cu microunde, tratamentul cu ultrasunet. Utilizarea acestor proceduri minim invazive nu necesită spitalizare și anestezie generală, având drept efect micșorarea substanțială și durabilă a nodulilor. Ablația nodulilor tiroidieni cu radiofrecvență, apărută recent, este o metodă eficientă și sigură. Totuși, nu există un consens unanim când anume trebuie utilizat tratamentul minim invaziv. În această trecere în revistă a literaturii am analizat publicațiile disponibile actualmente privind eficiența, indicațiile și complicațiile acestei metode.

**Cuvinte-cheie:** noduli tiroidieni, termoablație, radiofrecvență

### Summary

#### Radiofrequency ablation treatment of benign thyroid nodules

Thyroid nodules are common pathology that is detected during clinical and ultrasound examinations. Most nodules are benign, asymptomatic and do not require treatment. Despite this, some of them grow over time, causing local and cosmetic symptoms. Thus, surgical intervention is indicated. New treatment methods using thermal ablation offer alternatives to surgical treatment. Among these procedures we can mention: laser ablation, radiofrequency ablation, microwave ablation, ultrasound treatment. The use of these minimally invasive procedures does not require hospitalization and general anesthesia, resulting in substantial and sustained reduction of nodules. Radiofrequency ablation introduced recently has been reported to be effective and safe treatment for benign thyroid nodules. However, there is no unanimous consensus when minimally invasive treatment should be used. In this review, we revise the currently available publications on the effectiveness, indications and complications of radiofrequency ablation as a treatment for benign thyroid nodules.

**Keywords:** thyroid nodules, thermoablation, radiofrequency

### Резюме

#### Лечение узлов щитовидной железы при помощи радиочастотной абляции

Узлы щитовидной железы являются распространенной патологией, которая обнаруживается во время клинического осмотра и ультразвукового исследования. Большинство узлов являются доброкачественными, бессимптомными и не требуют лечения. Несмотря на это, некоторые из них со временем увеличиваются, вызывая местные симптомы и косметический дискомфорт. В таких случаях показано хирургическое вмешательство. Новые методы лечения с помощью термоабляции предлагают альтернативу хирургическому лечению. Среди данных методов различают: лазерную абляцию, радиочастотную абляцию, микроволновую абляцию, ультразвуковое лечение. Использование этих минимально инвазивных процедур не требует госпитализации и общей анестезии, их применение приводит к значительному и устойчивому уменьшению узлов щитовидной железы в размерах. Радиочастотная абляция начала применяться относительно недавно и зарекомендовала себя эффективным и безопасным методом. Тем не менее, на данный момент нет единого консенсуса в отношении этого минимально инвазивного лечения. В этом обзоре мы рассмотрели доступные в настоящее время публикации об эффективности, показаниях и осложнениях метода радиочастотной абляции в лечении доброкачественных узлов щитовидной железы.

**Ключевые слова:** узлы щитовидной железы, термоабляция, радиочастотная абляция



## Introducere

Nodulii tiroidieni reprezintă o patologie des întâlnită, cu frecvența depistării în timpul examenului clinic de 1%-5% [1-5] și de la 20% până la 70% în cazul ultrasonografiei [2, 3, 6-9]. Nodulii tiroidieni se depistează mai frecvent la femei și incidența crește odată cu vârsta, cu deficitul de iod și expunerea la radiația ionizantă [8].

Având în vedere faptul că mai mult de 90% din noduli sunt benigni, în majoritatea cazurilor, conform ghidurilor internaționale, este recomandată tactica de supraveghere clinică și ultrasonografică. Dar atunci când nodulul benign se mărește în dimensiuni, el poate cauza compresia structurilor adiacente glandei tiroide (esofag, trahee), ducând la apariția următoarelor simptome: răgușeală, dispnee, senzație de disconfort în gât sau probleme de ordin cosmetic. De aceea este indicat tratamentul pentru micșorarea dimensiunilor nodulilor, chiar dacă aceștia sunt benigni.

Intervenția chirurgicală prin lobectomie sau tiroidectomie totală este tratamentul eficient, dar poate provoca complicații ca hipotiroidia postoperatorie, hematoamele compresive, deteriorarea nervului laringian recurent și riscurile ce sunt legate de anestezia generală [2]. Calitatea vieții pacienților poate fi afectată pe mai mult timp din cauza dependenței de tratamentul permanent cu levotiroxină, prezenței hipoparatiroidiei postoperatorii și a cicatricei pe partea anterioară a gâtului.

## Discuții

Ca alternative la intervențiile chirurgicale pentru nodulii tiroidieni benigni, din cauza complicațiilor menționate mai sus, au fost propuse metode ne-chirurgicale: tratamentul supresiv cu levotiroxină, utilizarea iodului radioactiv, injectarea intranodulară a etanolului și metode de termoablație.

Tratamentul cu levotiroxină prin supresiunea hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) nu este recomandat din cauza efectului său nesemnificativ, a reacțiilor adverse cardiovasculare (creșterea frecvenței cardiace, masei ventriculului stâng, fibrilației atriale) și majorării riscului de osteoporoză și fracturi, mai ales la femei în perioada de postmenopauză. Injectarea intranodulară a etanolului este recomandată doar în cazul nodulilor tiroidieni chistici. Administrarea iodului radioactiv este rezervată exclusiv pentru nodulii tiroidieni autonomi funcționali.

În ultimii 15 ani au fost elaborate metode ne-chirurgicale minim invazive de termoablație pentru tratamentul nodulilor tiroidieni benigni: terapia cu laser, radiofrecvență, ablația cu microunde, tratamentul cu ultrasunet. Aceste proceduri minim

invazive sunt menite pentru distrugerea termică a nodulilor tiroidieni fără rezecția lor chirurgicală. Nivelul alterării țesutului depinde de temperatura atinsă în țesut, precum și de durata acțiunii termice. Toate tipurile de termoablație a glandei tiroide au loc sub ecoghidaj în timp real.

Terapia cu radiofrecvență reprezintă distrugerea termică a țesutului prin intermediul acțiunii energiei electromagnetice. Pătrunderea curentului (200-1200 kHz) prin țesut duce la creșterea temperaturii acestuia, fără a provoca durere și contracția mușchilor adiacenți.

În timpul procedurii de ablație cu radiofrecvență, temperatura poate să ajungă la 100 °C și mai mult, ceea ce duce la necroza coagulatoare a țesutului în decurs de câteva minute și la deshidratarea țesutului. Vasele mici se distrug în totalitate, cele mai mari (cu diametrul de 3 mm) se trombozează. La utilizarea electrodului monopolar, diametrul zonei sferice de necroză coagulatoare constituie 10-15 mm [18, 19]. Ca și în cazul terapiei cu laser, carbonizarea țesutului afectat limitează răspândirea căldurii și afectarea țesuturilor adiacente. Sistemul intern de răcire a acului-electrod menține temperatura în jur de 90 °C, ceea ce permite evitarea carbonizării țesutului limitrof. Aceasta, la rândul său, sporește eficacitatea metodei termoablației cu radiofrecvență.

Spre deosebire de ablația cu laser, în care se utilizează fibrele optice introduse în direcția craniocaudală prin acul 21G [20, 21, 22], electrodul-ac se introduce în nodul sub control ecografic prin istmul glandei tiroide în direcția arterei carotide comune. Diferența tehnică dintre ablația cu laser și cea cu radiofrecvență constă în diferența geometrică a răspândirii radiației termice: de la vârful acului în ablația cu laser și lateral de la ac în ablația cu radiofrecvență. În metoda moving shot se utilizează electrodul-ac 18 G cu mărimea de 7 cm, cu răcire internă și o zonă activă de 10 mm la capătul acului, care este introdus în nodul prin istmul glandei tiroide fără incizia pielii.

Ultrasonografia cu contrast, înainte de procedura cu ablația cu radiofrecvență, permite determinarea particularităților vascularizării nodulului și ale țesutului sănătos cu o mai mare precizie decât în investigația cu Doppler color. Nodulul glandei tiroide se divizează în câteva zone și treptat se efectuează termoablația fiecăreia dintre ele. În timpul procedurii, acul e deplasat treptat din părțile profunde ale nodulului spre zonele periferice. După aceasta, schimbându-se direcția acului, se introduce în următoarea zonă a nodulului, procedura repetându-se până la ablația totală a acestuia (metoda moving shot). Aceasta permite crearea unei zone largi de ablație fără afectarea țesuturilor sănătoase.

Experiența acumulată până în prezent a demonstrat o frecvență redusă a complicațiilor în tratamentul nodulilor tiroidieni prin intermediul metodei radiofrecvenței. Conform studiilor [23, 24], utilizând metoda moving shot cu electrodul-ac 17 G cu răcire internă, la 236 de pacienți a fost suficientă administrarea analgezicelor orale pentru înlăturarea durerii de după intervenție.

Într-un studiu clinic multicentric realizat în Coreea de Sud, din 1459 de pacienți cu 1543 de noduli benigni tiroidieni au fost înregistrate complicații în 3,3% din cazuri (48 de complicații, 20 grave și 28 ușoare). Complicațiile survenite sunt: schimbarea vocii – 15 cazuri, hematomul – 15, voma – 9, arsuri ale pielii – 4, afectarea plexului brahial – 1 caz, ruptura adenomului tiroidian – 2, formarea abcesului cu ruptura tumorii – 1 caz, hipotiroidie – 1 caz.

În scopul evitării complicațiilor și respectării corectitudinii acțiunilor personalului medical în momentul apariției lor, este necesară o pregătire minuțioasă a medicilor ce realizează tratamentul cu radiofrecvență. De asemenea se cere o cunoaștere perfectă a nuanțelor tehnice ale procedurii și a particularităților aparatului folosit [25].

În studiul eficacității tratamentului cu radiofrecvență al nodulilor benigni „reci” cu mărimea de  $24,5 \pm 2,1$  ml, efectuat la 96 de pacienți, peste 1 și 2 ani după tratamentul respectiv volumul nodulilor s-a micșorat în medie cu 78,6% și, respectiv, cu 79,4% [24].

În alt studiu, peste șase luni după tratamentul cu radiofrecvență s-a observat o reducere cu  $46,3 \pm 17,1\%$  a volumului nodulilor [23]. În studiul prospectiv controlat al eficacității tratamentului cu radiofrecvență, din 30 de pacienți cu noduli chistici sau noduli solizi mici ( $7,5 \pm 4,9$  ml), a volumul nodulilor peste șase luni după procedura cu radiofrecvență s-a micșorat în medie cu 79,7-84,8% [25]. Injectarea percutanată a etanolului are o eficacitate similară cu tratamentul cu radiofrecvență în terapia nodulilor chistici tiroidieni [11]. Însă pentru identificarea avantajelor și a dezavantajelor metodei cu radiofrecvență în comparație cu injectarea percutanată cu etanol în tratarea formațiunilor nodulare tiroidiene este necesară realizarea controlată a cercetărilor.

Ablația prin radiofrecvență a fost propusă în calitate de alternativă a chirurgiei și radioiodoterapiei pentru nodulii tiroidieni autonomi, prezentați prin tireotoxicoză subclinică sau manifestată [24, 25]. Scintigrafia realizată ulterior, la un interval de 6-12 luni după procedura cu termoablație a nodulilor tiroidieni autonomi, demonstrează eliminarea nodulilor „fierbinți”, cu revenirea concomitentă a captării de către țesutul tiroidian sănătos a preparatului radiofarmaceutic. Ca și în cazul injectării percutanate cu etanol, după termoablație este posibilă

creșterea continuă a nodulilor tiroidieni autonomi cu recidivă a tireotoxicozei [26]. Pentru stabilizarea funcției glandei tiroide, în cazul nodulilor autonomi recidivanți pot fi necesare proceduri repetate de termoablație.

Pentru a controla în dinamică nodulii tiroidieni după termoablație, se indică ultrasonografia de control cu Doppler color în vederea verificării modificărilor dimensiunilor nodulilor și ale zonei de coagulare, care se vizualizează ca o zonă hipoecogenă avasculară [6]. De asemenea, se apreciază dinamica simptomelor compresive și defectele cosmetice, dinamica stării funcționale a glandei tiroide (TSH, T4-liber, T3-liber, anti-tiroglobulina, anti-tiroperoxidaza, anti-receptor-TSH), înregistrându-se complicațiile survenite.

Conform ghidurilor existente (Societatea Coreeană de Radiologie a Tiroidei, Asociația Radiologilor din Italia), indicația principală pentru termoablație o reprezintă nodulii tiroidieni mari benigni „reci”, care se manifestă prin simptome compresive și defecte cosmetice, în caz de refuz al pacientului de a se opera sau de prezență a contraindicațiilor pentru intervenția chirurgicală [28].

Alte situații clinice în care este indicată termoablația sunt:

- Cu scop citoreductiv la pacienții cu noduli tiroidieni autonomi de dimensiuni mari, pentru micșorarea rapidă și maximală a tireotoxicozei înainte de intervenția chirurgicală sau de radioiodoterapie.
- În cazul intervențiilor paliative în formele inoperabile ale cancerului tiroidian medular și slab diferențiat, de asemenea în cazurile cancerului tiroidian diferențiat inoperabil și refractar la tratamentul cu iod radioactiv, în recidivele locoregionale.
- Termoablația poate fi considerată ca metodă potențială de tratament la pacienții cu microcarcinoame papilare cu risc scăzut. Dat fiind faptul că probabilitatea de risc letal în timp de 30 de ani constituie 1%, acești pacienți sunt candidații reali pentru intervenții minim invazive [27].

## Concluzii

Tratamentul prin ablație cu radiofrecvență reprezintă o alternativă reală pentru intervenția chirurgicală în cazul nodulilor tiroidieni benigni, care devin simptomatici sau cauzează disconfort cosmetic. Termoablația realizată de un operator experimentat demonstrează o frecvență redusă a complicațiilor, fiind eficientă în reducerea durabilă a dimensiunilor nodulilor. Indicațiile principale pentru tratamentul cu radiofrecvență sunt nodulii tiroidieni mari benigni „reci” și contraindicațiile pentru tratamentul chirurgical.

De asemenea, această metodă poate fi considerată în tratamentul nodulilor tiroidieni autonomi, în intervențiile paliative în cancerul tiroidian inoperabil sau refractar la radioiod, în microcarcinoamele papilare. Pentru a demonstra eficiența și siguranța metodei date, sunt necesare studii comparative cu tratamentul prin intervenție chirurgicală.

### Bibliografie

1. Tunbridge W.M., Evered D.C., Hall R., et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. In: *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1977, nr. 7, pp. 481-493.
2. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. In: *Thyroid*, 2016, nr. 26, pp. 1-133.
3. Gharib H., Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. In: *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 2007, nr. 36, pp. 707-735.
4. Guth S., Theune U., Aberle J., et al. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. In: *Eur. J. Clin. Invest.*, 2009, nr. 39, pp. 699-706.
5. Rossi U.G., Cariati M. Images in endocrinology: multinodular goiter. In: *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 2014, nr. 58, pp. 873-874.
6. Papini E., Pacella C.M., Hegedus L. Diagnosis of endocrine disease: thyroid ultrasound (US) and US-assisted procedures: from the shadows into an array of applications. In: *Eur. J. Endocrinol.*, 2014, nr. 170, pp. 133-146.
7. Brander A.E., Viikinkoski V.P., Nickels J.I., et al. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. In: *Radiology*, 2000, nr. 215, pp. 801-806.
8. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. In: *N. Engl. J. Med.*, 2004, nr. 351, pp. 1764-1771.
9. Filetti S., Durante C., Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. In: *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2006, nr. 2, pp. 384-394.
10. Baik J.H., Lee J.H., Valcavi R., et al. Thermal ablation for benign thyroid nodules: radiofrequency and laser. In: *Korean J. Radiol.*, 2011, nr. 12, pp. 525-540.
11. Valcavi R., Riganti F., Bertani A., et al. Percutaneous laser ablation of cold benign thyroid nodules: a 3-year follow-up study in 122 patients. In: *Thyroid*, 2010, nr. 20, pp. 1253-1261.
12. Pacella C.M. Image-guided thermal ablation of benign thyroid nodules. In: *J. Ultrasound*, 2017, nr. 20, 347-349.
13. Mainini A.P., Monaco C., Pescatori L.C., et al. Image-guided thermal ablation of benign thyroid nodules. In: *J. Ultrasound*, 2016, nr. 20, pp. 11-22.
14. Shin J.H., Baik J.H., Ha E.J., et al. Radiofrequency ablation of thyroid nodules: basic principles and clinical application. In: *Int. J. Endocrinol.*, 2012, 2012: 919650.
15. Che Y., Jin S., Shi C., et al. Treatment of Benign Thyroid Nodules: Comparison of Surgery with Radiofrequency Ablation. In: *Am. J. Neuroradiol.*, 2015, nr. 36, pp. 1321-1325.
16. Watt T., Barbesino G., Bjorner J.B., et al. Cross-cultural validity of the thyroid-specific quality-of-life patient reported outcome measure, ThyPRO. In: *Qual. Life Res.*, 2015, nr. 24, pp. 769-780.
17. Watt T., Groenvold M., Deng N., et al. Confirmatory factor analysis of the thyroid-related quality of life questionnaire ThyPRO. In: *Health Qual. Life Outcomes*, 2014, nr. 12, p. 126.
18. McGahan J.P., Brock J.M., et al. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. In: *Invest. Radiol.*, 1990, vol. 25, pp. 267-270.
19. Goldberg S.N., Gazelle G.S., Dawson S.L. et al. Tissue ablation with radiofrequency: effect of probe size, gauge, duration, and temperature on lesion volume. In: *Acad. Radiol.*, 1995, vol. 2, pp. 399-404.
20. Dossing H., Bennedbaek F.N. et al. Benign solitary solid cold thyroid nodules: US-guided interstitial laser photocoagulation – initial experience. In: *Radiology*, 2002, vol. 255, pp. 53-57.
21. Pacella C.M., Bizzarri G., Spiezia S. et al. Thyroid tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. In: *Radiology*, 2004, vol. 232, pp. 272-280.
22. Gambelunghe G., Fatone C., Ranchelli A. et al. A randomized controlled trial to evaluate the efficacy of ultrasound-guided laser photocoagulation for treatment of benign thyroid nodules. In: *J. Endocrinol. Invest.*, 2006, vol. 29, pp. 23-26.
23. Deandrea M., Limone P., Basso E., et al. US-guided percutaneous radiofrequency thermal ablation for the treatment of solid benign hyperfunctioning or compressive thyroid nodules. In: *Ultrasound Med. Biol.*, 2008, vol. 34, pp. 784-791.
24. Spiezia S., Garberoglio R., Milone F. et al. Thyroid nodules and related symptoms are stably controlled two years after radiofrequency thermal ablation. In: *Thyroid*, 2009, vol. 19, pp. 219-225.
25. Baik J.H., Lee J.H., Sung J.Y., et al. Complications encountered in the treatment of benign thyroid nodules with US-guided radiofrequency ablation: a multicenter study. In: *Radiology*, 2012, vol. 262, nr. 1, pp. 335-342.
26. Guglielmi R., Pacella C.M., Bianchini A. et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. In: *Thyroid*, 2004, vol. 14, pp. 125-131.
27. Hay I.D. Management of patients with low-risk papillary thyroid carcinoma. In: *Endocr. Pract.*, 2007, vol. 13, pp. 521-533.
28. Gharib H., Papini E., Garber JR., et al., AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 Update. In: *Endocr. Pract.*, 2016, nr. 22, pp. 622-639.

**Stepan Şuparski,**

Centrul medical *Clinica de Endocrinologie,*

IP USMF *Nicolae Testemiţanu,*

tel.: +37369182323,

e-mail: stepansuparski@yahoo.com

CZU: 616.441-008.61:616.1/.12

## MANIFESTĂRILE CARDIOVASCULARE ÎN HIPOTIROIDIE

**Maria VDOVICENCO,**

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Hipotiroidia poate determina apariția patologiilor cardiace noi sau agravarea celor preexistente. În ultimii ani, hipotiroidia manifestă și netratată a fost raportată ca o cauză frecventă a insuficienței cardiace și se poate complica deseori cu: bradicardie, blocuri atrioventriculare, ateroscleroză, pericardită. Pentru evidențierea manifestărilor cardiovasculare din hipotiroidie, a fost efectuat un studiu retrospectiv, care a presupus cercetarea fișelor de observație clinică a 131 de pacienți cu diagnosticul de hipotiroidie primară. Datele cercetate au fost constituite din rezultatele examenului clinic și celui paraclinic (analizele hormonale, biochimice, electrocardiografele și examinările ecocardiografice). Informațiile obținute au fost sistematizate și prelucrate statistic prin metodele de analiză descriptivă, variațională și corelațională. Manifestările electrocardiografice determinate sunt: schimbări difuze ale proceselor de repolarizare în miocard (50,4%), bradicardia sinuzală (19,1%) și tulburările de conductibilitate (14,5%). La ecocardiografie cel mai des au fost identificate insuficiențele valvulare de gradele I-II: a valvei mitrale (95,4%), a valvei tricuspide (93,9%), a valvei aortice (39,7%) și a trunchiului pulmonar (18,3%). Alte manifestări ecocardiografice frecvente au fost: disfuncția diastolică a ventriculului stâng (51,1%), dilatarea sau hipertrofia unor cavități și hipertensiunea pulmonară (16,8%). Schimbările identificate la nivelul pericardului: lichid în sacul pericardic (28,2%) și foite îngroșate (20,6%). Din analizele biochimice s-a constatat că majoritatea aveau hiperlipidemie combinată (33,6%) și hipercolesterolemie (31,3%). Așadar, tulburările cardiovasculare se întâlnesc relativ frecvent în hipotiroidie și au grad de severitate diferit, de la forme mai ușoare (schimbări difuze ale proceselor de repolarizare în miocard) până la forme mai grave (blocuri, disfuncția diastolică a ventriculului stâng, hipertensiunea pulmonară).

**Cuvinte-cheie:** hipotiroidie, hormoni tiroidieni, cord, bradicardie, pericardită, dislipidemie, disfuncție diastolică, blocuri

### Summary

#### Cardiovascular manifestations of hypothyroidism

Hypothyroidism may cause new cardiac pathologies or aggravation of pre-existing ones. In recent years, overt hypothyroidism that is untreated, has been reported as a frequent cause of heart failure and it can often lead to complications such as: bradycardia, atrio-ventricular blocks, atherosclerosis, pericarditis. In order to emphasize cardiovascular manifestations of hypothyroidism, it was performed a retrospective study, which involved studying of the clinical observation files of 131 patients with the diagnosis of Primary Hypothyroidism. Investigated data were represented by the results of clinical and paraclinical

examinations (hormonal, biochemical, electrocardiogram and echocardiographic examinations). The obtained information was systematized and statistically processed by the descriptive analysis method, variational and correlational analysis. Results of electrocardiographic examination showed the following manifestations: diffuse changes of myocardial repolarization processes (50,4%), sinus bradycardia (19,1%) and conduction disorders (14,5%). The most frequent change on echocardiography examination was valvular regurgitation grade I-II of mitral valve (95,4%), of tricuspid valve (93,9%), of aortic valve (39,7%) and of pulmonary valve (18,3%). Other frequent echocardiographic manifestations were: diastolic dysfunction of the left ventricle (51,1%), dilation or hypertrophy of cardiac cavities and pulmonary hypertension (16,8%). Changes identified in the pericardium were pericardial effusion (28,2%) and thickened pericardial sheets (20,6%). Biochemical examinations results indicated that the majority of patients had combined dyslipidemia (33,6%) and hypercholesterolemia (31,3%). In conclusion, cardiovascular disorders occur relatively frequently in hypothyroidism and have a variable degree of severity from less severe forms (diffuse changes of myocardial repolarization processes) to more severe ones (blocks, diastolic left ventricular dysfunction, pulmonary hypertension, etc.).

**Keywords:** hypothyroidism, thyroid hormones, heart, bradycardia, pericarditis, dyslipidemia, diastolic dysfunction, blocks

### Резюме

#### Сердечно-сосудистые проявления гипотиреоза

Гипотиреоз может вызвать новые сердечные патологии или обострение уже существующих. В последние годы явный и невылеченный гипотиреоз является частой причиной сердечной недостаточности и часто может осложняться брадикардией, атриовентрикулярными блокадами, атеросклерозом, перикардитом. Чтобы выявить сердечно-сосудистые проявления гипотиреоза, было проведено ретроспективное исследование, которое включало анализ карт клинических наблюдений 131 пациента с диагнозом первичный гипотиреоз. Исследуемые данные были результатами клинических и параклинических исследований (гормональные, биохимические, электрокардиограммные и эхокардиографические). Полученная информация была систематизирована и статистически обработана методом дескриптивного анализа, вариационного и корреляционного анализа. Идентифицированные электрокардиографические проявления: диффузные изменения процессов реполяризации миокарда (50,4%), синусовая брадикардия (19,1%) и нарушения проводимости (14,5%). Наиболее распространенным типом изменений эхокардиографии была клапанная недостаточность I-II степени: митральный клапан (95,4%), трикуспидальный клапан (93,9%), аортальный клапан (39,7%) и легочный ствол (18,3%). Другими частыми эхокардиографическими проявлениями были: диастолическая дисфункция левого желудочка (51,1%), расширение полости или гипертрофия и легочная гипертензия (16,8%). Изменения, выявленные в перикарде: перикардальная жидкость (28,2%) и утолщенные листки перикарда (20,6%). Биохимические

анализы показали, что большинство пациентов имели комбинированную гиперлипидемию (33,6%) и гиперхолестеринемию (31,3%). В заключение следует отметить, что сердечно-сосудистые нарушения встречаются относительно часто при гипотиреозе и имеют различную степень тяжести: от легких форм (диффузные изменения процессов реполяризации миокарда) до более тяжелых форм (блоки, диастолическая дисфункция левого желудочка, легочная гипертензия и т.д.).

**Ключевые слова:** гипотиреоз, гормоны щитовидной железы, сердце, брадикардия, перикардит, дислипидемия, диастолическая дисфункция, сердечные блоки

## Introducere

Hipotiroidia este un sindrom clinic și biochimic condiționat de deficitul hormonilor tiroidieni și are efecte profunde asupra sistemului cardiovascular, determinând apariția patologiilor cardiace noi sau agravarea celor preexistente [2, 16, 17]. Cu toate acestea, manifestările cardiovasculare ale mixedemului, forma severă a hipotiroidiei, au rămas în esență nerecunoscute până în secolul XX. Abia în anul 1918, profesorul și medicul Hermann Zondek a descris pentru prima dată un pacient ce prezenta caracteristicile „cordului mixedematos”: dilatarea siluetei cardiace, voltaj mic pe electrocardiogramă, activitate cardiacă încetinită [7, 19]. În prezent s-a observat că răspunsul sistemului cardiovascular la deficitul de hormoni tiroidieni îl imită pe cel din insuficiența cardiacă cu funcție tiroidiană normală și că hipotiroidia mai frecvent se complică cu: bradicardie, blocuri atrioventriculare, ateroscleroză, pericardită [3, 4, 8, 10, 15, 17, 21].

Deși hipotiroidia nu este o patologie des întâlnită, prevalența ei în populația generală fiind de 0-7% în Statele Unite ale Americii și 5-7% în Europa, cunoașterea și identificarea timpurie a manifestărilor sale cardiovasculare vor permite inițierea unui tratament hormonal de substituție eficient, un management complex al bolnavilor de hipotiroidie și îmbunătățirea calității vieții acestora [4, 16].

**Scopul** studiului constă în cercetarea manifestărilor cardiovasculare din hipotiroidie, pentru evidențierea influenței deficitului de hormoni tiroidieni asupra sistemului cardiovascular.

Obiectivele studiului sunt:

1. Evaluarea manifestărilor clinice ale sistemului cardiovascular la pacienții cu hipotiroidie.
2. Evidențierea modificărilor electrocardiografice la acești pacienți.
3. Evidențierea modificărilor ecocardiografice în hipotiroidie;
4. Analiza profilului lipidic și stabilirea tipului de dislipidemie.

## Materiale și metode

Materialul de studiu a fost constituit din fișele de observație clinică a 131 de pacienți care aveau stabilit diagnosticul de hipotiroidie primară și care s-au aflat pentru tratament în Secția de endocrinologie a IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*, pe parcursul anilor 2012-2018.

Pentru determinarea manifestărilor cardiovasculare la pacienții cu hipotiroidie din lotul de studiu, au fost analizați și evaluați mai mulți parametri clinici și paraclinici prin următoarele metode:

1. Examenul obiectiv al sistemului cardiovascular cu evidențierea: particularităților zgomotelor cardiace la auscultație, tensiunea arterială (TA) sistolică și cea diastolică, frecvența contracțiilor cardiace (FCC);
2. Examenul biochimic al sângelui, cu identificarea modificărilor lipidogramei: lipoproteinele cu densitate joasă (LDL-colesterol), lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL-colesterol), trigliceridele (TG), colesterolul total (CT);
3. Analiza hormonală: determinarea nivelului seric al triiodtironinei (T3), tiroxina (T4), fracția liberă a T3 (fT3), fracția liberă a T4 (fT4);
4. Examenul imunoenzimatic: identificarea anticorpilor anti-tiroidperoxidază (Ac anti-TPO);
5. Electrocardiograma efectuată în cele 12 derivații-standard;
6. Ecocardiografia, cu stabilirea dimensiunilor: atriului drept (AD), ventriculului drept (VD), atriului stâng (AS), ventriculului stâng (VS), septul inter-ventricular (SIV), peretele posterior al ventriculului stâng (PPVS), stabilirea volumelor telesistolic (VTSVS) și telediastolic (VTDVS) și a diametrelor telesistolic (DTSVS) și telediastolic (DTDVS), fracția de ejeție (FEVS) și cea de scurtare (FSVS) a ventriculului stâng, funcția de contracție regională a miocardului, funcția diastolică, structura și funcția valvelor orificiilor atrioventriculare, a foițelor pericardului, aortei și trunchiului pulmonar [14].

Informațiile obținute în urma examinării fișelor de observație clinică selectate pentru realizarea studiului au fost sistematizate și cercetate statistic prin metodele de analiză descriptivă, variațională și corelațională.

## Rezultate obținute

### Manifestări clinice

În lotul studiat s-a observat predominarea hipotiroidiei în decadele 6-7 de viață, vârsta medie fiind de  $53,5 \pm 11,2$  ani, și o distribuție neomogenă pe sexe, cu afectarea în mare parte a femeilor și raport femei/bărbați de 9,1 : 1 (118 femei și 13 bărbați).

În etiologia hipotiroidiei la pacienții din lotul de studiu au fost identificate: tiroidite autoimune – 74,8% din subiecți, intervenții chirurgicale – 22,1%,

hipotiroidia congenitală – 0,8%, etiologia nu a fost menționată în 2,3% cazuri.

Cele mai frecvente simptome în lotul studiat au fost cefaleea și fatigabilitatea progresivă până la oboseală, astenia, prezente într-o proporție de 61,8% și, respectiv, 60,4%. Manifestările specifice hipotiroidiei au o frecvență foarte variată: artralgiile, osalgii – 50,3%; edeme la nivelul feței și al membrilor inferioare – 35,9%; parestezii – 28,2% etc.

Manifestările cardiovasculare identificate la pacienții din lotul studiat sunt: dispneea, prezentă în proporție de 41,2%; cardialgiile sau disconfort în regiunea precordială, exprimat prin senzație de greutate, de constrângere – la 26%, palpitații cardiace – la 12,2% din pacienți.

Semne de afectare a sistemului cardiovascular în hipotiroidie au fost determinate și la examenul clinic al pacienților. La mai mult de jumătate din subiecți (50,4%), la auscultația inimii au fost înregistrate zgomote cardiace ritmice, atenuate. La 2,2% din pacienți, zgomotele cardiace au fost neregulate, sonore, iar la restul 47,4%, zgomotele cardiace au fost nemodificate, adică ritmice, sonore.

Un alt parametru analizat la examenul clinic a fost tensiunea arterială. La persoanele din lotul de studiu, valoarea maximă a tensiunii arteriale sistolice a fost 195 mmHg, cea minimă – 85 mmHg, iar medie –  $123,7 \pm 19,6$  mmHg. Valorile tensiunii arteriale diastolice determinate clinic au fost: cea maximă – 120 mmHg, minimă – 55 mmHg și medie –  $79,0 \pm 11,3$  mmHg.

La majoritatea subiecților incluși în studiu, tensiunea arterială a avut valori normale: la 29,8% s-a determinat tensiune arterială optimă, la 21,4% a fost normotensiune și la 15,3% – tensiune arterială înalt normală. Hipertensiunea arterială a fost prezentă la 25,9% din pacienți, dintre care majoritatea (19,8%) au avut valori corespunzătoare gradului I de hipertensiune arterială. Într-o proporție mai mică au fost identificate gradele II și III de hipertensiune, prezente la 3,8% și, respectiv, la 2,3% din pacienți. Hipotensiunea arterială, care se întâlnește mai frecvent în stadiile inițiale ale hipotiroidiei, a fost determinată la 7,6% din subiecți [5].

La examenul clinic al pacienților din lotul de studiu a mai fost determinată și frecvența contracțiilor cardiace, care a avut valoarea maximă de 94, minimă – de 54 și medie – de  $70,6 \pm 8,8$  contracții/minut. La cei mai mulți dintre pacienți FCC a fost în limite normale: 38,1% au avut FCC între 66-75 contracții/minut, 27,5% au avut FCC între 76-85 și la 3,8% FCC a fost mai mare de 86 contracții/minut. La un procent mai mic de pacienți a fost determinată diminuarea FCC, adică bradicardia: la 3,1% FCC a avut valori mai mici de 55 contracții/minut, iar la 27,5% valorile au fost în limitele 56-65 contracții/min.

### Manifestări electrocardiografice

*Tulburări de ritm* – în lotul de studiu au fost determinate următoarele dereglări ale ritmului cardiac: bradicardia sinusală, extrasistole atriale și ventriculare, fibrilația atrială.

Bradicardia sinusală, una dintre cele mai frecvente manifestări cardiovasculare în hipotiroidie, a fost determinată la 19,1% din pacienți. Într-o proporție mult mai mică au fost identificate extrasistolele atriale și ventriculare, prezente la 2,3% din pacienți, precum și fibrilația atrială, depistată la doar 0,8%.

*Tulburări de conductibilitate* – au fost identificate într-o proporție de 14,5%. La 11,4% din pacienții studiați au fost depistate blocuri pe electrocardiogramă, dintre care 5,3% prezentau bloc de ram stâng anterior al fasciculului Hiss, 3,8% aveau bloc de ram drept anterior al fasciculului Hiss, 1,5% aveau bloc minor de ram drept al fasciculului Hiss în combinație cu bloc complet de ram stâng posterior al fasciculului Hiss și doar 0,8% prezentau bloc atrioventricular de gradul I. De asemenea, la 3,1% din subiecții studiați au fost depistate hemiblocuri de ram stâng anterior al fasciculului Hiss.

*Tulburări de repolarizare* – la aproximativ jumătate din pacienții lotului studiat (46,6%) au fost determinate schimbări difuze în procesele de repolarizare în miocard.

*Hipertrofia cavitaților cordului* – la 9,9% din pacienții incluși în studiu au fost determinate modificări ale dimensiunilor cavitaților inimii, dintre care 8,4% prezentau hipertrofia VS, iar 1,5% aveau hipertrofia AS și a VS. Este necesar de menționat că la 9,9% din bolnavi au fost determinate semne de hipertrofie a VS.

### Manifestări ecocardiografice

• *Modificări ale dimensiunilor și ale grosimii pereților cavitaților cordului.* Toate modificările dimensiunilor și ale grosimii pereților cavitaților cordului depistate la pacienții din lotul studiat sunt reprezentate în figura 1.

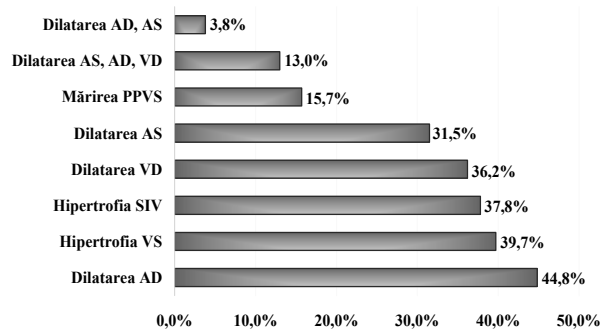


Figura 1. Modificările dimensiunilor și ale grosimii pereților cavitaților cordului și frecvența acestora în lotul studiat (%)

După cum se observă din diagramă, aproape jumătate din pacienții studiați (43,5%) prezintă dilatarea atriului drept (AD). Într-o proporție mai mică au fost determinate hipertrofia VS – 39,7%, dilatarea ventriculului drept (VD) – 36,2% și dilatarea atriului stâng – 31,5%. Dintre toți cei 131 de pacienți supuși examenului ecocardiografic, la 13,0% a fost constatată dilatarea concomitentă a AS, AD și VD, iar la 3,8% au fost dilatate doar AD și AS.

În lotul studiat a fost determinată și modificarea grosimii unor structuri ale cordului: 37,8% din pacienți prezentau hipertrofia septului interventricular (SIV) și 15,7% aveau mărite dimensiunile peretelui posterior al VS (PPVS).

• *Modificări ale pericardului.* La 28,2% de pacienții luați în studiu s-a constatat prezența lichidului în sacul pericardic, nivelul maximal al lichidului fiind de 43 mm, iar cel minim – de 3 mm. Îngroșarea foitelor pericardului a fost determinată la 20,6% din pacienți.

• *Anomalii ale fluxului sangvin.* La acest grup de modificări identificate la examenul ecocardiografic se referă regurgitățile, exprimate prin diferite grade de insuficiențe valvulare. Tipurile de insuficiențe valvulare și frecvența acestora în lotul studiat sunt reprezentate în figura 2. La cei mai mulți dintre pacienți a fost determinată insuficiența valvei mitrale: 95,4% aveau insuficiența valvei mitrale de gradele I-II și 6,1% – insuficiență de gradele II-III. Insuficiența valvei tricuspide de gradele I-II de asemenea a fost prezentă la aproape toți subiecții – 93,9%, spre deosebire de insuficiența de gradele II-III, identificată în proporție de 4,6%. Gradele I-II de insuficiență au fost determinate și la valva aortică și cea a trunchiului pulmonar, prezente în proporție de 39,7% și, respectiv, 18,3%.

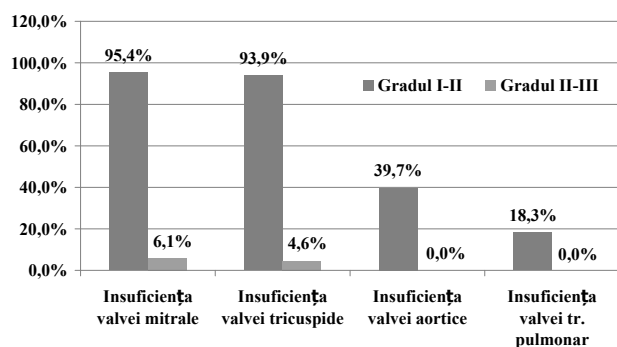


Figura 2. Insuficiențele valvulare și frecvența acestora în lotul studiat (%)

• *Modificări structurale ale valvelor.* În cadrul examenului ecocardiografic la pacienții din lotul studiat a fost analizată și morfologia valvelor mitrală, tricuspide, aortică și pulmonară. Valva mitrală prezenta următoarele modificări structurale: la 48,4% a fost indurată, la 21,8% era îngroșată și la 7,3% din pacienți era indurată, cu depuneri de calciu pe

cuspe sau cordaje. Aceleași modificări, doar că în proporție diferită, au fost determinate și la nivelul valvei aortice: la 45,2% valva era indurată, la 6,5% a fost îngroșată și la 7,3% – indurată, cu depuneri de calciu. Mai puține modificări structurale au fost depistate la valva tricuspide: la 21% pacienți, aceasta era indurată, la 4,8% era îngroșată, iar la 4,0% era prezentă atât indurația, cât și îngroșarea valvei. Este necesar de menționat că la toți subiecții din lotul de studiu, valva trunchiului pulmonar a fost intactă, fără modificări structurale.

• *Alte modificări.* Hipertensiunea pulmonară a fost constatată la 16,8% din pacienți și a fost divizată în trei grade de gravitate: ușoară, moderată și severă. La 3,1% din pacienți a fost determinată hipertensiunea pulmonară ușoară, la 13% era moderată și la 0,8% – severă. Ateroscleroza aortei ascendente a fost constatată la 4,6% din bolnavii incluși în studiu.

### Manifestări biochimice – modificări în lipidogramă

Cercetarea rezultatelor obținute la analiza biochimică a fost orientată spre evaluarea valorilor lipidelor și stabilirea atât a prezenței, cât și a tipului de dislipidemie. Acest lucru a fost necesar, deoarece dislipidemia este una dintre manifestările clinice ale hipotiroidiei și crește esențial riscul de ateroscleroză la pacienții hipotiroizi [12, 15].

În urma analizei lipidogramei, la pacienții din lotul studiat au fost determinate toate cele trei tipuri de dislipidemie: hipercolesterolemie (31,3%), hipertrigliceremie (4,7%) și hiperlipidemie combinată (33,6%). La restul 30,4%, valorile lipidelor serice au fost în limitele normei. Totodată, la 41,9% din subiecți nivelul seric de LDL-colesterol a fost crescut, iar la 21,6% HDL-colesterolul a fost mărit.

### Discuții

Scopul studiului pe care l-am efectuat a fost cercetarea manifestărilor cardiovasculare din hipotiroidie, pentru concretizarea influenței deficitului de hormoni tiroidieni asupra sistemului cardiovascular. Pentru realizarea scopului și îndeplinirea obiectivelor studiului, au fost cercetate fișele de observație clinică a 131 de pacienți, care aveau stabilit diagnosticul de hipotiroidie primară conform criteriilor din Protocolul clinic național *Hipotiroidia* și care au fost supuși examenelor clinic și paraclinic complex.

În cadrul studiului au fost analizate caracteristicile generale: vârsta, etiologia, distribuția pe sexe, simptomele clinice, analiza hormonală, precum și caracteristicile specifice pentru afectarea sistemului cardiovascular: parametrii electrocardiografici, ecocardiografici, biochimici. În lotul de studiu se observă predominarea hipotiroidiei în decadele 6-7 de viață, vârsta medie fiind de  $53,5 \pm 11,2$  ani, mai

frecvent etiologia autoimună (în 74,8% din cazuri), o distribuție neomogenă pe sexe, cu afectarea în mare parte a femeilor și raport femei/bărbați de 9,1/1. Este necesar de menționat că aceste rezultate corespund cu datele din literatura de specialitate [4, 20].

Principalele simptome prezente la pacienții studiați sunt: cefaleea, fatigabilitatea progresivă până la oboseală, astenia, artralgiile, osalgiile, edemele la nivelul feței și al membrilor inferioare, paresteziile. Manifestările cardiovasculare identificate la subiecții luați în studiu sunt: dispnee – 41,2%; cardialgii sau disconfort în regiunea precordială, exprimat prin senzație de greutate, de constrângere – 26%; palpitații cardiace – 12,2%. La examenul clinic al sistemului cardiovascular, la 50,4% din subiecți, la auscultația inimii, au fost înregistrate zgomote cardiace ritmice, atenuate. La cei mai mulți dintre pacienți, TA a avut valori normale, la 25,9% a fost identificată hipertensiunea și la 7,6% – hipotensiunea. Aceste rezultate confirmă datele altor studii, în care se sugerează că hipertensiunea afectează 10-25% din pacienții hipotiroizi și că hipotensiunea este mai frecventă în stadiile inițiale ale bolii [5, 6, 9, 13].

La analiza electrocardiogramelor, ce reprezintă unul din obiectivele studiului, au fost identificate majoritatea manifestărilor descrise și în datele din literatură: bradicardia sinusală, blocuri atrioventriculare, aritmii în etajul ventricular [5, 10, 21]. Bradicardia sinusală a fost determinată la 19,1% din pacienți, dintre care 6,1% sunt din grupul I și 13,0% din grupul II. Aritmiile identificate în mare parte au fost datorate tulburărilor de conductibilitate (mai frecvent – blocuri de ram, hemiblocuri) și au fost determinate într-o proporție de 14,5%. În proporție destul de mare – la 46,6% din pacienți – au fost determinate schimbări difuze ale proceselor de repolarizare în miocard.

Un alt obiectiv a fost identificarea afectării sistemului cardiovascular prin prisma parametrilor ecocardiografici. Modificările ce țin de dimensiunile cavităților și ale unor structuri cardiace mai frecvent identificate au fost: dilatarea AD – 43,5%, hipertrofia VS – 39,7%, dilatarea VD – 36,2%, dilatarea AS – 31,5%, hipertrofia SIV – 37,8%. Pe lângă structurile menționate anterior, la pacienți a fost examinat și pericardul: la 28,2% din lotul studiat s-a constatat prezența lichidului în sacul pericardic și la 20,6% foițele pericardului erau îngroșate.

La examenul ecocardiografic, la un număr mare de pacienți (51,1%) s-a determinat afectarea relaxării VS, modificare cuantificată în gradul ușor de disfuncție diastolică a VS.

Cu o frecvență foarte mare la pacienți au fost depistate regurgitățile, exprimate prin diferite grade de insuficiențe valvulare. La cei mai mulți dintre subiecți, insuficiențele valvulare au fost de gradele I-II: a valvei mitrale – la 95,4%, a valvei tricuspide – 93,9%, a valvei

aortice – 39,7% și a trunchiului pulmonar – 18,3%. Suplimentar acestor manifestări, la nivelul valvelor au fost identificate și modificări structurale: îngroșarea, indurația, mai rar depuneri de calciu. Examenul ecocardiografic a permis depistarea și a altor modificări, cum ar fi ateroscleroza aortei ascendente, constatată la 4,6%, și hipertensiunea pulmonară, determinată la 16,8% din pacienți, dintre care 7,6% aparțineau grupului I, iar 9,2% – grupului II. Mecanismele prin care hipotiroidia ar putea induce hipertensiunea pulmonară încă nu au fost elucidate până la capăt, dar se presupune că ar fi implicate aceleași mecanisme prin care deficitul de hormoni tiroidieni cauzează dereglări cardiovasculare.

Unii cercetători susțin că autoimunitatea ar fi principalul factor în determinarea atât a disfuncției tiroidiene, cât și a hipertensiunii pulmonare și că inflamația vasculară sistemică indusă de procesele autoimune condiționează remodelarea vaselor pulmonare, iar acest lucru ar putea cauza mărirea rezistenței vasculare, induce obliterarea lumenului și într-un final ar determina hipertensiunea pulmonară [1]. În alte date de literatură, în producerea leziunilor în patul vascular pulmonar ce provoacă în consecință hipertensiunea pulmonară la pacienții cu hipotiroidie sunt menționate intensificarea activității SRAA și creșterea concentrației de LDL în forma oxidată [1, 11, 18].

Un alt obiectiv al studiului a fost determinarea tipului de dislipidemie. În urma examinării rezultatelor analizelor biochimice, s-a constatat că aproape jumătate din pacienți (33,6%) aveau hiperlipidemie combinată, 31,3% din subiecți aveau hipercolesterolemie și 4,7% – hipertrigliceridemie. Asocierea hipertensiunii arteriale cu dislipidemiile, în special hipercolesterolemia, crește riscul pacienților hipotiroizi de a dezvolta ateroscleroză [12, 15].

## Concluzii

La examenul clinic al sistemului cardiovascular, cel mai frecvent au fost identificate: dispneea, cardialgiile, disconfortul în regiunea precordială și palpitațiile cardiace, zgomote cardiace atenuate și tensiune arterială normală.

Principalele manifestări electrocardiografice au fost: schimbările difuze ale proceselor de repolarizare în miocard, bradicardia sinusală și tulburările de conducere, exprimate mai frecvent prin blocuri de ram și hemiblocuri.

Manifestările ecocardiografice cele mai frecvente au fost hipertrofia septului interventricular, hipertrofia VS și dilatarea globală a cordului, dilatarea AD, afectarea relaxării VS, revărsatul pericardic și hipertensiunea pulmonară.

Dislipidemia este o manifestare frecvent întâlnită în lotul studiat și este reprezentată în principal de hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie.



## Bibliografie

1. Badesch D.B. Hypothyroidism and Primary Pulmonary Hypertension: An Autoimmune Pathogenetic Link? In: *Annals of Internal Medicine*, 1993, nr. 119(1), pp. 44-46. doi:10.7326/0003-4819-119-1-199307010-00008
2. Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. In: *European Journal of Endocrinology*, 2012, nr. 167, pp. 609-618. ISSN 0804-4643. DOI: 10.1530/EJE-12-0627
3. Biondi B., Klein I. Hypothyroidism as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. In: *Endocrine*, 2004, nr. 24(1), pp. 1-13. ISSN: 1559-0100. https://doi.org/10.1385/ENDO:24:1:001
4. Chaker L., Bianco C.A., et al. Hypothyroidism. In: *Lancet*, 2017, nr. 390, pp. 1550-1562. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1
5. Dumitrache C. *Endocrinologie clinică*. București: Editura Națională, 2015.
6. Fommei E., Iervasi G. The Role of Thyroid Hormone in Blood Pressure Homeostasis: Evidence from Short-Term Hypothyroidism in Humans. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, nr. 87(5), pp. 1996-2000. https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8464
7. Gomberg-Maitland M., Frishman W.H. Thyroid hormone and cardiovascular disease. In: *American Heart Journal*, 1998, nr. 135(2), pp. 187-196. doi:10.1016/S0002-8703(98)70081-x
8. Grais I.M., Sowers R.J. Thyroid and the Heart. In: *The American Journal of Medicine*, 2014, nr. 127(8), pp. 691-698. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.03.009
9. Jameson J.L. Harrison. *Endocrinologie*. București: Editura ALL, 2014, pp. 71-77.
10. Kahaly J.G., Dillmann H.W. Thyroid Hormone Action in the Heart. In: *Endocrine Reviews*, 2005, nr. 26(5), pp. 704-728. doi: 10.1210/er.2003-0033
11. Klein I., Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. In: *Circulation*, 2007, nr. 116(15), pp. 1725-1735. doi:10.1161/circulationaha.106.678326
12. Klein I., et al. Clinical review 36: Cardiovascular manifestations of endocrine disease. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992, nr. 75(2), pp. 339-342.
13. Klein I., et al. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. In: *The New England Journal of Medicine*, 2001, nr. 344, pp. 501-509. doi: 10.1056/nejm200102153440707
14. Păscuț M. *Curs de radiologie și imagistică medicală*. Timișoara: UMF, 2008.
15. Pearce N.E. Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism. In: *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2012, nr. 97(2), pp. 326-333. doi: 10.1210/jc.2011-2532
16. Protocol clinic național *Hipotiroidia*. Chișinău, 2008.
17. Schmidt-Ott U.M., Davis Ascheim D. Thyroid hormone and heart failure. In: *Current Heart Failure Reports*, 2006, nr. 3(3), pp. 114-119. ISSN: 1546-9549. https://doi.org/10.1007/s11897-006-0010-1
18. Scicchitano P., Dentamaro I., et al. Pulmonary hypertension in thyroid diseases. In: *Endocrine*, 2016, nr. 54(3), pp. 578-587. doi: 10.1007/s12020-016-0923-8
19. Shuvy M., Shifman O.E.T., et al. Hypothyroidism-induced myocardial damage and heart failure: an overlooked entity. In: *Cardiovascular Pathology*, 2009, nr. 18(3), pp. 183-186. doi: 10.1016/j.carpath.2007.12.015
20. Suh S., Duk Kyu K. Subclinical Hypothyroidism and Cardiovascular Disease. In: *Endocrinology and Metabolism*, 2015, nr. 30, pp. 246-251. ISSN: 2093-5978
21. Tribulova N., Knezl V., et al. Thyroid hormones and cardiac arrhythmias. In: *Vascular Pharmacology*, 2010, nr. 52(3-4), pp. 102-112. doi: 10.1016/j.vph.2009.10.001

**Maria Vdovicenco**, studentă anul VI,  
 Facultatea Medicină nr. 1,  
 IP USMF Nicolae Testemițanu,  
 tel.: 068759635,  
 e-mail: vd\_maria@yahoo.com

CZU: 616.379-008.64:618.3

### HIPERGLICEMIA ÎN SARCINĂ: ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI DE MANAGEMENT

**Ana VÎRTOSU<sup>1</sup>, Natalia BALTAG<sup>1</sup>,  
 Elena MORNEALO<sup>1</sup>, Dumitru HAREA<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>Spitalul Internațional Medpark,

<sup>2</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
 Nicolae Testemițanu

#### Rezumat

Managementul hiperglicemiei în sarcină îmbunătățește rezultatele neonatale, de aceea se impune o abordare proactivă a diagnosticării și a terapiei. Modalitatea de screening și de diagnostic al hiperglicemiei în sarcină variază foarte mult în ghidurile actuale. Lipsa unor recomandări unice, consensuale privind diagnosticul hiperglicemiei în sarcină creează confuzii și impune necesitatea unificării concepțiilor și dezvoltarea unui algoritm de abordare al hiperglicemiei în sarcină. Au fost analizate ghidurile actuale privind modificările glicemice și sarcina, cu identificarea unor potențiale algoritme ce pot fi puse în practică pentru ameliorarea diagnosticului și a managementului la această categorie de pacienți. Detectarea timpurie a hiperglicemiei la femeia gravidă și intervenția terapeutică în timp util asigură succesul final al sarcinii, evitând complicațiile materne și fetale. Sunt necesare recomandări internaționale unificate privind strategia de diagnostic al hiperglicemiei în sarcină. Elaborarea unei abordări unice pentru diagnosticul hiperglicemiei în sarcină va fi benefică atât pentru pacienți, cât și pentru medici și sistemele de sănătate naționale.

**Cuvinte-cheie:** diabet zaharat gestațional, hiperglicemie, sarcină

#### Summary

**Hyperglycemia in pregnancy: diagnostic and management aspects**

Management of hyperglycemia in pregnancy improves neonatal outcomes, which requires a proactive approach to diagnosis and therapy. The way to screen and diagnose pregnancy

*hyperglycemia varies greatly in current guidelines. The lack of common consensual recommendations on the diagnosis of hyperglycemia in pregnancy creates confusion and imposes the need for unification and the development of an algorithm to address hyperglycemia in pregnancy. Analysis of current guidelines addressing glycemic changes in pregnancy with the identification of potential algorithms to be applied in practice to improve diagnosis and management in this category of patients. Early detection of hyperglycemia in the pregnant woman and timely intervention in therapy ensure the success of pregnancy, avoiding maternal and fetal complications. Uniform international recommendations on the strategy for diagnosing hyperglycemia in pregnancy are needed. Developing a uniform approach to the diagnosis of hyperglycemia in pregnancy will be beneficial for patients, physicians and national health systems.*

**Keywords:** gestational diabetes, hyperglycemia, pregnancy

### Резюме

#### **Нарушения углеводного обмена при беременности: диагностика и ведение пациенток**

*Управление гипергликемией во время беременности улучшает исходы у новорожденных, поэтому необходим проактивный подход к диагностике и терапии. Способы скрининга и диагностики гипергликемии во время беременности значительно различаются в современных руководствах. Отсутствие общих согласованных рекомендаций по диагностике гипергликемии у беременных создает недоразумение и доказывает необходимость объединения концепций и разработки алгоритма для устранения гипергликемии у беременных. Был проведен анализ современных руководств, посвященных гликемическим изменениям во время беременности, с выявлением потенциальных алгоритмов, которые будут применяться в практике для улучшения диагностики и ведения пациенток. Раннее выявление гипергликемии у беременной женщины и своевременная терапия обеспечивают максимальный успех беременности, избегая осложнений у матери и плода. Необходимы единые международные рекомендации по стратегии диагностики гипергликемии у беременных. Разработка единого подхода к диагностике гипергликемии при беременности будет полезна как пациенткам, так и врачам и национальным системам здравоохранения.*

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, гипергликемия, беременность

### Introducere

Conform datelor Federației Internaționale de Diabet (FID), se estimează că în 2017, 21,3 milioane de femei (16,2%; aproximativ 1 din 6 femei) cu nașteri cu nou-născuți vii au prezentat o formă de hiperglicemie în timpul sarcinii. Aproximativ 86,4% din aceste cazuri au fost cauzate de diabetul zaharat gestațional (DZG), 6,2% – de diabetul diagnosticat anterior sar-

cinii, iar 7,4% – de alte tipuri de diabet zaharat (DZ) (inclusiv diabet de tip 1 și de tip 2), diagnosticate în timpul sarcinii [1]. Marea majoritate (88%) a femeilor cu hiperglicemie în timpul sarcinii provin din țări cu venituri mici sau medii, unde accesul la serviciile medicale este adesea limitat [1].

Studiul HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) a demonstrat consecințele nefaste ale hiperglicemiei în sarcină, independent de alți factori de risc, precum: greutatea la naștere peste percentila 90, necesitatea operației cezariene primare, hipoglicemia neonatală definită clinic și peptidul C peste percentila 90, preeclampsia, nașterea prematură, distocia umărului / leziunea la naștere, hiperbilirubinemia și necesitatea terapiei intensive neonatale [2].

Federația Internațională a Ginecologilor și Obstetricienilor (FIGO) raportează că hiperglicemia în sarcină crește mortalitatea maternă, incidența morbidității materne, neonatale și perinatale și se asociază cu consecințe de durată lungă atât la mamă, cât și la făt [4].

FID susține că DZG nedagnosticat sau netratat poate duce la nașterea copiilor cu macrosomie, la creșterea ratei deceselor materne și fetale și a anomaliiilor fetale. Femeile cu DZG și copiii născuți de mame cu DZG prezintă un risc crescut de a dezvolta DZ de tip 2 pe parcursul vieții [6].

Identificarea femeilor cu DZG și managementul adecvat al hiperglicemiei în sarcină sunt importante pentru a minimiza morbiditatea maternă și cea neonatală. O revizuire sistematică și o metaanaliză din 2013 a studiilor randomizate ale Grupului de Lucru pentru Servicii de Prevenție din SUA (USPSTF) a constatat că managementul adecvat al DZG a condus la reducerea preeclampsiei, a greutății la naștere >4000 g la făt, a distociei umărului la făt [3].

Deși se constată o creștere îngrijorătoare a numărului de femei cu modificări glicemice în sarcină și sunt cunoscute consecințele nefaste asupra mamei și a fătului, până în prezent nu s-a elaborat, la nivel internațional, o recomandare unificată privind diagnosticul acestei patologii, existând controverse cu privire la diagnosticul hiperglicemiei în sarcină.

Deși în Protocolul Clinic Național (PCN) *Diabetul zaharat necomplicat* din 2017 există recomandări privitor la diagnosticul DZG, în țara noastră încă nu toți medicii de familie aplică aceste recomandări. Astfel, în instituțiile de stat sau private unde activează medici de familie, responsabili primar de femeia cu sarcină, fie nu se întreprind măsuri privind diagnosticul, fie se fac determinări de glicemii și/sau test oral de toleranță la glucoză (TOTG), dar acestea sunt interpretate în mod diferit, în funcție de sursa utilizată

ca referință pentru lucru. În plus, *Standardele de supraveghere a gravidelor în condiții de ambulatoriu* din Republica Moldova prevăd determinarea glicemiei la toate gravidele până la 12 săptămâni de sarcină și a TOTG cu 75 g glucoză la 24–30 de săptămâni, iar femeile din grupa de risc vor fi supravegheate/investigate în conformitate cu PCN, cu elaborarea unui plan individualizat de asistență medicală [17].

În ceea ce privește diagnosticul modificărilor glicemice în sarcină, în ghidurile existente sunt elemente controversate, care din punctul de vedere al medicului-practician creează confuzii:

- testarea universală a glicemiei la femei în primul trimestru de sarcină versus testarea glicemiei doar la femei cu factori de risc pentru DZ în primul trimestru de sarcină;
- lipsa criteriilor certe universal acceptate pentru diagnosticul modificărilor glicemiei în sarcină;
- metode de laborator diferite (glicemia bazală, TOTG, hemoglobina glicozilată – HbA1c), utilizate pentru diagnosticul hiperglicemiei în sarcină;
- nu toate ghidurile reflectă noțiunea de "prediabet" și modalitatea de diagnostic al acestuia în primul trimestru de sarcină;
- ghidurile nu definesc clar o valoare normală universal acceptată a glicemiei în sarcină, în special în primul trimestru;
- criteriile de diagnostic al hiperglicemiei în sarcină au fost stabilite recent de Asociația Americană de Diabet (ADA), fiind stipulate în PCN. Unii clinicieni însă utilizează criteriile de diagnosticare din alte referințe, cum ar fi cele din Rusia, unde algoritmele diferă substanțial;
- femeile diagnosticate cu DZG nu beneficiază de supraveghere cu repetarea testării post-partum, conform recomandărilor din PCN, dar și celor internaționale;

- metoda de screening și de diagnostic al DZG la 24–28 săptămâni de sarcină încă nu este unificată, fiind recomandate una din două strategii: 1) în 1 etapă/pas prin TOTG cu 75 g sau 2) în 2 etape/pași, care constă inițial din TOTG cu 50 g glucoză, cu determinarea glicemiei a jeun și la o oră, urmat la femeile la care TOTG cu 50 g glucoză arată valori glicemice >7,2–7,7 mmol/l la o oră de TOTG cu 100 g glucoză, cu o durată de 3 ore (glicemii a jeun, la 1, 2 și 3 ore).

Existența multiplelor recomandări internaționale, aparținând diferitor organizații specializate, privind diagnosticul modificărilor glicemice în timpul sarcinii, lipsa unor recomandări clare și a unui consens internațional aprobat impun drept scop unificarea concepțiilor și dezvoltarea unui algoritm de abordare

a hiperglicemiei în sarcină ca suport pentru medicii de familie și endocrinologi pentru diagnosticul corect și managementul adecvat al pacientelor.

Acest articol aduce în discuție dificultățile întâlnite în diagnosticarea modificărilor metabolismului glucidic în sarcină și vizează necesitatea de a clarifica abordarea actuală a diagnosticării hiperglicemiei în sarcină în Republica Moldova. Se cer recomandări practice pentru gestionarea și urmărirea hiperglicemiei în sarcină în practica medicală generală.

## Materiale și metode

Au fost analizate ghidurile actuale ce abordează modificările glicemice și sarcina, cu identificarea unor potențiale algoritme de pus în practică pentru ameliorarea diagnosticului și a managementului la această categorie de pacienți.

## Rezultate și discuții

Dovezile că managementul hiperglicemiei în sarcină îmbunătățește rezultatele neonatale impun o abordare proactivă a diagnosticării și a terapiei. Medicii de familie și endocrinologii au un rol din ce în ce mai important în diagnosticul modificărilor glicemice în sarcină cât mai devreme posibil.

Federația Internațională a Ginecologilor și Obstetricienilor propune o clasificare a hiperglicemiei în sarcină, conform căreia deosebim două categorii: *diabet în sarcină* și *diabet zaharat gestațional* (figura 1) [4]. Conform ADA 2019 și FIGO, femeile diagnosticate cu diabet sau prediabet în primul trimestru de sarcină vor fi clasificate ca diabet (tip 1 sau tip 2, sau monogen) sau prediabet preexistent sarcinii, dar diagnosticat în timpul sarcinii [4, 5]. DZG este diabetul diagnosticat în trimestrul 2 sau 3 de sarcină [4, 5].

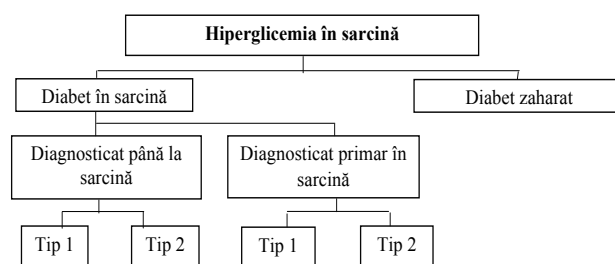


Figura 1. Tipuri de hiperglicemie în sarcină [4]

Modalitatea de screening și de diagnostic al hiperglicemiei în sarcină variază foarte mult între specialitățile medicale și între țări. Factorii controversați sunt: recomandările de examinare țintită la grupa de risc sau universală, perioada optimă pentru screening, metoda adecvată de screening (glicemia bazală sau cea întâmplătoare, TOTG, HbA1c), criteriile de diagnostic și valorile considerate normale [16].

*Testare universală sau țintită (femei cu factori de risc pentru diabet zaharat)?* Ghidurile și protocoalele naționale și internaționale actuale nu conțin recomandări unanime cu privire la populația de femei cu sarcină care ar beneficia de testare pentru diagnosticul timpuriu al hiperglicemiei în primul trimestru de sarcină sau la prima vizită prenatală.

*Metoda utilizată pentru testarea, diagnosticul hiperglicemiei în sarcină în primul trimestru, la prima vizită prenatală, până la 24 săptămâni de sarcină.* Metodele recomandate pentru diagnosticul hiperglicemiei în sarcină diferă în recomandările actuale (tabelul 2).

*Ce diagnostic se stabilește în primul trimestru de sarcină – diabet gestațional sau manifest – și pe baza căror criterii?* Nu există un consens nici privind la diagnosticul stabilit pe baza modificărilor relevate în urma examinărilor din primul trimestru, unii autori optând pentru diagnosticul de DZ preexistent sarcinii, alții – pentru DZG (tabelul 3).

*Diagnosticul și screeningul diabetului gestațional la 24–28 săptămâni de sarcină.* Nici pentru tactica de diagnostic și diagnosticul propriu-zis în urma investigațiilor la 24–28 de săptămâni nu există un consens (tabelul 4).

Tabelul 1

*Recomandări privind populația ce va fi testată pentru hiperglicemie în primul trimestru de sarcină*

ADA, 2019 [5]	la femei cu factori de risc pentru DZ
Ghid de management al hiperglicemiei în sarcină, România (in progress), 2019 [7]	la femei cu factori de risc pentru DZ
Canada Guidelines, Diabetes and Pregnancy, 2018 [8]	la femei cu factori de risc pentru DZ
Standards of specialized diabetes care, Russia, 2017 [9]	universal, la toate femeile
PCN, 2017 [10]	la femei cu factori de risc pentru DZ
FIGO, 2017 [4, 11]	în funcție de resursele financiare: statut financiar înalt – universal, la toate femeile; în zone cu statut financiar jos/mediu – doar la 24–28 săptămâni – TOTG
IDF, 2015 [12]	la toate femeile
NICE, 2015 [13]	la femei cu factori de risc pentru DZ
OMS, 2013 [14]	nu sunt recomandări referitor la testare în primul trimestru de sarcină
IADPSG, 2010 [15]	universal sau doar la femei cu factori de risc pentru DZ (neexistând dovezi privind beneficiul diagnosticului și tratamentului DZG până la 24 săptămâni)

Tabelul 2

*Metoda de depistare a hiperglicemiei în primul trimestru de sarcină*

ADA, 2019 [5]	metode-standard de diagnostic al DZ (glicemia venoasă a jeun sau TOTG, sau HbA1c)
Ghid de management al hiperglicemiei în sarcină, România (in progress), 2019 [7]	glicemia a jeun, HbA1c, glicemia întâmplătoare
Canada Guidelines, Diabetes and Pregnancy, 2018 [8]	glicemia venoasă a jeun sau HbA1c, sau de preferat testul utilizat pentru screeningul DZG la 24-28 săptămâni
Standards of specialized diabetes care, Russia, 2018 [9]	una din următoarele: glicemia venoasă a jeun sau HbA1c, sau glicemia întâmplătoare
PCN, 2017 [10]	glicemia bazală, TOTG
FIGO, 2017 [4, 11]	glicemia venoasă a jeun sau glicemia în orice moment al zilei, sau HbA1c; pentru persoane cu risc înalt – TOTG
IDF, 2015 [12]	glicemia a jeun, HbA1c sau glicemia întâmplătoare. Un test de confirmare cu HbA1c sau glicemia a jeun este recomandat la o vizită ulterioară.
NICE, 2015 [13]	TOTG cu 75 g glucoză (cu apreciere la 2 ore a glicemiei) ideal până la 10 săptămâni sau până la 16 săptămâni
OMS, 2013 [14]	Nu sunt recomandări referitor la testare în primul trimestru de sarcină.
IADPSG, 2010 [15]	glicemia venoasă a jeun sau glicemia întâmplătoare, sau HbA1c

Tabelul 3

## Diagnosticul în primul trimestru de sarcină

Diagnostic	Criterii de diagnostic
ADA, 2019 [5]	
Diabet preexistent sarcinii	Criterii-standard de diagnostic al DZ și prediabetului
Ghid al hiperglicemiei în sarcină, România (in progress), 2019 [7]	
Diabet manifest tip 1 sau tip 2 Prediabet	- Diabet manifest: glicemia a jeun $\geq 7,0$ mmol/l, HbA1c $\geq 6,5\%$ și/sau glicemia întâmplătoare $\geq 11,1$ mmol/l - Prediabet: glicemia a jeun 5,1–6,9 mmol/l - Normal: $< 5,1$ mmol/l
Canada Guidelines, Diabetes and Pregnancy, 2018 [8]	
Diabet preexistent sarcinii?	DZ preexistent sarcinii: utilizarea valorilor glicemiei bazale și HbA1c clasice (de la diagnosticul DZ la nongravidă) poate duce la subdiagnosticarea DZ preexistent sarcinii. Totodată, nu există o validare riguroasă privitor la faptul că criteriile acceptate pentru diagnosticarea DG în al doilea sau al treilea trimestru sunt adecvate pentru utilizare în primul trimestru.
DZG	- DZG. Dacă la TOTG cu 50 g glucoză la 1 oră glicemia $< 7,8$ = normal. Dacă $\geq 11,1$ = DZG. Dacă 7,8–11,1 se face TOTG cu 75 g glucoză: glicemia a jeun $\geq 5,3$ , la 1 oră $\geq 10,6$ , la 2 ore $\geq 9$ mmol/l = DZG. - Ca metodă de alternativă: TOTG cu 75 g glucoză: glicemia a jeun $\geq 5,1$ , la 1 ora $\geq 10,0$ , la 2 ore $\geq 8,5$ mmol/l = DZG.
Standards of specialized diabetes care, Russia, 2018 [9]	
DZG	Pentru DZG: glicemia a jeun $\geq 5,1$ – $< 7,0$ mmol/l și/sau HbA1c $< 6,5\%$ și/sau glicemia întâmplătoare $< 11,1$ mmol/l
diabet manifest	Pentru DZ manifest: glicemia a jeun $\geq 7,0$ mmol/l și/sau HbA1c $\geq 6,5\%$ și/sau glicemia întâmplătoare $\geq 11,1$ mmol/l
PCN, 2017 [10]	
DZ tip 1 sau tip 2 preexistent sarcinii nedagnosticat	Criterii-standard de diagnosticare a DZ (GB, TOTG)
FIGO, 2017 [4, 11]	
Diabet în sarcină tip 1 sau tip 2	Criterii-standard OMS de diagnosticare a DZ la nongravidă
IDF, 2015 [12]	
DZ preexistent sarcinii (manifest) DZG	- DZ manifest: glicemia a jeun $\geq 7,0$ mmol/l sau HbA1c $\geq 6,5\%$ , sau glicemia întâmplătoare $\geq 11,1$ mmol/l - DZG: glicemia a jeun 5,1–6,9 mmol/l - Normal: $< 5,1$ mmol/l
NICE, 2015 [13]	
DZG	Diagnostic de DZG în prezența a uneia din următoarele: glicemia a jeun $\geq 5,6$ mmol/l sau glicemia la 2 ore $\geq 7,8$ mmol/l
OMS, 2013 [14]	
Hiperglicemia depistată pentru prima dată în sarcină în orice trimestru este diabet în sarcină sau DZG	- DZ în sarcină: în prezența a cel puțin uneia din următoarele: glicemia a jeun $\geq 7,0$ mmol/l și/sau glicemia la 2 ore în cadrul TOTG $\geq 11,1$ mmol/l și/sau glicemia întâmplătoare $\geq 11,1$ mmol/l - DZG: una din următoarele: glicemia a jeun $\geq 5,1$ – $< 6,9$ mmol/l și/sau glicemia la 1 oră în TOTG $\geq 10$ mmol/l și/sau glicemia la 2 ore 8,5–11,0 mmol/l
IADPSG, 2010 [15]	
Diabet preexistent sarcinii DZG	- Diabet preexistent: glicemia a jeun $\geq 7,0$ mmol/l, HbA1c $\geq 6,5\%$ și/sau glicemia întâmplătoare $\geq 11,1$ mmol/l + confirmare - DZG: glicemia a jeun $\geq 5,1$ – $< 7$ mmol/l

Tabelul 4

## Diagnosticul la 24–28 de săptămâni de sarcină

Organizație	Diagnostic și metoda de diagnostic	Criterii de diagnostic
ADA, 2019 [5]	DZG TOTG în 1 etapă sau TOTG în 2 etape	- 1 etapă: una din următoarele: glicemia a jeun $\geq 5,1$ , la 1 ora $\geq 10$ , la 2 ore $\geq 8,5$ mmol/l - 2 etape: Carpenter-Coustan: glicemia a jeun $\geq 5,3$ , la 1 ora $\geq 10$ , la 2 ore $\geq 8$ , la 3 ore $\geq 7,8$ mmol/l
Ghid de management al hiperglicemiei în sarcină, România (in progress), 2019 [7]	DZG TOTG cu 75 g glucoză	În prezența a uneia din următoarele: glicemia a jeun $\geq 5,1$ mmol/l sau la 1 oră $\geq 10$ mmol/l, sau la 2 ore $\geq 8,5$ mmol/l
Canada Guidelines, Diabetes and Pregnancy, 2018 [8]	DZG De preferat: metoda cu TOTG cu 50 g glucoză cu determinarea glicemiei la 1 oră (dacă $< 7,8$ mmol/l)	Criterii similare cu cele din primul trimestru
Standards of specialized diabetes care, Russia, 2018 [9]	DZG Diabet manifest Glicemia a jeun și dacă este $< 5,1$ – TOTG cu 75 g glucoză, cu determinarea glicemiei la 1 și 2 ore	- pentru DZG: glicemia a jeun $\geq 5,1$ – $< 7,0$ mmol/l sau la 1 oră în cadrul TOTG $\geq 10,0$ , sau la 2 ore $\geq 8,5$ – $< 11,1$ mmol/l - pentru DZ manifest: glicemia a jeun $\geq 7,0$ mmol/l și/sau glicemia la 2 ore în TOTG $\geq 11,1$ mmol/l
PCN, 2017 [10]	DZG TOTG cu 75 g glucoză	Cel puțin 1 valoare pozitivă confirmă diagnosticul: glicemia a jeun $\geq 5,1$ mmol/l sau la 1 oră $\geq 10,0$ mmol/l, sau la 2 ore $\geq 8,5$ mmol/l
FIGO, 2017 [4, 11]	DZG Diabet în sarcină TOTG cu 75 g glucoză	- Cel puțin una din următoarele stabilește DZG: a jeun 5,1–6,9 mmol/l, la 1 oră în TOTG $\geq 10$ mmol/l, la 2 ore 8,5–11,0 mmol/l - Cel puțin una din următoarele stabilește DZ în sarcină: a jeun $\geq 7,0$ mmol/l, la 2 ore $\geq 11,1$ mmol/l, glicemia întâmplătoare $\geq 11,1$ mmol/l
IDF, 2015 [12]	DZ preexistent (manifest) DZG TOTG cu 75 g glucoză	- DZ manifest: glicemia a jeun $\geq 7,0$ mmol/l - DZG: $\geq 5,1$ –6,9 mmol/l, la 1 oră $\geq 10$ mmol/l, la 2 ore $\geq 8,5$ mmol/l - Normal: reevaluare la femeile cu risc pentru DZG la 32 săptămâni prin repetarea TOTG (criterii pentru DZG – aceleași)
NICE, 2015 [13]	DZG TOTG cu 75 g glucoză	Diagnostic de DZG în prezența a uneia din următoarele: glicemia a jeun $\geq 5,6$ mmol/l sau glicemia la 2 ore $\geq 7,8$ mmol/l
OMS, 2013 [14]	Hiperglicemia depistată pentru prima dată în sarcină în orice trimestru este considerată diabet în sarcină sau DZG.	Valori identice de diagnostic ca în primul trimestru
IADPSG, 2010 [15]	Diabet manifest DZG TOTG cu 75 g glucoză	- Diabet manifest: glicemia a jeun $\geq 7,0$ mmol/l - DZG: glicemia a jeun $\geq 5,1$ mmol/l sau glicemia la 1 oră $\geq 10$ mmol/l, sau la 2 ore $\geq 8,5$ mmol/l

În baza ghidurilor și recomandărilor actuale naționale și internaționale au fost elaborate algo-

ritme de lucru privind hiperglicemia în sarcină, care urmează a fi aprobate în practica clinică curentă.

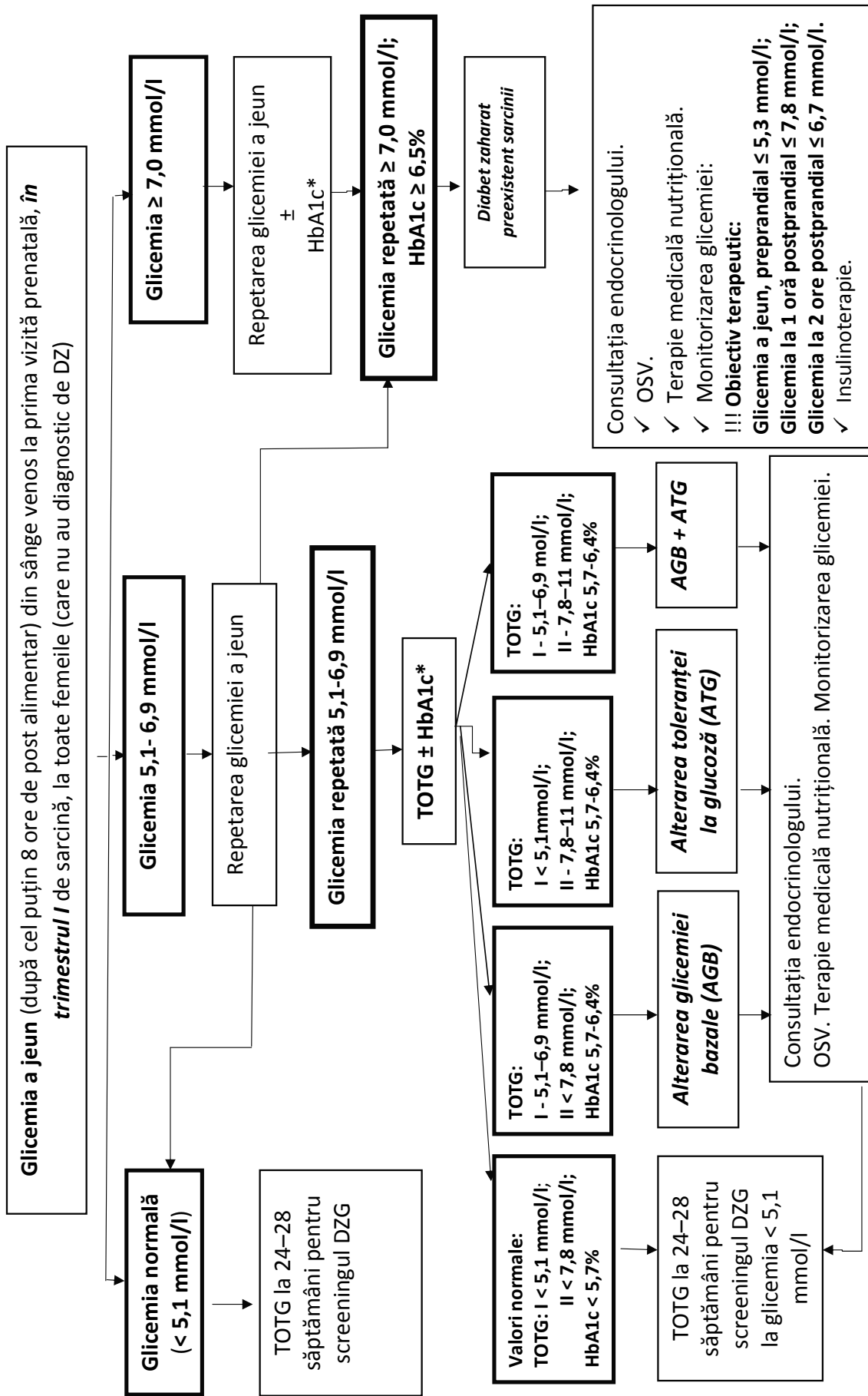
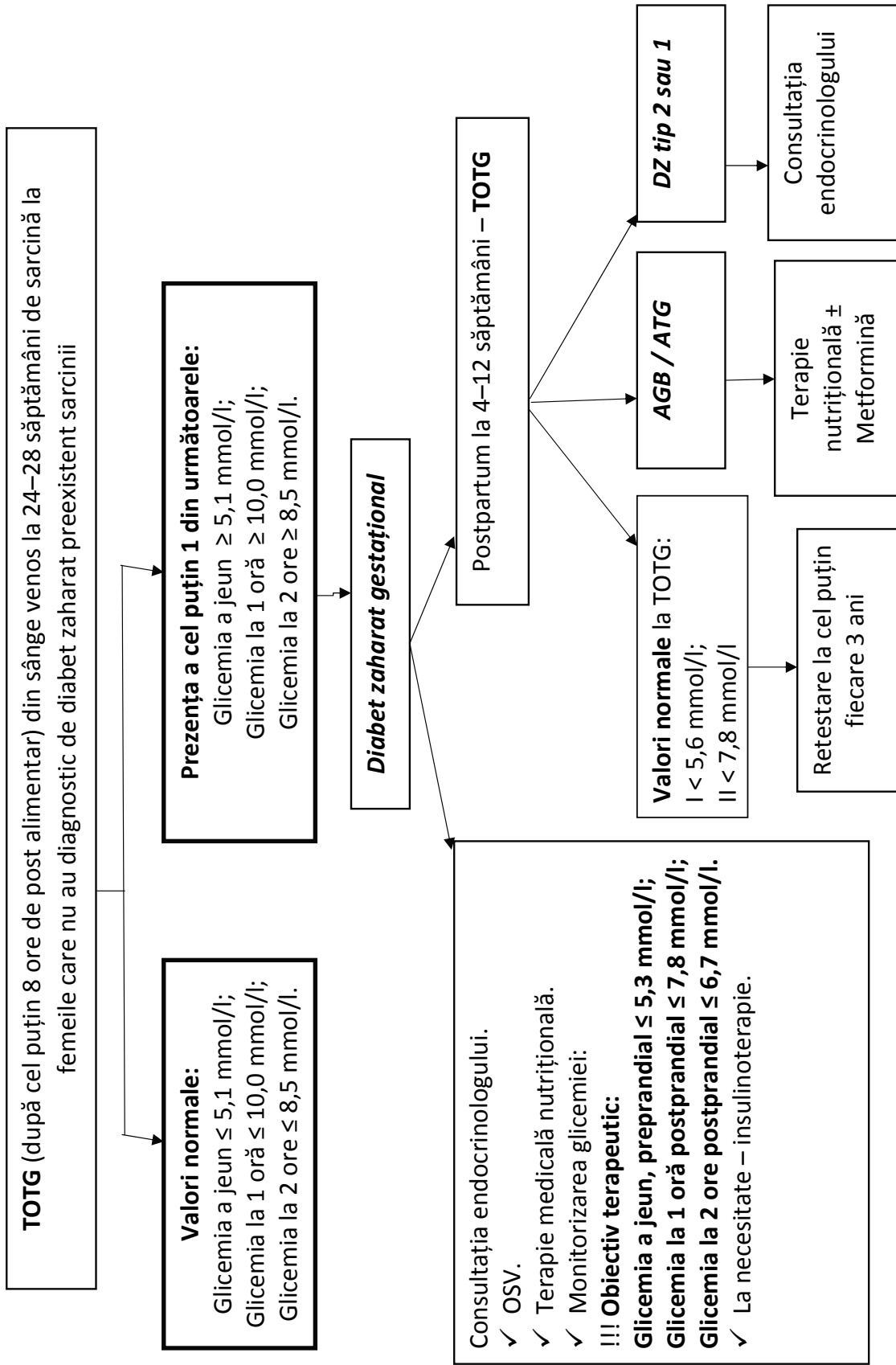


Figura 2. Algoritm de management al hiperglicemiei în primul trimestru de sarcină



Notă. DZG = diabet zaharat gestațional; TOTG = testul oral de toleranță la glucoză; HbA1c = hemoglobina glicozilată; OSV = optimizarea stilului de viață.

Figura 3. Algoritm de screening al diabetului zaharat gestațional la 24–28 de săptămâni



Ghidurile nu oferă o definiție a valorii normale a glicemiei în primul trimestru de sarcină. S-a dovedit că glicemia bazală în primul trimestru mai mică decât cea ce se consideră alterarea glicemiei bazale (AGB) la femeia nongravidă (chiar începând cu valori de 4,7–4,9 mmol/l) are un impact negativ asupra sarcinii [18].

Glicemia normală a jeun la femeile fără DZ preexistent sarcinii se consideră în primul trimestru <5,1 mmol/l, dar încă nu este unificată valoarea normală la 2 ore postprandial sau în cadrul TOTG, rămânând discutabilă între <7,8 mmol/l și <8,5 mmol/l în primul trimestru.

Prevalența prediabetului, a diabetului zaharat și a obezității crește dramatic. Cazurile de diabet ce rămân nediagnosticate sunt și ele în creștere [1]. Depistarea timpurie a femeilor cu risc înalt de complicații ale sarcinii este ținta medicului, deoarece intervenții cum ar fi nutriția, terapia medicamentoasă și exercițiul fizic pot fi aplicate mai devreme, asigurând rezultate favorabile materne și fetale. Considerăm că trebuie să se încurajeze testarea universală pentru hiperglicemie la prima vizită în sarcină. Aceasta ar ajuta la identificarea și tratarea, la începutul sarcinii, a femeilor aparent sănătoase, dar cu modificări ale glicemiei, pentru a îmbunătăți rezultatul final al sarcinii. Determinarea glicemiei bazale se recomandă ca metodă de testare primară sau ar putea fi apreciată în anumite situații hemoglobina glicozilată (deși sistemul actual de asigurări nu rambursează la femeile însărcinate această investigație). Dar și HbA1c uneori ar putea fi dificil de interpretat, deoarece anumite condiții interferează cu dozarea HbA1c, și anume: sarcina (trimestrele II și III) și perioada postpartum, anemia, hemoglobinopatiile, hemoragia masivă recentă, transfuziile de sânge, tratamentul prin hemodializă, terapia cu eritropoietină, HIV, deficitul de glucoză-6-fosfat dehidrogenază.

Femeile cu DZG în anamneză sau cele cu factori de risc multipli, în mod ideal, ar putea beneficia de un test de toleranță la glucoză orală în primul trimestru de sarcină. Femeile cu valori glicemice majorate la începutul sarcinii, până la 24 de săptămâni, se consideră a avea prediabet sau DZ preexistent sarcinii și necesită inclusiv screeningul pentru complicații.

Determinarea glicemiei în primul trimestru de sarcină ar oferi depistarea și tratarea la timp a DZ nediagnosticat. În caz contrar, aceste femei rămân nediagnosticate și fără o terapie până la începutul celui de-al 3-lea trimestru de sarcină. De asemenea, DZ nediagnosticat și netratat se asociază cu un risc înalt de malformații congenitale, decese fetale intrauterine, care ar putea fi evitate, dacă diagnosticul ar fi stabilit la începutul sarcinii.

Neclarități rămân și în privința perioadei optime de repetare a glicemiei în cadrul primului algoritmul, dacă o găsim modificată la prima testare; a criteriilor de prediabet în primul trimestru, dar și referitor la recomandările privind frecvența monitorizării glicemiei în prediabetul diagnosticat în primul trimestru și în DZG netratat cu insulină.

Aceste algoritme necesită confirmare privind aplicabilitatea în cadrul instituțiilor de sănătate publice sau private, ținând cont inclusiv de aspectul financiar, de toleranța la TOTG a femeii gravide în primul trimestru, de reproductibilitatea joasă a TOTG.

## Concluzii

Depistarea timpurie a hiperglicemiei la femeia gravidă și intervenția terapeutică în timp util asigură succesul final al sarcinii, evitând complicațiile materne și cele fetale.

Sunt necesare recomandări internaționale unificate privind strategia de diagnosticare a hiperglicemiei în sarcină. Elaborarea unei abordări uniforme a diagnosticului hiperglicemiei în sarcină va fi benefică atât pentru pacienți, cât și pentru medici și sistemele de sănătate naționale.

## Bibliografie

1. *IDF Diabetes Atlas*. 8th edition. 2017.
2. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger B.E., Lowe L.P. et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. In: *N. Engl. J. Med.*, 2008, nr. 358, pp. 1991–2002.
3. Hartling L., Dryden D.M., Guthrie A., et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. In: *Ann. Intern. Med.*, 2013, nr. 159(2), p. 123.
4. *Working group on hyperglycemia in pregnancy. Figo guidelines on diagnosis, management & care of girls and women with gestational diabetes*. www.figo.org
5. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. 2019. In: *Diabetes Care*, 2019, nr. 42 (suppl. 1), pp. 13–28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
6. *IDF. Global Diabetes Plan 2011-2021*.
7. Roman G. Diabetul și sarcina. In: *Al XXVII-lea Congres Național de Endocrinologie*. București, România, 19-22 iunie 2019.
8. 2018 Clinical Practice Guidelines. Diabetes and Pregnancy. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. D.S. Feig, H. Berger et al. In: *Can. J. Diabetes*, 2018, nr. 42, pp. 255–282.
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. В: *Сахарный диабет*, 2017, № 20(1S), с. 1-112. Doi: 10.14341/DM20171S82017
10. Protocol clinic național *Diabetul zaharat necomplicat*. Chișinău, 2017.

11. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on Gestational Diabetes Mellitus: A Pragmatic Guide for Diagnosis, Management, and Care M. Hod, A. Kapur et al. In: *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2015, nr. 131(3), pp. 173–211.
12. IDF GDM Model of Care. *Implementation protocol. Guidelines for health care professionals*. 2015
13. *Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period*. NICE guideline. Published: 25 February 2015. nice.org.uk/guidance/ng3
14. *Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy*. 2013. WHO/NMH/MND/13.2
15. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. In: *Diabetes Care*, 2010, vol. 33, nr. 3.
16. Huhn E.A., Ross S.W. Controversies in Screening and Diagnostic Criteria for Gestational Diabetes in Early and Late Pregnancy. In: *Frontiers in Endocrinology*, 2018, vol. 9, art. 696.
17. Ordinul nr. 31 din 27.01.2016 al MS din Republica Moldova *Cu privire la aprobarea standardelor de supraveghere a gravidelor în condiții de ambulatoriu*.
18. Riskin-Mashiah S. et al. First-Trimester Fasting Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. In: *Diabetes Care*, 2009, vol. 32, nr. 9.

**Ana Vîrtosu**,  
Spitalul Internațional Medpark,  
tel.: 079247241,  
e-mail: anavirtosu@yahoo.co.uk

CZU: 616.379-008.64-08

## DEINTENSIFICAREA TRATAMENTULUI DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 2

Ana VÎRTOSU<sup>1</sup>, Dumitru HAREA<sup>2</sup>,  
Elena MORNEALO<sup>1</sup>, Natalia BALTAG<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Spitalul Internațional Medpark,  
<sup>2</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
Nicolae Testemițanu

### Rezumat

Deintensificarea tratamentului medicamentos în diabetul de tip 2 reprezintă procesul activ de identificare și de întrerupere sau de reducere a dozei medicamentelor într-o manieră rațională și consensuală, pentru a îmbunătăți rezultatele terapeutice finale ale pacientului. Ghidurile actuale privind managementul diabetului oferă mai multe recomandări pentru intensificare decât pentru deintensificare. Evaluarea ultimelor ghiduri de specialitate care abordează procesul de deintensificare în terapia diabetului zaharat de tip 2 a avut drept scop reflectarea necesității elaborării recomandărilor

practice privind simplificarea regimurilor terapeutice în cazuri atent selectate. Deintensificarea centrată pe pacientul cu diabet este o modalitate de a optimiza sigur și eficient tratamentul în diabetul de tip 2, scopul fiind îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung. Conduita propriu-zisă în procesul de deintensificare terapeutică la un asemenea pacient încă nu este bine dezvoltată. Ghidurile actuale ne oferă sprijin în acest sens pentru punerea în practică a simplificării tratamentului, rămânând totuși necesară elaborarea unor protocoale și recomandări bazate pe dovezi mai exacte și extinse, care ar asigura succesul și ar evita eventualele greșeli și riscuri.

**Cuvinte-cheie:** deintensificare, diabet zaharat de tip 2

### Summary

#### Treatment deintensification in type 2 diabetes mellitus

Deintensification drug therapy in type 2 diabetes is the active process of identifying and discontinuing or reducing the dose of drugs in a rational and consensual manner to improve the patient's final results. Current guidelines on diabetes management offer more recommendations for intensification than for deintensification. The evaluation of the latest guidelines of type 2 diabetes therapy aimed to reflect the need for practical recommendations on the simplification or deintensification of therapeutic regimens in carefully selected cases. Deintensification centered on the patient with diabetes is a way to safety and effectively optimize treatment in type 2 diabetes, aiming to improve long-term outcomes. Behavior in the therapeutic deintensification process in a patient with type 2 diabetes is still not well developed. Current guidelines provide us with support in this regard for practical implementation of treatment simplification, but it remains necessary to develop protocols and recommendations based on more accurate and extensive evidence that would ensure success and avoid possible mistakes and risks.

**Keywords:** deintensification, type 2 diabetes

### Резюме

#### Деинтенсификация фармакотерапии сахарного диабета 2 типа

Деинтенсификация терапии при диабете 2 типа – это активный процесс выявления и прекращения или уменьшения дозы лекарств рациональным и согласованным образом для улучшения конечных результатов пациента. Современные руководства по лечению диабета предлагают больше рекомендаций для интенсификации, чем для деинтенсификации терапии. Изучение специализированных руководств, посвященных деинтенсификации в терапии сахарного диабета 2 типа, имело цель отражения необходимости разработки практических рекомендаций по упрощению схем лечения в тщательно отобранных случаях. Деинтенсификация, ориентированная на пациента с диабетом, является способом безопасной и эффективной оптимизации лечения сахарного диабета 2 типа с целью улучшения отдаленных результатов. Надлежащее поведение в процессе терапевтической деинтенсификации у пациента

*с сахарным диабетом 2-го типа все еще недостаточно развито. Консенсусы и клинические рекомендации предоставляют нам поддержку в этом отношении для практической реализации упрощения лечения, но по-прежнему необходимо разрабатывать протоколы и рекомендации, основанные на более точных и обширных данных, которые обеспечат успех и позволят избежать возможных ошибок и рисков.*

**Ключевые слова:** деинтенсификация, сахарный диабет 2 типа

## Introducere

Deintensificarea tratamentului medicamentos reprezintă procesul activ de identificare și de întrerupere (sau anulare) a medicamentelor necorespunzătoare sau de reducere a dozei medicamentelor, în cazurile în care se constată că efectele negative existente sau potențiale ale preparatelor depășesc beneficiile, ținând cont de obiectivele terapeutice individuale ale pacientului, de severitatea bolii, vârsta înaintată, multimorbiditatea, gradul de funcționalitate, speranța de viață, valorile și preferințele pacientului. Acest proces se va realiza sub supravegherea medicului, având drept scop ameliorarea obiectivelor terapeutice, siguranța pacientului, evitarea reacțiilor adverse, îmbunătățirea calității vieții lui, precum și gestiunea corectă a fenomenului de polipragmazie. Astfel, deintensificarea nu este doar o simplă întrerupere a unui medicament, ci constituie o serie de pași ce urmează într-o manieră rațională și consensuală, pentru a îmbunătăți rezultatele finale [1, 2].

În literatura de specialitate au fost publicate modele, scenarii, algoritme, instrumente [2] care ghidază medicul pentru a decide ce medicamente ar trebui să fie vizate pentru întreruperea tratamentului și care propun pași secvențiali în realizarea acestui proces. Aceste recomandări se concentrează în special pe pacienții vârstnici. Fiecare protocol conține detalii și elemente specifice, dar în general ele cuprind: evaluarea inițială completă a cazului, identificarea unor medicamente potențial necorespunzătoare sau dăunătoare, stabilirea priorităților pentru întreruperea tratamentului, realizarea deintensificării și monitorizarea rezultatului, însă fără a uita de potențialele riscuri asociate anulării medicației [1].

Dovezile privind eficacitatea aplicării acestor ghiduri sunt limitate, deoarece nu au fost evaluate în studii clinice randomizate controlate. De asemenea, nu se cunoaște nici care ar fi cel mai util protocol pentru deintensificare din cele existente. Sunt necesare mai multe cercetări pentru a determina eficiența, dar mai ales ușurința utilizării în practica clinică de rutină a actualelor protocele de deintensificare [2].

Deintensificarea unor medicații nu este lipsită de riscuri și au fost descrise unele potențiale daune (sindrom de retragere, efect de rebound, modificări farmacocinetice/farmacodinamice care alterează metabolismul medicamentelor ce rămân în tratament, recurența simptomelor), apărând astfel ade-vărate provocări în realizarea deintensificării. Alte bariere în realizarea deintensificării sunt preocupările pacienților sau ale familiei pacientului, dubiile medicilor și unele probleme legate de fiecare sistem de sănătate (un pacient este tratat de mai mulți profesioniști, ghidurile pe o patologie se axează pe intervenție/intensificare) [1].

În managementul diabetului de tip 2 inerția clinică este remarcată atât în procesul de intensificare, cât și în cazul deintensificării, în ultimul caz aceasta deseori nerealizându-se sau întârziind.

Studii recente demonstrează că un număr mare de adulți cu diabet de tip 2 sunt supratratați, cei mai mulți dintre ei fiind tratați cu insulină sau sulfoniluree, ceea ce poate cauza hipoglicemie severă [7].

Diferite algoritme, în special conceptul de deintensificare (depresciere), încep să își facă loc în managementul terapeutic al afecțiunilor, inclusiv în diabetul de tip 2. Cu toate acestea, există puține ghiduri oficiale pentru implementarea deintensificării în diabet și ele se referă în special la vârstnici.

O analiză din 2018 a ghidurilor curente privind diferite patologii, inclusiv diabetul zaharat, relatează că dintre cele 361 de recomandări relevante, 256 (71%) au fost pentru intensificare și 105 (29%) pentru deintensificare. Astfel, autorii concluzionează că ghidurile actuale privind managementul diabetului și al bolilor cardiovasculare oferă substanțial mai multe recomandări pentru intensificare decât pentru deintensificare. Unul din motive ar fi lipsa dovezilor și a studiilor randomizate ce vizează eficiența deintensificării, deoarece cele mai multe recomandări bazate pe "dovezi solide" se referă la intensificare [10].

Sunt necesare recomandări specifice pentru persoana cu diabet de tip 2, cu intervenții și obiective axate pe pacient, ce ar viza educația și schema de monitorizare necesare după întreruperea unei medicații.

Studiile actuale referitor la deintensificarea în diabetul zaharat aduc date neconcludente privind rezultatele pe termen lung. Dovezile disponibile, dar limitate, bazate pe studii mixte sugerează că beneficiile deintensificării depășesc valoarea daunelor la persoanele vârstnice cu diabet zaharat de tip 2, cu sau fără comorbidități. De asemenea, datele sugerează că deintensificarea este fezabilă. Însă sunt necesare cercetări suplimentare privind modalitățile

de deintensificare adecvate, benefice pentru fiecare categorie specifică de pacienți [10].

**Scopul** cercetării a fost elucidarea importanței deintensificării în procesul larg de management al diabetului zaharat de tip 2, în lumina ghidurilor actuale, revizuiind implementarea deintensificării.

### Materiale și metode

În procesul de studiu au fost evaluate ultimele ghiduri de specialitate care abordează procesul de deintensificare în terapia diabetului zaharat de tip 2 și literatura ce vizează procesul de deintensificare.

### Rezultate și discuții

În ultimii ani, ghidurile de bază privind diabetul, elaborate de Asociația Americană de Diabet (ADA) și de grupul de lucru ADA/EASD (Asociația Europeană pentru Studiul Diabetului) aduc în lumină importanța nu doar a intensificării, ci și a deintensificării terapiei în diabet. În consensul ADA/EASD se subliniază că majoritatea diabeticilor necesită intensificarea terapiei, însă unii bolnavi necesită scăderea dozelor medicamentelor sau întreruperea tratamentului, în special în cazul în care terapia este inefficientă sau când expune persoanele la un risc mai mare de apariție a efectelor adverse, cum ar fi hipoglicemia, sau când obiectivele terapeutice glicemice s-au modificat din cauza circumstanțelor clinice (de exemplu, dezvoltarea comorbidităților sau îmbătrânirea fiziologică).

Un principiu practic pentru deintensificare recomandat de ADA/EASD este că, pentru toate terapiile, răspunsul terapeutic ar trebui revizuit la intervale regulate, incluzând impactul asupra eficacității (hemoglobina glicozilată, greutatea corporală) și siguranței. Tratamentul trebuie oprit sau doza trebuie redusă, dacă beneficiile sunt minime sau dacă prejudiciile depășesc orice beneficiu. În mod particular se va ține cont de importanța întreruperii sau a reducerii dozei de medicamente care au un risc înalt de hipoglicemie atunci când se inițiază orice tratament nou de scădere a glicemiei. Algoritmii din ghidul ADA/EASD privind terapia injectabilă include recomandări specifice privind titrarea dozelor preparatelor nu doar în sensul creșterii, ci și în sens invers, a reducerii dozelor, în caz de hipoglicemie sau în cazul scăderii hemoglobinei glicozilate. Ghidul atenționează că ar trebui să se ia în considerare stoparea sau reducerea dozei unui medicament cu risc de hipoglicemie sau de creștere în greutate, dacă hemoglobina glicozilată scade sub 6,5% sau sub valoarea-țintă individualizată a pacientului [3].

ADA/EASD atenționează și cu privire la terapiile orale în diabetul de tip 2: modificarea/ajustarea dozei sau chiar întreruperea medicamentelor poate fi necesară pentru a evita hipoglicemia la adăuga-

rea unui nou preparat la un regim terapeutic care include insulină, sulfoniluree sau glinidă, în special la pacienții cu glicemia în țintă [3].

Fiind cunoscute vulnerabilitatea și fragilitatea vârstnicilor, această categorie de bolnavi necesită o abordare aparte privind terapia cu risc înalt de hipoglicemie. Ghidul ADA 2019 aduce recomandări clare, incluse în algoritme și tabele, privind deintensificarea regimurilor de insulină, dar și a terapiilor neinsulinice, venind în ajutorul medicului practician în procesul de simplificare a regimurilor terapeutice la vârstnicii cu diabet zaharat. Ca recomandare de grad B, ADA susține: la vârstnici, deintensificarea (sau simplificarea) regimurilor complexe este recomandată pentru a reduce riscul de hipoglicemie, dacă poate fi realizată în cadrul menținerii obiectivului individualizat al hemoglobinei glicozilate [4].

La vârstnici, și nu doar la ei, obiectivul terapeutic individual trebuie stabilit cu atenție, dar trebuie și ajustat periodic, ținând cont de bolile cronice coexistente, funcția cognitivă și starea funcțională. Controlul extrem de strict al glicemiilor la vârstnicii cu multiple comorbidități se asociază cu un risc crescut de hipoglicemie și, din păcate, supratratamentul diabetului fără automonitorizare și fără evaluare generală periodică este frecvent în practica clinică.

Deintensificarea regimurilor medicamentoase neinsulinice pot fi obținute prin scăderea dozei sau întreruperea unor medicamente, atâta timp cât se menține hemoglobina glicozilată individualizată în țintă. Dacă regimul de insulinoterapie este foarte complex și persoana vârstnică este depășită în abilitățile de autogestiune a terapiei, este necesară simplificarea regimului de insulină, reducând astfel hipoglicemia fără agravarea controlului glicemic [4].

Ghidul ADA 2019 oferă un algoritm ce poate fi utilizat pentru a simplifica regimul de insulină și un tabelul cu exemple practice de situații în care pot fi adecvate deintensificarea și/sau simplificarea regimului de insulină la vârstnici. [4].

În sensul deintensificării, atât ADA/EASD, cât și ghidul ADA oferă detalii privitor la reducerea dozelor sau la necesitatea anulării medicamentelor din diferite clase, la toate categoriile de vârstă (dar mai ales la vârstnici), nu doar în cazul complicațiilor acute, dar și la asocierea complicațiilor cronice, în special renale, pentru a nu expune pacientul la riscuri suplimentare.

Ghidul din 2019 privind tratamentul diabetului la vârstnici al Societății Endocrinologilor vine să accentueze importanța simplificării regimurilor de tratament la această categorie de persoane. Astfel, ghidul recomandă simplificarea strategiilor de management al diabetului la pacienții cu vârsta peste 65 de ani cu diabet zaharat și o boală terminală sau

comorbidități severe. De asemenea, ghidul recomandă regimuri terapeutice simplificate și obiective glicemice adaptate (HbA1c de 8,0% în tulburări cognitive ușoare-moderate și de 8,5% pentru tulburări cognitive moderate-severe) la pacienții cu vârsta peste 65 de ani cu diabet zaharat și un diagnostic de afectare cognitivă, pentru îmbunătățirea complianței și prevenirea reacțiilor adverse cauzate de medicamente [5].

Colegiul American al Medicilor vine în 2018 cu recomandarea de deintensificare la atingerea unui nivel al hemoglobinei glicozilate mai mic de 6,5% la toate persoanele cu diabet zaharat de tip 2, cu excepția sarcinii [6].

În 2003, Woodward a propus cinci principii de deintensificare a tratamentului, revizuite de un grup de autori în 2014: 1) revizuirea tuturor medicamentelor actuale; 2) identificarea medicamentelor potențiale pentru anulare; 3) planificarea unui regim de deintensificare; 4) realizarea deintensificării în parteneriat cu pacienții și aparținătorii sau familia; 5) monitorizare, suport, documentarea rezultatelor [8, 9].

În baza analizei ghidurilor, optăm pentru respectarea unor pași în procesul de deintensificare a terapiei diabetului zaharat de tip 2, cu utilizarea unui instrument practic (*Cui? Când? Cum?*):

1. **Cui?** Identificarea pacientului cu diabet zaharat de tip 2 cu risc de supratratament, la care este posibilă deintensificarea sau simplificarea terapiei, și a cauzei lipsei deintensificării (depistarea barierelor din partea pacientului și/sau a medicilor). Persoanele cu diabet de tip 2 eligibile pentru simplificarea sau deintensificarea terapiei ar putea fi:

- persoanele cu vârsta peste 65 de ani;
- persoanele tratate cu sulfonilureice;
- persoane tratate cu insulină regim bazal sau bazal-bolus;
- persoanele cu obezitate morbidă tratate cu insulină sau sulfonilureice;
- persoanele cu diabet zaharat de tip 2 primar diagnosticat, tratate cu insulină de la stabilirea diagnosticului;
- persoanele cu risc înalt pentru hipoglicemie sau cu hipoglicemie (efort, medicamente ce cauzează hipoglicemie, complicație cronică avansată – boala renală diabetică);
- persoanele la care s-a dezvoltat o complicație cronică severă (retinopatie, boală renală diabetică);
- persoanele cu comorbidități;
- persoanele la care inițial s-a indicat insulinoterapia tranzitorie (de exemplu, pentru intervenție chirurgicală);
- persoanele cu afectare cognitivă;

- persoanele care locuiesc singure.

2. **Când?** Când este prevăzută deintensificarea?

- la atingerea sau chiar depășirea obiectivelor terapeutice glicemice;
- la reevaluarea obiectivelor terapeutice;
- la instalarea complicațiilor cronice ale diabetului;
- la asocierea comorbidităților severe;
- la apariția căderilor sau a riscului înalt pentru cădere;
- la apariția hipoglicemiilor;
- în cazul prezenței polipragmăziei;
- la schimbarea locului de muncă sau a stilului de viață.

3. **Cum?**

A. Anterior inițierii procesului de simplificare sau de deintensificare sunt necesare:

- evaluarea profilului glicemic;
- evaluarea hemoglobinei glicozilate;
- evaluarea obiectivelor terapeutice actuale reale, individuale;
- evaluarea prezenței complicațiilor cronice, comorbidităților, terapiilor asociate;
- evaluarea necesităților, așteptărilor pacientului;
- uneori – determinarea peptidei C, a markerilor autoimuni ai diabetului zaharat (după caz).

B. Care este modalitatea de deintensificare?

- prin scăderea dozelor;
- prin anulare;
- prin înlocuire cu alt preparat medicamentos.

C. Supraveghere, monitorizare, educație:

- autocontrol glicemic;
- control al hemoglobinei glicozilate;
- reevaluarea implementării corecte a deintensificării.

Prin supraveghere se va decide:

- 1) menținerea schemei simplificate;
- 2) continuarea deintensificării;
- 3) revederea intensificării, dacă pacientul nu menține obiectivul terapeutic după deintensificare (ținând cont și de posibila neaderență a pacientului).

Chibzuința clinică a medicului practician va avea un rol important în procesul de deintensificare.

## Concluzii

Utilizarea necorespunzătoare a medicamentelor este frecventă în diabetul zaharat de tip 2, în special la persoanele vârstnice, și este asociată cu riscuri, inclusiv cu reacții adverse, ce cresc rata de spitalizare și mortalitatea. Optimizarea prescrierii medicamentelor cu scopul minimizării daunelor este o provocare actuală în sistemul medical.

Deintensificarea centrată pe pacientul cu diabet este o modalitate de a optimiza sigur și eficient tratamentul bolnavilor cu diabet de tip 2, scopul fiind îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung. Conduita propriu-zisă a acestor pacienți în procesul de deintensificare terapeutică încă nu este bine dezvoltată. Dar ghidurile actuale ne oferă sprijin în acest sens pentru aplicarea simplificării tratamentului, rămânând totuși necesară dezvoltarea unor protocoale și recomandări bazate pe dovezi mai exacte și extinse, care ar asigura succesul și ar evita eventualele greșeli și riscuri.

### Bibliografie

1. Machado-Alba J.E., A. Gaviria-Mendoza, M.E. Machado-Duque, L. Chica. Deprescribing: a new goal focused on the patient. In: *Expert opinion on drug safety*, 2017, Vol. 16, nr. 2, pp. 111–112.
2. Scott I., K. Anderson, C. Freeman, et al. Review of structured guides for deprescribing. In: *Eur. J. Hosp. Pharm.*, 2017, nr. 24, pp. 51–57.
3. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). In: *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>.
4. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes, 2019. In: *Diabetes Care*, 2019, nr. 42 (suppl. 1), pp. 139–147.
5. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. In: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2019, nr. 104(5), pp. 1520–1574.
6. Hemoglobin A<sub>1c</sub> Targets for Glycemic Control with Pharmacologic Therapy for Nonpregnant Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Guidance Statement Update from the American College of Physicians. Clinical guidelines. In: *Ann. Intern. Med.*, 2018, nr. 168(8), pp. 569–576.
7. Lipska K.J., Ross J.S., et al. Potential Overtreatment of Diabetes Mellitus in Older Adults with Tight Glycemic Control. In: *JAMA Intern Med.*, 2015, nr. 175(3), pp. 356–362.
8. Woodward M. Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. In: *J. Pharm. Pract. Res.*, 2003; nr. 33, pp. 323–328.
9. Reeve E., Shakib S. et al. Review of deprescribing processes and development of an evidence-based, patient-centered deprescribing process. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2014, nr. 78, pp. 738–747.
10. Seidu S., Kunutsor S.K. et al. Deintensification in older patients with type 2 diabetes: A systematic review of approaches, rates and outcomes. In: *Diabetes Obes. Metab.*, 2019, pp. 1–12.
11. Markovitz A.A., Hofer T.P. et al. An Examination of Deintensification Recommendations in Clinical Practice Guidelines. Stepping Up or Scaling Back? In: *JAMA Intern Med.*, 2018, nr. 178(3), pp. 414–416.

**Ana Virtosu**, medic-endocrinolog,  
Spitalul Internațional Medpark,  
tel.: 079247241,  
e-mail: anavirtosu@yahoo.co.uk

CZU: 616.728.3-007.248:616.379-008.64+615.838

## DIABETUL ZAHARAT LA PACIENȚII CU OSTEOARTROZA GENUNCHIULUI INFLUENȚEAZĂ SAU NU REZULTATELE PROGRAMULUI KINETOTERAPEUTIC?

Anatol VÎZDOAGA<sup>1,2</sup>, Virginia ȘALARU<sup>1</sup>,  
Lucia MAZUR-NICORICI<sup>1</sup>, Minodora MAZUR<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Centrul Universitar de Reabilitare Medicală

### Rezumat

*Kinetoterapia este indicată ca metodă de tratament nefarmacologic al gonartrozei în recomandările EULAR și OARSI. Totodată, asocierea unor maladii concomitente precum diabetul zaharat ar putea influența starea pacienților și rezultatele programului kinetoterapeutic. Scopul studiului a fost evaluarea eficacității kinetoterapiei asupra funcționalității articulare și intensității durerii la pacienții cu gonartroză și diabet zaharat de tip 2 (DZ). A fost efectuat un studiu caz control prospectiv cu evaluarea eficacității programului kinetoterapeutic la pacienții cu osteoartroză (OA) în funcție de asocierea diabetului zaharat de tip 2. A fost efectuat examenul clinic și apreciată intensitatea durerii prin scala VAS și funcționalitatea articulară în baza scorului KOOS. Acești parametri au fost evaluați la inițierea programului (T0) și la finele acestuia, la a 10-a zi (T1). Procesarea statistică a datelor a fost realizată prin tehnici electronice utilizând programele Microsoft Excel și MedCalc. În cercetare a fost inclus un lot de 10 pacienți care sufereau de OA și diabet zaharat de tip 2 și lotul de control, constituit din 39 de pacienți cu OA genunchiului fără DZ. La momentul T0 nu au fost identificate diferențe semnificative între loturi. La finalizarea programului kinetoterapeutic am constatat o ameliorare a funcționalității articulare în ambele loturi. Valoarea medie a scorului scalei VAS în lotul pacienților fără DZ s-a diminuat de la 62,89 mm la 50,0 mm ( $p < 0,05$ ), iar pentru lotul pacienților cu DZ – de la 54,0 mm la 44,0 mm ( $p > 0,05$ ). Ameliorare semnificativă a funcționalității articulare în lotul cu DZ a fost pe domeniile Sport ( $p < 0,05$ ) și Qol ( $p < 0,01$ ), iar în grupul pacienților fără diabet, îmbunătățirea a fost semnificativă pe toate cele cinci domenii. Asocierea diabetului zaharat de tip 2 și a osteoartrozei genunchiului pare să influențeze negativ rezultatele programului kinetoterapeutic. Astfel, se recomandă aplicarea programelor de reabilitare individualizate și adaptate condițiilor asociate fiecărui pacient.*

**Cuvinte-cheie:** diabet zaharat de tip 2, osteoartroza genunchiului, kinetoterapie

### Summary

**Diabetes mellitus in patients with knee osteoarthritis influences or not the results of kinesiotherapy program?**

*Kinesiotherapy is indicated as a method of non-pharmacological treatment of knee osteoarthritis (OA) by the EULAR and*

OARSI recommendations. At the same time, the association of concomitant diseases such as diabetes (DM) could influence the condition of patients and the results of the kinesiotherapy program. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of kinesiotherapy on joint function and pain intensity in patients with knee osteoarthritis and diabetes mellitus. A prospective control case study was conducted evaluating the efficacy of the kinesiotherapy program in patients with OA and the association of DM. The patients were clinically examined, the level of pain was assessed by VAS scale and joint function was determinate by KOOS score. These parameters were evaluated at the start of the program (T0) and at the end of the program at the 10th day (T1). The analysis was accomplished using the Microsoft Excel and MedCalc programs. In the study were included 10 patients with OA and DM, and the control group – 39 patients with knee OA without DM. At T0 no significant differences between groups were identified. At the T1 moment, we found an improvement in joint functionality in both groups. The mean value of the VAS score group of patients without DM decreased from 62,89 mm to 50,0 mm ( $p < 0,05$ ) and for the group of patients with DM – 54,0 at 44,0 mm ( $p > 0,05$ ). Significant improvement in joint function in the DM group was in Sport ( $p < 0,05$ ) and Qol ( $p < 0,01$ ) domains, and in the non-diabetic group the improvement was significant in all 5 domains. The association of diabetes mellitus and knee osteoarthritis seems to have a negative influence on the results of the kinesiotherapy program, so it is recommended to apply individualized rehabilitation programs adapted to the conditions associated with each patient.

**Keywords:** diabetes mellitus, knee osteoarthritis, kinesiotherapy

## Резюме

**Сахарный диабет у больных с остеоартрозом влияет или нет на результаты кинетотерапевтической программы?**

Кинетотерапия указана как метод немедикаментозного лечения гонартроза согласно рекомендациям EULAR и OARSI. В то же время ассоциация сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, может влиять на состояние пациентов и результаты кинетотерапевтической программы. Целью исследования была оценка эффективности кинетотерапии в отношении функции суставов и интенсивности боли у пациентов с остеоартритом (ОА) и сахарным диабетом 2 типа. Было проведено проспективное исследование с целью оценки эффективности кинетотерапевтической программы у пациентов с ОА в зависимости от ассоциации диабета типа 2 (СД). Было проведено клиническое обследование, интенсивность боли была измерена по шкале ВАШ, и суставная функция на основе показателя KOOS. Эти параметры были оценены в начале программы (T0) и в конце на 10-й день (T1). Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программ Microsoft Excel и MedCalc. В исследование были включены 10 пациентов, страдающие ОА и сахарным диабетом 2 типа, и контрольная группа составила 39 пациентов с ОА без СД. В начале исследования (T0) существенных

различий между группами выявлено не было. По окончании кинетотерапевтической программы мы обнаружили улучшение функциональности суставов в обеих группах. Среднее значение по шкале ВАШ у пациентов без СД уменьшилось с 62,89 мм до 50,0 мм ( $p < 0,05$ ), а для группы пациентов с СД – с 54,0 до 44,0 мм ( $p > 0,05$ ). Значительное улучшения состояния суставов в группе СД было в возможности практиковать спорт ( $p < 0,05$ ) и качество жизни ( $p < 0,01$ ), а в группе без диабета улучшение было значительным во всех пяти областях. Ассоциирование диабета 2 типа и остеоартрита коленного сустава, оказывает негативное влияние на результаты кинетотерапевтической программы, поэтому рекомендуется применять индивидуальные реабилитационные методы, адаптированные к условиям и характеристикам каждого пациента.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, остеоартрит коленного сустава, кинетотерапия

## Introducere

Osteoartroza (OA) și diabetul zaharat de tip 2 (DZ) coexistă adesea la adulții mai în vârstă. Există o susceptibilitate crescută în instalarea OA la pacienții cu diabet, care este susținută și de datele epidemiologice conform cărora prevalența OA la pacienții diabetici (52%) este mai înaltă comparativ cu cei fără DZ (27%) [9]. Asocierea dintre aceste două maladii în mod tradițional este atribuită factorilor comuni de risc, așa ca obezitatea și vârsta. Astfel, pe de o parte, odată cu progresarea în vârstă are loc uzura și degenerarea cartilajului articular [2], dar și scăderea funcției celulelor beta din pancreas [4]. Pe de altă parte, condrocitele mai bătrâne par a sintetiza mai mulți mediatori proinflamatori implicați în degradarea cartilajului, comparativ cu condrocitele tinere [3]. Conform datelor de literatură, modificările metabolismului lipidic și hiperglicemia au impact negativ asupra sănătății cartilajului și osului subcondral, fapt ce contribuie la dezvoltarea și progresarea OA [9].

Un alt aspect important este că la pacienții cu gonartroză asocierea diabetului zaharat presupune un nivel mai înalt de durere, scăderea mai pronunțată a funcției articulare și diminuarea calității vieții. De notat că diabetul zaharat de tip 2 poate fi considerat un factor predictiv în instalarea timpurie a procesului artrozic [12]. Astfel, odată cu îmbătrânirea populației, crește numărul persoanelor diagnosticate atât cu OA, cât și cu DZ și este necesară identificarea unor măsuri de prevenție și de conduită adecvată a cazurilor de boală pentru evitarea progresării și agravării reciproce a acestor comorbidități.

Legăturile emergente dintre OA și DZ identifică importanța activității fizice pentru îmbunătățirea metabolismului și reducerea dizabilității și a durerii la această populație. Ținând cont de faptul că exercițiile

fizice sunt parte componentă a managementului nefarmacologic al OA [7, 14], implicațiile asocierii OA cu DZ și rezultatele kinetoterapiei sunt de asemenea discutate.

Având în vedere cele expuse, scopul cercetării a fost evaluarea impactului kinetoterapiei asupra funcționalității articulare și intensității durerii la pacienții cu gonartroză și diabet zaharat de tip 2.

### Material și metode

A fost realizat un studiu caz control prospectiv pentru identificarea eficacității kinetoterapiei asupra funcționalității articulare la pacienții cu OA genunchiului în funcție de prezența diabetului zaharat de tip 2. A fost inclus în cercetare un lot de 50 de pacienți consecutivi cu gonartroză, care au fost referiți pentru kinetoterapie la Centrul Universitar de Reabilitare, în perioada iulie 2018 – ianuarie 2019.

Osteoartrita genunchiului a fost confirmată în baza criteriilor de diagnostic pentru OA emise de Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology – ACR, Altman R., 1991, revăzut 2000) [1], iar prezența diabetului zaharat a fost determinată din formularul de trimitere 027. Astfel, a fost identificat un lot de 10 pacienți cu OA și diabet zaharat de tip 2, și în lotul de control – 40 de pacienți cu OA genunchiului fără DZ. Un pacient din lotul de control a manifestat sinovită secundară, ce reprezintă o contraindicație pentru efectuarea kinetoterapiei, astfel lotul de control a inclus 39 de bolnavi.

Pacienții au fost evaluați prin examinări generale și speciale în cadrul vizitei primare la medicul-reabilitolog (T0). Cercetările generale au presupus anchetarea, examenul clinic standardizat, examinarea articulațiilor dureroase și tumefiate. Investigațiile speciale au vizat aprecierea severității bolii prin radiografia articulațiilor și goniometria, bilanțul muscular manual, precum și cuantificarea durerii articulare prin scala vizuală analogă (VAS) 100 mm, ce presupune: 0 – absența durerii, 100 – cea mai intensă durere. Funcționalitatea articulară a fost evaluată în baza Scorului funcționalității genunchiului (Knee Osteoarthritis Outcome Score – KOOS) cu cinci subscale: durere, simptome, activități cotidiene (ADL), sport și recreere (sport/rec.) și calitatea vieții (Quality of Life – QoL) în săptămâna precedentă.

Ulterior, pacienții au beneficiat de un program kinetoterapeutic. Programul de reabilitare complex a inclus 10 ședințe individuale de lucru câte 30 de minute, intensitatea și numărul de exerciții au fost selectate individual pentru fiecare pacient în funcție de capacitățile fiziologice și statutul clinic. Întregul program de kinetoterapie a fost unitar și conceput pentru: combaterea durerii, refacerea stabilității pasi-

ve și celei active și a mobilității articulare. Programul de reabilitare a fost axat pe:

1. *Refacerea tonusului muscular al cvadricepsului ca extensor și "zăvorâtor" al genunchiului, realizată prin exerciții izometrice, exerciții cu rezistență progresivă.*

2. *Recuperarea cvadricepsului ca stabilizator în zona de stabilitate critică între 60° și 90° flexiune, prin creșterea forței și rezistenței.*

3. *Tonifierea ischiogambierilor se face la nivelul celor 15°-20° de final de extensie la genunchiul instabil: exerciții izometrice, exerciții cu contrarezistență.*

4. *Antrenarea tensorului fasciei lata și a tricepsului sural.*

Un alt obiectiv a fost refacerea mobilității articulare a genunchiului până la limite funcționale, iar pentru atingerea acestuia au fost aplicate: mobilizări ale rotulei în plan transversal și longitudinal; posturări pentru reducerea flexiunii de genunchi; stând pe un scaun cu piciorul întins pe un alt scaun se aplică greutatea pe genunchi; exerciții autopasive și active cu propria greutate a corpului și cu îngreunări; tehnici specifice de facilitare neuroproprioceptivă.

Procesarea statistică a datelor obținute a fost realizată prin tehnici electronice utilizând programele *Microsoft Excel* și *MedCalc*.

### Rezultate obținute

În cercetare a fost luat un lot de 10 pacienți care sufereau de OA genunchiului și aveau diabet zaharat de tip 2 și lotul de control, constituit dintr-un grup de 39 de pacienți cu OA genunchiului, dar fără alterarea metabolismului glucidic. Conform datelor prezentate în tabelul ce urmează, între loturile de studiu nu există diferențe semnificative statistice.

#### Caracteristica generală a loturilor de studiu

Parametri	Lot 1 OA+DZ	Lot 2 OA	p
Numărul de pacienți	10	39	
Femei	6	29	
Bărbați	4	10	
Vârsta (M±DS), ani	61,8 ±7,16	62,65±9,27	>0,05
Vârsta la debutul OA (M±DS), ani	53,4±4,56	55,13±8,91	>0,05
Numărul de articulații dureroase (M±DS)	1,8±1,48	1,55±0,5	>0,05
Numărul de articulații tumefiate (M±DS)	4,6±4,34	1,05±0,8	>0,05
Intensitatea durerii, VAS (M±DS), mm	54,0±15,17	62,89±17,23	>0,05
VSH (M±DS), mm/h	18,25±9,81	11,62±7,3	>0,05
Indicele masei corporale, IMC (M±DS), kg/m <sup>2</sup>	33,92±2,91	31,99±5,17	>0,05



La momentul inițial de evaluare T0, simptomele clinice ale OA genunchiului în ambele loturi au inclus reducerea funcționalității articulare, redoarea matinală de scurtă durată, cracmentul și durerea articulară, care a fost principalul simptom al bolii. Nivelul durerii conform scalei VAS a variat de la 30 la 70 mm, cu media de  $54,0 \pm 15,17$  mm în lotul pacienților cu diabet, și a fost de la 10 până la 100 mm, cu o valoare medie de  $62,79 \pm 17,23$  mm în lotul martor.

Funcționalitatea articulară a fost apreciată în baza Scorului funcționalității genunchiului KOOS (figura 1).

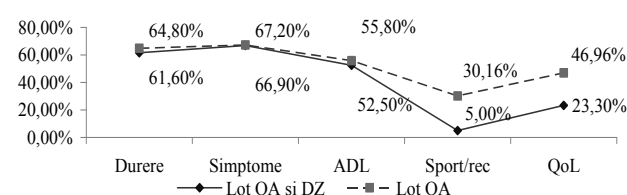


Figura 1. Profilul KOOS pentru loturile de studiu

Cele mai mici scoruri au fost apreciate pe domeniile capacitatea de a efectua efort fizic intens sau de a practica sport, urmate de afectarea calității vieții (QoL) și dificultăți în realizarea activităților cotidiene. Rezultatele obținute au identificat pe domeniul sport ( $p < 0,001$ ) și domeniul calitatea vieții ( $p < 0,05$ ) scoruri semnificativ mai joase la pacienții cu OA și DZ.

După aplicarea tratamentului kinetoterapeutic în cadrul Centrului Universitar de Reabilitare, în ziua a 10-a au fost evaluate nivelul durerii și funcționalitatea articulară în momentul T1.

Programul de reabilitare complex a inclus 10 ședințe individuale de lucru câte 30 de minute, intensitatea și numărul de exerciții au fost selectate individual pentru fiecare pacient în funcție de capacitățile fiziologice și statutul clinic. Întreg programul de kinetoterapie a fost unitar și orientat spre realizarea obiectivelor propuse și scopul vizat de recuperare.

Eficacitatea tratamentului prin prisma parametrilor urmăriți a arătat o evoluție favorabilă în ambele grupuri, mai semnificativă în lotul pacienților fără DZ. Valoarea medie a scorului scalei VAS în lotul pacienților fără diabet s-a diminuat de la 62,89 mm până la 50,0 mm ( $p < 0,05$ ), iar în lotul celor cu diabet – de la 54,0 mm la 44,0 mm ( $p > 0,05$ ). Ameliorarea indicilor de funcționalitate articulară (KOOS – Knee Osteoarthritis Outcome Score) a fost constatată în ambele loturi. În cel cu diabet s-a atestat o diferență semnificativă statistic pe domeniile Sport ( $p < 0,05$ ) și QoL ( $p < 0,01$ ), iar printre pacienții fără diabet, ameliorarea a fost semnificativă pentru toate cele cinci domenii (figura 2).

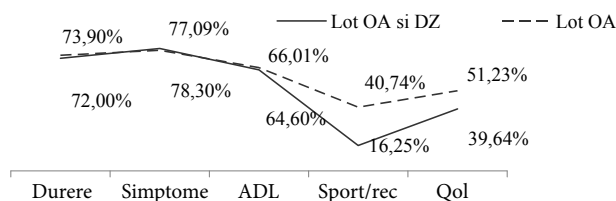


Figura 2. Profilul KOOS la momentul T1

Din figura 2 se observă că pentru ambele loturi, domeniul cu cele mai joase valori rămâne a fi cel al posibilității efectuării sportului și activităților fizice intense, apoi calitatea vieții.

## Discuții

Acest studiu are unele limitări, deoarece nu au fost luate în calcul așa variabile ca durata diabetului zaharat, gradul de control al acestuia, care dintre patologii s-a instalat primordial, precum și terapia medicamentoasă utilizată de către pacienții incluși în cercetare pentru tratamentul atât al diabetului, cât și al OA. Un alt factor de confuzie este numărul pacienților din grupuri, acesta fiind unul aleatoriu, și nu calculat conform reprezentativității eșantionului. Cu toate acestea, datele obținute prin evaluarea a 50 de pacienți consecutivi a evidențiat asocierea frecventă a acestor două patologii, fiecare al 5-lea pacient cu OA suferea și de DZ, ceea ce corespunde cu datele de literatură de specialitate [8].

Dovezile existente demonstrează că persoanele cu DZ sunt mai susceptibile de a dezvolta OA din cauza factorilor de vârstă și obezitate, dar hiperglicemia poate afecta în mod direct OA. În acest context, activitatea fizică constituie singura intervenție capabilă de a acționa asupra unui număr mare de deficiențe metabolice și fizice la adulții atât cu OA, cât și cu DZ. Exercițiile fizice și kinetoterapia sunt indicații de prima linie în reabilitarea pacienților cu OA [5, 11, 14] și constituie pilonul de baza în managementului DZ [10].

Programul de reabilitare aplicat pacienților incluși în cercetare a fost unul integral și unitar, orientat spre combaterea durerii, refacerea stabilității pasive și celei active și a mobilității articulare. După 10 ședințe terapeutice am observat ameliorarea funcționalității articulare și reducerea durerii în ambele loturi, dar cu rezultate semnificativ mai bune în lotul fără DZ. Este important de reținut că volumul optim de efort e necesar să fie adaptat individual, pentru a maximiza beneficiile și siguranța pacienților.

## Concluzie

Asocierea DZ de tip 2 și a osteoartrozei genunchiului poate influența negativ rezultatele pro-

gramului kinetoterapeutic, de aceea se recomandă aplicarea programelor de reabilitare individualizate și adaptate cerințelor fiecărui pacient.

### Bibliografie

1. Altman R. et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the knee. In: *Arthritis Rheum.*, 1991, vol. 34, p. 505-514.
2. Babiuc C. *Reumatologie clinică*. Chișinău, 2010. 392 p.
3. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. In: *Annals of the rheumatic diseases*, 2011, nr. 70(8), pp. 1354-1356.
4. Cnop M., et al. Longevity of human islet  $\alpha$ - and  $\beta$ -cells. In: *Diabetes, Obesity, and Metabolism*, 2001, nr. 13 (Suppl. 1), pp. 39-46.
5. Fernandes L., et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. In: *Ann. Rheum. Dis.*, 2013, nr. 72(7), pp. 1125-1135.
6. Fransen M., et al. Exercise for osteoarthritis of the knee. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015, Issue 1, art. CD004376.
7. McAlindon T. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. In: *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, nr. 22, pp. 363-388.
8. Nieves-Plaza M., et al. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of Hispanics from Puerto Rico. In: *J. Clin. Rheumatol.*, 2013, nr. 19(1), pp. 1-6.
9. Piva S., et al. Links between osteoarthritis and diabetes: implications for management from a physical activity perspective. In: *Clin. Geriatr. Med.*, 2015, nr. 31(1), pp. 67-80.
10. Protocol clinic național *Diabetul zaharat necomplicat*. Chișinău, 2017.
11. Protocol clinic național *Osteoartroza*. Chișinău, 2018.
12. Șalaru V. ș.a. Diabetul zaharat tip 2 și funcționalitatea articulară la pacienții cu gonartroză. In: *Arta Medica* (revistă medicală științifico-practică), 2014, nr. 2(53), pp. 123-126.
13. Vizdoagă A. ș.a. Comorbiditățile la pacienții cu osteoartroza genunchiului influențează sau nu programul kinetoterapeutic. In: *Știința culturii fizice. Revistă teoretico-științifică*, 2018, nr. 30/1, pp. 136-141.
14. Zhang W., et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. In: *Osteoarthr. Cartil.*, 2008, nr. 16, pp. 137-162.

**Ana Vîzdoagă**, asistent universitar,  
IP USMF Nicolae Testemițanu,  
tel.: 069908855,  
e-mail: anatalie.vizdoaga@usmf.md

## TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HIPERPARATIROIDISMULUI PRIMAR

## SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

*Mariana BUJAC,*

IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

### Introducere

Hiperparatiroidismul primar (HPP) este un subiect discutat pe larg actualmente în literatură, se caracterizează prin secreția exagerată de parathormon (PTH) și dispariția fenomenului de feedback dintre producția PTH și nivelul seric al calciului. În 95% cazuri, acestea se datorează adenoamelor.

### Scopul studiului

Acest studiu a fost realizat pentru evaluarea manifestărilor clinice în HPP, a eficienței informaționale a analizei hormonale, a metodelor de diagnostic și de tratament.

### Material și metode

În Clinica 2 *Chirurgie*, pe parcursul anilor 2014-2019, au fost operați 74 de pacienți cu hiperparatiroidism primar. A fost efectuat un studiu retrospectiv asupra bolnavilor internați în secția de chirurgie VAE a IMSP SCR în perioada 2013-2019, diagnosticați cu HPP primar. Pacienții au fost evaluați clinic, paraclinic, imagistic și în funcție de tactica de tratament.

### Rezultate obținute

24 de cazuri au fost cu HPP primar, 5 (21%) bărbați și 19 (79%) femei, cu vârsta în limitele de 50-70 de ani. Manifestările clinice au fost: osteoarticulare (58,8%, n=14), renale (25,2%, n=6), neuropsihice (8,4%, n=2), digestive (8,4%, n=2). Diagnostic pozitiv: dozarea calcemiei de  $12,1 \pm 0,47$  mg//dL, a fosfatemiei – de  $500 \pm 75,05$  mg/dL, iar PTH a avut valoarea medie de  $\pm 1033$  pg/ml. Ecografic, dimensiunea medie a paratiroidelor a constituit 1,0-3,0 cm. Toți pacienții au fost operați, înlăturându-se adenomul. Postoperatoriu s-a confirmat scăderea PTH și normalizarea calciului seric.

### Concluzii

Diagnosticul pozitiv al HPP implică dozarea calciului seric și a PTH. Adenomul este localizat prin USG. Tratamentul chirurgical este singura terapie curativă a HPP, iar mortalitatea postoperatorie a fost nulă.

**Cuvinte-cheie:** hiperparatiroidism, adenom paratiroidian

### Introduction

Primary hyperparathyroidism actually represents a subject discussed in literature, which is characterized by hypersecretion of PTH and disappearance of feedback between the production of PTH and serum calcium level, which is related to adenoma in 95% of cases.

### Objective of the study

This study was performed for the assessment of clinical manifestations in HPP, informational efficiency of hormonal analysis, diagnostic methods and treatment.

### Material and methods

This retrospective study was performed on 24 patients, hospitalized in VAE Surgery department, RCH, during 2013-2016 years, diagnosed with primary HPP.

Patients were evaluated clinically, paraclinically by using medical histories sheet and surgical protocols.

### Results

24 cases with primary HPP were evaluated, 5 (21%) men and 19 (79%) women, with mean age (50-70). Clinical manifestations: osteoarticular (58,8%, n=14), renal (25,2%, n=6), neuropsychological (8,4%, n=2), digestive (8,4%, n=2).

Positive diagnosis: calcium level, mean calcium level was  $12,1 \pm 0,47$  mg/dL, phosphorus  $500 \pm 75,05$  md/dL, while PTH mean was  $\pm 1033$  pg/ml. On echographic, mean size of pathological parathyroid was 1,0-3,0 cm. The surgical approach was performed in 100% cases.

### Conclusions

A positive diagnosis of HPP involves the determination of serum calcium, PTH. Localization of adenoma was performed via USG, choice of treatment – surgical. The post-operative mortality rate was null.

**Keywords:** hyperparathyroidism, parathyroid adenoma

TIROIDECTOMIA SUBTOTALĂ – METODĂ  
DE ELECTIE ÎN TRATAMENTUL CHIRURGICAL  
AL GUȘII TOXICE DIFUZE

SUBTOTAL THYROIDECTOMY – THE METHOD  
OF CHOICE IN SURGICAL TREATMENT  
OF DIFFUSE TOXIC GOITER

*Mariana BUJAC, Vladimir HOTINEANU,*  
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu

**Scopul studiului**

Scopul acestui studiu a fost determinarea eficacității tiroidectomiei subtotale în tratamentul complex al gușii toxice difuze.

**Material și metode**

Pe parcursul anilor 2014-2019, în Clinica 2 Chirurgie a IP USMF Nicolae Testemițanu au fost operați 598 de pacienți cu diverse tireopatii, din care 159 (26,5%) erau cu gușă toxică difuză (GTD), cu vârsta cuprinsă între 16 și 71 de ani (vârsta medie –  $35 \pm 1,2$  ani). Raportul bărbați/femei a constituit 31/128 (1:5).

Preoperatoriu, toți pacienții au fost supuși examenului hormonal (T3, T4, TSH) prin ultrasonografie și scintigrafie. Drept indicații pentru intervenția chirurgicală au servit următoarele criterii: volumul glandei – gradul III, lipsa remisiunii pe fondul tratamentului medicamentos timp de 1 an, rezistența farmacoterapeutică la preparatele antitiroidiene, recidiva hipertiroidiei cu alterarea funcțiilor vitale ale organismului. Criteriile de operabilitate au fost: ameliorarea stării generale, atenuarea trepidației și a tulburărilor neuropsihice, lipsa febrilității, scăderea frecvenței cardiace – 80-90 bătăi/minut, ameliorarea homeostazei hormonale.

**Rezultate obținute**

La toți pacienții s-a efectuat tiroidectomia subtotală, cu retușarea țesuturilor tiroidiene paratraheal bilateral ( $3 \pm 0,9 \text{ cm}^3$ ). În perioada postoperatorie timpurie s-au manifestat următoarele complicații: hematom cervical – 2 (1,25%) cazuri, lezarea n. recurent cu disfonia tranzitorie – 3 (1,8%), hipoparatiroidie – 1 (1,6%) caz, complicații tardive – 6 (3,77%) cazuri de recidivă a GTD. Din 159 de bolnavi operați, 81 (50,9%) au fost investigați în dinamică în decurs de 1-5 ani. Din aceștia, 49 (61,5%) au făcut hipotiroidie medie, iar 32 (39,5%) – hipotiroidie ușoară, ulterior compensate medicamentos.

**Concluzie**

Rezultatele obținute demonstrează că tiroidectomia subtotală este metoda de elecție în tratamentul GTD.

**Cuvinte-cheie:** glandă tiroidă, tiroidectomie, hipertiroidie

**Study objective**

The purpose of this study was to determine the effectiveness of subtotal thyroidectomy in treatment of diffuse toxic goiter.

**Material and method**

During 2014-2019 in Clinic 2 USMF Nicolae Testemițanu were operated 598 patients with thyreopathies, of which 159 (26,5%) with diffuse toxic goiter (DTG). Male/female ratio was 31/128 (1:5), aged between 16 and 71 years ( $35 \pm 1,2$  years).

Preoperatively, all patients underwent examination required hormone (T3, T4, TSH), ultrasonography and scintigraphy. Indications for surgery were used the following criteria: gland volume – grade III, no remission on the background of drug treatment for 1 year, intolerance antithyroid preparations, frequent recurrence of the disease by altering the body's vital functions.

Criteria for the operator where to improve the general condition alleviate tremors and neuropsychiatric disorders, sedation patient, afebrile, decreased heart rate (80-90 beats/min), improved hormonal homeostasis.

**Results**

All patients underwent subtotal thyroidectomy retouching thyroid paratraheal abutments ( $3 \pm 0,9 \text{ cm}^3$ ). In the early postoperative period were noted following complications: wound hematoma – 3 (1,8%) cases, transient dysphonia – 3 (1,8%) cases, hypoparathyroidism – 1 (1,6%) case. Of late complications were recorded – 6 (3,77%) cases of recurrence DTG. On 81 (50,9%) of operated patients were investigated in dynamics during 1-5 years. Of these 32 (39,5%) have made a slight hypothyroidism 49 (61,5%) – average hypothyroidism subsequently cleared medically.

**Conclusion**

The obtained results show that subtotal thyroidectomy is the method of choice in the treatment DGT.

**Keywords:** thyroid, thyroidectomy, hyperthyroidism

ZINAIDA ANESTIADI – FONDATOAREA  
SERVICIULUI ENDOCRINOLOGIC  
DIN REPUBLICA MOLDOVA

01.09.1938 – 27.09.2017



Ilustrul specialist în endocrinologie Zinaida Anestiadi s-a născut la 1 septembrie 1938, dată când se deschid ușile instituțiilor de învățământ din țară, pentru a începe un nou an de studii. Această zi s-a dovedit a fi simbolică, fiindcă i-a deschis calea spre noi cunoștințe, descoperiri și realizări, care mai apoi au constituit bazele endocrinologiei în Republica Moldova.

În 1956 s-a căsătorit cu medicul Vasile Anestiadi, viitorul doctor habilitat în științe medicale, rector, fondator al școlii științifice de patomorfologie din țară. După absolvirea cu mențiune a Institutului de Stat de Medicină, în 1961 tânăra specialistă își începe activitatea clinică în Spitalul Clinic Republican, unde a învățat să fie empatică, tolerantă și binevoitoare indiferent de situație, să asculte interlocutorul și să-și exprime ferm și cu demnitate poziția. Manifestă un interes deosebit pentru o specialitate nouă pentru acele timpuri – *Endocrinologia* – și urmează stagiile de perfecționare continuă la cele mai renumite instituții din fosta URSS: Moscova, Sankt Petersburg, Harkov. În anul 1964, cu susținerea Ministrului Sănătății Nicolae Testemițanu, este deschisă prima secție de endocrinologie, care a fost condusă timp de 14 ani de către profesorul Zinaida Anestiadi.

Deși pe parcursul anilor de activitate clinică obține o experiență vastă, conștientizează că eficiențizarea ulterioară a activității medicale este imposibilă fără suport științific. Activitatea de cercetare este reflectată în teza de doctor în științe medicale susținută în 1969, consacrată patologiei tiroidiene, și în teza de doctor habilitat, susținută în 1981 (la Kiev), cu tema *Rolul factorului de vârstă în prevalarea Diabetului zaharat și influența lui asupra regresului procesului patologic*. Zinaida Anestiadi a fost cea care a implementat în republică tratamentul cu iod radioactiv, indispensabil pentru persoanele cu boala Basedov, cancer tiroidian etc.

Fiind mereu deschisă pentru colaborare și dornică de a-și împărtăși experiența și a dezvolta serviciul endocrinologic în Moldova, în anul 1972 creează Societatea Științifică Republicană a Endocrinologilor, iar în 1977 este fondatorul Catedrei de endocrinologie – una dintre primele catedre de profil din institutele de medicină din fosta URSS. În anul 1985 obține titlul de profesor universitar. În 2009 a

fost fondată Clinica de Endocrinologie din Moldova, condusă de Zinaida Anestiadi.

Exigentă și consecventă în acțiunile sale, Zinaida Anestiadi s-a dedicat activității didactice timp de 40 de ani. În această perioadă a împărtășit discipolilor din cunoștințele sale profunde și din vasta sa experiență, reușind astfel să creeze o școală națională de endocrinologie, din cadrul căreia fac parte medici și savanți talentați, ce ne duc faima peste hotarele țării. A fost un adevărat mentor pentru zeci de generații, cărora le-a îndrumat pașii pe calea slujirii oamenilor. A publicat peste 200 de lucrări științifice și științifico-didactice, inclusiv două manuale, dintre care unul în limba engleză, și a elaborat șapte invenții. Sub conducerea și cu îndrumarea științifică a profesorului universitar Z. Anestiadi au fost susținute peste 30 de teze de doctor în medicină și 6 teze de doctor habilitat în științe medicale.

Responsabilitatea înaltă și implicarea maximă au fost demonstrate în cei 37 de ani de activitate în calitate de specialist principal al Ministerului Sănătății, perioadă în care au fost elaborate primele programe naționale: Programul Național de profilaxie și combatere a diabetului zaharat *MoldDiab* și Programul național de eradicare a maladiilor iododeficitare ale glandei tiroide în Republica Moldova.

Pe parcursul activității sale profesionale, Zinaida Anestiadi a participat la diverse foruri și proiecte științifice naționale și internaționale în România, Rusia, Ungaria, Franța, Germania. A fost promotorul standardelor internaționale în endocrinologie. Totodată, a acordat o importanță deosebită activității sociale în calitate de președinte al Societății Endocrinologilor din Republica Moldova. A fost de asemenea membru al Asociației Internaționale a Endocrinologilor și a Diabetologilor, membru al Academiei din New York, membru al prezidiului Societății Endocrinologilor din Rusia, membru al colegiului de redacție al revistelor științifice de profil. Pentru contribuția substanțială la pregătirea cadrelor științifice și a celor didactice, la organizarea serviciului endocrinologic din țară, i s-a conferit titlul de *Om Emerit al Republicii Moldova*, Cavaler al Ordinului *Gloria Muncii*.

Reputatul profesor Zinaida Anestiadi a fost nu doar un pedagog înzestrat de la Dumnezeu cu cele mai profesionale calități pe care ar trebui să le poseze un lector, dar a știut să fie și o prietenă adevărată atât pentru colegi, cât și pentru studenți. A găsit mereu și pentru fiecare o vorbă bună și un sfat. A știut să consoleze și să susțină pe oricine avea nevoie de suport. A reușit să adune în jurul său oameni frumoși la chip și la suflet, precum a fost și Domnia Sa.

Regretatul endocrinolog Zinaida Anestiadi s-a stins din viață pe data de 27 septembrie 2017, la vârsta de 79 de ani. Să păstrăm recunoștința și memoria pentru acest Om de Valoare în medicina moldavă.

**Colegiul de redacție**

LEONID COBĂLEANSCHI – SAVANT NOTORIU,  
PEDAGOG ISCUSIT ȘI MANAGER TALENTAT  
29.10.1939 – 08.12.1994



În luna octombrie a acestei frumoase toamne, Leonid Cobăleanski, savant și pedagog cu renume, Om Emerit al Republicii Moldova, Laureat al Premiului de Stat, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, rector al Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* în perioada 1986–1994, și-ar fi sărbătorit vârsta jubiliară de 80 de ani.

Leonid Cobăleanski s-a născut la 29 octombrie 1939 în comuna Baraboi, județul Bălți (actualmente raionul Dondușeni), într-o familie de țărani. După absolvirea școlii medii din satul natal, apoi a Colegiului de medicină din Soroca în 1958, timp de cinci ani activează ca asistent medical în satele Moșeni, Hiliuți și Baraboi. Începând cu anul 1963, își continuă studiile la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău.

După absolvirea institutului, în anul 1969 a fost admis în doctorantură la Catedra de fiziopatologie. Peste doi ani susține teza de doctor în științe medicale și își începe cariera didactică la această catedră: din 1971 – ca asistent, din 1972 – lector superior, din 1977 – conferențiar, iar din 1986 – profesor universitar. Concomitent îndeplinește funcția de prodecan, dând dovadă de profesionalism și devotament. În 1985 susține cu succes teza de doctor habilitat în științe medicale, iar peste câțiva ani este ales în funcția de șef al Catedrei de fiziopatologie.

Din 1986 până în 1994 a deținut funcția de rector al Universității de Stat de Medicină *Nicolae Testemițanu*, organizând concomitent și activitatea Catedrei de fiziopatologie. Aceștia au fost cei mai rodnici ani ai profesorului Cobăleanski în domeniile didactic și științific. Datorită minții analitice și perseverenței de invidiat, a reușit să desfășoare o activitate amplă de cercetare privind șocul traumatic, extinzând și aprofundând cercetările științifice ale traumei grave, conform unui program bine elaborat, care este continuat de discipolii săi.

Sub îndrumarea profesorului Leonid Cobăleanski au fost susținute 7 teze de doctor în științe medicale și 3 teze de doctor habilitat. De-a lungul activității a publicat peste 120 de lucrări științifice, inclusiv 2 monografii, un dicționar explicativ în dome-

niu și un compendiu de lucrări practice. Rezultatele cercetărilor științifice ale profesorului Cobăleanski și ale discipolilor săi au fost înalt apreciate în țară și peste hotare. Acestea au permis elucidarea noilor aspecte patogenetice ale afecțiunilor traumatiche și elaborarea noilor metode de tratament al acestora prin oxihiperbarie.

În anul 1989, profesorului și rectorului Leonid Cobăleanski i-a fost decernat Premiul de Stat în domeniul științei și tehnicii pentru realizări remarcabile în studiul șocului traumatic, iar în 1991 i s-a conferit titlul onorific Om Emerit al Republicii Moldova pentru realizările obținute în știință, în instruirea și educarea cadrelor medicale.

Rectorul Leonid Cobăleanski a păstrat și a continuat bunele tradiții ale instituției în toate domeniile de activitate. A fost preocupat atât de procesul de instruire a studenților, cât și de instruirea postuniversitară: în 1992 este introdus rezidențiatul, iar mai apoi masteratul, contribuind astfel la formarea și perfecționarea continuă a cadrelor medicale, didactice și științifice. Totodată, a contribuit substanțial și la consolidarea patrimoniului Universității: a construit un cămin pentru studenți, două pentru doctoranzi, două case de locuit pentru cadrele profesoral-didactice și un bloc de studii modern, unde au fost amplasate mai multe catedre fundamentale. Astăzi, acesta se numește Blocul didactic *Profesorul universitar Leonid Cobăleanski*.

A fost un bun gospodar și un familist exemplar, se mândrea cu copiii săi și a făcut totul ca feciorii Oleg și Eugen să devină medici buni și oameni adevărați. Astăzi, Oleg Cobăleanski este doctor habilitat, profesor universitar la Catedra de psihiatrie, psihologie și narcologie medicală, iar Eugen Cobăleanski este doctor în medicină, conferențiar universitar la Catedra de medicină internă nr. 6 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*.

La 21 septembrie 2015, pe Aleea Personalităților din localitatea de baștină (s. Baraboi), au fost inaugurate busturile profesorului și rectorului Leonid Cobăleanski și al ilustrului chirurg Anton Spănu. Această acțiune vine să înveșnicească memoria acestor Oameni și să amintească noilor generații despre personalitățile care au dus faima localității în întreaga țară și peste hotarele ei.

Profesorul universitar Leonid Cobăleanski s-a stins prematur din viață la 8 decembrie 1994, la vârsta de doar 55 de ani, la apogeul creativității. El va rămâne în memoria posterității ca un savant proeminent, iscusit pedagog, talentat manager și om cumsecade, cu moralitate și modestie ireproșabile.

**Colegiul de redacție**



