

*Revistă medicală
științifico-practică*

Medica

**Revista oficială
a Asociației chirurgilor
"Nicolae Anestiadi"
din Republica Moldova**

Redactor șef:
Vladimir HOTINEANU
Director publicație:
Oleg CONȚU
Redactor coordonator:
Alexandru FERDOHLEB
Secretar de redacție:
Eduard BERNAZ
Redactor versiune on-line:
Igor ȘTEFANEȚ

Fondator:
P.P. „Arta Medica”, înregistrată la
Ministerul Justiției al Republicii Moldova
la 02.12.2002, nr. 123

Adresa redacției:
MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29,
Spitalul Clinic Republican, et. 12

Versiunea electronică:
<http://www.artamedica.md>
e-mail: info@artamedica.md

Redactare:
BERLIZZO GROUP

Relații la telefon:
Redactor șef: 72-92-47
Secretar de redacție: 0-6978-7700
Redactor coordonator: 0-7940-1361
Director publicație: 20-55-22; 0-7943-4240
Tirajul ediției 550 ex.
Revista apare o dată în 3 luni

Tipar executat la „Tipografia Sirius” S.R.L.
MD-2012, Chișinău, str. A. Lăpușeanu, 2
tel./fax (37322) 23-23-52

Index de abonament
“Poșta Moldovei”: 31739

**MATERIALELE
PRIMULUI CONGRES NAȚIONAL
AL SOCIETĂȚII ENDOCRINOLOGILOR**
cu participare internațională

dedicat jubileului de 50 ani
de la fondarea serviciului endocrinologic
din Republica Moldova



**9-11 OCTOMBRIE
2014**

COMITETUL DE ORGANIZARE

Președintele Societății Endocrinologilor din Republica Moldova
– profesor universitar, Zinaida Anestiadi

Vicepreședintele Societății Endocrinologilor din Republica Moldova
– conferențiar universitar, Lorina Vudu

MEMBRII COMITETULUI ȘTIINȚIFIC

Ababii Ion – prof.univ. rector, academician AȘM
Cernețchii Olga – prof.univ., dr.hab.șt.med.
Hotineanu Vladimir– prof. univ., dr.hab. șt.med. membru corespondent AȘM
Rojnoveanu Gheorghe – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Bețiu Mircea – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Bivol Grigore – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Botnaru Victor – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Cojocaru Victor – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Curocichin Ghenadie – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Dumbrava Vlada-Tatiana prof.univ., dr.hab. șt.med.
Friptu Valentin – prof.univ., dr.hab. șt.med.
Gavriliuc Mihail – prof.univ., dr.hab. șt.med.
Grib Liviu – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Groppa Liliana – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Groppa Stanislav – prof.univ., dr.hab. șt.med., academician AȘM
Grosu Aurel – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Gudumac Eva – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Hotineanu Adrian – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Istrati Valeriu – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Lisnic Vitalie – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Matcovschi Sergiu – prof.univ., dr.hab. șt.med.
Mereuță Ion – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Revenco Mircea – prof.univ., dr.hab. șt.med.
Revenco Neli – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Revenco Valeriu – prof.univ., dr.hab. șt.med.
Țăbîrnă Gheorghe – prof.univ., dr.hab. șt.med., Academician AȘM
Țăbîrnă Ion – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Tănase Adrian – prof. univ., dr.hab. șt.med.
Vatamanu Eleonora – prof.univ., dr.hab. șt.med.
Zapuhliș Grigore – prof. univ., dr.hab. șt.med.

INVITAȚI DE ONOARE

Mogoș Voichița - prof. univ., dr.,
Președintele Societății Române de Endocrinologie
Pozzilli Paolo – prof., dr., Italia
Tuccinardi Dario – ass.prof., dr., Roma Italia
Crenier Laurent – prof., dr., Belgia
Găleşanu Corina – prof. univ., dr., Iași, România
Georgescu Carmen – prof. univ., dr., Cluj Napoca, România
Graur Mariana – prof. univ., dr., Iași, România
Hâncu Nicolae – prof. univ., dr., Cluj Napoca, România
Vulpoi Carmen – prof. univ., dr., Iași, România
Ghervan Cristina – conf. univ., dr., Cluj Napoca, România
Oleinic Valeriu – conf.univ, dr., Kiev, Ucraina
Preda Cristina – conf. dr., Iași, România
Roman Gabriela – conf. univ., dr., Cluj Napoca, România
Sacalo Elena – conf. univ., dr., manager studii clinice NovoNordisk Kiev, Ucraina
Socolova Liubovi – conf. univ., dr., Kiev, Ucraina
Florea Bogdan– dr., Cluj Napoca, România
Silaghi Cristina-Alina – dr., Cluj Napoca, România

CUPRINS

CHIRURGIE

Cușnir Valeriu, Andronic Serghei, Cușnir Vitalie EFICACITATEA ADMINISTRĂRII DE ANTI-VEGF (BEVACIZUMAB) LA PACIENȚII CU DEGENERESCENTĂ MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ FORMA EXUDATIVĂ.....	5
S.Andronic, V.Rudic, V. Cusnir EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU SOLUȚIE BIOR 0,5% ÎN DEGENERESCENTA MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ.....	9
Balan Sergiu, Ghidirim Gheorghe, Revencu Sergiu, Conțu Ghenadie, Rojnoveanu Gheorghe, Conțu Oleg, Revencu Dan CHIRURGIA METABOLICĂ-O NOUĂ ERĂ ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT TIP 2?!	10
Eugen Bendelic, Zinaida Anestiadi, Vitalie Cușnir UNELE ASPECTE ETIOPATOGENETICE ALE EDEMULUI MACULAR DIABETIC, OCLUZIEI DE VENĂ A RETINEI ȘI EFICIENȚA TRATAMENTULUI (reviu de literatură).....	11
Stasiuc Maxim, Bujac Mariana, Hotineanu Vladimir TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HIPERPARATIROIDISMULUI PRIMAR	12
Cușnir Vitalie ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL RETINOPATIEI DIABETICE (REVIU DE LITERATURĂ).....	15
Danilov Lucian, Ghinda Serghei, Ababii Ion, Revenco Ninel, Chiroșca Valentina CARACTERISTICA REACTIVITĂȚII IMUNE LA BOLNAVII CU DIVERSE FORME DE amigdalită CRONICĂ ASOCIATĂ CU PATOLOGIE REUMATICĂ	19
Danilov Lucian, Ghinda Serghei, Ababii Ion, Revenco Ninel, Privalova Elena CARACTERISTICA REZISTENȚEI PREIMUNE LA BOLNAVII CU AMIGDALITĂ CRONICĂ ASOCIATĂ CU PATOLOGIA REUMATICĂ	24
Diacova Svetlana, Ababii Ion PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI OTITEI MEDII EXUDATIVE LA COPIII CU PATOLOGIA SOMATICĂ	28
Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Anatol Cazac, Vitalii Grecu INSULINOMUL PANCREATIC –PROBLEMĂ ACTUALĂ A CHIRURGIEI ENDOCRINE	31

ENDOCRINOLOGIE

Zinaida Alexa, Inga Cebotari, Ion Coșciug, Vasile Anestiadi DISFUNȚIA COGNITIVĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT – CALEA SPRE DEMENTĂ	36
Zinaida Anestiadi, Nadejda Stratan, Zinaida Alexa HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ DETERMINATĂ DE TIREOTOXICOZĂ	39
Zinaida Alexa, Condru Valentina, Loghin Alexeev, Dumitru Harea MANAGEMENTUL HIPERPARATIROIDIEI PRIMARE	43
Zinaida Alexa, Iulia Patlaciuc, Zinaida Anestiadi DIABETUL ZAHARAT ȘI SARCINA	47
Bacinschi Nicolae, Bacinschi Aurelia, Prisacari Maria, Bacinschi-Gheorghîța Stela MEDICAMENTELE IMPLICATE ÎN DISFUNȚIILE GLANDEI TIROIDE	50
Bacinschi Nicolae, Bacinschi Aurelia MECANISMELE AFECȚIUNILOR TIROIDIENE PRODUSE DE MEDICAMENTE	53
Bacinschi Nicolae, Bacinschi Aurelia, Bacinschi-Gheorghîța Stela PATOLOGIA TIROIDIANĂ INDUSĂ DE AMIODARONĂ	57
Baranov Olga DEPISTAREA DIABETULUI ZAHARAT ȘI PREDIABETULUI ÎN CADRUL CMF – 3 IMSP AMT BOTANICA MUN. CHIȘINĂU, ANUL 2013	59
Bezer Galina TABLOUL CLINIC, DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL HIPOTIROIDIEI PRIMARE (Revista literaturii)	62
Elena Bivol, Virginia Șelaru, Abras Marcel RISUL CARDIOVASCULAR: DIABET ZAHARAT TIP 2 vs . ACCIDENTE CARDIO-/CEREBROVASCULARE ÎN ANTECEDENTE	65
Elena Bivol, Liviu Grib PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF HYPERGLYCEMIA IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS	68
Elena Bivol, Liviu Grib GLUCOZA MATINALĂ: FACTOR DE RISC ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT	73
Andrian Chiriac, Zinaida Anestiadi, Zinaida Moraru OPTIMIZAREA INSULINOTERAPIEI COPIILOR ȘI ADOLESCENȚILOR CU DIABET ZAHARAT DE TIP 1	76
Covașev Serghei, Chiriac Andrian, Perciuleac Ludmila A CASE OF MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG	79
Gonța Veronica, Mornealo Elena, Dumitru Harea, Maxim Igor, Anestiadi Zinaida IMPORTANȚA DIAGNOSTICULUI CITOLOGIC PREOPERATOR ÎN PATOLOGIA NODULARĂ A GLANDEI TIROIDE	81

Elena Mornealo, Aureliu Batrinac, Constantin Cozma SINDROMUL SUFERINȚEI EUTIROIDE DUPĂ BYPASS CORONARIAN LA UN PACIENT CU TIREOTOXICOZA	84
Galina Palii, Sergiu Oglindă, Natalia Calistru, Ludmila Vangheli, Ghenadie Mordvinov CARCINOMUL MEDULAR TIROIDIAN – PRIMA MANIFESTARE A SINDROMULUI DE NEOPLAZIE ENDOCRINĂ MULTIPLĂ /MEN 2 A/- CAZ CLINIC	86
Carolina Parpauț, Lorina Vudu EVALUAREA EFICACITĂȚII PREPARATULUI COCARNIT ÎN TRATAMENTUL POLINEUROPATIEI DISTALE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2	89
Natalia Porcereanu FUNCȚIA EXOCRINA A PANCREASULUI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT	92
Tamara Tudose STAREA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI HIPOTALAMO-HIPOFIZOGONODAL LA PACIENTELE CU POLICHISTOZĂ OVARIANĂ	96
Ana Țirtoșu, Dumitru Harea, Zinaida Alexa, Zinaida Anestiadi SINDROMUL BOLII EUTIROIDIENE – ÎNTRE TEORIE ȘI PRACTICĂ	98
Vudu Lorina CONȚINUTUL AMINOACIZILOR MEDIATORI ȘI CETOGENI LA PACIENȚII CU TIROIDITA AUTOIMUNĂ	102
Zota Larisa, Anestiadi Zinaida CARACTERISTICI CLINICE, HORMONAL-METABOLICE ȘI HEMOSTATICE ALE PACIENȚILOR NORMOPONDERALI CU DIABET ZAHARAT TIP 2 PRIMAR DEPISTAT	104
MEDICINĂ INTERNĂ	
Butorov Serghei, Calancea Valentin, Talmaci Cornelia, Barba Doina, Podoroghin Marina, Andronati Vladimir PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC	108
Cebanu Mariana LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI DIABETUL ZAHARAT – REVISTA LITERATURII	111
Lilia David, Aurel Grosu, Veronica Țurcanu, Olimpia Gherman TOLERANȚA ALTERATĂ LA GLUCOZĂ SE ASOCIAZĂ CU UN PROGNOSTIC NEFAVORABIL LA BOLNAVII CU INFARCT MIOCARDIC ACUT	113
Constantin Iavorschi, Bolotnicova Valentina, Moscovciuc Ana, Tudor Elena DIABETUL ZAHARAT ȘI BOLILE TIROIDIENE - PROBLEMĂ DE REZONANȚĂ A MEDICINII RESPIRATORII (REVISTA LITERATURII)	114
Valeriu Revenco, Liviu Grib, Alexandra Grăjdieru, Romeo Grăjdieru, Viorica Ochișor, Georgeta Mihalache HIPERLEPTINEMIA ȘI LEPTINOREZISTENȚA LA PACIENȚII HIPERTENSIVI ÎN CONTEXTUL SINDROMULUI METABOLIC	117
Sadovici Victoria, Cebanu Mariana, Șalaru Virginia, Mazur-Nicorici Lucia, Mazur Minodora PATOLOGIA TIROIDIANA AUTOIMUNA LA PACIENȚII CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC. REVISTA LITERATURII	120
Șalaru Virginia, Mazur-Nicorici Lucia, Sadovici Victoria, Rotaru Tatiana, Cebanu Mariana, Mazur Minodora DIABETUL ZAHARAT TIP 2 ȘI FUNCȚIONALITATEA ARTICULARĂ LA PACIENȚII CU GONARTROZĂ	123
Nadejda Sapojnic, Caraus Alexandru, Liuba Popescu ENDOTELIUL- O INTEGRALĂ CU MAI MULTE FUNCȚII	126
Țîbîrnă Ion, Feghiu Maria, Butorov Valentina, Bugai Rodica, Margine Ludmila, Gorobeț Elizaveta, Surguci Aurelia PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE ASOCIATE CU DIABET ZAHARAT TIP II	128
ONCOLOGIE	
Chiaburu Simona MALADIILE ENDOCRINE LA BOLNAVELE CU CANCER MAMAR ȘI CORECȚIA LOR LA ETAPELE DE REABILITARE INTEGRALĂ	130
Cotruță Alexandru, Mereuta Ion, Chiaburu Simona, Cudina Elena, Pihut Petru CANCER AL GLANDEI MAMARE ÎN MENOPAUA ASOCIAT CU PATOLOGII CONCOMITENTE : DEREGLĂRI ENDOCRINE	132
Dolganiuc Nicolae DEREGLĂRILE ENDOCRINE ȘI METABOLICE LA BOLNAVII CU CHISTURI OSOASE	134
Mereuta Ion, Cotruță Alexandru, Chiaburu Simona DEREGLĂRILE ENDOCRINE LA BOLNAVELE CU CANCER GLANDEI MAMARE ÎN MENOPAUZĂ	135
Roșculeț Vadim DEREGLĂRILE HORMONALE LA MINORELE CU TUMORI ALE GLANDELOR MAMARE	138
Șveț Veronica, Monastârscăea Anastasia PARANEOPLAZII ENDOCRINE: ACTUALITĂȚILE CLINICO- DIAGNOSTICE	139
PEDIATRIE	
Ninel Revenco, Dolapciu Elena OBEZITATEA LA COPII: ELEMENTE DE ETIOPATOGENIE	142
STOMATOLOGIE	
Bocancea Ecaterina DIABETUL ZAHARAT ȘI AFECȚIUNILE PARODONTALE: SEMNE DE O RELAȚIE BIDIRECȚIONALĂ	146

CHIRURGIE

EFICACITATEA ADMINISTRĂRII DE ANTI-VEGF (BEVACIZUMAB) LA PACIENȚII CU DEGENERESCENTĂ MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ FORMA EXUDATIVĂ

Cușnir Valeriu¹, Andronic Serghei¹, Cușnir Vitalie¹

1 - Catedra oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

Summary:

The efficacy of the treatment with anti-VEGF (Bevacizumab) in wet form of age related macular degeneration.

Age related macular degeneration is an increasing problem in ophthalmology. Current treatment options can delay progression and continue researches can discover new ways to halt and reverse the degenerative processes of the retina. The study was made on the examination results of two groups of patients: the first basic group 37 patients (39 eyes), that followed an intravitreal treatment with Avastin (Becavacizumab) and the control group 20 patients (20 eyes), that followed the usual treatment. The visual functions of the patients from the first basic group were improved after the first intravitreal injection, visual acuity was increased in 92% cases, the reduction of scotoma's surface with 62% and macula's thickness in 92 % in comparison with the control group.

Key words: AMD, Bevacizumab, retina, macula.

Rezumat:

Una din problemele de bază de diagnostic și tratament în oftalmologie rămâne a fi degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) forma exudativă. Aplicarea metodelor moderne de tratament pot încetini progresul patologiei, iar cercetările continue pot descoperi noi modalități de stopare și reversie a proceselor degenerative a retinei. Studiul a fost efectuat în baza rezultatelor examinării a două loturi de pacienți, lotul de bază 37 pacienți (39 ochi), ce au urmat tratament intravitrian cu Bevacizumab (Avastin) și lotul martor 20 pacienți (20 ochi), ce au urmat tratament tradițional. La pacienții din lotul de bază funcțiile vizuale s-au îmbunătățit după prima injecție intravitriană, majorarea acuității vizuale s-a stabilit în 92% cazuri, micșorarea suprafeței scotomei în 62% și grosimii maculei în 92% cazuri în comparație cu lotul de control unde nu s-au urmărit modificări.

Actualitatea temei:

Degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) este una din principalele cauze a pierderii vederii centrale (cecitate legată de vedere mai mică de 0,05) la populația peste 60 ani, în țările dezvoltate (SUA, Australia, Franța, Germania) cât și cele în curs de dezvoltare (țările Asiatice) [5,7,8,9,10,11,13].

Conform datelor OMS frecvența degenerescentei maculare legate de vârstă (DMLV) constituie aproximativ 164 mln. din care în Europa 13 mln. și SUA 9,1 mln. În țările dezvoltate DMLV constituie mai mult de 20% în rândurile populației cu vârsta peste 60 ani [6,10]. La populația cu vârsta cuprinsă între 65-74 ani se depistează modificări maculare legate de vârstă în 10%, la populația mai în vârstă de 74 ani modificările maculare constituie 25% (Bressler, 2004)[6]. În SUA din aproximativ 8 milioane de persoane cu modificări maculare la 1,75 mln. sa depistat deja stadiul tardiv a bolii care se manifestă printr-o diminuare considerabilă a funcțiilor vizuale (Bressler, 2004; Friedman, 2004) [6,10]. Una din problemele de bază de diagnostic și tratament în oftalmologie rămâne a fi degenerescenta maculară legată de vârstă (DMLV) forma exudativă. Aproximativ în 10-20% forma atrofică progresează

și ca urmare evoluează în forma exudativă ce se caracterizează prin dezvoltarea membranei neovasculare coroidiene (Tiel-sch, 1995; Bird, 1995) [3]. Ca rezultat apare edemul macular, decolare de epiteliu pigmentar a retinei și/sau neuroepiteliu, ca rezultat a anomaliilor coriocapilarelor, modificări de vârstă a membranei Bruch, creșterea concentrației lipidelor, dereglarea funcției de „pompă” a celulelor EPR [3,4,7,9]. Ca urmare se formează neovase, care inițial se dezvoltă sub epiteliul pigmentar a retinei apoi penetrează și decolează epiteliul pigmentar a retinei și neuroepiteliul [2,3,4,7,9]. Actualmente cel mai efektiv și patogenetic direcționat tratament în degenerescenta maculară legată de vârstă forma exudativă este aplicarea de inhibitori anti-VEGF [1,2,12,14]. Efectul de bază a inhibitorilor angiogenezei este îndreptat asupra legării și inhibiției factorului endotelial de creștere vascular biologic activ (VEGF), ce acționează nemijlocit asupra cauzei dezvoltării neovaselor, are proprietatea nu numai de stopare a dezvoltării neovaselor, dar și preîntâmpinarea dezvoltării lor [15]. Pentru a stopa dezvoltarea membranei neovasculare coroidiene și a edemului macular au fost elaborate preparate ce inhibă factorul endotelial de creș-

tere vascular. Unul din aceste preparate aplicat în tratamentul DMLV forma exudativă este Bevacizumab (Avastin) [1,12,14].

Scopul lucrării:

Monitorizarea în dinamică și aprecierea eficacității aplicării tratamentului intravitriean cu inhibitorii anti-VEGF Bevacizumab (Avastin) în degenerescenta maculară legată de vîrstă forma exudativă.

Material și metodă

În lotul martor au fost incluși 37 pacienți (39 ochi) cu DMLV forma exudativă la care am aplicat tratamentul cu preparatul Anti-VEGF Bevacizumab (Avastin) intravitriean. Vârsta pacienților incluși în lotul martor a variat de la 50 până la 81 ani, cu o medie de vîrstă de 65 ± 2 ani (Tab.1). Unul din criteriile de bază de formare a lotului martor de studiu a fost includerea într-un singur lot a ochilor cu DMLV forma exsudativă ce prezentau după diagnosticul primar semne de neovascularizare. Din 74 ochi, 39 ochi au fost cu forma exsudativă, ceea ce a constituit 54,93%, iar 32 ochi cu forma atrofică, ceea ce a constituit 45,07%. Pacienți cu vîrsta până la 44 ani n-au fost incluși în acest studiu. Au fost 8 pacienți cu vîrsta cuprinsă între 45-64 ani (5 bărbați și 3 femei); cu vîrsta cuprinsă între 65-74 ani au fost incluși 18 pacienți (11 bărbați și 7 femei); cu vîrsta cuprinsă între 75-84 ani au fost incluși 11 pacienți (1 bărbat și 10 femei); cu vîrsta mai mare de 85 ani n-a fost inclus nici un pacient (Tab.1). În lotul de control au fost incluși 20 pacienți cu DMLV ce constituiau 20 ochi cu forma exudativă la un ochi. Vârsta pacienților incluși în lotul de control a variat de la 5 până la 81 ani, cu o medie de vîrstă de 65 ± 2 ani. La pacienții din lotul de control s-a efectuat tratament parabolbar tradițional cu angioprotectoare (Sol.Aetamsilat 0,5ml; Sol.Emoxipină 1% 0,5 ml).

Tabelul 1.

Repartizarea pacienților din lotul martor după vîrstă și sex.

	Bărbați	Femei	Total
Tineri <44	-	-	-
Maturi 45 – 64	5	3	8
Bătrîn tînăr 65 – 74	11	7	18
Bătrîn matur 75 – 84	1	10	11
Bătrîn bătrîn >85	-	-	-
Total	17 (45,95%)	20 (54,05%)	37 (100%)

S-a efectuat tratamentul medicamentos miniminvasiv de injectare intravitrieană cu Bevacizumab. În timpul injecției intravitriene și în perioada postoperatorie nu s-au determinat complicații. Eficacitatea tratamentului aplicat a fost monitorizată în urma investigațiilor repetate prin aplicarea următoarelor metode de diagnostic:

- Verificarea AV la a 10-a zi, a 14-a zi și la o lună după tratament.
- Diagnosticul perimetriei computerizate (10^0) la o lună după tratament.
- Verificarea TCO la o lună după tratament.

Rezultatele studiului:

Primele verificări ale AV le-am efectuat la ziua a 10-a. Datele obținute au fost comparate cu pacienții cu DMLV forma exsudativă din lotul martor (Tab.2). Prin urmare, au fost comparați 39 versus 20 ochi (lot Bevacizumab/lot de control) cu DMLV forma exsudativă. Diferența între loturi (forma ex-

sudativă) a fost statistic semnificativă ($p=0,039$).

Tabelul 2.

Valorile AV la ziua a 10-a de tratament în lotul cu Bevacizumab și lotul de Control cu DMLV forma exsudativă

Majorarea AV (a 10-a zi)	Lotul martor, nr.ochi (tratați cu Bevacizumab) (%)	Lotul de control, nr.ochi (tratament tradițional) (%)
0,4-0,5	-	-
0,2-0,3	5 (12,82%)	-
0,09-0,1	7 (17,94%)	1 (5,0%)
0,06-0,08	8 (20,51%)	1 (5,0%)
0,03-0,05	14 (35,89%)	2 (10,0%)
fără modificări	5 (12,82%)	16 (80,0%)
Total ochi forma exsudativă	39 (100%)	20 (100)

Formele exsudative de DMLV au reacționat instantaneu la medicația anti-VEGF, astfel încât la a 10-a zi de la debutul tratamentului doar 12,82% ochi ($n=5$) nu au prezentat nici o dinamică în ceea ce privește AV. Mai mult, peste 10% ochi au prezentat o îmbunătățire de 0,2-0,3. Cea mai reprezentativă grupă, din punct de vedere numeric, a fost grupa cu valorile cuprinse între 0,03-0,05, numărând puțin peste 36% ($n=14$).

Tabelul 3.

Valorile AV la o lună după debutul tratamentului în lotul cu Bevacizumab și lotul de Control cu DMLV forma exsudativă

Majorarea acuității vizuale (o lună)	Lotul martor, nr.ochi (%) (Anti VEGF)	Lotul de control, nr.ochi (%) (tratament tradițional)
0,4-0,5	-	-
0,2-0,3	12 (30,77%)	-
0,09-0,1	8 (20,51%)	1 (5,0%)
0,06-0,08	14 (35,89%)	2 (10,0%)
0,03-0,05	2 (5,13%)	3 (15,0%)
fără modificări	3 (7,69%)	14 (70,0%)
Total ochi	39 (100%)	20 (100%)

A treia verificare a AV a avut loc la 3 luni de la debutul

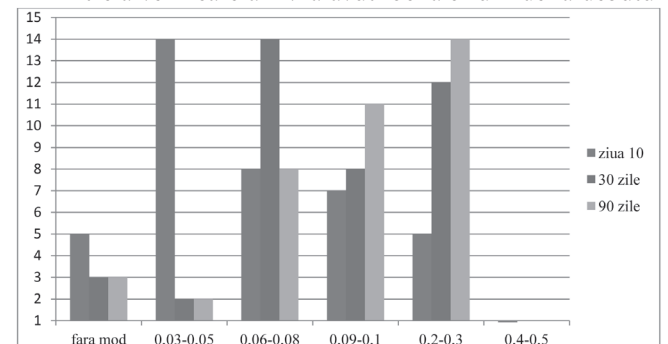


Fig. 1. Evoluția AV după 10, 30 și 90 zile în lotul cu Bevacizumab (DMLV forma exsudativă).

La examenul CVC, scotoma centrală a fost depistată la 100% ochi cu DMLV forma exsudativă. La determinarea CVC s-au luat în considerație erorile pacientului în timpul examinării. Dacă numărul de erori depășea limita minimă admisibilă, investigația se repeta. În scopul aprecierii eficacității tratamentului, perimetria computerizată a fost repetată la o lună (Fig.2). Ca urmare s-a monitorizat o diminuare a scotomei centrale în lotul martor la 23 ochi ceea ce constituie 62,16% comparativ cu lotul de control unde am observat o diminuare scotomei centrale doar în 5% cazuri.

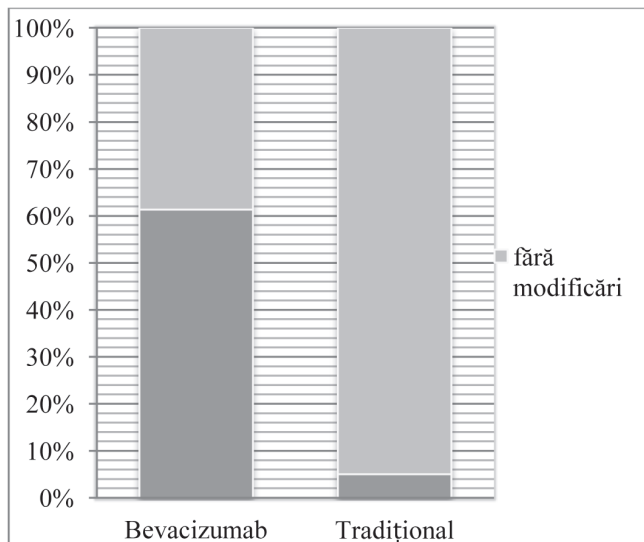


Fig. 2. Representarea grafică a cotei părți de cazuri cu micșorarea scotomei centrale după o lună de la debutul tratamentului cu Bevacizumab în lotul II și a DMLV forma exsudativă din lotul martor.

Din 39 ochi (100%) cu DMLV forma exsudativă, la 25 ochi (64,1%) am determinat o sensibilitate a retinei sub valoarea de 7 dB ($M \pm m = 6,3 \pm 0,58$), până la tratament, ceea ce poate fi considerat o sensibilitate sub limitele normei admisibile. După tratament sensibilitatea retinei s-a majorat în medie cu $4,5 \pm 0,92$ dB și, astfel valoarea medie a sensibilității devenind $10,8 \pm 1,1$ dB (Fig. 3).

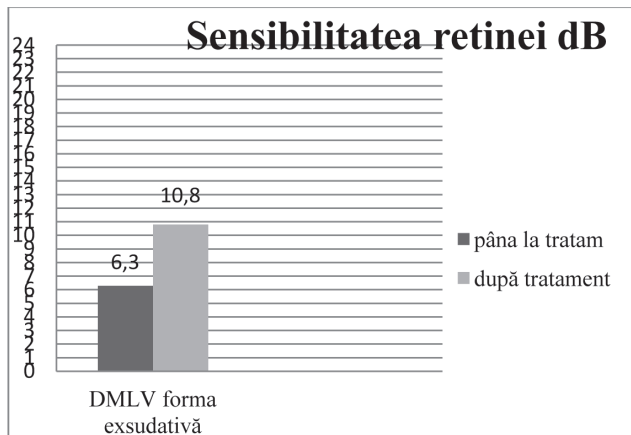


Fig. 3. Dinamica modificării sensibilității retinei în lotul cu Bevacizumab. TCO

Tomografia în coerență optică ne-a permis să evaluăm starea reală a retinei la ochii cu DMLV de până și după tratamentul cu Bevacizumab intravitriean. Datorită examinării repetate în dinamică a tomografiei în coerență optică am efectuat măsurările retinei cu până la 50 scanuri cu precizia dimensiunii de până la un micron. Valorile obținute în lotul I le-am comparat cu valorile de până la tratament și cu cele din lotul martor.

La examenul TCO am examinat:

- Profilul foveolar
- Grosimea retinei în regiunea foveolară
- Dimensiunile decolării de EPR și neuroepiteliu.
- Prezența membranelor neovasculare (clasice, oculte)

La 100% ochi din lotul I, profilul foveolar (foveea centralis) nu s-a determinat în forma anatomică corectă. La efectuarea măsurărilor foveei centrale am obținut o grosime a retinei ce

depășea cu mult grosimea normală de 170-180 micrometri. Până la aplicarea tratamentului anti-VEGF, grosimea retinei la ochii din lotul martor (II) cu DMLV forma exsudativă varia între 510 și 560 micrometri cu o medie de $544 \pm 18,2$. Grosimea retinei la ochii cu DMLV forma atrofică, din lotul II, a variat între 510 și 561 cu o medie de $539 \pm 22,1$. În lotul de control grosimea retinei a variat între 502 și 550 cu o medie de $538 \pm 20,4$ micrometri (Fig. 4).

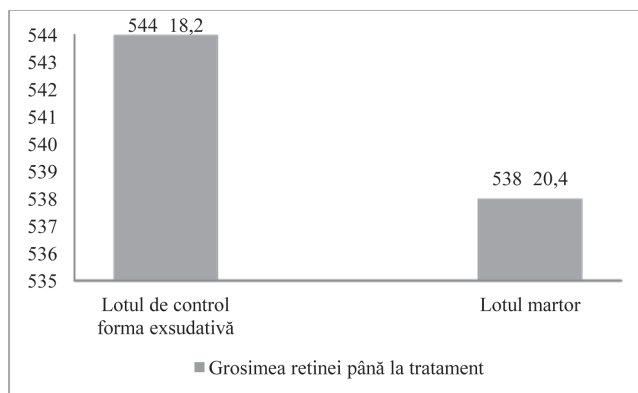


Fig. 4. Representarea grafică a valorii medii a grosimii retinene în loturile martor și de control

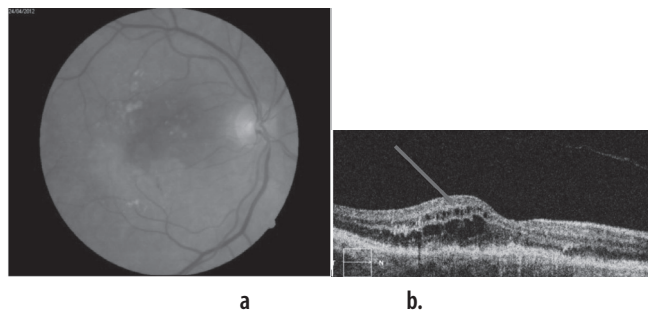
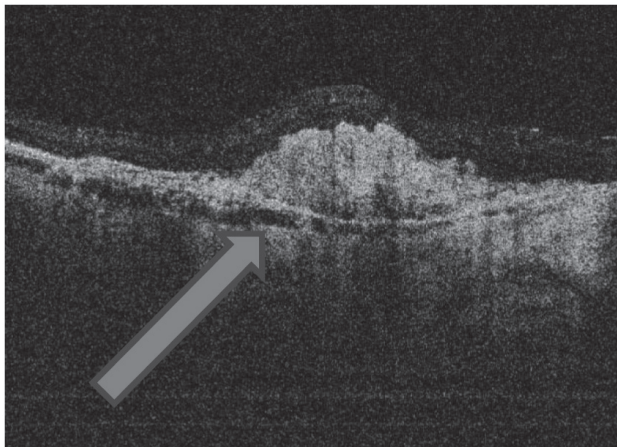


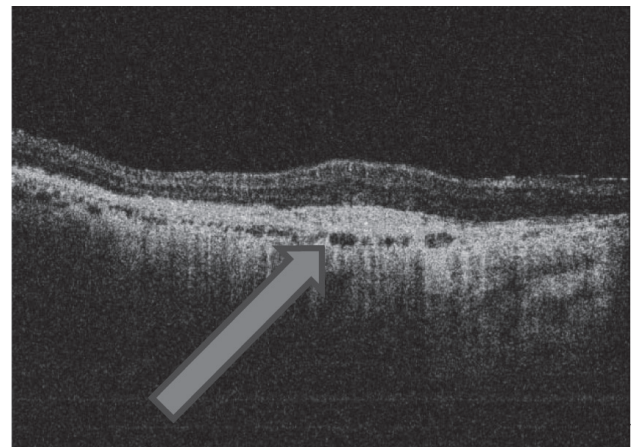
Fig. 5. a, b. DMLV forma exsudativă până la tratament. Se observă edem în regiunea maculară cu plasare juxtafoveolară temporală. Imagine oftalmoscopică (a). Cu săgeata este indicat edemul macular cistoid. Se observă includerea microchisturilor în retina neurosenzorială. Imagine TCO (b).

Am efectuat măsurarea grosimii zonei centrale a retinei după repetarea fiecărei injecții intravitriene cu Bevacizumab. Din 39 ochi cu forma exsudativă (100%) la 3 ochi (7,69%) grosimea retinei a rămas nemodificată chiar și după 3 injecții intravitriene, valorile fiind cuprinse între 310-350 micrometri cu o medie de $339 \pm 25,5$. La 36 ochi (92,31%) grosimea retinei a diminuat după fiecare din cele trei injecții cu Bevacizumab. Astfel, după prima injecție grosimea retinei a diminuat în mediu cu 90 ± 10 micrometri, după a doua injecție cu $160 \pm 12,1$ micrometri, iar după injecția a treia cu $302 \pm 19,4$ micrometri. Astfel grosimea medie a retinei după a treia injecție intravitrieană cu Bevacizumab a ajuns la valoarea medie de $242 \pm 33,3$ micrometri. La compararea datelor AV la o lună și la 3 luni cu grosimea retiniană la aceleași intervale de timp, am obținut o relație statistic semnificativă între acești 2 indici la formele exsudative de DMLV la luna a treia ($p=0,041$).

Pe lângă cuantificarea grosimii retinale, am monitorizat evoluția dimensiunilor membranelor neo-vasculare. Am observat micșorarea în grosime a membranelor neo-vasculare și diminuarea edemului cistoid cu 130 ± 12 micrometri (Fig. 6.a,b). În lotul de control membranele neo-vasculare s-au micșorat în mediu cu 34 ± 11 micrometri.



a,



b.

Fig. 6. (a,b). Imagine preluată până la tratament. Se vede prezența de membrană neo-vasculară, cu decolare de neuroepitelium (a). Imagine după tratament – micșorarea în dimensiuni a membranei neo-vasculare cu aplanarea de neuroepitelium și diminuarea edemului cistoid.

Concluzii:

1. Bevacizumab (Avastin) reprezintă un inhibitor anti-VEGF ce duce la inhibiția factorului endotelial de creștere vascular, inhibă efectiv proliferarea celulelor endoteliale, neovascularizația retinei, duce la diminuarea edemului macular și micșorarea membranei neovasculare coroidiene.
2. Aplicarea tratamentului intravitriean cu Bevacizumab (Avastin) reprezintă o metodă modernă și patogenetic efectivă în terapia degenerescenței maculare legate de vârstă forma exudativă.
3. La pacienții cu degenerescență maculară legată de vârstă forma exudativă supuși tratamentului intravitriean cu Avastin (Becavizumab) s-a monitorizat o majorare a acuității vizuale cu 1-3 rânduri s-a micșorat suprafața scotomei centrale în 62% cazuri și diminuarea grosimei maculei în 92,31% cazuri în comparație cu lotul martor unde nu s-au urmărit stfel de modificări .

Bibliografie

1. Avery R. L., Pieramici D. J., Rabena M. D. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. — 2006. — Vol. 113. — P.363–372.
2. Afshari FT et al. Integrin activation or alpha 9 expression allows retinal pigmented epithelial cell adhesion on Bruch's membrane in wet age-related macular degeneration. *Brain*. Feb;133(Pt 2):448-64, 2010.
3. Bird A.C., Bressler N.M. et al. An international classification and grading system for age-related macular degeneration and age related maculopathy. The International ARM Epidemiological Study Group // *Ophthalmology*. - 1995. Vol.39, p.367-374.
4. Bird A.C. Bruch's membrane change with age // *Br.J.Ophthalmology.*, 1992. Vol.76, p.166-168.
5. Blinder K.J.,Bradley S.,Bressler N.M., et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without vertoporphin therapy for choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration: TAP and VIP report number 1 // *Am.J.Ophthalmol*, 2003, Vol.136, p.407-418.
6. Bressler N.M., Bressler S.B., Childs A.L. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesion of age-related macular degeneration // *Ophthalmology*. — 2004 Vol.111. — p.1993-2006.
7. Cai J.,Nelson K.C., Wu M., Sternberg P.Jr., Jones D.P. Age-related macular degeneration, 2000, Vol.19, №.2, p.205-221.
8. Congdon N., O'Colmain B., Klaver C. C. et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States // *Ophthalmology*. — 2004. — Vol. 122. — P. 477–4
9. Holz F., Pauleikhoff D., Spaide R.F., Bird A.C. Age-related macular degeneration. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2004, 238 p.
10. Friedman D. S., O'Colmain B. J., Munoz B. et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States // *Arch. Ophthalmol*. — 2004. — Vol. 122. — P. 564–572.
11. Klein R., Klein B. E., Linton K. L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study // *Ophthalmology*. — 1992. — Vol. 99. — P. 933–943.
12. Michels S., Rosenfeld P. J., Puliaito C. A. et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-la-bel clinical study // *Ophthalmology*. — 2005. — Vol. 112. — P. 1035–1047.
13. O'Shea J.G. Age-related macular degeneration // *Postgrad. Med.J.*, 1998, vol.74, №.840, p.203-207.
14. Vedula S., Krzystolik M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. 2008.
15. Ying G.S. Age related macular degeneration – the recent advances in basic research and clinical care. ISBN 978-953-307-864-9, p.273-288, 2012.

Andronic Sergiu, doctor oftalmolog

Clinica oftalmologie nr.2, Catedra oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str.A.Ruso 11 (IMSP SCM „Sf.Treime”)

Tel.069169043, E-mail: andronic.ey@gmail.com

EFICACITATEA TRATAMENTULUI CU SOLUȚIE BIOR 0,5% ÎN DEGENERESCEȚA MACULARĂ LEGATĂ DE VÂRSTĂ

S.Andronic¹, V.Rudic², V. Cusnir¹

1 - Catedra oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu” *

2 - Institutul de Microbiologie și Biotehnologie a ASM** Chisinau, Republica Moldova

Scopul:

Aprecierea eficacității soluției BioR 0,5% parabolbar în tratamentul degeneresceței maculare legate de vârstă.

Metoda:

În studiu au fost incluși 67 pacienți (134 ochi) cu DMLV internați, diagnosticați și tratați în Clinica oftalmologie nr.2 a USMF „Nicolae Testemițanu”. Pacienții au fost divizați în 2 loturi: de bază ce a inclus 37 pacienți (64 ochi) și de control 30 pacienți (60 ochi) cu vârsta medie 72±2 ani. Diagnosticul s-a efectuat până și după tratament: AV cu și fără corecție, Test Am-sler, oftalmoscopia cu lentil Volk, TCO, foto retinei, perimetria coputerizată la 10°. Cei 37 pacienți din lotul martor au urmat tratamentul cu soluție BioR 0,5% parabolbar timp de 10 zile.

Rezultate:

Complicații nu sau determinat. S-a urmărit o creștere a AV în 64% la ziua a 14 după tratament de la 0,03-0,08, la ziua a 28-a AV s-a majorat de la 0,09-0,16. În 36% AV a rămas nemo-

dificată. În 60% am determinat diminuarea scotomei central, în 40% a rămas neschimbată. La examenul repetat a TCO am determinat o diminuare a grosimii retinei în 63% cazuri de la 250±10mkm la 210±30mkm. În lotul ce au urmat tratamentul tradițional nu sau determinat modificări a retinei la TCO.

Concluzie

Acest studiu a determinat o eficacitate înaltă în lotul ce a urmat tratament cu soluție BioR 0,5% față de lotul ce a urmat tratament tradițional.

CUVINTE CHEIE: Retina, DMLV, BioR, AV.

Andronic Sergiu, doctor oftalmolog
Clinica oftalmologie nr.2, Catedra oftalmologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str.A.Ruso 11 (IMSP SCM „Sf.Treime”)
Tel.069169043
E-mail: andronic.eye@gmail.com

THE EFFICACY OF THE TREATMENT WITH 0,5% BIOR SOLUTION IN AGE RELATED MACULAR DEGENERATION

S.Andronic¹, V.Rudic², V. Cusnir¹

1 - Chisinau, SUMPh “Nicolae Testemitanu”, Department of ophthalmology*

2 - Institute of Microbiology and Biotechnology of the ASM**

Purpose:

The efficacy appreciation of the 0,5% BioR in the treatment of ARMD.

Methods:

The study included 67 patients (134 affected eyes) affected by ARMD, surveyed and treated in the Ophthalmology Clinic Nr.2 of SUMPh “Nicolae Testemitanu”. The patients were divided in 2 groups: basic group 37 patients (64 affected eyes) and witness group 30 patients (60 affected eyes), medium age 72±2 years. The examination was performed before and after the treatment: VA – with and without correction; Amsler’s test; Sleet lamp examination of all eye’s segments in maximal midriasis, including Volk lens examination; macular photography; OCT; computer perimetria for 10°. The 37 patients (64 affected eyes) from the basic lot were treated by parabolbar injection of BioR 0,5%: from 10 day.

Results:

During BioR injection, no complications were noted. Sol.

BioR 0,5% application was evaluated by repeated examinations. VA with correction, increased in 64% of the cases from 0,03-0,08, a 14 days after the injection, up to 0,09-0,16 in 28 days after the injection. In 36% of the cases, visual acuity rested unchanged. Central scotoma surface diminished in 60% of the cases and rested unchanged in 40% at a 28 days after the first injection. At OCT examination of the macula it has been determined a significant diminishment of Macula Edema (ME) adjustment of the detached neuroepithelium and retinal pigmented epithelium, diminution of the vascular complex and general thickness of the macular zone: from 250±10mkm to 210±30mkm in 63%. Traditional treated patients had no visual acuity rise and no ME diminution (OCT data used).

Conclusions:

Effectuating this study we established that the use of BioR 0,5% in the treatment of ARMD is effective, comparatively with the traditional treatment.

Key words: Retina, ARMD, BioR.VA

Andronic Sergiu, doctor oftalmolog
Clinica oftalmologie nr.2, Catedra oftalmologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, str.A.Ruso 11 (IMSP SCM „Sf.Treime”)
Tel.069169043, E-mail: andronic.eye@gmail.com

CHIRURGIA METABOLICĂ-O NOUĂ ERĂ ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT TIP 2?!

Balan Sergiu¹, Ghidirim Gheorghe¹, Revencu Sergiu¹, Conțu Ghenadie¹, Rojnovanu Gheorghe¹, Conțu Oleg², Revencu Dan¹

*Catedra Chirurgie nr.1 „Nicolae Anestiadi” USMF „Nicolae Testemițanu”
Catedra Chirurgie FECMF USMF „Nicolae Testemițanu”*

Chirurgia bariatrică în tratamentul obezității morbide, comportă o rată înaltă de rezoluție completă și a diabetului zaharat tip 2. Mecanismul rezoluției diabetului zaharat tip 2 după intervențiile bariatrice rămâne neelucidat.

Obiectivul:

Evaluarea eficacității bypass-ului gastric (BG) în tratamentul diabetului zaharat tip 2 (DZ 2) la pacienții cu obezitate, precum și a mecanismelor ce stau la baza controlului glicemic.

Metode:

Studiul prospectiv include 21 pacienți cu DZ 2 supuși BG pe perioada 2009-2014. Durata diabetului a fost de $3 \pm 0,4$ ani, IMC preoperator fiind de $43,1 \pm 1,6$ kg/m². Valorile medii a glicemiei bazale și hemoglobinei glicolizate au constituit $9,6 \pm 0,7$ mmol/l

și respectiv $7,2 \pm 0,2$ %. În toate cazurile s-a prelevat segment de intestin subțire pentru examenul histochimic.

Rezultate:

Sunt relatate rezultatele postoperatorii pe o perioadă de $16,9 \pm 3,4$ luni. IMC a constituit $29,4 \pm 0,9$ kg/m², glicemia bazală și hemoglobina glicolizată au constituit $5,5 \pm 0,2$ mmol/l și respectiv $5,5 \pm 0,1$ %. Examenul histochimic a evidențiat un infiltrat inflamator cronic constituit din limfocite T.

Concluzii:

Studiul preliminar relevă eficacitatea Bypass-ului gastric, fiind o opțiune promițătoare în tratamentul diabetului zaharat tip 2.

Cuvinte chee: obezitate, diabet zaharat, chirurgie metabolică

METABOLIC SURGERY- A NEW ERA IN THE TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS?!

Balan Sergiu¹, Ghidirim Gheorghe¹, Revencu Sergiu¹, Conțu Ghenadie¹, Rojnovanu Gheorghe¹, Conțu Oleg², Revencu Dan¹

¹Chair of Surgery nr.1 „Nicolae Anestiadi” SUMPh „Nicolae Testemițanu”

²Chair of Surgery FECMF SUMPh „Nicolae Testemițanu”

Bariatric surgery, an effective treatment for morbid obesity, commonly leads to near complete resolution of type 2 diabetes (T2DM). The underlying mechanisms, however, remain unclear.

Objective:

To assess the potential and mechanisms of the gastric bypass (RYGBP) in affecting glycemic control in obesity subjects with T2DM.

Methods:

This prospective clinical trial includes 21 patients with T2DM who underwent RYGBP from 2009 through 2014. Duration of diabetes was $3 \pm 0,4$ years, and preoperative BMI of $43,1 \pm 1,6$ kg/m². The blood glucose and glycosylated haemoglobin were $9,6 \pm 0,7$ mmol/l and $7,2 \pm 0,2$ %, respectively. A part of the small bowel was taken for the histochemical examination.

Results:

We report the preliminary postoperative follow-up data

of $16,9 \pm 3,4$ months. BMI decreased to $29,4 \pm 0,9$ kg/m², blood glucose and glycosylated haemoglobin were $5,5 \pm 0,2$ mmol/l and $5,5 \pm 0,1$ %, respectively. The histochemical exam emphasized the presence of a chronic inflammatory infiltrate in the lamina propria mostly constituted of T lymphocytes.

Conclusion:

Our preliminary observations demonstrated the efficacy of Roux-en-Y gastric bypass as a promising option in T2DM.

Key words: obesity, diabetes mellitus, metabolic surgery

UNELE ASPECTE ETIOPATOGENETICE ALE EDEMULUI MACULAR DIABETIC, OCLUZIEI DE VENĂ A RETINEI ȘI EFICIENȚA TRATAMENTULUI (reviu de literatură)

Eugen Bendelic¹, Zinaida Anestiadi², * Vitalie Cușnir¹

1 - Catedra oftalmologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

2 - Catedra Endocrinologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat:

Edemul macular diabetic (EMD) și ocluzia de venă a retinei (OVR) reprezintă două cauze importante de scădere semnificativă a vederii și cecitate, afectând 10mln și respective 16mln de oameni global. Standardul de aur în tratamentul acestor afecțiuni, până nu demult era considerată laser fotocoagularea retinei. Studiile recente (RESTORE, TM DRCR, BRAVO, CRUISE, HORIZON) demonstrează eficacitatea agenților anti-VEGF (bevacizumab fiind primul omologat în practica oftalmologică) în tratamentul EMD și OVR.

Summary:

Some ethiopathogenetic aspects of diabetic macular edema, retinal vein occlusion and effectiveness of their treatment Diabetic macular edema (DME) and retinal vein occlusion (RVO) are two major causes of significant loss of vision and blindness, affecting 10mln and 16mln people globally, respectively. The gold standard in the treatment of these diseases until recently was considered laser photocoagulation of retina. Recent studies (RESTORE, TM DRCR, BRAVO, CRUISE, HORIZON) have demonstrated the effectiveness of anti-VEGF agents (bevacizumab being the first approved in ophthalmologic practice) in the treatment of DME and RVO.

Edemul macular diabetic (EDM) și ocluzia de venă a retinei (OVR) reprezintă două cauze de scădere semnificativă a vederii și cecitate. EDM afectează circa 7 % din populația bolnavă de diabet și se estimează că determină alterarea vederii la 10 mln de oameni în întreaga lume. OVR se subclasifică în ocluzia de ram venos (ORVR) și ocluzia venei centrale a retinei (OVCR), în dependență de nivelul ocluziei și după retinopatia diabetică, reprezintă a doua cea mai frecventă afecțiune vasculară a retinei, afectând circa 16 mln de oameni de pe glob(5). Aceste maladii diferă în mai multe aspecte, așa precum fiziopatologia principală și termenul tipic de debut al manifestărilor clinice, prezența nivelului crescut al factorului creșterii endotelială (VEGF) este un factor comun, ceea ce conduce patologia către dezvoltarea edemului macular(2,3).

Progresia edemului macular la pacienții cu EDM și OVR poate conduce la înrăutățirea vederii și posibila cecitate, din care motiv, obținerea rezultatelor bune de la tratament necesită o terapie anti-VEGF precoce. De notat că ranibizumab este unicul agent anti-VEGF aprobat pentru tratamentul EMD. Ranibizumab mai este aprobat pentru tratamentul scăderii vederii datorate edemului macular secundar ORVR și OVCR.

Edemul macular diabetic (EMD) este una din cele mai frecvente cauze ale cecității la pacienții cu diabet zaharat și până nu demult, laser fotocoagularea se considera standardul în tratament. Patologia EMD se caracterizează printr-un nivel ridicat al VEGF, care este responsabil de apariția neovascularizării, extravazării din patul vascular și edemul macular.

Ranibizumab a fost primul remediu anti-VEGF aprobat pentru tratamentul EMD.

La compararea laser terapiei în cadrul studiului RESTORE, tratamentul cu ranibizumab (0,5mg) a rezultat cu o creștere rapidă a acuității vizuale, care s-a menținut pe parcursul a trei ani, în timp ce la cei tratați doar cu laser, îmbunătățirea acuității vizuale a fost mai joasă. Totodată rezultatele studiului arată că regimul TM („Tratează și mărește”) poate asigura o reducere cu 40% a numărului de vizite realizate de pacient.

Datele studiilor TM, DRCR au demonstrat că ranibizumabul este efectiv în tratamentul EMD, cu schimbarea potențialului maladiei și poate fi preferat ca tratament de primă linie. Regimul individualizat de tratament oferă un standard optimal de îngrijire a pacienților(2,5).

Aspectele tratamentului pentru ORVR și OVCR s-au modificat semnificativ în ultimii ani. Studiile de faza III BRAVO și CRUISE aduc date convingătoare ce demonstrează eficacitatea și profilul de siguranță al ranibizumabului pentru ambele maladii, respectiv o creștere a acuității vizuale cu peste 15 litere, la 6 luni de evidență.

Urmărirea de durată a pacienților care au participat în acest studiu pivot, a demonstrat că îmbunătățirea inițială a acuității vizuale la 6 luni, a fost menținută la 12 luni (studiul HORIZON) cu 60,3% (pacienți cu ORVR) și 45,1% (pacienți cu OVCR) obținând un câștig de peste 15 litere în urma tratamentului cu ranibizumab (0,5%)(1,4).

Concluzii:

Urmărind rezultatele recente, rămân totuși un șir de întrebări cu EDM, ORVR și OVCR. Ranibizumab și-a demonstrat eficacitatea ca tratament de primă linie la pacienții cu ORVR

și OVCR în cadrul studiilor clinic, iar acum, pentru oferirea beneficiilor maxime pacienților, este necesar de a optimiza regimul de tratament și a investiga posibilele terapii combinate.

Bibliografie.

1. Gabriele E Lang. Modelarea regimului individual de tratament: rolul ranibizumabului. Congresul Mondial de Oftalmologie (WOC) 16-20 februarie 2012, Abu Dhabi, Emiratele Arabe Unite.
2. Ian Pearce. Evidence for individualized dosing: insights from recent ranibizumab clinical trials in BRVO and CRVO. The 2014 World Ophthalmology Congress. April 2-6 2014, Tokyo Japan.
3. Jose Cunha-Vaz. Understanding the role and significance of VEGF inhibition in DME and RVO. The 2014 World Ophthalmology Congress. April 2-6 2014, Tokyo Japan.
4. Neil M Bressler. Dovezile curente de conducere a managementului pacienților cu EMD. Congresul Mondial de Oftalmologie (WOC) 16-20 februarie 2012, Abu Dhabi, Emiratele Arabe Unite.
5. Pravin Dugel. The balancing act between efficacy and safety to bring the best benefits to patients. The 2014 World Ophthalmology Congress. April 2-6 2014, Tokyo Japan.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL HIPERPARATIREOIDISMULUI PRIMAR

SURGICAL TREATMENT OF PRIMARY HIPERPARATHYREOIDISM

Stasiuc Maxim¹, Bujac Mariana², Hotineanu Vladimir³

¹Dr. în medicină, medic-chirurg, IMSP Spitalul Clinic Republican

²Dr. în medicină, medic-chirurg, cercetător științific superior LCS, Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv³

³Dr. hab. în medicină, prof. Universitar, MC AȘ RM, Om Emerit, Șef catedra 2 Chirurgie USMF „N. Testemițanu”

Rezumat

Lucrare prezentată este bazată pe 31 de cazuri de hiperparatireoidismul primar (HPP), care pe parcursul anilor 2007-2013 au fost operate în cadrul clinicii de chirurgie 2 a USMF "N. Testemițanu" în IMSP SCR secție Chirurgie Viscerală Abdominală și Endocrină.

Summary

Presented investigation is based on 31 cases of primary hiperparathyroidism (HPP) that during years 2007 - 2013 were made in the clinic of surgery 2 USMF „N. Testemițanu” in Department of Abdominal Visceral and Endocrine Surgery of Republic Clinical Hospital Chisinau.

Cuvîntul-cheia: Glande paratiroide, hiperparatireoidism, parathormon (PTH), chirurgie endocrină, osteoporoză, litiază urinară, paratire-oidectomie

Keywords: Parathyroid Glands, hiperparathyroidism, parathyroid hormone (PTH), endocrine surgery, osteoporosis, urinary stones, parathyroidectomy

Introducere

HP a fost din ce în ce mai mult diagnosticat de la începutul anilor '70, atunci când metodele sofisticate de laborator au permis măsurarea Ca²⁺ seric, a PTH, vitaminei D₃. Apariția noilor posibilități în studierea leziunilor la nivel celular, subcelular, la nivel genetic și molecular, ciit și introducerea metodelor contemporane în diagnosticul de laborator și instrumental, au permis să completeze înțelegerea patogeniei, formelor clinice a HP, elaborarea tacticilor noi în diagnosticul și tratamentul acestei patologii. Cercetările în domeniu din ultimii ani demonstrează că HPP ocupă locul III după patologiile glandei tiroidice și diabetului zaharat din patologia chirurgicală endocrină.

Incidența HPP este în creștere după introducerea dozării

de rutină a calciemiei. HPP interesează în special adulții, cu o incidență maximă în decadele 3-5 de vîrstă, cu o predominanță feminină de 2,8/1. În SUA, incidența HPP este estimată la 1:700, cu un raport femei-bărbați de aproximativ 3:1. HPP este cea mai frecventă cauză de hipercalcemie observată. Din aproximativ 100.000 de cazuri diagnosticate anual în SUA, majoritatea apar la femeile în postmenopauză, la care incidența este de aproape 1:200. Hiperparatireoidia se găsește la aproximativ 5% dintre bolnavii cu litiază renală calcică.

În ansamblu HPP înglobează o multitudine de manifestări subiective și obiective, cuprinzînd variate și numeroase aparate și sisteme ale organismului, realizînd, în ansamblu, un tablou

clinic proteiform, greu de sistematizat. În plus, creșterea duratei medii de viață, implicând apariția de numeroase cazuri la vîrstnici, ca și răspîndirea metodelor de screening populational, au condus la depistarea și diagnosticarea unui număr sporit de observații asimptomatice (pînă la 50% de cazuri) sau cu fenomene clinice înșelătoare.

Clasificare

Din punct de vedere etiopatogenetic, actualmente sunt recunoscute trei principale varietăți de HP:

1. Hiperparatiroidismul primar (HPP):
 - Idiopatic;
 - Ereditar (în componența MEN);
 - Ereditar (fără legătură cu MEN).
2. Hiperparatiroidismul secundar;
3. Hiperparatiroidismul terțiar.

HIPERPARATIROIDISMUL PRIMAR – *Definiție* - Este un sindrom caracterizat prin hipersecția de PTH în absența stimulării antercedente prin hipocalciemie.

Etiopatogenie:

1. Adenomul este considerat ca principală cauză a afecțiunii, fiind menționat cu o frecvență de 80-90% dintre cazurile de HPP.
2. Hiperplazia cu celule clare realizează suportul anatomic al majorității observațiilor de HPP din etapa "clasică" a desrierii afecțiunii.
3. Carcinomul este cu o frecvență de 0,5-5% din etiologia HPP.

Tabloul clinic. Forme clinice.

1. HPP clasic.

- *Sindromul osos* (osteita fibrochistică von Recklinghausen) - este prezent în cca 1/3 din cazuri, deși un oarecare grad de modificări morfologice este virtual prezent la fiecare bolnav cu HPP. Actualmente, doar 15% din observațiile diagnostic prezintă numai modificări osoase izolate.

Durerile, mai mult sau mai puțin caracteristice, localizate la nivelul craniului, articulațiilor scapulo-humerale, coloanei, bazinului, sunt primele manifestări; acestea pot fi moderate, accentuate de mobilizare sau de presiunea regiunii, dar uneori pot fi deosebit de intense, adevărate "fracturi fără fractură". La palpare pot fi percepute tumefacții osoase, dure, dureroase, datorate unor hemoragii subperiostale, unei formațiuni chistice sau a unui calus de fractură. Evoluția procesului de demineralizare conduce la dezvoltarea de chisturi osoase, tumori giganto-celulare depășind uneori limitele osului și apărînd ca formațiuni palpabile. De asemenea, se pot produce fracturi patologice cu deformări consecutive localizate de regulă la nivelul chisturilor osoase sau al diafizelor oaselor lungi. Sindromul clasic de osteită fibrochistică, în forma sa pură, este foarte rar observat astăzi.

- *Sindromul urinar* reprezintă un efect asociat al secreției excesive de PTH și al hiper calciemiei și, totodată cea mai frecventă formă de manifestare a HPP și al hiper calciemiei și, totodată, cea mai frecventă formă de manifestare a HPP, constituind principala "cheie" a diagnosticului.

Manifestările urinare din HPP pot fi grupate în trei categorii:

- Litiaza urinară și nefrocalcinoza. Statistici importante demonstrează că 50-80% dintre bolnavii cu HPP dezvoltă litiaza urinară, după cum, 2-10% dintre litiazici prezintă adenoame sau hiperplazii paratiroidiene. Litiaza urinară

din HPP prezintă anumite caracteristici morfoclinice și evolutive care o deosebesc de varietatea obișnuită, idiopatică: apariția la vîrste tinere, forme multiple, bilaterale, recidivante și prezența nefrocalcinozei.

- Poliuria și polidipsia. Subiecții cu HPP elimină zilnic mari cantități de urină cu concentrație joasă, asemănător cu cei suferinzi de diabet insipid, compensînd parțial această pierdere prin ingestia unor cantități sporite de lichide.
- Alterările morfofuncționale renale, la început funcționale și reversibile, iar ulterior organice și definitive, reprezintă consecința efectului combinat al hiper calciemiei cu hipersecția de PTH. Incidența acestor tulburări este proporțională cu vechimea și gravitatea HPP, fiind mai ridicată la cei care prezintă modificări scheletice și nefrocalcinoză. Tulburările se caracterizează, în faza funcțională, printr-un flux plasmatic renal redus, o reabsorbție tubulară scăzută și o creștere marcată a ratei de filtrare glomerulară. Hipersecția de PTH determină o excreție exagerată de fosfați și alcaloză urinară, ambele favorizînd precipitare calcică.

Sindrom gastro-intestinal: manifestări digestive din HPP sunt frecvente, banale și de intensitate variabilă: anorexie, grețuri, vărsături, constipație, epigastralgie. De interes practic este, însă coexistența frecventă a cazurilor de HPP cu boala ulceroasă și, respectiv, cu diverse forme anatomo-clinice de pancreatită. În mod clasic se acceptă o incidență crescută a ulcerului gastro-duodenal la bolnavii cu HPP. Leziunile ulceroase, mai frecvent duodenale decît gastrice, au o predominanță feminină, o tendință deosebită la complicații (hemoragii, perforații și stenoze pilorice), sunt rezistente la terapia obișnuită și se ameliorează spectaculos după paratiroidectomie.

Coexistența HPP- boala ulceroasă poate fi regăsită în cadrul unei MEN de tip I; în astfel de situații, diagnosticul de sindrom Zollinger-Ellison trebuie totdeauna evocat și cercetat prin probe biologice și imagistice.

Literatura menționează, de asemenea, o incidență crescută a diverselor leziuni pancreatice în HPP, situate între 5 și 12% din cazuri, mai ridicată în carcinomul paratiroidian și HPP familial.

Hiperparatiroidismul poate îmbraca și o formă acută, cînd calciemia ajunge la 16-20 mg%. HPP acut (criza paratiroidiană sau hiper calciemică) constituie o exacerbare dramatică - din fericire rar întîlnită - a simptomatologiei unei suferințe cronice avînd, în lipsa unui diagnostic și tratament prompt, o evoluție fatală.

Excizia adenomului hiperfuncțional produce remisiunea spectaculoasă a simptomatologiei, eșecul fiind datorat lipsei de diagnostic sau de localizarile ectopice sau neidentificate.

2. HPP asimptomatic.

Majoritatea pacienților sunt asimptomatici și au o hiper calciemie ușoară care nu progresează spre o hiper calciemie severă sau alte complicații semnificative. Anomaliile osoase sunt mai subtile decît în forma clasică - deși resorbția și formarea osoasă sunt crescute, dezechilibrul lor net este variabil, astfel încît masa osoasă scade, se menține sau chiar crește. Din motive încă necunoscute, rezorbția osoasă domină în osul cortical, în timp ce în osul trabecular se produce acreție minerală. Litiaza renală la 10-15% din pacienți, un grad de disfuncție renală (reducerea clearanței la creatinină sau scăderea capacității de concentrare) se constată la o treime din pacienții asimptomatici.

Materiale și metode

S-a înregistrat o diferență esențială în repartiția pe sexe a bolnavilor studiați. Dintr-un total de 31 bolnavi incluși în studiu 2 (6,45%) au fost bărbați și 29 (93,5%) femei.

Vârsta bolnavilor a variat între 24 – 72 ani, în medie alcătuind 42,31 ani. Din numărul total de 31 pacienți cu HPP, 29 (93,5%) bolnavi au constituit persoanele activ incluse în sectorul de muncă.

După datele anamnezei, durata bolnaviei a variat de la 4 luni până la 16 ani, mai frecvent de la 1 până la 3 ani. Durata medie a constituit 18,4 luni.

Cel mai caracteristic este debutul lent al bolnaviei (bolnavul nu poate preciza de când e bolnav), documentat la 26 (83,89%) pacienți. Debutul subacut a fost stabilit la 3 (9,68%) pacienți, mai rar a fost atestat debutul acut (pacientul poate indica timpul apariției bolnaviei), înregistrat numai la 2 (6,45%) bolnavi.

Starea generală inițială a pacienților asistați a fost apreciată ca fiind satisfăcătoare – în 25 (80,65%) cazuri, iar fiind gravă – numai în 1 (3,23%) caz. Doar la 5 (16,13%) dintre pacienți s-a documentat o condiție clinică de gravitate medie.

În tabloului clinic au fost stabilite următoarele syndrome:

1. Sindrom osos – 13 (41,94%) pacienți
2. Sindrom urinar – 12 (38,71%) pacienți
3. Sindrom gastro-intestinal – 7 (22,58%) pacienți
4. Asimptomatice (numai schimbări de laborator sau/și imagistice) – 9 (29,03%) pacienți

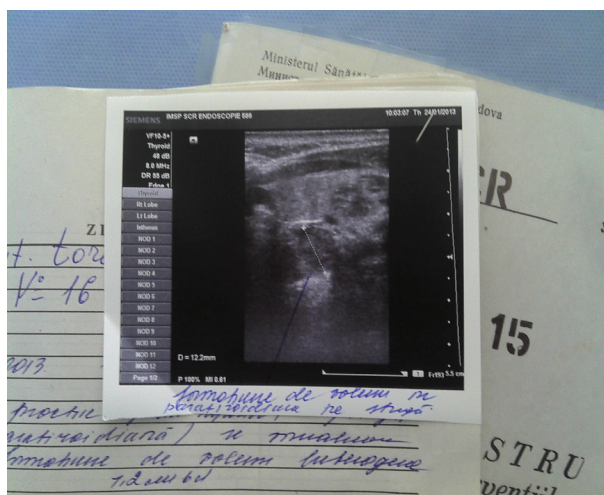
În rezultatul cercetărilor de laborator au fost remarcate următoarele schimbări specifice :

- Hipercalcemie a fost stabilit în 27 (87,1%) cazuri
- Nivelul crescut a PTH a fost stabilit în 21 (67,74%) cazuri

Metodele imagistice de explorare.

- La Ultrasonografia s-au identificat localizarea unor adenome paratiroidiene în 28 (90,32%) cazuri, dimensiunile variat de la 0,7 pînă la 3,5cm.

Fig.1 Formațiunea de volum glandei paratiroidia e stînga



- Densitometria minerală osoasă – demineralizarea oaselor a fost diagnosticat în 15 (48,39%) cazuri.

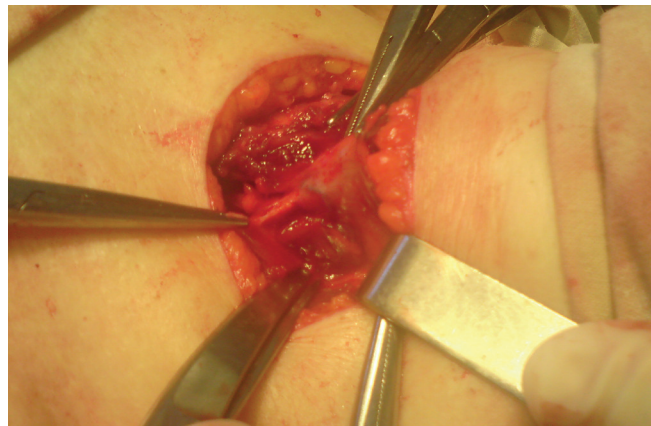
Tratament chirurgical

Indicații: intervenția chirurgicală rămîne principala armă terapeutică în HPP, în special în formele cu hipercalcemie severă și cu complicații (osoase sau renale) ori asocieri morbide, toate constituind o indicație formală pentru cervicotomie.

Paratiroidectomia se efectuează numai în mod programat, după corecția volemică, hemodinamică și metabolică a pacientului.

Acces chirurgical în toate (31) cazuri a fost – cervicotomie tip Koher. În toate 31 (100%) cazuri a fost suficient examenul vizual și palparea pentru a confirma prezența formațiunilor de volum paratiroidiene, după *mobilizarea lobilor tiroidieni*.

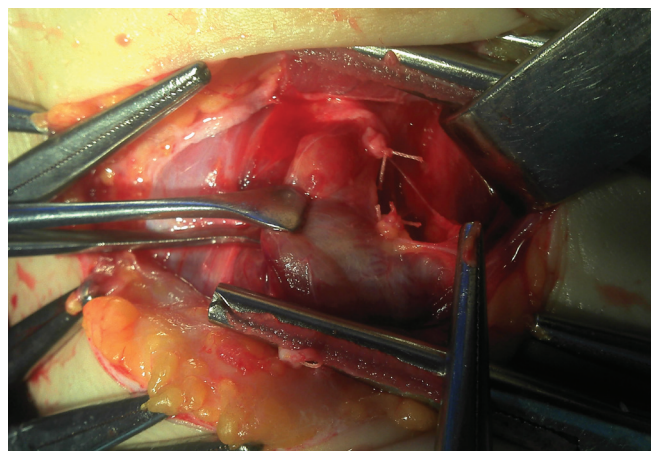
Fig. 2 Imaginea intraoperatorie – adenom paratiroidian pe stînga, după mobilizare lobului stînga a gl. tiroide



Complicații postoperatorii precoce și tardive nu au fost stabilite.

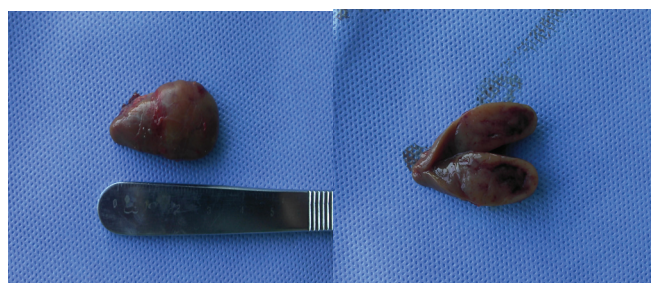
Durată intervenției chirurgicale a variat de la 25 minute până la 1 ora 20 minute în medie 43 minute.

Fig.3 Imagine intraoperatorie – după paratiroidectomie stînga



Durata medie de spitalizare postoperatorie a constituit 3,7 zile. N-am înregistrat în acest lot letalitate spitalicească în perioada postoperatorie precoce, toți pacienții operați s-au externat într-o stare generală satisfăcătoare.

Fig.4 Piesa operatorie – adenom a gl. paratiroidia stînga



În urmă cercetărilor patohistologice în 21 (67,74%) cazuri a fost stabilit diagnosticul de adenom paratiroidian, și în 10 (32,26%) cazuri – hiperplazia paratiroidiană.

Rezultatele tratamentului chirurgical a HPP în perioada postoperatorie.

Rezultatele la distanță au fost urmărite la toți pacienții care au suportat tratament chirurgical pentru HPP.

Tab.1 Remisie semnelor clinice postoperator

Termenul de explorare postoperator	Numărul cazurilor cu remisie	
După 1 lună	17	54,84%
După 3 luni	28	90,32%
După 12 luni	30	96,77%

Tab.2 Normalizare indicilor de laborator

- Calcemie

Termenul de explorare postoperator	Numărul cazurilor cu normalizare	
După 1 lună	18	58,06%
După 3 luni	24	77,42%
După 12 luni	30	96,77%

- Nivelul PTH

Termenul de explorare postoperator	Numărul cazurilor cu normalizare	
După 1 lună	26	83,87%
După 3 luni	31	100%
După 12 luni	31	100%

Concluzie:

Rezultatele obținute demonstrează corectitudinea programului propus de diagnostic și de tratament chirurgical al bolnavului cu HPP ce permite reducerea considerabilă a ratei morbidității și a mortalității postoperatorii precoce și tardive, reabilitare precoce și în volum mai deplin. Rezultatele bune înregistrate ne-au convins că paratiroidectomia este o intervenție chirurgicală patogenetic argumentată.

BIBLIOGRAFIE

1. Schwartz, Shires, Spencer, Dalz, Fisher, Gallaway. Principiile chirurgiei. Vol II. Ediția a 7-a. Teora 2005: 1688-1704.
2. Jecu A., Bratu T., Cădariu F. Elemente de patologie chirurgicală, Timișoara 2001: 115-121.
3. Ursu H.I. Manual de endocrinologie. Editura universitară „Carol Davila”, București 2011: 42-48.
4. Научно – практический журнал. Проблемы эндокринологии. Том-46. Москва 2000: 15-18.
5. Калинина А. П., Майстренко Н. А., Ветива П. С. Хирургическая эндокринология. Москва 2004: 296-347.
6. Доц. Страшимир Зографски. Эндокринная хирургия. Москва 1973: 235 – 275.
7. Bessel J.R., Provdman W.D., Parkyn R.F., Disney A.P.S. Parathyroidectomy in the treatment of patients with chronic renal failure: a 10-years review. Brit. J. Surg., 1993: 40-42.
8. Chifan M. Orientări actuale în tratamentul hiperparatiroidiei. Rev. Med. Chir. Iași 1984: 701-714.
9. Diaconescu M.R., Vexler R., Costea I. Tratamentul chirurgical al hiperfuncției paratiroidiene. Chirurgia, București 1996: 297-303.

*Stasiuc Maxim, dr. med., medic-chirurg,
 IMSP Spitalul Clinic Republican
 Chișinău, str. Testemițanu 29
 Tel. 794545
 Mob. 069000149
 Email: mstasiuc@gmail.com*

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL RETINOPATIEI DIABETICE (REVIU DE LITERATURĂ)

Cușnir Vitalie¹

1 - Clinica oftalmologie nr.2, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary.

Actualities in treatment of diabetic retinopathy

Diabetic retinopathy is an actual problem, being considered as the main cause of visual losses in the young population. There is a necessity of elaboration of a classification, general accepted, that will include de level of path morphological changes and would give the possibility to evaluate the complications. Now might be used the classification which include six types of retinopathy, from type zero to type five, presenting the possible complications in each case. The new discoveries in the pathogenic mechanisms of diabetic retinopathy offer the possibility to elaborate new methods of treatment, with a high selectivity and good results. It was introduced laser photocoagulation of the retina, which significantly reduced the rate of retinal progression. The therapy with corticosteroids or with anti-VEGF agents are directed against the inflammatory process or against the formation of new vessels. In the advanced cases, is useful vitrectomy and surgical treatment of other ocular maladies. Researches shows good result in using this methods individual or in combination.

Key words: Diabetic retinopathy, macular edema.

Rezumat:

Retinopatia diabetică constituie o problemă actuală, fiind considerată cauza principală de pierdere a vederii în rândul populației apte de muncă. Există necesitatea unei clasificări, general acceptate, care ar ține cont de gradul extinderii modificărilor patomorfoloșice și ar permite o evaluare a posibilelor complicații pre- și intraoperatorii. Utilă în acest sens este clasificarea care definește șase tipuri de retinopatii diabetice, de la tip zero, până la tip V, prezentând posibilele complicații în fiecare caz. În același timp, noile descoperiri în domeniul mecanismelor patogenetice ale retinopatiei diabetice, ale edemului macular diabetic, permit elaborarea de metode noi de tratament, medicamentos sau chirurgical, revoluționare, înalt selective, care dau rezultate bune. Astfel s-a introdus lasercoagularea retinei, care a redus semnificativ gradul progresiei modificărilor retinei. Corticoterapia sau terapia cu agenți anti-VEGF ținesc asupra procesului inflamator incriminat, sau asupra procesului de neoangiogeneză. Pentru formele avansate de retinopatii, utile sunt vitrectomiile cu rezolvarea chirurgicală și a altor maladii oculare concomitente. Rezultatele cercetărilor demonstrează o eficacitate înaltă a acestor metode, utilizate individual sau în combinație.

Cuvinte cheie: Retinopatia diabetică, edem macular.

Un număr estimativ de 346 mln de oameni au fost afectați de diabet în întreaga lume în 2011, iar numărul acestora se așteaptă că se va dubla din 2005 până în 2030. Retinopatia diabetică (RD) constituie cauza principală de pierdere a vederii în rândul populației apte de muncă, iar edemul macular diabetic (EMD) reprezintă cauza primordială de pierdere a vederii raportate în cadrul diabetului (4,10). Patogeneza edemului macular diabetic implică dereglarea barierei hemo-retinale (BHR), care e compusă dintr-o BHR internă și una externă. BHR internă e constituită din joncțiuni strânse între celulele endoteliale ale vaselor retinale, precum și celulele gliale ale retinei (astrocite și celulele Muller), formând o barieră, care, în mod normal, este impermeabilă pentru proteine. BHR externă e alcătuită de joncțiunile strânse între celulele epitelului pigmentar al retinei. Se consideră că EMD e datorat în primul rând dereglării BHR interne, dar există dovezi că disfuncția BHR externe poate juca rol în EMD. Dereglarea BHR permite extravazarea proteinelor și a altor substanțe, din capilare în spațiul extracelular. Aceasta cauzează un schimb în balanța presiunii hidrostatice și oncotice, favorizând acumularea lichidului în spațiul extracelular și dezvoltarea edemului macular. Mecanismele principale de dereglare a integrității BHR sunt complexe și necesită o revizuire extensivă, dar câțiva factori mai importanți sunt descriși în continuare.

Unele din primele modificări depistate histologic într-o retină diabetică, constituie adeziunea leucocitelor de capilare, la fel precum și acumularea produșilor finali ai glicării avansate (AGEs). Aceste modificări contribuie la activarea mediatorilor inflamației și ai morții celulelor endoteliale. Moartea celulelor endoteliale favorizează ruptura BHR și poate cauza amplificarea ischemiei. Adăugător la pierderea celulelor, intervine și ruptura joncțiunilor strânse intercelulare ale celulelor endoteliale. O altă modificare histologică asociată cu dezvoltarea RD este pierderea de pericite, celule care sunt asociate cu capilare și sunt localizate în afara BHR. Funcția lor este de a stabili vasele sangvine. Pierderea de pericite poate fi legată cu acumularea de AGEs și de mediatori proinflamatori, fiind asociată cu formarea de microanevrisme și ruperea BHR. [5]

Există necesitatea unui sistem bine stabilit de gradare și clasificare a retinopatiei diabetice, în vederea stabilirii tacticii terapeutice și evaluării posibilității dezvoltării complicațiilor. În acest sens, este utilă gradarea propusă de Dr. Borja Costegui (Spania). El definește tipul zero de RDP, în cadrul căreia există o decolare totală posterioară a corpului vitros.

Indicațiile principale pentru tratament chirurgical, în acest caz, vor fi hemoragiile vitriale. Pentru maladia tip I, există doar câteva aderențe vitreoretinale, localizate la nivelul discului sau a arcadele vasculare. Rezultatele chirurgie în ambele tipuri sunt bune. Tipul II presupune o adeziune vitreoretinală limitată la cel puțin două diametre de PNO distanță. Poate fi prezentă sau absentă tracția, în combinație cu decolarea regmatogenă a retinei. În tipul III – vitrosul este aderent la disc, pe traiectul arcadele vasculare și maculă. În acest grup de pacienți, rata complicațiilor constituie aproximativ 7%. În cadrul tipului IV de afectare, vitrosul e atașat de disc, în afara arcadele vasculare, fiind decolat doar la nivelul maculei. În acest caz, riscul dezvoltării membranelor epiretinale și decolării de retină variază între 8 și 10%. În tipul V de maladie, există o aderare completă a vitrosului, persistând un risc înalt al complicațiilor (12-15%). [9]

Opțiuni existente de tratament al retinopatiei diabetice și edemului macular diabetic**Fotocoagularea cu laser**

Tehnica presupune aplicarea de mici arsuri cu laser (în jur de 50mcm), doar în porțiunile îngroșate ale maculei, inclusiv tratamentul direct (focal) al microanevrismelor, la fel ca și aplicarea de spoturi la două – trei lățimi distanță, în alte zone decât cele afectate de microanevrisme. În timp ce înainte laserul focal/în grilă era folosit ca monoterapie, acum e utilizat în asociere cu terapia anti-VEGF, tipic când EMD persistă și nu se înregistrează îmbunătățiri după șase luni de injectare lunară de agenți anti-VEGF. Se trece la terapia anti-VEGF în cazul ochilor care nu au suportat un tratament complet cu laser al zonelor cu microanevrisme, din cadrul ariei de edem și tratamentul în grilă al restului zonelor de edem. Utilizarea laserului va continua să fie o parte importantă din managementul EMD la anumiți pacienți, mai ales în țările în curs de dezvoltare, deoarece costul mic și cerințele de conduită mai reduse, comparativ cu noile metode de tratament, îl mențin ca pe o modalitate preferată de terapie. Adăugător la utilizarea tradițională a laserului cu argon sau diod, sunt evaluate multe tehnologii noi cu laser. Una din ele este un laser fotocoagulator navigabil (NAVILAS), care integrează o fantă de scanare laser cu angiografie fluorescentă și un calculator care dirijează cu laserul. Recent s-a demonstrat că acest sistem laser a crescut acuratețea aplicațiilor laser în comparație cu tehnicile manu-

ale standarde, însă trebuie de determinat încă dacă această îmbunătățire a acurateții se va transpune în rezultate clinice mai bune. Alte tehnologii noi laser includ laser-diod cu micro-impulsuri infrapragale și terapia retinală selectivă (SRT), care au drept scop reducerea dereglărilor retinale și tisulare. Un recent studiu clinic randomizat a demonstrat rezultate superioare, cât privește obiectivului primar, precum acuitatea vizuală, în utilizarea laserului-diod cu microimpulsuri, cu densitate înaltă infrapragală, în comparație cu laserul standard ETDRS, la 1 an de monitorizare. Rezultate încurajatoare au fost obținute și în urma utilizării SRT. [4]

Corticosteroizi

Există dovezi evidente ale rolului semnificativ jucat de inflamație în dezvoltarea EMD. Leucostaza este centrală în dezvoltarea retinopatiei diabetice. Prin eliberarea de radicali liberi și enzime, leucocitele pot altera direct celulele endoteliale și crește permeabilitatea BHR. De asemenea leucocitele eliberează diverse citokine, care acționează prin mai multe căi de semnalizare, conducând la creșterea permeabilității vasculare. Citokinele implicate în alterarea mediată de leucocite, includ VEGF, factorul necrozei tumorale – alfa (TNF- α) și interleukina-6 (IL-6). Molecula de adeziune intercelulară – 1 (ICAM-1) este o moleculă care joacă rolul primordial în leucostază. În retinopatiile diabetice modelate pe animale, inhibarea ICAM-1 cu anticorpi previne leucoadeziunea și alterarea BHR, ceea ce demonstrează rolul principal al leucocitelor în dezvoltarea EMD. Având în vedere rolul aparent al inflamației în patogeniza EMD, de curând au fost utilizați steroizii în tratamentul acestuia. Modul lor de acțiune poate fi mai larg decât abilitatea de a inhiba expresia VEGF. Două studii randomizate recente, controlate de DRCR.net au arătat rolul pe care ar trebui să-l joace corticoterapia în tratamentul EMD. În primul studiu, au fost comparate utilizarea laserului focal/în grilă cu folosirea a 1-4 mg de triamcinolon intravitreal, cu un posibil tratament repetat la fiecare 4 luni, în fiecare direcție de cercetare. La patru luni, grupul cu triamcinolon a arătat rezultate mai bune ale acuității vizuale, la un an – rezultatele au fost asemănătoare în ambele grupe, iar la doi ani, mai efectiv s-a dovedit a fi laserul, în comparație cu lotul pacienților tratați cu steroizi intravitreali. Aceste rezultate au fost obținute în trei ani de urmărire. În al doilea studiu au fost comparate lasercoagularea în monoterapie, cu terapia asociată laser și utilizarea de 4mg triamcinolon intravitreal. Alte două loturi suplimentare au utilizat ranibizumab intravitreal și agenți anti-VEGF. La fel ca și în studiul precedent, terapia asociată triamcinolon și laser s-a dovedit superioară monoterapiei cu laser, pentru nivelul acuității vizuale, la 24 de săptămâni de monitorizare. Totuși, la unul și doi ani, valorile acuității vizuale erau similare în ambele grupe, dar cu o rată mare de cataracte și tensiune intraoculară crescută în lotul cu utilizarea concomitentă a triamcinolonului și laserului. În subgrupa de pacienți cu artifație inițială, utilizarea triamcinolonului împreună cu laser s-a dovedit a fi mai efectivă decât utilizarea doar a laserului și echivalentă cu rezultatele utilizării anti-VEGF terapiei, descrise în secțiunea următoare.

Terapia anti-VEGF

Familia VEGF (1) constituie o subgrupă de factori de creștere, care include VEGF-A, B, C, D, E și factorul de creștere placentar (PIGF). VEGF-A este acel membru al familiei factorilor de creștere, care are rol în patogenia bolilor oculare

și semnalele sale induc angiogeneza, precum și o creștere a permeabilității vasculare. PIGF pare a avea o importanță mai mică. VEGF-A există în cel puțin nouă isoforme, datorită clivării alternative. Isoforma VEGF-A 165 este predominantă și pare a fi cea mai importantă în patogenia bolilor oculare, inclusiv EMD. Isoformele diferă în afinitatea lor de a lega heparina, datorită cărui fapt unele isoforme sunt strict legate de matrița extracelulară (ECM), iar alte sunt liber difuzabile. VEGF-A 165 are o abilitate intermediară de a lega heparina. Isoformele care leagă heparina și au o afinitate înaltă față de ECM, pot fi suseptibile unui clivaj proteolitic și deveni ușor difuzabile. VEGF-A este ligandul a doi receptori majori ai tirozin-kinazei (RTKs), VEGFR-1 și VEGFR-2. Funcția VEGFR-1 nu este cunoscută pe deplin. În asociere cu VEGF-A, ea de asemenea leagă PIGF și pare a fi implicată în chemotaxisul monocitelor, precum și activarea metaloproteinazei-9 matriceale (MMP-9), descrise mai jos. VEGFR-2 pare a fi principalul receptor responsabil de angiogeneza, mitogeneza și inducerea permeabilității vasculare. PIGF de asemenea pare a fi implicat în creșterea permeabilității vasculare, precum și în creșterea permeabilității celulelor RPE. Expresia de VEGF-A poate fi indusă de către hipoxie, datorită transcripției factorului indus de hipoxie (hypoxia-inducible factor – HIF) și crește permeabilitatea vasculară datorită efectelor în lanț. VEGF-A induce fosforilarea proteinelor de adeziune strânsă, ocludin și zonula ocludens-1, conducând la dezmembrarea joncțiunilor strânse. VEGF-A, de asemenea, poate induce fosforilarea și ca urmare destabilizarea cadherinei endoteliale și a moleculelor de adeziune intercelulară. Fiecare din aceste efecte conduc la creșterea permeabilității vasculare. A fost arătat că VEGF induce formarea de organele veziculo-vacuolare (VVOs) în interiorul celulelor endoteliale, care se pot transforma în pori transendoteliali, permițând pasajul moleculelor mai mari și a lichidului prin celulele endoteliale. Adăugător la acestea, efectul mai direct al VEGF este de a induce expresia de ICAM-1. Cum a fost deja menționat, acest fapt este critic pentru leucostază, care poate conduce la pierderea de celule endoteliale, eliberarea de radicali liberi și a multor mediatori pro-inflamatori. Mai mult ca atât, ischemia indusă de leucostază și pierderea de celule endoteliale poate crește și mai mult expresia de VEGF. (3) Datorită rolului central în patogenia EMD, VEGF a constituit o țintă importantă în strategiile de tratament. O multitudine de agenți anti-VEGF sunt disponibili. Adicional la monoterapia cu laser și terapia asociată laser plus triamcinolon, au fost incluse două loturi cu utilizarea de ranibizumab, cu folosirea imediată sau amânată a laserului. Fiecare din subgrupele cu utilizarea de ranibizumab au arătat rezultate mai bune, în comparație cu utilizarea doar a laserului, sau a laserului și triamcinolonei. Alt studiu randomizat extins, a arătat rezultate asemănătoare pentru ranibizumab în tratamentul EMD. Rezultate promițătoare în legătură cu tratamentul EMD, au fost raportate pentru utilizarea bevacizumabului într-un studiu larg retrospectiv și unul mai mic prospectiv și a utilizării pegaptanibului într-o cercetare randomizată. [1, 2, 3, 4, 6, 10]

Vitrecomie

Indicațiile principale pentru tratament chirurgical în cadrul EMD constituie sindromul hialoid posterior și EMD difuz care nu răspunde la tratament convențional cu laser sau terapia medicamentoasă, individual sau în combinație. La nivelul ochilor cu sindromul membranelor hialoide posterioare, aria

de vitros atașată la maculă se contractă într-un mod similar membranelor epiretinale. Edemul apărut este non-respnsiv la tratamentul cu laser. Totuși, conform studiilor publicate acum 20 de ani, au fost raportate rezultate conform cărora vitrectomia îmbunătățește funcțiile vizuale, teoria constând în aceea că intervenția înlătură tracția asupra maculei, realizată de către vitrosul contractat, astfel reducând și edemul. Beneficiile vitrectomiei sunt multiple.(7,8) Cercetătorii au demonstrat că segmentele fotoreceptoare se îmbunătățesc, conform rezultatelor OCT-ului. Înlăturarea vitrosului atașat facilitează difuzia de nutrienți și a altor factori metabolici. În cadrul altor studii s-a arătat că ochii cu EMD realizează o îmbunătățire a microcirclăției ca urmare a vitrectomiei prin pars plan. Un raport din Japonia a arătat că pacienții supuși vitrectomiei prin pars plana, raportează o îmbunătățire a calității vieții, în urma anchetării conform chestionarului VFQ-25.

Vitrectomia la pacienți cu RDP avansată este dificilă, dar posibilă. Problemele apar la nivelul segmentului anterior și posterior. Se afirmă că principalele condiții dificile pe care le creează acestea, țin de reducerea vizibilității retinei și a vitrosului. Problemele polului anterior includ: neovascularizarea irisului, cu prezența sau absența sângelui în camera anterioară, pupile înguste, cataracte dense și sânge dens retrolenticular. La nivelul polului posterior, condițiile de îngreunare a vitrectomiei sunt hemoragia vitreană veche, organizată; decolare de retină tracțională, înaltă; membrane dense preretiniene; retină atrofică, avasculară, subțire; decolare de retină combinată, regmatogenă și tracțională. Dacă există sânge în camera anterioară, este suficient lavajul bimanual. Dacă cristalinul este opacifiat, este utilă extracția cataractei. Pentru formele ușoară și medie

de RDP este aplicabilă facoemulsificarea cu implantarea de IOL în camera posterioară. Cât privește hemoragia retrolenticulară, se notează că este posibilă secționarea bazei vitrosului. Componentele corpului vitros stabilizează hemoragia. Există o multitudine de strategii de prevenire a hemoragiei intraoperatorii. În primul rând pacienții suspendează tratamentul cu remedii anticoagulante și antiagregante, după posibilitate. În cazurile când aceasta este imposibil datorită riscului cardiovascular și cerebral înalt, creșterea presiunii intraoculare poate fi utilă în reducerea ratei hemoragiilor. În acest scop pot fi utilizate canule cu valve. La fel există mai multe beneficii ale injectării intravitreale, cu 3-10 zile preoperatoriu, de agenți anti-VEGF(9,10). Alte situații, care creează greutate pentru intervențiile vitriene, sunt aderențele posterioare vitreoretinale (tipurile zero – cinci de afectare), care pot avea localizări și arii variate. Tehnica bimanuală este utilă în astfel de situații. Pentru adeziunile focale, cu plăci fibrinoase și celulare, utilizarea vitezelor mari la vitrectom, pot izola membranele. Pentru cazurile cu decolările regmatogene sau tracționale de retină, sunt utile canulele cu valve și folosirea triamcinolonului pentru vizualizarea corpului vitros. Suplimentar, este benefică utilizarea perfluorcarbonului și a uleiului siliconic[7, 8].

Concluzii:

Descoperirile din ultimii ani în domeniul mecanismelor patogene ale RD și EM permit elaborarea de noi metode de tratament ca lasercoagularea retinei, corticoterapia și terapia cu agenți anti-VEGF, rezolvarea chirurgicală a formelor avansate de retinopatie. Tot odată sunt în fază de cercetare și multe alte metode și remedii de tratament.

Bibliografie:

1. Cheryl Guttman Krader, Anti-VEGF drug Retrospective claims analysis explores relative risks of various anti-VEGF agents //Eurotimes.-11.2011.-volume16.-issue 10/-p.27.
2. Cheryl Guttman Krader, Treating DME Impressive visual acuity gains and prevention of moderate vision loss with ranibizumab //Eurotimes.-02.2012.-volume17.-issue2.-p.27.
3. Cheryl Guttman Krader, VEGF trap Study suggests treatment every eight weeks feasible //Eurotimes.-11.2011.-volume16.-issue 11.-p.26.
4. Dermot McGrath, Bevacizumab for DME Two-year study results compare bevacizumab versus macular laser therapy in diabetic macular oedema //Eurotimes.-04.2011.-volume16.-issue4.-p.32.
5. Gearoid Tuohy, Macular Oedema, OCT provides quantitative anatomic information //Eurotimes.-06.2012.-volume17.issue 6.-p.38.
6. Gearoid Tuohy, New Indication, Ranibizumab plus laser treatment for DME //Eurotimes.-09.2010.-volume15.-issue 9.-p.48.
7. Roibeard O'hEineachain, Vitrectomy in diabetic eyes with advanced retinopathy is difficult but possible //Eurotimes.-02.2012.-volume17.-issue2.-p.28.
8. Roibeard O'hEineachain, Vitrectomy in DME surgical procedure can reduce macular swelling but produce mixed results on visual acuity //Eurotimes.-04.2012.-volume17.-issue4.-p.36.
9. Roibeard O'hEineachain, Retinopathy grading system for proliferative diabetic retinopathy provides useful guide to treatment //Eurotimes.-04.2012.-volume17.-issue4.-p.35.
10. Yan Lu, Nan Zhou, Xiao Huang, Effect of intravitreal injection of bevacizumab-chitosan nanoparticles on retina of diabetic rats // International Journal of Ophthalmology, Feb.2014, volume7, number 1, p.1-7

Cușnir Vitalie

Doctor oftalmolog

mun.Chișinău, clinica oftalmologie nr.2

USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.079455073

E-mail: vitcusnir@gmail.com

CARACTERISTICA REACTIVITĂȚII IMUNE LA BOLNAVII CU DIVRESE FORME DE AMIGDALITĂ CRONICĂ ASOCIATĂ CU PATOLOGIE REUMATICĂ

Danilov Lucian¹, Ghinda Serghei², Ababii Ion¹, Revenco Ninel³, Chiroșca Valentina²

¹ - Catedra otorinolaringologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

² - Laborator Imunologie și Alergologie, Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc”.

³ - Catedra pediatrie, IMSP „Institutul mamei și copilului”

Rezumat

În prezent, devin oportune investigațiile comparative în vederea elucidării stării reactivității imune la bolnavii cu amigdalită cronică cu diverse forme clinice cu sau fără patologie asociată. Aceasta va permite efectuarea unui prognostic mai just a acestor maladii asociate și stabilirea la timp a tratamentului necesar. Scopul studiului este aprecierea unor indici ai reactivității imune la copiii cu o evoluție diferită a amigdalitei cronice, complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide. Studiul a inclus 376 copii și adolescenți cu amigdalită cronică compensată și decompensată cu sau fără patologii cardiovasculare.

S-a demonstrat creșterea nivelurilor CIC de toate cele trei concentrații (PEG 2,5%, 4,2% și 8,0%) la formele mai grave de amigdalită. Titurile crescute ale ASL-O și FR confirmă etiologia procesului patologic specific bolii. Sensibilizarea celulară specifică în testul TTBL+PHA la antigenele streptococice, stafilococice, pneumococice și micobacteriene demonstrează prevalența la bolnavii cu formele mai severe de amigdalită cronică a stării de polisensibilizare. Prin urmare, cu cât mai gravi sunt bolnavii, cu atât mai puternic sunt dereglați indicii imuni: depreciat conținutul de limfocite T și subpopulațiile lor, mai crescute nivelurile de limfocite B și imunoglobuline ale claselor IgG, IgA și IgM.

Cuvintele-cheie: copii, amigdalita cronică, reactivitatea imună

Summary

characteristics of immune reactivity in patients with different forms of chronic tonsillitis associated with rheumatic disease

At present, comparative investigations are desirable to elucidate the state of immune reactivity in patients with chronic tonsillitis with different clinical forms with or without any associated pathology. This will allow to make a fair prognosis of these associated diseases and establish timely the necessary treatment. The purpose of the study is to assess the immune reactivity indices in children with various evolution of chronic tonsillitis, complicated with different forms of rheumatic disease. The study included 376 children and adolescents with chronic compensated and decompensated tonsillitis with or without cardiovascular diseases. It was demonstrated an increase of CIC levels of all the three concentrations (PEG 2.5%, 4.2% and 8.0%) in more severe forms of tonsillitis. Elevated titers of ASL-A and Rf confirm the etiology of pathological process specific to the disease. Specific cell sensitization in TTBL + PHA test to streptococcal, staphylococcal, pneumococcal and mycobacterial antigens shows prevalence of polisensitization status in patients with more severe forms of chronic tonsillitis. Therefore, the more the patient is affected, the stronger are disturbed the immune indices: impaired T lymphocytes content and their subpopulations, higher levels of B lymphocytes and immunoglobulins IgG, IgA and IgM.

Keywords: children, chronic tonsillitis, immune reactivity.

Introducere

Printre diversele focare ale infecției cronice, după frecvența incidenței și profunzimea procesului patologic, pe primul loc, în aspectul interacțiunii asupra organismului uman, intervin focarele de infecție în amigdalele palatine. Conform datelor bibliografice, frecvența amigdalitei cronice este de 5-10 % la populația adultă și de 12-15 % la copii [11,12].

Amigdalita cronică are un rol important în debutul și evoluția bolilor de colagen (dermatomiozita, poliartrita, lupusul eritematos sistemic, sclerodermia, purpura Shonlein). S-a dovedit structura antigenică asemănătoare a unor maladii de colagen și a amigdalitei cronice. Spre exemplu, purpura Shonlein și amigdalita cronică au antigene comune - B27, CW2, CW6 [8]. La unii pacienți cu poliartrită reumatoidă, procesele sisteme inflamatoare se ameliorează după amigdalectomie [4].

Afecțiunile amigdalienice au un rol major în progresarea

imunodeficienței. În amigdalita cronică apar celule secretoare de serotonină, somatostatina, crește numărul mastocitelor. Aceste modificări, de asemenea, pot constitui una din cauzele schimbărilor patologice și în alte organe. Totodată, se constată deficiența statutului imun, redistribuirea limfocitelor B,T și subpopulațiilor de limfocite T, prezența complexelor imune circulante, sensibilizarea granulocitelor la alergenii bacterieni. Complexele imune circulante, antigenele și anticorpii au activitate hemotoxica și amplifică proprietățile proteolitice ale enzimelor macrofage, ceea ce duce la lizarea țesutului amigdalian, denaturarea proteinelor tisulare care în rezultat capătă proprietăți antigenice. Ajungând în sânge, ele formează autoantigene. În așa fel, amigdalele palatine devin locul sensibilizării de tip întârziat a antigenelor din faringe [9].

Infecția streptococică este la sigur implicată în declanșarea

crizei de reumatism articular acut. Acest lucru se observă clinic, când, foarte des, o angină acută precede cu câteva zile apariția reumatismului articular acut cu titrul ASL-O constant crescut la acești bolnavi. În geneza reumatismului articular acut sunt implicate două mecanisme: neuroendocrin - focarul anginos acut sau cronic determină pe cale reflexă, prin intermediul sistemului nervos central, reacții rapide la nivelul articulațiilor, iar la nivelul sistemului endocrin determină un dezechilibru hormonal al hormonilor hipofizari și suprarenali, cu tulburări prelungite fluxionare și apoi degenerative și toxic alergice streptococic - toxinele eliberate de streptococul β -hemolitic de grup A pătrund în circulația generală, determinând formarea de anticorpi specifici [1, 5].

Antistreptolizina-O (ASL-O) posedă capacitatea de a dereglă procesele normale de funcționare a sistemului imunitar, în legătură cu ce are loc înrăutățirea patogenezei patologiilor sistemice. Gurieva O. (2008) a determinat că la 40% din cei cercetați are loc sensibilizarea la *Streptococcus pyogenes*. În afară de aceasta, s-a apreciat, că la acest lot de cercetare există o corelație între reacția de hipersensibilizare întârziată la *Streptococcus pyogenes* și o anamneză complicată cu patologii alergologice și infecții acute ale căilor respiratorii superioare [9].

În contextul problematicii expuse, devin oportune investigațiile comparative în vederea elucidării stării reactivității imune la bolnavii cu amigdalită cronică cu diverse forme clinice cu, sau fără patologie asociată.

Scopul lucrării

Scopul lucrării este studiul unor indici ai reactivității imune la copiii cu o evoluție diferită a amigdalitei cronice, complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide (artrită juvenilă, artrită reactivă și febră reumatoidă).

Material și metodă

Studiul a inclus 376 copii și adolescenți cu amigdalită cronică. Sa folosit clasificarea propusă de academicianul I.B.Soldatov (1975). În caz de amigdalită cronică compensată procesul inflamator se mărginește numai la nivelul amigdalei afectate și nu sunt prezente angini în anamneză. Amigdalită cronică decompensată are la baza sa dereglările de reactivitate a organismului cu schimbări inflamatorii locale ce duce la provocarea anginelor repetate și la apariția altor boli ale organismului - abcese periamigdalene, reumatismul, nefrita etc. În funcție de forma afecțiunii, bolnavii au fost divizați în 4 loturi de studiu: 65 bolnavi cu amigdalită cronică decompensată (lotul I), 39 bolnavi cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide: artrită juvenilă, artrită reactivă și febră reumatoidă (lotul II), 259 bolnavi cu amigdalită cronică compensată (lotul III), 13 bolnavi cu amigdalită cronică compensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide: artrită juvenilă, artrită reactivă și febră reumatoidă (lotul IV).

Reacția de transformare blastice a limfocitelor cu fitohe-maglutinina (PHA), antigenele MBT (tuberculina), stafilococului, streptococului și pneumococului s-a executat conform procedurii propus de Ghinda S. S. (1982) [7]. Subpopulațiile limfocitare s-au determinat în reacția imunofluorescentă indirectă cu seruri monoclonale ale firmei „Сорбент” (Rusia). Conținutul complexelor imune circulante s-a determinat conform metodei descrise de Grinevici Iu. A și Cameneț L. Iu. (1986) în modificarea propusă de noi [3]. Nivelurile imunoglobulinelor A, G, M, E s-au determinat cu ajutorul analizei

imunoenzimatică utilizând chiturile firmei ООО „Бектоп-БЕКТ” (Rusia). ASL-O, Factorul reumatoid (FR) s-au apreciat prin metoda semicantitativă cu folosirea reactivelor firmei „Humatex” (Germania).

Aprecierea intensității reacțiilor alergice este mai precisă și constă în determinarea indicelui leucocitar al alergiei simplificat (ILAS) conform formulei:

$$ILAS = \frac{E}{S + 2N + 3T + MIE},$$

unde: E – eozinofile, S – neutrofile segmentate, N – neutrofile nesegmentate, T – tinere, MIE – mielocite.

La persoanele sănătoase ILAS este egal cu 0,043 oscilând între 0 și 0,077 ($\pm 2S$). Indicele ILAS mai mare de 0,08 poate fi considerat ca semn al reacției alergice [2].

Analiza statistică a materialelor a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, varierea alternativă, probabilitatea producerii unui eveniment (p.p.e.), utilitățile programului computerizat Windows 2007, precum și bazele biostatisticii computerizate: analiza informației în biologie, medicină și farmacie prin pachetul statistic MedStat [6,10].

Rezultate și discuții

Analiza repartiției copiilor după sexe demonstrează, că amigdalita cronică decompensată mai frecvent este suportată de fete ($p < 0,001$ comparativ cu băieții în lotul I și $p < 0,01$ comparativ cu fetițele din lotul III). Băieții, însă mai frecvent s-au îmbolnăvit de amigdalită cronică, forma compensată ($p < 0,001$ comparativ cu fetele în lotul I și $p < 0,01$ comparativ cu băieții din lotul III). S-a constatat o tendință de majorare a numărului de fete în lotul IV, fără însă o confirmare statistică veridică (tabelul 1).

Tabelul 1

Repartiția după vârstă și sexe a bolnavilor în loturile investigate

Pacienții	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
Băieții (p.p.e)	0,32 \pm 0,059	0,46 \pm 0,082	0,51 \pm 0,031■	0,38 \pm 0,146
Fetele (p.p.e)	0,68 \pm 0,059*	0,54 \pm 0,082	0,49 \pm 0,031■	0,62 \pm 0,146
Vârsta, ani	10,3 \pm 0,78	13,9 \pm 0,48	8,4 \pm 0,39■	13,5 \pm 0,68

Diferențe statistic semnificative dintre loturile:

– I și II; – III și IV; ■ – I și III; – II și IV;

* - dintre băieți și fete în loturi diferite.

Repartiția copiilor după vârstă arată, că caracteristicile amigdalitei cronice se înrăutățesc odată cu aceasta. Astfel, copiii mai mici, cu vârsta medie de 8,4 \pm 0,39 ani au suportat mai frecvent amigdalita cronică forma compensată, copiii cu vârsta medie de 10,3 \pm 0,78 ani au suportat mai frecvent amigdalita cronică decompensată, cei cu vârsta medie 13,5 \pm 0,68 ani au suportat amigdalita cronică compensată complicată cu forme diferite ale patologiei reumatoide, iar la copiii mai mari, cu vârsta medie de 13,9 \pm 0,48 ani li s-a diagnosticat mai frecvent amigdalita cronică forma decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide.

Datele studiului imunologic demonstrează, că cel mai înalt conținut al neutrofilelor segmentate l-au avut copiii cu amigdalită cronică, forma decompensată complicată cu diver-

se forme ale patologiei reumatoide (lotul II investigațional). Comparativ cu acești pacienți, un nivel concludent scăzut ($p < 0,001$) al neutrofilelor segmentate au prezentat copiii cu amigdalită cronică compensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide (lotul IV investigațional), dar veridic mai înalt ($p < 0,001$), comparativ cu copiii cu amigdalită cronică compensată (lotul III investigațional). Conținutul neutrofilelor segmentate la bolnavii lotului I (copii cu tonsilită cronică compensată) a fost veridic mai înalt, comparativ cu nivelul acestui indice determinat la bolnavii lotului III investigațional ($p < 0,001$). La bolnavii lotului II investigațional, conținutul neutrofilelor segmentate a fost mai înalt, comparativ cu bolnavii lotului I investigațional ($p < 0,01$).

Tabelul 2

Indicii formulei leucocitare în loturile de pacienți investigate

Indicele	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
Leucocite	10,3±0,17	10,5±0,22	8,2±0,99■	9,4±0,27
Neutrofile segmentate	59,0±0,63	61,4±0,39	56,3±0,24■	59,7±0,32
Neutrofile neselementate	2,3±0,19	3,5±0,24	0,9±0,07■	2,8±0,28

Diferențe statistic semnificative dintre loturile:

- I și II; - III și IV; ■ - I și III; - II și IV;

La fel ca și conținutul neutrofilelor segmentate, conținutul cel mai înalt al neutrofilelor neselementate l-au avut bolnavii lotului II investigațional (fără diferențe statistic autentice). La bolnavii lotului IV investigațional, conținutul neutrofilelor neselementate a fost mai scăzut, decât la bolnavii lotului II investigațional (fără diferențe statistic autentice), dar mai înalt comparativ cu conținutul neutrofilelor neselementate determinat la bolnavii lotului III investigațional ($p < 0,001$). Conținutul neutrofilelor neselementate la bolnavii lotului I investigațional a fost concludent mai înalt, comparativ cu nivelul acestui indice apreciat la la bolnavii lotului III investigațional ($p < 0,01$). Un tablou similar a fost caracteristic și pentru bolnavii lotului II investigațional, la care conținutul de neutrofile neselementate a fost mai înalt, comparativ cu bolnavii lotului I investigațional ($p < 0,01$).

Astfel, analiza indicilor formulei leucocitare a permis a identifica cele mai mai pronunțate dereglări (sub forma unei devieri a formulei leucocitare „cătred stânga” - mărirea conținutului de leucocite, neutrofile segmentate și neselementate) la bolnavii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide, și mai puțin expresive la bolnavii cu amigdalită cronică compensată. Pentru bolnavii cu amigdalită cronică decompensată și bolnavii cu amigdalită cronică compensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide dereglările produse în formula leucocitară prezintă un nivel intermediar.

În caz de deviere a formulei leucocitare „cătred stânga” la bolnavii cu patologie infecțioasă poate avea loc endotoxemia. Din aceste considerente, am decis de a analiza la loturile de bolnavi investigate nivelurile de complexe imune circulante cu masă moleculară diferită (tabelul 3).

Tabelul 3

Nivelurile de complexe imune circulante la bolnavii loturilor investigate

Indicele	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
PEG 2,5%	17,9±0,99	27,4±1,03	11,3±0,49■	20,9±1,36
PEG 4,2%	35,7±1,83	58,4±1,61	32,6±1,05	58,7±2,40
PEG 8,0%	394,6±17,9	483,9±13,2	260,2±7,53■	371,8±12,09

Diferențe statistic semnificative dintre loturile:

- I și II; - III și IV; ■ - I și III; - II și IV;

Analiza efectuată demonstrează, că conținutul complexelor imune circulante este de niveluri diferite în loturile de bolnavi investigate. Conținutul CIC de greutate moleculară mare (PEG 2,5%) care manifestă toxicitate redusă, la copiii din lotul investigațional III (cu amigdalită cronică compensată) a fost veridic mai scăzut ($p < 0,001$), comparativ cu copiii din lotul I investigațional (cu amigdalită cronică decompensată). Cel mai mare nivel de CIC cu greutate moleculară mare (PEG 2,5%), a fost determinat în lotul II investigațional (cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diferite forme de boli reumatice: artrita juvenilă, artrita reactivă și febră reumatoidă), diferențele obținute fiind statistic autentice la nivelul de $p < 0,01$ și $p < 0,001$ în comparație cu celelalte loturi de copii bolnavi investigate. Ceva mai scăzut a fost conținutul de CIC cu greutate moleculară mare (PEG 2,5%) la bolnavii din lotul IV investigațional (amigdalită cronică compensată complicată cu diferite forme ale patologiei reumatoide: artrita juvenilă, artrita reactivă și febră reumatoidă).

Nivelurile CIC cu masă moleculară medie (PEG 4,2%), caracterizate printr-o toxicitate mai mare au fost concludent mai crescute la bolnavii lotului II investigațional, comparativ cu bolnavii lotului I investigațional ($p < 0,001$) și la bolnavii din lotul IV investigațional, comparativ cu bolnavii lotului III investigațional ($p < 0,001$).

Conținutul CIC de greutate moleculară mică (PEG, 8,0%) care posedă cel mai ridicat nivel de toxicitate, a fost cel mai mare la bolnavii din lotul investigațional II și comparativ cu acestea, veridic mai scăzut ($p < 0,001$) a fost conținutul CIC de greutate moleculară mică (PEG, 8,0%) la bolnavii din lotul investigațional I. Ceva mai scăzut a fost conținutul CIC de greutate moleculară mică (PEG, 8,0%) la bolnavii din lotul IV investigațional (diferențele fiind statistic autentice la nivelul de $p < 0,001$, comparativ cu lotul II investigațional). Cel mai scăzut conținut de CIC de greutate moleculară mică (PEG, 8,0%) a fost apreciat la bolnavii lotului III investigațional (valori statistic concludente comparativ cu celelalte loturi investigaționale la nivelul $p < 0,001$).

Se poate rezuma deci, că pentru copiii cu amigdalită cronică de diverse forme și în special pentru bolnavii cu amigdalită cronică, formele decompensată și compensată, complicate cu patologie reumatoidă sunt caracteristice niveluri crescute de CIC cu greutate moleculară diferită.

Dat fiind, că patologia asociată la bolnavii cu amigdalită cronică forma decompensată și compensată (loturile investigaționale II și IV) a fost de genază sau alergică, sau autoimună, în continuarea studiului au fost evaluați unii indici care caracterizează această patologie (tabelul 4).

Tabelul 4

Unii indici ai alergiei în loturile de bolnavi investigate

Indicele	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
Eozinofie	1,9±0,16	3,5±0,48	2,4±0,11■	2,5±0,22
Bazofile	0,46±0,063	0,46±0,082	0,49±0,032	0,39±0,146
IgE	49,4±10,07	130,5±21,94	62,8±5,96	50,8±10,98
CD4/CD8	2,0±0,04	2,0±0,04	2,1±0,03■	2,2±0,05
ILAS	0,05±0,003	0,07±0,007	0,07±0,002■	0,06±0,004

Diferențe statistic semnificative dintre loturile:

- I și II; - III și IV; ■ - I și III; - II și IV.

Analiza unor indici ai alergiei (tabelul 4) în loturile investigate a demonstrat următoarele. Conținutul eozinofilelor la bolnavii cu amigdalită cronică compensată este veridic mai înalt, comparativ cu nivelul eozinofilelor la bolnavii cu amigdalită cronică decompensată ($p<0,001$), iar asocierea patologiei reumatoide acestor forme ale afecțiunii duce la majorarea în continuare a conținutului de eozinofile (diferențele dintre lotul I și II investigațional statistic veridice la nivelul $p<0,001$).

Conținutul bazofilelor a fost aproximativ la același nivel în toate loturile de copii bolnavi investigate.

Titulul IgE a fost mai crescut la bolnavii lotului III investigațional, comparativ cu bolnavii lotului I investigațional, însă aceste diferențe nu au atins nivelul de veridicitate. Asocierea patologiei reumatoide a condus și în acest caz la creșterea în continuare a conținutului IgE la bolnavii din lotul investigațional II, comparativ cu bolnavii lotului I investigațional ($p<0,001$). La bolnavii lotului IV investigațional, conținutul IgE din contra a avut o tendință de micșorare, ceea ce poate fi, probabil explicat prin numărul insuficient de observări clinico - imunologice.

Valorile indicelui de imunoreglare CD4/CD8 la bolnavii lotului III și IV investigaționale au fost mai ridicate comparativ cu bolnavii lotului I și II investigaționale (diferențe statistic semnificative dintre indicii lotului I și III la nivelul $p<0,05$, iar dintre indicii lotului II și IV investigaționale la nivelul $p<0,01$).

Indicele simplificat al alergiei ILAS a înregistrat un nivel foarte înalt printre bolnavii lotului II și III investigaționale. Prin urmare, rezultatele analizei confirmă că, la bolnavii cu amigdalită cronică, formele decompensată și compensată, patologia asociată de etiologie alergică sau autoimună duce la schimbări veridice ale indicilor care caracterizează starea de alergii. Cu toate acestea, diferențe clare în ceea ce privește care din loturile de bolnavi investigate pot fi caracterizate printr-o evoluție toxică, toxico-alergică sau alergică nu pot fi identificate. Posibil, o astfel de caracterizare poate fi dată numai individual, fiecărui bolnav în parte, în baza unei investigații imunologice complete.

Anticorpii antistreptolizina O (ASL-O) și factorul reumatoid (FR), specifici bolii au demonstrat la bolnavii loturilor investigate următoarele rezultate: titrul ASL-O a fost concludent cel mai crescut la bolnavii cu amigdalită cronică decompensată, ceva mai scăzut la bolnavii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatice - artrită juvenilă, artrită reactivă și febră reumatoidă. La bolnavii cu amigdalită cronică compensată și amigdalită cronică compensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatice, titrul ASL-O a fost și mai scăzut (tabelul 5).

Tabelul 5

Nivelurile ASL-O și FR în grupurile de bolnavi investigate

Indicele	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
ASL-O	386±28,7	258±31,4	105±11,1■	130±46,2
FR	2,4±0,54	13,2±2,27	0,3±0,13■	2,0±1,53

Diferențe statistic semnificative dintre loturile:

- I și II; - III și IV; ■ - I și III; - II și IV.

Titulul FR, din contra, a fost cel mai crescut la bolnavii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diferite forme ale patologiei reumatoide: artrită juvenilă, artrită reactivă și febră reumatoidă (diferențele sunt statistic semnificative la nivelul $p<0,01$ dintre lotul I și lotul II și la nivelul $p<0,01$ dintre lotul I și III).

Astfel, titrurile crescute ale ASL-O și FR confirmă etiologia procesului patologic specific bolii.

Conform rezultatelor analizei sensibilizării celulare specifice, nivelul cel mai înalt de sensibilizare a limfocitelor T la antigenele streptococice s-a dovedit a fi la bolnavii din lotul I și II investigaționale, iar cel mai scăzut - la bolnavii lotului III (tabelul 6).

Tabelul 6

Nivelurile de sensibilizare a limfocitelor T către antigenele bacteriene și micobacteriene

Indicele	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
TTBL-streptococ	4,6±0,20	4,6±0,18	2,8±0,09■	3,7±0,25
TTBL-stafilococ	3,1±0,14	2,9±0,10	2,3±0,06■	2,3±0,13
TTBL-pneumococ	1,2±0,07	1,5±0,11	0,9±0,04■	1,4±0,16
TTBL-tuberculina	2,8±0,11	2,7±0,09	2,3±0,08■	2,2±0,15

Diferențe statistic semnificative dintre loturile:

- I și II; - III și IV; ■ - I și III; - II și IV.

Nivelul de sensibilizare a limfocitelor T la antigenele stafilococice, de asemenea a fost cel mai înalt la bolnavii din lotul I și II investigaționale, iar la bolnavii lotului III și IV investigaționale - mai scăzut. Nivelul de sensibilizare a limfocitelor T la antigenele pneumococice a fost cel mai crescut la bolnavii din loturile II și IV investigaționale. Nivelul de sensibilizare a limfocitelor T la antigenele micobacteriene, la fel a fost cel mai ridicat la bolnavii loturilor investigaționale I și II. Toate acestea demonstrează prevalarea la bolnavii cu formele mai severe ale bolii a stării de polisensibilizare.

Conținutul total al limfocitelor a fost cel mai scăzut la bolnavii din lotul II și IV, iar cel mai înalt a fost conținutul limfocitelor la bolnavii din lotul III investigațional (tabelul 7).

Activitatea funcțională a limfocitelor T după datele testului TTBL+PHA, a fost cel mai mult suprimată la bolnavii din loturile I și II investigaționale și cea mai intactă - la bolnavii din lotul III investigațional. Conținutul limfocitelor T, la fel ca și conținutul total al limfocitelor a fost cel mai scăzut la bolnavii loturilor II și IV și cel mai înalt - la bolnavii lotului III investigațional. Conținutul T helperilor a fost cel mai mărit la bolnavii lotului III, iar cel mai scăzut - la bolnavii lotului II investigațional. Cel mai scăzut conținut al T supresorilor s-a determinat la bolnavii lotului IV investigațional (tabelul 7).

Tabelul 7

Indicii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T în loturile de bolnavi investigate

Indicele	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
Limfocite	30,9±0,68	26,9±0,66	34,6±0,26■	28,7±0,53
TTBL-PHA	62,7±0,49	60,9±0,36	67,8±0,25■	63,9±0,37
CD-3	64,3±0,66	60,5±0,48	67,9±0,33■	61,0±0,61
CD-4	41,1±0,66	40,8±0,35	42,8±0,30■	41,6±0,57
CD-8	20,1±0,49	20,3±0,34	20,6±0,19	18,9±0,42

Diferențe statistic semnificative dintre loturile:

- I și II; - III și IV; ■ - I și III; - II și IV.

Prin urmare, cu cât mai gravi sunt bolnavii, cu atât mai puternic sunt dereglați indicii limfocitelor T și subpopulațiilor lor.

Conținutul limfocitelor B (CD-20) a fost cel mai înalt la bolnavii loturilor I și II investigaționale, cel mai scăzut - la bolnavii lotului III investigațional (tabelul 8).

Tabelul 8

Indicii cantitativi și funcționali ai limfocitelor T în loturile de bolnavi investigate

Indicele	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
CD-20	11,8±0,48	12,2±0,625	8,9±0,19■	11,2±0,34
IgG	14,7±0,55	16,5±0,30	11,9±0,22■	15,6±0,49
IgA	1,8±0,12	2,1±0,10	1,5±0,05■	2,0±0,18
IgM	1,4±0,08	1,7±0,05	1,3±0,03	1,6±0,10

Diferențe statistic semnificative dintre loturile:

- I și II; - III și IV; ■ - I și III; - II și IV.

Nivelurile imunoglobulinelor IgG, IgA și IgM au fost cele mai crescute la bolnavii loturilor II și IV investigaționale, iar cele mai descrescute - la bolnavii lotului III investigațional.

Prin urmare, și în acest caz se observă corelația: cu cât mai gravi sunt bolnavii, cu atât mai înalt este conținutul limfocitelor B și imunoglobulinelor claselor IgG, IgA și IgM. Este un tablou firesc, deoarece odată cu decadența sistemului imunitar celular tânăr, o încărcătură (compensatorie) mai mare revine sistemului imunitar umoral.

Concluzii

Analiza prezentată în acest studiu permite a concluziona următoarele. Printre copiii bolnavi, la fete mai frecvent evolu-

ează amigdalita cronică decompensată, iar la băieți amigdalita cronică compensată. Totodată, evoluția amigdalitei cronice prezintă o cauzalitate în funcție de vârsta copiilor: la cei mai mici copii, cu vârsta medie de 8,4±0,39 ani evoluează amigdalita cronică forma compensată, la copiii cu vârsta medie de 10,3±0,78 ani - amigdalita cronică decompensată, la cei cu vârsta medie de 13,5±0,68 ani - amigdalita cronică compensate complicată cu forme diferite ale patologiei reumatoide, iar la copiii mai mari, cu vârsta medie de 13,9±0,48 ani evoluează amigdalita cronică forma decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide.

Formula leucocitară prezintă în caz de amigdalită cronică o deviere „cătredra”, determinată de creșterea leucocitelor și neutrofilelor segmentate și nesegmentate, mai puternică la copiii bolnavi de amigdalită cronică decompensată, complicată cu diferite forme ale patologiei reumatoide și, mai puțin expresivă la copiii bolnavi de amigdalită cronică compensată. În celelalte cazuri aceste devieri poartă un caracter intermediar.

Creșterea nivelurilor CIC de toate cele trei concentrații (PEG 2,5%, 4,2% și 8,0%) demonstrează prezența, în caz de amigdalită cronică, a unei intoxicații endogene (endotoxemii) care se determină la formele mai grave: amigdalită cronică decompensată și amigdalită cronică compensată, complicate cu diverse forme ale patologiei reumatoide.

Asocierea patologiei reumatoide de natură alergică sau autoimună conduce la categoriile de copii bolnavi cu amigdalită cronică decompensată și amigdalită cronică compensată la dereglarea indicilor alergiei. Totuși, diferențele nu sunt clare în ceea ce privește care dintre formele de amigdalită cronică analizate pot fi caracterizate printr-o evoluție toxică, toxic-alergică sau alergică. Caracterul evoluției alergiei în caz de amigdalită cronică, complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide poate fi stabilit numai în cazuri concrete, și numai individual fiecărui bolnav în parte, în baza unei investigații imunologice complete.

Titrurile crescute ale ASL-O și FR confirmă etiologia procesului patologic specific bolii.

Sensibilizarea celulară specifică în testul TTBL+PHA la antigenele streptococice, stafilococice, pneumococice și micobacteriene demonstrează prevalarea la bolnavii cu formele mai severe de amigdalită cronică a stării de polisensibilizare. Prin urmare, cu cât mai gravi sunt bolnavii, cu atât mai puternic sunt dereglați indicii imuni: depreciat conținutul de limfocite T și subpopulațiilor lor, mai crescute nivelurile de limfocite B și imunoglobuline ale claselor IgG, IgA și IgM.

Bibliografie

- Danilov L. Amigdalita cronică la copii. Recomandări metodice. Chișinău, 2011, p.17-18.
- Ghinda S., Calenda O., Popa M., Smeșnoi V., Lucian A., Gribineț L., Rotaru N., Iaconi L., Rotaru-Lungu C. Metoda simplificată de apreciere a indexului leucocitar al alergiei. Certificat de inovator N. 50, eliberat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Ch. Draganiuc" la 04.08.2009.
- Ghinda S., Sofronie S., Chiroșca V., Privalova E., Calenda O., Smeșnoi V., Lesnic E., Barbuța A., Rotaru N., Iaconi L. Metoda de determinare concomitentă a CIC cu masa moleculară joasă, medie și înaltă. Certificat de inovator N. 46, eliberat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Ch. Draganiuc" la 12.05.2008.
- Kawano M., Okada K., Muramoto H., Morishita H., Omura T. Simultaneous, clonally identical T cell expansion in tonsil and synovium in a patient with rheumatoid arthritis and chronic tonsillitis. Arthritis rheum, 2003, Sep.
- Saad C., Machado M., Ortiz K., Lourenco A., Martins B., Salvador Martins R., Machado N.C. Antistreptolysin O titer profile in acute rheumatic fever diagnosis. Jurnal Pediatr. (Rio J). 2001, vol.77, nr. 2, p.105-111.
- Вознесенский В.Л. Первичная обработка экспериментальных данных. Ленинград:Наука, 1969, с. 39.
- Гинда С.С. Модификация микрометода реакции бласттрансформации лимфоцитов. Лабораторное дело. 1982. № 2, с. 23-25.
- Гриневич Ю.А., Каменец Л.Я. Основы клинической иммунологии опухолей. Киев: Здоров

CARACTERISTICA REZISTENȚEI PREIMUNE LA BOLNAVII CU AMIGDALITĂ CRONICĂ ASOCIATĂ CU PATOLOGIA REUMATICĂ

Danilov Lucian¹, Ghinda Serghei², Ababii Ion¹, Revenco Ninel³, Privalova Elena²

¹ - Catedra otorinolaringologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

² - Laborator Imunologie și Alergologie, Institutul de Ftiziopneumologie „Ch. Draganiuc”.

³ - Catedra pediatrie, IMSP „Institutul mamei și copilului”

Rezumat

Bolnavii cu amigdalită cronică formează grupul de risc pentru grave afecțiuni somatice și necesită asupra sa o atenție majoră atât din partea otorinolaringologilor, cât și din partea medicilor de alte specialități. Scopul studiului este aprecierea unor indici ai rezistenței preimune la copiii cu o evoluție diferită a amigdalitei cronice, complicate cu diverse forme ale patologiei reumatoide (artrită juvenilă, artrită reactivă și febra reumatoidă). Aceasta v-a permite efectuarea unui prognostic mai just a acestor maladii asociate și stabilirea la timp a tratamentului necesar.

Studiul a inclus 376 copii și adolescenți cu amigdalită cronică compensată și decompensată cu sau fără patologii cardiovasculare. Fetele mai frecvent se îmbolnăvesc de amigdalită cronică decompensată. La copiii mai mari, cu vârsta medie de $13,9 \pm 0,48$ ani, evoluează amigdalita cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide.

Indicii rezistenței preimune (activitatea funcțională a neutrofilelor, numărul fagocitar, indicele fagocitar, activitatea hemolitică totală a complementului, proteina C- reactivă, titrul celulelor CD16, nivelul citokinelor IL-1 β , IL-8 și TNF- α în serul sanguin) se modifică în funcție de forma de amigdalită: cei mai afectați sunt indicii preimuni la copiii bolnavi cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide.

Cuvintele-cheie: copii, amigdalita cronică, rezistența preimună

Summary

Characteristics of preimmune resistance in patients with chronic tonsillitis associated with rheumatic disease

Patients with chronic tonsillitis are at risk for serious somatic disorders and require major attention of both otorhinolaryngologists and other specialties physicians. The purpose of the study is to assess the preimmune resistance indices in children with various evolution of chronic tonsillitis, complicated with different forms of rheumatic disease (juvenile arthritis, reactive arthritis and rheumatoid fever). This will allow to make a fair prognosis of these associated diseases and establish timely the necessary treatment. The study included 376 children and adolescents with chronic compensated and decompensated tonsillitis with or without cardiovascular diseases. Girls more frequently develop chronic decompensated tonsillitis. Older children, mean age 13.9 ± 0.48 years, develop chronic decompensated tonsillitis, it being complicated with various forms of rheumatic disease. The preimmune resistance indices (functional activity of neutrophils, number of phagocytes, phagocytic index, total hemolytic complement activity, C-reactive protein, titre of CD16 cells, level of cytokines IL-1 β , IL-8 and TNF- α in the blood serum) change depending on the form of tonsillitis: preimmune indices are the most affected in children with chronic decompensated tonsillitis complicated with various forms of rheumatic disease.

Keywords: children, chronic tonsillitis, preimmune resistance.

Introducere

Actualitatea și valența socială a explorărilor științifice pentru elucidarea patogenetică a maladiilor otorinolaringologice cronice ce afectează copiii este indiscutabilă, ținând cont de supramorbiditatea prin acestea și gravele complicații pe care le induc la nivel de alte organe și sisteme [7].

Importanța medicală și socială a artritelor cronice este determinată de creșterea continuă a frecvenței acestor maladii în rândul populației, predispunerea spre cronicizare, evoluția progresivă cu afectarea severă a capacității de muncă. Afecțiunile articulare prezintă una din cauzele principale ale invalidizării și incapacității de muncă a populației între 16 și 72 ani [1].

Profilul patologiei copiilor cu afecțiuni cronice ORL prezintă deosebiri esențiale de profilul patologiei copiilor cu afecțiuni din domeniile medicale: alergologie, imunologie, cardioreumatologie, neurologie, ortopedie, logopatologie.

Procesul de formare a clusterelor de patologii asociate depinde de vârsta bolnavului [23].

În modul cel mai sigur și stabil afecțiunilor ORL la copii se asociază cu patologia cardiacă. La copiii cu vârsta de până la 6 ani este înalt, de asemenea, gradul de asociere a bolilor alergice și imune. La copiii cu vârstă de la 6 la 10 ani crește până la un nivel maxim asocierea cu patologia reumatoidă, menținându-se în același timp un nivel suficient de ridicat de asociere cu alergiile, pe fondul unei scăderi bruște a nivelului de asociere cu bolile imune. Nivelul de asociere a afecțiunilor ORL cu alergiile se reduce în mod firesc la copii cu vârsta de peste 10 ani [11,12].

Imunitatea (reactivitatea imună) își începe lupta contra infecției aproximativ la 7-8 zile din momentul pătrunderii microbilor în organism. În acest timp, microbii nu se pot multiplica în mod liber în organism. Procesului de multiplicare

i se opun mecanismele biologice de protecție preimună contra infecțiilor (țesutul epitelial, reacțiile vasculare, componentele umorale bactericide și bacteriostatice ale secrețiilor și serului, fagocitele). Prin urmare, celulele purtătoare ale protecției preimune împotriva infecției și produsele lor solubile primele "recunosc" pătrunderea agentului patogen în organism cu mult înainte de celulele imune [2, 24].

Celulele rezistenței preimune – celulele dendritice și macrofagele, transmit limfocitelor antigenele după procesarea lor sub formă de receptori pe suprafața sa celulară, și în același timp, secretă un șir de substanțe biologice active - citokinele inflamației preimune. Dintre acestea o semnificație deosebită o au chemokinele care semnalizează limfocitelor despre inițierea răspunsului imun determinând în același timp caracterul pe care acesta trebuie să-l poarte. Se poate rezuma deci, că fără procesele inflamației preimune, nu se poate derula corect, sau nici nu poate exista răspunsul imun „in vivo” [2, 4, 9].

Dintre citokine, unele dintre cele mai importante sunt IL-1β, IL-8 și TNF-α considerate drept unul dintre principalii mediatori, responsabili de evoluția formelor preimune de protecție – formarea reacției inflamatoare locale și a răspunsului de fază acută la nivelul organismului, în caz de afectare infecțioasă a lui [5, 8, 16, 22, 24].

Toate cele expuse ne permit a face concluzia, că bolnavii cu amigdalită cronică formează grupul de risc pentru grave afecțiuni somatice și necesită asupra sa o atenție majoră atât din partea otorinolaringologilor, cât și din partea medicilor de alte specialități. Sunt necesare în continuare investigațiile de determinare a reactivității imune a copiilor cu diferite forme de amigdalită cronică cu scop de a aprecia diferența dintre amigdalita cronică compensată și cea decompensată în caz de diferite patologii reumatismale. Aceasta v-a permite efectuarea unui prognostic mai just a acestor maladii asociate și stabilirea la timp a tratamentului necesar.

Scopul lucrării

Scopul lucrării este studiul unor indici ai rezistenței preimune la copiii cu o evoluție diferită a amigdalitei cronice, complicate cu diverse forme ale patologiei reumatoide (artrită juvenilă, artrită reactivă și febra reumatoidă).

Material și metodă

Studiul a inclus 376 copii și adolescenți cu amigdalită cronică. Sa folosit clasificarea propusă de academicianul I.B.Soldatov (1975) În caz de amigdalită cronică compensată procesul inflamator se mărginește numai la nivelul amigdalei afectate și nu sunt prezente anginile în anamneză. Amigdalită cronică decompensată are la baza sa dereglările de reactivitate a organismului și schimbări inflamatorii locale ce duce la provocarea anginelor repetate și la apariția altor boli ale organismului - abcese periamigdaliene, reumatismul, nefrita etc.

În funcție de forma afecțiunii, bolnavii au fost divizați în 4 loturi investigaționale: 65 bolnavi cu amigdalită cronică decompensată (lotul I), 39 bolnavi cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide: artrită juvenilă, artrită reactivă și febră reumatoidă (lotul II), 259 bolnavi cu amigdalită cronică compensată (lotul III), 13 bolnavi cu amigdalită cronică compensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide: artrită juvenilă, artrită reactivă și febră reumatoidă (lotul IV).

Tuturor bolnavilor li s-a determinat:

- Activitatea funcțională a neutrofilelor în testul NBT, conform metodei elaborate de Park B. H., et al. (1968) [6].
- Conținutul de neutrofile fagocitare (numărul fagocitar) și a activității lor fagocitare (indicele fagocitar), conform procedurii propus de Pavlovici S.A (1998) [19].
- Activitatea hemolitică totală a complementului (AHTC), conform procedurii propus de Reznicova L. S. și coaut. (1967) [20].
- Titrul anticorpilor normali (AN), conform metodei elaborate de Ghinda S. (1984) [15].
- Titrul celulelor CD16 (killerii naturali), prin metoda imunofluorescentă cu utilizarea anticorpilor monoclonali ai firmei „Сорбент” (Rusia).
- Proteina C- reactivă, prin metoda semicantitativă cu utilizarea reactivilor firmei „Humatex” (Germania).
- Nivelul citokinelor IL-1β, IL-8 și TNF-α în serul sanguin, prin metoda imunoenzimatică utilizând sistemele-test „Вектор-Бест” (Russia) în corespundere cu instrucțiunile metodice atașate ale producătorului [21].
- Indicele de adaptare (IA), după formula elaborată de noi:

$$IA = \frac{L}{S + 2N + 3T + MIE},$$

unde: L – limfocite, S – neutrofile segmentate, N – neutrofile nesegmentate, T- neutrofile tinere, MIE – mielocite.

La persoanele sănătoase IA este 0,49 cu mici devieri cuprinse între 0,36 – 0,62 (±1S). IA mai mic de 0,36 s-a considerat scăzut (reacție de stres) [3].

Pentru analiza statistică a materialelor s-au utilizat metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, varierea alternativă, probabilitatea producerii unui eveniment (p.p.e.), utilitățile programului computerizat Windows 2007, precum și cele ale biostatisticii computerizate: analiza informației în biologie, medicină și farmacie prin pachetul statistic MedStat [14,18].

Rezultate și discuții

Analiza repartizării copiilor bolnavi după sexe a demonstrat, că fetițele mai frecvent s-au îmbolnăvit de amigdalită cronică decompensată (p<0,001 comparativ cu băieții în lotul I investigațional și p<0,01 comparativ cu fetițele din lotul III investigațional). Băieții mai frecvent s-au îmbolnăvit de amigdalită cronică compensată (p<0,001 comparativ cu fetițele din lotul I investigațional și p<0,01 comparativ cu băieții din lotul III investigațional). S-a observat o tendință de creștere a numărului de fete în lotul IV investigațional, fără a fi confirmată însă, statistic (tabelul 1).

Tabelul 1

Repartizarea copiilor bolnavi de amigdalită cronică după vârstă și sexe

Pacienții	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
Băieți (p.p.e)	0,32±0,059	0,46±0,082	0,51±0,031■	0,38±0,146
Fete (p.p.e)	0,68±0,059*	0,54±0,082	0,49±0,031■	0,62±0,146
Vârsta, ani	10,3±0,78	13,9±0,48	8,4±0,39■	13,5±0,68

Diferențe statistic semnificative dintre loturile:

– I și II; – III și IV; ■ – I și III; – II și IV;

* - dintre băieți și fete în loturi diferite.

Analiza repartizării pe categorii de vârstă a demonstrat, că caracteristicile tonsilitei cronice se modifică în funcție de vârstă. Astfel, cei mai mici au fost copiii cu amigdalită cronică compensată ($8,4 \pm 0,39$ ani), ceva mai mari copiii cu amigdalită cronică decompensată ($10,3 \pm 0,78$), mai mari copiii cu amigdalită cronică compensată asociată cu diverse forme ale patologiei reumatoide ($13,5 \pm 0,68$ ani) și cei mai maturi, au fost copiii cu amigdalită cronică decompensată asociată cu diverse forme ale patologiei reumatoide ($13,9 \pm 0,48$ ani).

Conform datelor formulei leucocitare, cel mai înalt conținut al leucocitelor l-au avut bolnavii lotului II investigațional. În lotul IV investigațional nivelul acestui indice a fost veridic scăzut, comparativ cu bolnavii lotului II investigațional ($p < 0,01$), dar concludent mai ridicat, comparativ cu bolnavii lotului III investigațional ($p < 0,001$). Conținutul leucocitelor la bolnavii din lotul I investigațional a fost veridic mai mare, comparativ cu bolnavii lotului III investigațional ($p < 0,001$). La bolnavii din lotul II investigațional, comparativ cu bolnavii din lotul I investigațional, s-a observat doar o anumită tendință de mărire a conținutului de leucocite.

Conținutul neutrofilelor segmentate, de asemenea, a fost cel mai înalt la bolnavii lotului II investigațional. La bolnavii lotului IV investigațional s-a determinat un conținut veridic mai scăzut al neutrofilelor segmentate, comparativ cu bolnavii din lotul II ($p < 0,001$), dar concludent mai înalt față de bolnavii lotului III investigațional ($p < 0,001$). Tot față de bolnavii lotului III investigațional, neutrofilele segmentate au prezentat niveluri crescute la bolnavii lotului I investigațional ($p < 0,001$), comparativ cu care, acest indice a prezentat valori veridice mai crescute la bolnavii lotului II investigațional ($p < 0,01$) (tabelul 2).

Conținutul neutrofilelor nesegmentate, ca și cel al neutrofilelor segmentate a fost cel mai înalt la bolnavii din lotul II investigațional, în lotul IV investigațional s-a apreciat un conținut ceva mai scăzut al neutrofilelor segmentate, comparativ cu lotul II și fără diferențe statistice autentice, dar mai înalt și statistic concludent, comparativ cu lotul III investigațional ($p < 0,001$). La bolnavii din lotul I investigațional conținutul neutrofilelor nesegmentate a fost veridic mai înalt, comparativ cu bolnavii lotului III investigațional ($p < 0,01$). Conținutul neutrofilelor nesegmentate la bolnavii lotului investigațional II a fost veridic mai înalt, comparativ cu bolnavii din lotul I investigațional ($p < 0,01$) (tabelul 2).

Tabelul 2

Conținutul leucocitelor, neutrofilelor, limfocitelor și indicele de adaptare (IA) la bolnavii din grupurile investigate

Indicele	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
Leucocite $10^9/l$	$10,3 \pm 0,17$	$10,5 \pm 0,22$	$8,2 \pm 0,99$ ■	$9,4 \pm 0,27$
N.segmentate %	$59,0 \pm 0,63$	$61,4 \pm 0,39$	$56,3 \pm 0,24$ ■	$59,7 \pm 0,32$
N.nesegmentate %	$2,3 \pm 0,19$	$3,5 \pm 0,24$	$0,9 \pm 0,07$ ■	$2,8 \pm 0,28$
Limfocite %	$31,0 \pm 0,68$	$26,8 \pm 0,66$	$34,6 \pm 0,26$ ■	$28,7 \pm 0,53$
IA un. conv.	$0,50 \pm 0,019$	$0,40 \pm 0,014$	$0,60 \pm 0,007$ ■	$0,44 \pm 0,011$

Diferențe statistice semnificative dintre loturile:

– I și II; – III și IV; ■ – I și III; – II și IV.

Conținutul limfocitelor, la bolnavii din lotul II investigațional, din contra, a fost cel mai scăzut. Comparativ cu bolnavii din acest lot, la bolnavii lotului IV investigațional s-a determinat un conținut mai mărit al limfocitelor ($p < 0,05$), dar mai scăzut

față de nivelul acestui indice apreciat la bolnavii lotului III investigațional ($p < 0,001$). Comparativ cu bolnavii lotului III investigațional, la bolnavii lotului I investigațional conținutul limfocitelor a fost mai scăzut ($p < 0,001$) și, comparativ cu bolnavii lotului nominalizat, la bolnavii lotului II investigațional, conținutul limfocitelor a fost și mai scăzut ($p < 0,01$) (tabelul 2).

Cea mai scăzută capacitate de adaptare a organismului au demonstrat-o bolnavii cu forma cea mai gravă a afecțiunii – bolnavii din lotul II investigațional (amigdalită cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide), iar cea mai înaltă – bolnavii cu amigdalită cronică compensată (lotul III investigațional) (tabelul 2).

Astfel, datele formulei leucocitare sanguine demonstrează devieri mai puternic expresate ale componentelor acesteia la bolnavii cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diferite forme ale patologiei reumatoide și mai puțin expresate la bolnavii cu amigdalită cronică compensată, pentru celelalte categorii de copii bolnavi dereglările produse sunt de un nivel mediu.

Proteina C-reactivă (PCR), de asemenea, are rol în mecanismele preimune ale rezistenței, opsonizează bacteriile și funcții unicelulare legând prin unul dintre sectoarele sale fosforilcolina peretelui celular și activează pe calea clasică sistemul complementului [24]. Un alt sector al PCR este responsabil de legarea receptorilor C1q ai complementului. În așa mod, prin unul din sectoarele sale PCR „recunoaște inamicul” – un spectru divers de agenți străini, iar prin altul – atrage mijloacele pentru distrugerea lor. PCR joacă rol de protecție, legând polizaharidul capsular al *Streptococcus pneumoniae* [12,13].

Conținutul PCR cel mai înalt l-au avut bolnavii lotului II investigațional, comparativ cu care, bolnavii lotului IV investigațional au avut valori ale PCR ceva mai scăzute ($p < 0,05$), dar mai înalte față de valorile PCR pe care le-au avut bolnavii lotului III investigațional (fără diferențe statistice semnificative). Mai ridicat decât la bolnavii lotului III investigațional, a fost nivelul PCR la bolnavii lotului I investigațional (fără diferențe statistice semnificative). Valorile PCR la bolnavii lotului investigațional II au fost, însă, mai înalte, comparativ cu cele pe care le-au avut bolnavii lotului I investigațional și fără diferențe statistice semnificative, din cauza, probabil, unei dispersii mari a datelor (tabelul 3).

Tabelul 3

Nivelul PCR, AHTC, AN și VSH în loturile de bolnavi investigate

Indicele	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
PCR mg/l	$4,1 \pm 0,98$	$23,8 \pm 10,65$	$1,3 \pm 0,32$ ■	$6,5 \pm 3,77$
AHTC CH_{50}	$47,1 \pm 0,49$	$45,6 \pm 0,44$	$51,1 \pm 0,36$ ■	$48,2 \pm 0,51$
VSH mm/oră	$15,1 \pm 0,54$	$13,4 \pm 1,12$	$7,3 \pm 0,24$ ■	$11,4 \pm 1,31$
AN lg titru	$1,8 \pm 0,05$	$1,5 \pm 0,09$	$2,1 \pm 0,04$ ■	$1,8 \pm 0,10$

Diferențe statistice semnificative dintre loturile:

– I și II; – III și IV; ■ – I și III; – II și IV.

Activitatea hemolitică totală a complementului, din contra a avut cel mai scăzut nivel la bolnavii lotului II investigațional. Comparativ cu acestea, în lotul IV investigațional bolnavii au avut o AHTC mai înaltă ($p < 0,01$), însă veridic mai scăzută din intensitate, comparativ cu bolnavii lotului investigațional III ($p < 0,01$). Tot veridic mai scăzută, comparativ cu bolnavii lotului III investigațional, a fost activitatea hemolitică totală a complementului la bolnavii lotului investigațional I ($p < 0,01$).

Activitatea hemolitică totală a complementului la bolnavii lotului investigațional II a fost concludent mai scăzută, comparativ cu bolnavii lotului investigațional I ($p < 0,05$) (tabelul 3).

VSH este un indice nespecific, dar sensibil, care poate avea valori pozitive începând cu etapa preclinică. Majorarea VSH se observă în cazul multor patologii infecțioase, oncologice și reumatoide [17].

Concentrația cea mai înaltă de VSH s-a observat la bolnavii lotului investigațional I (amigdalită cronică decompensată), iar cea mai scăzută – la bolnavii lotului III investigațional (amigdalită cronică compensată), cu diferențe statistic semnificative la nivelul $p < 0,001$ (tabelul 3).

Cel mai înalt titru al anticorpilor normali (AN) l-au avut bolnavii cu forma compensată de amigdalită cronică (lotul III investigațional), iar cel mai scăzut – bolnavii lotului II investigațional, cu amigdalită cronică decompensată, complicată cu diferite forme ale patologiei reumatoide ($p < 0,001$) (tabelul 3).

Astfel, analiza titrului PCR, AHTC, VSH și AN a permis a stabili instalarea unor dereglări a acestor indici la copiii bolnavi cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diferite forme ale patologiei reumatoide care, sunt mai puțin expresive la copiii bolnavi cu amigdalită cronică compensată. Pentru celelalte categorii de copii bolnavi, dereglările produse sunt de un nivel mediu.

Celulele NK (natural killer) constituie o populație specială de limfocite care se diferențiază din celula limfoidă predecesoare și care sunt capabile „*in vitro*” spontan (fără imunizare preventivă) să distrugă unele celule cancerigene, precum și celulele afectate de virusuri [24].

Titru cel mai scăzut al limfocitelor CD16 l-au avut bolnavii din lotul II investigațional, concludent mai scăzut comparativ cu bolnavii lotului I investigațional ($p < 0,01$). Cel mai înalt titru al limfocitelor CD16 l-au avut bolnavii lotului III investigațional. La bolnavii lotului investigațional IV, titru CD16 a fost concludent mai mic, comparativ cu bolnavii lotului III investigațional ($p < 0,05$) (tabelul 4).

Tabelul 4

Titru CD-16, testul NBT, NF și IF la bolnavii din loturile investigate

Indicele	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
CD16 %	14,8±0,61	12,7±0,27	15,3±0,25	14,3±0,40
Testul NBT un. conv.	0,10±0,002	0,09±0,002	0,12±0,001■	0,11±0,003
NF %	73,4±0,83	69,5±0,55	78,7±0,37■	71,5±0,92
I un. conv.	3,9±0,15	3,3±0,15	4,9±0,07■	4,1±0,21

Diferențe statistic semnificative dintre loturile:

– I și II; – III și IV; ■ – I și III; – II și IV.

Capacitatea fagocitară a neutrofilelor, conform datelor testului NBT a fost mai suprimată la bolnavii lotului II investigațional, mai puțin afectată la bolnavii lotului III investigațional (diferențe statistic autentice comparativ cu bolnavii lotului I

și II investigațional - $p < 0,05$ și bolnavii lotului II și III investigațional - $p < 0,01$) (tabelul 4).

Ca și capacitatea fagocitară, numărul neutrofilelor capabile de a fagocita (NF) la fel, a fost cel mai puternic suprimat la bolnavii lotului II investigațional și mai puțin lezat la bolnavii lotului III investigațional (diferențele sunt statistic semnificative în comparație cu bolnavii lotului I și II investigațional - $p < 0,01$ și bolnavii lotului II și III investigațional - $p < 0,001$) (tabelul 4).

Citokina IL-1 β - unul din principalii mediatori responsabili de dezvoltarea factorilor preimuni de protecție, a avut la bolnavii lotului III investigațional un titru mai înalt, față de titrul IL-1 β determinat la bolnavii lotului I investigațional (fără diferențe statistic concludente) (tabelul 5).

Tabelul 5

Titru IL-1 β , IL-8 la bolnavii din loturile investigate

Indicele	Lotul I (n=65)	Lotul II (n=39)	Lotul III (n=259)	Lotul IV (n=13)
IL-1 β ng/ml	146±21,3	-	230±41,1	-
IL-8 pg/ml	223±31,6	-	250±42,2	-

Diferențe statistic semnificative dintre loturile:

– I și II; – III și IV; ■ – I și III; – II și IV.

Producerea de IL-8 în zona de inflamație se efectuează de către multiplele celule ale organismului (monocite, neutrofile, fibroblaști, celulele endoteliale ș.a.). Printre bolnavii noștri (lotul I și III investigațional) s-a remarcat aproximativ același titru crescut al IL-8.

Concluzii

Repartizarea copiilor bolnavi după sexe demonstrează, că fetițele mai frecvent se îmbolnăvesc de amigdalită cronică decompensată, iar băieții mai frecvent de amigdalită cronică compensată. Repartizarea copiilor bolnavi după categoria de vârstă demonstrează: evoluția la cei mai mici copii, cu vârsta medie de 8,4±0,39 ani - a amigdalitei cronice, forma compensată; la copiii cu vârsta medie de 10,3±0,78 ani - a amigdalitei cronice decompensate; la cei cu vârsta medie de 13,5±0,68 ani – a amigdalitei cronice compensată complicate cu forme diferite ale patologiei reumatoide, iar la copiii mai mari, cu vârsta medie de 13,9±0,48 ani evoluează amigdalita cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide.

Indicii rezistenței preimune se modifică în funcție de forma de amigdalită: cei mai afectați sunt indicii preimuni la copii bolnavi cu amigdalită cronică decompensată complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide, mai puțin sunt afectați indicii preimuni la copiii bolnavi cu amigdalită cronică compensată, complicată cu diverse forme ale patologiei reumatoide și mai puțin sunt dereglați indicii la copiii bolnavi cu amigdalită cronică decompensată, iar cei mai mult sau mai puțin intacti sunt indicii preimuni la copiii cu amigdalită cronică compensată.

Bibliografie

1. Becheanu N. Evoluția și tratamentul artritei reactive în dependență de germeii infecțioși etiologici, Chișinău, 2012.
2. Cerempei L., Stratulat P., Chinda S. Imunodeficiențele primare la copii. Chișinău, 2013, 86 p.
3. Ghinda S., Frunze N., Chiroșca V., Brumari A., Chirița A., Iaschina V., Donica A. Metoda de determinare a reacțiilor de adaptare a organismului după leucoformulă. Certificat de inovator N. 3, eliberat de IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Ch Draganiuc" la 20.11.1997.
4. LeBlanc D.M., Barousse M.M., Fidel P.L.Jr. Role for dendritic cells in immunoregulation during experimental vaginal candidiasis. Infect. and Immun. 2006, vol. 74, № 6, p. 3213-3221.
5. Mera S., Tatulescu D., Cismaru C. et al. Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. APMIS. 2011, vol. 119(2), p. 155-163.
6. Park B.H. et al. Infection and Nitroblue-tetrazolium Reduction by Neutrophils. The Lancet. 1968, vol. 11, nr. 7567, p. 532-534.

7. Roberts A.L., Connolly K.L., Kirse D.J. Detection of Group A Streptococcus in tonsillitis from pediatric patients reveals high rate of asymptomatic streptococcal carriage. *BMC Pediatr.* 2012, p.1, Winston-Salem, NC, USA. Published online, 2012 Jan 9.
8. Sladkova T. The role of cytokines in the immune response to influenza A virus infection. *Acta Virol.* 2006, vol. 50(3), p. 151-162.
9. St John E.P., Martinson J., Simoes J.A. et al. Dendritic cell activation and maturation induced by mucosal fluid women with bacterial vaginosis. *Clin. Immunol.* 2007, vol. 125, p. 95-102.
10. Tikhomirova I. Allergy as a stage of forming ENT chronic diseases in children // 8th International Conference of the European Society of Paediatric Otorhinolaryngology. 2008, Book of abstracts, p. 129.
11. Tikhomirova I., Chasnyk V.G., Yanov Y.K. Programming development of chronic ORL pathology in children. IXth International Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology. Paris, June 18–21, 2006, p. 132.
12. Вельков В.В. С-белок – структура, функция, методы определения. *Лабораторная медицина* №8, 2006.
13. Вельков В.В. С-реактивный белок в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий. *Клиника – лабораторный консилиум. Научно-практический журнал.* 2008, №2, (21), с.37-48.
14. Вознесенский В.Л. Первичная обработка экспериментальных данных. Наука, Ленинград, 1969, с. 39.
15. Гинда С.С. Микрометод определения гетерофильных агглютининов. *Лабораторное дело.* 1984, № 3, с. 157-159.
16. Иванов В. В., Шпилов М. В. Участие интерлейкина-8 в патогенезе острых респираторных вирусных инфекций. *Эпидемиология, гигиена и санитария. Диагностика и лечение.* 2011, том 2.
17. Крылов А.А., Тайц Б.М. Принципы оценки картины крови. Сообщение 6. СОЭ. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2007, № 3, с.42-43.
18. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н. и др. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Д.: 2006, 214 с.
19. Павлович С.А. Основы иммунологии. Минск: Высшая школа. 1998, 114 с.
20. Резникова Л.С. Комплемент и его значение в иммунологических реакциях. Москва: Медицина. 1967, 272 с.
21. Рябичева Т.Г., Вараксин Н.А., Тимофеева Н.В., Рукавишников М.Ю. Определение цитокинов методом иммуноферментного анализа. *Информационный бюллетень „Новости „Вектор-Бест“.* 2004, № 4 (34).
22. Симбирцев А. С. Интерлейкин-1. Физиология. Патология. Клиника. Издательство: Фолиант, 2011, 480 с.
23. Тихомирова И. А. Хронические заболевания ЛОР органов в формировании профиля патологии ребенка. Автореф. Дисс. д.м.н. Санкт-Петербург, 2009, 47 с.
24. Хаитов Р. М. Иммунология. 2009, 320 с.

Danilov Lucian,
dr.med, conferențiar universitar
Catedra Otorinolaringologie
IP USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, bd. Moscovei 7/2, ap. 16
Tel.mob.: 069276088
E-mail: luciano@mail.md

PRINCIPIILE MANAGEMENTULUI OTITEI MEDII EXSUDATIVE LA COPIII CU PATOLOGIA SOMATICĂ

Diacova Svetlana¹, Ababii Ion¹

¹ - Catedra Otorinolaringologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Introducere.

Copii cu otita medie (OM) - una din cele mai răspândite afecțiuni în copilăria mică necesită tratamentul efectiv pentru prevenirea scăderii de auz și a cronicizării. Scopul: elaborarea sistemului de management de OM la copii cu patologia somatică și analiza eficacității lui. Material și Metode. Copiii de vîrstă între 1 și 7 ani cu patologia somatică au fost supuși monitoringului pentru depistarea OM. Cazuri de OM au fost tratate prin diferite aborduri metodologice. Eficacitatea modalităților diferite de tratament a fost apreciată prin analiza dinamicii auzului, scorului deteriorării stării generale și scorului deteriorării a calității vieții. Rezultate. Cea mai efectivă modalitate de tratament al OM la copii cu patologia somatică a fost miringotomia cu inserția tubului timpanostomic în combinație cu adenotomie. Concluzii. Tratamentul complex adecvat care include miringotomia modificată cu inserția tubului timpanostomic în combinație cu adenotomie este recomandat pentru îmbunătățirea auzului, calității vieții și a stării generale la copiii cu OM. Timpanostomia în modificare propusă este efectivă și inofensivă.

Cuvinte cheie: Otita medie, management, screening, timpanostomie

Summary

Principles of otitis media with effusion management in children with somatic pathology

Introduction. Children suffered from otitis media (OM), one of the most common disease of childhood, need comprehensive treatment

for preventing of hearing loss and chronicity. Aim: to elaborate a system of management of OM in children with somatic pathology and to analyze its effectiveness. Subjects and Methods. Children at the age between 1 and 7 years with somatic pathology were monitored for diagnostics of OM. Cases of OM were treated by different methodological approaches. The effectiveness of different treatment modalities was assessed by hearing dynamics, general health deterioration scores and quality of life deterioration scores. Results. The most effective treatment modality for OM in children was modified myringotomy with tympanostomy tube insertion in combination with adenoidectomy. Conclusions. Comprehensive treatment which includes modified myringotomy with tympanostomy tube insertion in combination with adenoidectomy is recommended for improvement of hearing, quality of life and general health of children with recurrent otitis media. Tympanostomy in proposed modification is effective and safe.

Key words: Otitis media, management, screening, tympanostomy

Introducere

Otita medie (OM) constituie una din cele mai răspândite afecțiuni în copilăria mică cu excepția infecției virale a căilor respiratorii. Majoritatea copiilor (până la 90%) suferă de otită medie (OM) cel puțin odată în viață. Otorinolaringologia Pediatrică contemporană definește 2 entități nozologice principale ale OM la copii: otita medie exudativă (OME) și otita medie acută (OMA). [1, 2, 3].

OME este prezența exudatului în urechea medie în lipsa otalgiei, febrei și a altor semne sau simptome evidente de infecție acută. Semnele caracteristice acestei patologii - scăderea de auz și înfundarea urechii la copilul mic se manifestă prin dereglări de atenție a copilului, neliniște în timpul nopții, uneori prin semne neurologice. OME care persistă 3 luni sau mai mult se diagnostică ca formă cronică sau persistentă. Scăderea de auz la copilul mic pe o perioadă de câteva luni provoacă retard psihoemoțional și retardul vorbirii. Persistența exudatului în cavitatea timpanică provoacă schimbări în mucoasă, care stau la baza cronicizării procesului și invalidității copilului. Această formă de OM se diagnostică în majoritatea cazurilor întâmplător, în stadii avansate, când schimbările în cavitatea timpanică sunt ireversibile. [2]

OM acută (OMA) este un proces evident infecțios a urechii medii cu debut acut. Semnele OMA, care se dezvoltă pe fundal de boli somatice sunt mascate de semne ale patologiei organelor interne. [4, 6, 7] Recidivarea OMA predispozează la cronicizarea procesului purulent și formarea exudatului persistent în cavitatea timpanică.

Diagnosticul corect și precoce al OM este important pentru tratamentul adecvat și prevenirea evoluției OM în forme recidivante și cronice.

Sistemul de management al OM în Europa de Vest și SUA include screening-ul auzului în instituții școlare și preșcolare și managementul diferențiat al OMA, OMR și OME. [2, 3, 4, 5, 6] Până în prezent în republică nu este pus la punct sistemul de screening al auzului în instituțiile preșcolare, astfel încât mai mult de 60 la sută din pacienți se diagnostică întâmplător în timpul examenului profilactic. Diagnosticul tardiv al acestei patologii face ca în majoritatea cazurilor afecțiunea să fie depistată în stadii avansate, atunci când otita medie exudativă evoluează în forme cronice.

Tratamentul OME se află încontinuu în centrul atenției medicilor otorinolaringologi și pediatri. Diferite scheme și algoritme de tratament, care sunt reflectate în Protocoalele naționale, publicate în ultimii ani în SUA, Japonia, Italia și alte țări, demonstrează că problema este actuală și necesită o abordare complexă. [3, 4, 5, 6, 7].

Eficacitatea tratamentului se evaluează în contextul dina-

micii funcției organului, stării sănătății generale și calității vieții pacientului înainte și după tratamentul efectuat. [7, 8, 9, 10]. Timpanostomia, sau miringotomia cu inserția tubului timpanostomic este cea mai frecventă operație din lume. Aceasta intervenție se utilizează pentru tratamentul chirurgical al otitelor medii exsudative, recidivante și adezive la copii. [8, 9, 10, 11].

Timpanostomia are riscul dezvoltării complicațiilor în 11-56 % din cazuri. Printre complicațiile timpanostomiei se descriu: otoreea (precoce și tardivă), formarea granulațiilor, colesteatomei, perforația permanentă și pungile de retracție. [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17]

Scopul lucrării

Scopul lucrării este studiul eficacității diferitor sisteme de tratament.

Material și metodă

Pe parcursul a 5 ani copiii în vârstă de 1-7 ani cu patologie somatică recidivantă și cronică fără patologie auriculară cunoscută au fost acceptați pentru screening-ul și divizați în 2 Loturi: Lotul R care conține copii cu patologie respiratorie și Lotul G - copii cu patologie gastrointestinală. Lotul S - de control, a inclus copii sănătoși.

Metodele de examinare. I. Metodele de screening: Screening-impedansmetria și Screening-otoscopia. II. Metodele examenului clinic: Examenul clinic ORL general, Otomicroscopia, Impedansmetria, Examenul audiologic.

Toți copiii diagnosticați cu OME cronică au primit tratamentul medicamentos necesar. Lipsa efectului după tratamentul medicamentos a fost o condiție pentru includerea în grupul de bază.

Metodele de tratament, realizate în studiu: fizioterapia, adenotomia, miringotomia, timpanostomia și timpanostomia modificată, au fost analizate după 3 criterii: dinamica auzului copilului înainte și după tratament, dinamica indexului de sănătate generală a copilului înainte și după tratament, dinamica indexului de deteriorarea calității vieții copilului înainte și după tratament. Dinamica auzului a fost analizată de 4 ori: înainte de tratament, după o lună, după 3, 6 luni și după 12 luni de la începutul tratamentului. Indexul de deteriorare a sănătății generale (ISG) a fost apreciat înainte de tratament și la 12 luni după tratament pe baza a 3 indici: cazuri de îmbolnăvire pe parcursul a 12 luni, media zilelor de îmbolnăvire pe parcursul a 12 luni, cazuri de antibioterapie. Indicii au fost prelucrați corespunzător codării. [8, 9, 10] Indexul de deteriorare a calității vieții (ICV) a fost apreciat pe baza a 6 indicatori: Sufărința fizică, Scăderea de auz percepută de părinți, Dereglări de vorbire, Stres emoțional, Limitări în activitate, Alte acuze ale

părinților. [8, 9] Pentru primirea acestor indici a fost elaborat un *Chestionar pentru aprecierea calității vieții*, care are o serie de răspunsuri în limitele 1-7. Acest chestionar a fost propus să fie completat de părinții copilului înainte de tratament și la 12 luni după începutul tratamentului. Toți copiii au fost supuși supravegherii postoperatorii cu efectuarea otomicroscopiei, audiometriei tonale sau comportamentale, în funcție de vârsta copilului. Examinările aveau o periodicitate de o dată la 3 luni.

Tubele timpanostomice au fost înlăturate la 12-18 luni cu anestezie generală. În urma inspecției mucoasei cavității timpanice, s-au înregistrat schimbări ale țesutului, care prezintă un factor prognostic.

Rezultate.

Majoritatea copiilor din Lotul R și Lotul G au avut semne de patologie auriculară pe parcursul anului, 89 % și 69 % corespunzător, fapt ce diferă statistic semnificativ ($P < 0.01$) de aceiași indicator la copiii din Lotul S, unde numai la 31 % a fost depistată patologia. OME a fost depistată la 66% de copii din Lotul R, la 46 % de copii din Lotul G, ceea ce diferă semnificativ de indicii copiilor din Lotul S – 22% ($P < 0.02$). Tendința spre cronicizare OME a fost constatată la 46 % de copii din Lotul R și 30 % de copii din Lotul G, valori ce diferă statistic semnificativ față de 12 % din Lotul S.

Copiii cu persistența semnelor de OME pe parcursul a 3 luni și mai mult și lipsa efectului după tratamentul medicamentos intensiv au fost incluși în grupul de studiu al eficacității tratamentului pentru otită medie exsudativă cronică.

Noi am analizat rezultatele aplicării diferitor metode de tratament OME și OMEC ce au inclus metode tradiționale și contemporane – tratamentul medicamentos, adenotomia, tratamentul fizioterapeutic, miringotomia și timpanostomia sau combinațiile lor.

Dinamica auzului a demonstrat eficacitatea maximală și stabilă în Lotul de pacienți care a fost efectuat tratamentul complex – timpanostomia cu adenotomia. Îmbunătățirea Indexului sănătății generale (ISG) maximală și stabilă a fost înregistrată în același lot. Dinamica Indexului calității vieții (CV) a confirmat eficacitatea cea mai înaltă a tratamentului complex, care include timpanostomia cu adenotomia.

Datele obținute de noi corespund cu rezultatele altor cercetători. [1, 6]

Eficacitatea metodelor tradiționale în contextul durabilității rezultatelor în caz de OMEC este relativ joasă. Tratamentul medicamentos a fost efectiv în aproximativ două treimi din cazuri. Menționăm, că prin aceasta metodă am exclus din grupul de studiu cazurile cu OME simplă sau OME, forma se-roasă, care au fost ameliorate cu ajutorul tratamentului complex medicamentos, cu efect pozitiv și stabil.

Aplicarea metodei de timpanostomie modificată a ameliorat semnificativ tratamentul în caz de proces exsudativ cronic și

prezența exsudatului vâscos "gelatinos" în regiunea mastoidică a cavității timpanice.

În baza analizei rezultatelor căpătate au fost elaborate principiile managementului OME cronice:

1. screeningul OME cronice.
 - a. Grupele de risc de dezvoltare a OMEC
 - i. Copiii de vârsta 1–7 ani cu patologie somatică recidivantă și cronică, cu dereglări de vorbire și comunicare
 - b. Metodele de screening
 - i. Otoscopie pneumatică și impedansmetrie
2. tratamentul
 - a. "așteptare și supraveghere" – 3 luni după diagnosticarea OME
 - b. tratamentul medicamentos al bolilor concomitente (sinusită, adenoidită, bronșită, etc.)
 - i. ajută în diferențierea dintre formele relativ acute și cronice
 - c. tratamentul fizioterapeutic nu are efect pozitiv semnificativ stabil în caz de OMEC
 - d. adenotomia separată nu are efect pozitiv semnificativ stabil în caz de OMEC
 - e. miringotomia fără inserție tubului timpanostomic are limitări în caz de OMEC
 - f. timpanostomia concomitent cu adenotomia are eficacitatea cea mai înaltă, se efectuează după 6 luni de persistența exsudatului în urechea medie.
 - g. În caz de OME cronică cu exsudat vâscos se recomandă timpanostomia modificată.
3. supravegherea pacienților include otoscopia optică și audiometria pe parcursul a minimum un an după tratamentul efectuat și impedansmetria după închidere perforației timpanului.

Concluzie:

Prevalența otitei medii la copiii cu patologie somatică recidivantă și cronică este înaltă. Complexă datelor anamnestică, otoscopice și ale timpanometriei este necesară pentru diagnosticul și diagnosticul diferențial al diferitor forme de otită medie. Copiii sub 7 ani cu patologie somatică recidivantă și cronică necesită evaluare otorinolaringologică și control audiologic minimum o dată la 6 luni.

Tratamentul complex, care include miringotomia cu introducerea tubului timpanostomic, este recomandat pentru prevenirea scăderii de auz, îmbunătățirea stării generale și calității vieții copilului cu otită medie exsudativă cronică.

Majoritatea complicațiilor timpanostomiei sunt condiționate de schimbările patologice produse în urechea medie afectată, legate de natura otitelor medii exsudative și recidivante. Timpanostomia modificată este o metodă efektivă și sigură în tratamentul otitelor medii cu exsudat vâscos.

Bibliografie:

1. Arguedas A., Kvaerner K., Liese J. Otitis media across nine countries: Disease burden and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, V. 74, p. 1419–1424
2. Bluestone Ch., Klein J. Otitis media in infants and children. *PMPH-USA*, 2007 - 462p
3. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media (AOM) in children in Japan - Subcommittee of Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Management of Acute Otitis Media in Children. *Auris Nasus Larynx*, 2012, V. 39, p. 1–8
4. Meyer A, Webb K., Davey C., Daly K. Tympanometry of a diverse group of preschool aged children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006, V. 70, p. 1523 - 1527
5. Shaikh N., Hoberman A., Rockette H., Kurs-Lasky M. Development of an Algorithm for the Diagnosis of Otitis Media. *Academic Pediatrics*, 2012; p. 1–5
6. Robb P., Williamson I. Otitis media with effusion in children: current management. *Review Article. Paediatrics and Child Health*, 2012, V. 22, Iss 1, P. 9-12
7. Grevers G. Challenges in reducing the burden of otitis media disease: An ENT perspective on improving management and prospects for prevention. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, P. 572–577

8. Lee J., Witsell D., Dolor R., Stinnett S., Hannley M. Quality of life of patients with otitis media and caregivers: a multicenter study. *Laryngoscope*, 2006, V. 116, P. 1798–1804
9. Dubé E., De Wals Ph., Ouakki M. Quality of life of children and their caregivers during an AOM episode: development and use of a telephone questionnaire. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010, B:75
10. Lous J., Ryborg C., Thomsen J.A systematic review of the effect of tympanostomy tubes in children with recurrent acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 75, Iss9, 2011, P. 1058-1061
11. Cheng J., Javia L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pediatric tympanostomy tube otorrhea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 76, Iss 12, 2012, P. 1795-1798
12. Diacova S., Ababii I. Our experience in diagnosis, treatment and follow up of otitis media with effusions in infancy. 6th International Conference on Physiology and Pathology of Hearing. September 14-16, 1999, Mikolajki, Poland. Abstracts. P. 125 - 126.
13. Diacova S., McDonald T., Beatty Ch., Wei J. Ear drops in preventing otorrhea associated with tympanostomy tubes insertion in children. 4th European Congress of Oto-Rhino-Laryngology Head and Neck Surgery. May 13 - 18, 2000. ICC Berlin, Germany. Abstracts. P. 56.
14. Diacova S., McDonald Th. A comparison of outcomes following tympanostomy tube placement or conservative measures for management of otitis media with effusion. *Ear Nose Throat J*. 2007;86 (9):552-4
15. Moon I., Kwon M., Park C., Lee J., Kim J., Hwang C., Chung M. When should retained Paparella type I tympanostomy tubes be removed in asymptomatic children? *Auris Nasus Larynx*, V. 40, Iss 2, 2013, P. 150-153
16. Rosenfeld R., Jang D., Tarashansky K. Tympanostomy tube outcomes in children at-risk and not at-risk for developmental delays. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 75, Iss 2, 2011, P. 190-195
17. Patel N., Sherman E., Antonelli P. Effect of tympanostomy tube surface on occlusion. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, V. 76, Iss 7, 2012, P. 960-962.

Diacova Svetlana, dr.med, conferențiar universitar

Catedra Otorinolaringologie

IP USMF "Nicolae Testemițanu"

Chișinău, Sprincenoaia 6/2, ap. 72

Tel.mob.: 079617963

E-mail: svetdiac@yahoo.com

INSULINOMUL PANCREATIC – PROBLEMĂ ACTUALĂ A CHIRURGIEI ENDOCRINE

Vladimir Hotineanu, Adrian Hotineanu, Anatol Cazac, Vitalii Grecu.

LCȘ „Chirurgie reconstructivă a tractului digestiv”, USMF “Nicolae Testemițanu”

Rezumat

În perioada 01.02.1993 - 01.05.2014 în cadrul Clinicii 2 Chirurgie au fost internați și operați 7 pacienți cu vârsta medie 46,3 ani (limitele absolute 16-70 ani), cu diagnosticul de tumoare endocrină pancreatică (TPE) - "Insulinom pancreatic". Simptomatologia insulinomului pancreatic a fost predominantă de simptomele neuropsihice, adrenergice și digestive. Diagnosticul biologic a suspectat prezența tumorii prin intermediul glucozei serice scăzute, creșterea insulinei serice și peptidului C. Localizarea tumorii a fost stabilită prin următoarele metode imagistice: USG abdominală, CT în regim standard, CT în regim angiografic, RMN. Intervențiile chirurgicale aplicate pacienților au fost: în 3 cazuri s-a aplicat pancreatectomie corporo – caudală cu prezervarea splinei, 1 caz - pancreatectomie corporo – caudală fără prezervarea splinei și în 2 cazuri s-a recurs la enucleerea insulinomului. Diagnosticul de insulinom pancreatic a fost confirmat în toate cazurile prin intermediul examenului histopatologic al țesuturilor rezecate intraoperator, care a determinat: în 3 cazuri adenom trabecular și în câte un caz - adenom cu dispoziție cordonală și insulară, nesidioblastom cu zone Grimelius positive, hiperplazie insulară, carcinoid malign. Mortalitate și morbiditate postoperatorie în cazurile studiate nu a fost înregistrată.

Summary

Pancreatic insulinome actual problem of endocrine surgery. During the period from 01.02.1993 to 01.05.2014 in surgical clinic no. 2 of Republican Clinical Hospital were admitted and operate 7 patients with average age 46,3 years (absolute limits 16-70 years), with diagnosis of pancreatic endocrine tumor (TPE) „pancreatic insulinoma”. Diagnosis was established late, due to severe neuro - mental clinical symptoms which led to previous admission in neurology, psychiatry and endocrinology departments. Neuro-psychiatric, adrenergic and digestive disorders symptoms were predomined in symptomatology of pancreatic insulinome. Diagnosis of tumor was suspected through presence of glucose low serum, increasing serum insulin and C protein. Tumor location was determined by the following imaging methods: abdominal ultrasonography - 1 case, standart CT - 3 cases, angio CT -3 cases, MRI -3 cases. Surgical operations applicated to the patients were: In 3 of these cases was performed corporo - caudal pancreatectomy with spleen preservation, in 1 case corporo - caudal pancreatectomy without spleen preservation and in 2 cases were performed enucleation. Pancreatic insulinoma has been confirmed in all cases through histological examination of the intraoperative resected tissues which determined: In 3 these cases trabecular adenom and in other cases - adenoma with cordonale insular location and nesidioblastoma with Grimelius positive areas insular, hyperplasia, malignant carcinoid. Mortality and postoperative morbidity has not been recorded in studied cases.

Introducere:

Hiperinsulinismul organic reprezintă o maladie rară cu o incidență de 2,5 cazuri noi la 1 milion de locuitori pe an (1). Cel mai des ca cauză servește insulinomul (tumoră a celulelor B a pancreasului, care reprezintă de la 80 la 90% din toate tumorile pancreasului endocrin) (2, 7). Ca cauză a acestei maladii pot servi microadenomatoza sau hiperplazia celulelor B a insulelor pancreatice (nesidioblastoza). Această maladie pe parcursul a 3-5 ani de la debutul ei, duce la schimbări grave și neobservate în organismul pacientului, fiind cauza unei encefalopatii manifeste și pierderilor capacităților mintale. Diagnosticul și tratamentul insulinomului până la moment reprezintă unele din cele mai dificile probleme al chirurgiei endocrine mondiale. Scintigrafia preoperatorie permite determinarea tumorii sau zonei hipersecretante de insulină în aproximativ 90% din cazuri (13). Față de această metodă sensibilitatea USG și CT nu depășește 50% (3, 8). Mai bune rezultate sunt observate la folosirea RMN și EcoEDS (9,10). Utilizarea angiografiei prezintă o sensibilitate de 60-80% în diagnosticul insulinomului, determinând localizarea tumorii (4, 14).

Materiale și metode:

În perioada 01.02.1993-01.05.2014 în cadrul Clinicii Chirurgie nr.2, secția chirurgie viscerală și endocrină a Spitalului Clinic Republican au fost internați și operați 7 pacienți cu vârsta medie 46,3 ani (limetele absolute 16-70 ani), cu diagnosticul de "Insulinom pancreatic". Diagnosticul, datorită simptomatologiei neuro - psihice severe, care a condus la adresări și internări anterioare în serviciile de neurologie, psihiatrie și endocrinologie, a fost stabilit tardiv.

Scopul lucrării:

Studierea particularităților clinico - paraclinice, analiza eficacității tratamentului chirurgical contemporan aplicat pacienților cu insulinom pancreatic.

Sarcinile studiului:

- Evidențierea simptomatologiei pacienților cu insulinom pancreatic.
- Aprecierea rezultatelor investigațiilor de laborator a pacienților cu diagnosticul de insulinom.
- Determinarea sensibilității metodelor instrumentale de diagnostic al pacienților cu tumori pancreatice endocrine "Insulinom pancreatic", în comparație cu datele literaturii mondiale.
- Aprecierea tehnicelor, rezultatelor tratamentului chirurgical și evoluției post- operatorie a pacienților cu insulinom pancreatic.

Rezultate și discuții:

Incidența insulinoamelor după datele de literatură este de 0,1 - 2 cazuri noi anual la 100.000 locuitori. Frecvența studiilor necropsice este de circa 0,08% (11). După datele de literatură, repartiția pe sexe este în favoarea sexului feminin (raport sex masculin / sex feminin-2/3), cu maximum de incidență în jurul vârstei de 50 de ani (14). În cazurile noastre tumorile au fost întâlnite doar la sexul feminin cu vârsta medie 46,3 ± 8,5ani (limetele absolute 16-70 ani). Tumorile au avut dimensiunile medii 1,68cm (0,52 - 2,5cm) determinate imagistic, iar localizarea a fost corporală în 5(71,44%) cazuri și respectiv caudală 2(28,56%) cazuri (Tabelul I); nu a fost nici o asociere cu MEN 1.

Tabelul 1

Localizarea tumorii pancreatice

Localizarea tumorii	Nr.pacienți	%
Regiunea corporală a pancreasului	5	71,44
Regiunea caudală a pancreasului	2	28,56

În cazurile noastre s-a determinat că evoluția clinică (Tabelul II) până la stabilirea diagnosticului efectiv și apariția crizelor hipoglicemice și convulsive a fost mai mare comparativ cu datele de literatură, cu o medie de 3,85ani, ceea ce a servit de nenumărate ori de a se adresa serviciilor de urgență, cu internări anterioare în Spitalele de Psihiatrie, Neurologie și în secțiile de endocrinologie a mai multor spitale.

Tabelul 2

Aprecierea evoluției clinice a bolii până la stabilirea diagnosticului efectiv a pacienților

Debutul bolii (ani)	Numărul de cazuri	%
0,5	1	14,28
2	3	42,84
5	2	28,56
6	1	14,28

Simptomatologia este cu atât mai severă cu cât intervalul de timp până la depistare este mai mare și vârsta este mai tânără. Boala este predominantă de 3 simptome majore: neuropsihice, adrenergice și digestive. Simptomele neuropsihice au fost determinate de: crize hipoglicemice cu pierderea cunoștinței - 6(85,68%) cazuri; convulsii, fatigabilitate, amețeli - 4(57,12%) cazuri; cefalee - 3(42,84%) cazuri; tulburări de memorie, atenție, vorbire, pierderea echilibrului, agitație, neliniște, confuzii - 2(28,56%) cazuri, absențe, tulburări motrice și cognitive, somnolență, parestezii a membrelor inferioare, tulburări psihice de tip maniaco - depresiv - 1(14,28%) caz. Simptomele adrenergice s-au manifestat prin transpirații profuze - 5(71,40%) cazuri; tremurături - 4(57,12%) cazuri; palpitații, paloare - 3(42,84%) cazuri; dureri precordiale - 2(28,56%) cazuri; dispnee - 1(14,28%) caz. Simptomele digestive au fost predominante de: senzație de foame intensă - 4(57,12%) cazuri, obezitate, disconfort abdominal - 3(42,84%) cazuri, dureri epigastrale, grețuri - 2(28,56%) cazuri; meteorism, pirozis, vomă - 1(14,28%) caz. Predominarea simptomelor neuropsihice (6(85,68%) cazuri) și digestive (4(57,12%) cazuri) sunt determinate de scăderea lentă și prelungită a glicemiei, pacienții având semne de suferință subcorticală și convulsii, ca urmare a scăderii utilizării oxigenului cu hipoxia structurilor nervoase și având necesitatea de a se trata cu medicație anticonvulsivantă - 5(57,12%) cazuri. Predominarea semnelor adrenergice în 4(71,4%) cazuri sunt determinate de scăderea rapidă a glicemiei, fără perturbarea utilizării oxigenului de către SNC. Sindromul Cushingoid (1(14,28%) caz) a fost determinat de administrarea zilnică a corticosteroidilor precum și de maladia în cauză. Obezitatea a fost susceptibilă de a se asocia cu insulinomul la 3 pacienți. În urma efectuării analizei generale a sîngelui s-a determinat: anemie gr.1 - la 3 pacienți (42,84% din cazuri); neutroцитoză cu devierea formulei leucocitare spre stînga, cu limfopenie relativă la un pacient (14,28% din cazuri); VSH mult crescut cu media 25 mm Hg - la 3(42,84%) pacienți, ceea ce ne orientează spre o afecțiune tumorală. La analiza biochimică a sîngelui în toate cazurile modificări patologice nu s-au determinat cu excepția glicemiei (Tabelul III). La analiza generală a urinei s-au depistat

semne de afecțiune renală ne semnificative (glucozurie, proteinurie, celule epiteliale în urină) - la 3 pacienți (42,84% cazuri).

Tabelul 3

Determinarea valorilor glicemiei în mmol/l a cazurilor studiate

Numărul cazului	La internare	În timpul unei crize convulsive	În timpul unei crize hipoglicemice	După administrarea soluției de glucoză	Pre operator	Post operator	La externare
1	3,4	5,7	1,4	13	3,8	5,5	5,2
2	2,92	3,2	1,5	7	2,75	4,7	5,4
3	3,6	3,1	1,5	6,2	3,4	4,5	4,2
4	2,2	3	2,3	5,5	2,2	4,2	4,8
5	3,3	2	1,1	8	2,1	3,9	5,7
6	2	4	1,3	6	2,5	4,3	5,3
7	1,6	4	1,5	8,6	2,0	5,7	5,0
Media cazurilor	2,71	3,57	1,51	7,75	2,67	4,68	5,08

Valorile glicemiei (Tabelul 3): la internare au fost scăzute media 2,71 mmol/l (limitele 2,0 - 3,4mmol/l); în timpul unei crize convulsive media 3,57 mmol/l (limitele 2-5,7mmol/l); în timpul unei crize hipoglicemice media 1,51 mmol/l (limitele 1,1- 2,3 mmol/l), extrem de scăzute ce confirmă 1 criteriu al triadei Whipple; după administrarea soluției de glucoză media 7,75 mmol/l (limitele 5,5 - 13mmol/l) pentru ameliorarea simptomatologiei, ce ne confirmă criteriul 3 al triadei Whipple; preoperator media 2,67 mmol/l scăzută (limitele 2,0 - 3,8mmol/l); postoperator media 4,68 mmol/l (limitele 3,9 - 5,7mmol/l) se observă normalizarea ei și dispariția simptomatologiei insulinomului ca rezultat al eficacității intervenției chirurgicale; la externare media 5,08 mmol/l (limitele 4,2 - 5,7mmol/l) deocamdată au fost în limitele normei.

Diagnosticul de insulinom a fost suspectat la internare în baza triadei Whipple (Tabelul III):

- hipoglicemie – glicemie a jeune, care în cursul crizelor glicemiile au oscilat între 1,1 – 1,5 mmol/l.
- manifestări neuropsihice- agitație, neliniște, somnolență, pierderea cunoștinței, convulsii.
- dispariția promptă a simptomelor la administrarea glucozei intravenos.

Triada Whipple nu este specifică de a stabili cu certitudine diagnosticul de insulinom (12), pe lângă glicemie este necesar de a determina valorile insulinei serice și peptidului C (Tabelul IV.), indecele insulinemie / glicemie care trebuie să fie peste 0,3 la pacienți (5,7).

$$I = \frac{\text{Insulinemie (microU/mL)}}{\text{Glicemie (mg\%)}} \times \frac{\text{Insulinemie (microU/mL)}}{\text{Glicemie (mg\%)}} > 0,3$$

Analizând formula dată pentru fiecare caz în parte am determinat că « I » dat are o specificitate de 85% în stabilirea diagnosticului de insulinom. La toate cazurile s-a determinat statutul hormonal pentru a stabili diagnosticul (Tabelul 4,5).

Tabelul 4

Determinarea valorilor insulinei și peptidului C a pacienților preoperator

Hormonul	Norma	1 caz	2 caz	3 caz	4 caz	5 caz	6 caz	7 caz	Media cazurilor
Insulina (μU/mL)	2,6-24,9	51,5	4,82	43,7	38,86	49,83	6	79,9	39,23
Peptidul C (ng/ml)	0,7-1,9	12	4	3	2,8	2,2	3,6	-	4,6

Evaluarea datelor la imunochimie a insulinei și peptidului C a determinat valoarea medie a insulinei 39,23 μU/mL (limi-

tele 4,82 – 79,9μU/mL); valoarea medie a peptidului C 4,6 ng/ml (limitele 2,2 - 12 ng/ml). În cazurile 2 și 6 valorile insulinei au fost în limitele normei, în celelalte cazuri ridicate, pe cînd valorile peptidului C au fost ridicate în toate cazurile, ceea ce indică o hipersecreție a celulelor a celulelor B (peptidul C este un component al proinsulinei, care după scindare se eliberează în serul sanguin alături de insulină (5,6)). Nivelul hormonilor ridicați ne orientează spre a stabili diagnosticul de insulinom.

Tabelul 5

Nivelurile hormonale medii a pacienților cu insulinom

Hormonul	Norma	Media cazurilor
Insulina	2,6 - 24,9 μU/mL	39,23
Peptidul C	0,7 - 1,9 ng/ml	4,6
TSH	0,3 - 4,5 mU/l	2,22
T3	1,2 - 2,8 nmol/l	2,45
T4	60 - 160 nmol/l	117,8
Prolactina	3,34 - 26,72 ng/ml	4,69
FSH	3,0 - 12,0 UI/l	8,0
LH	0,8 - 27,0 UI/l	12,0
Cortizol	240 - 617,0 nmol/l	313,2
Estradiol	55 - 227 pmol/l	178,7
Testosteron	0,07 - 0,75 ng/ml	0,42

Nivelurile hormonale medii a pacienților (Tab. 4) sunt în limite normei cu excepția insulinei și peptidului C, care au fost crescute. Prin urmare s-a exclus o patologie funcțională a hipofizei, glandei tiroide, corticosuprarenalei și gonadelor.

Diagnosticul de laborator determină prezența insulinomului, dar pentru a aprecia localizarea este necesar de a efectua metodele imagistice, care au o eficacitate de 60% în stabilirea actului chirurgical (9). **Ecografia abdominală** (Tabelul V) efectuată la toate pacientele a fost pozitivă doar la o pacientă (14,28%), avînd o sensibilitate mai mică față de datele din literatură (35%) (4). La pacienta dată ecografia abdominală a determinat o formațiune rotundă, hipoecogenă, bine delimitată cu diametrul 2,5cm, la nivelul corpului pancreatic. La 5 paciente s-a efectuat **CT cranian**, care a exclus încadrarea insulinoamelor în MEN 1, lipsa modificărilor organice, nivelul hormonal normal al hipofizei, calciul și fosforul seric în limitele normei. **Tomografia computerizată** (CT) a fost aplicată la 4 paciente fiind pozitivă la 3 paciente (75%), avînd o sensibilitate mai mare comparativ cu datele de literatură (50%) (4). CT la

pacientele date a determinat la nivelul corpului pancreasului formațiuni cu diametrele 0,8 (1caz) și 1,6cm (2 cazuri), hiperdense, slab conturate, omogene. CT în regim angiografic a pancreasului a fost aplicată la 4 paciente și a avut rezultate pozitive în 3 cazuri (75%), determinând formațiuni rotunde cu diametrele 0,8; 1,6 și 2,5 cm, hiperdense, slab conturate, omogene la nivelul corpului pancreasului avînd o sensibilitate mai mică comparativ cu datele de literatură (93%) (Tabelul V) (4). RMN aplicată la 4 paciente, la 3 din ele a fost efectivă (75%), avînd aceeași sensibilitate ca și în datele literaturii (2) (Tabelul V). RMN a determinat în 2 cazuri formațiuni de volum la nivelul cozii pancreasului cu diametrele de 1,8 și 2cm; și într-un caz la nivelul corpului cu dimensiunea de 1,6cm ; avînd conturul neregulat și structura neomogenă specific insulinoamelor.

Tabelul 6
Sensibilitatea metodelor imagistice a cazurilor studiate în comparație cu datele de literatură

Metoda imagistică	Cazurile studiate	Datele de literatură
Ecografia abdominală	14,28%	35%
CT în regim standart	75%	50%
CT în regim angiografic	75%	93%
RMN	75%	75%
Angiografia	---	85%
Scintigrafia cu octreotid marcat	---	50%
EcoEDS	---	95%

Există metode imagistice extrem de performante care se utilizează peste hotarele țării noastre: Tomografia cu emisie de pozitroni, Scintigrafia cu octreotid, ecoEDS. Tomografia cu emisie de pozitroni ce are o sensibilitate de pînă la 93 - 95% în localizarea Insulinomului (1); Scintigrafia cu octreotid marcat se bazează pe identificarea receptorilor de somatostatin la nivelul celulelor insulare tumorale, însă trebuie de ținut cont că circa 50% din aceste celule sunt lipsite de astfel de receptor dînd prin urmare rezultate negative, care nu va exclude insulinomul (11). O altă metodă utilizată este arteriografia selectivă sau supraseductivă (combinată sau nu cu infuzia de calciu care stimulează secreția de insulină numai din țesut neoplazic). Este o metodă invazivă are o sensibilitate de 85% în diagnosticul insulinomului (1). O metoda de ultima generație este ecoendoscopia (ecoEDS) (10) , care poate identifica neoplasme de 2-3mm, avînd o sensibilitate de 95% în diagnosticul Insulinomului. Cu ajutorul ei se poate de efectuat puncția, biopsia pentru diagnosticul morfopatologic, astfel confirmînd diagnosticul tumoral preoperator (11).

Tratamentul insulinoamelor pancreatice este chirurgical și are ca scop normalizarea simptomatice prin diminuarea hipersecreției hormonale și exereza tumorii. Tratamentul medical cu diuretice tiazidice ce reduc secreția de insulină, analogi octreotidici, restabilirea necesarului glucidic prin aport crescut, sunt folosite doar la pacienții cu insulinoame maligne, și ca pregătire preoperatorie (3). În cazurile studiate soluțiile perfuzabile cu glucoză și o dietă alimentară corespunzătoare au restabilit deficitul glucozei necesare. În 2(28,56%) cazuri s-a aplicat enucleerea chirurgicală a insulinomului ținînd cont de localizarea corporală și dimensiunile mici (0,8; 1,6cm) determinate imagistic (Tabelul VI). La 3(42,84%) paciente s-a practicat pancreatctomia corporo - caudală cu prezervarea splinei (Tabelul VI, Fig.1). În 2(28,56%) cazuri s-a practicat pancreatctomia corporo -caudală fără prezervarea splinei (Tabelul VI).

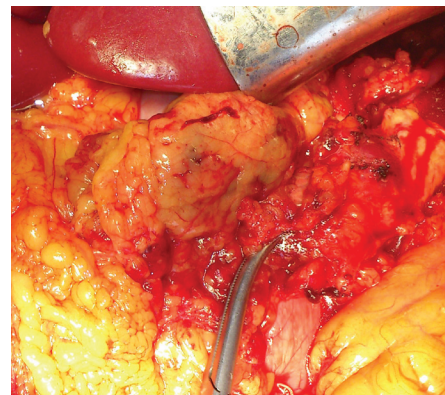
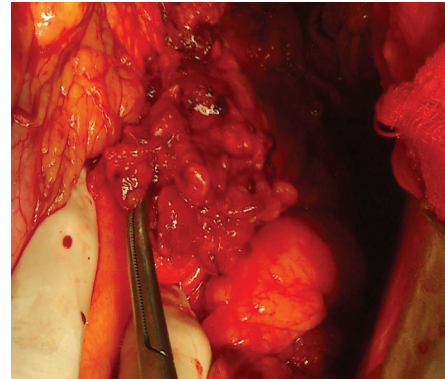


Figura 1. Etapele pancreatctomiei corporo- caudale cu prezervare a splinei a pacientei E.V., nr. Fișei 8196. (Imagini intraoperatorii).

Tabelul 7
Intervențiile chirurgicale aplicate pacienților

Intervenția chirurgicală	Nr. Cazuri	%
Enucleere	2	28,56
Pancreatctomie corporo - caudală cu prezervarea splinei	3	42,84
Pancreatctomie corporo - caudală fără prezervarea splinei	2	28,46

Tratamentul chirurgical necesită aplicarea îndată ce s-a determinat diagnosticul de insulinom pentru a preveni tulburările neuropsihice ireversibile (5,13). Ca variante tehnice sunt aplicate: enucleerea sau enucleorezecția (laparoscopică ori deschisă) și pancreatctomiile (DPC, pancreatctomia distală cu sau fără prezervarea splinei, pancreatctomia subtotală, rezecțiile segmentare în diferite variante, pancreatctomia totală e.t.c.); alegerea unei din aceste metode este determinată de localizarea, numărul, dimensiunea și histologia tumorii (5,13). Pentru confirmarea diagnosticului de insulinom în toate cazurile s-a efectuat examenul histo-patologic (Tabelul VII, Fig.2) al țesuturilor rezecate intraoperator.

Tabelul 8
Examenul histopatologic al biopstatelor prelevate intraoperator

Examenul histo - patologic	Nr. cazuri	%
Adenom trabecular	4	42,84
Adenom cu dispoziție cordonală și insulară	1	14,28
Nesidioblastom cu zone Grimeliu pozitive	1	14,28
Hiperplazie insulară	1	14,28
Carcinoid malign	1	14,28

La 3(42,84%) pacienți s-a determinat adenom trabecular de o culoare violet - cenușie, cu o nuanță mai închisă decît restul țesutului pancreatic normal și o consistență dură (Fig.2). În cîte un caz au fost depistate adenom cu dispoziție cordonală

și insulară (14,28%), nesidioblastom cu zone Grimelius pozitive (14,28%), hiperplazie insulară (14,28%), carcinoid malign (14,28%).

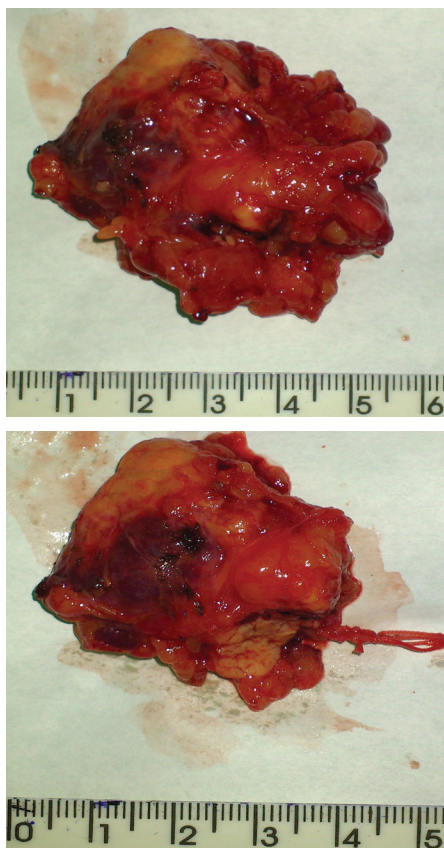


Figura 2 Adenom trabecular (Macropreparat)

Postoperator starea pacienților s-a ameliorat cu dinamica pozitivă fără complicații, dispariția simptomatologiei și normalizarea nivelului glicemiei, insulinei serice și peptidului C; externarea a fost de la a 6 la 16 zi postoperator. Morbiditate și mortalitate postoperatorie nu a fost înregistrată deși mortalitatea postoperatorie după datele de literatură reprezintă 2-6%, cauzele principale de deces fiind pancreatitele acute, peritonitele, hemoragiile și complicațiile infecțioase, în special pulmonare (5,14).

Concluzii:

1. Simptomatologia insulinomului este predominantă de simptomele neuropsihice, adrenergice și digestive.
2. Modificările de laborator esențiale sunt: scăderea glucozei serice, creșterea insulinei serice și peptidul C.
3. Metodele imagistice electivă în diagnosticul insulinomului sunt: ECOEDS, CT în regim standart și în regim angiografic, IRM, Tomografie cu emisie de pozitroni, scintigrafia cu octreotid.
4. Volumul intervenției chirurgicale (enucleere sau pancreatectomie sectorală) este dependent de localizarea, dimensiunile tumorii determinate imagistic și tipului histologic la biopsie.

Bibliografie

1. BOTELLA CARRETERO, J.I., VALERO GONZALEZ, M.A, LAHERA VARGAS, M. ET al. Diagnostic localization in insulinoma and prognostic value of postoperative glycemia measurement. // Med. Clin. (Barc). -2002.- Vol.118, № 6.- P. 201-204.
2. BOTTGER, T. Surgical treatment and outcome in insulinoma. Zentralbl. Chir.- 2001. - Bd.26, H.4.- S.273-278.
3. BOTTGER TH., JUNGINGER TH. Is preoperative Radiographic localization of islet cell tumors patients with insulinoma necessary? // World. J. Surg.- 1993.- Vol.17.- P. 427-432.
4. BOTTGER TH., JUNGINGER TH. «Is preoperative Radiographic localization of islet cell tumors patients with insulinoma necessary?» // World. J. Surg.-1993.-Vol.17.- P.427-432.
5. HOTINEANU V., CAZAC A., HOTINEANU A., IVANCOV V., COTONET A., PRIPA V., BURGOCI S. Clinic diagnosis end treatment features of pancreatic insulinoma. Chirurgie. 2013, vol.108, supliment 1, pp.5260-5262. ISSN(online):1842-368X.(IF:0,777).
6. JENSEN T.R., NORTON A.J.: Pancreatic endocrine tumors in Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver disease, 7-th edition, Saunders Elsevier Science 2002, 988-1016.
7. JUVARA I., DRAGOMIRESCU C.: Insulinoamele în Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin, s. red. I. Chiricuță, Colecția Enciclopedia Oncologică, Vol. 14, 1984, Cluj-Napoca, 262-283.
8. MACHADO M.C., JUKEMURA J., DA CUNHA J.E. et al. Surgical treatment of insulinoma: study of 59 cases./ Rev. Assoc. Med. Bras.- 1998.- Vol. 44., № 2.- P.159-166.
9. MARUBAYASHI S., TANAKA T., SHIMIZU Y. et al. Tumor localization studies and surgical treatment in patients with insulinoma //Hiroshima J. Med. Sci.- 1998.- Vol.47, № 2.- P.69-72.
10. PITRE J., SOUBRANE O., DOUSSET B. et al. [Pancreatic echo-endoscopy and preoperative localization of insulinomas]. [Article in French] // Ann. Chir.- 1998.- Vol.52, № 4.- P.369-373.
11. TARCOVEANU, E., LUPASCU, C., MOLDOVANU, R., DIMOFTE, G., EPURE, O., MOGOAE, V., MITOCARU, V., DANIL, C., FLOREA, N. - Insulinoamele pancreatice, Jurnalul de Chirurgie, 2005, 1:142
12. TYLER, S.D. - Pancreatic endocrine tumors and multiple endocrine neoplasia. In "The MD Anderson surgical oncology handbook/ MD Anderson cancer Center Department of Surgical Oncology" sub redactia lui Berger D.H., Feig B.W., Fuhrmann G.M., Ed. Brown and Company (New York), 1995, pag. 245-247.
13. КОНДРАШИН С.А., ЕГОРОВ А.В. "Сочетанная лучевая диагностика инсулином" // Медицинская радиология. -1996. - Т.41, N 6.- С.23 - 25.
14. KUZIN, N.M., EGOROV, A.V., KONDRASHIN, S.A. Preoperative and intraoperative topographic diagnosis of insulinomas. World J. Surg., 1998, 22:593.

ENDOCRINOLOGIE

DISFUNCTIA COGNITIVĂ ȘI DIABETUL ZAHARAT – CALEA SPRE DEMENTĂ

Zinaida Alexa¹, Inga Cebotari², Ion Coșciug², Vasile Anestiadi³

USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra Endocrinologie

USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală

USMF "Nicolae Testemițanu", Laboratorul Endocrinologie

Abstract

Diabetul zaharat de tip 2 are impact negativ asupra întregului organism, inclusiv și asupra sistemului nervos. Evoluția cronică a diabetului influențează negativ funcțiile cognitive. Scopul studiului a vizat studierea prezenței / absenței disfuncției cognitive la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Investigațiile clinico-paraclinice, inclusiv clinico-psihologice a 19 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au demonstrat prezența disfuncțiilor cognitive de diferită severitate la 42,2% dintre ei. Deficitul cognitiv a corelat pozitiv cu nivelul de HDL-colesterol și, negativ cu valoarea IMC, nivelul glicemiei și trigliceridelor, ceea ce demonstrează necesitatea monitorizării riguroase a parametrilor menționați în procesul de compensare a diabetului de tip 2, fenomen, care ar permite întârzierea declinului cognitiv și creșterea calității vieții diabetului.

Cuvinte cheie: diabet zaharat, disfuncție cognitivă, scorul MMSE

Summary

Cognitive dysfunction and diabetes mellitus – a way towards dementia

Type 2 diabetes mellitus has a negative impact on the entire body, including the nervous system. The evolution of chronic diabetes is detrimental to the cognitive functions. The aim of the study was aimed to study the presence of cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes clinical laboratory investigations, including clinical psychological 19 patients with type 2 diabetes have demonstrated the presence of different severity of cognitive dysfunction in 42.2% between them. Cognitive deficit correlated positively with HDL cholesterol and negatively with the BMI, blood sugar and triglycerides, which demonstrates the need for strict monitoring of the parameters set in the clearing of type 2 diabetes, a phenomenon that would allow to delay cognitive decline and improve quality of life for diabetics.

Key words: diabetes mellitus, cognitive dysfunction, Mini-mental State Examination (MMSE)

Introducere

Incidența diabetului zaharat în ultimele decenii este în creștere progresivă în toate țările lumii, devenind astfel o problemă majoră de sănătate publică [16]. Diabetul zaharat are impact negativ asupra tuturor organelor organismului inclusiv și asupra sistemului nervos, ceea ce adeseori se soldează cu dizabilitate neuropsihică esențială. Cu toate că, efectele diabetului asupra sistemului nervos periferic sunt foarte bine cunoscute, modificarea funcțiilor sistemului nervos central adesea este trecută cu vederea din cauza lipsei de semne clinice clare și indisponibilității de metode de explorare [1; 8]. Este important de menționat că, numărul pacienților cu diabet zaharat crește mai mult din contul diabetului de tip 2, care apare în special la persoanele în vârstă, având debut tardiv și conducând la dezvoltarea complicațiilor grave, ceea ce contribuie la reducerea considerabilă a calității vieții acestei categorii de bolnavi. În managementul patologiilor cu evoluție cronică, medicina modernă, tot mai mult acordă atenție ameliorării calității vieții (atât în aspect de sănătate fizică, cât și mintală), deoarece, în ultimele decenii se constată o îmbătrânire a populației și creșterea numărului de persoane cu vârsta cronologică de peste 60 ani [17]. În această perioadă de vârstă (peste 60 ani) diabetul

zaharat de tip 2 se întâlnește la circa 18-20% din populație. O altă problemă majoră a acestei perioade de vârstă este instalarea diferitor grade ale dereglărilor cognitive, care apar la 25% din populație (disfuncții cognitive moderate la 19%, iar demența la 6% din populație) [14]. Este de menționat faptul că, persoanele cu demneță au risc sporit de a dezvolta accidente vasculare cerebrale, ceea ce contribuie și la o mortalitate de 2-4 ori mai mare, comparativ cu populația de aceeași vârstă însă fără disfuncții cognitive [12]. Importanța studierii minutioase a acestor patologii cronice în ultimele decenii, se extinde considerabil, deoarece studiile epidemiologice demonstrează că, incidența demenței la persoanele cu diabet zaharat este de 2-3 ori mai mare, comparativ cu persoanele fără diabet [9, 11]. Studiarea interrelațiilor între diabetul zaharat și dereglările cognitive ar putea iniția elaborarea unor strategii eficiente de prevenție a demneției, care conform datelor unor specialiști în domeniu are toate șansele de a deveni "epidemia secolului XXI" [19].

Funcțiile cognitive sunt cele mai complexe și complicate funcții ale creierului uman, în care sunt incluse: memoria – capacitatea de asimilare, retenție și reproducere a informației; gnosul – perceperea, analiza și sinteza informației; limbajul

verbal – capacitatea de a face schimb de informații prin discuții; praxis-ul – proprietatea de a acumula, păstra și utiliza diferite abilități motorii dirijate volițional și, intelectul – capacitatea de a compara informația acumulată, de a o utiliza adecvat situațiilor, de abstractizare și de a elabora concluzii [20]. Odată cu înaintarea în vârstă, funcțiile cognitive ale persoanelor încep treptat să scadă de la vârsta de 30-35 ani, cu modificări mai semnificative către vârsta de 45-60 ani, în special, modificându-se memoria operativă. Este important de menționat că, constatăm prezența unei disfuncții cognitive atunci, când depistăm o ameliorare a funcțiilor cognitive (memorie, gnosis, praxis, limbaj verbal, capacitate de analiză și sinteză, etc.), comparativ cu nivelul de funcționare psihică, în perioada de până a iniția tratamentul [17]. În dezvoltarea dereglărilor cognitive sunt implicați mai mulți factori patogenici: dereglările microcirculației sanguine cerebrale; procesele de ischemie cerebrală cronică; cele neurodegenerative (apoptoză, necroză), care în consecință stimulează procesele neurodegenerative; adeseori asocierea factorilor menționați [6,17].

În ultimii ani atenție deosebită se acordă studierii formelor precoce ale disfuncției cerebrale, denumite și dereglări cognitive ușoare (mild cognitive impairment - MCI), acelor tulburări cognitive, care încă nu întrunesc criteriile pentru demență. Sindromul menționat este caracterizat prin predominarea dereglărilor subiective, care pot fi mult timp compensate și, anume aceste forme sunt cu perspectivă pentru tratamentul medicamentos. În conformitate cu rezultatele unor cercetări științifice realizate pe parcursul ultimelor două decenii (Canadian Study of Health and Aging – 1997; Italian Longitudinal Study of Aging – 2000, Cardiovascular Health Study), MCI se întâlnește la 6-22 % din persoanele dintre persoanele de vârstă a treia, iar în decursul următorilor 4 ani 55-70% din cazurile de MCI evoluează spre demență [4]. Rezultatele prezentate demonstrează importanța depistării precoce a sindromului MCI la persoanele în vârstă, cu scopul de a preveni evoluția deficitului cognitiv minim spre demență, în cadrul căreia capacitățile de compensare a funcțiilor cognitive, deja sunt considerabil reduse, iar tratamentele specifice – puțin eficiente [20].

Despre prezența dereglărilor cognitive la pacienții cu diabet zaharat se cunoaște de circa un secol, primele lucrări privind această problemă fiind publicate în 1922 de către W. Miles și H. Root. Pe parcursul anilor au fost efectuate multiple cercetări, care au demonstrat că, punctajul obținut prin testarea neuropsihologică a funcțiilor cognitive la pacienții cu diabet, în special cel de tip 2, a fost mai redus, comparativ cu persoanele euglicemice [14]. Perturbarea funcțiilor cognitive la pacienții cu diabet a fost raportată în mai multe studii, care au depistat diferențe privind declinul cognitiv în funcție de tipul diabetului. Astfel încât, la persoanele cu diabet zaharat de tip 1, apar dereglări în procesarea informației, eficiența psihomotorie, atenția și flexibilitatea funcționării psihice (rigiditate afectivă, ideativă, etc.), iar la cei cu tip 2 suferă schimbări relevante funcția executivă, memoria și, în special se constata încetinirea reacțiilor psihomotorii. Datorită acestor modificări, la pacienții cu diabet de tip 2 se evidențiază lentoarea mișcărilor, se reduce capacitatea de a-și menține echilibrul, dereglări, care conduc la creșterea riscului de căderi, soldate cu traumatisme (adeseori, fracturi de col femural), mai ales la persoanele în vârstă, în așa mod patologia respectivă contribuind la reducerea considerabilă a calității vieții [6].

Diabetul zaharat este considerat una dintre cauzele principale ale disfuncțiilor cognitive, astfel încât hiperglicemia și durata diabetului corelează direct proporțional cu gradul dereglării funcțiilor cognitive. Hiperglicemia cronică declanșează unele procese patogenetice cum sunt – activarea căii polioli, activarea proteinkinazei “C”, formarea produșilor glicozilării avansate, majorarea stresului oxidativ cu formarea radicalilor liberi, procesele inflamației cu eliberarea de citokine și activarea factorilor de creștere, activarea proceselor de trombogeneză, - verigi importante în dezvoltarea complicațiilor cronice micro- și macrovasculare. Un studiu care a avut drept scop investigarea neuropsihologică a pacienților cu diabet (ACCORD-MIND) a depistat o scădere a punctajului MMSE cu 0,14 puncte la fiecare creștere a HbA1c cu 1%, modificări în viteza reacțiilor psihomotorii (DSST – digital symbol substitution test), precum și în calitatea proceselor de memorare (Rey Auditory Verbal Learning Test) [3]. Totuși rolul hiperglicemiei în dezvoltarea disfuncțiilor cognitive, rămâne discutabilă, deoarece există și studii (Bruce et al., 2008, Christman et al., 2011), care susțin că, hiperglicemia, nivelul HbA1c, nivelul insulinei nu sunt factori de risk, vis-a-vis de durata diabetului și procesul de ateroscleroză. Autorii menționați subliniază că, hiperglicemia este importantă în declanșarea complicațiilor vasculare. Importanță deosebită în dezvoltarea disfuncției cognitive, concomitent cu hiperglicemia cronică, o au: a) variabilitatea valorilor glicemice pe parcursul zilei și b) hipoglicemiile frecvente, - momente demonstrate în studiile, care au utilizat monitorizarea continuă a glicemiei [13].

Interrelația “diabet - dereglări cognitive” este determinată nu doar de hiperglicemie, dar și de așa factori ca: 1) acțiunea insulinei și fenomenul de insulinorezistență, 2) dislipidemia, 3) prezența complicațiilor micro- și macrovasculare [6; 20]. Insulina pătrunde în creier prin bariera hematoencefalică unde se leagă cu receptorii de insulină din diferite structuri crebrale, prin intermediul cărora asigură rularea adecvată a diferitor funcții cognitive. Cea mai mare cantitate de receptori pentru insulină fiind amplasată în hipocamp și cortexul cerebral, structuri implicate în procesele de memorie. În cazul hiperinsulinemiei și insulinorezistenței, numărul de receptori se reduce, iar afinitatea lor vis-a-vis de insulină se reduce, fenomene ce pot explica prezența dereglărilor de memorie la persoanele cu insulinorezistență și sindrom metabolic [2; 7].

Rezultatele studiilor efectuate de către Wessels A., 2006; Ding J., 2010; Bresser J., 2010, demonstrează o corelare pozitivă între dereglările cognitive și stadiile avansate ale retinopatiei și nefropatiei diabetice, provenite din afectarea microcirculației, inclusiv la nivel cerebral, aceste vase având origine embriologică și structură similară cu vasele retiniene. Rolul microcirculației în geneza demenței este argumentat de corelarea directă dintre modificările examenului RMN cerebral (leucoraioza, ictus lacunar, microhemoragii, atrofie cerebrală, etc.) și disfuncția cognitivă [15]. Diabetul zaharat are interrelații bidirecționale cu depresia, astfel încât diabetul induce o stare de depresie, iar depresia la rândul său poate induce hipercortizolemie, cu activarea cascadelor de reacții proinflamatorii, cu stimularea sistemului glutamatergic și în final, a proceselor neurodegenerative (apoptoză și necroză neuronală), care vor conduce ulterior la demență, astfel deteriorând esențial cogniția [5; 10].

Anterior s-a menționat că, la pacienții cu diabet zaharat riscul dezvoltării MCI este de 2-3 ori mai mare, comparativ cu persoanele fără diabet. Pentru diagnosticarea dereglărilor

cognitive este necesară efectuarea testelor neuropsihologice de screening, din care fac parte: MMSE (Mini-Mental State Examination); bateria de teste pentru evaluarea disfuncției frontale, testul de desen al ceasului, testul cu 5/10 cuvinte. Drept test de screening, relativ valid, pentru a confirma/infirma prezența dereglărilor cognitive, adeseori este folosit MMSE care conține 11 itemi ce permit evaluarea orientării în timp și spațiu, repetării cuvintelor numite de investigator, numărarea, reproducerea și înregistrarea informațiilor, limbajului verbal. Rezultatele testării, de regulă, sunt interpretate astfel: 28-30 puncte – nu sunt dereglări cognitive; 24-27 puncte – posibil delirium sau demență, 20-23 puncte – disfuncție cognitivă ușoară, 10-19 – disfuncție cognitivă moderată și în cazul acumulării 0-10 puncte – disfuncție cognitivă severă. Punctajul general este recalculat luând în considerare vârsta cronologică și nivelul studiilor pacientului investigat.

Scopul studiului a vizat studierea prezenței / absenței disfuncției cognitive la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și a relațiilor dintre indicii paraclinici (nivelul glicemiei, HbA1c, colesterolului total, trigliceridelor, HDL- și LDL-colesterolului) și cei clinico-psihologici (punctajul MMSE).

Material și metode Au fost examinați 19 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, care au urmat tratament în secția de endocrinologie în perioada iunie – iulie 2014. Pacienții au fost examinați clinic și paraclinic pentru a evalua gradul de compensare al diabetului zaharat; prezența complicațiilor cronice și patologiilor asociate. Pentru a cuantifica nivelul disfuncției cognitive, toți pacienții au fost testați utilizând MMSE (Mini-Mental State Examination) cu evaluarea ulterioară a punctajului acumulat. Rezultatele investigațiilor clinico-psihologice și paraclinice au fost analizate în conformitate cu programul computerizat Statistica for Windows, calculând mediile și deviațiile medii ale acestora; coeficienții de corelare au fost calculați după metoda Pearson.

Rezultate și discuții Eșantionul de studiu a cuprins 19 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, vârsta medie a cărora a fost de $55,83 \pm 9,42$ ani, dintre care 16 femei și 3 bărbați. Durata medie a diabetului zaharat a fost de $10,25 \pm 8,31$ ani. Au fost studiate datele antropometrice ale pacienților care au depistat o greutate corporală în medie de $89,88 \pm 22,1$ kg cu o valoare medie a IMC de $33,26 \pm 7,76$ kg/m². Pentru estimarea gradului de compensare a metabolismului glucidic au fost calculate valorile medii ale glicemiei și HbA1c. Valoarea medie a glicemiei era $10,05 \pm 4,04$ mmol/l, iar a HbA1c $7,22 \pm 1,57\%$. La pacienții investigați au fost analizate și valorile spectrului lipidic. Astfel, valoarea medie a colesterolului total a fost de $5,34 \pm 1,04$ mmol/l, a trigliceridelor $1,93 \pm 0,89$ mmol/l, a HDL-colesterolului – de $1,11 \pm 0,22$ mmol/l și a LDL-colesterolului de $4,04 \pm 0,82$ mmol/l.

Întru a diferenția proveniența disfuncției cognitive (origine predominant vasculară sau degenerativ-atrofică) starea clinico-evolutivă a pacienților a fost evaluată utilizând Scorul ischemic Hachinski.

Analiza rezultatelor testării MMSE a evidențiat lipsa disfuncțiilor cognitive la 11 pacienți (57,8%) și prezența acestora la cei 8 restanți (42,2%). La 7 pacienți (36,8%) – au fost prezente tulburări cognitive moderate, și doar la un singur pacient (5,4%) s-a depistat demență moderată. Acest pacient suferea de un proces diabetic decompensat cu o evoluție în timp de peste 10 ani, soldat cu așa complicații ca: retinopatie, nefropatie diabetică, hipertensiune arterială. rezultatele

obținute sunt similare cu cele prezentate de către Strachan M. și coautorii, (2008) [14].

Evvaluarea stării clinico-evolutive a pacienților în conformitate cu Scorul ischemic Hachinski a scos în evidență punctaj ³ 7 la 7 pacienți (36,8%) dintre cei cu disfuncții cognitive, ceea ce confirmă implicarea importantă a factorului vascular în proveniența acestui gen de tulburări. La 6 pacienți (31,6%) scorul a fost mai puțin de 4 puncte – ceea ce pledează pentru un proces atrofic cerebral și, deci, pentru o demență de tip degenerativ. Astfel, la bolnavul cu diabet zaharat de tip 2, impactul factorului vascular și celui degenerativ asupra funcțiilor cognitive este exprimat aproape în egală măsură 36,8% și, respectiv, (31,6%).

Calculul coeficienților de corelare între scorul MMSE și indicii clinico-paraclinici, efectuat în conformitate cu metoda Pearson, a evidențiat prezența unor corelări inverse între valoarea IMC, nivelul glicemiei, HbA1c și trigliceridelor și scorul MMSE, fenomen care semnalează despre declinul cognitiv sever în cazul valorilor crescute ale indicilor clinico-paraclinici investigați. Indicii colesterolului total, HDL- și LDL-colesterolului au manifestat corelări pozitive cu severitatea deficitului cognitiv. Astfel, cele mai intense corelări inverse cu severitatea declinului cognitiv le-au manifestat așa parametri clinico-paraclinici ca IMC ($r_{xy} = -0,37$); nivelul glicemiei ($r_{xy} = -0,53$), trigliceridelor ($r_{xy} = -0,53$), mai puțin intens a corelat cu scorul MMSE - HbA1c ($r_{xy} = -0,20$). Tendințe similare au fost depistate anterior și în studiile altor cercetători vizând corelarea disfuncțiilor cognitive cu glicemia, HbA1c, trigliceridele, nivelul sangvin al colesterolului ș.a. [2; 3; 13].

În baza datelor prezentate se poate conchide că, probabilitatea dezvoltării suferinței cerebrale, care se poate solda cu declin cognitiv de diferită severitate va fi mai mare la pacientul diabetic în cazul unui diabet decompensat asociat cu hipertrigliceridemie. Deci, compensarea diabetului și reducerea nivelului de trigliceride par a fi unii dintre cei mai importanți factori în prevenirea procesului degenerativ cerebral asociat cu declin cognitiv. Concomitent e de menționat că, unul dintre indicii clinici accesibil oricărui medic, care la fel corelează intens cu severitatea deficitului cognitiv este IMC, care fiind majorat crește riscul potențial pentru dezvoltarea unui proces degenerativ cerebral.

Concluzii

1. La 42,2% dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sunt prezente disfuncții cognitive, severitatea cărora, în conformitate cu Mini-Mental State Examination este diferită.
2. Impactul factorului vascular și a celui degenerativ în proveniența deficitului cognitiv la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este exprimat aproape în egală măsură 36,8% (pentru factorul vascular) și, respectiv, 31,6% (pentru cel neurodegenerativ), astfel deteriorarea cognitivă la diabetici fiind una de tip mixt.
3. Deficitul cognitiv, exprimat de scorul MMSE, corelează direct cel mai intens cu nivelul de HDL-colesterol ($r_{xy} = 0,37$) și negativ cu valoarea IMC ($r_{xy} = -0,37$); nivelul glicemiei și trigliceridelor ($r_{xy} = -0,53$), fenomen, care argumentează necesitatea monitorizării riguroase a parametrilor menționați în procesul de compensare a diabetului de tip 2, ceea ce ar permite întârzierea dezvoltării declinului cognitiv și creșterea calității vieții diabeticului.

Bibliografia

1. ARVANITAKIS Z., WILSON R.S., SCHNEIDER J.A. ET AL.- *Diabetes mellitus and progression of rigidity and gait disturbance in older persons*. Neurology, 2004, vol. 63, no 6, p. 996-1001.
2. BIESELS G., STAEBENBORG S., BRUNER E et al *Risk of dementia in diabetes mellitus: a systemic review*. Lancet Neurol, 2006, no 5, p. 64-74.
3. CUKIERMAN-YAFFET., GERSTEIN H., WILLIAMSON J. – *Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factor. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes –Memory in diabetes (ACCORD-MIND) trial*. Diabetes care, 2009, no 32, p. 221-226.
4. DICARLO A., BALDERESCHI M., AMADUCCI L. *Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging*. J Am Ger Soc, 2000, no 48, p. 775-782 .
5. KATON W., LYLES C., PARKER M., - *Association of depression with increased risk of dementia in patients with type 2 diabetes mellitus. The diabetes and Aging Study*. Arch Ger Psychiatry, 2012, no 69, p. 410-417.
6. KAWAMURA T., UMEMURA T., HOTTA N. – *Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline?* Journa of Diabetes Investigation, 2012, vol. 3, no 12 , p. 413 – 423.
7. KODL C., SEQUIST E. *Cognitive dysfunction and diabetes mellitus*. Endocrine Review, 2008, no 29, p. 491-511.
8. OTT A., STOLK R.P., HOFMAN A., ET AL.- *Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam study*. Diabetologia, 1996, vol.39, no 11, p.1392 -1397.
9. OTT A., STOLK R.P., VAN HASKAMP F. et al.- *Diabetes mellitus and the risk of demntia. The Rotterdam study*. Neurology, 1999, no 53, p.1937-1942.
10. PAN A., LUCAS M., - *bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women*. Arch Intern Med, 2010, no 170, p.1884-1891.
11. PEILA R.: RODRIGUEZ B.: LAUNER L. – *Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk of demntia and related pathologies*. The Honolulu-Asia Study. Diabetes, 2002, no 51, p.1256-1262.
12. PURANDARE N.: BALLARD C.: BURNS A. – *Preventing dementia*. British Journal of Psychiatry, 2003, no 128, p. 284-286.
13. RIZZO M., MARFELLA R., BARBIERI M et al. *Postprandial plasma glucose excursion and cognitive functioning in aged type 2 diabetes*. Neurology, 2006, no 67, p. 235-240.
14. STRACHAN M., REYNOLDS R., FRIER B. – *The relationship between type 2 diabetes and dementia*. British Medical Bulletin, 2008, no 88, p. 131-146.
15. VAN HARTEN B., OOSTERMAN J., MUSLIMOVIC D. – *Cognitive impairment MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus*. Age and aging, 2007, no 36, p. 164-170.
16. ZIMMET P., ALBERTI KGMM., SHAW J. – *Global and societal implications of the diabetes epidemic*. Nature, 2001, vol. 41, no 6865, p. 782 – 787.
17. ЗАХАРОВА В, ЯХНО Н. *Когнитивные расстройства в пожилом и в старческом возрасте*. Методическое пособие для врачей. Москва 2005.
18. KAWAMURA T., UMEMURA T., HOTTA N. – *Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline?* Journal of Diabetes Investigation, 2012, vol. 3, no 12, p.413 – 423.
19. ЛЕВИН О. - *Диагностика и лечение деменции в клинической практике*. Москва. Медпресс-информ, 2009, p. 255.
20. ЧГУНОВА Л., СЕМЕНОВА И. ОРЛОВ Ю. ШЕСТАКОВА М. – *Сахарный диабет и когнитивные нарушения*. Сахарный диабет, 2008.

Zinaida Alexa –

dr.med., asistent universitar, Catedra Endocrinologie, USMF “Nicolae Testemițanu”, Chișinău, str. Testemițanu 29, tel. 022 205538; 069159440, alexazinaida@yahoo.com

Inga Cebotari – studentă, USMF “Nicolae Testemițanu”,

Ion Coșciug – dr.med., conferențiar universitar, Catedra Psihiatrie, Narcologie și Psihologie Medicală; IMSP SCR de Psihiatrie, str. Costiujeni 3, tel. 022 857462

HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ DETERMINATĂ DE TIREOTOXICOZĂ

Zinaida Anestiadi¹, Nadejda Stratan², Zinaida Alexa¹

1 - USMF “Nicolae Testemițanu” Catedra Endocrinologie

2 - USMF “Nicolae Testemițanu” student an. VI

Abstract

Hipertensiunea pulmonară (HTP) este tot mai frecvent raportată ca una din manifestările cardiace ale tireotoxicozei, în special în boala Graves. Într-adevăr, incidența HTP la bolnavii cu tireotoxicoză este mai mare de 40 %. Totuși, se pare că creșterea rezistenței vasculare pulmonare din hipertiroidism are pronostic favorabil, tratamentul etiopatogenetic al patologiei tiroidiene având posibilitatea de a duce la rezoluția completă a HTP. Descriem doi pacienți cu tireotoxicoză datorată gușii difuze toxice cu asocierea HTP la care, după tratamentul cu antitiroidiene de sinteză, tensiunea pulmonară a revenit la normal. Astfel, concluzionăm că, patologia tiroidiană, în special boala Graves, ar trebui să fie recunoscută una din cauzele HTP, iar sindromul de tireotoxicoză ar trebui inclus în diagnosticul diferențial al acesteia.

Cuvinte cheie: tireotoxicoza, hipertensiunea pulmonară, boala Graves

Abstract

Pulmonary hypertension and thyrotoxicosis

An increasing number of reports describe pulmonary hypertension as one of the multiform cardiac manifestations of hyperthyroidism, especially in Graves' disease. Indeed, the incidence of pulmonary hypertension in patients with hyperthyroidism is greater than 40 %. However, it seems that the increase in pulmonary vascular resistance in hyperthyroidism has a favorable prognosis. Thus, it is possible for

the etiopathogenetic treatment of thyroid disease to induce complete resolution of pulmonary hypertension. We describe two patients with diffuse toxic goiter and hyperthyroidism with associated pulmonary hypertension in whom, after treatment with the anti-thyroid agent, pulmonary pressure returned to normal. In this way, we consider that thyroid pathology, Graves' disease in particular, should be recognized as a cause of pulmonary hypertension and hyperthyroidism should be included in its differential diagnosis.

Key words: hyperthyroidism, pulmonary hypertension, Graves' disease

Introducere

Tireotoxicoza se întâlnește în patologii tiroidiene și se caracterizează prin producția și eliberarea excesivă și persistentă a hormonilor tiroidieni. Gușa difuză toxică (Boala Graves) fiind responsabilă de 80-85 % de cazuri de tireotoxicoză [12]. În țările înalt dezvoltate, incidența acestei patologii este de 1-2 %, raportul femeii / bărbați fiind de 7 la 1. Patologia poate apărea la orice vârstă, însă cel mai frecvent apare între 20 și 50 de ani [8, 23]. Mortalitatea pacienților tireotoxici este crescută cu circa 20 % comparativ cu populația generală, cauza majoră a deceselor fiind complicațiile cardiovasculare [6].

Manifestările cardiovasculare ale tireotoxicozei sunt frecvente, multiforme și caracteristice [11]. Acestea includ: tahicardia sinusală, disritmiile atriale, toleranță scăzută la efort, cardiomegalia, debitul cardiac majorat, presiunea pulsatilă majorată, și ocazional insuficiență cardiacă congestivă [11, 14]. Tahicardia sinusală se întâlnește la majoritatea pacienților cu tireotoxicoză, însă impactul său clinic este eclipsat de cel al fibrilației atriale, care se întâlnește la 2-20 % din pacienții cu tireotoxicoză [6, 12]. Aproximativ 6 % dintre pacienți dezvoltă insuficiență cardiacă și mai puțin de 1 % de pacienți dezvoltă cardiomiopatie dilatativă cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng [6].

O altă manifestare cardiovasculară a tireotoxicozei este creșterea presiunii sistolice în artera pulmonară. În ultimul timp tireotoxicoza este asociată tot mai des cu hipertensiunea pulmonară, însă aceasta de regulă nu este luată în considerare în examinarea pacienților care dezvoltă o creștere a rezistenței vasculare pulmonare [13, 15], în pofida faptului că, în clasificarea OMS, tireotoxicoza apare drept cauză rar întâlnită a hipertensiunii arteriale pulmonare [22].

În prezent, HTP este definită ca o creștere persistentă a presiunii sistolice în artera pulmonară > 25 mm Hg în repaus și > 30 mm Hg în timpul efortului fizic estimată prin cateterizarea inimii drepte [3, 22]. Simptomele tipice ale HTP includ dispnee de efort, fatigabilitate, durere retrosternală, sincopă de efort și post-efort, simptome care sunt mascate de tabloul clinic al hipertiroidismului, însă aceasta poate decurge și asimptomatic [22].

Deși pusă în umbră, această manifestare cardiacă se întâlnește la mai mult de 40 % din pacienții cu tireotoxicoză. Astfel, într-un studiu efectuat de Siu et al. asupra unui lot de 75 pacienți, examinarea ecocardiografică cu Doppler a depistat hipertensiune pulmonară la 47 % de pacienți cu hipertiroidism [16]. Studii precedente arată că până la 41 % dintre pacienții cu tireotoxicoză au o presiune sistolică la nivelul arterei pulmonare majorate (> 35 mm Hg) [16]. În studiul condus de Armigliato et al., care a inclus 23 pacienți cu tireotoxicoză, în 65 % de cazuri a fost prezentă HTP în repaus apreciată prin examen EchoCG la momentul internării [1]. Rezultatele studiului efectuat de Marvisi et al. cu observarea a 114 pacienți cu GDT, HTP ușoară a fost stabilită la 43 % dintre pacienții examinați [5]. În acest context, considerăm foarte importantă punerea în evidență

a 2 cazuri clinice, cu asocierea creșterii presiunii sistolice în artera pulmonară la debutul gușii difuze toxice care, în urma tratamentului etiopatogenetic, a revenit la valori normale.

Cazul 1 Pacientă în vârstă de 31 de ani, este internată în SCR secția Endocrinologie în februarie 2014, în stare extrem de gravă. Acuzele la internare fiind: scădere ponderală marcată (14 kg în ultimile 2 luni), slăbiciune musculară predominant la nivelul mușchilor proximali ale membrelor superioare și inferioare, fatigabilitate, dispnee pronunțată la efort fizic minimal, dureri retrosternale cu caracter înțepător și constrictor în special la efort fizic minimal, palpitații cardiace permanente și nerelaționate cu efortul fizic, edeme ale membrelor inferioare bilateral, nervozitate, iritabilitate și lăbilitate emoțională pronunțată, tremor al mâinilor, insomnie, păr și unghii friabile, scaun frecvent, intoleranță la căldură cu transpirații profuze, amenoree secundară.

Simptomele sus numite au apărut treptat, debutând cu 10 luni în urmă cu dereglări ale ciclului menstrual, și modificări ale stării emotive însă pacienta nu s-a adresat la specialiști medicali. Treptat s-au asociat palpitațiile și disconfortul precordial care reșteau în intensitate, cu o agravare mai pronunțată în ultimile 2 luni.

În cadrul examenului primar în secția Endocrinologie pacienta era astenică, cu tegumente calde cu umiditate crescută și edeme pronunțate ale membrelor inferioare bilateral cu edem al peretelui abdominal anterior, tremor al întregului corp și temperatura corpului de 37.4 ° C.

Examenul fizic a constatat:

- respirație aspră în plămâni bazal bilateral, cu o frecvență a respirației de 22 respirații/minut;
- zgomotele cardiace erau aritmice cu o frecvență de 180 bătăi/minut, se determina suflu sistolic la apex, cu accentuarea Z₂ la nivelul arterei pulmonare, pulsul neregulat, vene jugulare dilatate, turgescențe, pulsatile; tensiunea arterială fiind de 100/60 mm Hg;
- abdomen crescut în volum din contul ascitei, cu aprecierea ficatului mărit în dimensiuni care proemina de sub rebordul costal cu 4 cm;
- glanda tiroidă mărită în dimensiuni de gradul IV cu suprafață neregulată și consistență dur-elastică, indoloră, cu prezența suflului la auscultație.

Pentru precizarea diagnosticului au fost efectuate un șir de investigații paraclinice și instrumentale unde s-au determinat următoarele modificări:

- analiza generală de sânge – inițial fiind Hb 87g/l, leucocite 4,3x10³, limfocite 64 %, iar la 8 zi de spitalizare Hb 106g/l, leucocite 9,6x10³, limfocite 42 %;
- Analiza biochimică a sângelui – a determinat probele hepatice în limitele normei și markerii hepatitelor virale negativi; nivelul glicemiei bazale fiind ușor majorat 6,5

mmol/l și al colesterolului redus considerabil fiind de 1,4 mmol/l;

- Electrocardiografia în ziua internării a pus în evidență prezența fibrilației atriale, tahisistolice cu FCC 250-180 b/m, hemibloc fascicular anterior asociat cu bloc minor de ram drept, semne de hipertrofie a ventriculului stâng cu schimbări în miocard, semne de suprasolicitare atrială stângă. Electrocardiografia repetată peste 7 zile determinat ritm sinusal cu FCC - 67 b/m.
- Ecocardiografia a depistat o dilatare ușoară a cordului stâng cu dimensiunile atriului stâng (AS) de 42 mm (N=20-40mm), peretelui posterior al ventriculului stâng (PPVS) 10 mm (6-11 mm), septului interventricular (SIV) 9 mm (6-11 mm) și dilatare moderată a cordului drept cu dimensiunile atriului drept (AD) 45x52 mm (20-40 mm), ventriculului drept (VD) 30 mm (7-26 mm), o fracție de ejeție de 0.70 cu păstrarea funcției de pompă, insuficiență pronunțată a valvei mitrale și tricuspide, și hipertensiune pulmonară moderată cu presiunea sistolică în ventriculul drept de 45 mm Hg.
- Radiografia cutiei toracice a stabilit un desen pulmonar accentuat, deformat, cu hiluri pulmonare accentuate, diametru transvers al cordului dilatat.
- Ultrasonografia glandei tiroide a depistat volum a lobului drept de 15.05 cm³, a lobului stâng de 10.95 cm³, istm de 6 mm, glandă cu structură neomogenă, hipervascularizată.
- Dozările hormonale au confirmat prezența tireotoxicozei prin valori majorate ale fT₃ 46.4 (3.4-6.8 pmol/L), fT₄ > 100 (10.6-22.7 pmol/L), TSH < 0.005 (0.27-4.2 μIU/L), TRab 23.28 (≤ 1.75 UI/L).

În urma investigațiilor efectuate a fost stabilit diagnosticul de Gușă difuză toxică gradul IV cu tireotoxicoză forma gravă complicată: Cord tireotoxic cu fibrilație atrială (cupata pe 18.02.2014) Hipertensiune pulmonară moderată. IC III NYHA Anemie gradul II.

După primirea confirmării tireotoxicozei a fost inițiat tratamentul cu antitiroidiene de sinteză și anume tiamazol, β-adrenoblocante neselective – propranolol, diuretice – furosemid și glucocorticoizi – prednisolon cu recomandarea controlului repetat la fiecare 2 luni.

Pacienta se prezintă repetat în secție după 4 luni de tratament undese constată o restabilire clinică și biochimică cu normalizarea valorilor serice a hormonilor tiroidieni. Ecocardiografia repetată a arătat normalizarea dimensiunilor cavităților cordului, ameliorarea insuficienței valvulare mitrale și tricuspidiene, normalizarea tensiunii pulmonare cu presiunea sistolică în ventriculul drept de 26 mm Hg.

Cazul 2. Pacientă în vârstă de 52 de ani, internată în mod urgent în SCR secția endocrinologie în ianuarie 2013, starea generală fiind extrem de gravă, cu acuze la slăbiciune generală pronunțată, fatigabilitate, vertij, insomnie, tremor, hiperkinezie, transpirații abundente permanente, palpitații nerelaționate cu efortul fizic, dispnee în repaus, subfebrilitate pe parcursul ultimelor 2 luni, scădere ponderală marcată (30 kg în 3 luni), senzație de căldură generalizată. Acuzele respective au apărut la pacientă cu 3 luni în urmă.

Examenul obiectiv primar al pacientei a relevat:

- tegumente calde și umede, edeme gambiene bilaterale, temperatura corporală 37.2 ° C.
- examenul sistemului respirator cu aprecierea murmurului vezicular diminuat bazal bilateral, frecvență respirato-

rie de 21 pe minut,

- zgomotele cardiace ritmice, sonore cu accentuare Z₂ în focarul pulmonar, în focarul mitral și tricuspidian sufluri sistolice, FCC de 100 bpm, TA 160/90 mm Hg;
- glanda tiroidă mărită în dimensiuni de gradul III cu suprafață regulată și consistență dur-elastică, mobilă, indoloră.

Investigațiile paraclinice efectuate pentru confirmarea diagnosticului au determinat următoarele modificări:

- analiza generală de sânge prezența anemiei (Hb = 92 g/L) și limfocitoză în raport de 47 %;
- analiza biochimică - hipoproteinemie (proteina totală - 55.0 g/L), hipoalbuminemie (Albumina serică - 26.3 g/L).
- Examenul electrocardiografic - tahicardie sinusală cu frecvența 109 b/m precum și schimbări difuze ale proceselor de repolarizare în miocard.
- Ecocardiografia a depistat o dilatare moderată a atriului stâng cu dimensiunile AS de 44 mm (N=20-40mm) și dilatarea ușoară a ventriculului drept cu dimensiunile VD 30 mm (7-26 mm), o fracție de ejeție de 0.58 cu păstrarea funcției de pompă, insuficiență moderată a valvei mitrale și pronunțată a celei tricuspide, afectarea relaxării miocardului ventriculului stâng, prezența unei cantități mici de lichid în sacul pericardic la nivelul peretelui posterior al VS, și hipertensiune pulmonară moderată cu presiunea sistolică în ventriculul drept de 47 mm Hg.
- La radiografia cutiei toracice s-au stabilit sechele posttuberculoase pe dreapta apical, plămâni hipertransparenți, desen pulmonar accentuat, revărsat pleural bilateral până la arcul costal V bilateral, cord dilatat. Tomografia computerizată a toracelui a confirmat prezența sechelelor posttuberculoase și a hidrotoraxului.
- Ultrasonografia glandei tiroide a depistat volum a lobului drept de 25.30 cm³, a lobului stâng de 19.32 cm³, istm de 5 mm, glandă cu parenchim omogen și multiple formațiuni lichidiene de 0.5-1.0 cm în ambii lobi.
- La examinarea funcției tiroidiene a fost confirmată prezența tireotoxicozei - T₃ 3.6 (1.2-2.8 nmol/L), T₄ - 239 (60-160 nmol/L), TSH - 0.02 (0.17-4.05 μIU/L), aTPO 13 (0-50 UI/ mL).
- Patologia autoimună de sistem a fost exclusă după examinarea autoanticorpilor aceștia fiind în limitele normei.

Pacientei i s-a stabilit diagnosticul de Gușă difuză toxică gradul III, cu tireotoxicoză gravă. Hipertensiune pulmonară moderată IC III NYHA și a fost inițiat tratamentul cu antitiroidiene de sinteză, cu β-adrenoblocante neselective – propranolol, cu diuretice furosemid, glucocorticoizi – prednisolon cu recomandarea de a efectua control repetat la fiecare 2 săptămâni.

Radiografia repetată peste 2 săptămâni a arătat rezoluția hidrotoracelui bilateral. La controlul repetat la 1 lună de tratament, a examenului ECHOEG, s-a constatat tendința de revenire la normă a dimensiunilor cavităților cordului, ameliorarea funcției de pompă cu creșterea fracției de ejeție la 0,68, ameliorarea insuficienței valvulare mitrale și tricuspidiene, scăderea tensiunii pulmonare cu presiunea sistolică în ventriculul drept de 32 mm Hg. Controlul repetat peste 8 luni de la stabilirea diagnosticului a determinat restabilire clinică și biochimică completă a pacientei, iar la ecocardiografie dimensiuni normale ale cavităților cordului cu o funcție de pompă bună a cordului, și rezoluția hipertensiunii pulmonare.

Discuții Cu aproximativ 2 secole în urmă, fizicianul britanic,

Caleb Parry, a introdus conceptul precum că tireotoxicoza are efecte majore asupra istemului cardiovascular. Într-adevăr, tireotoxicoza poate agrava boala cardiacă preexistentă sau poate ea însăși duce la apariția unor dereglări cardiace [9]. Cele mai frecvente perturbări cardiace datorate tireotoxicozei sunt creșterea contractilității ventriculare stângi cu majorarea frecvenței cardiace în repaus, scăderea rezistenței vasculare periferice, care împreună duc la o stare circulatorie hiperdinamică [3].

S-a observat între timp că, hipertensiunea pulmonară (HTP) este tot mai des raportată ca manifestare cardiacă a tireotoxicozei [7]. Astfel, o posibilă asociere între tireotoxicoză și HTP a fost raportată pentru prima dată abia de la începutul anilor 1980 [21]. În prezent, asocierea hipertensiunii pulmonare cu tireotoxicoza apare cu o prevalență mai mare de 40 %.

Etiopatogenetic, hipertensiunea pulmonară apare ca rezultat al creșterii presiunii de umplere a inimii stângi cu rezistență pulmonară în normă sau ca urmare a patologiei pulmonare vasculare sau parenchimotoase ce duce la creșterea rezistenței vasculare pulmonare sau ca rezultat a combinării ambelor mecanisme [22]. Cauzele bine stabilite ale HTP secundare sunt: disfuncția ventriculară stângă, boli miocardice sau valvulare, boli congenitale cardiace, mixom atrial stâng, boli pulmonare severe obstructive sau restrictive, sindromul apneei în somn, embolismul pulmonar, bolile sistemului conjunctiv și aminele simpatomimetice anorectice [1].

În patogenia hipertensiunii pulmonare secundare tireotoxicozei a fost implicat atât efectul excesului hormonilor tiroidieni cât și cel al autoanticorpilor ce duc la secreția excesivă de hormoni tiroidieni. Efectul cardiovascular al excesului hormonilor tiroidieni este bine cunoscut. Astfel, hormonii tiroidieni cresc direct contractilitatea miocardului, frecvența contracțiilor cardiace, fracția de ejeție, crește fluxul sanguin prin plămâni, dilată arteriolele de rezistență astfel scăzând rezistența vasculară sistemică, crește volumul sanguin circulant prin creșterea reabsorbției renale a sodiului și secreției de eritropoietină cu un efect net de creștere a presarcinii și a debitului cardiac care el însăși poate induce lezarea endoteliului vascular pulmonar [4, 7, 17, 22]. Hormonii tiroidieni pot avea influență directă și asupra vaselor pulmonare. Mecanismele posibile includ: (1) sensibilitate crescută la catecolamine rezultând în vasoconstricția pulmonară, reducerea complianței arterei pulmonare, și creșterea rezistenței vasculare pulmonare; (2) metabolism crescut a substanțelor vasodilatatoare pulmonare intrinseci (prostaciclina, oxidul nitric) - în mod normal, în circulația pulmonară există un echilibru între factorii endotelii-derivați dilatatori și cei constricțori [1]; (3) metabolism diminuat sau dereglat a substanțelor vasoconstrictoare (serotonina, endotelina-1, tromboxan); (4) nivel diminuat în atri și ventricule de ARN_m ce codifică proteina fosfolamban care este un inhibitor reversibil a Ca^{++} -ATP-azei prezente în reticulul endoplasmatic a cardiomiocitelor, astfel majorând contractilitatea miocardului [11]. În plus, în hipertiroidism crește nivelul catecolaminelor circulante cu creșterea tonusului simpatic și scăderea celui parasimpatic [17]. Randamentul colinergic redus diminuează răspunsul vasodilatator [2, 19, 20]. Acest dezechilibru simpato-vagal poate facilita vasoconstricția și dezvoltarea ulterioară a HTP [2,17]. Tireotoxicoza este de asemenea asociată cu o stare de hipercoagulabilitate și o prevalență crescută a trombozei venelor profunde, precum și cu o prevalență dublă uneori triplă a tromboembolismului pulmonar, fenomen care ar putea crește tensiunea în circulația

pulmonară [5]. Acestea sunt elementele de bază care duc la creșterea tensiunii pulmonare în hipertiroidism [17].

Rolul imunogenetic al autoanticorpilor în creșterea rezistenței vasculare pulmonare și dezvoltarea HTP este fără doar și poate important. Excesul hormonal din boala Graves are un substrat autoimun fiind cauzat de autoanticorpii stimulatori ai receptorului TSH. Acești autoanticorpi pot duce la leziunea sau disfuncția celulelor endoteliale ale vaselor pulmonare și la creșterea tensiunii pulmonare [17]. Potențiala suprapunere imunogenetică între HTP și boala autoimună este susținută și de incidența crescută a HTP în boli autoimune ca sclerodermia de sistem sau după tratament cu α -interferon care provoacă disfuncție tiroidiană [19,21]. Patogenia HTP ce ține de asocierea procesului autoimun cu leziunea endotelială pare mult mai probabilă întrucât HTP poate fi observată în boli tiroidiene autoimune care pot cauza atât hiper- cât și hipotiroidism [21].

Totuși, este de remarcat faptul că debitul cardiac majorat la pacienții fără patologie tiroidiană nu cauzează HTP, și nu fiecare pacient cu hipertiroidism și proces autoimun dezvoltă HTP [20]. În așa fel, explicații posibile a creșterii rezistenței vasculare pulmonare ar fi influența hormonilor tiroidieni asupra creșterii și maturității celulelor și țesuturilor vasculare influențând direct asupra activității Ca^{++} -ATP-azei și a fluxului transcelular a cationilor prin membrana plasmatică și reticulul endoplasmatic. Aceste mecanisme pot induce o contracție reversibilă a celulelor musculare netede [10]. Pe lângă aceasta, hormonii tiroidieni, prin acțiunea sa proliferativă asupra celulelor endoteliale, pot fi permisivi și induce angioproliferarea. Aceștia activează căile receptorilor membranari și nucleari. Astfel, T_4 stimulează creșterea endoteliocitelor prin intermediul integrinei $\alpha\beta_3$ și a $ERK_{1/2}$ și $STAT_3$. De asemenea, T_4 poate activa producția VEGF și a FGF-2. Semnalizarea prin integrina $\alpha\beta_3$ și receptorii FGF pot participa în formarea leziunilor vasculare pulmonare [4].

În ciuda efectelor profunde și multiforme ale tireotoxicozei asupra sistemului cardiovascular, s-a demonstrat ca acestea, în special hipertensiunea pulmonară secundară patologiei tiroidiene, sunt reversibile [5]. Într-adevăr, deși în hipertiroidism sunt majorate atât contracția sistolică cât și relaxarea diastolică a cordului, rezerva contractilă este mică, fenomen care este reversibil după tratamentul antitiroidian. Acest fapt sugerează că, cardiomiopatia în tireotoxicoză este reversibilă [9]. Ca dovadă, după tratament, normalizarea presiunii sistolice în artera pulmonară a avut loc în decurs de 6-9 luni într-un studiu făcut de Marvisi et al, 7 luni în studiul lui Nakchbandi et al., 3 luni în studiul lui Whitner et al., și 120 de zile în alt studiu a lui Marvisi et al. și în toate aceste studii normalizarea a avut loc concomitent cu instalarea eutiroidiei [7]. Totuși, timpul necesar restabilirii efectelor toxice la nivel tisular a hipertiroidismului se poate extinde dincolo de restabilirea clinică și biochimică [7]. O scădere mai rapidă a presiunii în artera pulmonară ar putea fi obținută prin tratament conservativ cu preparate antitiroidiene în comparație cu tiroidectomia parțială [5]. Acest fenomen ar putea fi explicat prin acțiunea preparatelor antitiroidiene. Astfel de exemplu, metimazol poate regula producerea Ng-nitro-L-arginină metil ester (L-NAME), un analog de arginină ce inhibă sinteza NO. Prin acest efect, medicamentul poate avea proprietăți vasoactive la nivelul vascularizației pulmonare și sistemice [11].

Concluzii Una din cauzele, deși rar întâlnite, a dezvoltării HTP este secreția excesivă de hormoni tiroidieni. Astfel sindromul de tireotoxicoză ar trebui inclus în diagnosticul diferențial al hipertensiunii pulmonare, în acest caz fiind

recomandabilă investigarea statutului tiroidian la pacienții cu HTP inexplicabilă. Investigarea complexă și stabilirea corectă a diagnosticului joacă un rol foarte important în evoluția bolii, deoarece HTP secundară hipertiroidismului are aparent un

pronostic favorabil, odată cu restabilirea statutului eutiroidian se rezolvă insuficiența cardiacă și se restabilește presiunea artera pulmonară.

Bibliografie

1. ARMIGLIATO, M., PAOLINI, R., AGGIO, S., et al. . *Hyperthyroidism as a cause of pulmonary arterial hypertension: A prospective study*. *Angiology*, 2006, vol. 57, no 5, p. 600-606.
2. ARROLIGA, A. C., DWEIK, R. A., RAFANAN, A. L. *Primary pulmonary hypertension and thyroid disease*. *Chest*, 2000, vol. 118, no 4, p. 1224-1225.
3. BAPTISTA, A., COSTA, R. P., FERREIRA, C., MATEUS, P., et al. *Pulmonary hypertension, heart failure and hyperthyroidism: A case report*. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English version)*, 2013, vol. 32, no 3, p. 253-256.
4. BOGAARD, H. J., AL HUSSEINI, A., FARKAS, L., et al *Severe pulmonary hypertension: The role of metabolic and endocrine disorders*. *Pulmonary Circulation*, 2012, vol 2, no 2, p. 148-154.
5. CONRADI, M., KOEGELENBERG, C., CONRADIE, M., et al. *Pulmonary hypertension and thyrotoxicosis*. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*, 2012, vol. 17, no 2, p. 101-104.
6. ERTEK, S., CÍCERO, A. F. *Hyperthyroidism and cardiovascular complications: a narrative review on the basis of pathophysiology*. *Archives of Medical Science*, 2013, vol. 9, no 5, p. 944-952.
7. HEGAZI, M. O., EL SAYED, A., et al. *Pulmonary hypertension responding to hyperthyroidism treatment*. *Respirology*, 2008, vol. 13, no 6, p.923-925.
8. LONGO, D. L., KASPER, D. L., et al. *Harrison's principles of internal medicine: eighteenth edition*, 2012, USA: The McGraw-Hill Companies.
9. LOZANO, H. F., SHARMA, C. N. *-Reversible pulmonary hypertension, tricuspid regurgitation and right-sided heart failure associated with hyperthyroidism*. *Cardiology in Review*, 2004, vol. 12, no 6, p. 299-305.
10. MARVISI, M., BRIANTI, M., MARANI, G., et al. -. *Hyperthyroidism and pulmonary hypertension*. *Respiratory Medicine*, 2002, vol. 96, no 4, p. 215-220.
11. MARVISI, M., ZAMBRELLI, P., BRIANTI, M., et al. *Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy*. *European Journal of Internal Medicine*, 2006, vol. 17, no 4, p. 267-271.
12. MELMED, S., POLONSKY, K. S., LARSEN, P. R et al. *Williams textbook of endocrinology: 2011*, 12th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders.
13. MERCE, J., FERRAS, S., OLTRA, C., SANZ, E., et al. - *Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: A prospective Doppler echocardiographic study*. *The American Journal of Medicine*, 2005, vol. 118, no 2, p. 126-131.
14. NAKCHBANDI, I. A., WIRTH, J. A., INZUCCHI, S. E. *Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis: normal pulmonary hemodynamics restored by ¹³¹I treatment*. *Chest*, 1999, vol. 116, no 5, p. 1483-1485.
15. PARANY, NIMROD, A., GOLDIN, Y., - *Pulmonary hypertension and predominant right heart failure in thyrotoxicosis*. *Resuscitation*, 2006, vol. 69, no 2, p. 339-341.
16. SIU, C., ZHANG, X., YUNG, C., - *Hemodynamic changes in hyperthyroidism-related pulmonary hypertension: A prospective echocardiographic study*. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, vol. 92, no 5, p. 1736-1742.
17. SOROUSH-YARI, A., BURSTEIN, S., SOO HOO et al. - *Pulmonary hypertension in men with thyrotoxicosis*. *Respiration*, 2007, vol. 72, no 1, p. 90-94.
18. THURNHEER, R., JENNI, R., RUSSI, E.W., et.al *Hyperthyroidism and pulmonary hypertension*. *Journal of Internal Medicine*, 1997, vol. 242, no 2, p. 185-188.
19. TONG, P. C., CHOW, C. C. *Thyrotoxicosis and pulmonary hypertension*. *The American Journal of Medicine*, 2005, vol. 118, no 8, p. 927-928.
20. VIEIRA NETO, L., DE ALMEIDA, C. A., et al. *Pulmonary arterial hypertension and tricuspid valve regurgitation as manifestations of hyperthyroidism resulting from Graves disease*. *The Endocrinologist*, 2005, vol. 15, no 5, p. 300-302.
21. VIRANI, S., MENDOZA, C., - *Graves' disease and pulmonary hypertension: report of 2 cases*. *Texas Heart Institute Journal*, 2003, vol. 30, no 4, p. 314-315.
22. WASSEEM, R., MAZEN, E., SALIBA, R.W. *Hyperthyroidism: a rare cause of reversible pulmonary hypertension*. *American Journal of the Medical Sciences*, 2006, vol. 332, no 3, p. 140-141.
23. Дедов, И., Мельниченко, Г. 2006. *Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ*. Руководство для практикующих врачей. Москва: Литтерра.

MANAGEMENTUL HIPERPARATIROIDIEI PRIMARE

Zinaida Alexa¹, Condru Valentina², Loghin Alexeev¹, Dumitru Harea¹

1 - USMF "Nicolae Testemițanu" Catedra Endocrinologie

2 - USMF "Nicolae Testemițanu" Disciplina Medicina Internă, rezident

Abstract

Hiperparatiroidia este cauza cea mai frecventă a hipercalcemiei. Odată cu implimentarea dozării de calciu în investigațiile de rutină, în țările dezvoltate, s-a schimbat profilul HPTP de la formele simptomatice, care decurg cu semnele hipercalcemiei – nefrolitiază, manifestări osoase și simptome neuromusculare, spre formele subclinice sau asimptomatice. Am descris 9 cazuri de HPTP, care au fost internate în secția Endocrinologie în perioada anilor 2006-2014. În 18-20% s-a determinat evoluția asimptomatică a bolii, în restul cazurilor a fost cu afectarea mai multor organe, în special a osului cu prezența formațiunilor osteochistice. Luând în considerație diagnosticarea tardivă, este rezonabilă dozarea Calciului seric la pacienții cu urolitiază, tulburări digestive recidivante și mai ales cind tulburările menționate apar în perioada menopauzei, pentru diagnosticarea precoce a HPTP.

Cuvinte cheie: hiperparatiroidie primară, hipercalcemie

Abstract

Management of primary hyperparathyroidism

Primary hyperparathyroidism is the most common cause of hypercalcemia. With increased detection by means of routine calcium screening, the clinical profile of primary hyperparathyroidism has shifted from a symptomatic disease, characterized by hypercalcemia resulting signs - nephrolithiasis, bone manifestations and neuromuscular symptoms to one with subtle or no specific symptoms ("asymptomatic" primary hyperparathyroidism). We described nine HPTP patients who were admitted to the Republican Clinical Hospital, the Department of Endocrinology in the period 2006-2014. In 18-20% asymptomatic disease development was determined and in the remaining cases was affecting several organs, especially bone chistic formations presence. Taking into account the delayed diagnosis, it is reasonable dosage of serum calcium in patients with urolithiasis, recurrent digestive disorders, especially when disturbances occur during menopause set for early diagnosis of HPTP.

Key words: primary hyperparathyroidism, hypercalcemia

Hiperparatiroidia primară (HPTP) în ultimii ani prezintă un mare interes pentru medicii specialiști, datorită incidenței crescute a acesteia, precum și a multitudinii de forme clinice [3]. Actualmente HPTP ocupă locul 3 în structura patologiei endocrine (plasată după diabetul zaharat și patologia glandei tiroide) fiind cauza principală a osteoporozei și fracturilor osoase în osteopatia endocrină [15,16]. În procesul patologic sunt implicate concomitent mai multe sisteme ale organismului, ceea ce se soldează cu un risc sporit de invalidizare și cu reducerea semnificativă a calității vieții. Hiperparatiroidia primară în 35% cazuri este cauza sindromului de hipercalcemie [15].

HPTP influențează negativ sistemul osos – inducând osteoporoza, conduce la fracturi patologice, deformări osoase, etc. Cât privește relația HPTP-sistemul renal, e de menționat dezvoltarea frecventă a nefrolitiazii recidivante și apariția sindromului poliuro-polidipsic. Se pot dezvolta de asemenea miopatie, tulburări neuropsihice; afectarea sistemului digestiv și cardiovascular. Din cauza heterogenității manifestărilor clinice și prezenței simptomatologiei nesugestive la debut, cu afectarea mai multor sisteme diagnosticul devine dificil. Deși nu este o maladie rar întâlnită, heterogenitatea simptomelor conduce la o evoluție de durată, până la stabilirea certă a diagnosticului pozitiv [3, 4, 14].

Dacă în prima jumătate a secolului XIX, diagnosticul de HPTP era stabilit datorită manifestărilor clinice specifice, dictonul clasic fiind: calculi și afectarea osoasă, atunci în prezent acestora le revin doar 20% din semnele clinice. Pacientul modern fiind numit „asimptomatic”, prezintă simptome vagi așa ca: oboseală, depresie, dureri osoase surde polimorfe ca localizare și intensitate care nu întotdeauna sunt recunoscute ca fiind asociate cu HPTP. Apariția laboratoarelor clinice pentru analizele serice în anii '60 a permis depistarea pacienților asimptomatici, care actualmente ating un nivel de 80%, contribuind la majorarea incidenței HPTP cu 500% în următoarele 2 decenii [11].

Astfel, primul semn a HPTP este adesea o valoare crescută a Ca^{++} seric într-o evaluare biochimică de rutină, fapt care ar trebui luat în considerare când sunt evaluate analizele de laborator, cât și în cazul, unui pacient oligosimptomatic.

Scopul lucrării a fost efectuarea unei analize retrospective a particularităților clinice și etapelor de diagnostic la pacienții cu HPTP internați în secția Endocrinologie, precum și studiarea datelor de literatură contemporană în domeniul problemei abordate.

Material și metode

Au fost analizate datele clinice și paraclinice a 9 pacienți internați, examinați și supuși tratamentului specializat în cadrul Clinicii de Endocrinologie în perioada anilor 2006-2014. Eșantionul de studiu a fost alcătuit din 8 femei și 1 bărbat.

Vârsta pacienților a fost cuprinsă în limitele a 29 și 64 ani, vârsta medie constituind $47 \pm 4,35$ ani. Dintre ei, 1 pacientă a avut vârsta până la 40 ani și restul 7 femei cu vârsta peste 40 ani. De menționat că, femeile din studiul prezent erau în perioada de menopauză.

La 7 pacienți, diagnosticul de HPTP a fost stabilit tardiv (de la apariția primelor semne clinice până la stabilirea diagnosticului final, a trecut o perioadă de timp între 2 și 15 ani). La 2 pacienți diagnosticul de HPTP a fost stabilit ocazional în cadrul unui examen ultrasonografic de rutină, a glandei tiroide, confirmat ulterior prin dozările de Ca^{++} și PTH. La o pacientă, HPTP a fost parte componentă a sindromului de Neoplasm Endocrin Multiplă, asociată acromegaliei și gușii nodulare.

Analiza retrospectivă a istoricului bolii a determinat că, la debut au fost prezente semne de afectare renală (nefrolitiază) la 2 pacienți, afectare digestivă – 2 pacienți, sindromul poliuro-polidipsic prezent la 1 pacient, manifestările osoase (epulis) la 1 pacient, după care s-au asociat și manifestări din partea altor organe.

Tabloul clinic complex al HPTP la pacienții studiați, exacerbat pe parcursul anilor, până la stabilirea diagnosticului definitiv, a fost foarte heterogen, astfel încât, semnele afectării renale, așa ca: nefrolitiază, scăderea funcției renale au fost prezente la 6 pacienți, sindromul poliuro-polidipsic manifestat la 4 pacienți; afectarea organelor digestive (cu predilecție sub aspectul gastritei eritematoase) a fost prezent la 2 pacienți; manifestări cardiace – hipertensiune arterială esențială, la 3 pacienți; afectarea sistemului nervos central (depresie, oboseală, astenie fizică marcată) - la 3 pacienți.

Manifestările osoase prezente la toți pacienții investigați au fost cauza invalidizării în 6 cazuri din cele 9, cu prezența osteitei fibrochistice, restul pacienților, având modificări osoase determinate doar prin intermediul osteodensitometriei DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry).

În cazul pacienților cu diagnostic stabilit tardiv, cauza adresării la endocrinolog a fost apariția simptomatologiei din partea sistemului osos (dureri în oase, fracturi patologice și depistarea zonelor de osteoliză la examenul radiologic). Trei dintre pacienții la care erau prezente focare de osteoliză, au fost supuși anterior tratamentului oncologic, fiind eronat diagnosticați cu osteoblastoclastom. Ei au urmat radioterapie,

însă fără eficacitate clinică, iar 1 pacientă a fost doar suspectată cu osteoblastoclastom și redirecționată la endocrinolog pentru diagnostic diferențial.

Diagnosticul de HPTP a fost confirmat paraclinic, investigând dozările de Ca⁺⁺ seric, nivelul fosfatazei alcaline și valorile PTH, valorile cărora sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristica clinico-paraclinică a pacienților investigați

Pacientul Nr	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vârsta, ani	52	57	55	49	42	29	64	65	43
Sex	f	f	f	f	f	f	f	f	b
Timpul până la diagnostic, ani	9	8	2	2	15	2	1	?	
Ca, mmol/l	3,5	2,9	2,73	2,85	2,8	4,01	2,48	2,7	2,75
FA, U/l	783	135	2760	139,2	306,9	557	85		64,6
PTH, pg/ml	545	74	1290	340	117	1033	101,8	69	81,8

Vizualizarea glandelor paratiroide afectate a fost mai dificilă, metoda USG a depistat adenomul paratiroidian doar în 5 cazuri, la 2 paciente a fost posibil de efectuat scintigrafia paratiroidiană cu determinarea adenomului.

Examenul radiologic a oaselor a pus în evidență la 6 pacienți prezența osteitei fibrochistice, care era confundată cu osteoblastoclastomul. Osteita fibrochistică având o afectare multioasă, afectând cel mai frecvent tibia 5 cazuri, femurul 3, oasele bazinului și craniului 2 cazuri, și humerusul cu oasele metatarsiene într-un singur caz. La 3 pacienții examenul radiologic nu a evidențiat careva schimbări de structură osoasă, însă la osterodensitometrie s-a observat reducerea T-scorului mai pronunțată la 1/3 distală a radiusului vs colul femoral și regiunea lombară.

Rezultatele examenului histologic au determinat în 8 cazuri adenomul paratiroidian și într-un singur caz carcinom paratiroidian, dezvoltat a pacienta tânără de 29 ani.

Discuții

Din cele expuse anterior devine evident că, HPTP necesită atenție deosebită, fiind o patologie mai puțin cunoscută de către medicii de alte specializări (gastrologi, nefrologi, urologi, traumatologi, psihitri, oncologi, etc.) și adeseori este diagnosticată tardiv.

Datele epidemiologice referitoare la HPTP sunt destul de controversate. Prevalența HPTP este între 0,5 și 34 la 1000 locuitori, incidența fiind de 4-188 la 100.000 populație. Discrepanța considerabilă între datele prezentate de diferite școli de endocrinologie este explicată de dificultățile de diagnostic cauzate de polimorfismul clinic în etapele inițiale ale maladiei; de prezența formelor normocalcemice la persoanele cu carență de vitamina D și lipsa screening-ului calcemiei în instituțiile medicale primare [2, 3, 5, 6, 12,13].

HPTP este o endocrinopatie care afectează 0,1-2% din populație, predominant femeii, raportul femeii/bărbatului, fiind de 3:1 [7]. Aproximativ jumătate din toate cazurile, apar în grupa de vârstă - 40 - 60 ani, incidența de vârf fiind atinsă la 60-70 de ani [1,14]. Astfel, la femeile cu vârsta de peste 50 ani prevalența hiperparatiroidismului este de 1-2% [8,14].

Etiologia HPTP, în cele mai multe cazuri rămâne a fi necunoscută. Totuși, studiile arată că cea mai frecventă cauză a HPTP (aproximativ 85%) este adenomul paratiroidian solitar, locul doi, (3-5%), revine adenoamelor multiple sau hiperplaziei tuturor glandelor - 10-12% cazuri. Cancerul paratiroidian este o cauză mai rară, constituind mai puțin de 1% cazuri. În acest procentaj fiind incluse și neoplaziile endocrine multiple

[9,10,12].

Conform datelor de literatură sunt cunoscute formele simptomatice, oligosimptomatice și latente. În ultimii ani datorită implementării dozării obligatorii a nivelului de Ca⁺⁺ seric în majoritatea țărilor, sunt diagnosticate cu predilecție formele latente (asimptomatice) având o frecvență de 80-90% [13]. În studiul de față, doar în 22,2% cazuri, maladia a manifestat evoluție asimptomatică, fiind diagnosticată ocazional, ceea ce corespunde cu datele prezentate de studiile Mallette, (1965-1972) și Heath, (1965-1974), dar diferă de cele prezentate de către Silverberg, (1984-2000).

Inițial, simptomatologia pacienților cu HPTP este nesugestivă și constă în astenie marcată, fatigabilitate dureri în membre, anorexie, greață, sete, poliurie, colici renale. Aceasta perioada poate dura mai mulți ani și, în ea maladia, de regulă, rămâne nedagnosticată, iar toate manifestările clinice sunt interpretate incorect [3]. Tabloul clinic este caracterizat de asocierea mai multor simptome, care includ semne de afectare renală (urolitiază, diabet insipid nefrogen), manifestări digestive (grețuri și vărsături uneori incoercibile, anorexie, motilitate intestinală redusă și constipație, risc de ulcer gastric și pancreatită calculoasă); de apariția epulisului - tumora gingivală, cu conținut gelatinos brun, afectare cardiacă (HTA, bradicardie, QT scurt), modificări ale sistemului nervos central (depresie, fatigabilitate, confuzie, astenie fizică marcată, stupoare, comă în formele severe) [3,13, 14,16]. În unele cazuri se poate asocia și sindromul neuromuscular care constă din: deficitul muscular proximal și atrofie musculară [3].

În cazul HPTP are loc o secreție excesivă a PTH ceea ce va determina resorbția osteoclastică crescută cu dezvoltarea demineralizării osoase cu dezvoltarea osteopeniei și ulterior a osteoporozei, iar în final - apariția osteitei fibrochistice, care va condiționa durerile, deformările și fracturile osoase. Afectarea osoasă în HPTP interesează la debut, în special, osul trabecular (șold, radius), cel cortical (vertebrele), fiind afectat mai puțin și mai tardiv [3,5,14].

Majoritatea cazurilor evoluează perioade diferite de timp asimptomatic, însă prezența hipercalcemiei poate induce medicul să suspecteze diagnosticul de HPTP [3,4,5]. La unii pacienți cu nivel crescut de PTH, concentrația calciului este normală. Această condiție se numește HPTP normocalcemică. Cauzele acesteia pot fi: afectarea renală (ce lezează reabsorbția tubulară a calciului); afectarea absorbției calciului în intestine cât și avitaminoza D [14]. Un nivel diminuat sau nedetectabil al PTH exclude HPTP, și crește posibilitatea unui cancer asociat

cu hipercalcemie, adesea mediat de PTH-related protein, care nu reacționează încrucișat la testul cu PTH [1,3,4,14]. Dacă diagnosticul de HPTP a fost stabilit, atunci în 5% cazuri trebuie luată în considerare o formă familială a acestuia; vârsta tină <30 ani, istoric familial de hipercalcemie, tumori neuroendocrine sau ambele; cât și prezența leziunilor cutanate asociate cu neoplazii endocrine multiple, sau prezența tuturor acestor factori crește posibilitatea diagnosticului de HPTP familial. În aceste cazuri este recomandat aprecierea nivelului de Ca seric la toate rudele de gradul întâi. Totuși, pentru diagnosticul cert al formelor familiale de HPTP, se recomandă efectuarea analizei genetice [9, 12].

Investigațiile instrumentale se vor folosi doar pentru localizarea preoperatorie a adenoamelor glandelor paratiroidice [11]. Sensibilitatea USG regiunii cervicale variază de la 34% la 95%, având o specificitate de până la 99%. Rezultatele investigației depind de experiența persoanei, în diagnosticul cu ultrasunete, dar și de masa glandei (o masă mai mică de 500 mg, are o sensibilitate semnificativ redusă cu 30%). Metoda nu este informativă pentru localizarile atipice ale adenomului [14,16].

Una dintre cele mai recente metode folosite este scintigrafia cu Tehnetril-99Tc (99m Tc-sestambi-scintigrafie) - complex de tehniciu 99m și metoxiizobutilnitrid. Comparativ cu scintigrafia cu 201Tl, tehniciu-99Tc are o doză de radiație semnificativ mai mică și disponibilitate mai mare, având o sensibilitate de 91% [4,14, 16]. CT distinge adenomele de dimensiuni mici (0.2-0.3 cm), sensibilitatea acesteia variază de la 34% la 87%. Dezavantajul este încărcătura cu radiații ionizante [14]. Combinând Scintigrafia cu PET-CT, crește în mod semnificativ diagnosticul adenoamelor paratiroidiene, mai ales în cazul localizărilor ectopice sau a leziunilor multiple ale acestora [16]. Unii autori consideră că, examenul prin RMN este unul dintre cele mai eficiente metode de vizualizare ale glandelor paratiroidice, dar din cauza costului ridicat și durată de timp necesară pentru a produce o imagine, acesta nu este utilizat suficient pe scară largă, sensibilitatea acestuia variind între 50-90% [14,16].

Există trei forme ale HPTP: osoasă, viscerală și mixtă. Evoluția clinică a acestora în timp este diferită [3,15]. În forma osoasă există schimbări specifice, care sunt vizibile în stadiile

inițiale la efectuarea osteodensitometriei și în stadiile tardive ale HPTP la radiografia oaselor tubulare.

Osteodensitometria identifică osteoporoză și osteopenie, în primul rând cu afectarea oaselor corticale, adesea, sugerând diagnosticul de HPTP. Drept marker a pierderii osoase corticale ne poate servi osteodensitometria în treimea distal a radiusului, care poate fi primar afectată în HPTP, pe când zonele cu cantitate mai mare de os trabecular demonstrează o scădere modestă a densității minerale osoase [9, 14,16].

În cazul când maladia are o durată semnificativă, la radiografia osoasă se pot depista frecvent semne de resorbție subperiostală a falangelor terminale ale degetelor și leziuni de resorbție a oaselor craniului sub formă de «sare și piper». De asemenea, se observă subțierea osului cortical cu formarea de chisturi osoase, care frecvent sunt confundate cu tumorile osoase [12,13, 14,16].

Astfel, devine evident că, pentru a stabili diagnosticul de hiperparatiroidism este necesar de ținut cont de: istoricul și evoluția în timp a simptomelor, acuzele pacienților, precum și de rezultatele analizelor de laborator, în special dozarea Ca⁺⁺, nivelul PTH precum și rezultatele osteodensitometriei.

Concluzii:

Evoluția în timp a HPTP poate fi diferită, inițial afectând nespecific mai multe sisteme de organe (digestiv, cardiovascular, genito-urinar, osos și nervos central).

În 18-80% cazuri, ținând cont de datele de literatură, precum și de rezultatele investigațiilor proprii, maladia poate evolua asimptomatic, fiind adeseori diagnosticată ocazional în timpul examenelor medicale de rutină.

Rezultatele investigațiilor efectuate au demonstrate că, HPTP a fost confundată în 44,4% cazuri cu osteoblastoclastomul.

Luând în considerare diagnosticarea tardivă a HPTP considerăm rezonabil să se efectueze dozarea Ca⁺⁺ seric la pacienții cu urolitiază, tulburări digestive recidivante, sindrom poliuro-polidipsic și mai ales când tulburările menționate sunt prezente la femeile în perioada menopauzei, în scopul realizării diagnosticului precoce de HPTP.

Bibliografie:

1. Ayuk J., Cooper M.S. and. Gittoes N. J. L. - New perspectives in the management of primary hyperparathyroidism. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 2010, vol. 1, p. 197- 205.
2. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB Sr, Gaziano JM, Vasan RS. - Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007, vol. 167, p. 879-885.
3. Dumitrache C. - *Endocrinologie clinică*. Editura Medicală Națională, 2002, p. 421-430.
4. Hafsa Al-Azem, Aliya Khan - Primary hyperparathyroidism CMAJ, July 12, 2011, vol. 183, no 10, p. 685-689.
5. Horea Ioan Rusu, *Manual de Endocrinologie*, Editura Universitară "Carol Davila", București, 2011, cap. 5, p. 42-47.
6. Klassen PS, Block GA, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004, p. 2208-2218.
7. Langdahl B.L. and Ralston S.H. - Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism in Europe. *Q J Med*, 2012, vol. 105, p. 519-525.
8. MacKenzie-Feder J., Sirrs S., Anderson D et al. - Primary Hyperparathyroidism: An Overview. *International Journal of Endocrinology*, 2011.
9. Marcocci C. and Cetani F. Primary Hyperparathyroidism. *The New England Journal of Medicine*, 2011, vol. 365, no 23, p. 89-97.
10. Pallan S., Rahman M. O., Khan A.A. Clinical Review. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ* march, 2012, vol. 344.
11. Suliburk James W., Perrier Nancy D. - Primary Hyperparathyroidism, *The Oncologist*, 2007, no 12, p. 644-653.
12. Tircoveanu E., Zugun FI., Neoplazii Endocrine Multiple de la Diagnosticul Genomic la Chirurgia Profilactică. *Jurnalul de Chirurgie Iași*, 2007, vol. 3, no 1.
13. Trandafir V., Boișteanu O., D. Gogălniceanu D., Popescu E. - Tumora Brună la Nivelul Oaselor Feței. *Jurnalul de Chirurgie Iași*, 2010, no 6, no 4.
14. Рожинская Л. Я. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинической картине, диагностике и лечении первичного гиперпаратиреоза. *Лечащий Врач*, 2009, no 3.
15. Ростомян Л. Г., Рожинская Л. Я., Мокрышева Н. Г. Эпидемиология первичного гиперпаратиреоза. *Лечащий Врач*, 2010, no 11.
16. Черненко С.М. Первичный гиперпаратиреоз: современный взгляд на распространенность, диагностику и хирургическое лечение. *Здоровая Украина*, 2007, no 11, p. 50-53.

Zinaida Alexa -

dr.med., asistent universitar, USMF "N. Testemițanu", IMSP SCR str. Testemițanu 29, tel. 022 205538, 069159440, alexazinaida@yahoo.com

Condru Valentina –
rezident medicina internă
Loghin Alexeev –
dr.med., conferențiar universitar, USMF "N. Testemițanu", IMSP SCR str. Testemițanu 29, tel. 022 205538,
Dumitru Harea –
dr.med., asistent universitar, USMF "N. Testemițanu", IMSP SCR str. Testemițanu 29, tel. 022 205538,

DIABETUL ZAHARAT ȘI SARCINA

Zinaida Alexa¹, Iulia Patlaciuc², Zinaida Anestiadi¹

1 - USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra Endocrinologie

2 - USMF "Nicolae Testemițanu", student VI.

Abstract

Sarcina afectează metabolismul atât a fătului cât și al mamei și la femeile nondiabetice are un efect diabetogen. La femeile cu diabet preexistent poate surveni sarcina, care poate predispuce fătul la diferite alterări ale organogenezei, dereglări de creștere, iar la mamă cu apariția complicațiilor diabetice, așa ca retinopatia și nefropatia, sau progresarea acestora dacă ele există. Din numărul total de femei însărcinate, 2-17% dezvoltă diabet gestațional. Am analizat retrospectiv 106 paciente cu sarcină și diabet zaharat care s-au aflat pentru tratament în SCR secția Endocrinologie, dintre care 78,4 % au fost cu diabet tip 1, 6,6% cu diabet de tip 2 și 16% cu diabet gestațional. La 48 paciente au fost analizate evoluția și rezolvarea sarcinii. Frecvența sarcinilor cu evoluție favorabilă depinde în special de nivelul de compensare al diabetului, durata acestuia și prezența complicațiilor.

Cuvinte cheie: diabet zaharat, diabet gestațional, sarcină

Summary

Diabetes mellitus and pregnancy

Pregnancy affects the metabolism of both the fetus and mother and even non-diabetic women may have a diabetogenic effect. Pregnancy can also occur in women with pre-existing diabetes, which may predispose the fetus to different alterations in organogenesis, growth disorders, and mother to diabetic complications, such as retinopathy and nephropathy, or their progression if they exist. The total number of pregnant women develop gestational diabetes 2-17%. We retrospectively analyzed 106 patients with pregnancy and diabetes were found for treatment SCR Endocrinology Department, of which 78.4% were type 1 diabetes, 6.6% with type 2 diabetes, and 16% with gestational diabetes. 48 patients were analyzed the evolution and resolution of pregnancy. The frequency of positive development tasks depends mainly on the level of compensation of diabetes, its duration and the presence of complications.

Key words: diabetes mellitus, gestational diabetes, pregnancy

Actualitatea temei

Diabetul zaharat și sarcina. Această temă stârnește mari dezbateri printre medici, femeile cu diabet și rudele acestora. La începutul secolului trecut, până la descoperirea insulinei, asocierea diabetului zaharat și sarcină era considerată o raritate medicală, astfel până în 1922 în literatura medicală erau descrise doar 103 cazuri a femeilor cu diabet și sarcină [8]. Până la descoperirea insulinelor riscul atât pentru mame cât și pentru făt erau considerabile, așa încât moartea maternă alcătua 50%, iar cea perinatală până la 70% [5,8,9].

Drept urmare a progreselor științifice și de tehnică medicală, această combinație este frecvent întâlnită, iar riscurile sunt relativ mici, în cazul dacă, se efectuează informarea pacientelor cu diabet chiar din perioada adolescenței, pentru obținerea rezultatelor în ceea ce privește compensarea diabetului și prevenirea complicațiilor cronice.

În ultimii ani numărul pacienților cu diabet zaharat crește

expansiv, cu o tendință de apariție la o vârstă mai tânără, ceea ce este determinat de majorarea numărului de persoane obeze. Actualmente numărul pacienților cu diabet zaharat a trecut limita de 366mln de pacienți dintre care circa 40-45% constituie femeile de vârstă reproductivă [7]. Odată cu creșterea numărului de pacienți cu diabet și respectiv a numărului de femei de vârstă reproductivă, problema studierii asocierii diabetului cu sarcina devine foarte actuală [5,7,9].

Problema "diabetul zaharat și sarcina" presupune descrierea atât a diabetului preexistent sarcinii (atât diabetul de tip 1 cât și cel de tip 2) cât și a diabetului gestațional, ceea ce reprezintă o alterare a toleranței la glucoză, manifestată prin hiperglicemie de diverse grade de severitate (diabet zaharat, alterarea toleranței la glucoză și alterarea glicemiei bazale) [5,8,9].

Scopul lucrării a constat în efectuarea unei analize retrospective a evoluției sarcinei la pacientele cu diabet zaharat.

Material și metode

La prima etapă au fost analizate 106 fișe de observație a pacienților cu diabet zaharat aflate în IMSP SCR secția Endocrinologie în perioada anilor 2006-2014. În cadrul etapei a doua de cercetare au fost evaluate 47 fișe de observație de la IMSP Institutul Mamei și Copilului pentru colectarea datelor despre evoluția și rezolvarea sarcinii. Rezultatele investigațiilor clinico-paraclinice au fost analizate cu ajutorul programului computerizat Statistica for Windows, calculând mediile și deviațiile medii ale acestora.

Rezultate Au fost selectate 106 fișe de observație a pacienților cu diabet zaharat și sarcină care s-au aflat la tratament în SCR secția Endocrinologie, cu vârsta medie de $27,25 \pm 5,6$ ani, durata medie a diabetului fiind de $7,5 \pm 6,03$ ani. Din datele clinice a fost evaluat IMC valoarea medie a căruia a fost de $25,7 \pm 5,9$ kg/m². Au fost calculate valorile medii ale glicemiilor bazale care au fost de $9,47 \pm 4,2$ mmol/l și cele postprandiale care au alcătuit $9,55 \pm 4,26$ mmol/l, valoarea medie a HbA1c a fost de $7,8 \pm 2,32\%$.

Eșantionul de studii a fost repartizat în trei grupuri în funcție de tipul diabetului, astfel încât grupul I a fost alcătuit din pacienți cu diabet de tip 1; grupul II de studii a inclus pacienți cu tipul 2 de diabet, iar grupul III – pacienții cu diabet gestațional.

Pacienții cu diabet zaharat de tip 1 preexistent sarcinii (83) au alcătuit 78,4% dintre numărul de pacienți investigați. Vârsta medie a acestora a fost de $26,64 \pm 5,22$ ani. În acest grup, 57,8% dintre pacienți (48) erau cu sarcină primară, iar în restul 42,2% de cazuri (35), erau cu sarcini multiple. Din anamneză s-a constatat că, 14,6% (14) din pacienți au avut antecedente de avorturi spontane survenite în special la termenul de 10-12 săptămâni, în 13,6% (13) din cazuri au născut copii vii sănătoși, și la 3 pacienți li s-a recomandat întreruperea sarcinii din cauza prezenței complicațiilor cronice ale diabetului. Au fost analizate datele culese din anamneză, astfel încât în acest grup, anamneză agravată pentru diabet au avut 45,4% (15) dintre pacienți; dintre care, rude cu diabet de tip 1 în 15% cazuri, iar cu diabet de tip 2 în 30,4% cazuri.

În grupul I de studii, la 33 dintre pacienți au fost colectate date despre rezolvarea sarcinii curente, astfel încât nașterea pe cale naturală la termen a fost doar la 3 dintre pacienți ceea ce constituie 9%, în restul cazurilor sarcina s-a rezolvat printr-o intervenție cezariană: 20 cazuri planică și în 5 intervenție de urgență. În acest grup în 9% dintre cazuri (3) s-a depistat moartea antenatală a fătului. Într-un singur caz, ceea ce constituie 1,2%, s-a determinat anomalia congenitală de dezvoltare a cordului (tetrada Fallo) cu întreruperea sarcinii la termen de 26 săptămâni. În 5 cazuri a fost prezentă preeclampsia gravidelor ceea ce a constituit 15,1% dintre pacienți, în special cele cu semne de nefropatie diabetică preexistentă sarcinii. Din complicațiile prezente la copii s-au determinat fetopatia diabetică în 36,3%, hiperbilirubinemia în 15,1%, iar hipoglicemia fătului la 9% dintre copii. Femeile cu diabet zaharat de tip 1 în 54,5% (18) cazuri au avut copii normoponderali, iar în 45,5% (15) dintre cazuri copii au fost subponderali și intervenția a fost efectuată până la termenul de 35-36 săptămâni.

Dintre pacienții cu sarcină, în secția endocrinologie, 7 au fost cu diabet zaharat de tip 2, ceea ce a alcătuit 6,6% cazuri, și au avut o vârstă medie de $31,75 \pm 3,65$ ani. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, sarcina primară a fost doar la o singură pacientă, iar la restul, sarcina a fost repetată. Avorturile spon-

tane care au survenit la termenul de 12 săptămâni au fost prezente la 28,5% (2) pacienți. În grupul II de studii la 57,1% (4) dintre pacienți s-a determinat un anamneză agravată privind diabetul zaharat de tip 2, și în 28,5% (2) din cazuri, pacienții au născut copii cu o greutate mai mare de 4000gr. La femeile cu diabet zaharat de tip 2 rezultatele obținute au fost următoarele: toate sarcinile au fost rezolvate prin intervenție chirurgicală (4 intervenții planice și 1 de urgență), la o pacientă a survenit moartea intrauterină a fătului la termenul de 25-26 săptămâni și într-un singur caz copilul a avut greutate mai mare de 4000gr.

Diabetul gestațional a fost diagnosticat la 16% (17) dintre pacienți, care au avut vârsta medie de $27,84 \pm 7,01$ ani, acestea alcătuiind grupul III de studii. În grupul III de studii 6 pacienți erau cu prima sarcină, iar 11 cu sarcini repetate. Avorturile spontane la acest grup de pacienți s-a constatat la 17,6% (3) din pacienți (2 la termenul de 10 săptămâni și 1 la termenul de 20 săptămâni). Pacienții din grupul III au avut în 47% cazuri (8) anamneză agravată de diabet; într-un caz a fost sarcina oprită în evoluție, ceea ce a constituit 5,8% și 2 pacienți (11,7%) au avut nașteri anterioare cu copii născuți cu greutatea peste 4 kg. La pacienții cu diabet gestațional se cunosc rezultatele sarcinii doar la 8 pacienți, care s-au soldat cu nașterea a 7 copii sănătoși normoponderali și 1 caz de moarte perinatală cu polihidramnion (12,5%). Rezolvarea sarcinii a fost pe cale naturală la o singură pacientă, iar la restul prin cezariană de urgență – 3 cazuri și planică 4 cazuri.

Tabelul 1

Analiza comparativă a indicilor clinici și paraclinici studiați în funcție de tipul diabetului

Indicii	Grupul I	Grupul II	Grupul III	p
Numărul % (abs)	78,4% (83)	6,6% (7)	16% (17)	
Durata diabetului, ani	$8,5 \pm 5,9$	$4,2 \pm 1,3$	$0,08 \pm 0,1$	P1-3 0,000
IMC, kg/m ²	$24,0 \pm 4,6$	$35,4 \pm 4,7$	$27,7 \pm 6,3$	P1-3 0,009 P1-2 0,000 P2-3 0,008
Glicemia bazală, mmol/l	$10,2 \pm 4,5$	$8,1 \pm 3,1$	$7,2 \pm 2,15$	P1-3 0,01
HbA1c, %	$9,2 \pm 2,1$	$7,7 \pm 1,8$	$7,4 \pm 1,2$	
Colesterol, mmol/l	$5,0 \pm 1,23$	$5,1 \pm 0,51$	$5,2 \pm 0,7$	
Trigliceride, mmol/l	$1,7 \pm 1,43$	$1,9 \pm 0,63$	$2,9 \pm 1,79$	P1-3 0,02
HDL-colesterol, mmol/l	$1,7 \pm 0,49$	$0,99 \pm 0,11$	$1,3 \pm 0,52$	
LDL-colesterol, mmol/l	$2,3 \pm 0,76$	$3,1 \pm 0,49$	$3,2 \pm 0,48$	P1-3 0,02

În funcție de tipul diabetului a fost efectuată o analiză comparativă a indicilor clinici și paraclinici la momentul internării în secția de Endocrinologie, datele fiind prezentate în tabelul 1.

Discuții

Coexistența DZ și sarcinii duce la agravarea reciprocă a evoluției acestora: sunt frecvente stări de decompensare ale DZ (cetoacidoza, hipoglicemie), procesul gestațional este asociat cu un șir de complicații atât pentru mama, cât și pentru făt (mortalitatea perinatală înaltă, malformații congenitale) [5,9]. Riscul afectării sănătății mamei și copilului la pacienții cu diabet zaharat este datorat hiperglicemiei persistente.

Sarcina are urmări nefavorabile asupra sănătății mamei diabetice prin creșterea numărului de avorturi spontane.

În cadrul studiului nostru din anamneza pacienților a fost determinat că avorturile spontane la pacientele cu diabet au fost prezente în 17,9% cazuri. Date similare au fost prezentate de Aberg A. (2001), care a determinat frecvența avorturilor spontane la pacientele cu diabet de tip 1 în 17,5% cazuri, comparativ cu populația fără diabet care avea o frecvență de 10- 12% [1]. Frecvența crescută a avorturilor spontane este în strânsă corelare cu valorile glicemiei și nivelul de HbA1c [4,5,8]. La pacientele cu diabet zaharat cu o durată mai mare de 10 ani se observă o afectare a sistemelor de compensare, astfel încât este dereglată secreția de adrenalină, care duce la majorarea riscului pentru hipoglicemii [8,9]. Rezultatele prezentate de Coustan R (1986), Helmut E. (2000) au demonstrate că, femeile cu diabet zaharat de tip 1 au un risc crescut de hipoglicemii în cazul terapiei intensificate de 72% vs 46% utilizarea pompei de insulină, și circa 37% suportau în special hipoglicemii nocturne [2,3]. Din complicațiile obstetricale apare un risc crescut pentru apariția preeclampsiei, frecvența acestia variază de la 12,8 – 32,5%. În cadrul studiului efectuat frecvența preeclampsiei a fost de 15,1% . Pentru femeile cu diabet zaharat apare un risc majorat pentru nașterea prematură, care determină și frecvența înaltă a morții perinatale [4,5,6,8,9].

Hiperglicemia maternă are o influență negativă și asupra sănătății fătului cu creșterea riscului de anomalii de dezvoltare, frecvența cărora depinde de nivelul HbA1c. La copii născuți de la mamele cu diabet riscul apariției malformațiilor congenitale constituie 6-12%, pe când la cei născuți de la mamele sănătoase -3% [6,9].

Concluzii

În studiul nostru s-a observat predominarea pacientelor cu diabet zaharat de tip 1 și sarcină alcătuind 78,4%, cele cu diabet de tip 2 fiind de 6,6% iar diabetul gestațional în tâlnit în 17% dintre cazurile examinate. La pacientele cu diabet zaharat frecvența avorturilor spontane a fost de 17,9%. În număr mai mic s-au întâlnit așa complicații ca: preeclampsia, moartea antenatală a fătului și nașterea prematură. La copii născuți de la mamele diabetice mai frecvent s-a dezvoltat fetopatia diabetică, hiperbilirubinemia și în umăr redus hipoglicemia fătului și anomalii de dezvoltare. Examinarea riguroasă și tratamentul adecvat al pacientelor atât cu diabet pregestațional, cât și gestațional, va duce la scăderea ratei complicațiilor perinatale, numărului nou-născuților cu macrosomie și fetopatie diabetică, și prin urmare se va micșora numărul intervențiilor chirurgicale și a traumatismului matern și fetal.

Bibliografie

1. ABERG A., RYDHSTROEM H., FRID A. *Impaired glucose tolerance associated with adverse pregnancy outcome> a population –based study in southern Sweden*. Amer. J Obstet Gynecol, 2001, vol.181, no 1, p 77-83
2. COUSTAN D., REECE E., SHERWIN R. *A randomized clinical trial of the insulin pump vs intensive conventional therapy in diabetic pregnant*. JAMA, 1986, vol. 255, p.631;
3. HELLMUT E., DAMM P., MOLSTED-PEDERSEN L. *Prevalence of nocturnal hypoglycemia in first trimester of pregnancy in patients with insulin treated diabetes mellitus*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000, vol.79, p 958
4. NIELSEN G., MOLLER M., SORENSEN H. *HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes*. Diabetes care, 2006, vol 29, 0. 2612-2616
5. ȘERBAN V. *Tratat român de boli metabolice*. 2010. Brumar
6. ГРИГОРЯН О., ШЕРЕМЕТЬЕВА Е. *Сахарный диабет и беременность*. 2011
7. ЕСАЯН Р.М., ГРИГОРЯН О.Р., ПЕКАРЕВА Е.В. - *Роль компенсации углеводного обмена у беременных с сахарным диабетом 1 типа в развитии перинатальных осложнений*. Сахарный диабет. 2009, 4, 23-27
8. СКВОРЦОВ В., МАШКОВА Е. *Сахарный диабет и беременность*. Медлайн-Экспресс. 2033, 5, 5-11
9. ШЕХТМАН М.М., ВАРЛАМОВА Т.М., БУРДУЛИ Г.М., *Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных*, 2001
10. ШЕХТМАН М.М. *Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных*, 1999

Zinaida Alexa –
 dr.med., asistent universitar, USMF ”N. Testemițanu”, IMSP SCR
 str. Testemițanu 29, tel. 022 205538, 069159440, alexazinaida@yahoo.com

Iulia Patlaciuc,
 studentă, USMF ”N. Testemițanu”

Zinaida Anestiadi –
 dr.hab.med., profesor universitar, USMF ”N. Testemițanu”, IMSP SCR str. Testemițanu 29, tel. 022 205538,

MEDICAMENTELE IMPLICATE ÎN DISFUNȚIILE GLANDEI TIROIDE

Bacinschi Nicolae¹, Bacinschi Aurelia², Prisacari Maria³, Bacinschi-Gheorghita Stela⁴

1 – *catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”*

2 – *medic endocrinolog IMSP Centrul Republican Diagnostic Medical*

3 – *medic endocrinolog, IMSP Policlinica municipală Bălți*

4 – *medic internist*

Bacinschi-Gheorghita Stela – medic internist

Rezumat

Diferite medicamente pot cauza disfuncție tiroidiană. Acestea includ agenți antineoplazici, inhibitori de tirozin kinază, litiu, hormoni sexuali, antiepileptice, iodide, imunomodulatoare, antihipertensive, bexaroten, glucocorticoizi etc. Este important pentru clinician să fie familiarizați cu interacțiunile preparatelor cu glanda tiroidă pentru supravegherea minuțioasă a pacienților care utilizează medicamente ce afectează funcția tiroidiană.

Summary

Drugs involved in thyroid dysfunction

Various drugs may cause thyroid dysfunction. These include tyrosine kinase inhibitors, antineoplastic agents, lithium, sex steroids, anti-epileptic drugs, iodine, immunomodulating drugs, antihypertensive drugs, bexarotene, glucocorticoids. It is important for the clinician to be familiar with thyroid-drug interactions, as enhanced surveillance may be necessary in patients undergoing therapies known to affect thyroid function.

Un șir de medicamente, utilizate în tratamentul maladiilor non-tiroidiene, pot afecta funcțiile glandei tiroide și statutul hormonal (1, 8,14,16).

Preparatele antitumorale.

În literatura de specialitate s-a stipulat că mai multe preparate antitumorale pot cauza disfuncții tiroidiene de la modificarea concentrației totale, dar nu libere a hormonilor tiroidieni până la maladii ale glandei tiroide cu semnificație clinică (1, 2, 7, 12, 13).

La utilizarea inhibitorilor tirozin-chinazei s-au constatat 2 tipuri de disfuncții tiroidiene: recurența hipotiroidismului preexistent sub tratament satisfăcător cu preparate hormonale tiroidiene (imatinib, sorafenib, motesanib); hipotiroidism la pacienții cu funcția normală a tiroidei (sunitinib, sorafenib, imatinib, dasatinib, nilotinib, axitinib) (2).

Mecanismele prin care inhibitorii tirozin-chinazei provoacă disfuncții tiroidiene se reduc la: efecte toxice directe asupra tirocitelor; micșorarea activității peroxidazei tiroidiene; dereglări ale absorbției de iod; stimularea dezvoltării tiroiditei autoimune (Hashimoto); inhibarea tirozin-chinazei implicate în funcția vasculară (2).

Reducerea rapidă a fluxului sangvin în glanda tiroidă poate fi responsabilă de dezvoltarea unei tiroidite ischemice cu o tirototoxică tranzitorie. În același timp o micșorare lentă a vascularizării glandei se va solda cu hipotiroidism. Tratamentul cu inhibitorii tirozin-chinazei la pacienții cu afecțiuni preexistente s-a soldat cu creșterea marcată a TSH-ului și micșorarea T_4 liber la 2 săptămâni de la inițierea administrării preparatului (imatinib). Revenirea la nivel normal al TSH-ului s-a constatat la suspendarea imatinibului. Efecte similare au fost constatate la tratamentul cancerului tiroidian cu sorafenib și motesanib. Creșterea nivelului TSH-ului, posibil, poate fi determinată de intensificarea metabolismului hormonilor prin inducerea deiodinazei tip 3, care inactivează T_4 și T_3 (2).

La inițierea tratamentului cu imatinib, sorafenib și motesanib la pacienții ce urmează tratamentul de substituție cu levotiroxină se recomandă determinarea TSH-ului înainte de administrarea preparatelor antitumorale cu monitorizarea lui la fiecare 4 săptămâni și ajustarea dozei levotiroxinei. În caz că TSH și doza de levotiroxină sunt stabile monitorizarea se va efectua la fiecare 2 luni (2).

Sunitinibul, la pacienții cu funcția normală a glandei tiroide, poate dezvolta hipotiroidism cu o incidență de 32-85%. Alți inhibitori ai tirozin-chinazei, de asemenea, au determinat o hipotiroidie pe fundal de funcție normală cu o prevalență de 18-67% la sorafenib, 13% la imatinib, 22% la nilotinib și 50% la dasatinib. La pacienți se constata inițial i tirototoxică tranzitorie, posibil, datorită unei tiroidite distructive (2).

Inhibitorii tirozin-chinazei, folosiți în tratamentul unor tumori, inclusiv a cancerului tiroidian, manifestă efecte adverse tiroidiene fie prin afectarea metabolismului hormonilor tiroidieni, fie prin lezarea directă cu dezvoltarea hipotiroidismului primar (1).

O rată ridicată de disfuncții tiroidiene pot determina inhibitorii tirozin-chinazei prin influența asupra receptorilor cheie a căii angiogene (7, 12).

Inhibitorii tirozin-chinazei (sunitinib, sorafenib, imatinib, motesanib etc.) pot dezvolta un efect advers relevant prin hipotiroidism sau disfuncție tiroidiană. Sunitinibul se consideră a avea o frecvență mai mare în dezvoltarea hipotiroidismului. Tratamentul cu sorafenib poate fi responsabil de hipofuncția glandei tiroide în 18%, iar motesanibul determină creșterea nivelului TTH cu hipotiroidism de la 22 până la 69% pacienți. Din aceste considerente este necesar managementul pacienților

cu disfuncții tiroidiene și monitorizarea nivelului hormonilor tiroidieni înainte și pe parcursul tratamentului cu inhibitorii tirozin-chinazei (13).

Citotoxicele par a modifica relativ rar funcția tiroidiană la adulți. Preparatele hormonale antitumorale pot influența în special nivelurile serice ale tireoglobulinei fără disfuncție tiroidiană manifestată clinic. Preparatele interferonului alfa și interleuchinei 2 sunt cunoscute de a induce disfuncție tiroidiană autoimună, iar preparatele anticorpilor monoclonali rar induc tiroidită, dar pot provoca hipotiroidism secundar (de genезă hipofizară). Bexarotenul, de asemenea poate induce un hipotiroidism secundar de origine centrală. (7, 12).

Administrarea agenților alchilanți (ciclofosfamida, ifosfamida) a determinat o creștere tranzitorie cu 60% a nivelului hormonilor tiroidieni, posibil, datorită eliberării din depourile tisulare. O majorare cu 30% a concentrației T_4 , probabil datorită eliberării din ficat, s-a constatat la administrarea substanțelor radiopace în cadrul colecistografiei (14).

Bexarotenul este un agomist selectiv al receptorului retinoid nuclear ce are mai multe funcții. Administrarea sistemică de bexaroten este asociată prin dezvoltarea hipotiroidismului central și/sau periferic. Hipotiroidismul central clasic este caracterizat prin micșorarea T_4 cu reducerea valorilor crescute cu diminuarea celor normale a TSH-ului. Scăderea TSH-ului a fost rapidă, fiind constatată peste 30-60 minute în condiții experimentale și peste 4-8 ore sau câteva zile în studiile clinice. Bexarotenul influențează nivelul TSH-ului prin inhibarea transcripției și/sau secreției de hormon de celulele tirotofe (2).

Hipotiroidismul periferic poate fi determinat de influența asupra metabolismului hormonilor tiroidieni. La pacienții cu cancer tiroidian după tireoidectomie ce urmează terapia de substituție inițierea tratamentului cu bexaroten a cauzat o micșorare dramatică a T_3 , T_4 și T_4 liber, fără majorarea respectivă a TSH-ului. Se estimează că accelerarea metabolismului este non-deiodinazic, ci prin inducerea citocromului P-450 și majorarea T_4 sulfat ce crește necesitatea în levotiroxină (2).

Preparatele imunotrope.

Imunomodulatele, utilizate în procesele infecțioase, inflamatoare și neoplazice, pot cauza hiper- sau hipotiroidism prin mecanisme imune și non-imune (1).

Administrarea citochinelor interferonului alfa și gama, interleuchinei 1 și 2, factorului de necroză tumorală și factorului granulocitar stimulator poate cauza hipo- sau hipertiroidism. Disfuncțiile tiroidiene pot fi asociate cu majorarea titrului autoanticorpilor către glanda tiroidă ce explică un caracter autoimun al modificărilor. Studiile *in vitro* au relatat că preparatele respective pot stimula creșterea tirocitelor, producerea de tireoglobulină și eliberarea de hormoni. La voluntari administrarea unei doze de interferon alfa a determinat o micșorare rapidă a nivelului T_3 și TTH în ser și majorarea celui al T_3 revers, modificări caracteristice pentru așa numitul "sindromul patologiei eutiroidiene" sau "sindromul T_3 diminuat" (14).

Tratamentul hepatitelor virale cronice cu interferon alfa s-a soldat cu dezvoltarea hipo- și hipertiroidismului. Hipofuncția glandei tiroide se constată în 6% cazuri și era mai frecventă la femei, la utilizarea dozelor mari, utilizarea de durată, prezența anticorpilor către glanda tiroidă până la inițierea tratamentului și asocierea cu interleuchina 2. Suspendarea interferonului a determinat la jumătate de pacienți dispariția spontană a simptomelor hipotiroidismului (14).

Hipotiroidismul indus de interferon a fost semnalat în 1985. Prevalența de maladii tiroidiene oscilează între 1-35% determinate de metodologiile folosite pentru diagnosticul disfuncțiilor sau susceptibilitate individuală. Administrarea interferonului se poate solda cu tiroidită, boala Graves, hipotiroidism, tiroidită distructivă și tirotoxicoză. S-a constatat și că infecția virală (hepatitele virale cronice C și mai puțin B) pot predispuce la dezvoltarea bolilor tiroidiene autoimune. În caz de hipotiroidie va fi necesară asocierea preparatelor hormonale de substituție, iar monitorizarea trebuie continuată și după terminarea tratamentului cu interferon deoarece hipotiroidismul ar putea reveni. Pacienții care au dezvoltat tiroidită vor fi tratați cu glucocorticoizi, iar cei cu tirotoxicoză distructivă cu beta-adrenoblocante și glucocorticoizi. Boala Graves ușoară indusă de interferon poate fi tratată cu antitiroidiene, iar în cea gravă va fi necesară tireoidectomia sau tratament cu iod radioactiv cu reinițierea terapiei cu interferon (8).

Interferon alfa este o citochină cu efecte antitumorale directe, precum și crește expresia complexului de histocompatibilitate majoră (CHM) de clasa I și antigenelor specifice tumorale pe suprafața celulelor tumorale ce stimulează distrugerea mediată imun al celulei. Interferonul alfa, folosit în tratamentul infecțiilor virale și neoplazice, a fost asociat cu mai multe tipuri de boli tiroidiene – hipotiroidism tranzitoriu, hipotiroidism, tiroidita autoimună, tiroidita distructivă, boala Graves. Acestea par a fi mai frecvente la pacienții tratați cu medicamentul pentru hepatita C, deoarece s-a sugerat că virusul hepatitei C în sine este asociat cu disfuncție tiroidiană. Tiroidita autoimună sau distructivă este asociată cu o fază tirotoxică scurtă cu dezvoltarea ulterioară de hipotiroidism. Riscul de hipotiroidism a fost raportat a fi de 2-10 %, iar cel de autoimunitate tiroidiană de 20 %. Prezența anticorpilor anti - TPO înainte de tratament crește riscul de hipotiroidism de patru ori. Debutul este de 1-23 luni după inițierea tratamentului, cu o medie de 4 luni (2).

Interferon-alfa poate duce probabil la boli tiroidiene prin stimularea unui răspuns autoimun. Preparatul, la pacienții cu boala Graves, crește expresia CHM de clasa I asupra tesutului tiroidian numai în cazul infiltrării cu limfocite, asociată cu activarea celulelor T citotoxice cu distrugerea celulelor. un Răspuns imun se poate agrava la subiecții cu tiroidite subclinice preexistente cu infiltrație limfocitară. De asemenea, interferonul alfa poate deplasa răspunsul imun la cel Th1 - mediat, cu creșterea producției de citochine proinflamatorii interferon gama și interleuchina 2, care apoi poate declanșa un răspuns autoimun. Au fost descrise și efectele directe asupra celulelor tiroidiene (2).

Preparatele IL - 2 (aldesleukina) pot fi responsabile de hipotiroidie, tiroidită autoimună, tiroidită bifazică și tirotoxicoză, cu o incidență de 10-50 %. Hipotiroidismul apare de obicei peste 4-17 săptămâni de la inițierea tratamentului și poate fi reversibil la suspendarea preparatelor. Terapia cu IL - 2 poate să producă tiroidita autoimună prin stimularea limfocitelor autoreactive. Studiile recente au arătat că pacienții tratați cu IL - 2 au rate mai mari de autoanticorpi tiroidieni pozitivi și o infiltrarea mai frecventă cu limfocite a glandei tiroide, iar cei cu anticorpi pozitivi preexistenți au un risc mai mare de a dezvolta hipotiroidism. Tratamentul cu IL - 2, de asemenea, a crescut nivelul de interferon gama și factorul de necroză tumorală alfa, ceea ce intensifica prezentarea antigenului leucocitar uman de clasa II și autoantigene asociate cu tirocitele. Preparatele IL -2 pot avea efecte directe asupra tirocitelor funcționale. În cazul

tratamentului cu aldesleuchină se recomandă determinarea TSH-ului înainte de tratament și apoi la fiecare 2-3 luni în timpul tratamentului (2).

Tratamentul pacienților cu scleroză multiplă cu preparatele anticorpilor monoclonali a determinat o frecvență înaltă a tiroidopatiilor autoimune ce căpătau un caracter cronic. O cură de 5 zile cu anticorpi monoclonali umani anti-CD52 a relevat apariția la 1/3 bolnavi cu eutiroidism inițial a anticorpilor către receptorul TTH-ului și tirotoxicoză. Administrarea carbamazepinei a jucat rolul simptomelor hipertiroidismului, însă la majoritatea a fost necesar tratamentul radical deoarece după suspendarea antitiroidianului se constata recidiv (14).

Talidomida și lenalidomida, imunomodulatoare cu acțiune antineoplazică și antiinflamatoare, pot fi responsabile de hipotiroidism cu o incidență de 20-27% la talidomidă și 5-10% la lenalidomidă după 1-6 luni de la inițierea tratamentului. S-a sugerat că disfuncția tiroidiană poate fi cauzată de: inhibarea secreției de hormoni tiroidieni; reducerea captării iodului de foliculi; micșorarea fluxului sanguin datorită acțiunii antiangiogene; dezvoltarea unor procese autoimune prin modificarea concentrației de citochine sau acțiunea directă asupra limfocitelor T. La utilizarea talidomidei și lenalidomidei e necesară testarea TSH-ului înainte de tratament și apoi fiecare 2-3 luni în timpul terapiei (2).

Preparatele hormonale ale glandelor sexuale.

Hormonii și preparatele hormonale ale glandelor sexuale pot modula funcția tiroidiană. Astfel, estrogenii determină creșterea nivelului tireoglobulinei, iar androgenii manifestă efect invers. Acestea sunt determinate de structura chimică a steroidului, doza și calea de administrare și starea glandei tiroide. Aceste devieri ale tireoglobulinei la subiecții cu glanda tiroidă normală nu modifică clinic și biochimic starea de eutiroidism (nu se constată devieri ale T_4 liber și TSH). La persoanele cu maladii ale glandei tiroide, administrarea de estrogeni și androgeni, poate provoca devieri biochimice și clinice care vor necesita corecția dozelor de preparate tiroidiene sau antitiroidiene. Concomitent, folosirea preparatelor hormonilor sexuali pot face manifeste patologiile tiroidiene nediate diagnosticate. Din aceste considerente este necesară cercetarea funcției glandei tiroide peste 6-8 săptămâni după administrarea sau suspendarea estrogenilor și androgenilor (10).

Preparatele antiepileptice.

Un șir de studii au relatat despre disfuncțiile tiroidiene la utilizarea preparatelor antiepileptice – fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, valproatul de sodiu. Într-un studiu prospectiv, randomizat s-a demonstrat că carbamazepina a crescut semnificativ nivelul T_4 liber, iar valproatul de sodiu la femei a micșorat fracția T_3 liber. Aceste modificări au fost reversibile chiar după ani de tratament cu antiepileptice (6).

Medicamentele antiepileptice pot induce tulburări ale funcțiilor glandelor endocrine, inclusiv tiroidei, prin mai multe mecanisme: blocada canalelor de sodiu și calciu; activarea transmisiei GABA-ergice; antagonizarea receptorilor glutamatergici. Aceste mecanisme pot fi responsabile de influențarea sintezei rilizing hormonului tirotrofinei, precum și a gonadotropinei, corticotropinei și hormonului de creștere. Carbamazepina, metabolitul său oxcarbazepina, asocierea carbamazepinei și valproatului sodic reduc T_4 , fără a influența nivelul TSH-ului (5).

Preparatele antiepileptice pot influența metabolismul hormonilor prin stimularea sau inhibarea enzimelor citocromului P-450. Fenitoina, fenobarbitalul și primidona datorită inducției enzimelor microzomiale reduc conținutul fracției libere și cuplate a T_4 . Antiepilepticele noi levetiracetam, tiagabina, vigabatrina sau lamotrigina nu au influențat asupra hormonilor tiroidieni (5).

Hipotiroidism primar tranzitor, posibil de genă autoimună, s-a descris la utilizarea fenitoinii și carbamazepinei cu o durată de la 6 luni până la 2 ani. Acesta se consideră ca o reacție de hipersensibilitate la preparate, iar studiile in vitro au presupus că are loc o interacțiune imună dintre acestea și peroxidaza tirocitelor (14).

Preparatele ce conțin iod.

Disfuncții ale glandei tiroide se pot constata la utilizarea preparatelor ce conțin iod din lista OTC. Astfel, s-a raportat exacerbarea tirotoxicozei la o pacientă sub tratament cu tiamazol după administrarea medicamentului tri-iodin, iar la alt bolnav după folosirea preparatului tiromina, confirmate prin investigații de laborator și captarea cu I131. S-au semnalat, de asemenea, cazuri de hipotiroidism grav la 2 pacienți cu tiroidită autoimună (boala Hashimoto) după ingestia de iodoral. Suspendarea preparatelor și managementul adecvat a contribuit la rezolvarea cauzelor. S-a concluzionat că folosirea preparatelor OTC ce conțin iod prezintă riscuri semnificative la pacienții predispuși la disfuncții tiroidiene. S-a estimat că utilizarea în doze mari de preparate OTC ce conțin iod nu au nici un beneficiu, dar pot cauza prejudiciu (3).

Preparatele litiului.

Efectele farmacologice ale litiului asupra glandei tiroide sunt cunoscute la utilizarea în calitate de preparat antitiroidian de rezervă. Concomitent, la folosirea în tratamentul psihozelor maniacal-depresive se pot constata un șir de endocrinopatii precum disfuncții tiroidiene, hiperparatiroidism, hiperglicemie tranzitorie și diabet insipid nefrogen. Disfuncțiile tiroidiene la utilizarea preparatelor litiului se pot manifesta prin gușă, hipotiroidism și hipertiroidism/tirotoxicoză (4, 8).

Gușa, ca o majorare difuză în regiunea gâtului, este cea mai frecventă manifestare clinică din tiroidopatiile cauzate de preparatele litiului. Incidența variată (de la 4 până la 55%), menționată în mai multe studii, este determinată de diferența de conținut de iod în diferite regiuni geografice, durata de folosire a preparatelor și metodele de diagnosticare. Dezvoltarea gușii este cauzată de inhibarea inițială a sintezei și eliberării hormonilor tiroidieni cu creșterea ulterioară a TSH-ului și majorarea glandei în volum. Proliferarea tirocitelor poate fi determinată și de activarea tirozin-chinazei pro-proliferative și a unor căi de transmitere a semnalului (beta-catechin etc.). Abordarea managementului gușii induse de litiu se reduce la prescrierea terapiei de substituție cu levotiroxină, îndeosebi la cei cu glandă mare și simptome de compresie (4).

Hipotiroidismul manifest și subclinic cu sau fără gușă, de asemenea, este o tiroidopatie cu o incidență de până la 52%, care survin în mediu peste 18 luni de tratament cu litiu, deși sunt posibile și în primele luni de utilizare. Prevalența hipotiroidiilor este mai mare la femei decât la bărbați, îndeosebi la vârsta peste 50 ani cu prezența antecedentelor familiale de boli tiroidiene și autoanticorpilor până la inițierea tratamentului cu litiu. Stările de hipotiroidism sunt determinate de inhibarea sintezei și eli-

berării de hormoni, precum și, posibil, de prezența anticorpilor (antiperoxidază). Din aceste considerente se recomandă examinarea clinică și paraclinică a funcțiilor glandei tiroide înainte de inițierea terapiei cu litiu și anual ulterior. În cazul femeilor peste 50 ani, cu anticorpi antitiroidieni pozitivi și istoric de boli tiroidiene astfel de examinare este necesară cel puțin odată la 3-4 luni. Tratamentul de substituție cu levotiroxină este indicat la pacienții cu hipotiroidism manifest, cu glanda tiroidă mărită, cu hipotiroidism subclinic și cu modificări ciclice rapide (4).

Hipertiroidismul are o incidență cu mult mai mică ca gușa și hipotiroidismul și se dezvoltă la utilizarea mai durabilă a litiului (70-80 luni). Tirotoxicoza are o prevalență ceva mai mare și se constată la vârstă mai tânără. Hipertiroidismul indus de litiu se caracterizează printr-o tiroidită tranzitorie și nedureroasă, dar au fost raportate și cazuri de tiroidită granulomatoasă, tiroidită limfocitară sau tiroidită nespecifică. Tiroidita tranzitorie și nedureroasă probabil este cauzată de acțiunea toxică directă asupra glandei a preparatelor litiului. Nu se exclude nici mecanismul autoimun prin producerea de autoanticorpi, majorarea activității limfocitelor B și micșorarea limfocitelor T citotoxice. Managementul terapeutic al pacienților se reduce la

administrarea preparatelor antitiroidiene (carbimazol) cu sau fără glucocorticoizi în caz de hipertiroidism. La bolnavii cu boala Graves și gușa nodulară toxică cu sau fără simptome de compresie poate fi recomandată tiroidectomia. Pacienții necesită supraveghere deoarece ulterior dezvoltă hipotiroidism (4).

Utilizarea preparatelor litiului în tratamentul depresiilor bipolare mai frecvent se asociază cu hipotiroidism, în timp ce cazuri de hipertiroidism sunt rare. Stările de hipertiroidism pot fi confundate cu episodul acut de manie. Din aceste considerente este necesară monitorizarea biochimică a funcției glandei tiroide a pacienților ce urmează tratament cu litiu. Hipertiroidismul, indus de litiu, poate fi controlat medicamentos, dar în unele cazuri poate fi necesară suspendarea preparatelor litiului (9).

Glucocorticoizii.

Glucocorticoizii, îndeosebi în doze mari, inhibă deiodinaza de tip 1, preponderent în ficat și rinichi, cu diminuarea trecerii T_4 în T_3 la periferie, ce servește un suport pentru utilizarea în tratamentul complex al hipertiroidismului (14, 16).

Bibliografia:

1. BARBESINO G. - Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):763-70.
2. HAMNVIK O.P.R., LARSEN R., MARQUSEE E. - Thyroid Dysfunction from Antineoplastic Agents *J Natl Cancer Inst*. 2011 Nov 2;103(21):1572-87.
3. HOANG TD. et al. - Over-the-counter-drug-induced thyroid disorders. *Endocr Pract*. 2013 Mar-Apr;19(2):268-74.
4. KIBIRIGE D., LUZINDA K., SSEKITOLENKO R. - Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res*. 2013 Feb 7;6(1):3
5. LESKIEWICZ M., BUDZISZEWSKA B., LASON W. - [Endocrine effects of antiepileptic drugs]. *Przegl Lek*. 2008;65(11):795-8.
6. LOSSIUS MI. et al. - Reversible effects of antiepileptic drugs on thyroid hormones in men and women with epilepsy: a prospective randomized double-blind withdrawal study. *Epilepsy Behav*. 2009 Sep;16(1):64-8.
7. PRZYTULSKA et al. - [Thyroid dysfunction in patients treated with tyrosine kinase inhibitors]. *Pol Merkur Lekarski*. 2014 Jan;36(211):42-4.
8. SABIH DE, INAYATULLAH M. - Managing thyroid dysfunction in selected special situations. *Thyroid Res*. 2013 Feb 4;6(1):2.
9. SIYAM FF, DESHMUKH S., GARCIA-TOUZA M. - Lithium-associated hyperthyroidism. *Hosp Pract (1995)*. 2013 Aug;41(3):101-4.
10. TAHBOUB R., ARAFAH BM. - Sex steroids and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;23(6):769-80.
11. TARHAN F. et al. - Thyroid involvement in ankylosing spondylitis and relationship of thyroid dysfunction with anti-TNF α treatment. *Rheumatol Int*. 2013 Apr; 33(4):853-7.
12. TORINO F. et al. - Thyroid dysfunction as an unintended side effect of anticancer drugs. *Thyroid*. 2013 Nov;23(11):1345-66.
13. ZYGULSKA AL. et al. - Hypothyroidism during treatment with tyrosine kinase inhibitors. *Endokrynol Pol*. 2012;63(4):302-6.
14. СТОЛИГТ Д.Р. - Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы. *Thyroid international*, 2000, nr.5-6
15. ТРОШИНА и др. - Влияние некоторых лекарственных препаратов на функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и эффективность заместительной терапии тиреоидными гормонами. *Проблемы эндокринологии*, 2010, 3, 52-56.
16. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты /под ред. проф. А.И.Кубарко и проф. S.Yamashita./ Минск - Нагасаки, 1998. 368 с.

MECANISMELE AFECȚIUNILOR TIROIDIENE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Bacinschi Nicolae¹, Bacinschi Aurelia²

1 – catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”

2 – medic endocrinolog IMSP Centrul Republican Diagnostic Medical

Rezumat

Multe medicamente folosite în tratamentul maladiilor non-tiroidiene sunt cunoscute a afecta funcțiile glandei tiroide. Preparatele pot cauza disfuncții tiroidiene prin diferite mecanisme: implicarea în reglarea axei hormonale; alterarea sintezei și secreției hormonilor tiroidieni; modificarea metabolismului hormonilor la periferie; afectarea absorbției, cuplării, transportului și metabolismului, interacțiunea cu efectele farmacodinamice ale hormonilor tiroidieni; efect citotoxic direct asupra glandei tiroide, interacțiuni medicamentoase.

Summary**Mechanisms of thyroid disorders caused by drugs**

Several drugs used in the treatment of non-thyroidal conditions have been shown to affect thyroid function. Drugs can cause thyroid dysfunction via different mechanisms, including: changes in the regulation of the hormonal axis, alteration of thyroid hormone synthesis and secretion, changes in the peripheral metabolism of thyroid hormones, affect thyroid hormone absorption, binding, transport and metabolism, interaction of the pharmacodynamics hormonal effects, direct cytotoxic effects of drugs of thyroid gland, thyroid-drug interactions.

Patologia glandei tiroide în Republica Moldova a devenit o problemă medicală de importanță majoră datorită situației epidemiologice și condițiilor ecologice. De rând cu aceasta în literatura de specialitate în ultimii ani se stipulează despre creșterea incidenței tiroidopatiilor medicamentoase. Din aceste considerente medicii endocrinologi, dar și de orice specialitate, e necesar să cunoască medicamentele cu influență asupra axului hipotalamus-hipofiză-glanda tiroidă pentru a diferenția afecțiunile glandei de dereglările tranzitorii și/sau stabile cauzate de preparatele medicamentoase. Actualmente sunt descrise peste 100 de medicamente, utilizate în tratamentul maladiilor non-tiroidiene, capabile să modifice funcția axului respectiv. Analiza datelor literaturii ne relevă că preparatele pot influența asupra sistemului hipotalamus-hipofiză-glanda tiroidă prin următoarele mecanisme: modificarea secreției de hormon tireotrop (TTH); modificarea transportului iodului; inhibarea organificării iodului; dereglarea sintezei și secreției (eliberării) hormonilor tiroidieni; influențarea nivelului tireoglobulinei; dereglarea metabolismului hormonilor tiroidieni; diminuarea absorbției preparatelor hormonale ale glandei tiroide; modificarea farmacodinamicii hormonilor și preparatelor hormonale ale glandei tiroide, interacțiunile medicamentoase (1, 2, 5, 7).

Modificarea secreției TSH.

Un șir de autori au demonstrat creșterea sau micșorarea secreției de TSH. Glucocorticoizii, secretați endogen în situațiile de stres, precum și cei exogeni, se consideră inhibitori puternici ai secreției de TSH. Dopamina, administrată în tratamentul hipotensiunii arteriale acute, inhibă secreția de TSH, dar nivelul scăzut al acestuia la astfel de pacienți nu are importanță diagnostică. După întreruperea perfuziei cu dopamină (5 μg/kg/min) concentrația TSH crește de la 0,5 la 3 UI/L timp de 2-3 ore. S-a demonstrat, de asemenea, că dopaminomimeticul poate diminua nivelul TSH-lui până la normă la pacienții cu hipotiroidism. S-a constatat că și beta-1-adrenomimeticul dobutamina inhibă secreția de TSH (5, 7).

Interferonul alfa la voluntarii sănătoși a determinat o micșorarea cu 60-70% a nivelului TSH-ului timp de 8-12 ore, înainte ca să se constate reducerea semnificativă a concentrației hormonilor tiroidieni în ser (5).

În cazurile grave de farmacodependență la amfetamine s-a constatat o majorare a nivelului TSH-ului cu hipertiroxinemie (5).

Preparatele care modifică nivelul bazal al TSH-ului manifestă efect similar și asupra răspunsului TSH-ului în testul cu tiroliberină (rilizing hormonul tiotropinei).

Modificarea transportului iodului.

Unele preparate pot acționa prin modificarea nivelului proteinelor transportoare din sânge (tireoglobuline, albumi-

nele) sau prin influențarea transportului transmembranar la nivelul celulelor-țintă (7).

Trasportul activ al iodului în glanda tiroidă este inhibat prin mecanism concurent de anionii monovalenți hidrofobi (goitrogeni), care după dimensiuni sunt aproape de iodide. Printre acestea se enumără: percloratul (ClO₄); tiocianatul (CNS); fluoroboratul (BF₄); pertehnetatul (TeO₄); perrenatul (ReO₄) (7).

Percloratul s-a utilizat în calitate de preparat antitiroidian în boala Graves și tirotxicoza indusă de amiodaronă. Din cauza anemiei aplastice fatale (îndeosebi la doze mari) actualmente se recomandă doar în testul diagnostic pentru aprecierea eficacității proceselor de organificare a iodului în glanda tiroidă. Astfel, în cazul insuficienței acestor procese în tirocite se conține mai mult iod liber și îl pierd mai mult la încărcarea cu perclorat. Determinarea eliminării iodului prin urină ne reflectă starea proceselor de organificare (7).

Tiocianatul este un goitrogen capabil să blocheze nu numai transportul, dar și procesele de organificare a iodului. Astfel, tiocianatul, în calitate de substrat concurent pentru tireoperoxidază, inhibă organificarea iodului prin blocarea iodării tireoglobulinei și conjugarea iodotirozinelor. Surse de tiocianat goitrogen sunt fumul de tutun, nitroprusiatul, legumele (varza, ridichea, manioca etc., care conțin glicozide cianogene). Acțiunea acestor goitrogeni este nivelată de mecanismele de autoreglare a glandei tiroide. În zonele cu deficit endemic de iod tiocianatii alimenari sau din fumul de tutun pot fi factori de provocare sau agravare a hipotiroidismului și gușii. La fumători, din aceste cauze, mai frecvent se constată cazuri de gușă. Fumatul în timpul gravidității poate să exercite efecte nedorite asupra glandei tiroide la făt. S-a constatat că nivelul tiocianatului în vena umbilicală corelează cu intensitatea fumatului mamei și creșterea masei relative a glandei tiroide la nou-născut (7).

Administrarea de durată a nitroprusiatului în puseele hipertensive grave poate duce la dezvoltarea hipotiroidismului datorită tiocianatului eliberat în procesele de metabolizare a preparatului. Blocantele canalelor calciului (verpamil, diltiazem, nifedipina) pot influența procesele Ca-dependente de transport. Benzodiazepinele inhibă captarea T₃ prin interacțiunea cu transportorii membranari cu hormonii tiroidieni (7).

Inhibarea organificării iodului.

Printre această clasă de goitrogeni se disting: derivații de tiouree (tioamidele); derivații de anilină; fenolii polihidroxilici, care inhibă includerea iodului în tireoglobulină. O bună parte din acești derivați sunt medicamente din diferite grupe farmacologice, reagenți chimici industriali sau se pot conține în unele produse vegetale. Tioamidele sunt bine cunoscute ca antitiroidiene, iar celelalte grupe prezintă interes toxicologic în medicină, ecologie, domiciliu. Un produs natural periculos este

goitrina (5-vinil-2-tioxazolodion), care ajunge în laptele vitelor la alimentarea cu masă verde și rădăcinile plantelor crucifere. În Finlanda goitrinei i se atribuie dezvoltarea gușei endemice. Din medicamente cu activitate tirotropă se menționează tiopentalul, unele antibacteriene, antidiabeticele derivații sulfonilureici, dimercaptolul, acidul paraaminosalicilic, resorcinolul, ce pot fi responsabile la utilizarea de durată de instalarea hipotirodismului și gușii. (7).

Dereglarea sintezei hormonilor tiroidieni.

Sinteza hormonilor tiroidieni poate fi dereglată prin blocarea captării iodului, inhibarea tireoperoxidazei și conjugării iodotirozinelor. Aceste procese pot fi influențate de preparatele iodului, tioamine, sulfamide, dihidroxifenoli, minociclina și litiu.

Preparatele iodului în normă inhibă sinteza hormonilor tiroidieni prin blocarea captării iodului neorganic de tireoglobulină și formarea tiroxinei (T_4) și triiodtironinei (T_3) din mono- și diiodtirozine (hipotirodism indus de iod sau fenomenul Wolf-Ciaicov). La persoanele sănătoase efectul preparatelor iodului dispăre după 1-2 săptămâni. La bolnavii cu maladii tiroidiene (tiroidita limfocitară cronică sau tirotxicoza tratată) preparatele iodului pot provoca hipotirodism. Totodată, preparatele iodului pot intensifica sinteza de T_3 și T_4 . Astfel, la pacienții cu gușa toxică multinodulară tratată iodul poate crește nivelul T_3 și T_4 până la tirotxicoză, datorită faptului că în glanda tiroidă se mențin foliculii cu funcție autonomă. Tirotxicoza indusă de iod se constată mai frecvent la persoanele ce au venit din locurile cu deficit de iod în apă și alimente în regiunile cu aport suficient de iod. Astfel de tirotxicoză se poate dezvolta și la utilizarea iodului la bolnavii cu gușa sporadică netoxică în regiunile cu aport suficient de iod, precum și la pacienții ce folosesc permanent amiodaronă în locurile cu conținut insuficient de iod în apă și alimente. Sulfamidele, tioamidele și dihidroxifenolii reduc sinteza hormonilor tiroidieni prin inhibarea tireoperoxidazei, iar minociclina și litiul prin blocarea reacției de conjugare (2, 3, 7).

Dereglarea secreției (eliberării) hormonilor tiroidieni.

Eliberarea hormonilor tiroidieni poate fi influențată de preparatele iodului, glucocorticoizii, substanțele radiopace pentru examinarea sistemului hepatobiliar, preparatele ce conțin iod (antiseptice, substanțe radiopace pentru diferită utilizare, potasiul iodid, iodochinol, amiodarona, glicerina iodată, vitaminele cu supliment de iod etc.), litiul (7).

Dozele mari ale preparatelor iodului inhibă eliberarea hormonilor tiroidieni prin diminuarea proteolizei, efect ce mai intens se manifestă la bolnavii cu hipertirodism, decât la persoanele sănătoase. Acțiune similară provoacă și glucocorticoizii, care inițial se manifestă și prin micșorarea secreției de TTH, dar care se poate constata și la pacienții cu nivel scăzut de TTH precum în boala Graves (5).

Substanțele radiopace, administrate intravenos și intern în doze de 100-500 mg pot elimina timp de 7-14 zile 100-200 mg iod ce induce hipotirodism (7).

Preparatele litiului, utilizate în tratamentul psihozelor maniacal-depressive, inhibă secreția de T_3 și T_4 cu diminuarea nivelului lor în ser și majorarea celui al TTH-ului. La folosirea concomitentă cu preparatelor iodului se poate dezvolta hipotirodismul grav, îndeosebi la pacienții cu maladii tiroidiene prezente sau suportate. Administrarea timp îndelungat a preparatelor litiului micșorează eliberarea hormonilor tiroidieni,

posibil prin inhibarea proteolizei tireoglobulinei, efect ce poate fi folosit în tratamentul hipertirodismului cu complicații (5).

La circa 50% bolnavi ce utilizează timp îndelungat litiul se dezvoltă gușa, asociată la 20% cu hipotirodism clinic manifest. La unii pacienți se determină un titru crescut de anticorpi față de glanda tiroidă ce poate fi responsabilă de inducția tiroiditei autoimune (7).

Influența asupra nivelului tireoglobulinei.

Această acțiune se poate manifesta prin modificarea nivelului tireoglobulinei (estrogenii, heroina, metadona, clofibratul, 5-fluoruracilul, perfenazina, tamoxifenul, androgenii, danazolul, asparaginaza) și afinității ei față de hormonii tiroidieni (fenitoina), precum și substituirea T_4 și T_3 din cuplarea cu proteinele plasmatică (furosemidul, antiinflamatoarele nesteroidiene, fenitoina, carbamazepina, heparina) (7).

Estrogenii endogeni și preparatele ce conțin estrogeni cresc nivelul tireoglobulinei cu majorarea concentrației T_4 totale cu un conținut normal al fracției libere. Acest efect se datorează stimulării sintezei tireoglobulinei și intensificării glicozilării ei. Glicozilarea duce la diminuarea clearancei și majorarea nivelului plasmatic al tireoglobulinei sau la creșterea capacității de cuplare la o afinitate normală (5, 7).

În timpul gravidității nivelul T_4 crește în mediu cu 30%, iar în trimestrul 2 și 3 cu circa 40%. Utilizarea preparatelor topice de estrogeni nu determină o majorare atât de marcată a T_4 , cauzată de influența mai mică asupra sintezei hepatice de tireoglobulină (Strockigt R., 2000).

Majorarea nivelului tireoglobulinei inițial duce la tendința de micșorare a fracției libere a hormonilor tiroidieni ce contribuie la creșterea tranzitorie a producerii de TSH și restabilirea nivelului bazal de T_4 liber datorită majorării T_4 total. Totuși concentrația T_4 liber rămâne sub nivelul inițial prin creșterea pulului extracelular, deoarece metabolismul nu se modifică. Similar se modifică și cuplarea T_3 . Determinarea fracției libere a T_4 și T_3 prin metodele standard de regulă permite de a evita problemele cauzate de modificarea concentrației tireoglobulinei. Androgenii, anabolizantele steroidiene, danazolul și asparaginaza pot micșora nivelul tireoglobulinei și T_4 . La inițierea tratamentului cu androgeni a cancerului mamar s-a constatat o reducere a concentrației tireoglobulinei cu 50%. La unele femei cu hipotirodism concomitent utilizarea dozelor standard de levotiroxină poate cauza tirotxicoză, din care considerente s-a recomandat de a micșora doza inițială a levotiroxinei cu 20-50%. Tactica tratamentului de substituție de durată necesită precizări, Efecte similare pot avea glucocorticoizii și acidul nicotinic (4, 5, 7).

Heparina crește nivelul acizilor grași care inhibă cuplarea hormonilor cu proteinele plasmatică. Dozele terapeutice de furosemid, salicilați și antiinflamatoare nesteroidiene inhibă cuplarea T_4 și T_3 cu proteinele plasmatică cu majorarea inițială a T_4 liber (7).

Influența asupra depourilor tisulare ale hormonilor tiroidieni.

Administrarea agenților alchilanți (ciclofosfamida, ifosfamida) a determinat o creștere tranzitorie cu 60% a nivelului hormonilor tiroidieni, posibil, datorită eliberării din depourile tisulare. O majorare cu 30% a concentrației T_4 , probabil datorită eliberării din ficat, s-a constatat la administrarea substanțelor radiopace în cadrul colecistografiei (5).

Dereglaarea absorbției preparatelor hormonale ale glandei tiroide.

Preparatele hipolipemice (colestiramina, colestipol), aluminului și fierului, sucralfatul, produsele din soia la administrarea concomitentă cu preparatele hormonale ale glandei tiroide vor diminua absorbția datorită cuplării lor cu reducerea eficacității. În aceste situații se recomandă respectarea intervalului între prizele acestor preparate (5, 6).

Modificarea metabolismului hormonilor tiroidieni.

Metabolismul hormonilor sau preparatelor hormonale ale glandei tiroide se poate realiza inactivarea lor la nivelul ficatului și, ce este mai important, prin trecerea T_4 în T_3 . Multe substanțe cu lipofilitate înaltă (fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina, rifampicina), pesticidele halogenate și alți agenți chimici sunt inductori ai enzimelor hepatice ce participă la metabolizarea hormonilor tiroidieni (7)

În cazul funcționării normale a axului hipotalamus-hipofiză-glanda tiroidă utilizarea preparatelor care cresc clearance-ul hepatic al hormonilor tiroidieni, de regulă, nu influențează metabolismul lor. O altă situație este la pacienții ce folosesc preparatele hormonale cu scop de substituție la administrarea cu medicamentele ce influențează metabolismul (barbituricele, fenitoina, carbamazepina, rifampicina, sertralina, fluoxetina etc.). Metabolismul hepatic al T_4 și T_3 poate fi stimulat de inductorii sistemului citocromului P-450 indirect prin receptorii orfani cu specificitate mică din familia receptorilor hormonilor steroidieni și tiroidieni. De rând cu preparatele enumerate un efect similar pot avea și unele antibiotice, psihotrope și xenobiotice. Sertralina poate reduce eficacitatea levotiroxinei la pacienții cu hipotiroidism prin mecanism necunoscut. La pacienții cu tiroidectomie în situațiile critice s-a constatat o creștere de 2-4 ori a necesității în levotiroxină cărora li se administra un număr mare de medicamente, posibil prin intensificarea metabolismului preparatului hormonal (5).

În normă prin conjugarea metaboliților hormonilor tiroidieni cu acidul glucuronic se elimină circa 20% din iodotirozinele active. La accelerarea eliminării pe această cale se poate determina creșterea secreției de TTH și dezvoltarea gușii. Posibil, prin aceasta se explică hiperplazia glandei tiroide la utilizarea de durată a fenobarbitalului, iar la folosirea concomitentă cu alți goitrogeni se poate reduce semnificativ nivelul T_4 cu dezvoltarea gușii. Astfel de manifestări se pot constata la tratamentul de durată a epilepsiei cu fenobarbital, fenitoină, carbamazepină și al tuberculozei cu rifampicină pe fundalul de hipotiroidism și tratament de substituție cu preparatele hormonale. Doza de levotiroxină trebuie majorată pentru a compensa pierderile de hormoni, iar la suspendarea preparatelor antiepileptice și

antituberculoase doza de levotiroxină trebuie micșorată. În hipertiroidism astfel de intensificare poate fi binevenită cu normalizarea T_4 și ameliorarea stării subiective și obiective (1, 7)

Modificări ale metabolismului hormonilor tiroidieni se poate manifesta și prin dereglarea deiodării (deiodinazele tip 1, 2 și 3) periferice a T_4 , iar preparatele ce pot influența acest proces pot fi subdivizate în preparate ce conțin iod (substanțele radiopace (iopadat, acidul iopanoic), amiodarona) și fără iod (glucocorticoizii, propiltiouracilul, beta-adrenoblocantele cu acțiune membranostabilizatoare (propranolol), etc.). Astfel, deiodinaza de tip 1 (prezentă în ficat, rinichi, glanda tiroidă și miocard) asigură conversia periferică a T_4 în T_3 și T_3 revers în $3,3T_2$. Activitatea acestei enzime se micșorează la predominarea proceselor catabolice și sub acțiunea preparatelor medicamentoase cu reducerea nivelului T_3 și majorarea T_3 revers. Beta-adrenoblocantele manifestă proprietăți diferite față de deiodinaza de tip 1. Propranololul în doze mari reduce producerea de T_3 *in vitro* și *in vivo*, efect cese datorează acțiunii chinidinice și nu beta-adrenoblocante specifice. Concomitent preparatul poate majora nivelul plasmatic al T_4 datorită reducerii clearance-ului hormonului. Alte beta-adrenoblocante, atenololul, metoprololul, labetalolul, nu manifestă astfel de efect. Acțiunea simptomatică a beta-adrenoblocanților în hipertiroidism este determinată de blocarea beta receptorilor și nu inhibarea conversiei T_4 (5, 7).

Propiltiouracilul blochează selectiv deiodinaza tip 1, preponderent în ficat și rinichi, efect ce poate fi util în jugularea tirototoxicității grave, dar și poate induce un status hipotiroidian (5).

Glucocorticoizii, îndeosebi în doze mari, inhibă deiodinaza de tip 1, preponderent în ficat și rinichi, cu diminuarea trecerii T_4 în T_3 la periferie, ce servește un suport pentru utilizarea în tratamentul complex al hipertiroidismului (5, 7)

Compuși ce conțin iod (amiodarona, substanțele radiopace orale pentru colecistografie) acționează preponderent asupra deiodinazei de tip 1 și 2 și mai puțin de tip 3, inclusiv și din hipofiză. Aceasta va determina o majorarea ușoară a TSH-ului în ser și T_4 total și liber (5, 7).

Activitatea deiodinazei tip 1 poate fi micșorată în unele maladii acute și cronice și sub influența factorilor alimentari (acizii grași, deficitul de selen, insuficiența calorică, îndeosebi de glucide, cașexia, perioada postnatală precoce) (7).

Modificarea acțiunii hormonilor tiroidieni.

Unele medicamente pot interacționa cu receptorii hormonilor tiroidieni. Benzodiazepinele, fenitoina și fenobarbitalul inhibă secreția TSH prin acțiunea ca T_3 -agonistă la nivelul celulelor tirotrofe ale hipofizei. Amiodarona inhibă cuplarea T_3 cu receptorul nuclear (7).

Bibliografia:

1. BARBESINO G. - Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*. 2010 Jul; 20(7): 763-70.
2. SABIH DE, INAYATULLAH M. - Managing thyroid dysfunction in selected special situations. *Thyroid Res*. 2013 Feb 4;6(1):2.
3. SIYAM FF, DESHMUKH S., GARCIA-TOUZA M. - Lithium-associated hyperthyroidism. *Hosp Pract (1995)*. 2013 Aug;41(3):101-4.
4. TANBOUB R., ARAFAH BM. - Sex steroids and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;23(6):769-80.
5. СТОЛИГТ Д.Р. - Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы. *Thyroid international*, 2000, nr.5-6
6. ТРОШИНА и др. - Влияние некоторых лекарственных препаратов на функцию гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и эффективность заместительной терапии тиреоидными гормонами. *Проблемы эндокринологии*, 2010, 3, 52-56.
7. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты /под ред. проф. А.И.Кубарко и проф. S.Yamashita./ Минск - Нагасаки, 1998. 368 с.

PATOLOGIA TIROIDIANĂ INDUSĂ DE AMIODARONĂ

Bacinschi Nicolae¹, Bacinschi Aurelia², Bacinschi-Gheorghiu Stela³

1 – *catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”*

2 – *medic endocrinolog categoria superioară IMSP CRDM*

3 – *medic internist*

Rezumat

Amiodarona poate afecta multe organe, inclusiv glanda tiroidă. Tulburările tiroidiene induse de amiodaronă sunt frecvente și de multe ori prezintă ca o provocare de management pentru endocrinologi. Cei mai mulți pacienți sub tratament cu amiodaronă rămân eutiroizi, un procent considerabil poate dezvolta tirotoxicoza sau hipotiroidism. Disfuncția indusă de amiodaronă poate fi în funcție de aportul de iod și boli tiroidiene preexistente. Patogeneza disfuncției tiroidiene indusă de amiodaronă este complexă, dar poate fi determinată preponderent de conținutul de iod și efectele proprii medicamentului. Amiodarona este un compus bogat în iod și cu o asemănare structurală cu hormonii tiroidieni triiodotironina și tiroxina. Tulburările tiroidiene induse de amiodaronă pot fi cauzate de blocada captării și organificării iodului, modificarea axei hormonale, alterarea sintezei și secreției de hormoni tiroidieni, alterarea metabolismului la periferie al hormonilor tiroidieni, afectarea absorbției, transportului și metabolismului hormonilor, interacțiunile farmacodinamice cu efectele hormonilor, efectele citotoxice directe ale amiodaronei și a metabolitului său activ desetilamiodaronă asupra glandei tiroide, interacțiunile medicamentoase.

Summary

Amiodarone-induced thyroid disorders

Amiodarone can affect many organs, including the thyroid gland. Amiodarone-induced thyroid disorders are common and often present as a management challenge for endocrinologists. Most patients on chronic amiodarone treatment remain euthyroid, a consistent proportion may develop thyrotoxicosis or hypothyroidism. Amiodarone dysfunction or may occur depending on the iodine status of individuals and prior thyroid disease. The pathogenesis of amiodarone-induced thyroid dysfunction is complex but the high iodine content and the effects of the drug itself. Amiodarone is an iodine-rich compound with a structural resemblance to thyroid hormones triiodothyronine and thyroxine. Amiodarone-induced thyroid disorders can be caused by block of further intra-thyroidal iodide uptake and organification of iodine, changes in the regulation of the hormonal axis, alteration of thyroid hormone synthesis and secretion, changes in the peripheral metabolism of thyroid hormones, affect thyroid hormone absorption, binding, transport and metabolism, interaction of the pharmacodynamics hormonal effects, direct cytotoxic effects of amiodarone and its active metabolite desethylamiodarone of thyroid gland, thyroid-drug interactions.

Amiodarona, cunoscută ca un preparat cu proprietăți antiaritmice multiple, poate produce un șir de reacții adverse precum: perturbări ale funcției glandei tiroide, leziuni pulmonare, tulburări cardiovasculare, neurologice, digestive și vizuale etc. Disfuncțiile tiroidiene se pot constata de la 1% la 27% (în medie la 14-18%) bolnavi cu variații în dependență de regiunile geografice și patologia asociată. Astfel, în Republica Moldova incidența a crescut de la 2,5% în 1995 până la 13,6% în 2008 cu ascensiune în continuare, iar în țările Europei de Est a atins 27,2% (2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11).

Efectele adverse ale amiodaronei asupra glandei tiroide pot fi determinate de: aportul excesiv de iod în organism și particularitățile structurale. Afecțiunile tiroidiene induse de amiodaronă pot fi manifestate prin hipertiroxinemia eutiroidiană, hipotiroidism subclinic și manifest, hipertiroidism subclinic și manifest cu variații individuale în dependență de regiunile geografice, deficitul de iod, particularitățile individuale ale pacienților (vârstă, sex, prezența patologiei tiroidiene etc.). Se consideră că hipotireoză este mai frecventă ca tirotoxicoza. Astfel, hipofuncția glandei tiroide de diferit grad, indusă de amiodaronă, se poate constata la circa 6% din populație în țările cu aport scăzut de iod și 16% în cele cu aport normal. Riscul este mai mare la vârstnici și femei. Frecvența hipertiroidismului

indus de amiodaronă constituie 2-12% cu o incidență mai mare în cazul deficitului de iod (7, 8, 10).

Mecanismele afecțiunilor tiroidiene induse de amiodaronă. Disfuncțiile tiroidiene cauzate de amiodaronă pot fi determinate de aportul excesiv de iod și particularitățile structurale prin următoarele mecanisme: influențarea principiului *feed back* de reglare a funcției glandei tiroide; dereglarea sintezei hormonilor tiroidieni; modificarea metabolismului hormonilor tiroidieni; blocada penetrării T_4 și T_3 în țesuturile periferice; micșorarea interacțiunii T_3 cu receptorii; diminuarea reactivității receptorilor adrenergici; imposibilitatea de a evita efectul Wolff- Chaikoff; amplificarea proceselor autoimune; acțiunea citotoxică directă asupra țesutului tiroidian; sinteza necontrolată a hormonilor tiroidieni (efect Iod-Basedow) (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11).

Mecanismele iod dependente. Amiodarona conține 37,5% iod (75 mg iod într-un comprimat de 200 mg), iar 8-17% din doza zilnică de preparat se supune deiodării cu eliberarea în dependență de doza zilnică (200-600 mg) a 7-20 mg iod ce depășește de 50-100 ori necesitatea nictemerală de iod (0,15-0,3 mg după OMS). Amiodarona și metabolitul său desetilamiodaronă sunt liposolubile și crează respectiv concentrații înalte în ficat (391 mg/kg și 2354 mg/kg), țesutul adipos (316 mg/kg și

76 mg/kg), glanda tiroidă (14 mg/kg și 64 mg/kg), miocard (de 10-50 ori superioare celor din plasmă), pulmonii, pielea și alte organe. Datorită perioadei de înjumătățire a amiodaronei (1-5 luni) și desetilamiodaronei disfuncțiile tiroidiene se pot dezvolta și după suspendarea preparatului. Studiile de farmacocinetică au demonstrat că a crescut semnificativ excreția de iod prin urină, s-a micșorat vădit clearance-ul iodului în glanda tiroidă cu micșorarea captării de 3 ori a iodului de glandă și majorarea de 40 ori a nivelului iodului în plasmă (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Amiodarona este capabilă să penetreze bariera placentară cu disfuncții tiroidiene la făt și să creeze concentrații importante în laptele matern cu perturbări ale funcției glandei tiroide la nou-născut și sugar (6).

Aportul crescut de iod inhibă 5-deiodinaza tip 1 care contribuie la eliberarea iodului din nivelul exterior al T_4 (cu transformarea în T_3) și revers T_3 (cu trecerea în T_2). Amiodarona prin excesul de iod blochează deiodinaza tip 2 la nivelul hipofizei ce transferă T_4 în T_3 , cu creșterea secreției de TSH (6).

Preparatele ce conțin iod în doze farmacologice la pacienții fără disfuncții ale glandei tiroide inhibă secreția de hormoni tiroidieni prin diminuarea captării iodului neorganic de tireoglobulină și formarea de T_4 și T_3 din mono- și diiodtirozine (hipotiroidism indus de iod sau fenomenul Wolff-Chaikoff). Se consideră că un rol important în realizarea acestui fenomen îl are inhibarea transportorului iodidelor (Na/I-simporter). La persoanele sănătoase acest efect dispărește peste 1-2 săptămâni. La utilizarea amiodaronei preparatul și metabolitul său, prin aport de iod pe căi alternative, nu inhibă transportorul respectiv și iodul poate fi cauza inhibării de durată a sintezei hormonilor tiroidieni atât prin blocarea captării iodului neorganic la tireoglobulină, cât și prin influențarea după principiul *feed back* prin TSH. Excesul de iod poate fi cauza hipertirodismului datorită activării sintezei hormonilor tiroidieni de tirocitele, care funcționează autonom, indiferent de TSH (decompensarea funcțională a glandei tiroide sau fenomenul Iod-Basedow) (11).

Suprasolicitarea cu iod, ca un substrat metabolic ce funcționează după principiul *feed back*, produce un efect de protecție de autoreglare cu micșorarea formării și eliberării de T_4 și T_3 (efectul Wolff-Chaikoff), de regulă, în primele 2 săptămâni de la inițierea tratamentului cu amiodaronă. Însă la majoritatea pacienților (circa 86%) funcția glandei tiroide rămâne la nivelul eutiroidismului datorită efectului de „oculare” (8, 9, 10).

Mecanismele iod independente. Influența asupra TSH. Amiodarona, la administrarea intravenoasă a dozelor de atac, inhibă sinteza și secreția TSH-ului într-o manieră dozo-dependență deja în primele 24 ore. Folosirea preparatului în doze de 200-400 mg/zi nu modifică nivelul TSH-ului pe parcursul primelor luni de tratament, în timp ce dozele mari pot determina o majorare temporară cu normalizarea ulterioară a TSH-ului. Concomitent, la pacienții ce utilizează amiodarona, chiar și în doze terapeutice, s-a constatat un răspuns mai intens al TSH-ului la stimularea cu TSH-rihizant hormon. Majorarea și/sau micșorarea TSH-ului în timpul tratamentului cu amiodaronă se determină la pacienții fără manifestări clinice a disfuncției glandei tiroide până la tratament (11).

Dereglarea sintezei hormonilor tiroidieni. Moleculele amiodaronei, datorită asemănării structurale cu hormonii tiroidieni, pot inhiba sinteza acestora prin diminuarea producerii, mediată de TSH, AMPc în tirocite (11).

Influența amiodaronei asupra metabolismului hormonilor tiroidieni. Amiodarona inhibă 5-deiodinaza tip 1 în țesutu-

rile periferice (ficat, glanda tiroidă etc.) cu reducerea conversiei T_4 în T_3 și a revers T_3 în T_2 , ce determină creșterea nivelului T_4 și revers T_3 și micșorarea T_3 . Acest efect inhibitor se menține și câteva luni după suspendarea amiodaronei (7, 8, 9, 10).

Influența amiodaronei asupra receptorilor hormonilor tiroidieni în țesuturi. În studii experimentale s-a determinat capacitatea amiodaronei de a inhiba transcripția genei T_3 responsabile (T_3 -responsivă) cu micșorarea capacității de cuplare a receptorilor nucleari în cardiomiocite cu T_3 , stare similară constatată în hipotiroidism (11).

Desetilamiodarona s-a dovedit a manifesta efect agonist și/sau antagonist față de hormonii tiroidieni. Concentrațiile mari tisulare ale metabolitului activ pe fundalul tratamentului de durată dezvoltă o stare de hipotiroidie datorită proprietăților antagoniste, îndeosebi în miocard și ficat (1, 2, 3, 11).

Desetilamiodarona este un inhibitor concurent al T_3 în cuplarea cu alfa-1- T_3 -receptorii și ca inhibitor neconcurent al beta-1- T_3 -receptorilor. Acțiunea metabolitului depinde de concentrație. Astfel, la concentrații mici poate acționa ca agonist al acțiunii T_3 și doar în concentrații mari – ca antagonist. Se cunoaște că alfa-1- T_3 -receptorii se află preponderent în miocard și musculatura striată, în timp ce beta-1- T_3 -receptorii – în ficat, rinichi și creier. În așa mod nivele suficiente de amiodaronă acționează ca antagonist concurent cu dezvoltarea hipotireozei locale în miocard. Utilizarea de durată a antiaritmicii în experiențe micșora densitatea acestor receptori (9, 10).

Influența amiodaronei asupra transportului hormonilor tiroidieni. Amiodarona blochează transportul hormonilor tiroidieni din plasmă în țesuturi, îndeosebi în ficat. Aceasta poate fi determinată de: concurența, datorită asemănării structurale cu hormonii tiroidieni, pentru transportul în celulă și influența ulterioară a metabolismului intracelular; dereglarea sintezei hormonilor în tirocitele intacte prin inhibarea producerii de AMPc TSH-dependență (8, 9, 10, 11).

Influența amiodaronei asupra receptorilor adrenergici. Acțiunea preparatului se explică prin blocada neconcurentă a alfa și beta receptorilor cu micșorarea numărului acestora și reducerea interacțiunii T_3 cu adrenoreceptorii. În aceste condiții se dezvoltă o stare asemănătoare hipotiroidiei (hypothyroid-like condition) (11). Modificările electrofiziologice din partea sistemului cardiovascular la administrarea amiodaronei sunt similare cu cele din hipotiroidism. Acestea pot fi cauzate de cuplarea concurentă a amiodaronei cu receptorii hormonilor tiroidieni ce duc la diminuarea acțiunii T_3 asupra cardiomiocitelor (9, 10).

Acțiunea antiadrenergică se manifestă numai la nivelul cordului fie prin blocada cuplării cu subunitatea de reglare a adenilatciclazei, fie prin micșorarea numărului receptorilor pe cardiomiocite. Utilizarea de durată a antiaritmicii în experiențe micșora densitatea beta-receptorilor cu diminuarea frecvenței contracțiilor cardiace, fără a o modifica pe cea a alfa-receptorilor și nivelului T_3 în ser (9, 10).

Influența asupra proceselor autoimune în glanda tiroidă. La unii pacienți, atât la etapele inițiale, cât și peste 6 luni după suspendarea tratamentului, se depistează anticorpi către tiroidperoxidază. Se consideră că aceasta se datorează acțiunii citotoxice directe a amiodaronei asupra glandei tiroide cu eliberarea autoantigenilor și inițierea reacțiilor imune. La bolnavii cu tiroidită autoimună tratamentul cu amiodaronă dezvoltă hipotiroidism ce necesită tratament de substituție (10).

Acțiunea toxică directă. Amiodarona și metabolitul

activ desetilamiodarona se caracterizează prin afectarea arhitectonicii tiroidiene, focare de apoptoză și necroză, apariția de focare macrofagice și limfocitare nespecifice, dilatarea reticulului endoplasmatic. Influența citotoxică a desetilamiodaronei este mai mare datorită faptului că concentrațiile ei în glanda tiroidă sunt mai superioare amiodaronei. Efectul citotoxic direct este

cauzat de deficiența de a evita fenomenul Wolff-Chaikoff. Modificările respective au fost elucidate în condiții experimentale și în unele studii clinice care au demonstrat dezvoltarea tiroi-ditei destructive. Se consideră, de asemenea, că citotoxicitatea amiodaronei este determinată de eliberarea din mitocondrii a citocromului C, trigerul apoptozei (2, 3, 6, 11).

Bibliografia:

1. BOGAZZI F. ET AL. - *The various effects of amiodarone on thyroid function*. Thyroid. 2001 May; 11(5):511-9.
2. BOGAZZI F., TOMISTI L., BARTALENA L. ET AL. *Amiodarone and the thyroid: a 2012 update*. J. Endocrinol. Invest., 2012, 35(3), 340-348.
3. BOGAZZI F., BARTALENA L., MARTINO E. *Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis*. J.Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 2529-2535.
4. ŁACKA K, FRACZEK MM. - [Amiodarone treatment and thyroid disorders]. Pol Merkur Lekarski. 2013 Jul;35(205):5-9.
5. PALERMO-GARÓFALO C. ET AL. - *The cardiology and endocrinology connection between amiodarone and thyrotoxicosis: case report and review of the literature*. Bol Asoc Med P R. 2013;105(2):47-53.
6. POPESCU M.C., IVAN D.M. - *Amiodarona și tulburările funcției tiroidiene*. Revista medicală Română.2011; v.LVIII (1): 41-44.
7. ГОНЧАРИК Т.А., ЛИТОВЧЕНКО А.А. - *Амиодарон-индуцированные дисфункции*. Медицинская панорама. 2009; 9: 17-21.
8. МОИСЕЕВ С.В., СВИРИДЕНКО Н.Ю. - *Дисфункция щитовидной железы, вызванная амиодароном*. Клиническая фармакология и терапия, 2012; 21 (4): 33-39.
9. СВИРИДЕНКО Н. Ю. И ДР. - *Состояния, вызванные приемом амиодарона, в практике кардиолога и эндокринолога*. Лечащий врач. 2004; 2: 16-20.
10. СВИРИДЕНКО Н.Ю., ПЛАТОНОВА Н.М., МОЛАШЕНКО Н.В. *Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы)*. Росс. кардиологический журнал, 2012, 2, 63-71.
11. СИДОРОВА Н.Н. - *Амиодарон и дисфункция щитовидной железы: территория ограниченного применения?*. Therapia, Украинский медицинский вестник. 2008; 5 (26): 32-34.

DEPISTAREA DIABETULUI ZAHARAT ȘI PREDIABETULUI ÎN CADRUL CMF – 3 IMSP AMT BOTANICA MUN. CHIȘINĂU, ANUL 2013

Baranov Olga¹,

1 - medic endocrinolog Centrul Medicilor de Familie – Nr 3. IMSP AMT Botanica mun. Chișinău

Summary:

The Detection of diabetes mellitus and prediabetes in CFM - 3 MTA Botanica Kishinev.

Diabetes mellitus is a complex, chronic illness requiring continuous medical care to prevent acute complications and reducing the risk of long-term complications. "Prediabetes" is the term used for individuals with IFG and/or IGT, indicating the high risk for the future development of diabetes and cardiovascular disease (CVD). Materials and methods: Were investigated 19122 ambulatory patients with risk factors for diabetes aged 20 and 79 years and determinate levels of FPG, 2-h PG OGTT. Results: Were found 185 patients with diabetes and 134 patients with prediabetes. The distribution of new diagnosed cases of diabetes in age groups was: 20 – 39 years -20(11%), 40-59 years- 53 (28,8%), 60-79 years - 112 (60,2%). The distribution of new diagnosed cases of prediabetes in age groups was: 20-39 years -9(7%), 40-59 years- 34 (25%), 60-79 years -91(68%). Were made 343 2-h PG OGTT, of which were 45 subjects with diabetes (24,3 % of newly diagnosed diabetes) and 134 diabetes. Conclusions: Testing to detect diabetes and prediabetes in asymptomatic people should be considered in adults of any age with BMI ≥ 25 kg/m² and who have one or more additional risk factors for diabetes. To test for diabetes or prediabetes, FPG, or 2-h 75-g OGTT are appropriate.

Key words: diabetes, prediabetes, TOTG, FPG.

Rezumat:

Diabetul zaharat este o tulburare metabolică multiplă care necesită îngrijire medicală permanentă pentru a preveni complicații acute și a micșora riscul dezvoltării complicațiilor cronice. Persoanele cu IFG și /sau TAG au fost unite sub denumirea "prediabet" și sugerează riscul crescut pentru a dezvolta în viitor diabetul zaharat și bolile cardiovasculare. Material și metodă: Au fost examenați 19122 pacienți ambulatori din grupa de risc pentru diabet cu vârsta cuprinsă între 20-79 de ani. Au fost determinate glicemia bazală, TOTG. Rezultate: În urma examenărilor efectuate au fost depistate 185 cazuri de diabet zaharat și 134 cazuri de prediabet. Distribuția cazurilor noi de diabet zaharat pe grupele de vârstă a fost: 20-39 ani- 20 (11%), 40-59 ani- 53 (28,8%), 60-79 ani- 112 (60,2%). Distribuția cazurilor noi de prediabet pe grupele de vârstă a fost: 20-39 ani- 9 (7%), 40-59 ani- 34 (25%), 60-79 ani- 91 (68%). Au fost efectuate 343 TPTG, în urma examenărilor au fost depistate 45 cazuri de diabet zaharat (24,3% din diabet zaharat primar depistat) și 134 cazuri de prediabet. Concluzii:

Investigațiile în vederea depistării diabetului zaharat și prediabetului la persoane asimptomatice se vor efectua la adulții indiferent de vîrsta cu $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ care au unul sau mai mulți factori de risc suplimentari pentru diabetului zaharat. Pentru depistarea diabetului zaharat se vor folosi: FPG, TOTG la 2 ore (încărcare cu glucoză 75 gr.).

Cuvite cheie: diabet zaharat, prediabet, FPG, TOTG.

Introducere

Diabetul zaharat este una din principalele probleme medico-sociale contemporane, impactul negativ al căreia este condiționat în mare parte de dezvoltarea complicațiilor grave invalidizante și ireversibile, precum și de creșterea majoră a riscului cardiovascular. Conform definiției OMS diabetul zaharat este o tulburare metabolică complexă care poate avea etiologie multiplă, caracterizată prin hiperglicemie cronică, asociată cu modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiența în insulinosecreție, insulinorezistență sau ambele. Criteriile de diagnostic al diabetului zaharat conform recomandărilor grupului de experți ADA 2010 sunt: $HbA1c \geq 6,5\%$ sau $FPG \geq 126 \text{ mg/dl}$ ($7,0 \text{ mmol/l}$) sau glicemie $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($11,1 \text{ mmol/l}$) la 2 ore de la inițierea TOTG cu 75 gr. de glucoză sau la pacienți cu simptomatologie clasică cu o valoare „întîmplătoare” a glicemiei plazmatice $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ($11,1 \text{ mmol/l}$). Clasificarea DZ cuprinde patru categorii clinice: diabetul zaharat tip 1- rezultat prin distrugerea celulelor β -pancreatice cu un deficit absolut de insulină, diabetul zaharat tip 2- apărut în urma unui deficit progresiv al secreției insulinice, pe fondul rezistenței la insulină, alte tipuri specifice de diabet, datorate altor cauze (anomaliile genetice ale funcției celulelor β , anomaliile genetice în acțiunea insulinei, afecțiunile pancreasului exocrine, diabetul indus medicamentos), diabetul zaharat gestational, adică diagnosticat pe parcursul sarcinii. Criterii de diabet zaharat gestational, OMS (2013): valorile ale FPG $92-125 \text{ mg/dl}$ ($5,1-6,9 \text{ mmol/l}$) sau, după inițierea TOTG cu 75 gr de glucoză, glicemia: la 1 oră $\geq 180 \text{ mg/dl}$ ($10,0 \text{ mmol/l}$) sau la 2 ore $153 - 199 \text{ mg/dl}$ ($8,5 - 11,0 \text{ mmol/l}$). În 1997 și 2003, Comitetul de Experți în Diagnosticul și Clasificarea Diabetului Zaharat a recunoscut existența unui grup intermediar de persoane ale căror niveluri glicemice, deși nu întrunesc criteriile diagnostice pentru diabetul zaharat, sunt totuși prea ridicate pentru a fi considerate normale. Acest grup a fost definit că avînd glicemia a'jeun modificată (impaired fasting glucose, IFG), valorile ale FPG între 100 mg/dl ($5,6 \text{ mmol/l}$) și 125 mg/dl ($6,9 \text{ mmol/l}$) sau toleranța alterată la glucoză (TAG) valori la 2h la TOTG între 140 mg/dl ($7,8 \text{ mmol/l}$) și 199 mg/dl ($11,0 \text{ mmol/l}$). Persoanele cu IFG și TAG au fost unite sub denumirea „prediabet” și sugerează riscul crescut pentru a dezvolta în viitor diabetul zaharat și bolile cardio-vasculare.

Datele statistice demonstrează creșterea continuă a morbidității diabetului zaharat și este considerată drept o „epidemie diabetică”. Conform datelor IDF se estimează că la nivelul mondial în anul 2013 au fost înregistrați 381.8mln. de persoane cu diabet zaharat cu vîrsta între 20 - 79 ani, sau 8.3% din populația adultă, iar către anul 2035 numărul total de pacienți va crește cu 55% și va atinge cifra de 591.9mln. Fiecare al 10 matur va suferi de diabetul zaharat, majoritatea cu vîrsta între 40 - 59 ani. Prevalența prediabetului la nivelul mondial în aceeași categorie de vîrstă în 2013 a constituit 6,9% sau 316mln și va ajunge pînă la 8,0% (471mln) în 2035. În UE au fost înregistrați

trați 56,3mln pacienți cu DZ (8,5%) cu vîrsta între 20 - 79 ani și 60,6mln (9,2%) cu prediabet (IDF 2013). În R. Moldova, în 2013, s-au înregistrat peste 70 mii de persoane cu diabet zaharat, cu prevalența 2,8%. Magnitudinea problemei diabetului zaharat este prezentată în primul rând de un număr mare de pacienți nediagnosticați. În conformitate cu datele IDF în 2013 17% din gravide au avut nivele crescute ale glicemiei, adică au fost 21 mln de cazuri de diabet gestațional nedepistat. Aproximativ 46% din numărul total al diabeticilor, sau 175 mln pacienți, au rămas nediagnosticate, fapt care se explică dintr-o parte prin istoria naturală a diabetului zaharat, care cuprinde o fază asimptomatică de lungă durată, dar și prin adresabilitatea foarte joasă a populației.

Majoritatea studiilor screening indică că aproape 50% din persoanele descoperite cu diabet zaharat aveau deja o vechime a maladiei între 8 și 12 ani, iar înainte de aceasta, toleranța alterată la glucoză o perioadă foarte lungă de timp. Adeseori diabetul rămîne nediagnosticat pînă în momentul apariției complicațiilor. În UKPDS 36% din pacienți nou diagnosticați aveau deja retinopatie, 12% - neuropatie și 2% - proteinurie în momentul depistării. Diabetul este principala cauză a orbirii, a insuficienței renale și a amputațiilor membrelor inferioare. Persoanele cu diabet zaharat prezintă nivele înalte ale complicațiilor macrovasculare, cel puțin de două ori mai mult decît cei fără diabet. Primul pas în prevenirea complicațiilor diabetului zaharat este depistarea precoce a maladiei.

Material și metode

În grupa de risc pentru diabet zaharat cu vîrsta între 20 - 79 ani în teritoriul CMF- 3 au fost înregistrați 25800 de pacienți, din ei au fost examinate 19122 persoane sau 74,1% din numărul total. Au fost determinate: nivelele glicemiei bazale (FPG) și valorile glicemiei înregistrate la 2 ore după administrarea a 75 gr. de glucoză (TOTG) prin metoda enzimatică. Rezultatele investigațiilor au fost evaluate conform criteriilor de diagnostic al diabetului zaharat conform recomandărilor grupului de experți ADA (2010).

Rezultate

În urma examenărilor efectuate au fost depistate 185 cazuri de diabet zaharat, inclusiv 6 cazuri de diabet gestațional. Distribuția cazurilor noi de diabet zaharat pe grupele de vîrstă a fost: în grupa 20-39 ani - 20 (11%), din care 6 diabet gestațional, în grupa 40-59 ani - 53 (28,8%), în grupa 60-79 ani - 112 (60,2%). Incidența diabetului zaharat în populația CMF - 3 cu vîrsta cuprinsă între 20-79 de ani este 36,5 la 10000 mii. În urma examenărilor au fost diagnosticate 134 cazuri de prediabet cu distribuția conform grupelor de vîrstă:

în grupa 20-39 ani - 9 (7%), în grupa 40-59 ani - 34(25%), în grupa 60-79 ani 91(68%) cazuri.

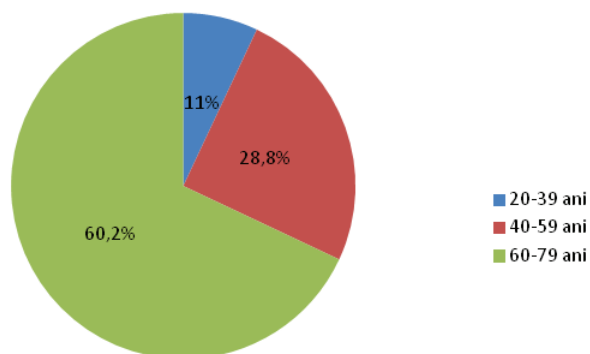


Figura 1. Distribuția pacienților cu diabet zaharat după vîrstă în CMF - 3.

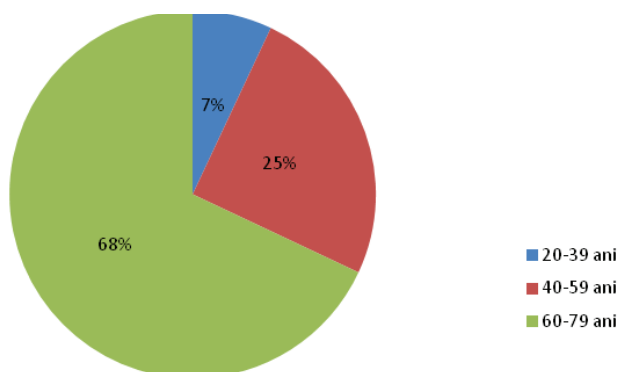


Figura 2. Distribuția pacienților cu prediabet după vîrstă în CMF - 3.

Incidența prediabetului cu vîrsta cuprinsă între 20-79 de ani este 26,43 la 10000 mii.

Concluzii:

- În urma examinării active a pacienților din grupa de risc în CMF -3 în anul 2013 au fost depistate 185 cazuri de diabet zaharat, inclusiv 6 cazuri de diabet gestațional și 134 cazuri de prediabet.
- Printre pacienții cu diabet zaharat și prediabet depistat activ predomină persoane cu vîrsta între 60-79 de ani (diabet zaharat a fost depistat la 112 persoane (60,2%) și prediabet depistat la 91 persoane (68%).

Pe parcursul anului au fost efectuate 343 de TOTG, din care diabet zaharat a fost confirmat în 45 de cazuri sau 24,3% din numărul total de diabet primar depistat și 134 de cazuri de prediabet.

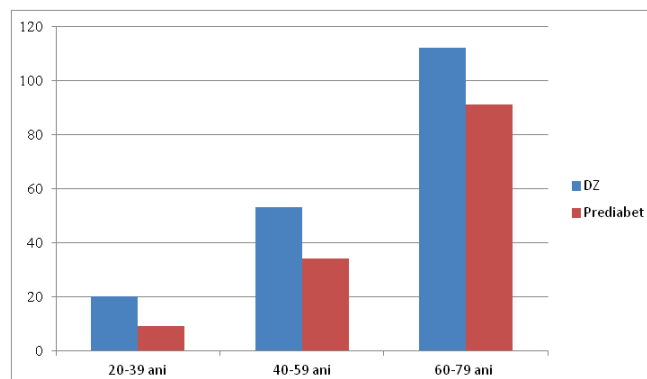


Figura 3. Distribuția pacienților cu diabet zaharat vs cu prediabet după vîrstă în CMF-3.

Datele studiului prezintă un număr maximal de pacienți primar depistați cu diabet zaharat și prediabet în vîrsta cuprinsă între 60-79 de ani.

Hiperglicemia îndelungată asimptomatică nedignosticată la timp este cauza unor complicații grave invalidizante ale diabetului zaharat. Reducerea acestor consecințe este posibilă prin: examenarea activă persoanelor în grupurile populaționale cu risc sporit și depistarea precoce a diabetului zaharat și prediabetului.

- Datele obținute confirmă necesitatea depistării active a diabetului zaharat printre pacienții din grupa de risc.
- Metodele utilizate: determinarea glicemiei bazale (FPG) și valorilor glicemiei înregistrate la 2 ore după administrarea a 75 g de glucoză (TOTG) demonstrează rezultate convingătoare și pot fi folosite pentru depistarea activă a diabetului zaharat printre pacienții din grupa de risc.

Bibliografie:

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37(Suppl. 1):S81-S90.
- Central Intelligence Agency. The World Factbook. www.cia.gov/library/
- GENUTH S, ALBERTI KG, BENNETT P, et al., Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160-3167.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997;20:1183-1197.
- IDF Diabetes Atlas Group.
- International Diabetes Federation. IDF International Standards for Diabetes Education.
- INZUCCHI SE, BERGENSTAL RM, BUSE JB, et al., American Diabetes Association (ADA), European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-1379.
- METZGER BE, GABBE SG, PERSSON B, et al., International Association of Diabetes and Pregnancy. Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676-82.
- NEGRATO CA, GOMES MB. Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy. Diabetol Metab Syndr 2013; 5(1): 22.
- World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva; 2013
- METZGER BE, GABBE SG, PERSSON B, et al., International Association of Diabetes and Pregnancy. Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33:676-82.
- NEGRATO CA, GOMES MB. Historical facts of screening and diagnosing diabetes in pregnancy. Diabetol Metab Syndr 2013; 5(1): 22.
- World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Geneva; 2013

TABLOUL CLINIC, DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL HIPOTIROIDIEI PRIMARE (REVISTA LITERATURII)

Bezer Galina¹,

1 - catedra Endocrinologie, USMF "Nicolae Testemițanu,

Summary

Clinical presentation, diagnostic and treatment of primary hypothyroidism

Thyroid disorders are an actual problem of contemporary medicine. Hypothyroidism represents the insufficiency of thyroid to secrete thyroid hormones in necessary quantities for human body. This article aims to present the influence of hypothyroidism on different organs, clinical picture, diagnosis and treatment of this pathology.

Rezumat

Afecțiunile glandei tiroide constituie o problemă actuală a medicinei contemporane. Hipotiroidismul prezintă insuficiența glandei tiroide de a secreta hormoni tiroidieni în cantități necesare organismului uman. Acest articol are ca scop prezentarea influenței hipotiroidismului asupra diferitor organe, tabloului clinic, diagnosticului și tratamentului acestei patologii. Prezentăm date de sinteză din literatura de specialitate.

Introducere

Hipotiroidia este una dintre cele mai frecvente afecțiuni tiroidiene, cu predominanță la sexul feminin. Comun tuturor formelor de hipotiroidie este sindromul complex, determinat de lipsa sau deficitul acțiunii hormonilor tiroidieni asupra diverselor metabolisme, aparate și sisteme. Conform datelor literaturii mondiale de la 3 până la 5% din populație suferă de hipotiroidie [4;8]. Frecvența hipotiroidiei neonatale reprezintă 1:2.700- 1:5.000 pe când raportul pe sexe (F : B) – 1 : 1 în hipotiroidia centrală; 7:1 în cea primară [10]. În grupul de femei mai în vârstă prevalența tuturor formelor de hipotiroidie poate ajunge până la 12% [15].

În Republica Moldova în ultimele decenii a fost semnalată o creștere evidentă a tuturor bolilor endocrine, inclusiv a hipotiroidiei. Procentul cu tiroidită autoimună cu hipotiroidie constituie 1,5-4,2% [1]. Tiroidita autoimună se poate asocia cu alte boli autoimune realizând atingeri primare multiple ale glandelor endocrine: ooforită, sindromul Schmidt, orbită, pancreatită. Afectarea tiroidei se răsfrânge în modul cel mai negativ asupra stării organismului și a calității vieții pacientului, se dezvoltă dereglări ale tuturor proceselor metabolice, în special crește riscul de evenimente cardiovasculare. Datele din literatura de specialitate relevă faptul că la pacienții cu hipotiroidie se pot dezvolta diverse dereglări ale sistemului cardiovascular, întii de toate, modificările generate de creșterea colesterolului, a lipidelor cu densitate joasă și a trigliceridelor [8;14]. Consecințele majore ale implicării aparatului cardiovascular în desfășurarea evolutivă a insuficienței tiroidiene sunt: ateroscleroza coronariană, cardiopatia ischemică, tulburări de ritm și conducere, hipertensiunea arterială [3].

Conform unor studii epidemiologice, prevalența de hipotiroidie subclinică ajunge la 10-12%. Hipotiroidia subclinică, în cele mai multe cazuri nu are manifestări, ceea ce ar permite să fie suspectată. De foarte multe ori, hipotiroidia decurge sub "masca" a numeroaselor patologii somatice, ginecologice și a altor boli endocrine. În conformitate cu multe studii prospective, hipotiroidia subclinică are consecințe destul de grave [15].

Un studiu, efectuat pe un grup de paciente din Rotterdam

(cu hipotiroidie subclinică), a relevat faptul, că riscul de ateroscleroză a fost de 1.7 ori mai mare, iar cel de infarct miocardic acut de 2.3 ori mai mare comparativ cu populația generală [8].

Se pune întrebarea cu privire la utilizarea pe scară largă a studiilor hormonale la persoanele, care nu prezintă nici o plângere. Asociația Americană Tiroidiană (a. 2000) recomandă studiul de screening a valorilor TSH pentru toți adulții de peste 35 de ani, cu un interval de 5 ani [13]. Autorii justifică necesitatea de screening a valorilor TSH, care îndeplinește criteriile generale de screening populațional: hipotiroidia manifestă, inclusiv și hipotiroidismul subclinic au efecte negative asupra sanatații. Hipotiroidismul subclinic are tendința pentru a trece în hipotiroidism manifest, în special la pacienții cu anticorpi tiroidieni. În plus, hipotiroidismul subclinic poate fi asociat cu hipercolesterolemia reversibilă pe fundal de terapie de substituție, în special în cazurile în care nivelul de TSH este mai mare de 10 mUI/l. La buna majoritate a pacienților, hipotiroidismul subclinic este însoțit de o serie de simptome reversibile, inclusiv tulburările cognitive. Determinarea TSH este un test precis, disponibil pe scară largă, de încredere și relativ ieftin, folosit pentru a diagnostica orice disfuncție tiroidiană.

Studiul efectuat de M. D. Danese și colab. [7], au apreciat eficiența economică a screening-ului hipotiroidismului la adulți, luând în considerare costul procedurii și beneficiile economice pentru indicația precoce a levotiroxinei. Ca urmare, s-a arătat, că raportul cost-eficacitate al acestui screening nu este semnificativ diferit de cel în raport cu standardul adoptat în diagnosticul hipotiroidismului primar. Astfel, potrivit pieții sistemelor de testate a nivelului TSH din Anglia cu 59 milioane populație, anual se produc aproximativ 9-10 milioane de teste pentru aprecierea nivelului acestui hormon [5]. Trebuie de remarcat faptul, că până în prezent în situația în care screening-ul pentru hipotiroidism la adulți nu a fost implementat, determinarea TSH este testul hormonal cel mai des întrebuițat. Sunt publicate recent rezultatele studiului NHANES – III [11], care a inclus 17,353 de locuitori din Statele Unite, cu vârsta mai mare de 12 ani. Au fost excluși din studiu toți pacienții cu boli

tiroidiene (gușă, hipotiroidism, etc.), la care au fost indicate medicamente, care afectează funcția tiroidiană, androgeni și estrogeni, precum și femeile însărcinate. În această populație de referință, formată din 13344 de oameni, nivelul mediu al TSH a fost de 1,5 mUI/l (95% 1,46-1,54 mUI/l). Astfel, norma (SUA regiune de asigurare normală cu iod) nivelului mediu al TSH este 95% de probabilitate situat între 1,46 și 1,54 mUI/l.

Tabloul clinic: Hipotiroidismul poate afecta toate sistemele de organe, iar aceste manifestări sunt în mare măsură independente de tulburarea de bază, dar reprezintă un anumit grad al deficienței de hormoni tiroidieni.

Tabelul 1.

Consecințele deficitului de hormoni tiroidieni asupra diverselor aparate și sisteme [14].

Sistemul de organe	Manifestările clinice
Tegumente și fanere	Infiltrație mucoidă a tegumentelor, a mucoaselor, păr uscat, unghii striate.
Aparat cardiovascular	Debit cardiac redus, bradicardie, blocuri atrio-ventriculare sau de ramură, manifestări coronariene(angor), insuficiență cardiacă.
Aparat digestiv	Macroglosie, peristaltism intestinal redus, constipație, hipotonie a vezicii biliare, calculoză biliară.
Sistem nervos	Încetinirea funcțiilor intelectuale, „găuri de memorie”, sindroame depresive, parestezii ale extremităților, infiltrare mucoidă a fibrelor musculare.
Sistem muscular	Atrofie musculară asu infiltrare mucoidă a mușchilor(cu aspect pseudoatletic), crampe musculare dureroase.
Sistem osteoarticular	Poliartralgii(„reumatism hipotiroidian”), creșterea densității osoase, balonizarea șei turcești.
Sistemul endocrin	Deficit suprarenalian, modificări hipofizare, afectare gonadică. Stimularea TRH duce frecvent la apariția unei hiperprolactinemii. La femeie apar anomalii ale ciclului menstrual cu amenoree, menoragii cu deficit luteal, sterilitate, galactoree.

Forma tipică a hipotiroidismului: înmănușează toate sau majoritatea manifestărilor descrise anterior. În forma sa cea mai severă, realizează tabloul definit impropriu prin termenul de „mixedem” sau, mai corect, „hipotiroidie gravă cu visceralizări”. Tiroida este de obicei nepalpabilă. Uneori, în carențele iodate severe, tulburări ale hormonosintezei, unele forme iatrogene, tiroidita autoimună de tip Hashimoto, se notează gușă.

Forme fruste a hipotiroidismului, debutante:

- Anomalii biologice fără semne clinice : forma infraclinică cu TSH crescut și FT3, FT4 normale sau ușor scăzute;
- astenie cronică matinală;
- scăderea memoriei („găuri de memorie”), scăderea randamentului intelectual;
- pareestezii în extremități, crampe musculare;
- digestie lentă, flatulență, constipație;
- lipsa de îndeminare recentă a mișcărilor fine ale mâinilor;
- căderea părului;
- edeme palpebrale matinale, tegumente uscate;
- hipoacuzie, scăderea timbrului vocii;
- creșterea în greutate neexplicată.

Forme paucisimptomatice și atipice a hipotiroidismului:

- **forme cardiace:** tulburări de ritm (bradicardie sinusală, blocuri atrio-ventriculare paroxistice sau permanente, blocuri de ramură incomplete sau complete, alte tulburări

de ritm ce apar mai frecvent la debutul terapiei substitutive), manifestări cardiace : angor de efort, insuficiență cardiacă globală cu cord mare, debit cardiac foarte mic, epanșament pericardic;

- **forme neuropsihice:** cu „încetinire intelectuală” , „găuri de memorie” , stări depresive, uneori cu bufeuri de excitație. În forma foarte gravă se ajunge la coma mixedematoasă;
- **forme hematologice:** anemie normo sau hipocromă, sideropenică, normo sau macrocitară, pseudo-biermeriană;
- **forme digestive:** cu constipație, megacolon, sindrom edematoascitic, hepatomegalie, depilare, tulburări de comportament, paloare;

forme zise „endocrine”: cu afectare suprarenaliană (deficit), hipofizară (mărire de volum a hipofizei, balonizare selară, hiperprolactinemie), gonadică (amenoree,

- galactoree, spaniomenoree, sterilitate, oligospermie, impotență), pancreatică(diabet zaharat sau manifestări hipoglicemice).

Diagnosticul: Diagnosticul trebuie evocat clinic pe baza anamnezei și a examenului atent al bolnavului. Algoritmul diagnostic începe cu dozarea TSH și a hormonilor tiroidieni(T3, T4, FT3, FT4). În hipotiroidia primară, TSH este crescut, cu T3, T4 scăzute. TSH răspunde la tesul TRH.

Testele care apreciază răsunetul metabolic și tisular sunt de tip hipotiroidian în toate formele : metamolismul scăzut, reflexograma alungită, colesterolul și alte fracții lipidice crescute, creatinfosfokinaza crescută, hidroxiprolina scăzută, timpi sistolici alungiți, anemie de tip macrocitar.

Radioiodocaptarea și scintigrama sunt uneori necesare mai ales pentru stabilirea etiologiei. Adesea captarea este absentă sau foarte scăzută, nepermițând efectuarea scintigrafiei. Uneori captarea este crescută (carența iodată, tulburări ale hormonosintezei).

Determinarea titrului anticorpilor antitiroidieni (anticorpi TPO, anticorpi TG) este necesară când se suspectează originea autoimună.

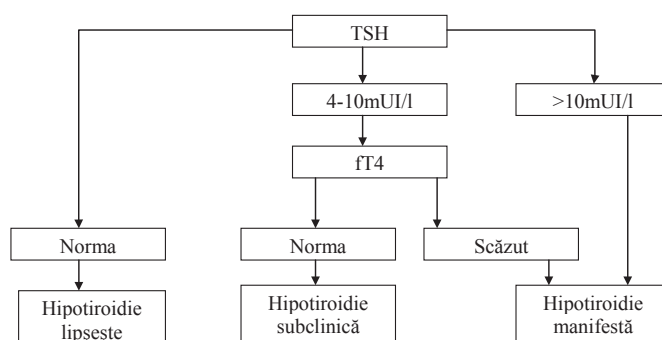


Figura 1. Algoritm de diagnostic

Tratamentul:

Până la mijlocul secolului al XX-lea tratamentul hipotiroidismului se efectua cu extracte tiroidiene animaliere. Aceste medicamente, care au fost imposibil să fie eliberate cu exactitate conținutul de hormoni tiroidieni, nu au putut asigura în mod adecvat eutiroidia stabilă, și scopul lor a fost însoțit de o serie de probleme semnificative. Apariția tratamentului cu hormoni tiroidieni sintetici a schimbat fundamental tratamentul patologiei tiroidiene. Terapia cu levotiroxină în hipotiroidism este considerat «standardul de aur» [16], existând mai multe motive pentru această afirmație:

- diagnosticul ușor a hipotiroidismului (în cele mai multe cazuri, doar determinarea a nivelului de TSH);
- singura funcție vitală a glandei tiroide este producerea de hormoni tiroidieni;
- ritmul circadian al secreției de hormoni tiroidieni este aproape absent și, prin urmare, consumul zilnic de levotiroxină, în aceeași doză simulează ușor producția endogenă;
- necesitatea corpului uman pentru hormonul tiroidieni (situații rare în care se dorește modificarea dozei selectate levotiroxină sunt exprimate prin dinamica de greutate corporală, sarcină și atribuirea în paralel a unor medicamente);
- biodisponibilitate ridicată de levotiroxină prin administrare perorală;
- timp de înjumătățire de levotiroxină în plasmă (aproximativ 7 zile);
- disponibilitatea testului exact (nivelul TSH), care reflectă pe deplin calitatea de compensare a hipotiroidismului pentru o perioadă lungă de timp (aproximativ 2-3 luni);
- prețul relativ mic a levotiroxinei;
- pacienților, care administrează dozele potrivite de levotiroxină, se recomandă explorarea nivelului TSH în fiecare an.
- calitatea vieții la pacienții cu hipotiroidism, care administrează permanent levotiroxina nu se deosebește de cel al pacienților fără hipotiroidism.

Ultima poziție este confirmată de practica clinică pe termen lung, precum și de studii prospective pe termen lung.

Astfel, într-un studiu populațional de K. Peterson [12], care a durat timp de 12 ani (a. 1968-1969 până la a. 1980-1981) au fost incluse 1462 femei de vârstă mijlocie, 29 dintre ele de 1-28 ani au primit terapie de substituție cu levotiroxină cu diagnosticul hipotiroidie primară. Ca rezultat, s-a demonstrat, că durata și calitatea vieții, precum și riscul de boli majore, care determină aceste rate nu au fost diferite în cazul pacienților cu hipotiroidism, tratate cu levotiroxină, și în grupul de control (n = 968). Tratamentul hipotiroidismului, indiferent de forma sa clinică, este substitutiv, prin administrarea de hormoni tiroidieni. Eficacitatea terapiei se apreciază după starea clinică, normalizarea statusului hormonal și a parametrilor indicând acțiunea hormonilor tiroidieni la nivelul țesuturilor receptoare. De obicei, tratamentul durează toată viața. Pentru terapia de

substituție a hipotiroidismului se indică levotiroxina.

- La adulți eutiroidia se realizează cu indicarea levotiroxinei la o doză de 1,6 mcg / kg de greutate corporală pe zi. Cererea de levotiroxină semnificativ este mai mare la copii și poate fi până la 16 mcg / kg pe zi. Doza inițială de medicament este determinată individual, în funcție de vârstă, greutate corporală, și prezența bolilor cardiovasculare concomitente.
- Necesitatea de levotiroxină scade odată cu vârsta. Unii vârstnici pot administra mai mult de 1 mcg / kg pe zi levotiroxină.
- necesitatea de levotiroxină crește în timpul sarcinii. Evaluarea funcției tiroidiene la gravide, prin TSH și T4 liber, se recomandă în fiecare trimestru a sarcinii.
- Scopul terapiei de substituție al hipotiroidismului primar este de a menține valorile TSH în intervalul de 0,5-1,5 mUI / l.
- Nivelul TSH variază lent după o schimbare a dozei de levotiroxină. Nivelul TSH nu va fi examinat mai devreme de 6-8 săptămâni după schimbarea dozei.
- Tratamentul trebuie să fie progresiv, mai ales la vârstnici și în caz de hipotiroidie severă. Se începe cu doze zilnice de 25 mcg levotiroxină și se urcă treptat, la interval de 7-14 zile, la doze de 50, 75, 100, 125 mcg etc. până ce se atinge starea de eutiroidie. În cazul unui deficit total tiroidian, doza necesară la adult este de 150-200 mcg/ zi.
- La subiecții bătrâni și coronarieni este recomandabilă administrarea concomitentă de β- blocante, coronarodilatatoare, blocante ale canalelor de calciu. În hipotiroidia severă se face concomitent și terapie cortizonică (în doză substitutivă).
- În mod ideal, levotiroxina se administrează pe stomacul gol, cu 30 minute înainte de masă, în același timp, și cel puțin la fiecare 4 ore înainte sau după alte medicamente sau vitamine.
- Se va ține cont și de posibilele interacțiuni medicamentoase: hormonii tiroidieni potențează acțiunile antivitaminice K, antidepressivelor triciclice, reduc acțiunea hipoglicemiantelor. Acțiunea lor este redusă de colestiramină. Se notează potențializarea reciprocă cu antidepressivele triciclice.

Bibliografie

1. Anestiadi Z., „Cu privire la epidemiologia afecțiunilor glandei tiroide în Republica Moldova”, Materialele conferinței științifice a colaboratorilor și studenților, 1998, p. 190.
2. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989; 10:366391.
3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501509.
4. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:577-85.
5. O'Reilly D. // *BMJ* 2000 P 13321334.
6. Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann NY Acad Sci* 1997; 816:280284.
7. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, et al. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin. Endocrinol Metab.* 2000; 85:29933001.
8. Hak A.E., Pols H.A.P., Visser T.J. et al. / Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in older women: the Rotterdam study. // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 132 -P. 270-278.
9. Canaris G. J., Manowitz N. R., Mayor G., Ridgway E. C. *Arch Intern Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 526 — 534.
10. Mandel SJ, Brent GA, Larsen PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993; 119:492502.
11. Hollowell J. G., Staehling N. W., Flanders W. D., et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2002.-Vol..87. — P. 489-499.
12. Peterson K., Bengtsson C., Lapidus L. et al. // *Arch Intern Med.* — 1990. — Vol. 150. — P. 2077 — 2081.
13. Ladenson P. W., Singer P. A., Ain K. B. et al. // *Arch Intern Med.* — 2000. — Vol. 160. — P. 1573 — 1575.
14. Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine, Eusebie Zbranca, pag. 146-148.
15. Фадеев В. В. Современные концепции диагностики и лечения гипотиреоза // *Проблемы эндокринологии.* 2004, т. 50, № 2.
16. Фадеев В. В. Профессиональный взгляд на проблему гипотиреоза // *Лечащий врач.* 2005/05/4532512.

RISCU CARDIOVASCULAR: DIABET ZAHARAT TIP 2 VS. ACCIDENTE CARDIO-/CEREBROVASCULARE ÎN ANTECEDENTE

Elena Bivol¹, Virginia Șalaru², Abras Marcel²

¹ IMSP SCM "Sfânta Treime", Chișinău, Republica Moldova

² USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Abstract

Cardiovascular risk: diabetes mellitus vs. prior myocardial infarction/stroke

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality in individuals with type 2 diabetes. **Purpose:** To investigate the hypothesis that cardiovascular (CV) risk (mortality) in diabetic subjects without prior evidence of CV events is equal to that in nondiabetic subjects with prior myocardial infarction or stroke. **Materials and Methods:** The study included 450 consecutive patients (≤ 70 yo) with acute myocardial infarction or stroke hospitalized at "Sfânta Treime" Hospital, in 2012. The study sample was divided into diabetic and nondiabetic patients, patients with/without previous history of CV events. **Results:** In hospital mortality from myocardial infarction in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction/stroke were 30.3% and 18.7 %, respectively ($P < 0.001$). In hospital mortality from myocardial infarction in diabetic subjects with and without prior myocardial infarction/stroke were 50.0% and 29.2%, respectively ($P < 0.001$). In hospital mortality from stroke in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction/stroke were 36.2% and 22.8%, respectively ($P < 0.001$). In hospital mortality from stroke in diabetic subjects with and without prior myocardial infarction/stroke were 64.3% and 25.8%, respectively ($P < 0.001$). **Conclusions:** Diabetic patients without previous myocardial infarction/stroke have as high a risk of myocardial infarction/stroke as nondiabetic patients with previous myocardial infarction/stroke.

Keywords: myocardial infarction, stroke, diabetes, cardiovascular risk.

Abstract

Afecțiunile cardiovasculare (CV) constituie cea mai importantă cauză a creșterii morbidității și mortalității la pacienți cu diabet zaharat (DZ). **Scop:** Investigarea ipotezei conform căreia riscul CV (mortalitatea) la pacienți cu DZ fără anamnezic de infarct miocardic acut (IMA) sau accident vascular cerebral (AVC) este echivalent cu cel al pacienților fără DZ (nonDZ) cu anamnezic IMA/AVC. **Materiale și Metode:** Studiul a inclus 450 pacienți (≤ 70 ani) cu IMA sau AVC spitalizați la spitalul municipal "Sfânta Treime" în 2012. Lotul de studiu a fost divizat în pacienți cu și fără diabet, pacienți cu/fără anamnezic de accidente cardiovasculare. **Rezultate:** Mortalitatea intraspitalicească la pacienți nondiabetici cu infarct miocardic acut cu/fără antecedente de IMA/AVC este 30.3%/18.7 %, respectiv ($P < 0.001$). Mortalitatea intraspitalicească la pacienți diabetici cu infarct miocardic acut cu/fără antecedente de IMA/AVC este 50.0%/29.2%, respectiv ($P < 0.001$). Mortalitatea intraspitalicească la pacienți nondiabetici cu accident vascular cerebral cu/fără antecedente de IMA/AVC este 36.2%/ 22.8%, respectiv ($P < 0.001$). Mortalitatea intraspitalicească la pacienți diabetici cu AVC cu/fără antecedente de IMA/AVC este 64.3%/ 25.8%, respectiv, ($P < 0.001$). **Concluzii:** Pacienții diabetici fără anamnezic de infarct miocardic acut sau accident vascular cerebral au risc CV (mortalitate) echivalent cu cel al pacienților fără diabet cu anamnezic IMA/AVC

Cuvinte cheie: infarct miocardic acut, accident vascular cerebral, diabet, risc cardiovascular

Introducere

Diabetul zaharat de tip 2 se asociază cu creșterea evidentă a riscului cardiovascular (de 2-4 ori)^{2,8}, pe de altă parte, prezența unei afecțiuni cardiovasculare favorizează creșterea mortalității (de 3-7 ori)^{2,7}. Dislipidemia, obezitatea, disfuncția endotelială sînt indicatori de risc prezenți atât la pacienții cu diabet, cît și la cei cu afecțiuni cardiovasculare. În ultimii ani diabetul zaharat tip 2 este considerat "risc coronarian echivalent" pentru infarctul miocardic sau moartea cardiacă^{6,7}. Scopul acestui studiu este de a evalua influența diabetului asupra mortalității cauzate de infarct miocardic acut, dar și de accidente vasculare cerebrale. Investigarea ipotezei ca riscul cardiovascular la pacienți diabetici fără anamnezic de accidente cardio-/cerebrovasculare este echivalent cu cel al pacienților nondiabetici cu accidente vasculare în anamneză.

Materiale și metode.

Studiul retrospectiv a inclus pacienții cu infarct miocardic acut (IMA) și accident cerebrovascular acut (AVC), ≤ 70 ani, internați consecutiv în SCM "Sfânta Treime", în perioada 1 ianuarie-31 decembrie 2012.

Diagnosticul de IMA a fost stabilit în baza criteriilor "Definiției universale a infarctului miocardic"³.

Diagnosticul de AVC a fost stabilit în baza criteriilor "Definiției actualizate a accidentului vascular cerebral pentru secolul XXI"¹.

Pacienții cu afecțiuni maligne, inflamatorii sau boli de sistem au fost excluși din studiu. Nu au fost excluși subiecții cu infarct miocardic sau cu accident vascular cerebral în antecedente.

Lotul de studiu (450 pacienți) a fost stratificat în 2 grupuri: pacienți cu IMA (n=160) și pacienți cu AVC (n=290); ulterior au fost selectați pacienți cu DZ și pacienți fără istoric de DZ

(NDZ). În aceste grupuri au fost examinați pacienții cu/fără anamnezic de IMA sau AVC. Mortalitatea intraspitalicească a fost selectată ca criteriul obiectiv pentru aprecierea riscului cardiovascular.

Datele au fost prelucrate în MS Excel Spreadsheet (2010). S-a utilizat testul "t"-pentru compararea valorilor medii. Semnificația statistică a fost reprezentată de valori $p < 0.05$.

Rezultate.

În lotul de studiu, s-au încadrat 160 cu IMA și 290 pacienți cu AVC. Dintre **pacienții cu IMA** 125(78.1%) au fost fără DZ

și 35(21.8%)cu DZ. Subgrupul NDZ a fost constituit preponderant din bărbați (99/26-B/F), cu vârsta cuprinsă între 56-59 ani, nivelul glicemiei la internare cu valori între 6.9-8.5mmol/l, glicemia matinală 5.5-7.9mmol/l, durata spitalizării varia de la 18.44zile pentru supraviețuitori pînă la 3.29zile pentru decedați. Subgrupul DZ a fost constituit preponderant din femei (16/19-B/F), cu vârsta cuprinsă între 61-62 ani, nivelul glicemiei la internare cu valori între 12.1-14.5 mmol/l, glicemia matinală 8.1-9.4mmol/l, durata spitalizării varia de la 19.45zile pentru supraviețuitori pînă la 4.25 zile pentru decedați.(Tab.1)

Tabelul 1

Caracteristica pacienților cu IMA

IMA	NDZ			DZ		
	vii	decedati	p	vii	decedati	p
Nr.pacienti	98	27		23	12	
Sex(F/B)	22/76	4/23		14/9	5/7	
virsta	56.6±5.43	59.4±7.61	<0.001	61.73±5.64	62.75±5.92	<0.001
Durata spitalizarii, zile	18.44±2.43	3.29±2.01	<0.001	19.45±3.57	4.25±2.64	<0.001
Glucoza matinala, mmol/	5.52±0.63	7.9±0.51	<0.001	8.15±2.6	9.4±2.51	<0.001
Glucoza la internare, mmol/	6.9±0.53	8.5±0.9	<0.05	12.1±4.8	14.5±5.4	<0.001
Colesterol, mmol/	5.3±0.97	5.13±0.83	<0.001	5.24±0.76	5.84±1.03	<0.001
Triglicede, mmol/	1.65±0.2	1.56±0.11	<0.001	1.64±0.06	1.71±0.23	<0.05

Dintre 290 **pacienții cu AVC** 245(84.5%) au fost fără DZ și 45(15.5 %)cu DZ. În subgrupul NDZ au predominat ușor femeile (125/140-B/F), cu vârsta cuprinsă între 59-60 ani, nivelul glicemiei la internare cu valori între 5.4-7.5mmol/l, glicemia matinală 5.3-7.1mmol/l, durata spitalizării varia de la 10.3zile pentru supraviețuitori pînă la 5.9 zile pentru decedați.

În subgrupul DZ raportul bărbați/ femei echilibrat(20/21-B/F), pacienții aveau vârsta cuprinsă între 59-60 ani, nivelul glicemiei la internare cu valori între 10.6-14 mmol/l, glicemia matinală 7.66-11.48mmol/l, durata spitalizării varia de la 10.7 zile pentru supraviețuitori pînă la 5.14 zile pentru decedați.(Tab.2)

Tabelul 2

Caracteristica pacienților cu AVC

AVC	NDZ			DZ		
	vii	decedati	p	vii	decedati	p
Nr.pacienti	175	70		28	17	
Sex(F/B)	98/97	42/28		13/11	8/9	
virsta, ani	59.2±3.79	60.03±2.95	<0.001	60.64±3.18	59.88±2.53	<0.001
Durata spitalizarii, zile	10.3±0.41	5.9±1.2	<0.001	10.71±0.95	5.14±1.63	<0.001
Glucoza matinala, mmol/l	5.34±0.91	7.14±0.46	<0.001	7.66±2.33	11.48±2.15	<0.001
Glucoza la internare, mmol/l	5.4±1.98	7.5±1.39	<0.05	10.6±2.56	14±2.97	<0.05
Colesterol, mmol/	5.29±0.95	5.45±1.21	<0.001	5.78±1.01	5.92±0.97	<0.001
Triglicede, mmol/	1.64±0.14	1.67±0.28	<0.001	1.98±0.32	2.01±0.22	<0.05

Analiza mortalității.

La pacienții cu IMA fără DZ, fără istoric de IMA sau AVC s-a înregistrat o mortalitate intraspitalicească de 18.7%, pe cînd la cei fără DZ, dar cu istoric de IMA sau AVC mortalitatea a fost de 30.3%. Pe de altă parte la pacienții cu IMA cu DZ, fără istoric de IMA sau AVC s-a înregistrat o mortalitate intraspitalicească de 29.2%, pe cînd la cei cu DZ, dar cu istoric de IMA sau AVC mortalitatea a fost de 50%. O parte dintre pacienții au avut în anamnezic mai mult decît un AVC, sau au avut atît AVC cît și IMA: 1 pacient din subgrupul DZ și 4 pacienți NDZ (3decedați în spital).(Fig.1)

La pacienții cu AVC fără DZ, fără istoric de IMA sau AVC s-a înregistrat o mortalitate intraspitalicească de 22.8%, pe cînd la cei fără DZ, dar cu istoric de IMA sau AVC mortalitatea a fost de 36.19%. Pe de altă parte, la pacienții cu AVC cu DZ, fără istoric de IMA sau AVC s-a înregistrat o mortalitate intraspitalicească de 25.8%, pe cînd la cei cu DZ, dar cu istoric de IMA sau AVC mortalitatea a fost de 64.3. De menționat ca 2 pacienți din subgrupul DZ (1 decedat în spital) și 20 pacienți NDZ (18 decedați în spital) au avut în anamnezic mai mult decît un AVC, sau au avut atît AVC cît și IMA.(Fig.2)

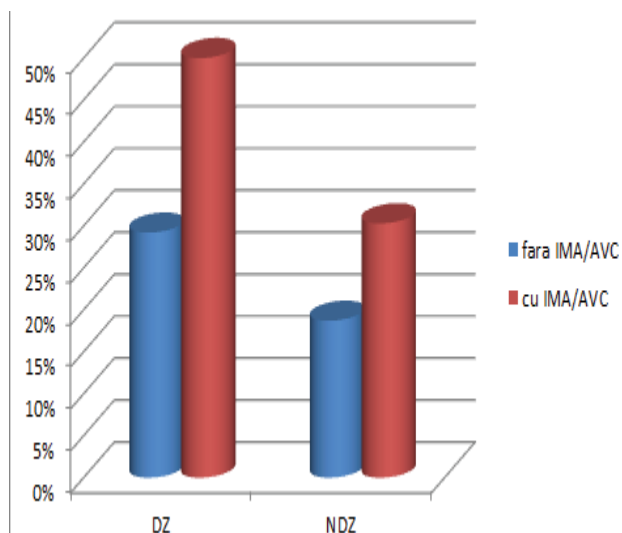


Fig.1 Mortalitatea pacienților cu IMA

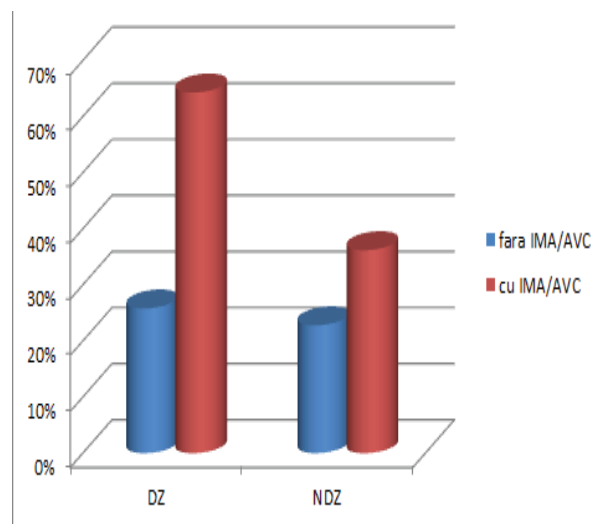


Fig.2 Mortalitatea pacienților cu AVC

Discuții

În acest studiu retrospectiv, unicentric, am analizat influența diabetului asupra mortalității cauzate de infarct miocardic acut, dar și de accidente vasculare cerebrale. Rezultatele, asemeni altor studii^{2,6,7}, confirmă ca atât pacienții NDZ cât și cei cu DZ cu anamneză de accidente vasculare au incidența crescută a IMA. Pacienții cu DZ au avut mortalitatea mai înaltă decît pacienții NDZ⁵.

Scopul principal a fost investigarea ipotezei că riscul cardiovascular la pacienți diabetici fără anamneză de accidente vasculare (nu doar IMA, dar și AVC) este echivalent cu cel al pacienților nondiabetici cu accidente vasculare în anamneză. Datele noastre indică o incidență similară a accidentelor vasculare și a mortalității în aceste grupuri, asocierea fiind mai robustă pentru pacienții cu IMA (29.2% vs.30.3% în IMA și 25.8%vs.36.19% în AVC). Mortalitatea majorată la pacienții NDZ cu AVC poate fi explicată prin anamneza agravată (20 pacienți au avut în anamneză mai mult decît un AVC, sau au avut atît AVC cît și IMA; dintre ei, 18 au decedat în spital). La pacienții cu AVC nu s-au remarcat diferențe de sex în incidența accidentelor vasculare și a mortalității, pe cînd la pacienții cu IMA au predominat bărbații NDZ și femeile cu DZ⁶. La momentul decesului, în grupul cu IMA mai tineri erau pacienții fără diabet zaharat (59.4vs.62.7ani), în grupul cu AVC – diferența de vîrstă a fost

nesemnificativă (60.03 ani la NDZ vs.59.88 ani la DZ).(Tab.1, Tab.2) Decesul a survenit mai rapid la pacienții NDZ cu IMA (3.39vs.4.25zile)și la pacienții cu DZ și AVC (5.14vs.5.9zile). În toate subgrupurile durata spitalizării, valorile glicemiei matinale și la internare, nivelul lipidelor au fost mai crescute la pacienții cu DZ. Nivelul glicemic a fost mai crescut la decedați decît la supraviețuitori^{4,7}.

Concluzii

Atît la pacienții cu DZ, cît și la cei NDZ fără anamneză de accidente vasculare s-a înregistrat mortalitate crescută.

După cum era de așteptat, mortalitatea înregistrată la pacienții cu DZ a fost net superioară comparativ cu pacienții NDZ.

Riscul cardiovascular (mortalitatea) la pacienții diabetici fără anamneză de accidente vasculare (nu doar IMA, dar și AVC) este echivalent cu cel al pacienților nondiabetici cu accidente vasculare în anamneză.

Nivelul glicemiei reprezintă un indicator important, independent de prognostic nefavorabil la pacienți non-diabetici cu IMA sau AVC.

Diabetul zaharat tip 2 este asociat cu creșterea riscului cardiovascular de 2-4 ori. Riscul cardiovascular crescut este cel mai important factor în creșterea mortalității și reducerea speranței de viață la pacienții diabetici comparativ cu cei fără DZ.

Referințe

1. AHA/ASA Statement for Healthcare. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. (2013)44,2064-2089
2. Danahoe S., Garrick S., Murphy S. Diabetes and mortality following ACS. *JAMA*.2007;298; 765-775
3. ESC Expert Consensus Document. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–2567
4. ESC Guidelines. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*(2013)34, 3035–3087
5. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:229–234
6. Juutilainen A.,Lehto S., Laakso M. Type 2 diabetes as a "Coronary heart disease equivalent". *Diabetes Care* 2005, 28; 2901-2907
7. López Hernández M.A.. Diabetes Mellitus – Insights and Perspectives. Hyperglycemia and Diabetes in Myocardial Infarction. Intech. 2013;169-192
8. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the AHA Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113:e85– e151

Datele persoanei de contact:

Elena Bivol
 Secția Endocrinologie, IMSP SCM "Sfinta Treime",
 str. Alecu Russo 11, Chișinău, RM.
 Tel. 069152453, email: bivol.e@gmail.com.

PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF HYPERGLYCEMIA IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS

Elena Bivol¹, Liviu Grib²

¹ Department of Endocrinology, "Sfinta Treime" Clinical Hospital, Chisinau,

²SMPHU "Nicolae Testemițanu", Republic of Moldova

Abstract

Background and Aims. An increase in plasma glucose concentration is often observed during the early hours of acute myocardial infarction (AMI). The aim of the paper was to assess the prognostic implications of hyperglycemia in patients with AMI. **Materials and Methods:** Retrospective observational study included 125 consecutive patients (≤ 70 yo) with AMI hospitalized in 2012. The study sample was divided into patients with known diabetes mellitus (DM; $n=25$), normoglycemic patients ($n=50$); and those with hyperglycemia, without previous history of diabetes (nonDM). **Results.** The results of the present investigation confirm that, even among non-diabetic patients, the prevalence of elevated glucose levels upon admission for AMI is high ($n=50$; 40%), the prevalence was higher in DM women and nonDM men. Mortality was significant lower in normoglycemic, medium in DM and high in nonDM hyperglycemic patients. Mortality was higher in DM women and nonDM men. In nonDM death occurred predominantly in younger patients, while in DM in older patients. In all groups, both admission and fasting glucose levels were higher in non-survivors. **Conclusions.** The presence of hyperglycemia in subjects who present with AMI offers a survival disadvantage. The impact of hyperglycemia as a risk factor in AMI is more pronounced in younger patients. **Keywords.** Acute myocardial infarction, hyperglycemia, mortality.

Abstract

Implicatii prognostice ale hiperglicemiei la pacienti cu infarct acut de miocard

Introducere. Creșterea glucozei plasmatice se înregistrează frecvent în primele ore după infarct miocardic. Scopul lucrării a fost evaluarea implicației prognostice a hiperglicemiei la pacienti cu infarct miocardic acut (IMA). **Materiale și Metode:** Studiul retrospectiv observațional a inclus 125 pacienți (≤ 70 ani) cu IMA spitalizați consecutiv în 2012 la IMSP "Sfinta Treime". Lotul de studiu a fost divizat în pacienți cu diabet zaharat cunoscut (DZ, $n=25$), pacienți normoglicemici ($n=50$); și pacienți cu hiperglicemie fără anamnezic de DZ (nonDZ). **Rezultate.** Rezultatele studiului confirmă că, chiar și la pacienți nonDZ, prevalența hiperglicemiei la internarea pentru IMA este înaltă ($n=50$; 40%), prevalența a fost mai înaltă la femeile cu DZ și bărbații nonDZ. Mortalitatea a fost semnificativ mai redusă la pacienți normoglicemici, medie la pacienți cu DZ și înaltă la pacienți nonDZ cu hiperglicemie. Mortalitatea a fost mai înaltă la femeile DZ și bărbații nonDZ. La pacienți nonDZ decesele au fost mai frecvente la tineri. În toate grupurile, atât glucoza matinală cât și la internare au avut valori mai crescute la decedați. **Concluzii.** Prezența hiperglicemiei la pacienți cu IMA scade speranța de viață. Influența negativă a hiperglicemiei este mai evidentă la pacienți tineri cu AMI. **Cuvinte cheie.** Infarct miocardic acut, hiperglicemie, mortalitate.

Background and Aims

For acutely ill patients admitted to hospital, the ability to identify those at high risk of inpatient death is helpful for health workers, as well as for patients and their families.

A measurement which has emerged as highly predictive of poor inpatient outcome is hyperglycemia, not necessarily in the context of known diabetes mellitus [2,14].

Increased glucose level during stress is a result of sympathetic nervous system activation and raised production of catecholamines and cortisol that stimulate processes of glycogenesis, glycogenolysis and lipolysis. These hormones are responsible for insulin resistance, on receptor and post receptor level, so there are in the same time hyperglycemia, hyperinsulinemia and insulin resistance [6,9].

Numerous studies have shown that stress hyperglycemia was common in acute critically illnesses, even in patients without diabetes mellitus (DM) [3,6,10,12]. The strongest evidence is for patients with myocardial infarction or acute coronary syndromes, but evidence also links hyperglycemia with mortality from stroke and other medical illnesses. [2,9,10,16]

Several studies have reported that stress hyperglycemia in the time of AMI, in patients with or without diabetes, was

associated with increased both in-hospital [2] and long term mortality [13,15,16]. It has been also shown that patients with stress hyperglycemia, but without previous diagnosis of diabetes, were at increased risk of congestive heart failure and cardiogenic [10] when compared to patients with DM [2].

Some studies show that hyperglycemia, more than diabetes, is associated with poor prognosis of AMI [2,7], and diabetic patients have better prognosis than patients with stress hyperglycemia and blood glucose level in range of diabetes [15].

Post-AMI hyperglycemia has been studied extensively, and in many clinical situations it appears to be positively associated with adverse outcome [9].

Elevated admission glucose appears more important than prior long-term abnormal glucose metabolism in predicting mortality in patients with suspected acute coronary syndrome.

Capes et.al [2] found that mean glucose concentrations were consistently greater in patients who died than those who recovered from AMI. Fasting glucose concentration just above the normal range increases the risk of cardiovascular diseases. Studies vary in their use of blood or plasma, cut-off levels as well as for hyperglycemia. Inclusion criteria also vary

amongst available reports: first AMI/or not, all AMI patient counted or only uncomplicated AMI, previous stroke/or not, all deaths counted or only those after 48h after hospitalization. This makes comparisons between studies even more difficult.

The aim of the paper was to assess the prognostic implications of hyperglycemia in patients with AMI and to investigate interrelationship between blood glucose level and in-hospital outcome (mortality) in different age groups.

Materials and Methods

Retrospective study included 125 consecutive patients with AMI hospitalized at Intensive Care Unit, 3rd Clinical Hospital, Chisinau, in period 1 January 2012- 31 December 2012. Diagnosis of AMI was made according to “Third universal definition of myocardial infarction” [4] criteria. Patients with active infection or inflammatory disease, any significant systemic disease, malignancy, or major surgery in the previous month were excluded from the study. Patients with previous myocardial infarction or stroke were enrolled.

Measurements of plasma glucose levels, cardiac enzymes and ECG were obtained on admission before patients started full medical therapy, further, glucose level were tested each 2-4 hours, ECG and cardiac biomarkers – each 12 hours.

Normoglycemia was defined as an fasting plasma glucose level of 6.1mmol/l (110 mg/dl) and 2-h post-load plasma glucose 7.8mmol/l(140mg/dl) [5].

The study group was divided into normoglycemic patients, those with a previous history of diabetes and patients with hyperglycemia without previous history of diabetes.

I group (DM) – patients with known diabetes

II group (FH-AH-) – normoglycemic patients

III group (FH+) – patients without previous history of diabetes, with fasting hyperglycemia (FH) regardless to the admission glucose level. Fasting glucose (FG) ≥ 6.1 mmol/l.

IV group (FH+AH-) – patients without previous history of diabetes, with fasting hyperglycemia (FH) and no admission hyperglycemia(AH). Fasting glucose (FG) ≥ 6.1 mmol/l, admission glucose (AG) ≤ 7.8 mmol/l.

V group (AH+) – patients without previous history of diabetes, with admission hyperglycemia regardless to the fasting glucose level. AG ≥ 7.8 mmol/l.

VI group (FH-AH+) – patients without previous history of diabetes, with admission hyperglycemia and no fasting hyperglycemia. AG ≥ 7.8 mmol/l, FG 6.1mmol/l.

VII group (FH+AH+) – patients without previous history of diabetes, with persistent hyperglycemia (PH). FG ≥ 6.1 mmol/l, AG ≥ 7.8 mmol/l.

We examined the relationship between plasma glucose levels and in-hospital outcome in AMI patients in different age groups.

Data were analyzed in MS Excel Spreadsheet (2010). Results are presented as means and SD. Pearson correlation coefficient (r) was determined for each variable and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Of the 125 study patients, 50 (40%) had normal glucose levels. The known diabetic group consisted of 25(20%) patients with a history of diabetes documented before admission. The newly diagnosed hyperglycemia group consisted of 50 (40%) patients with no prior history of diabetes who were found to have elevated fasting or admission a glucose level. In known diabetes group the proportion of female was higher 52%, while in other groups 10-36%. Compared to those with neither DM nor FH, patients with DM and FH were older (60-62 years vs. 54-57) (Tab.1). As expected, mortality were significant lower in normoglycemic group (4%), similar mortality rate were observed in DM, group III and V (25-28%); the highest rate (31.5%) was in persistent hyperglycemia group (Fig.1). In all groups, except DM mortality was significant higher in men (Fig.2).

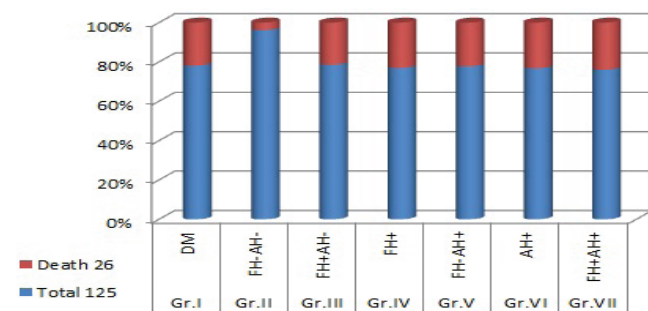


Fig 1 Mortality distribution in different glycemic groups

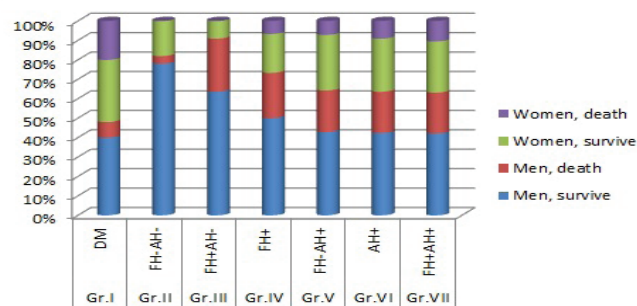


Fig 2 Mortality rate according to sex and glycemic metabolism changes

In DM group mortality was higher in patients older than 60 years, while in patients with primary hyperglycemia death occurred predominantly in younger group. (Fig.3)

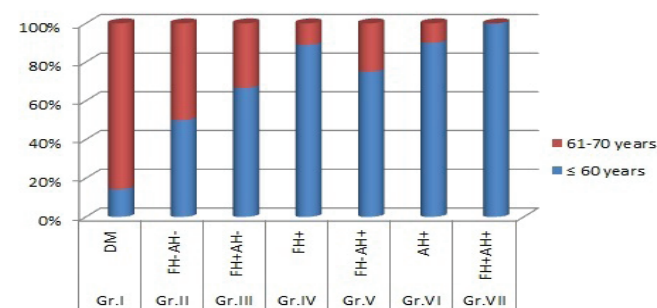


Fig.3 In-hospital mortality, according to age.

Table 1

Lists the baseline characteristics of the study groups

		Gr.I	Gr.II	Gr.III	Gr.IV	Gr.V	Gr.VI	Gr.VII
	Total	DM	FH-AH-	FH+AH-	FH+	FH-AH+	AH+	FH+AH+
Total(death)	125(17)	25(7)	50(2)	11(3)	30(9)	14(4)	33(10)	19(6)
Mean age	57.98	62.80	57.30	60.27	56.33	53.07	53.64	54.05
SD	7.99	5.64	7.70	5.46	8.87	7.03	8.60	9.76
Mean age, dead	60.46	64.14	58.00	58.67	56.33	58.75	56.60	55.17
SD		5.93	2.83	3.79	3.28	4.27	3.63	2.56
Fasting glucose, mean, (mmol/l)	6.36	8.51	4.88	6.89	7.59	5.26	6.99	8.00
SD	2.30	2.66	0.62	0.53	2.23	0.76	2.57	2.72
Fasting glucose, survivors (mmol/l)	6.06	8.37	4.84	7.01	7.28	5.20	6.47	7.45
SD	1.96	2.61	0.60	0.58	1.09	0.77	1.57	1.30
Fasting glucose, dead(mmol/l)	8.07	9*	5.77	6.57	8.31	5.90	8.72*	9.19*
SD	3.29	3.10	0.05	0.06	3.78		4.28	4.48
Admission glucose, mean(mmol/l)	8.37	12.56	5.64	6.93	9.46	9.57	10.35	10.93
SD	3.83	4.90	0.92	0.59	2.77	2.07	2.36	2.44
Admission glucose, survivors(mmol/l)	7.97	12.20	5.64	7.06	9.25	9.53	10.13	10.60
SD	3.60	4.80	0.92	0.52	2.50	2.42	2.34	2.26
Admission glucose, dead(mmol/l)	9.89	13.50*	5.68	6.6**	9.96	9.67	10.85	11.64
SD	4.34	5.40	1.24	0.75	3.41	0.97	2.44	2.88
In-hospital stay, dead (h)	48.18*	59.29*	72.70	96.1*	70.41**	7.8*	37.66**	57.57*
SD	65.62	77.03	100.83	109.85	72.32**	5.52	48.05	54.30
in-hospital stay, survivors (h)	437.82	446.67	426.00	444.00	468.57	420.00	456.00	483.69
SD	133.28	91.35	146.07	85.09	146.89	100.08	148.65	176.32

p<0.001, *p<0.01, ** p<0.05, *p>0.05

Tab.1 shows that mean age in death patients is higher than in survivors, except IIIrd group, more evident differences are in group II, V and VI.

Fasting glucose was lower in survivors compared with dead 8.37 vs.9mmol/l (p<0.001) in DM, 4.84 vs. 5.77mmol/l (p<0.001) in normoglycemic, 7.28 vs. 8.31mmol/l (p<0.001) in gr.IV, 5.20 vs.5.90mmol/l (p<0.001) in gr.V, 6.47 vs.8.72mmol/l (p<0.01) in gr. VI and 7.45 vs.9.19mmol/l (p<0.01) in persistent hyperglycemia group. Only in IIIrd group fasting glucose is higher in survivors 7.01 vs. 6.57mmol/l (p<0.001). Admission glucose also, is lower in survivors compared with dead 12.20 vs. 13.50mmol/l (p<0.01) in DM, 5.64 vs.5.68mmol/l (p<0.001) in normoglycemic, 9.25 vs.9.96mmol/l (p<0.001) in gr.IV, 9.53 vs.9.67mmol/l (p<0.001) in gr.V, 10.13 vs.10.85mmol/l (p<0.001) in gr. VI and 10.60 vs.11.64mmol/l (p<0.001) in persistent hyperglycemia group, excepting IIIrd group - admission glucose is higher in survivors 7.06 vs.6.6mmol/l (p<0.05). A strong uphill correlation was observed between admission glucose and mortality (r-coefficient 0.53) and a moderate uphill (positive) linear relationship between mortality and fasting glucose mortality (r-coefficient 0.495). For both, fasting and admission glucose, correlation is stronger in non-diabetes patients compared with DM group.

According to hospital stay, patients from persistent hyperglycemia group had longer stay 483.69 hours (p<0.001), DM, FH and VIth groups had intermediate stay 444-468h (p<0.001) and lowest in normoglycemic and the IIIrd group 420-426h (p<0.001). Death occurred earlier in admission hyperglycemia group 7.8-37.66h (p<0.05) compared with 57-59h (p>0.05) in DM and persistent hyperglycemia groups or 70-96h in fasting hyperglycemia groups, however, this difference was

not statistically significant. (Fig.4) Despite this, there was no strong correlation between the time of death and the admission glucose levels (r=0.1) or fasting glucose (r=0.21).

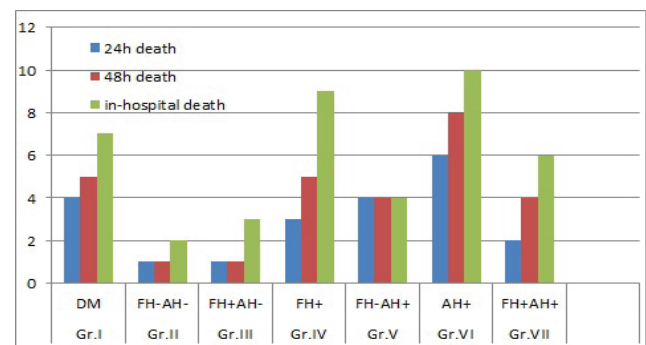


Fig.4 In-hospital death, time of death occurrence

There were no differences in the mean levels of plasma cholesterol, triglycerides or previous disorders among the groups. The MI therapy was similar in all groups (data not shown).

Discussion

This was a retrospective single-centre study in which we analyzed the impact of hyperglycemia on in-hospital outcomes in diabetic and non-diabetic patients with AMI.

In last decade, more and more studies suggest the implication of stress hyperglycemia in poor outcome after AMI. A part of them examined AH, others FH, but when you are looking for FH, you will notice that a part of them have concomitant AH and vice versa. In order to obtain more exact results I decided to split the study sample in more subgroups (ex. FH regardless to the AG level or only FH, without AH). The results

were different (somehow unexpected) in this apparently similar groups III-IV and V-VI, for example – AG in dead in the IVth group (FH+) is higher than AG in the Vth group (AH+FG-) 9.96 vs.9.67 (p<0.001). This phenomenon happens because of the high prevalence of PH.

Capes et al, [2] reported that the prevalence of stress hyperglycemia in patients without DM ranged from 5% to 71%. In our study the prevalence was 40%: 24% for FH, 26.4% AH and 15.2 %PH.

We found a higher prevalence of hyperglycemia in males, similar results were obtained in two studies [15,16], while several authors [1,7,9] reported a stronger correlation with female sex, other [13] found no correlation. Trend to statistical significance for higher prevalence of non-DM hyperglycemia in men could reflect more frequently recorded AMI in non-diabetic men. Mortality was higher in diabetic females and non-diabetic males.

Most studies [7,13,15,16] found positive correlation between age and hyperglycemia.

Our data are partially in agreement with them, patients

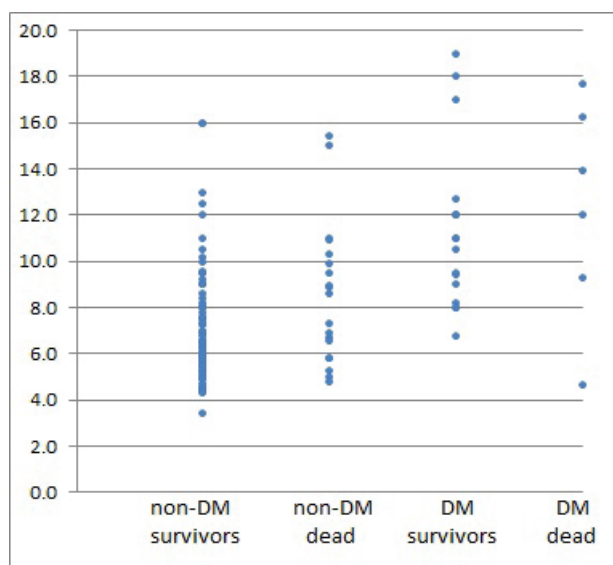


Fig.5. AH and mortality correlation in DMZ and non-DM patients

Non-diabetic patients with hyperglycemia had a significantly higher incidence of the composite endpoint (30% for AH and FH, 31.5 % for persistent hyperglycemia). Several underlying mechanisms have been proposed to explain the association between stress hyperglycemia and adverse prognosis in non-diabetic AMI patients. It has been suggested that non-diabetic patients with hyperglycemia may have longstanding undiagnosed and untreated DM and consequently run a higher risk of cardiovascular disease than normoglycemic patients [10]. However, non-diabetic AMI patients with hyperglycemia had the worst outcomes in the follow-up period, even when compared to diabetic (31.5% vs.28%) and were by 9 years younger at the time of death (55.17y.o. for PH vs. 64.14y.o. for DM). Should be noticed that the comparison wasn't with compensated DM, (all consecutive patients hospitalized) and DM patients had the highest glucose level for both AG (12.56mmol/l in DM vs. 10.35 in AH, 10.93 in PH) or FG (8.51mmol/l in DM vs. 7.59 in FH, 8.00 in PH) (p<0.001).

In all groups, except the IIIrd, dead patients had higher AG and FG level and were older compared with survivors.

with FH and DM were significant older than normoglycemic patients (60.27, 62.80 vs. 57.30 years), while AH and PH patients were younger (53.64, 54.05 vs. 57.30 years) (p<0.001). Mean age at the time of death was similar in AH, FH and normoglycemic patients (58.75±3.63, 58.67±3.79 vs.58.00±2.83), evident differences were observed in PH (55.17±2.56 vs. 58.00±2.83) and DM group (64.14±5.93 vs. 58.00±2.83) (p<0.001). In DM group mortality was higher in patients older than 60 years, while in patients with primary hyperglycemia death occurred predominantly in younger group.

We also found correlation between hyperglycemia and mortality, in concordance with literature data [2,23,15,16]. A strong uphill correlation was observed between admission glucose and mortality (r-coefficient 0.53) and a moderate uphill (positive) linear relationship between mortality and fasting glucose mortality (r-coefficient 0.495). For both, fasting and admission glucose, correlation is stronger in non-diabetes patients compared with DM group, but there was no strong correlation between the time of death and the admission glucose levels (r-0.1) or fasting glucose (r-0.21).

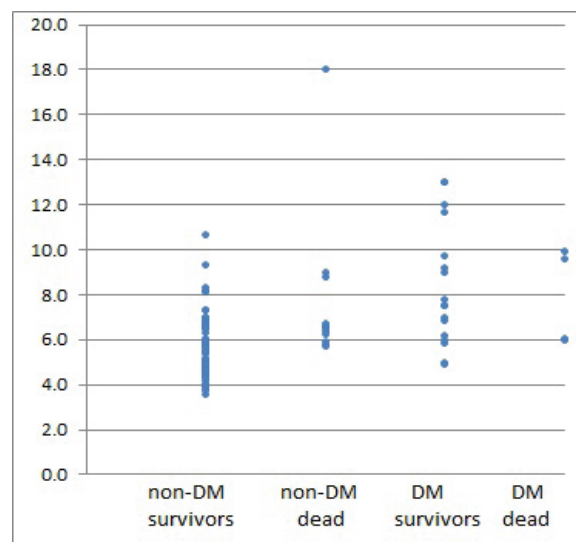


Fig.6. FH and mortality correlation in DM and non-DM patients

IIIrd group (FH+AH-) had lower AG and FG compared with survivors, it may be explained by high mortality rates in the first 48h (especially first 24h) and unstable patient died before FG test. An inclusion criteria for the study “to count only deaths occurred after 48h” should considerable change mortality proportion in most groups.

In line with the above findings, in this investigation we highlighted the adverse prognostic impact of stress hyperglycemia in non-diabetic AMI patients compared not only to normoglycemic patients, but particularly to those with DM. In the absence of diabetes, along with other well-established prognostic factors, admission, fasting and persistent hyperglycemia were independent predictors of the composite endpoint. These findings are in accordance with the observation that the relation glucose level/ in-hospital mortality differs between known diabetic and non-diabetic patients, between patients with admission and fasting hyperglycemia [7,9,15].

The overall mortality rate in the present study was 20.8%. The high incidence of clinical events reported in our study may partly be explained by the inclusion criteria. Unstable patients

with cardiogenic shock, previous cardio-/cerebrovascular events and persistent hyperglycemia, death occurred before 24/48h were not excluded from the study.

Hyperglycemia is the marker of worse in-hospital prognosis, but causality is questionable. Hyperglycemia can increase mortality by metabolic disturbances, but on the other hand, hyperglycemia is partially the consequence of hyperadrenergic condition, that directly aggravates the prognosis [9].

A little is known about the association between acute hyperglycemia and previously undiagnosed abnormal glucose tolerance. The study of Ishihara et al. [7,9] showed that, although abnormal glucose tolerance was common in non-diabetic patients with AMI, admission hyperglycemia did not represent abnormal glucose tolerance. Taking into account the considerably high prevalence of abnormal glucose tolerance among patients with AMI and no previous diagnosis of diabetes, OGTT could be routinely considered for the risk stratification. The European guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases recommended that screening for potential T2DM in people with cardiovascular disease is initiated with HbA1c and FPG and that an OGTT is added if HbA1c and FPG are inconclusive [5], but whether the OGTT should be performed early after a first cardiovascular event or later in a stable condition is not defined, and there are no cut-off glucose level recommendations or criteria for defining stress hyperglycemia.

The study of Skibchik et al. [9,14] revealed that measurement of glycosylated hemoglobin (HbA1c) level in patients with hyperglycemia during the acute period (first 1 to 3 days) of MI allows timely and adequate glucose-regulating therapy, lowering of diabetes hyper diagnostics, and thus, improvement of therapeutic tactics.

Study limitations

As this was a retrospective study, measurement of glycosylated hemoglobin levels and oral glucose tolerance test (OGTT) were not included in our protocol. The number of patients in each subgroup was rather small and a real difference between groups may have been detected if the sample size was larger. However, the inclusion of all consecutive unselected AMI patients strengthens our results.

Conclusion

We highlighted the adverse prognostic impact of stress hyperglycemia in non-diabetic AMI patients compared not only to normoglycemic patients, but particularly to those with DM, regardless to AMI severity or treatment.

Correlation between mortality and FG/AG is stronger in non-diabetes patients compared with DM group.

Mortality was significant higher in non-diabetic hyperglycemic patients.

Both, AG and FG, were higher in those who died.

The prevalence of non-DM hyperglycemia was higher in men.

Mortality was higher in diabetic females and non-diabetic males.

In DM group mortality was higher in older patients, while in patients with primary hyperglycemia death occurred predominantly in younger group.

DM and other known disorders of glucose metabolism are important risk factors for CVD, but AH/FH in non-DM are more predictive in AMI patient outcome.

References

1. Cao J, Hudson M, Jankowski M, et al. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96: 183-6
2. Capes S, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
3. Chrysohoou C, Pitsavos C, Aggelopoulos P, et al. Serum glucose level at hospital admission correlates with left ventricular systolic dysfunction in nondiabetic, acute coronary patients: the Hellenic Heart Failure Study. *Heart Vessels*. 2010; 25: 209-216.
4. ESC Expert Consensus Document. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–2567
5. ESC Guidelines. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2013) 34, 3035–3087
6. Gearhart M, Parbhoo S. Hyperglycemia in the critically ill patient. *AACN Clin Issues*. 2006; 17: 50-5.
7. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Usefulness of combined white blood cell count and plasma glucose for predicting in-hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 97:1558-63.
8. Khan A, Ambreen F, Qureshi I. Hyperglycemia and in-hospital outcomes after first myocardial infarction. *RMJ*. 2006; 31(2): 55-57
9. Koračević G., Petrović S., Miloje Tomašević M. Stress hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Facta universitatis*; 13, No 3, 2006, pp. 152 – 157
10. Lazaros G, Tsiachris D, Vlachopoulos C, et al. Distinct Association of Admission Hyperglycemia with One-Year Adverse Outcome in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54: 119-125
11. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care* 2003; 26: 3129-35.
12. McCowen K, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-24.
13. Nordin C, Amiruddin R, Rucker L, et al. Diabetes and stress hyperglycemia associated with myocardial infarctions at an urban municipal hospital: prevalence and effect on mortality. *Cardiol Rev* 2005; 13: 223-30.
14. Skibchik V, Solomenchuk T. Diagnostics of diabetes mellitus in the acute period of myocardial infarction. *Klin Med* 2005; 83: 27-9.
15. Suleiman M, Hammerman H, Boulous M, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005; 111: 754-60.
16. Wahab N, Cowden E, Pearce N, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1748-54.

Datele persoanei de contact:

Elena Bivol, secția Endocrinologie,
IMSP SCM "Sfânta Treime", str. Alecu Russo 11,
Chișinău, RM. Tel. 069152453,
email: bivol.e@gmail.com.

GLUCOZA MATINALĂ: FACTOR DE RISC ÎN INFARCTUL MIOCARDIC ACUT

Elena Bivol¹, Liviu Grib²

¹ IMSP SCM "Sfânta Treime", Chișinău, Republica Moldova

² USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

Abstract

Fasting glucose: risk factor in acute myocardial infarction

Purpose: The aim of this study was to assess the impact of fasting hyperglycemia on in-hospital outcome in patients with acute myocardial infarction (AMI). **Materials and Methods:** The study included 125 consecutive patients (≤ 70 yo) with AMI hospitalized at "Sfânta Treime" Municipal Hospital, in 2012. Patients with known diabetes mellitus were excluded. The study sample was divided into normoglycemic patients (NDN) and those with fasting hyperglycemia (NDH), without previous history of diabetes. **Results:** The results of the present investigation confirm that, even among non-diabetic patients, the prevalence of elevated fasting glucose levels upon admission for AMI is high ($n=30$; 24%), the prevalence was higher in men. Compared to normoglycemic, NDH patients were younger (56.33yo vs. 57.30). As expected, mortality were significant lower in NDN ($n=2$; 4% vs. $n=9$; 30%). In NDH group death occurred predominantly in younger group (8 patients ≤ 60 yo and 1 person > 60 yo). In both groups, glucose levels were higher in non-survivors. NDH had longer hospital stay (468.56h vs. 426.00h; $p < 0.001$). **Conclusions:** Fasting hyperglycemia is an independent, strong predictor marker of poor in-hospital outcome and mortality in nondiabetic AMI patients. **Keywords:** Acute myocardial infarction, fasting hyperglycemia, prognosis, mortality.

Abstract

Scopul: Scopul studiului a fost evaluarea impactului hiperglicemiei matinale asupra evoluției intraspitalicești a pacienților cu infarct miocardic acut (IMA). **Materiale si Metode:** Studiul a inclus 125 pacienți (≤ 70 ani) cu IMA internați consecutiv la Spitalul Municipal "Sfânta Treime", în 2012. Pacienții cu diabet zaharat cunoscut au fost excluși. Lotul de studiu a fost divizat în pacienți normoglicemici (NDN, glucoza matinală ≤ 6.1 mmol/l) și pacienți cu hiperglicemie matinală (NDH), fără anamnezic de diabet. **Rezultate:** Rezultatele investigației confirmă că, chiar și la pacienții nondiabetici, prevalența hiperglicemiei matinale în infarct miocardic acut este înaltă ($n=30$; 24%), prevalența este mai crescută la bărbați. Comparativ cu pacienții normoglicemici, pacienții hiperglicemici erau mai tineri (56.33ani vs. 57.30). După cum era de așteptat, mortalitatea la nondiabetici a fost semnificativ mai mică ($n=2$; 4% vs. $n=9$; 30%). În lotul cu hiperglicemie decesul a survenit preponderant la tineri (8 pacienți ≤ 60 ani și 1 persoană > 60 ani). În ambele grupuri, nivelul glicemic a fost mai mare la decedați. Durata spitalizării mai îndelungată la hiperlicemici (468.56h vs. 426.00h; $p < 0.001$). **Concluzii:** Hiperglicemia matinală este un factor predictiv robust, independent al prognosticului nefavorabil și mortalității intraspitalicești la pacienți nondiabetici cu infarct miocardic acut. **Cuvinte cheie:** Hiperglicemia matinală, prognostic, infarct miocardic acut, mortalitate.

Introducere

Progresele obținute în ultimii ani în tratamentul sindromului coronarian acut au diminuat semnificativ morbiditatea, complicațiile și mortalitatea la pacienții cu infarct miocardic acut (IMA). În pofida acestor progrese, diabetul zaharat (DZ) rămîne a fi un factor de risc important în dezvoltarea și evoluția afecțiunilor cardiovasculare. Framingham Heart Study a înregistrat dublarea riscului cardiovascular la bărbații cu DZ și triplarea la femei [5]. Studiile din ultimul deceniu au asociat hiperglicemia la internare cu un risc crescut al mortalității. Fenomenul este mai evident la pacienții cu IMA, accidente vasculare cerebrale (AVC) sau sepsis și pare a fi independent de diagnosticul anterior de DZ, mai mult, unele studii raportează mortalitate crescută la pacienții hiperglicemici fără istoric de DZ comparativ cu pacienții diabetici [9,10].

Hiperglicemia la internare, indiferent de prezența DZ, a fost îndelung studiată, în diferite situații clinice confirmînd influența negativă asupra prognosticului. O parte din investitori, însă, consideră că hiperglicemia după internare ar putea avea o valoare prognostică superioară [2,3,14].

Scopul acestui studiu a fost evaluarea prevalenței hiperglicemiei matinale și impactul asupra prognosticului pe termen scurt (mortalitate intraspitalicească) la pacienți non-diabetici cu IMA.

Materiale și metode

Studiul retrospectiv a inclus pacienții cu IMA, ≤ 70 ani, internați consecutiv în SCM "Sfânta Treime", în perioada 1 ianuarie-31 decembrie 2012.

Diagnosticul de IMA a fost stabilit în baza criteriilor "Definiției universale a infarctului miocardic" [4].

Normoglicemia a fost definită prin nivelul plasmatic al glicemiei matinale < 6.1 mmol/l (110 mg/dl) și nivelul plasmatic al glicemiei postprandiale (2h) < 7.8 mmol/l (140mg/dl) [5].

Pacienții cu DZ cunoscut sau non-diabetici cu hiperglicemie la internare, cei cu afecțiuni maligne, inflamatorii sau boli de sistem au fost excluși din studiu. Nu au fost excluși subiecții cu infarct miocardic sau cu accident vascular cerebral în antecedente.

Ulterior, lotul de studiu (80 pacienți) a fost stratificat în 2 grupuri:

NDN – pacienți normoglicemici, fără istoric de DZ

NDH - pacienți fără istoric de DZ, cu hiperglicemie matinală. Nivelul plasmatic al glucozei matinale ≥ 6.1 mmol/l.

ECG, glicemia și enzimelor cardiace au fost testate la internare, ulterior, glicemia a fost testată la ficie 2-4h, enzimele cardiace și ECG - ficie 12h.

Am examinat corelația dintre nivelul glucozei plasmatice și evoluția intraspitalicească la pacienții cu IMA în diferite grupuri de vîrstă.

Datele au fost prelucrate în MS Excel Spreadsheet (2010). S-a utilizat testul "t"-pentru compararea valorilor medii, coeficientul de corelație (r) a fost determinat pentru ficie variabilă. Semnificația statistică a fost reprezentată de valori $p < 0.05$.

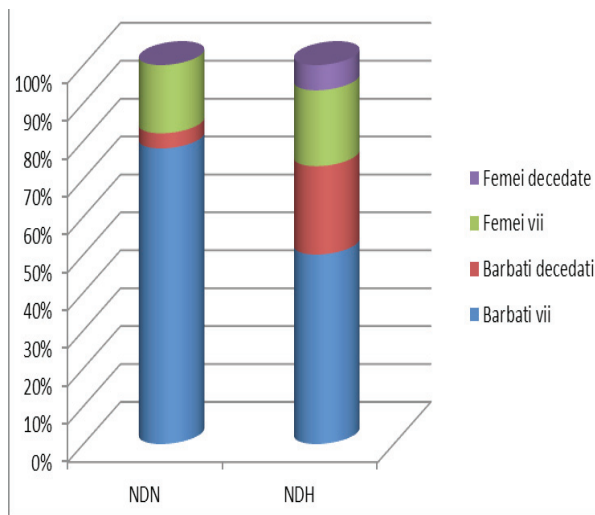


Fig.1 Mortalitatea, distribuția pe sex.

Nivelul glicemiei matinale a fost mai scăzut la supraviețuitori comparativ cu decedați 4.84 vs. 5.77mmol/l ($p < 0.001$) la pacienții normoglicemici și 7.28 vs. 8.31mmol/l ($p < 0.001$) la

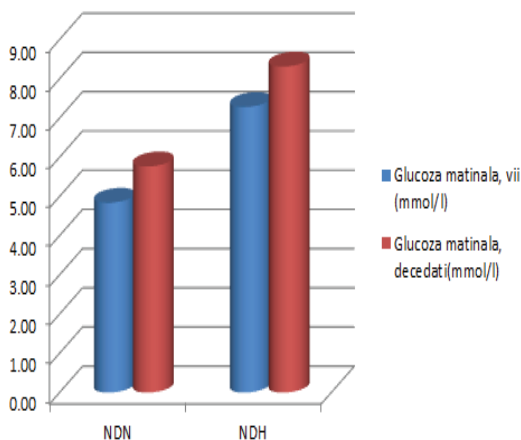


Fig.3 Nivelul glicemiei matinale la

Durata spitalizării la supraviețuitori a fost mai îndelungată la pacienții hiperglicemici 468.56h \pm 146.89h vs. 426.0 \pm 146.07h ($p < 0.001$). Durata spitalizării pînă la deces 70.41h la NDH vs. la 72.7h la NDN(fig.5). Se observă o incidență crescută a decesului

Rezultate

Din 125 pacienți, în lotul inițial, 50(40%) au avut glicemia în limitele normei, 25(20%) – pacienți cu DZ cunoscut, 50(40%) – pacienți fără istoric de DZ, cu hiperglicemie primară (matinală sau la internare). Hiperglicemia matinală a fost înregistrată primar la 30 (24%) pacienți.

Vîrsta medie pentru pacienții NDN a fost 57.3 \pm 7.7ani comparativ cu 56.33 \pm 8.87 ($p < 0.001$) pentru NDH, vîrsta medie la deces 58.0 \pm 2.83ani vs.56.33 \pm 3.28 ($p < 0.001$). Prevalența pe sexe: în ambele grupe au predominat barbații 82% la NDN și 73.3% în grupul cu hiperglicemie, de asemenea, mortalitatea a fost mai înalta la barbați 100% la NDN și 77.8% la NDH (fig.1). La pacienții normoglicemici au fost înregistrate 2(4%) decese intraspitalicești, unul în vîrstă de pînă la 60ani, altul după 60 ani, pe cînd în lotul cu hiperglicemie matinală s-au înregistrat 9(30%) decesuri, 8cazuri cu vîrstă de pînă la 60 ani, 1caz – după 60 ani(fig.2).

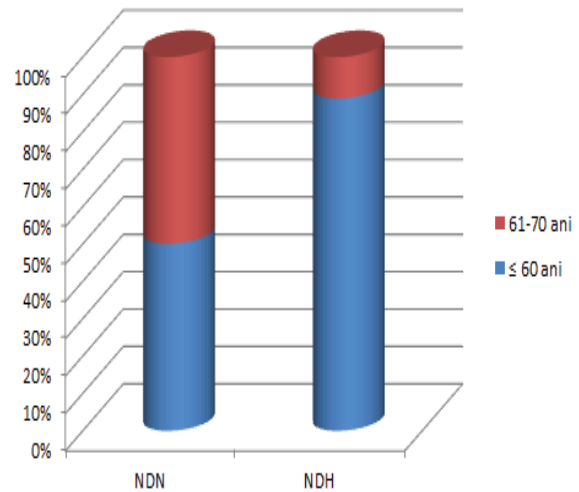


Fig.2 Mortalitatea, distribuția pe vîrstă.

pacienții cu hiperglicemie de stress(fig.3). Corelarea dintre glicemia matinală/mortalitate fiind lineară (coeficientul r=0.495) (fig. 4).

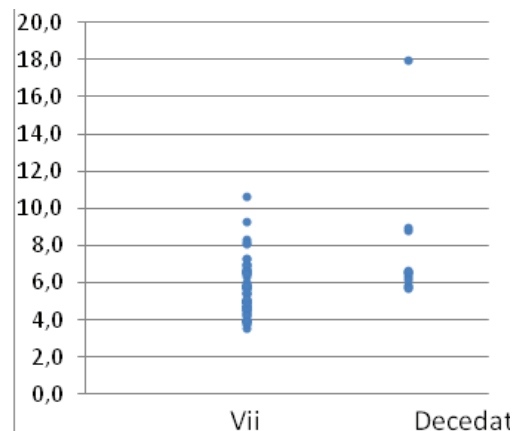


Fig.4 Corelarea glicemiei vii/decedați matinale/mortalitate

în primele 48h la pacienții cu hiperglicemie matinală (fig.6), deși corelarea glicemiei matinale și a timpului de deces nu a fost una strînsă (coeficientul r=0.21).

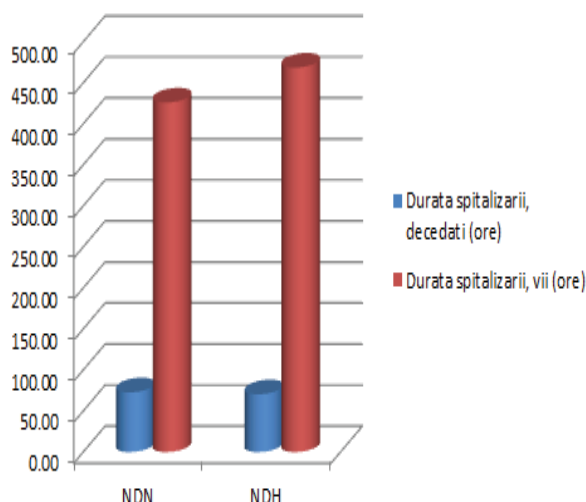


Fig.5 Durata spitalizării la supraviețuitori vs. decedați

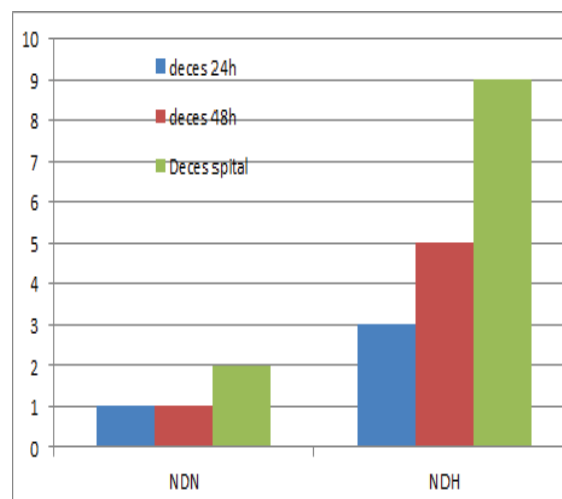


Fig.6 Stratificarea conform timpului de deces

Discuții

În acest studiu retrospectiv, unicentric, am analizat impactul hiperglicemiei matinale asupra mortalității intraspitalicesti la pacienți cu IMA fără istoric de DZ.

În ultimul deceniu, tot mai multi cercetatori au remarcat influența negativă a hiperglicemiei asupra evoluției infarctului miocardic.

Capes [2] raporta că prevalența hiperglicemiei de stress la pacienți non-diabetici variază de la 5% la 71%. În studiul nostru prevalența hiperglicemiei matinale este 37.5%. Majoritatea studiilor [8,12,14] descriu o corelare pozitivă între prezența hiperglicemiei de stress și vîrstă, datele noastre sunt similare, pacienții cu hiperglicemie au fost mai tineri decît cei normoglicemici (56.33 vs. 57.30 ani).

Letalitatea a fost semnificativ mai înaltă la pacienții non-diabetici hiperglicemici (30% vs. 4% la NDN), afectînd predominant persoane tinere, apte de muncă (un singur decedat cu vîrsta >60ani). Vîrsta medie la deces: 56.33±3.28 ani la hiperglicemici vs.58.00±2.83 la NDN, (p<0.001).

De asemeni, în concordanță cu datele din literatură [2,12,14], s-a observat o corelare lineară pozitivă între hiperglicemie și mortalitate (coeficientul r - 0.495), însă nu s-a depistat o corelare strînsă între hiperglicemie și timpul survenirii decesului, din momentul internării (r-0.21).

În ambele grupuri la pacienții decedați s-au înregistrat valori glicemice mai înalte comparativ cu supraviețuitori: 8.31±3.78mmol/l vs. 7.27±1.09mmol/l la pacienții hiperglicemici și 5.77±0.05mmol/l vs. 4.84±0.6mmol/l la NDN. [8,10,14].

Incidența înaltă a deceselor în studiu poate fi parțial explicată prin criteriile de includere. Pacienții instabili, cu șoc car-

diogen, cu accidente cardio-/cerebrovasculare în antecedente, deces survenit pînă la 24/48h din momentul spitalizării nu au fost excluși.

Hiperglicemia de stress este un marker de prognostic nefavorabil pentru pacienții spitalizați cu IMA, însă cauzalitatea este discutabilă. Hiperglicemia poate favoriza mortalitatea prin dereglările metabolice induse, pe de alta parte, hiperglicemia este în parte consecința stării hiperanergice, care agravează în mod direct prognosticul [9].

Deoarece studiul a fost retrospectiv, testarea HbA1C și TOTG nu au fost incluse în protocol. Ghidul European pentru diabet, prediabet și boli cardiovasculare(2013) [4] recomandă pentru pacienți cardiovasculari, inițierea screening-ului pentru diabet potențial cu HbA1c și glucoza matinală, și testarea ulterioară a TOTG în situațiile inconcluzive. Nu se discută, însă, despre accidentele cardiovasculare acute, nu este definit cînd se testează toleranța la glucoză, care sunt criteriile sau valorile glicemice recomandate pentru stabilirea diagnosticului de "Hiperglicemie de stress".

Concluzii

Prevalența hiperglicemiei matinale este mai înaltă la barbații non-DZ.

Nivelul glicemiei matinale a fost mai înalt la decedați comparativ cu supraviețuitori. La pacienții hiperglicemici s-a observat o mortalitate mai înaltă comparativ cu cei normoglicemici, afectînd mai frecvent persoane tinere.

Glicemia matinală reprezintă un indicator important, independent de prognostic nefavorabil la pacienți non-diabetici cu IMA.

Referințe

- Bouraoui H, Trimeche B, Ernez-Hajri S. et al. Impact of diabetes on mortality after myocardial infarction. *Ann Cardiol Angiol* 2005; 54: 55-9.
- Capes S, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
- Doronaranson A. et al. Fasting Glucose in Acute Myocardial Infarction, *Diabetes Care*, 2007(30), 960-966
- ESC Expert Consensus Document. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551-2567
- ESC Guidelines. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* (2013)34, 3035-3087
- Goyal A., Mahaffey K. W., Garg J. et al., Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study, *European Heart Journal*, 2006(27-11). 1289-1297
- Hiesmayr M. Hyperglycemia and outcome after myocardial infarction and cardiac surgery: So what? *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 10: 220-3.

8. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al. Usefulness of combined white blood cell count and plasma glucose for predicting in-hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 97:1558-63.
9. Koraćević G., Petrović S., Miloje Tomašević M. Stress hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Facta universitatis*; 13, No 3, 2006, pp. 152 – 157
10. Lazaros G, Tsiachris D, Vlachopoulos C, et al. Distinct Association of Admission Hyperglycemia with One-Year Adverse Outcome in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54: 119-125
11. Marfella R, Šiniscalchi M, Esposito K, et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care* 2003; 26: 3129-35.
12. Nordin C, Amiruddin R, Rucker L, et al. Diabetes and stress hyperglycemia associated with myocardial infarctions at an urban municipal hospital: prevalence and effect on mortality. *Cardiol Rev* 2005; 13: 223-30.
13. Skibchik V, Solomenchuk T. Diagnostics of diabetes mellitus in the acute period of myocardial infarction. *Klin Med* 2005; 83: 27-9.
14. Suleiman M, Hammerman H, Boullos M, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* 2005; 111: 754-60.
15. Svensson A. M., McGuire D. K., Abrahamsson P., Dellborg M., Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *European Heart Journal*, 2005 (26-13). 1255–1261

Datele persoanei de contact:

Elena Bivol, secția Endocrinologie,
IMSP SCM "Sfânta Treime", str. Alecu Russo 11,
Chișinău, RM.
Tel. 069152453, email: bivol.e@gmail.com.

ASPECTE ALE ADAPTĂRII ȘI MECANISMELOR DE APARARE LA PERSOANELE CU DIABET ZAHARAT TIP 2

Calancea Veronica¹

1 - IMSP Spitalul Clinic Republican,

Rezumat

Pentru persoana internată - viața de spital apare în multe privințe total diferită de cea cotidiană, fiind guvernată de o serie de legi. La nivelul personalității bolnavul suferă o regresie accentuată în plan afectiv și comportamental mergând până la infantilizare.

Totodată putem afirma faptul că manifestarea unei boli depinde de psihologia bolnavului, de personalitatea, caracterul sau temperamentul său. Modul cum se manifestă o boală, modul în care această maladie este percepută și trăită este condiționat de viața afectivă, emoțională și psihică a bolnavului.

Cuvinte cheie: adaptare, coping, diabet zaharat, mecanism de apărare, pacient.

Summary**The aspects of adaptation and the mechanism of defense at the persons with diabetes type 2**

For the hospitalized person - the hospital life appears in many ways totally different from the daily one, being controlled by a series of laws. At the level of the personality the patient suffers an emphasized regression of his affectiveness and behavior, going till infantilization. Concomitant we also can state that the manifestation of the disease depends on the patient's psychology, his personality, his character or his temperament. The way the illness manifests itself, is perceived, and is lived, are all conditioned by the affective, the emotional and the mental life of the patient.

Key terms: adaptation, coping, diabetes, mechanism of defense, patient.

*Motto: " Toate cazurile sunt unice și foarte asemănătoare între ele,,
T.S.Eliot [9, p. 14].*

Actualitatea cercetării.

Hipocrate spunea: "medicul tratează bolnavi, nu boli". El este singurul care îl poate ajuta într-adevăr pe cel în suferință, el știe să responsabilizeze pacientul în ceea ce privește comportamentul pentru sănătate, să împartă cu acesta victoria atunci când suferința este îndepărtată [1, p. 75].

Factorul psihic poate fi privit într-o dublă perspectivă: ca agent etiologic în majoritatea bolilor somatic plurifactoriale, cât și agent "furnizor de sănătate" - exclusiv ca în cazul psihoterapiei sau adjuvant la terapia medicamentoasă ori de altă factură [6, p. 12].

Impactul bolii somatice asupra psihicului bolnavului generează discomfort, afectează indicii de calitate a vieții și a inserției socio-profesionale, duce la așteptare anxioasă a recidivelor bolii. A devenit o realitate faptul că psihicul influențează somaticul (psihosomatic) și somaticul influențează psihicul (somatopsihic). Boala nu este doar o perturbare de ordin biologic sau fizic fundamentată întotdeauna pe realități obiective sau rezultatul intervenției unor cauze materiale externe sau al unor perturbări interne fizico-chimice. Ea poate fi cauzată sau întreținută și de mijloacele subiective ale pacientului care uneori pot fi chiar departe de realitate [4, p.89]. Fiecare își personalizează boala și îi conferă un aspect particular: un bolnav poate fi agitat și neliniștit creindu-și tot felul de scenarii negative privind evoluția bolii, în timp ce altul poate fi calm și liniștit [15, p.112].

Funcționând ca un subsistem social, cultural sau istoric, individul uman trebuie să se încadreze în dezvoltarea sa, în coordonatele sistemului respectiv, pentru ca această evoluție să fie considerată normală. Adaptarea e un reper important în evaluarea comportamentului uman [10, p. 73].

Material și metode

Bază experimentală: 34 pacienți din secția endocrinologie a Spitalului Clinic Republican. Metodele practice: 1. Chestionarul de identificare a tulburărilor de adaptare (CITA); 2. Chestionar de identificarea a mecanismelor de apărare (Plutchik – Kellerman – Konthe); SPSS-09.

Rezultate

Rezultatele mediilor pentru fiecare dintre scalele testului de determinare a mecanismelor de apărare în ordine crescătoare evidențiază: substituția $M=2,70$; deplasarea $M=3,94$; hipercompensarea $M=5,50$; compensarea $M=6,08$; negarea $M=6,82$; regresia $M=7,38$; proiecția $M=7,94$; raționalizarea $M=9,38$.

Rezultatele medii la nivele de adaptare conform chestionarului C.I.T.A.: Scala A (intuiție/ fantezie/viitor) $M=4,20$; Scala C (activitate/rațiune) $M=7,14$; Scala D (relații/tradiții) $M=9,29$; Scala B (corp/simțuri) $M=12,38$; Scala CP (capacităților primare) $M=13,14$; Scala CS (capacitățile secundare) $M=15,26$.

Corelația factorilor testelor CITA și Kellerman pentru $p < 0,05$: când este mai evidentă intuiția crește și nivelul simțurilor corporale $r=0,374$; și capacitățile primare $r=0,539$; când simțurile corporale sunt mai pronunțate relațiile tradiționale devin la fel $r=0,604$; și capacitățile primare capătă aceeași nuanță $r=0,891$; când relațiile tradiționale iau amploare capacitățile primare urmează exemplul $r=0,680$; când capacitățile primare au nivel înalt substituția devine mai evidentă $r = 0,379$; când substituția este mai frecventă negarea apare și ea mai des $r = 0,366$; când capacitățile secundare vin în prim plan proiecției îi revine un loc alăturat $r = 0,529$; când proiecția devine mai manifestată este urmată de raționalizare $r = 0,466$; și hipercompensația este la fel urmată de raționalizare $r = 0,340$.

Discuții

Campbell J. arată că "diversele căi pe care individul le urmează, cu echilibrul și dificultățile sale interioare, cu experiența din trecut și cu cea din prezent pentru a se adapta în viața pe care este chemat să o trăiască" reprezintă domeniul de studiu al psihiatricii [3, p. 204].

Meyer A. va defini boala mintală ca o adaptare greșită, insuficientă sau inadecvată. Psihanaliza va susține acest punct de vedere, considerând inadecvate acele mecanisme de adaptare

care generează boala psihică. Regresia ar fi una dintre aceste inadecvări adaptative, subiectul renunțând adaptarea la nivelul de solicitare cerut, pentru a coborî către unul mult mai redus. Prezentă la orice formă de psihism, adaptarea este implicată în toate tipurile de reacții întâlnite la om. Conform lui J.Piaget, legile fundamentale după care funcționează psihicul uman sunt asimilarea și acomodarea, ambele au evidente implicații adaptative. Pentru Piaget J. adaptarea este "un echilibru al schimbărilor dintre subiect și obiecte".

Adaptarea este un pattern comportamental pozitiv, care poate fi folosit la reducerea stresorilor și stresului asociat unei boli. Importanța adaptării eficiente și ingenioase la stres prin mecanisme de adaptare mature, ca o cheie a supraviețuirii, este recunoscută de George Vaillant, care scrie: "Nu stresul este cel care ne ucide, dar adaptarea eficientă la stres ne permite să trăim" [7, p. 176].

Conceptul de adaptare a făcut posibil pentru cercetători și practicieni să vorbească de capacități mai mult decât de incapacități și despre sănătate mai mult decât despre starea de boală. Adaptarea este promovarea creșterii și dezvoltării umane prin utilizarea activă a resurselor bio-psiho-sociale care participă la controlul, stăpânirea și prevenirea stresului generat de condiții externe/ interne [12, p. 19].

Termenul de apărare, a desemnat o serie de explicații psihologice pentru a arăta modul în care conflictul psihic este factor etiologic determinant. Ș.Ionescu și colaboratorii săi au elaborat o definiție complexă a mecanismelor de apărare ca: "procese psihice inconștiente urmînd reducerea sau anularea efectelor dezagreabile ale pericolelor reale sau imaginare, remaniind realitățile interne și/sau externe ale căror manifestări-comportamentale, idei sau efecte – pot fi inconștiente sau conștiente" [9, p. 289].

Potrivit Annei Freud, în cazul apărărilor care au ca țintă pulsuniile pot fi reținute: teama supraeului, teama reală, teama ca intensitatea pulsuniilor să nu devină excesivă și mai adaugă un al patrulea, întâlnit la adult și decurgînd din faptul că eul adult are nevoie de o anumită armonie între tendințe opuse, tendințe între care apar conflicte. Motivele apărărilor desfășurate împotriva afectelor provin, în opinia Annei Freud, din conflictele dintre eu și pulsuniile.

Concluzii

Rezultatele primite în urma calculelor au confirmat că raționalizarea ca mecanism de apărare este mai manifestată la bolile diabet zaharat tip II în raport cu alte mecanisme de apărare, modalitatea de adaptare în contextual social "capacitățile secundare" este mai des întâlnită la persoanele cu diabet zaharat tip II decât modalitatea de adaptare "intuiție/fantezie/viitor". În urma corelației rezultatelor s-a evidențiat că adaptarea la pacienții cu îmbolnăviri psihosomatice este dependentă de mecanismele de apărare incluse.

Dacă psihicul poate să îmbolnăvească, reiese că poate și să vindece? Acolo, undeva, în adâncul ființei proprii, sunt ascunse resursele necesare însănătoșirii. Tristetea, furia, vinovăția, groaza sunt emoții firești. Dar trăirea lor excesivă otrăvește corpul. Însă, odată cu preluarea controlului emoțiilor, această armonie se va oglindi subtil și în corp. Abordarea psihologică pozitivă a tratamentului poate accelera foarte mult însănătoșirea și/sau reabilitarea persoanei în dificultate, reechilibrarea fizică și psihică.

Cum spune Boehm W.: "Normalitatea (sănătatea mintală) este condiția de funcționalitate socială, impusă și acceptată de societate în scopul realizării personale" [17, p. 43].

Bibliografie

1. BART, C. Aforismele lui Hipocrate. Iași: Timpul, 2004. 279 p.
2. BOTEZ, M-I. Neuropsihologie clinică și neurologia comportamentului. București: Medicală, 1996. 253 p.
3. COSMAN, D. Psihologia medicală. Iași: Polirom, 2010. 463 p.
4. CUCU, I. Psihologie medicală. București: Litera, 1980. 320 p.
5. COLLIER, J.; LONGMORE, J.; HODGETTS, T. Manual de medicină clinică – specialități. București: Medicală, 1997. 213 p.
6. DAVID, D. Psihologie clinică și psihoterapie. Fundamente. Iași: Polirom, 2006. 412 p.
7. DEREVENCO, P.; ANGHEL, L.; BĂBAN, A. Stresul în sănătate și boală: de la teorie la practică. Cluj-Napoca: Dacia, 1992. 320 p.
8. ENĂTESCU, V. Dialogul medic-bolnav. Cluj: Dacia, 1981. 198 p.
9. IAMANDESCU, B. Manual de psihologie medicală. București: Infomedica, 1995. 430 p.
10. IAMANDESCU, B. Psihologie medicală. București: Infomedica, 1997. 475 p.
11. IAMANDESCU, B.; LUBAN-PLOZZA, B. Dimensiunea psihologică a practicii medicale. București: Infomedica, 2002. 310 p.
12. MITROFAN, I. Familia bolnavului psihic - Patologie individuală sau interpersonală. Iași: Revista de psihologie, 1991. 103 p.
13. NACU, A. Îndrumare metodică la seminare aplicative la psihologia medicală. Chișinău: Poligraf, 2006. 250 p.
14. POPA-VELEA, O.; DIACONESCU, L. Psihologie medicală. Baze teoretice și aplicații practice pentru medici și psihologi. București: Editura Universitară "Carol Davila", 2006. 420 p.
15. POPESCU-NEVEANU, P. Dicționar de psihologie. București: Albatros, 1978. 490 p.
16. RĂȘCANU, R. Psihologie medicală și asistență socială. București: Editura Știință și Tehnică, 1997. 320 p.
17. SILLAMY, N. Dicționar de psihologie. București: Univers Enciclopedie, 1996. 347 p.
18. ȘERBAN, I.; JAQUET, M-M.; LHOÏTE, C. Mecanismele de apărare: teorii și aspecte clinice. Iași: Polirom, 2007. 350 p.

Calancea Veronica,

drd. Psihologie, psiholog IMSP SCR,
lector superior Institutul Științe Penale și Criminologie Aplicată
Tel.contact: +373 79559787
v.calancea@yandex.ru

PERIOADA POSTOPERATORIE A PACIENȚILOR CU GUȘI NODULARE TOXICE

Gheorghe Caradja¹

1 - Catedra Endocrinologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Rezumat

Studiul cuprinde 208 pacienți cu guși nodulare toxice investigați înainte de intervenție chirurgicală la tiroidă și pe parcursul următorilor 7 ani postoperatori. S-a constatat că, administrarea preparatelor de iod în doze de peste 200 mkg/zi timp de peste 4 luni, deseori (în 65,9%) transformă nodulii tiroidieni normocaptanți, în noduli hormonal hiperactivi "fierbinți" stimulând creșterea lor. La administrarea Levotiroxinei câte 25 – 50 mkg după înlăturarea fiecărei jumătăți de lob tiroidian se compensează hipotiroidia postoperatorie și se preîntâmpină reaparitia sau creșterea nodulilor tiroidieni. Adenoamele tiroidiene palpabile, "satelite" celor tireotoxice, fiind neînlăturate în timpul extirpării nodulilor fierbinți, deseori servesc focare de renodularizare postoperatorie a tiroidei.

Cuvinte cheie: noduli tiroidieni, hipotiroidie postoperatorie, renodularizare.

Summary

Postoperative period of patients with toxic nodular goiter

The study covers 208 patients with toxic nodular goiter investigations, before the surgical intervention on thyroid gland, and after the next 7 years, it was found that the administration of iodine treatment in doses more than 200 mkg per day for a period of 4 months and more, in 65%. In a lot of cases this treatment transformed normal catching thyroid nodules, "hot" stimulating their growth. After the administration of Levothyroxini about 25 – 50 mkg per day, after the cutting half of each lobule of the thyroid gland, it helped by reestablishing the postchirurgical hypothyroidia and preventing the reappearance and growth of thyroid nodules. Palpable thyroid adenoma "satellites, of those thyreotoxic, by being uncut in the moment of extirpation of those hot, usually use as source of thyroid postsurgical renodulation.

Introducere

Pe parcursul ultimelor decenii se înregistrează o creștere considerabilă a frecvenței patologiilor tiroidiene, în special a

gușilor nodulare. Gușile uninodulare toxice (GUNT) și gușile multinodulare toxice (GMNT) sunt înregistrate pe parcursul vieții la respectiv 0,5 – 1% și 2 – 3% populație generală.

În zonele endemice de carență iodată cazurile de GUNT și GMNT se întâlnesc de 2 – 4 ori mai des, constituind respectiv până la 5 – 11% și 23 – 58% dintre pacienții cu tireotoxicoze. Raportul dintre femei/bărbați este de 6-8/1.

Până în prezent, în literatura de specialitate se discută necesitatea tratamentului chirurgical al gușilor nodulare toxice. Astfel, în monografia, „Tratamentul chirurgical al patologiilor tiroidiene” (Брейдо И. С. – СПб 1998) apelând și la articolul lui M. Perlmutter și S. Slaler „Cum de tratat gușile nodulare?”, în care ei se abțin de tratamentul chirurgical al pacienților cu guși nodulare toxice. Alți autori (Г. С. Зефирова), recomandă tratament chirurgical al nodulilor tireotoxici doar cu dimensiuni mari, cele mai mici de 3 cm fiind recomandate pentru tratament cu iod radioactiv. Principalele neajunsuri ale radioiodoterapiei sunt problema creării clinicilor cu condiții speciale pentru radioiodoterapie, micșorarea neînsemnată, cu circa 5mm, a nodulului fierbine după tratamentul cu iod radioactiv, acesta trecând în „nod rece”, cu risc mai mare de malignizare. De reținut, că și nodulii fierbinți, rareori dar pot fi inițial maligni, „stărnindu-i” astfel cu radioiodoterapia. Majoritatea endocrinologilor, inclusiv și noi, considerăm perspectiva tratamentului eficient al nodulilor tiroidieni hormonal hiperactivi, „fierbinți” mai mari de 2,5 cm este realizată doar chirurgical.

După înlăturarea chirurgicală a nodulilor tiroidieni fierbinți eutiroidia a fost înregistrată în literatura de specialitate în 61 – 95% cazuri, hipotiroidia în 4 – 32%, recidivarea gușilor nodulare în 3 – 19% cazuri.

Ținând cont de rezultatele contradictorii a tratamentului chirurgical al GUNT și GMNT din literatura de specialitate, dar și faptul „pierderii” frecvente a pacienților operați la tiroidă, din vizorul medicilor specialiști endocrinologi, chirurghi, am decis de a efectua prezentul studiu.

Scopul lucrării

Evaluarea stării sănătății pacienților cu GUNT și GMNT înainte și după aplicarea tratamentului chirurgical cu evidențierea posibilităților de optimizare a rezultatelor tratamentului.

Material și metode

Lotul de studiu a inclus 208 pacienți cu guși nodulare toxice, dintre care 152 pacienți cu GUNT și 56 pacienți cu GPNT, care au primit tratament chirurgical în anii 2002 – 2008 în clinica de chirurgie a Spitalului Clinic Republican după care au fost invitați și examinați clinic și paraclinic în Clinica de Endocrinologie a Spitalului Clinic Republican. Au fost înlăturați nodulii tiroidieni cu dimensiuni de peste 2 cm prin rezecția nodulilor sau hemilobectomie, sau lobectomie, sau lob- și istmectomie, saurezecție subtotală sau totală a tiroidei în funcție de aria de răspândire a nodulilor tiroidieni.

S-a ținut cont și de anamneză și de rezultatele investigațiilor din perioada preoperatorie. Au fost analizate rezultatele din cartelele de ambulator și din foile de observație.

Pacienții din lotul de studiu aveau vârsta între 39 – 67 ani, care au fost investigați după tratamentul chirurgical în prima lună, în lunile 2 – 3, în lunile 4 – 6, în lunile 7 – 12, în anii 2, 3, 4, 5, 6, 7 postoperatori.

Pacienții au fost investigați ecografic, prin scintigrafia tiroidei cu Tehnețiu. Dozările hormonilor serici triiodotironină, tiroxină totală (T3, T4), hormonului tireostimulant (TSH), a anticorpilor la tiroperoxidază (AcTPO) au fost făcute utilizând metoda radioimunologică.

Rezultate și discuții

Analizând rezultatele investigațiilor făcute s-a observat, că din lotul total de 208 pacienți investigați, a fost confirmată prezența nodulilor tiroidieni hiperactivi în perioada preoperatorie, în 172 cazuri (82,7%), în restul 36 cazuri (17,3%), pacienții aveau nodul sau noduli tiroidieni mari de peste 2 cm, dar fără tireotoxicoză clinică, fără scăderea TSH seric, fără valori serice la limita superioară permisă sau mai mare de T4 dar în special de T3 și fără de efectuarea examenului scintigrafic al tiroidei după cum recomandă specialiștii endocrinologi în publicațiile de specialitate [2,6]. Probabil, acești pacienți sufereau de guși nodulare, netoxice, care aveau nevoie de tratament chirurgical.

În 7 cazuri (3,4%) dintre 208 investigate de guși nodulare a fost confirmat cancerul tiroidian, inclusiv 5 cazuri de GUNT și 2 cazuri de GMNT. Aceste date corespund cu cele din literatura de specialitate [1, 8, 10, 11] privind răspândirea cancerului tiroidian la 2 – 6% de pacienți cu guși nodulare toxice, în special uninodulare.

Aceste rezultate impun examinarea clinică și paraclinică mai atentă a pacienților în faza inițială, preoperatorie a bolii cu precizarea diagnosticului.

Dintre cei 208 pacienți din lotul studiat 137 (65,9%) au administrat în perioada preoperatorie Kalium Iodid în doze de peste 200 mg/zi, timp de peste 4 luni, care posibil a stimulat creșterea și activarea nodulilor tiroidieni preexistenți. Acest fapt a fost întâlnit și menționat și de alți autori, confirmând necesitatea administrării tratamentului cu preparate de iod în cazurile patologiilor tiroidiene cu gușă dar nu cu noduli [4, 9, 12].

În primele 3 luni de la aplicarea tratamentului chirurgical a fost înregistrată eutiroidia fără administrarea tratamentului de substituție cu hormoni tiroidieni în 41 cazuri (56,2%) dintre cele 73 cazuri de înlăturare doar a nodulului sau a țesutului tiroidian cu volum de până la jumătate de lob.

Dintre cei 59 pacienți care au suportat lobectomie, eutiroidia fără de administrarea hormonosubstituției tiroidiene a fost marcată doar în 4 cazuri (6,8%). În restul cazurilor studiate, la care sa aplicat intervenții chirurgicale mai masive, a fost înregistrată doar hipotiroidia. Aceste rezultate demonstrează menținerea eutiroidiei și în perioada postoperatorie, doar la extirparea unui țesut tiroidian, mai mic de o jumătate de lob, în restul cazurilor instalându-se hipotiroidia, menționată și de alți autori [3, 5, 7].

Hipotiroidia postoperatorie a fost înregistrată în:

32 cazuri (43,2%) de înlăturare a nodulului i tireotoxic sau a hemilobectomiei; în 55 cazuri (93,2%) de lobectomie;

În toate cazurile de tiroidectomie mai masivă.

S-a obținut compensarea hipotiroidiilor postchirurgicale cu instalarea eutiroidiei pe fondal de substituție cu Levotiroxină menținând TSH – ul seric la limita inferioară permisă, frânând astfel și creșterea nodulilor utilizând următoarele doze:

După hemilobectomie din 32 cazuri de hipotiroidie în 25 (78,1%) a fost nevoie de administrare a 25 mg/zi de Levotiroxină, în restul 7 cazuri (21,9%) – de 50 mg/zi;

După lobectomia urmată de hipotiroidie în 55 cazuri dozele nictemerale eficiente de Levotiroxină au fost de 50 mg în 34 cazuri (61,8%); 75 mg în 18 cazuri (32,7%); și 100 mg în 3 cazuri (5,5%);

Din 38 cazuri de hipotiroidie înregistrată după lob- și istmectomie a fost nevoie de 75 mg/zi de Levotiroxină în 22 cazuri (57,9%); 100 mg/zi în 13 cazuri (34,2%); 125 mg/zi în 3 cazuri (7,9%);

Hipotiroidia înregistrată în 35 cazuri de tiroidectomie subtotală necesarul de Levotiroxină a constituit 100 mcg/zi de Levotiroxină în 18 cazuri (51,4%); 125 mcg/zi în 15 cazuri (42,9%); 150 mcg/zi în 2 cazuri (5,7%);

După tiroidectomia totală aplicată în 3 cazuri sa instalat hipotiroidia compensată respectiv cu 150, 175 și 200 mcg/zi de Levotiroxină la fiecare caz. Ținând cont de aceste rezultate v-am simplifica cu mult administrarea hormonosubstituției la pacienții cu hipotiroidie postoperatorie.

Renodularizarea tiroidei după aplicarea tratamentului chirurgical sa înregistrat în total, în 83 cazuri investigate (39,9%).

După adenom- sau hemilobectomia tiroidei din 73 cazuri a fost înregistrată renodularizarea tiroidei în 21 cazuri (28,8%).

După lobectomie tiroidiană efectuată la 59 pacienți – renodularizarea la 33 pacienți (55,9%).

După lob cu istmectomie, din 38 pacienți – renodularizare în 23 cazuri (60,5%).

După tiroidectomia subtotală efectuată la 35 pacienți, renodularizarea tiroidei a fost marcată doar în 6 cazuri (17,1%).

După aplicarea tiroidectomiei totale la 3 pacienți nu au mai reapărut noduli în proiecția tiroidei în nici un caz.

Rezultatele menționate atestă faptul suprasolicitării țesutului tiroidian restant postoperator, după înlăturarea unei părți a tiroidei, cu hipertrofia restului de tiroidă și sporirea riscului de renodularizare. În special, mai sensibile sau dovedit a fi sectoarele cu noduli tiroidieni adiacenți, sateliți ai nodulilor tiroidieni, fierbinți.

Astfel, dintre cele 83 cazuri de renodularizare 72 (86,8%) au crescut din nodulii mici – medii (de peste 3 – 4 mm) neînlăturați în timpul intervenției chirurgicale, ca rezultat al suprasolicitării lor. În doar restul 11 cazuri (13,2%) au reapărut noduli din țesutul tiroidian.

Este interesant faptul, că doar în 9 cazuri (10,8%) de renodularizare dintre cele 83, au reapărut noduli fierbinți, toate cazurile în anii 5, 6, 7 de la intervenția chirurgicală. În restul 74 cazuri (89,2%) noduli noi au apărut pe parcursul tuturor 7 ani de investigare postoperatorie.

Rezultatele menționate referitor renodularizării tiroidei confirmă ipoteza hipertrofiei țesutului tiroidian restant postoperator la suprasolicitarea acestuia, cu activarea nodulilor restanți, mai rar, apariția nodulilor noi. Ar fi rațional, ca în timpul intervenției chirurgicale de înlăturat toți nodulii tiroidieni palpabili, indiferent de caracteristicile acestora, minimalizând astfel riscul renodularizării tiroidei.

Concluzii

1. Este nevoie de investigarea mai atentă a pacienților cu guși nodulare toxice confirmând diagnosticul atât cu prezența nodulilor evident palpabili dar și cu tireotxicoza latentă cu tendințe de creștere a nivelurilor serice de T4 dar în special de T3, scăderea TSH – ului seric, prezența nodulilor „fierbinți” la scintigrafie.

2. Administrarea preparatelor de Iod în doze de peste 200 mcg/zi timp de peste 4 luni, deseori (în 65,9%) transformă nodulii tiroidieni normocaptanți în noduli hormonal hiperactivi, „fierbinți”.

3. Compensarea hipotiroidiei postoperatorie cu preîntâmpinarea reaparției sau creșterii nodulilor tiroidieni este eficientă la administrarea din primele zile postchirurgicale a 25 – 50 mcg de Levotiroxină pentru fiecare gumătate de lob tiroidian înlăturat.

4. Adenoamele tiroidiene palpabile, „satelite” celor tireotoxice, fiind neînlăturate în timpul extirpării adenoamelor tireotoxice, deseori servesc focare de renodularizare postoperatorie a tiroidei.

Bibliografie

1. Bonavita J. A., Mazo J. Paternrecognition of benign nodules at Ultrasound of the Thyroid. *America Journal of Radiology*. Juli 2009. p. 39 – 45.
2. Castro M. R., Caraballo P. I.. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy an benign solitary thyroid nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87. 4154 – 4159.
3. Franklin J. A. Thyroid function in patients treated for hipertiroidism, *Jame*, 2005. Vol. 294. p. 71 – 80.
4. Jeri R. Stephen F. Hypertiroidism: diagnosis and treatment. *Jurnal of the American Academy of Family*. 2005. V. 4. p. 29 – 34.
5. Polyzos S. A., Kita M. Thyroid nodules – diagnosis and management. *Hormones*. 2007. 6. p. 101 – 119.
6. Savin S. Concepții actuale privind diagnosticul și tratamentul bolii nodulare tiroidiene. *Autoreferatul tezei de doctorat*, 2009, Constanța.
7. Vărcuș F. Nodulii tiroidieni – etiopatogenie, diagnostic, tratament. *Editura Art Press* 2008. p. 48 – 74.
8. Zbranca E. *Endocrinologie. Ghid de diagnostic și tratament în bolile endocrine*. Editura Polirom 2008. p. 134 – 135.
9. Аметов А. С., Кондратьева Л. В. Болезнь Грейвса и функциональная автономия щитовидной железы в регионе с легким дефицитом йода. *Клин. и эксперим. эндокрин.* 2011. том 7. с. 51 – 59.
10. Дедов И. И. Синдром узлового зоба. *Клинические рекомендации*. 2008. с. 505 – 511.
11. Калинина А. П., Майстренко Н. А. Хирургическая эндокринология. СПб. 2004. с. 84 – 168.
12. Коваленко А. Е. Тиреоидэктомия и послеоперационный гипотиреоз. *Здоровья Украины*. 2008. с. 37 – 38.

Caradja Gheorghe, dr.med, conferențiar universitar
Catedra de Endocrinologie a UCMF „N. Testemițanu”
Chișinău, str.
Tel: 022 205557, mob: 069645210
E mail: gheorghe.caradja@usmf.md

OPTIMIZAREA INSULINOTERAPIEI COPILOR ȘI ADOLESCENȚILOR CU DIABET ZAHARAT DE TIP 1

Andrian Chiriac¹, Zinaida Anestiadi², Zinaida Moraru¹

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica „Emilian Coțaga”

² Catedra Endocrinologie, USMF “Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Diabetul zaharat de tip 1 este cea mai frecventă formă care afectează copiii și adolescenții. În Republica Moldova sunt înregistrate 339 cazuri de boală la această vârstă. Compensarea adecvată a metabolismului glucidic este o condiție obligatorie pentru profilaxia complicațiilor tardive, iar tratamentul cu insulină necesită a fi adaptat cu grijă pentru minimalizarea riscului de hipoglicemie. În studiul dat s-a făcut analiza comparativă a diferitor regimuri de tratament cu insuline umane și analogi de insulină în dependență de vârstă și durata diabetului zaharat la copii. Analogii de insulină au fost mai eficienți în scăderea hemoglobinei glicozilate, la o doză sumară și o frecvență mai mică a hipoglicemiilor.

Cuvinte cheie: diabet zaharat tip 1 la copii, insulină umană analogi de insulină, pompă de insulină, hipoglicemie.

Summary

Optimization of insulin treatment in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus

Type 1 diabetes mellitus is the most common in children and adolescents. In Republic of Moldova 339 cases are recorded in this age group. Appropriate glucose control is a prerequisite for prevention of late diabetic complications and insulin treatment should be adapted carefully to minimize the risk of hypoglycemia. This study conducted a comparative analysis of different treatment regimens with human insulin and analogues in children depending of age and duration of disease. Insulin analogues were more effective in lowering HbA1c with a lower sumar dosis and a more frequently hypoglycemic events.

Key words: type 1 diabetes children, human insulin, insulin analogues, insulin pump therapy, hypoglycemia.

Introducere

Diabetul zaharat al copilului și adolescentului reprezintă un capitol aparte, deseori mai dificil, al diabetologiei moderne. Pentru el este caracteristică necesitatea unei abordări specifice și complexe în vederea atingerii țintelor terapeutice. Diabetul zaharat de tip 1 este cea mai frecventă formă care afectează această categorie de vârstă. La nivel global incidența bolii crește în continuu cu aproximativ 3% anual [9]. Total în lume sunt peste 497.100 copii și adolescenți mai mici de 14 ani cu diabet zaharat de tip 1, iar anual se depistează alte 79.100 de cazuri [9]. În ultimii 10 ani se constată o creștere a incidenței preponderent la copiii de vârstă mică (până la 5 ani). Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, în Republica Moldova pentru anul 2013 erau înregistrați 339 copii cu diabet zaharat de tip 1, incidența fiind de 0,9/10.000.

Chiar de la momentul debutului, această boală are un impact nefavorabil asupra stării psihologice a copilului și întregii familii [3,8]. Administrarea zilnică a insulinei, autocontrolul glicemiei și restricțiile alimentare sunt percepute, de cele mai multe ori, dureros și eforturile pentru depășirea acestor momente sunt considerabile.

Personalul medical în supravegherea cărora se află acești copii se confruntă, la fel, cu un șir de dificultăți ce țin de obținerea și menținerea unui bun control glicemic, care să asigure nu numai compensarea metabolică, dar și favorizarea creșterii și dezvoltării normale a micilor pacienți [5].

Odată cu mărirea speranței de viață și a duratei de evoluție a diabetului, de importanță majoră a devenit profilaxia complicațiilor diabetice microvasculare, care poate fi realizată prin optimizarea schemelor de tratament, educație terapeutică și proceduri de screening [18,16]. Intensificarea insulinoterapiei

s-a dovedit a fi mai eficientă în plan de scădere a hemoglobinei glicozilate, dar în lipsa automonitorizării adecvate aceasta crește riscul de hipoglicemie, care are un impact negativ, în primul rând, asupra stării sistemului nervos central și cu scăderea performanțelor școlare la copii [16,7]. În mare parte, aceste hipoglicemii se datorează spectrului nefiziologic de acțiune a insulinelor administrate și a variabilității absorbției lor de la locurile de injectare. Premisele enumerate au stat la baza elaborării analogilor de insulină și în ultimul timp, în baza studiilor de eficacitate, dar și de siguranță, aceste preparate sunt utilizate tot mai des ca tratament de primă linie la copiii cu diabet, inclusiv și la cei cu vârstă mică [15,14,6]. Ele au demonstrat un spectru mai fiziologic de acțiune și o variabilitate glicemică mai mică.

Administrarea subcutanată continuă a insulinei, prin intermediul pompei, este la moment privită ca cea mai fiziologică metodă de insulinoterapie, avantajul fiind utilizarea doar a insulinei simple (deobicei analog ultrarapid) în regim bazal și bolus [4,11]. Pentru acest tip de tratament, însă, este necesară o puternică motivație din partea copilului și familiei, urmată de o instruire adecvată și, nu în ultimul rând, de suport financiar, metoda nefiind acoperită de programul de asigurări în țara noastră.

Material și metode

Au fost analizate fișele medicale de staționar a 333 copii cu diabet zaharat de tip 1, cu excepția celor primar depistați, care au primit tratament în secția endocrinologie a Clinicii „Emilian Coțaga” pe parcursul anului 2013. S-au colectat datele glicemiei din timpul spitalizării și din caietul de autocontrol, în cazul prezenței lui, cu elucidarea frecvenței episoadelor de hipoglicemie. Gradul compensării diabetului s-a apreciat la fiecare copil prin dozarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c)

și acest parametru a fost analizat comparativ în grupe separate după: durata diabetului zaharat, vârstă, tipul de insulină administrată și efectuarea autocontrolului glicemic. După durata diabetului s-au constituit 2 grupe cu evoluția maladiei de până și peste 1 an. După vârstă au fost stabilite 4 grupe: până la 4 ani, 5-8 ani, 9-14 ani și 15-18 ani. În dependență de tipul de insulină administrată și autocontrol s-a format câte un grup după criteriile: cu insuline umane sau analogi, cu prezența autocontrolului regulat sau fără el. Pentru calcularea valorilor medii, deviațiilor standard și compararea veridicității diferenței mediilor aritmetice (p) s-a utilizat programul STATISTICA.

Rezultate

Vârsta medie a copiilor cu diabet zaharat incluși în studiu a fost de $12,4 \pm 3,9$ ani pentru cei cu o durată a diabetului de peste 1 an și respectiv de $9,4 \pm 4,1$ ani pentru cei cu diabet cunoscut mai puțin de 1 an, intervalul de vârstă fiind de la 2 până la 17 ani. Raportul băieți/fete a fost de 1 : 1,16 în primul grup și de 1 : 1,11 în celălalt. Durata diabetului zaharat în grupe a fost de $4,62 \pm 3,3$ ani cu un interval de 1-15 ani și respectiv de $3,11 \pm 3,3$ luni cu un interval de 1-11 luni. Rezultatele controlului glicemic reflectate prin glicemia medie la internare și nivelul HbA1c, doza de insulină raportată la masa corpului și frecvența episoadelor săptămânale de hipoglicemie sunt prezentate în Tabelul 1 și 2.

Cel mai bun control glicemic a fost înregistrat la copiii cu diabet zaharat cu o durată a maladiei de până la 1 an, care au fost la tratament cu analogi de insulină și efectuau autocontrolul regulat. La acest grup HbA1c a fost de $7,4 \pm 1,14\%$ comparativ cu $9,1 \pm 2,5\%$ și $10,3 \pm 2,32\%$ ($p < 0,05$) la grupul de copii cu aceeași durată a diabetului, dar care urmau tratament cu insuline umane cu și fără efectuarea autocontrolului - (tab. 1). Odată cu creșterea duratei diabetului zaharat, la copiii care fac maladia mai mult de 1 an se constată o înrăutățire a gradului de compensare. În grupul respectiv cel mai mic nivel al HbA1c cu valoarea de $8,77 \pm 1,57\%$ a fost apreciat la cei care urmau tratament cu insuline umane pe fon de autocontrol glicemic regulat față de copiii cu același tratament, dar fără autocontrol care au avut o HbA1c de $12,7 \pm 2,48\%$ ($p < 0,01$).

Tabel 1.

Durata diabetului până la 1 an

	Insuline umane		Analogi		Vârsta			
	Autocontrol		Autocontrol		<4 ani	5-8 ani	9-14 ani	15-18 ani
	+	-	+	-				
Nr. subiecți	16	24	12	5	10	13	27	7
Glicemia medie, mmol/l	7,9	10,5	5,8	7,4	6,2	8,1	8,6	12,7
HbA1c, %	9,1	10,3	7,4	9,2	8,38	8,44	9,6	10,7
Insulină, Un/kg	0,66	0,72	0,54	0,66	0,78	0,66	0,6	0,71
Hipoglicemii/săptămână	2,38	2,5	1,67	1,8	2,1	2,15	2,3	2,29

Totodată, trebuie de menționat că numărul copiilor care practică autocontrolul regulat scade considerabil odată cu creșterea duratei diabetului. Acest studiu a arătat că 49% din copii practicau această procedură în primul an de diabet comparativ cu doar 24% după perioada dată. Astfel, chiar și în lipsa autocontrolului, nivelul HbA1c a fost mai mic în cazul tratamentului cu analogi de insulină și a constituit $11,9 \pm 1,86$ față de $12,7 \pm 2,48\%$ la tratament cu insuline umane ($p = 0,07$) - (tab. 2).

Tabel 2.

Durata diabetului peste 1 an

	Insuline umane		Analogi		Vârsta				Pompă de insulină
	Auto-control		Auto-control		<4 ani	5-8 ani	9-14 ani	15-18 ani	
	+	-	+	-					
Nr. subiecți	18	127	36	48	11	31	101	86	3
Glicemia medie, mmol/l	9,4	12,4	9,3	11,4	12,3	10,5	11,8	11,3	6,8
HbA1c, %	8,8	12,7	8,9	11,9	10,2	10,1	11,6	12,4	7,6
Insulină, Un/kg	0,83	0,88	0,78	0,79	0,86	0,78	0,87	0,83	0,69
Hipoglicemii/săptămână	2,44	2,58	1,28	1,46	2,19	1,9	2,15	2,18	1,0

În dependență de vârstă, în grupul cu durata diabetului de până la 1 an, cea mai mică valoare a HbA1c de $8,4 \pm 2,06\%$ a fost apreciată la copiii mai mici de 4 ani față de $10,7 \pm 2,27\%$ la cei cu vârsta 15-18 ani ($p < 0,05$). Același tablou este remarcat și pe măsura creșterii duratei bolii: HbA1c = $10,1 \pm 2,22\%$ față de $12,4 \pm 2,85\%$ la copiii de 5-8 și respectiv 15-18 ani în cazul diabetului de peste 1 an ($p < 0,01$).

Doza sumară de insulină raportată la masa corpului a variat în dependență de durata diabetului, vârstă și gradul de compensare a metabolismului glucidic, fiind direct proporțională și cu frecvența episoadelor de hipoglicemie. Această doză a fost mai mică la copiii cu durata diabetului de până la 1 an aflați la tratament cu analogi de insulină cu autocontrol regulat: $0,54 \pm 0,26$ Un/kg față de $0,66 \pm 0,25$ și $0,72 \pm 0,24$ Un/kg în cazul tratamentului cu insuline umane cu și fără autocontrol ($p < 0,05$) - (tab.1). Situația este asemănătoare și în cazul evoluției mai îndelungate a diabetului: $0,78 \pm 0,19$ comparativ cu $0,83 \pm 0,22$ și $0,88 \pm 0,25$ Un/kg la copiii bolnavi mai mult de 1 an ($p < 0,05$) - (tab.2). Doza minimală și maximală de insulină a fost proporțională cu numărul de hipoglicemii în aceste grupe: $1,67 \pm 0,78$ față de $2,5 \pm 0,59$ ($p < 0,05$) și $1,28 \pm 0,6$ comparativ cu $2,58 \pm 0,66$ ($p < 0,01$) episoade/săptămână și a fost invers proporțională nivelului de HbA1c (tab. 1 și 2).

Separat au fost analizate cazurile a 3 copii aflați la tratament cu pompă de insulină. Toți acești copii erau mai mari de 14 ani și aveau diabet mai mult de 1 an. Prin comparație cu copiii din aceeași categorie de vârstă și durată a diabetului, ei au fost cei mai avantajați după diferența în nivelul HbA1c: $7,6\%$ față de $8,8\%$ și $12,4\%$ ($p < 0,01$) - (tab.2).

Discuții

Necesitatea obținerii unui control glicemic adecvat ca măsură de profilaxie a complicațiilor micro- și macrovasculare ale diabetului zaharat este indiscutabilă mai ales după publicarea rezultatelor DCCT [18,16]. După aceasta, un șir de alte studii au confirmat până în prezent același lucru [18]. Multe din ele n-au inclus și copii, dar unele au demonstrat impactul negativ al controlului glicemic inadecvat, inclusiv asupra acestei categorii de vârstă [1,12,13]. Este cunoscut, de exemplu, ca episoadele prelungite de hiperglicemie și hipoglicemii severe sunt asociate cu tulburări cognitive și de dezvoltare intelectuală la copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 1 [12].

Nivelul HbA1c corelează cel mai bine cu valorile medii ale glicemiei la pacienții cu diabet și majoritatea ghidurilor recomandă acest parametru ca indicator de bază a compensării maladiei. Țintele terapeutice pentru copii sunt un obiect permanent de discuție. Conform recomandărilor ghidului ISPAD 2009 (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) și ADA 2014 (American Diabetes Association) glicemia „a jeun” nu trebuie să depășească 8 mmol/l, iar HbA1c - $7,5\%$, indiferent

de vârstă [2]. Aceste ultime recomandări au devenit mult mai stricte, în primul rând, pentru copiii de vârstă mică care anterior au avut criterii de compensare mai lejere. Singurul impediment în atingerea acestor ținte este riscul de hipoglicemii severe. În aceste circumstanțe, insulinoterapia intensivă cu analogi de insulină cu acțiune ultrascurtă și lungă reprezintă o opțiune tot mai promițătoare pentru atingerea obiectivelor de tratament [6,14,15].

Studiul nostru a reușit să compare gradul de compensare a metabolismului glucidic la copiii cu diabet zaharat tratați cu insuline umane și analogi de insulină. Mai mulți autori care au efectuat studii similare au publicat rezultate asemănătoare. Salemyr J et al., 2011 la fel Kapellen TM et al., și Bumin Nuri, 2009 au descris diferențe de până la 1-1,2% după nivelul HbA1c în favoarea copiilor tratați cu analogi de insulină [14,6,10]. Au existat și studii care n-au demonstrat diferențe semnificative după acest parametru (Talenge N et al., 2009) [15], toate, însă, au arătat o frecvență a hipoglicemiilor mai scăzută în cazul analogilor și o doză sumară de insulină mai mică. Totodată, studiul nostru s-a deosebit prin încercarea omogenizării în grupe a copiilor după nivelul de autocontrol glicemic, separat fiind comparate grupele cu autocontrol și fără el.

Tratamentul cu analogi de insulină la copiii care au practicat autocontrol regulat s-a dovedit a fi net superior celui cu insuline umane doar pe durata primului an a diabetului. După 1 an de evoluție a maladiei această diferență (-0,1% după nivelul HbA1c), deși foarte mică, este în favoarea tratamentului cu insuline umane. Acest lucru demonstrează, fără îndoială, rolul primordial al autocontrolului glicemic, iar nivelul mai scăzut al HbA1c la copiii de vârstă fragedă (până la 4 ani), remarcat, de asemenea, în studiul nostru, confirmă același lucru, deoarece la această vârstă este bine cunoscută implicarea activă a părinților în realizarea autocontrolului. Considerăm că în dependență de tipul de insulină administrat, mult mai ilustrative au fost diferențele, la

compararea grupelor de pacienți care n-au efectuat autocontrol. Aici, indiferent de durata maladiei, s-a remarcat un avantaj de 0,8% și 1,1% după HbA1c în favoarea analogilor de insulină.

Efectul negativ al insulinorezistenței și hiperinsulinemiei în apariția și progresia complicațiilor vasculare este bine studiat și demonstrat în cazul diabetului zaharat de tip 2 și sindromului metabolic [16], pe când impactul hiperinsulinemiei exogene în cazul tratamentului diabetului zaharat de tip 1, este mai puțin cunoscut. În afară de creșterea riscului de hipoglicemii, studiul DCCT indică, mai degrabă, un efect pozitiv al intensificării insulinoterapiei, dar apar și publicații care indică contrariul, argumentând aceasta prin efectul lipolitic, proinflamator și aterogenic al insulinei [17]. În studiul nostru, ca și în altele similare, doza sumară de insulină administrată a fost mai mică în cazul analogilor de insulină, iar doza mai mare n-a corelat cu îmbunătățirea controlului glicemic, ci doar cu creșterea frecvenței hipoglicemiilor.

Concluzii:

1. Tratamentul cu analogi de insulină este mai efectiv pentru scăderea nivelului HbA1c la copiii și adolescenții cu diabet zaharat.
2. Doza sumară de insulină este mai mică, iar episoadele de hipoglicemie sunt mai rare și mai ușoare în cazul tratamentului cu analogi de insulină decât cu insuline umane.
3. Insulinoterapia prin perfuzie subcutanată continuă (pompa de insulină) este cea mai fiziologică metodă de administrare a insulinei la copiii cu diabet.
4. Autocontrolul regulat al glicemiei este un component de bază al regimului de tratament, iar în combinație cu insulinoterapia intensivă, regimul alimentar și activitatea fizică asigură cel mai bun rezultat în compensarea metabolismului glucidic.
5. Pentru sporirea motivației de autoimplicare în tratament, copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 1, împreună cu părinții lor, necesită educație terapeutică continuă.

Bibliografie:

1. Amin R, Widmer B, Prevost AT, Schwarze P, Cooper J, Edge J, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. *Br Med J*. 2008;336:697-701
2. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL; on behalf of the Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 Diabetes through the life span: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):2034-2054
3. Chisholm V, Atkinson L, Donaldson C, Noyes K, Payne A, et al. (2007) Predictors of treatment adherence in young children with type 1 diabetes. *J Adv Nurs* 57: 482-493
4. Cohen N, Minshall ME, Sharon-Nash L, Zakrzewska K, Valentine WJ, Palmer AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin: economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics*. 2007;13(10):881-97. doi: 10.2165/00019053-200725100-00006
5. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков / Москва, Универсум Паблишинг- 2002
6. Dunder BN, Dunder N, Eren E. Comparison of the Efficacy and Safety of Insulin Glargine and Insulin Detemir with NPH Insulin in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus Receiving Intensive Insulin Therapy. *J Clin Res Ped Endo*. 2009;1(4):181-187
7. Fanelli CG, Paramore DS, Hershey T, et al. Impact of nocturnal hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1998;47(12):1920-1927
8. Hilliard ME, Monaghan M, Cogen FR, Streisand R (2011) Parent stress and child behaviour among young children with type 1 diabetes. *Child Care Health Dev* 37: 224-232
9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
10. Kapellen TM, Wolf J, Rosenbauer J, Stachow R, Ziegler R, Szczepanski R, Holl RW; DPV-Science-Initiative. Changes in the use of analogue insulins in 37 206 children and adolescents with type 1 diabetes in 275 German and Austrian centers during the last twelve years. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009 Jul;117(7):329-35. doi: 10.1055/s-0028-1103289. Epub 2009 Mar 19
11. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2010;13:77-81. doi: 10.1007/s00592-009-0132-5
12. Perantie DC, Lim A, Wu J, Weaver P, Warren SL, Sadler M, et al. Effects of prior hypoglycemia and hyperglycemia on cognition in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2008;9:87-95
13. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:304-309
14. Salemyr J, Bang P, Örtqvist E. Lower HbA1c after 1 year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study. *Pediatr Diabetes*. 2011 Aug;12(5):501-5. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00723.x. Epub 2011 Mar 28. PubMed PMID: 21443584.
15. Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013;30:216-225.
16. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 1996;45:1289-1298
17. Wang MY, Yu X, Lee Y, McCorkle SK, Clark GO, Strowig S, Unger RH, Raskin P. Iatrogenic hyperinsulinemia in type 1 diabetes: its effect on atherogenic risk markers. *J Diabetes Complications*. 2013 Jan-Feb;27(1):70-4. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.08.008. Epub 2012 Oct 15
18. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet*. 1993;341:1306-1309

A CASE OF MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG

Covașev Serghei¹, Chiriac Andrian², Perciuleac Ludmila³

¹ - Medical student SMPHU "Nicolae Testemițanu"

² - Department of Pediatric Endocrinology, Republican Clinical Hospital for Children "E. Coțaga"

³ - Department of Molecular Biology and Genetics, SMPHU "Nicolae Testemițanu"

Summary

Diabetes is a worldwide problem with polygenic etiology. Nevertheless 10% of patients with type 1 and 5% of patients with type 2 diabetes have a monogenic form of this disease which has different treatment options and usually has fewer complications. We present a case analysis of a patient that has an unusual type of diabetes, presumably MODY, successfully treated with metformin.

Key words: MODY, monogenic diabetes.

Abstract

Un caz de diabet zaharat al tinerilor cu debut la maturitate

Diabetul este o problemă mondială cu etiologie poligenică. Cu toate acestea 10% dintre pacienții cu tipul 1 și 5% din pacienții cu diabet zaharat de tip 2 au o formă monogenică a acestei boli, care are diferite opțiuni de tratament și, de obicei, are mai puține complicații. Prezentăm o analiză de caz al unui pacient care are un tip neobișnuit de diabet, probabil MODY, tratat cu succes cu metformin.

Cuvinte cheie: MODY, diabet zaharat monogenic.

Introduction

An analysis of 199 countries estimated that the number of adults with diabetes has doubled from 153 million in 1980 to 347 million in 2008. By 2030 the number of individuals with diabetes worldwide may rise to 472 million. 80% of them will be in low and middle income countries. In some of these countries diabetic drugs and insulin are inaccessible or rather expensive which eventually affect the whole healthcare system [5].

Not all of these patients have the classical types of diabetes. Some of them may have monogenic forms with sometimes different presentations and better treatment options if they are diagnosed properly and in time. To date, several transcriptional factors and an enzyme are associated with maturity onset diabetes of the young (MODY). Current data describes 11 types of MODY [3]. These mutations are characterized by high level of penetrance. 95% of individuals that have MODY will become diabetic or will have an altered glucose metabolism before the age of 55. Misdiagnosis of MODY is a widespread problem. It is estimated that about 5% of patients with T2D and about 10% of type 1 diabetes (T1D) are misdiagnosed having actually MODY [1].

A study performed by G. Thanabalasingham et al., 2012 showed that 20 of 247 patients clinically labeled as T1D actually had HNF-1a or HNF-4a mutations. From 322 patients clinically labeled as T2D 80 had HNF-1a or HNF-4a mutations and 40 had GCK mutation [4]. E.-J. Schiopu, 2011 reports that MODY usually develops in 22% of cases due to GCK mutations, in 66% of cases due to mutations in transcription factors, less than 1% in case of insulin gene (INS) mutations, less than 1% due to carboxyl ester lipase mutation and about 11% due to other mutations sometimes of unknown etiology [2].

Material and Methods

In the case study we describe a patient with an unusual pre-

sentation of diabetes mellitus. The diagnosis was established using glucose tolerance test, glycated hemoglobin, blood biochemical analysis. Additional investigations included ultrasonography.

Results

A 15 year old female was diagnosed with diabetes (HbA1c 9.1%; blood glucose 7,8 mmol/l; 16,2 mmol/l - 1 hour after meal; 13,1 mmol/l - 2 hours after meal) which is clinically similar to type I diabetes. The mother and sister had a history of diabetes treated with insulin. Besides the altered glucose tolerance she had II grade obesity (with Body Mass Index 29,8 kg/m²), hyperlipidemia (with elevated cholesterol, lipoproteins), nontoxic (euthyroid) diffuse goiter. In a one year period she additionally developed diabetic nephropathy II gr. and liver steatosis. Metformin was used as a treatment option in this case with good results though there were still alterations in glucose metabolism.

In this case genetical testing could reveal the exact mutation of the gene and give us a better understanding of the disease and the possibility for better treatment options.

Discussions and conclusions

In Republic of Moldova there are approximately 60 thousand diabetic patients, which mean that represents somewhere 50% of the endocrine diseases. It means that there is a great possibility that not all diabetic patients receive the proper treatment. Some of them may need oral diabetic medication, others can live a proper life without any medication at all. Patients that receive insulin as drug of choice may have with time compromised β -cell function with a wide range of severe complications. Further investigation in this area can improve the possibilities for diagnosis and treatment of genetic diabetes, its complications and improve the live quality and expectancy in the country.

References

- OLIVEIRA C. S. V., FURUZAWA G. K., REIS A. F. *Diabetes mellitus do tipo MODY*. Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. Vol. 46, no. 2, 2002, p. 186-92.
- SCHIOPU E.-J. Inauguraldissertation Zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Zahnmedizin. *Bedeutung und Charakterisierung autosomal-dominant erblicher Diabetes-Erkrankungen in einer unselektierten Diabetes-Patientengruppe*. Rostock, 2011, p. 4-7.
- THANABALASINGHAM G. et al. *Mutations in HNF1A Result in Marked Alterations of Plasma Glycan Profile*. Diabetes, 2013, vol. 62, p. 1329-1337.
- THANABALASINGHAM G. et al. *Systematic Assessment of Etiology in Adults With a Clinical Diagnosis of Young-Onset Type 2 Diabetes Is a Successful Strategy for Identifying Maturity-Onset Diabetes of the Young*. Diabetes Care. Vol. 35, 2012, p. 1206-1212.
- The Lancet, 2011, vol. 378(9786), p. 99.

IMPORTANȚA DIAGNOSTICULUI CITOLOGIC PREOPERATOR ÎN PATOLOGIA NODULARĂ A GLANDEI TIROIDE

Gonța Veronica¹, Mornealo Elena², Dumitru Harea³, Maxim Igor⁴, Anestiadi Zinaida³

¹ Secția consultativă - policlinică, IMSP Spitalul Clinic Republican

² Spitalul International MedPark

³ Catedra Endocrinologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

⁴ Secția chirurgie toracică, IMSP Spitalul Clinic Republican

Rezumat.

Scopul: aprecierea importanței evaluării preoperatorii a nodulilor tiroidieni prin ecografie și puncție biopsie tiroidiană cu ac fin (FNAB) și corelația dintre citodiagnosticul și examenul histopatologic. **Material și metode:** Studiul a inclus 153 subiecți diagnosticați cu noduli tiroidieni, care au fost supuși FNAB. Rezultatele citologiei au fost clasificate în funcție de recenta clasificare Bethesda în: non-diagnostic, benign, suspicios de malignitate și malign. Examenul histologic a fost considerat standardul de aur pentru diagnosticul final al leziunilor non-neoplazice. **Rezultate:** Studiul a relevat o prevalență a nodulilor tiroidieni net superioară la femeii comparativ cu bărbații (raportul femei/bărbați=4/1). Vârsta medie a pacienților a fost de 43.9 ani. Prin FNAB 103 cazuri (67,7%) au fost diagnosticate ca benigne, 9 cazuri (6,2%) ca suspecte de malignitate, 13 cazuri (7,8%) ca maligne, și 28 de cazuri (18,4%) ca fiind non-diagnostice. Diagnosticul citologic a fost comparat cu rezultatele examenului histologic. **Concluzie:** FNAB reprezintă evaluarea de primă intenție în diagnosticul nodulilor tiroidieni. FNAB este un test de diagnostic inițial sensibil, specific, și precis pentru evaluarea pacienților cu noduli tiroidieni. **Cuvinte cheie:** gușă nodulară; cancer tiroidian; FNAB;

Summary.

The importance of preoperative cytological diagnosis in nodular thyroid disease

Purpose: Evaluation of accuracy of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of different thyroid lesions. Assess the correlation between preoperative cytodiagnosis and postoperative histopathological diagnosis. **Patients and methods:** This is a retrospective study of 153 diagnosed cases of thyroid nodules referred to cytology unit, pathology department, who underwent FNAC for diagnosis. The results were categorized according to the recent Bethesda classification into: insufficient for diagnosis, benign, suspicious for malignancy, and malignant sampling. The final histologic diagnosis follow-up assessment for non-neoplastic lesions were considered the gold standard. **Results:** The study included 153 cases presented with thyroid nodules who underwent diagnostic thyroid FNAC. Female to male ratio was 4.7:1, and the median age was 43.9 years. One hundred and three cases (67.7%) were diagnosed as benign, 9 cases (6.2%) as suspicious for malignancy, 13 cases (7.8%) as malignant, and 28 cases (18.4%) as unsatisfactory. Cytologic diagnoses were compared with their corresponding final histologic ones. **Conclusion:** FNAC is reliable, safe and accurate method as a first line of evaluation in thyroid gland nodules before surgery. FNA cytology is a sensitive, specific, and accurate initial diagnostic test for the evaluation of patients with thyroid swellings.

Keywords: nodular goiter; thyroid cancer; FNAC;

Introducere.

Patologia glandei tiroide este una dintre cele mai frecvente maladii ale glandelor endocrine. În cadrul patologiei tiroidiene nodulii tiroidieni sunt frecvent întâlniți în practica medicală, majoritatea acestora fiind benigne [1]. Nodulul tiroidian reprezintă o delimitare distinctă a parenchimului tiroidian față de țesutul tiroidian vecin, evidențiată clinic vizual sau prin palpate și/sau ecografic, cu o prevalență între 4-7% la populația adultă [1]. Nodulii tiroidieni sunt mai frecvenți la persoanele în vârstă, la femei, în zonele de carență de iod și la cei cu istoric de expunere la radiații [2]. În ultimele 2 decade, utilizarea pe scară largă a ultrasonografiei pentru evaluarea tiroidei și regiunii cervicale a determinat o creștere dramatică a prevalenței nodulilor tiroidieni clinic nepalpabili, estimată între 20 și 76% în populația generală [2,3-5]. Mai mult, 20-48% din pacienții cu un singur nodul tiroidian palpabil au noduli suplimentari la evaluarea ecografică, fapt ce determină actual o epidemie de noduli tiroidieni, cu impact asupra practicii medicale [6].

Importanța clinică a nodulilor tiroidieni, în afara unor cazuri rare de simptome compresive locale sau hiperfuncție tiroidiană este necesitatea primară de a exclude prezența leziunilor tiroidiene maligne, care reprezintă circa 5-6% din toți nodulii tiroidieni, independent de mărime [7]. Puncția biopsie tiroidiană cu ac fin (FNAB) cu ghidaj ultrasonografic are un rol esențial în evaluarea pacienților cu noduli tiroidieni. FNAB este o metodă care permite examinarea directă a țesutului tiroidian și elaborarea unui diagnostic care poate orienta conduita terapeutică; este considerată una dintre examinările cele mai performante din bilanțul clinic preoperator al unui nodul tiroidian. Rezultatele publicate afirmă sensibilitatea și specificitatea de peste 90%, metoda fiind recomandată ca și test inițial în evaluarea oricărui nodul tiroidian [8]. Este indicată în următoarele situații [7,8]:

- noduli ≥ 10 mm, cu margini neregulate, cu circulație intranodulară haotică;
- forma nodulilor mai mult înaltă decât lată sau microcalcificări;

- la pacienții cu istoric de iradiere cervicală sau anamneză familială de cancer medular tiroidian sau neoplazie endocrină multiplă tip 2 indiferent de mărimea nodulului ecografic;
 - elementele ecografice sugestive pentru invazia extra-capsulară sau metastaze în ganglionii limfatici cervicali, indiferent de mărimea nodulilor;
 - nodul unic apărut recent, necaptant sau indiferent de aspectul scintigrafic;
 - nodul vechi cu creștere rapidă în volum (mai mult de 10% din volumul inițial timp de 3 luni);
 - nodul chistic, în vederea golirii chistului și controlul citologic al lichidului conținut;
 - gușă multinodulară în care unul sau mai mulți noduli au crescut brusc în volum, modificându-și caracterele clinice.
- Examinarea citologică prin FNAB are mare valoare în diagnosticul leziunilor tiroidiene benigne și în majoritatea celor maligne, mai ales carcinomul papilar, excepție făcând leziunile

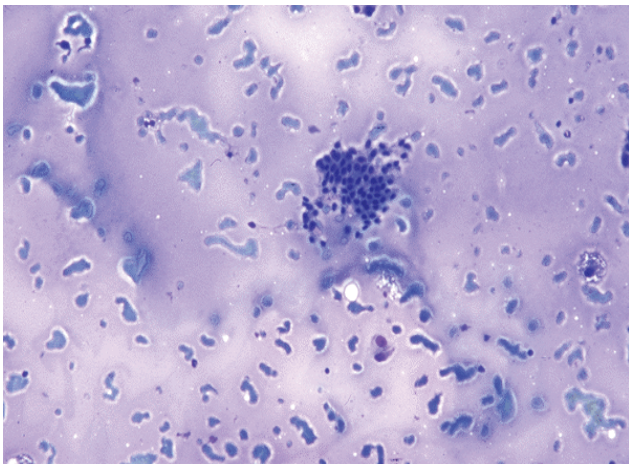


Figura 1. Celule epiteliale benigne, coloid și macrofagi ocazionali, tipic pentru nodul coloidal

Tratamentul nodulilor tiroidieni se face în funcție de rezultatul ecografiei și al FNAB. Indicațiile pentru tratament chirurgical sunt [7,8]:

- nodul tiroidian cu rezultat pozitiv (malign) la FNAB;
- nodul mare, toxic, gușa polinodulară hipertiroidizată;
- creșterea în dimensiuni a nodulului.

Scopul lucrării: aprecierea importanței evaluării preoperatorii a nodulilor tiroidieni prin ecografie și puncție biopsie tiroidiană cu ac fin și corelația dintre citodiagnosticul și examenul histopatologic.

Material și metode. Eșantionul de studiu a fost reprezentat de 153 de pacienți investigați în Spitalul Internațional MedPark în perioada 2012-2014, diagnosticați cu gușă nodulară, cărora le-a fost efectuată FNAB. La pacienții din lotul de studiu puncția tiroidiană a fost completată cu examenul histologic obținut în urma exerezei chirurgicale a glandei tiroide. Puncțiile au fost realizate de către clinician cu ace de diametru 26G, adaptate la seringi de 10 ml. Etalarea frotiului a fost urmată de uscare la aer, fixare în etanol 95% (10 minute) și colorare cu hematoxilin-eozină. Lamele au fost citite de același medic anatomopatolog. Citodiagnosticul nodulilor tiroidieni prin FNAB a fost efectuată după evaluarea morfofuncțională a glandei tiroide prin examen clinic, determinarea valorilor TSH, FT4 și examenul ecografic.

Rezultate. Pacienții incluși în studiu aveau vârsta cuprinsă

foliculare în care puncția nu poate face o distincție clară între un adenom și un carcinom folicular, între o leziune cu celule oxifile benignă sau malignă [8,9-11]. Analiza acestor elemente citologice permite clasificarea frotiurilor după Bethesda considerate adecvate și formularea diagnosticului (tabel 1).

Tabelul 1.

Clasificarea frotiurilor după Bethesda [9].

leziuni benigne (eventual cu specificarea leziunii: gușă nodulară, tiroidită cronică)	frotiul este compus din coloid, histiocite și câteva celule foliculare de aspect normal- având indicație pentru o atitudine conservatoare (figura 1)
leziuni maligne	carcinom papilar, carcinom medular, carcinom anaplazic (figura 2)
leziuni suspecte de malignitate	leziuni care nu îndeplinesc toate criteriile necesare pentru afirmarea malignității – necesitând control histologic
frotiu non-diagnostic	nesatisfăcător, inadecvat – material insuficient

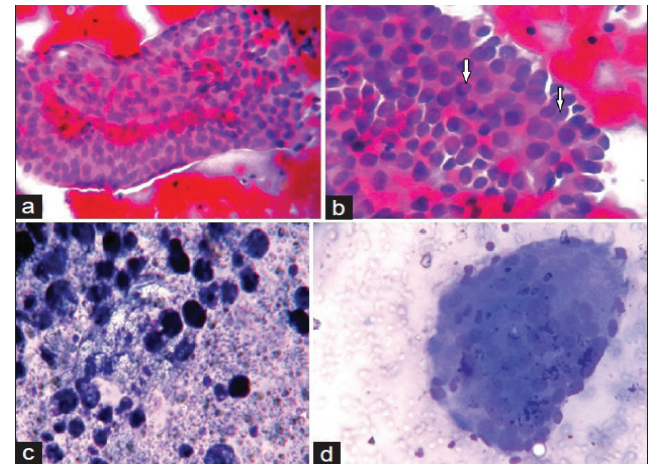


Figura 2. Carcinom papilar. (a) Celulele foliculare tiroidiene dispuse în papile cu frontiere anatomice, (b) șanțuri nucleare cu pseudoincluziuni, (c) macrofagi chistice, (d) celule gigante multinucleate

între 17 și 76 ani, vârsta medie 43,9 ani. S-a constatat o prevalență a nodulilor tiroidieni net superioară la femei comparativ cu bărbații (femei - 4,7% ; bărbați - 1%). În ceea ce privește repartitia pacienților pe grupe de vârstă, se observă că cea mai mare frecvență a nodulilor tiroidieni (atât benigne, cât și maligne) se întâlnește în grupa de vârstă 38-45 de ani, atât la bărbați cât și la femei. Vârsta medie în grupul femeilor este de 45 ani și al bărbaților de 38,5 ani (Figura 1).

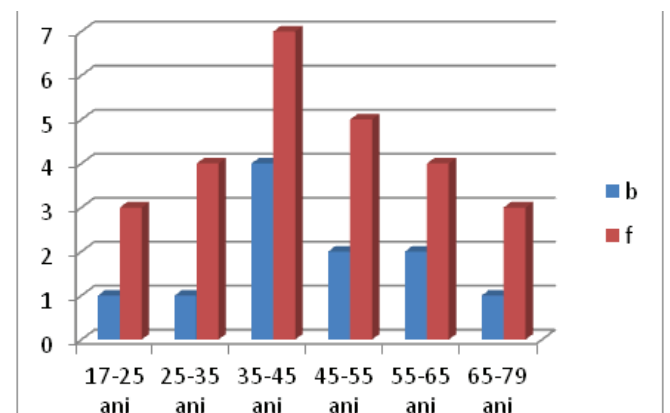


Figura 1. Distribuția pacienților pe sexe și grupe de vârstă

Examenul ecografic la pacienții cu cancer tiroidian papilar a pus în evidență noduli hipoeogeni, solizi sau semichistici, cu ecostructură diferită net de parenchimul tiroidian înconjurător. Nodulii tiroidieni, la pacienții cu carcinom tiroidian folicular și medular, au fost noduli hipoeogeni ecografic. În cazul carcinomului tiroidian nediferențiat ecografia tiroidiană a evidențiat formațiuni hipoeogene, rău delimitate de parenchimul înconjurător. Examinarea Doppler a evidențiat vascularizație centrală și periferică în cazul nodulilor tiroidieni maligni.

Rezultatele obținute prin FNAB au fost interpretate (Figura 2):

- frotiu non-diagnostic – 28 cazuri (18,4%)
- frotiu benign – 103 cazuri (67,7%)
- frotiu suspect – 9 cazuri (6,2%)
- frotiu malign – 13 cazuri (7,8%)

Rezultatele FNAB

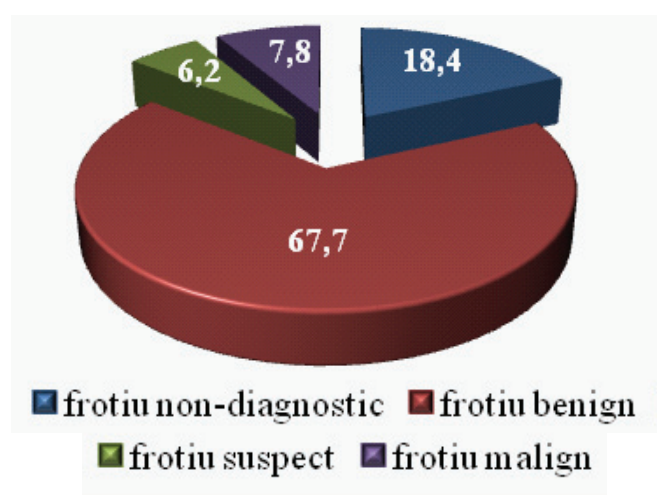


Figura 2. Rezultatele citologice a puncției tiroidiene cu ac subțire

La 43 pacienți s-a intervenit chirurgical și s-a analizat concordanța dintre citodiagnosticul obținut în urma efectuării puncției tiroidiene cu ac subțire și diagnosticul oferit de examenul anatomo-patologic. În urma examenului anatomo-patologic au fost identificați 34 pacienți cu formațiuni nodulare tiroidiene maligne care au avut următoarele rezultate la puncția aspirativă cu ac subțire: 13 frotiu malign, 9 au prezentat frotiu suspect și 12 pacienți au avut frotiu non-diagnostic.

Tabel 2.

Vizualizare grafică a concordanței FNAB/examen morfopatologic

Rezultatul FNAB	Rezultatul histologic	Concordanța FNAB/examen histologic
13 frotiu malign	13 histologic malign	100%
9 frotiu suspect	9 histologic malign	100%
28 frotiu non-diagnostic	12 histologic malign	42,8%
103 frotiu benign	9 histologic benign	100%

Discuții. Puncția biopsia tiroidiană cu ac fin (FNAB) este cea mai frecvent utilizată tehnică în evaluarea nodulilor tiroidieni; este considerată “standardul de aur” în diagnosticul preoperator a unei leziuni nodulare tiroidiene [8]. FNAB este o procedură relativ simplă, neagresivă, rapidă și puțin costisitoare, recomandată ca examinare obligatorie a bolnavilor care se prezintă cu un nodul tiroidian palpabil. FNAB este singura investigație preoperatorie care permite trierea nodulilor ce necesită intervenție chirurgicală și examinare histopatologică consecutivă, utilizarea acesteia reducând considerabil numărul intervențiilor chirurgicale inutile. Prevalența nodulilor tiroidieni este cuprinsă între 5-50%, variind atât în funcție de populația investigată cât și de metoda utilizată pentru identificare: 2,5-7% clinic, 27-50% ecografic și în jur de 50% necroptic [10]. În toate grupurile studiate, prevalența nodulilor tiroidieni este mai mare la femei decât la bărbați (raport de 4/1) și în grupa de vârstă 38-45 ani pentru ambele sexe. Evoluția naturală a nodulului tiroidian este destul de puțin cunoscută - unii pot regresa spontan, alții sunt doar prima manifestare a unei guși multinodulare [6]. Scopul investigațiilor în cazul unui nodul tiroidian este identificarea naturii acestuia pentru ca, pe de o parte, cât mai puține carcinoame să rămână nediate diagnosticate și, pe de altă parte, numărul intervențiilor chirurgicale în scop diagnostic să fie cât mai mic. Studiul nostru a relevat noduli maligni la 13,8% prin FNAB din pacienți, evidențiind ponderea semnificativ mai mare a nodulilor tiroidieni benigni. Din punct de vedere al tipului morfologic de carcinom tiroidian, în studiul nostru au fost diagnosticate următoarele tipuri: carcinom papilar, carcinom folicular. Cea mai frecventă formă întâlnită a fost cea de carcinom papilar tiroidian (77,7%). Pe serii largi, 70% din citopuncții sunt benigne, 4% maligne, 10% suspecte și 16% neinterpretabile [2,3,11]; comparativ cu studiul nostru în care se constată noduli benigni în 67,7% cazuri; maligni 7,8% cazuri; suspect 6,2% cazuri și non-diagnostic 18,4% cazuri.

Conform datelor obținute în studiul nostru, rezultatele examenului histologic confirmă acuratețea și precizia FNAB în cazul nodulilor maligni și benigni. Concomitent depistarea unui nodul non-diagnostic sau suspect la FNAB necesită tratament chirurgical în toate cazurile din cauza riscului foarte înalt de malignitate. Rezultatele studiului plasează valoarea indicilor de sensibilitate și specificitate a FNAB la limita superioară a valorilor acceptate în literatură (74,2% și 93,5%), aspecte ce permit încadrarea FNAB în metodele standard de screening în leziunile nodulare tiroidiene.

Concluzii:

- FNAB reprezintă evaluarea de primă intenție în diagnosticul nodulilor tiroidieni.
- FNAB este un test de diagnostic inițial sensibil, specific, și precis pentru evaluarea pacienților cu noduli tiroidieni.
- Depistarea unui nodul non-diagnostic sau suspect la FNAB necesită tratament chirurgical în toate cazurile din cauza riscului foarte înalt de malignitate.

Bibliografie

1. Ogilvie JB, Piatigorsky EJ, Clark OH. Current status of fine needle aspiration for thyroid nodules. *Adv Surg* 2006; 40:223-238.
2. Hegedus L. The thyroid nodule. *N Engl J Med*. 2004; 351:1764-71.
3. Tan GH, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med*. 1995;155:696-700.
4. DeMay RM. Aspiration cytology. *The Art & Science of Cytopathology*; Chicago, 1996; 703.
5. Min Jung Kim, Eun-Kyung Kim, Sung Il Park, et al US-guided Fine-Needle Aspiration of Thyroid Nodules: Indications, Techniques, Results. Volume 28, Number 7, November – December 2008; 1869-1889.
6. Wiest W, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, et al. Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound*

- Med. 1998;17:487-96.
7. Ghid de diagnostic și terapie al nodulilor tiroidieni pentru România www.ms.ro/.../1324%20anexa%207_8732_670...
8. Flore Vircus - Nodulul Tiroidin, Ed ArtPress, Timisoara, 2008 ; p.103-139.
9. Ciobanu D. Sistemul Bethesda de raportare a citologiei tiroidiene. Patologia Nodulară Cervicală. Ed. "Gr. T. Popa" UMF Iași, 2010; 80-83.
10. ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract.* 2006;12:63-102.
11. Wu HH, Jones JN Diagnostic Cytopathology. Volume 34, Issue 2, February 2006; 93-96.

SINDROMUL SUFERINȚEI EUTIROIDE DUPĂ BYPASS CORONARIAN LA UN PACIENT CU TIREOTOXICOZA

Elena Mornealo¹, Aureliu Batrinac¹, Constantin Cozma¹

1 - Spitalul International Medpark

Rezumat:

Sindromul suferinței eutiroide (SSE) prezintă alterările nivelurilor serice ale hormonilor tiroidieni, care se dezvoltă în cadrul afecțiunilor severe non-tiroide. Chirurgia cardiacă este o cauză stabilită de SSE. A fost demonstrată asocierea SSE cu incidența crescută a evenimentelor majore cardiovasculare și mortalitatea perioperatorie. Însă managementul clinic al acestor pacienți rămâne un subiect extrem de controversat. Se prezintă cazul unui pacient de 66 ani cu cardiopatie aterosclerotică supus chirurgiei cardiace de bypass coronarian, având ca patologie asociată gușa difuză toxică recidivantă compensată cu antitirodine de sinteză la momentul internării. Perioada postoperatorie a fost complicată cu letargie, bradicardie sinusală și hipotonie, pacientul necesitând cardiostimulare electrică prelungită și suport cardiotonic și vasopresor intensiv. Profilul metabolic postoperator a prezentat hipotiroidie severă cu valorile critice ale T3 și T4. La sistarea antitirodinelor și administrarea orală a levotiroxinei s-a observat dinamică pozitivă. Am prezentat cazul neraportat anterior de dezvoltare a SSE la un pacient anterior tireotoxic. În final, se insistă asupra necesității gradului înalt de vigilență în scopul diagnosticării și corecției prompte a acestei complicații la pacienți supuși chirurgiei cardiace.

Summary

Euthyroid sick syndrome after coronary bypass grafting in a thyrotoxic patient

The euthyroid sick syndrome (ESS) refers to abnormal changes in circulating thyroid hormones due to severe non-thyroidal illnesses. Cardiac surgery is an established cause of ESS. ESS is associated with increased incidence of major adverse cardiovascular event and perioperative mortality. However, the clinical management of such patients remains to be a very controversial topic. We present the clinical case of a 66-year-old man with atherosclerotic coronary artery disease who underwent coronary bypass grafting, having associated thyroid disease – relapsed diffuse thyrotoxic goiter, which was compensated at the moment of admission. Postoperative period was complicated with lethargy, bradycardia and hypotension, the patient requiring prolonged cardiac electrical stimulation and intensive inotropic support. His postoperator metabolic profile revealed severe hypothyroidism with critical T3 and FT4 levels. The patient responded well to antithyroidal drug cessation and oral thyroxine administration. We describe a previously unreported case of the ESS after CABG in a patient with compensated thyrotoxicosis. A high index of suspicion is required to diagnose and promptly correction of this complication in patients after cardiac surgery.

Introducere

Corelația strânsă între glanda tiroidă și cord este unanim recunoscută. Hormonii tiroidieni posedă un rol important în fiziologia și patologia sistemului cardiovascular, manifestând o mare varietate de efecte. Frecvența contracțiilor cardiace, contractilitatea și ejecția cardiacă, rezistența vasculară sistemică sunt în strânsă corelare cu statutul tiroidian al persoanei. [5]. Modificările nivelurilor serice ale hormonilor tiroidieni condiționează repercusiuni importante asupra funcției cardiace și asupra hemodinamicii cardiovasculare. Astfel, stare de hipotiroidie este asociată cu manifestări cardiovasculare importante, precum creșterea rezistenței vasculare sistemice, scăderea

volumului intravascular, a volumului de ejecție condiționată de reducerea atât a contractilității miocardului, cât și a frecvenței contracțiilor cardiace. Toate manifestările sunt potențial reversibile după substituirea deficitului hormonilor tiroidieni.

Valorile anormale ale testelor funcționale tiroidiene pot apărea în cadrul bolilor severe acute sau cronice la pacienții fără disfuncții tiroidiene aparente. Această situație a fost definită sindromul suferinței eutirodine (SSE). A fost descris în cadrul traumatismelor extinse, infarctului miocardic, foamei, anorexiei nervoase, sepsisului, chirurgiei majore, inclusiv după bypass coronarian [3]. Este considerat un fenomen temporar și absolut

reversibil după recuperarea din afecțiunea de bază, iar majoritatea autorilor recomandă doar tactica expectativă și tratamentul cauzei ce a condiționat SSE. Cu toate acestea, sunt descrise cazuri asociate cu alterări severe ale statutului tiroidian, care au agravat evoluția afecțiunii de bază și au prezentat dinamică pozitivă la administrarea preparatelor hormonilor tiroidieni.

Prezentarea cazului

Pacientul în vârstă de 66 de ani este cunoscut cu cardiopatie aterosclerotică și hipertensiune arterială timp de 3 ani; cu 1 an anterior spitalizării curente a fost efectuată angioplastie coronariană cu implantarea de stent farmacologic. Pe parcursul ultimei luni au reapărut durerile anginoase. La coronarografie se depistează leziune ostială importantă pe LAD. Este admis la noi în clinică pentru efectuarea intervenției chirurgicale pe cord – bypass coronarian. Din patologii asociate se notează afecțiunea glandei tiroide: diagnosticat cu gușa difuză toxică 27 ani în urmă; a fost aplicat tratamentul radical – radioiodoterapia – în urma căruia s-a obținut remisia îndelungată; 7 ani în urmă s-a dezvoltat recidiva tireotoxicozei, de atunci permanent administrează anti-tiroidiene de sinteză. Examenul fizic general nu a prezentat careva particularități. Testele de laborator erau în limitele valorilor de referință, inclusiv testele funcției tiroidiene. A fost efectuat bypass coronarian pe 1 arteră fără circulație extracorporeală. Perioada postoperatorie a fost complicată cu bradicardie sinusală și hipotonie, ceea ce a necesitat stimulare electrică prelungită și suport cardiotonic și vasopresor. La ziua a 3-a postoperator prezintă somnolență, letargie, răspunsul întârziat la stimuli, atribuite inițial efectului agenților sedativi și analgezici utilizați în perioada postoperatorie; hemodinamic se menține dependentă de tonice și ECS (ritm propriu 32-35/min). Testele paraclinice de rutină nu au prezentat devieri; însă, testele funcționale tiroidiene relevă stare de deficit sever de hormoni tiroidieni. A fost suspendat Tirozol, inițiată administrarea levotiroxinei. Peste 2 zile se atestă ameliorarea evidentă, a fost posibilă sistarea cardiotonicelor. Evaluarea statusului hormonal tiroidian relevă dinamică pozitivă cu majorarea valorilor T3 și T4. La a 17-a zi postoperator concentrațiile de T3 și T4 liber se situau deja peste limita superioară a valorilor de referință. A fost suspendată administrarea Levotiroxinei, reintrodus Tirozol în schema de tratament. Reevaluarea ritmului prin Holter ECG a exclus necesitatea implantării ECS permanent. Actual, peste 10 luni după intervenție cardiocirurgicală, continuă să se afle în vizorul endocrinologului, prezentând tireotoxicoza recidivantă compensată cu anti-tiroidiene de sinteză; doza de Tirozol necesară pentru a menține stare de eutiroidie la moment - 20mg/zi - este identică cu cea administrată până la tratamentul cardiocirurgical.

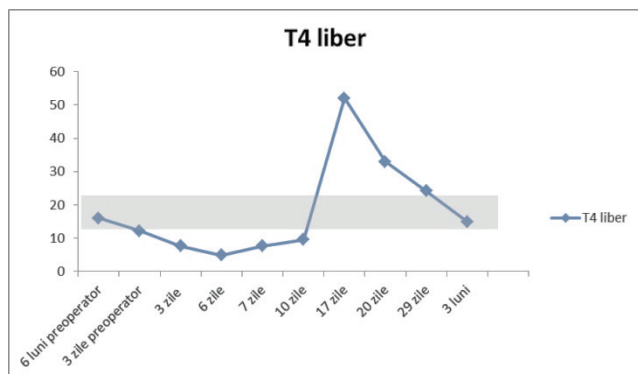


Fig.1 Dinamica valorilor T4 liber în perioada perioperatorie

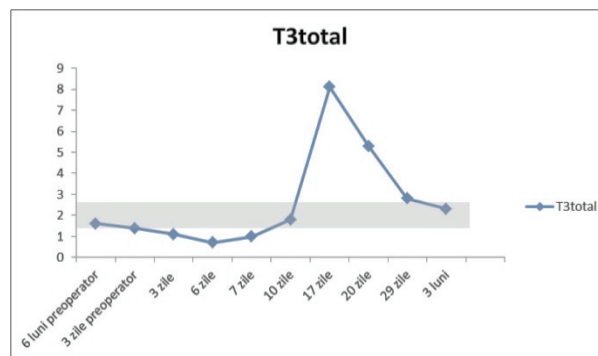


Fig.2 Dinamica valorilor T3 total în perioada perioperatorie

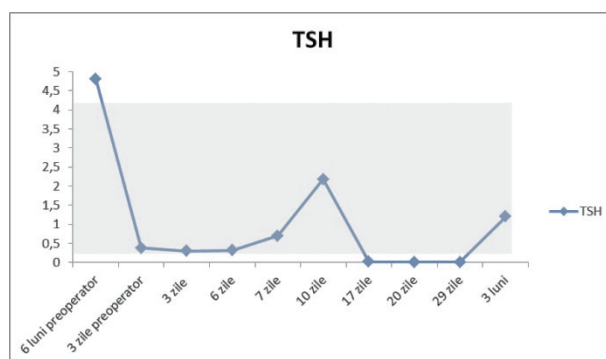


Fig.3 Dinamica valorilor TSH în perioada perioperatorie

Discuții

Cazul clinic prezentat pune în evidență problema afectării statusului tiroidian după intervențiile chirurgicale majore, în particular chirurgia cardiacă. Cu toate acestea, aplicarea bypassului coronarian a devenit o practică răspândită, modificările endocrine care i se asociază rămân neelucidate, precum și nu este stabilită atitudine terapeutică în cazul depistării acestor modificări. Majoritatea studiilor efectuate au demonstrat declinul semnificativ al concentrațiilor serice de T3, T4 și TSH în timpul bypassului cardiopulmonar și menținerea nivelurilor scăzute pentru câteva zile postoperator [4]. Gradul maximal de dereglare a statutului tiroidian se dezvoltă la circa 12 ore după finalizarea intervenției, iar nivelul scăzut al T3 liber se menține încă sub limita inferioară la ziua 5 postoperator. A fost observată creșterea concentrației serice de TSH care precede normalizarea valorilor de T4 și T3 și recuperarea pacienților. Impactul acestor modificări hormonale, precum și importanța lor clinică sunt extrem de controversate. Unii autori consideră că ar avea rolul fiziologic și anume pot reprezenta răspunsul adaptativ la stres, mecanism prin care organismul conservează energia, reducând rata cheltuielilor catabolice. [4]. Totodată, alterările testelor funcționale tiroidiene la pacienți cu boli non-tiroidiene corelează evident atât cu severitatea bolii, cât și cu pronostic. [5,2]. Astfel, studiile observaționale au demonstrat, că pacienții care au decedat după chirurgie cardiacă au avut nivele serice scăzute de T3 și T4, iar pacienții care au supraviețuit au prezentat frecvent concentrațiile normale ale T3 și T4 la momentul externării. Adawiyah și coautori relatează în anul 2010 prezența unei asocieri între sindromul bolii eutiroidiene cu morbiditatea prin aritmii, insuficiența cardiacă congestivă, reinternări, precum și cu mortalitatea cardiologică și mortalitate totală la pacienți cu sindromul coronarian acut [1]. Disponibilitatea scăzută a hormonilor tiroidieni la nivelul

tisular se asociază cu rezistența vasculară crescută, frecvența cardiacă scăzută, debitului cardiac scăzut, timpul prelungit de relaxare izovolumetrică [5]. Cu siguranță, toate acestea modificări diminuează performanța cordului și agravează evoluția postoperatorie a pacienților după chirurgia cardiacă.

Pornind de la aceste premise, a fost pusă în discuție posibilitatea de suplimentare cu hormonii tiroidieni în scopul diminuării efectelor sindromului bolii eutiroidiene. Acest subiect și până în ziua de azi rămâne extrem de controversat; corecției prompte alterărilor homeostaziei tiroidiene.

Concluzii

1. Sindromul suferinței eutiroidiene se dezvoltă în perioada postoperatorie după intervenții chirurgicale majore, în particular intervenții de bypass coronarian.
2. Modificările statutului tiroidian în cadrul sindromului suferinței eutiroidiene poartă caracter temporar, însă pot influența negativ evoluția perioadei postoperatorii.
3. Evaluarea promptă a statutului hormonal și tratament corespunzător ameliorează evoluția perioadei postoperatorii la acești pacienți.
4. Sindromul suferinței eutiroidiene poate apărea și la pacienți anterior tireotoxici.

Bibliografie

1. Adawiyah J, Norasyikin AW, Mat NH. The non-thyroidal illness syndrome in acute coronary syndrome is associated with increased cardiac morbidity and mortality. *Heart Asia* 2010;2:11-14.
2. Cerillo A, Bevilacqua S, Storti S et al. Free triiodothyronine: a novel predictor of postoperative atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(4):487-492.
3. Coceani M, Iervasi G, Pingitore A, et al. Thyroid hormone and coronary artery disease: from clinical correlations to prognostic implications. *Clin Cardiol* Jul 2009;32(7):380-5.
4. Holland FW, Brown PS, Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a „euthyroid sick syndrome“. *Ann Thorac Surg* 1991;52:46-50.
5. Irwin Klein, Kaie Ojamaa. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344:501-509.
6. Spratt DJ, Frohnauer M, Cyr-Alves H et al. Physiological effects of nonthyroidal illness syndrome in patients after cardiac surgery. *AJP – Endo* 2007; 293:E310-E315.
7. Velissaris Th, Tang A, Wood P, Hett D, Ohri S. Thyroid function during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 36 (2009) 148—154.

CARCINOMUL MEDULAR TIROIDIAN – PRIMA MANIFESTARE A SINDROMULUI DE NEOPLAZIE ENDOCRINĂ MULTIPLĂ /MEN 2 A/- CAZ CLINIC

Galina Palii¹, Sergiu Oglindă¹, Natalia Calistru¹, Ludmila Vangheli¹, Ghenadie Mordvinov¹.

1 - Centru Medical „EXCELLENCE”

Rezumat

Carcinomul Medular Tiroidian /CMT/ în cadrul sindromului MEN 2 se întâlnește în circa 1/3 din cazuri. Transformările canceroase ale celulelor C evoluează lent, de la hiperplazii celulare, la micro-, apoi macrocarcinom, fiind însoțite de hipersecreție calcitoninică, care poate fi controlată. Examenul clinic-paraclinic complex evidențiază neapărat date sugestive pentru CMT, inclusiv la rudele de gradul I-II. Examenul genetic este indispensabil în confirmarea diagnosticului de MEN tip 2 A. Comunicăm cazul unei adolescente de 12 ani, care prezenta disconfort cervical, scădere ponderală, uneori palpitații, astenie fizică și a. Ecografia a decelat în ltd un nodul suspect de 1 cm. Iar testările de laborator au detectat nivel crescut de calcitonină - 261 pg/ml, /N-12,97/. La tatăl pacientei, care se afla la muncă în or. Moscova, nivelul Calcitoninei la fel era crescut, iar aspectul ecografic prezenta noduli mici, în ambii lobi tiroidieni. Testările genetice efectuate în Institutul Oncologic al Academiei de Științe Medicale din or. Moscova. au descoperit la pacientă mutație germinală a genei RET, care poartă risc înalt de metastazare, feocromocitom 30-50%, lichenoid al pielii, risc înalt de hiperplazie/adenom al PT 20-30%. Astfel, s-a confirmat diagnosticul de sindrom MEN 2 A, CMT. A urmat tiroidectomie cu evidarea GL latero-cervicali, paratiroidectomie inferioară bilaterală. Examenul anatomo-patologic a confirmat diagnosticul de CMT /T1N0M0/ în cadrul Sindromului MEN 2 A. Prognosticul – favorabil. Urmează tratament de substituție hormonală, urmărire în dinamic.

Cuvinte cheie: carcinom medular tiroidian, calcitonină, MEN 2A, Tiroidectomie

Abstract

Medullary carcinoma of thyroid / CMT / in the MEN 2 syndrome is found in about one third of cases. The changes of the cancer C cells develop slowly, from cells hyperplasia to micro, then macrocarcinom, accompanied by hypersecretion of calcitonin which can be controlled. Clinical and laboratory examination reveal complex data indicative of CMT, including of first and second degree relatives. Genetic examination is essential in the diagnosis of MEN 2 A. We're presenting the case of a 12 years old teenager, who showed cervical discomfort, weight loss, sometimes palpitations and asthenia. Sonography revealed a suspicious 1 cm nodule in ltrd. Laboratory tests revealed high levels of calcitonin - 261 pg / ml, / I 12.97 /. The patient's father, who was working in the city of Moscow, also had increased level of calcitonin and ultrasound examination showed small nodules in both thyroid lobes. Genetic tests performed in the Oncology Institute of the Academy of Medical Sciences of Moscow revealed germline mutation in patient's RET gene, bearing high risk of metastasis, pheochromocytoma 30-50%, lichenoid skin, high risk of hyperplasia / adenoma PT 20-30%. The confirmed diagnosis of syndrome MEN 2A CMT. Thyroidectomy with neck dissection followed GL latero-cervical, bilateral inferior parathyroidectomy. Histopathological examination confirmed the diagnosis of CMT / T1NOMO / syndrome in MEN 2 A. Prognosis - favorable. Follows hormone replacement therapy, dynamic tracking.

Keywords: medullary carcinoma, calcitonin, MEN 2A, thyroidectomy

Introducere

Neoplaziile endocrine multiple /Multiple Endocrine Neoplasia- MEN/ reprezintă sindroame tumorale cu transmitere ereditară – autosomal dominantă. Tumorile în aceste sindroame pot fi benigne sau maligne, ca regulă sunt hipersecretante și pot apărea simultan sau succesiv, fiind cointerestate nu mai puțin de 2 glande endocrine la acelaș pacient.

Până în prezent sunt cunoscute 3 tipuri de MEN, prevalența fiecărui sindrom este estimată de circa 1:30.000-1:40.000, cu predominanță la femei. Vârsta în care mai frecvent sunt diagnosticate aceste sindroame este de 20-40 ani. /1/

Neoplazia endocrină multiplă tip 2A /NEM 2A /, este cea mai frecventă variantă a sindromului MEN 2 /80% din cazuri/, pentru prima dată a fost descrisă în a.1961 de către Sipple. Caracteristic pentru acest sindrom este asocierea Carcinomului Medular Tiroidian /CMT/, cu Feocromocitomul /în peste 50% din cazuri/, și Hiperparatiroidismul /15-30%/. /1,2/ La acestea pot asociate și alte sindroame paraneoplazice cu producție excesivă de ACTH și a., Amiloidoza. Dintre acestea CMT este cea mai frecventă manifestare.

CMT /5- 10% din toate tumorile tiroidiene/ este una din cele mai agresive forme de neoplazie tiroidiană, care se dezvoltă din celulele C parafoliculare, secretoare de Calcitonină. Mai frecvent este întâlnit la femei, circa 2/3 din cazuri fiind sporadice, iar 1/3 - cu agregare familială. /4/

Celulele C având originea neuroectodermală, poartă caracter tumoral și fac parte din sistemul APUD /Amine Precursor Uptake and Decarboxylation/, fapt, care explică asocierea CMT cu alte tumori neuroendocrine. În cadrul sindromului MEN CMT apare la vârste mai tinere și este precedat o perioadă de timp /ani/ de hiperplazia celulelor C, urmată de apariția focarelor de carcinom microscopic, apoi macroscopic. Datorită evoluției lente, manifestările biochimice specifice ale CMT pot apărea la vârste între 5-25 ani, perioadă în care tiroidectomia ar preveni transformările maligne, favorizând un prognostic mult mai bun.

În sindromul NEM tipul 2B CMT este asociat cu feocromocitomul, neuroame mucoase, ganglioneuromatoză intestinală și aspectul marfanoid. Spre deosebire de MEN 2A, în MEN 2B, CMT apare mai devreme și mai agresiv, opțiunile terapeutice fiind mai limitate, iar prognosticul mai rezervat. Caracterul mai agresiv al CMT în MEN 2B se corelează cu anumite mutații ale genei c-RET. // Trăsături distinctive pentru MEN 2B sunt aspectul corporal marfanoid, neuroamele mucoase, care apar din copilărie pe vârful limbii, palpebre și a.

Feocromocitomul apare la circa 50% din cazuri în ambele sindroame MEN 2, în 70% este bilateral, cu evoluție benignă, în circa 25% apare ca prima manifestare. Această tumoare se dezvoltă din celulele cromafine ale medulosuprarenalelor, care prin secreția excesivă de catecolamine, provoacă Hipertensiunea arterială, cefalee, palpitații, transpirații și a. /6/

Hiperparatiroidismul primar/HPTP/ apare mai rar, în majoritatea cazurilor este asimptomatic, însă poate fi dovedit de nivelurile crescute de calciu și hormon paratiroidian /PTH/.

Manifestările clinice în sindroamele MEN 2A mai ales la etapele inițiale, pot lipsi, deaceia screeningul de examinare devine foarte important în toate formele de MEN. Evaluarea nivelului Calcitoninei serice bazale și după stimularea cu calciu, biopsia cu ac fin, prezintă importante teste pentru diagnosticarea CMT. Testarea genetică a ADN-ului, are o deosebită valoare atât pentru diagnostic cât și pentru tratamentul chirurgical precoce, înainte de apariția simptomelor clinice. Metodele imagistice sunt utile pentru determinarea localizării tumorii și a metastazelor posibile.

Prezentare de caz.

Comunicăm cazul unei paciente P în vîrstă de 12 ani și 11 luni /a.n. 22.11.99/, care s-a adresat în Noembrie 2012 cu acuze de oboseală, slăbiciuni generale, senzații de disconfort cervical mai frecvent la emoții, inapetență, scădere ponderală, astenie fizică.

Starea generală s-a agravat treptat în decurs de 1-2 ani, motivația fiind, suprasarcina din învățămînt, emotivitatea mărită în perioada juvenilă ș. a. Cu timpul, apărură-se o frică față de eforturile fizice, căutînd împreună cu mamă-sa argumente pentru a fi eliberată de la orele educației fizice.

Din datele anamnestice s-a constatat, că părinții sunt sănătoși, tatăl pacientei de mai mulți ani se afla la muncă în or. Moscova.

Aspectul clinic: normostenică, hipoponderală./statura 154cm, greutatea 41 kg/, tegumentele preponderent palide. Glanda tiroida era palpabilă mai evident la deglutiție. În jumătatea inferioară a lobul dr. elasticitate țesutului era mai redusă, era suspect prezența nodulului. T/A 90/60 mm.c.m, pulsul 80-90/min. Ciclul menstrual absent.

Examenul ecografic al tiroidei a estimat prezența în lobul drept a uni nodul hipoecogen cu dimensiunile 9*8*10 mm, neomogen, cu conturare imprecisă, în interior calcinate. Dimensiunile tiroidei ușor mărite preponderent ltrd, ecostructură

- neomogenă. În modul Doppler collar nodulul /N/ prezenta vascularizație mixtă /intra-extranodulară/. Latero-cervical din ambele părți ale tiroidei s-au vizualizat ganglioni limfatici /GL/ măriți pînă la 13 mm în diametru cu formă ovală, structura obișnuită. Elastografia N din ltd a apreciat rigiditatea crescută /E1-3,3, E2-1,4, E-0,4, color –albastru/. Organele abdominale, rinichii, suprarenalele – fără patologie.

Examenul de laborator: Calcitonina - 261,0 /N 0,1-12,97 pg/ml/. TSH – 3,1 MUI/L /N-0,17-4,05 MUI/ML/, Hemograma prezenta anemie neînsemnată, Calciu – 2,56 mmoli/l /N 2,1-2,6/. Nodulul ltd a fost supus puncției aspirative sub ghidare ecografică urmată de examenul citologic, care a estimat –cuiburi de celule epiteliale foliculare cu semne de hiperplazie pronunțată.

În baza datelor clinico-paraclinice s-a stabilit diagnosticul de Cancer Medular Tiroidian. Fiind însoțită de mamă-sa a fost trimisă la consultația chirurgului în IMSP Institutul Oncologic, pentru tratament chirurgical. Însă părinții pacientei au decis, ca fiica să meargă la Moscova unde tatăl se afla la muncă. După scurt timp /24.12.12/ pacienta a fost internată în ”Centru Oncologic în Numele lui N.N. Blohin” Institutul Oncologic de Cercetări Științifice al Academiei de Științe Medicale secția Tumori Cap și Gît /copii/. Cu câteva zile înainte de spitalizare, a fost examinată în Centru Științific Endocrinologic, unde s-a determinat nivelul seric al Calcitoninei cu proba de calciu. Calcitonina bazală -147pg/ml /N-10/, iar la 2 min după perfuzia Calciului gluconat 10% - 15 ml i/venos, valoarea Calcitoninei s-a ridicat la 4666 pg/ml, la 10 min.- 2444.

Puncția tiroidei a fost repetată de mai multe ori, însă aspectul citologic de fiecare dată era celule canceroase. Puncția GL din tri-unghiul dr. al gîtului, era cu aspect de celule limfoide, iar în soluția de pe acul de puncție a fost detectată calcitonina – 2 și 3,7 pg/ml.

Cu suspiciunea de sindrom MEN au fost examinați ambii părinți. La tatăl pacientei au fost depistate valori crescute de calcitonină, iar examenul ecografic al tiroidei a constatat prezența nodulilor hipocogeni în ambii lobi. Ambii membri ai familiei au fost consultați de către specialistul genetic, ulterior, au fost supuși testării biologice. În rezultatul acestor investigații s-a confirmat la ambii defect în mutațiile germinale ale codului genetic. Astfel, la fiică i s-a dovedit diagnosticul de NEM 2A tipul ereditar – autosomal dominant cu defect genetic de mutație germinală la nivel Heterozigot – p.Cys 634Y în exonul 11 a genei RET, care poartă risc înalt de metastazare, lichenoid al pielii, risc înalt de hiperplazie/adenom al PT 20-30%, risc înalt de feocromocitom 30-50%.

Concomitent au fost efectuate – TC a plămînilor, mediastinului, Scintigrafia osoasă, tiroidiană și a paratiroidelor, Laringoscopia. Modificări patologice n-au fost observate. Ulterior, pacienta a fost consultată de către Prof. Șișcov R. V., Academicianul Prof. V.G. Poleacov, care au stabilit diagnosticul: Sindromul Neoplaziei Endocrine Multiple tipul 2 A /MEN 2A/, Cancer Medular al

glandei tiroide /T1N1Mo/. S-a indicat tratament chirurgical – Ti-reoidectomie totală cu evidarea GL cervicali, care a fost efectuată pe 25.12.12. Rezultatul histologic a confirmat prezența în ltd a Ca Medular cu dimensiuni de 9*9 mm, fără formare de capsulă, dar și fără semne de invazie angio-limfatică. GL jugulari, precum și cei pretraheali - fără celule canceroase. Glandele paratiroide – fără modificări structurale, au fost înlăturate cele inferioare. Rezultatul histo-patologic a confirmat diagnosticul preoperator, însă fără afectare ganglionară regională, /T1N0M0/.

După operație starea generală a pacientei s-a ameliorat treptat, la externare fiind satisfăcătoare. Nivelul Calciului în sînge – 2,8 mmoli/l. Urmează tratament de substituție cu 100 mcg/zi Levotiroxină în regim permanent, Calciu D3 500 mg/zi sub controlul nivelului seric de T4 liber, TSH, S-a recomandat supravegherea endocrinologului, oncologului, examinări b/ch, hormonale / Calcitonina, TSH, T4 l, TG, cortizol/ la 1-3 luni, USG gîtului, suprarenalelor, TC a mediastinului în dinamic.

Tatăl pacientei la fel a fost supus intervenției chirurgicale – ti-reoidectomie totală, fiind confirmat CMT, este supravegheat în Centru Oncologic or. Moscova.

CONCLUZII

Diagnosticarea sindromului MEN 2 A este complicată, dar posibilă. Cînd una dintre tumorile agresive /CMT/ ale sindromului MEN 2 A este etichetată de un marker solid cum este Calcitonina, se face posibilă detectarea acestuia în stadiile precoce. Astfel, Cancerul Medular Tiroidian a fost descoperit, ca prima manifestare a sindromului MEN 2 A diagnosticat la pacienta P în vîrsta de 12 ani și 11 luni.

Screeningul aplicat în evaluarea clinică – paraclinică a acestei maladii este absolut justificat. Datorită posibilităților mai mari de investigare, diagnosticul genetic de NEM 2A a fost stabilit la timp la 2 membri ai familiei, care fiind supuși precoce tratamentului chirurgical specializat, au căpătat un pronostic bun. În continuare fiind supravegheați, s-ar putea de prevenit apariția altor tumori din cadrul sindromului MEN.

Atunci cînd pacienții prezintă simptome variate, cu astenie fizică progresivă, este necesar de aplicat screeningul de rutină – ecografie, examen hormonal, imunologic, biochimic. Nivelul crescut de calcitonină bazală va sugera prezența CMT, necesitatea examinării biologice a rudelor de gr.I.

În scop de precizare topografică a tumorilor cît și a posibilităților metastaze este nevoie de aplicat metodele imagistice./ USG,TC, TRM, scintigrafia/, investigații endoscopice și a. Orice nodul observat în tiroidă cu caractere sugestive pentru cancer /hipocogen cu conturare imprecisă, cu calcinate în interior, bogat vascularizat de tip mixt, haotic/ nu exclude prezența CMT, impune evaluarea Calcitoninei, puncția aspirativă cu examenul citologic, după posibilități și a metodei imunohistochemice, deoarece terapia precoce îmbunătățește mult prognosticul.

Bibliografie selectivă

- 1.E.Tărcoveanu, Fl. Zugun – Neoplazii endocrine multiple de la diagnosticul genomic la chirurgia profilactică. Jurnalul de chirurgie Iași, 2007, Vol.3Nr.1/ISSN1584-934/
- 2.Baylin S.B.și colaboratorii
Inherited Medullary thyroid carcinoma: the results of a final monoclonal mutation imposed on none of multiple clones of susceptible cells.Science 1978,199,429.
3. Rougier P.H. și colaboratorii
Cancer Medullaire de la Thyroïde. Formes cliniques, conduites diagnostiques et therapeutiques. Rev.Pact.1982; 32; 1997.
- 4.Эндокринология /Под редакцией Н. Лавина. – 2-е изд. Перевод с англ.-М.: Практика,1999.-С.891-897.-1128с.-10000экз.-ISBN 5-89816-018-3/
- 5.Găleşanu C. Brănișteanu D.D. Paratiroidele și hormonii calcitropi: PTH, calcitonina, 1,25/OH/2D3, in Endocrinologie-ghid dedagnostic și tratament în bolile endocrine, sub red.E. Zbrancaed.Polirom Iași,1999,132-143.
- 6.Guru S.C., Manickam P.,Crabtree J. S. Identification and characterization of the multiple endocrine neoplasia type 1 /MEN 1/gene. Vol. 243. Nr.6,p-433,439.

EVALUAREA EFICACITĂȚII PREPARATULUI COCARNIT ÎN TRATAMENTUL POLINEUROPATIEI DISTALE LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2.

Carolina Parpauț¹, Lorina Vudu¹

¹ – Laboratorul Endocrinologie IP USMF „N. Testemițanu”

Abstract

Articolul prezentat relevă importanța administrării preparatului Cocarnit în tratamentul complex al polineuropatiei diabetice, la pacienții cu diabet zaharat tip 2, în special la stadiile precoce. Combinarea tratamentului hipoglicemiant de bază, și a preparatului metabolic Cocarnit (preparat complex, cu conținut de ATP, nicotinamidă și vitaminele grupului B) diminuează intensitatea simptomelor clinice specifice, manifestă efect analgezic.

Cuvinte cheie: polineuropatia diabetică, Cocarnit

Summary

Evaluation of effectiveness of Cocarnit in the treatment of distal polyneuropathy in patients with type 2 of diabetes mellitus.

This article shows us the importance of Cocarnit in treatment of diabetic polyneuropathy, specially in early stages of type 2 of diabetes. Association of Cocarnit (a complex drug containing ATP, nicotinamide and group B vitamins) to standard treatment of diabetic polyneuropathy, decrease characteristic neurological symptoms, has an analgesic effect.

Key words: diabetic polyneuropathy, Cocarnit

Introducere

Diabetul zaharat (DZ) este echivalat cu o epidemie non-infecțioasă al sec. XXI, care evoluează rapid spre invalidizare, letalitate, provocând pierderi economice considerabile [20].

Gravitatea DZ este determinată de complicațiile sale cronice, cea mai frecventă fiind polineuropatia diabetică (PD) – heterogenă prin mecanismul său de dezvoltare, modificări patologice, simptome și complicații¹⁵. Polineuropatia diabetică se determină la 14-20% din pacienții cu diabet zaharat tip 2 primar depistat, iar la pacienții cu durata bolii mai mare de 15 ani – la 50-70%, acești indici fiind în ascendență paralel cu utilizarea metodelor performante de diagnostic [4][5][10].

Factorul determinant în patogenia PD sunt procesele biochimice declanșate în condiții de deficit absolut sau relativ de insulină, cu dereglarea ulterioară a metabolismului glucidic, lipidic și proteic, cu axonilor și tecii mielinice ale fibrelor nervoase (demielinizarea), acumularea radicalilor liberi, stimularea oxidării peroxidice a lipidelor (stres oxidativ), epuizarea rezervelor de mioinozitol cu dereglarea activității tisulare a pompei Na⁺-K⁺-ATPaza ș.a.[1][6][7][9][11][18].

Scopul studiului: aprecierea eficacității preparatului Cocarnit în tratamentul stadiilor precoce ale PD la pacienții cu diabet zaharat tip 2.

Material și metode

În cercetare au fost înrolați 45 pacienți (32 femei și 13 bărbați), internați în secția de Endocrinologie a IMSP SCR. Toți pacienții aveau diagnosticul confirmat de polineuropatie simetrică distală. Criteriile de selecție au fost: prezența diabetului zaharat, hiperglicemie cronică de durată, prezența polineuropatiei senzitiv-motorii distale, excluderea altor cauze de polineuropatie senzitiv-motorie [1][10].

Lotul studiat a fost divizat în două grupuri: grupul de bază (GB) – 39 pacienți și grupul control (GC) – 6 pacienți. La fiecare pacient a fost evaluată intensitatea simptomelor clinice, a fost determinat gradul de intensitate a durerii, după scala McGill (0 puncte se echivalează cu absența durerilor, 1-6 puncte – dureri de intensitate joasă, 7-14 puncte – dureri de intensitate medie, 15-20 puncte – dureri foarte intense). Pacienții au fost consultați de neurolog, a fost efectuată reovasograma, retinoscopia.

Pacienții din GC au primit doar tratament antidiabetic de bază: insulinoterapie sau hipoglicemiante orale și remedii care ameliorează transmiterea impulsurilor nervoase.

Pacienții din GB au primit un tratament complex, constituit din terapia hipoglicemiantă și preparatul Cocarnit. Cocarnit este un preparat metabolic combinat, cu conținut de ATP 10mg; cocarboxilază 50mg, ciancobalamină 500mcg, nicotinamidă 20mg. Datorită componenței sale, Cocarnit participă la procesul de mielinizare a fibrelor nervoase și stimulează transportul axonal al impulsurilor nervoase, înlătură hipoxia și acidoza metabolică, ameliorează respirația tisulară, asigură un aport energetic înalt la nivel de celulă. Pacienții din GB au primit sol. Cocarnit câte 1 fiolă 1 dată în zi, intramuscular, timp de 20 zile.

Rezultate

Media de vîrstă a pacienților examinați a fost 42,5±9,5 ani. Durata afecțiunii (DZ): <5 ani – 38 pacienți (84%); 5-10ani – 7 pacienți (16%). Indicele glicemiei a jeun a fost în mediu de 7-9mmol/l la 31 pacienți (69%), 11-12 mmol/l la 14 pacienți (31%). Conform indicelui masei corporale 15 (33,3%) pacienți au fost normoponderali; 23 (51,1%) pacienți – supraponderali; 5 (11,1%) pacienți – cu obezitate gr.I; 2 (4,5%) pacienți – cu obezitate gr.II. La 34 pacienți (75,6%) din lotul de studiu, s-a

determinat hipertensiune arterială: hipertensiune arterială gr.I – la 26 pacienți (57,8%); hipertensiune arterială gr.II – la 6 pacienți (13,3%); hipertensiune arterială gr.III – la 2 pacienți (4,5%). Doar la 11 pacienți (24,4%) tensiunea arterială a fost în limitele normei. La retinoscopie s-a determinat: absența retinopatiei la 7 pacienți (15,6%), retinopatie diabetică non-proliferativă – la 33 pacienți (73,3%); retinopatie diabetică proliferativă – la 5 pacienți (11,1%).

Acuzele prezentate de pacienții examinați au fost variate: parestezii – la 45 pacienți (100%), senzația de frig – la 32 pacienți (71%), crampe musculare – la 29 pacienți (64%), înțepături – la 15 pacienți (33%), dureri sub formă de arsură – la 13 pacienți (29%), furnicăături – la 12 pacienți (27%), senzație de descărcări electrice – la 8 pacienți (17%). Sindrom algic la nivelul membrelor inferioare de intensitate joasă, s-a determinat la 22 pacienți (49%) din cei examinați și de intensitate medie – la 23 pacienți (51%).

Pacienții au fost examinați de neurolog. A fost determinată sensibilitatea tactilă și algică, forța musculară, reflexul achilian. Au fost obținute următoarele rezultate: hipoestezie tactilă – la 44 pacienți (98%) și hipoestezie algică – la 35 pacienți (78%); la 23 pacienți (52%) – diminuarea forței musculare, și doar la 15 pacienți (34%) – abolirea reflexului achilian.

Cu scop de precizare a diagnosticului și determinare a stării microcirculației, a fost efectuată reovasografia membrelor inferioare atât pînă la tratament cît și după. S-a determinat: debitul pulsator diminuat bilateral la 37 (83%) pacienți, iar la 8 (17%) pacienți din lotul examinat, debit pulsativ normal bilateral. Coeficientul debitului pulsator a fost: 0,4 la 4 (10,8%) pacienți, 0,3 la 25 (67,6%) pacienți și 0,2 la 8 (21,6%) pacienți.

Evaluarea stării pacientului pe parcursul tratamentului a evidențiat o eficiență mai înaltă la pacienții cu o durată mai scurtă a bolii ($2,3 \pm 0,7$ ani). S-a observat o dinamică pozitivă mai rapidă la pacienții din GB, la care tabloul clinic a început să cedeze deja la a 6-7 zi de tratament, comparativ cu efectul benefic dezvoltat doar la a 11-12 zi de tratament, la pacienții din GC. Astfel, mai rapid (la a 4-5-a zi de tratament pentru pacienții din GB și la a 11-12 zi pentru pacienții din GC) au regresat paresteziile și furnicăăturile (grafic1). Mai dificil s-au supus tratamentului următoarele simptome: crampe musculare, senzația de arsuri (persistau la a 10 zi de tratament la pacienții din GB, și la a 18 zi la pacienții din GC). Mai rapid și mai progresiv (cu 4-5 puncte) a scăzut intensitatea sindromului algic la GB, comparativ cu GC (0-1 puncte).

Pe parcursul tratamentului nu s-au observat devieri ai indicilor tensiunii arteriale.

Examenul neurologic repetat a determinat restabilirea mai rapidă a sensibilității tactile și algice la 40 pacienți (88,9%). La ceilalți pacienți 5(11,1%) sensibilitatea s-a ameliorat doar la finele curei de tratament. Forța musculară, cu înviorearea reflexului achilian s-a obținut numai la 11 (24,4%) pacienți din cei investigați. Un efect mai rapid în regresarea acestor simptome s-a observat la pacienții din grupul de bază – deja la a 6-7 zi, iar la pacienții din grupul control – la a 16-18 zi de tratament.

Examenul reovasografic a obiectivizat dinamica pozitivă, prin ameliorarea coeficientului debitului pulsativ la nivelul membrelor inferioare, în GB: cu 0,1 – la 23 pacienți (58,9%); cu 0,2 – la 10 pacienți (25,6%); și la 6 pacienți (15,4%) – fără modificări. În GC: cu 0,1 la 4 pacienți (66,7%) și la 2 pacienți (33,3%) – fără modificări.

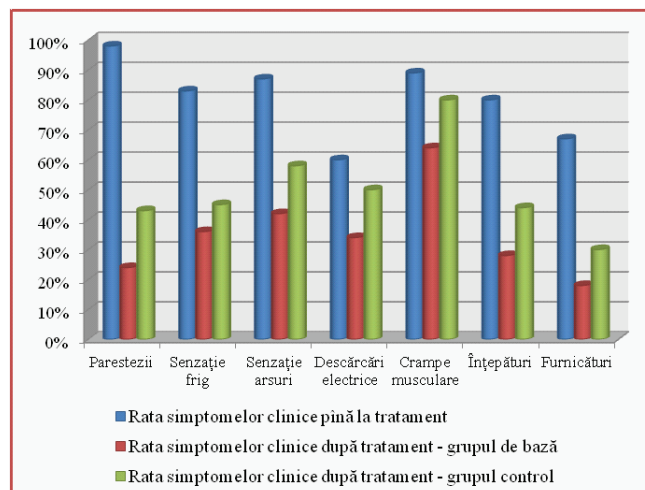


Figura 1. Dinamica tabloului clinic la pacienții examinați

Discuții

Importanța echilibrării maxime a indicilor glicemici atât în profilaxia cît și tratamentul PD a fost demonstrată prin numeroase studii retrospective și prospective [8][13][19][21].

Însă, este indiscutabil și faptul că, patogenia PD este multifactorială, în special la pacienții cu DZ tip 2, iar în perioada stabilirii diagnosticului de PD, mecanismele implicate în cascada patogenică a acesteia, sunt deja declanșate. De aceea, din punct de vedere clinic, pentru o corijare adecvată, această problemă necesită a fi abordată complex, atât prin compensare maximală a glicemiilor, cît și prin implicarea la nivel de modificări metabolice și tratament simptomatic [1][2][12][14][16][22].

Necesitatea administrării vitaminelor grupului B a fost demonstrată și într-un studiu clinic cu denumirea „Vitamina B12 poate fi mai eficientă comparativ cu nortriptilina în tratamentul polineuropatiei diabetice” [17]. În acest studiu randomizat, clinic unic-orb, a fost comparată eficacitatea vitaminei B12, administrată parenteral și nortriptilinei, pentru ameliorarea simptomatică a durerii, paresteziilor, senzației de arsură, frig, crampe musculare și descărcări electrice. Au fost comparați și parametrii de conductibilitate nervoase, amplitudine, durata și latența.

Acest studiu a demonstrat diminuarea mai rapidă la pacienții din grupul cu vitamina B12, a scorului durerii, paresteziilor, senzațiilor de furnicăături, comparativ cu grupul cu nortriptilină. Însă modificările sensibilității tactile, vibratorii, parametrii de conducere nervoase au fost ne semnificative în ambele grupuri.

Un studiu comparativ a fost efectuat de către Литвиненко Л.А., Короленко Г. Г. [3]. Rezultatele acestui studiu relevă că administrarea preparatului Cocarnit duce la ameliorarea transmiterii impulsului nervos la nivelul nervilor periferici, crește activitatea funcțională a mușchilor respectivi. Preparatul manifestă efect pozitiv și asupra stării funcționale ale fibrelor nervoase vegetative periferice, datorită cărui fapt influențează metabolismul energetic, stimulând procesele regenerative.

Atît rezultatele proprii cît și cele menționate mai sus, au demonstrat eficacitatea tratamentului antidiabetic combinat cu remedii metabolice, ameliorînd tabloul clinic dominat de durere, parestezii, senzațiilor de furnicăături, etc.. Însă rezultatele studiilor referitor la ameliorarea indicilor neuro-fiziologici sunt contradictorii. Rezultatele proprii relevă o ameliorare vizibilă a sensibilității tactile, algice, parțial reflexului achilian, ceea ce

nu s-a observat în cazul studiului comparativ cu vitamina B12, unde modificările sensibilității tactile, vibratorii, și parametrii conducerii nervoase au fost ne semnificative[17]. Aceasta încă o dată demonstrează că Cocarnit fiind un preparat complex (ATP, nicotinamidă, ciancobalamină, cocarboxilază), comparativ cu vitamina B12 izolat, acționează la nivelul diferitor verigi patogentice ale PD, asigurând astfel un tratament mai rapid și eficient.

Concluzii

1. Terapia hipoglicemiantă de bază în asociere cu preparatul metabolic Cocarnit, comparativ cu terapia hipoglicemiantă de bază separat, permite de a obține o eficacitate mai înaltă și mai rapidă în tratamentul PD.

2. Mai rapid au diminuat simptomele clinice la pacienții cu durată mai mică a DZ ($2,3 \pm 0,7$ ani).

3. Din simptomele prezentate, mai rapid (deja la a 6-a zi de tratament) și mai eficiente au regresat paresteziile, înțepăturile și furnicăturile. Mai dificil s-au supus tratamentului crampe musculare, senzația de arsuri (persistau și la a 14 zi de tratament).

4. Tratamentul complex a dus la o diminuare mai pronunțată a intensității durerii la pacienții din grupul de bază comparativ cu grupul control.

5. Examenul neurologic a determinat restabilirea mai rapidă a sensibilității tactile și algice în grupul de bază comparativ cu grupul control. Forța musculară cu reînvierea reflexului achilian s-a restabilit doar la 11 (24,4%) pacienți.

Bibliografie

1. БАЛАБОЛКИН М. И., ЧЕРНЫШОВА Т. Е., ТРУСОВ В. В., ГУРЬЕВА И. В. // Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение: учеб.-метод. пособие. — М.: Экспертиза, 2003.
2. ГАЛСТЯН Г. Р., АНЦИФЕРОВ М. Б. Лечение диабетической полинейропатии. Врач. 2000; 23–9
3. ЛИТВИНЕНКО Л. А., КОРОЛЕНКО Г. Г., „Использование Кокарнита в комплексном лечении диабетической полинейропатии.” (Журнал “Медицинские новости” №3, 2009)
4. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2009; 32 (Suppl. 1): S62–7.
5. BOULTON A. J., VINIK A. I., AREZZO J. C. et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005; 28 (4): 956–62.
6. BROWNLEE M., Diabetic complications: pathobiology of hyperglycemic damage and potential impact on treatment. In: Complications of diabetes mellitus: pathophysiology and pathogenetically-based treatment options. Thornalley P. J., Kempler, P. Georg Thieme Verlag K. G., Stuttgart Eds: 2009, 1–8
7. CAMERON N. E., EATON S. E., COTTER M. A., TEFAYE S., Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Diabetologia 44:1973–1988, 2001;
8. DCCT Research group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. Ann Intern Med 1995;122:561–8;
9. DYCK P. J., DAVIES J. L., CLARK V. M., LITCHY W. J., DYCK P. J., KLEIN C. J., RIZZA R. A., PACH J. M., KLEIN R., LARSON T. S., MELTON L. J. 3rd., O'BRIEN P. C., Modeling chronic glycaemic exposure variables as correlates and predictors of microvascular complications of diabetes. Diabetes Care 2006;29:2282–2288 ;
10. DYCK P. J., KRATZ K. M., KARNES J. L., et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. Neurology 1993;43:817–24.
11. DYCK P. J., Severity and staging of diabetic polyneuropathy. In: Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA, E, Low PA, Ziegler D. (eds.) Stuttgart: Thieme, 2003;
12. ECKERT M., SCHEJBAL P., Therapy of neuropathies with a vitamin B combination. Symptomatic treatment of painful diseases of the peripheral nervous system with a combination preparation of thiamine, pyridoxine and cyanocobalamin, Fortschr Med., 1992 Oct 20;110(29):544–8.;
13. GAEDE P., VEDEL P., PARVING H. H., et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 1999;353:617–22
14. GALE E. A., BINGLEY P. J., EMMETT C. L., COLLIER T., AND THE EUROPEAN NICOTINAMIDE DIABETES INTERVENTION TRIAL (ENDIT) GROUP (2004) EUROPEAN NICOTINAMIDE DIABETES INTERVENTION TRIAL (ENDIT): A randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. Lancet 363: 925–931
15. LLEWELYN J. G., TOMLINSON D. R., THOMAS P. K., Diabetic Neuropathies. In Peripheral Neuropathy. 4th ed. Dyck PJ, Thomas PK: Eds. Philadelphia, Elsevier 2005, p. 1951–199
16. MAIESE K. and CHONG Z. Z. Nicotinamide: necessary nutrient emerges as a novel cytoprotectant for the brain. Trends Pharm Sci 24: 228–232, 2003;
17. TALAEI A., SIAVASH M., MAJIDI H., CHEHREI A., Vitamin B12 may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. Int J Food Sci Nutr. 2009;60 Suppl 5:71–6. Epub 2009 Feb 11
18. TEFAYE S., CHATURVEDI N., EATON S. E., WARD J. D., MANES C., IONESCU-TIRGOVISTE C., WITTE D. R., FULLER J. H.: EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005;352:341–350;
19. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY GROUP. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 538. BMJ 1998;317:703–13.;
20. VINIK A. I., PARK T. S., STANSBERRY K. B., PITTINGER G. L. Diabetic neuropathies. Diabetologia 2000;43:957–973
21. ZIEGLER D., Glycemic control. In Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, Thieme, 2003, p. 91–96;
22. ZIEGLER D., Treatment of Diabetic Neuropathy and Neuropathic Pain How far have we come?, MD, FRCPE Diabetes Care February 2008 vol. 31 no. Supplement 2 S255–S261;

Carolina Pitserschi, cercetător științific
Laboratorul Endocrinologie, IP USMF ”Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. N.Testemițanu 29
Tel: (+373) 69342019
e-mail: pitserschicarolina@gmail.com

FUNCȚIA EXOCRINA A PANCREASULUI LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT

Natalia Porcereanu

*Clinica Medicală nr.1, Disciplina Sinteze Clinice,
Departamentul Medicină Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"*

Summary

Exocrine pancreatic function in patients with diabetes mellitus

Pancreas is one of the most significant human organs, which functions are complex. The exocrine pancreatic function is very seriously studied by researchers for its importance for digestion. Chronic pancreatitis was considered for a long time as the most common pancreatic disease, however last decades exploration results proved a high incidence of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in conditions of the lack of an inflammatory process in the pancreas. There are numerous causes of EPI: diabetes mellitus, obesity, cholelithiasis, post-cholecystectomy syndrome, post-gastric resection conditions and celiac disease. Over 350 million people in the world are affected by diabetes mellitus, this disease becoming pandemic. Multiple complications of diabetes mellitus affect life quality of these patients and involve substantial financial resources. Gastro-intestinal complaints of patients with diabetes mellitus are consequences of autonomic diabetic neuropathy as much as of EPI. There are a lot of manifestations of EPI: dyspepsia, malnutrition, hypovitaminosis, hypocalcemia, osteoporosis, anorexia, hypoproteinemia, cardiomyopathy, iron deficiency anemia, neuropathy. These phenomena are substantial worsening the quality of life of diabetic patients and aggravate the evolution of the disease. There is a high incidence of EPI in diabetes mellitus, but the diagnosis and the treatment algorithm of this pathology are still defective.

Key words: exocrine pancreatic insufficiency, endocrine pancreatic insufficiency, diabetes mellitus, pancreatic enzyme replacement therapy.

Rezumat

Pancreasul reprezintă unul din cele mai importante organe umane, cu funcții complexe. O atenție deosebită cercetătorii acordă studierii funcției exocrine a pancreasului, care are o deosebită importanță pentru digestia alimentelor. Pentru o perioadă îndelungată era considerat că cea mai frecventă patologie a pancreasului este pancreatita cronică, însă cercetările ultimilor decenii au dovedit că insuficiența pancreatică exocrină (IPE) se întâlnește frecvent și în lipsa procesului inflamator a acestui organ. Cauzele IPE sunt multiple: diabetul zaharat, obezitatea, litiaza biliară, sindromul post-colecistectomic, stările post-rezecție stomacală, celiachia. Diabetul zaharat afectează peste 350 milioane de persoane pe glob, căpătând proporții de pandemie. Complicațiile multiple ale diabetului zaharat afectează confortul vieții acestor pacienți și implică resurse financiare considerabile. Acuza din partea sistemului digestiv la bolnavii cu diabet zaharat sunt consecință atât a neuropatiei autonome diabetice, cât și a insuficienței pancreatice exocrine. Manifestările IPE sunt diverse: dispepsie, malnutriție, hipovitaminoză, hipocalcemie, osteoporoză, anorexie, hipoproteinemie, cardiomiopatie, anemie feriprivă, neuropatie. Aceste fenomene înrăutățesc esențial calitatea vieții bolnavilor și agravează evoluția diabetului zaharat. Incidența IPE la pacienții cu diabet zaharat este mare, dar există deficiențe în ceea ce privește diagnosticul acestei patologii și algoritmul de tratament.

Cuvinte cheie: insuficiență pancreatică exocrină, insuficiență pancreatică endocrină, diabet zaharat, terapie enzimatică de substituție.

Introducere

Din cauza vecinătății anatomice a porțiunilor endocrină și exocrină ale pancreasului au fost demarate mai multe studii care să elucideze interrelațiile dintre diabetul zaharat și patologia pancreasului exocrin. A fost observată o interacțiune între modificările pancreasului exocrin și endocrin, patologia unei structuri având consecințe asupra funcției celeilalte.

La examenul morfologic a fost observată micșorarea volumului pancreasului la persoanele cu diabet zaharat comparativ cu cele sănătoase, din cauza involuției țesutului glandular. La 50% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 1 se depistează atrofia celulelor acinare și fibroză în pancreas, infiltrație lipidică cu pierderea celulelor acinare. Schimbările în ducturile pancreatice au fost detectate prin colangiografia endoscopică retrogradă la 76% din pacienții cu diabet zaharat [1].

O prevalență crescută a insuficienței pancreatice exocrine

(IPE) la bolnavii cu diabet zaharat tip 1 a fost pentru prima dată demonstrată în 1943 de către H. Pollard și coautorii. A fost depistată IPE la 30% - 50% dintre pacienții cu diabet zaharat tip 2 și 40-73 % dintre pacienții cu diabet zaharat tip 1 [11]. Teste funcționale directe au fost utilizate pentru cercetarea funcției exocrine pancreatice, dar din cauza caracterului invaziv al acestora și incomodității lor, un număr redus de pacienți a fost studiat. Măsurarea concentrației elastazei fecale-1 (FEC) prin ELISA, bazată pe anticorpi monoclonali specifici a fost propusă în 1992 și s-a recomandat drept test indirect pentru evaluarea funcției exocrine pancreatice. În pofida existenței unor comentarii critice, în ultimii 20 ani testul a demonstrat specificitate și sensibilitate mare și a devenit un test-standard pentru diagnosticarea IPE [5,6].

IPE este reducerea activității enzimelor pancreatice în

lumenul intestinal la un nivel insuficient pentru a menține digestia normală. Orice patologie, inclusiv extrapancreatică, care perturbă lanțul proceselor digestive de către enzimele pancreatice poate fi cauza IPE. Secreția exocrină pancreatică poate fi redusă semnificativ fără a fi prezentă IPE [13]. Di Magno cu patru decenii în urmă a demonstrat că steatoarea apare când secreția de lipază e redusă la 5-10% din normă.

Tabelul 1

Rezultatele testelor pancreatice directe la pacienții cu diabet zaharat

Autorul	Anul	Subiecți/tipul diabetului	Metoda	Rezultate
Pollard et all.	1943		Amilaza și lipaza după stimularea pancreozimin-secretin	
Chey et all.	1963		Amilaza și lipaza după stimularea pancreozimin-secretin	Amilaza redusă la 36%; la diabet zaharat tip 1 reducerea la 77% din pacienți.
Vacca et all.	1964	55 pacienți cu diabet zaharat; 22 pacienți tratați cu insulină	Diastaza și bicarbonatul după stimularea cu secretină; grăsimile în mase fecale.	73% dereglat; corelare cu vârsta, lipsa corelării cu grăsimile.

Tabelul 2

Rezultatele testelor pancreatice indirecte la pacienții cu diabet zaharat

Autorul	Anul	Subiecți/tipul diabetului	Metoda	Rezultate
Hardt, Kloer	1998	128 tip 1 și 2	Chimotripsina fecală Elastaza fecală 1	46% <6U/l 46% <200 μg/g
Hardt et all.	2000	39 diabet tip 1 77 diabet tip 2	Elastaza fecală 1	74% <200 μg/g 36% <200 μg/g
Icks et all.	2001	112 tip 1	Elastaza fecală 1	54,5% <200 μg/g
Rathmaet all.	2001	544 tip 2	Elastaza fecală 1	30,3% <200 μg/g
Hardt et all.	2003	323 tip 1 697 tip 2	Elastaza fecală 1	41,7% <200 μg/g 22,9% <100 μg/g

Pentru depistarea IPE este preferabil testul respirator cu ¹³C-trigliceride, dar și FEC-1 s-a dovedit a fi o metodă de diagnostic cu specificitate și sensibilitate mare [13].

La pacienții cu diabet zaharat IPE este ușoară sau moderată, rareori severă și însoțită de steatoarea. Cu toate acestea la bolnavii cu diabet zaharat are loc deplasarea absorbției maxime a nutrienților în regiunile distale ale intestinului subțire, ceea ce este caracteristic pentru IPE. Majorarea volumului nutrienților ce nimeresc în cec duc la dereglarea motoriciei și secreției intestinale, rezultând simptomele dispepsiei intestinale (durere spastică, meteorism, gurguiment intestinal, dereglarea scaunului). Aceste fenomene sânt deseori considerate ca și enteropatie diabetică, pe când cauza este IPE. Un studiu de cohortă recent sugerează că IPE ușoară sau moderată este datorată unor fenomene precoce în cursul diabetului zaharat și nu progresează [2].

Este certă corelația dintre valoarea FEC-1 și calitatea controlului diabetului (HbA1c), gradul IPE și durata diabetului zaharat [5,7]. Funcția reziduală a celulelor-β pancreatice (C-peptid) este direct proporțional cu funcția exocrină a pancreasului [16]. A fost demonstrată o legătură directă între IPE și debutul precoce al diabetului, durata diabetului zaharat, un indice mic al masei corporale [14]. Aceste rezultate sugerează că IPE este complicație a diabetului zaharat.

Cauzele IPE la pacienții cu diabet zaharat sunt:

1. Lipsa efectului trofic al concentrațiilor locale mari de insulină, de rând cu niveluri crescute de hormoni inhibitori (glucagon și somatostatina) care cauzează atrofia pancreasului exocrin;
2. Alterarea funcției de reglare a acțiunii hormonilor insulari asupra țesutului exocrin;
3. Microangiopatia diabetică produce perfuzie inadecvată și ischemia pancreasului exocrin, care conduc la fibroză;
4. Neuropatia diabetică autonomă drept cauză a reflexelor entero-pancreatice alterate;
5. Afectarea autoimună a celulelor acinare;
6. Inhibarea funcției exocrine pancreatice în acidoza diabetică.

Cercetările ultrastructurilor pancreasului au relevat o conexiune continuă a matricei interstițiale a pancreasului exocrin și endocrin, care se pierde datorită fibrozei. Lărgirea interfețelor exocrine insulare rezultă în pierderea desmozomilor și joncțiunilor de aderență între insule și celule acinare și este asociată cu hiperplazitate, constituită din pericite și celule inflamatorii. Organizarea fibrelor de colagen este asociată cu prezența pericitelor, care diferențiază în miofibroblaști – celule pancreatice stelate [17]. Celulele pancreatice stelate au un rol central în fibroza pancreatică. Hiperglicemia provoacă proliferarea și activarea celulelor stelate și stimulează producția de colagen prin calea protein-kinazei mitogen-activate, conducând spre fibroză.

Pierderea comunicării celulare paracrine și fibroza remodelantă a matricei extracelulare pot conduce la disfuncția axului hormonal intestinal: insulino-acinar-ductal, rezultând insuficiență pancreatică și deficit de GLP [17]. Acțiunea incretinelor poate fi compromisă la acești pacienți și din cauza steatoarei [22], secreția incretinelor fiind dependentă de prezența produselor de digestie în tractul gastro-intestinal [23]. Prin modificările asupra secreției incretinelor IPE poate cauza instabilitate metabolică, cu modificări permanente ale dozelor insulinei, cu efecte negative pe termen lung.

Tot mai frecvent este evocată neuropatia diabetică autonomă drept cauză a IPE. Neuropatia diabetică este o complicație frecventă a diabetului zaharat, afectând 50% dintre pacienți. La momentul diagnosticării diabetului zaharat 10% din pacienți prezintă o formă de neuropatie diabetică. Factorii de risc pentru neuropatia diabetică autonomă sunt controlul glicemic precar, durata diabetului, prezența microalbuminuriei, hipertensiunea arterială, dislipidemia. Neuropatia autonomă este mai frecvent asociată cu DZ tip 1 decât cu DZ tip 2 (60% la tip 1 și 35% la tip 2).

Diabetul zaharat este cea mai frecventă cauză de neuropatie autonomă, având un tablou complex și contribuind la agravarea prognosticului [12]. În patogenia neuropatiei diabetice este implicat stresul oxidativ, care induce defecte neurovasculare, hipoxia endoneurală și disfuncția nervului [20]. Gastropareză, dereglarea motoriciei intestinale la diabetici frecvent sunt

consecințele neuropatiei diabetice autonome, care rareori este diagnosticată, evaluarea neuropatiei autonome gastro-intestinale fiind dificilă.

Răspunsul secretor al pancreasului la ingestia alimentelor este realizat printr-un complex de mediatori neuronali, humoral și paracrini. Rolul major în controlul fazei intestinale a secreției pancreatice este atribuit reflexelor enteropancreatice vago-vagale, care stimulează secreția pancreatică în timpul fazei cefalice și gastrice [9]. Producția fermenților pancreatici este dependentă de tonusul colinergic care, la rândul său, se modulează prin influența asupra receptorilor colecistokininei, situați în nervii parasimpatici. În timpul fazei intestinale celulele mucoasei duodenale eliberează CCK, stimulând secreția enzimelor pancreatice, secreția apei și bicarbonatului de către celulele ductale [9]. Lipaza este enzima cu cea mai mică stabilitate în tractul gastro-intestinal. Abilitatea de digestie a grăsimilor este factorul determinant care provoacă majoritatea simptomelor IPE.

Iată de ce la bolnavii cu neuropatie autonomă prin afectarea reflexelor enteropancreatice se dereglează reacția secreției pancreatice la colecistokinină și analogii ei. La pacienții cu diabet zaharat se observă o deviere în excreția polipeptidului pancreatic, hormonilor intestinali (motilina), peptidele intestinale vasoactive, care influențează funcția exocrină pancreatică. O atenție sporită este concentrată asupra mecanismelor reglării secreției β -celulelor de către serotonină și melanocortine. Este incontestabilă interrelația dintre factorii hormonal, paracrin și neural în exercitarea funcțiilor pancreasului.

Prezența autoanticorpilor împotriva pancreasului exocrin la unele persoane cu diabet zaharat nou-diagnosticat sugerează o reactivitate încrucișată. Celulele acinare de rînd cu celulele β -pancreatice pot fi afectate la bolnavii cu diabet zaharat tip 1 [10].

Diabetul zaharat tip 2 mai frecvent duce la IPE prin dezvoltarea pancreatitei cronice. Conceptul afectării pancreasului în cadrul sindromului metabolic a fost propus de către cercetătorii germani. În cadrul sindromului metabolic, care se include în diabetul zaharat tip 2 se formează un cerc vicios patogen cu implicarea pancreasului. Alimentația nesănătoasă și alcoolul contribuie la dezvoltarea pancreatitelor acute și cronice. La pacienții cu sindrom metabolic se depistează un profil hormonal modificat, cu majorarea estrogenilor și androgenilor. Estrogenii au efect antiaterogen, majorând nivelul colesterolului din bilă, astfel conducând la microlitiază biliară. La traumatisme repetate ale papilei Vater se formează condiții pentru dezvoltare a papilostenozii cu hipertensiune intracanaliculară pancreatică și pancreatită cronică obstructivă cu insuficiență endocrină și exocrină. Pe de altă parte un nivel majorat de androgeni contribuie la progresarea aterosclerozei. Are loc dereglarea troficii pancreasului la fel ca și a altor organe abdominale. Ca și consecință are loc fibrozarea organului și progresarea IPE și endocrine.

Obezitatea în sine duce la alterarea funcției exocrine a pancreasului din cauza distrofiei lipidice a celulelor acinare și lipidozei pancreatice.

În IPE are loc dereglarea absorbției micronutrienților și distrugerea vitaminelor în lumenul intestinal, în special a vitaminelor liposolubile A, D, E, K. Hipovitaminoza în cazul acestor vitamine se dezvoltă foarte repede, chiar și în absența simptomelor digestive specifice. Metabolismul vitaminelor și microelementelor este complex. Pentru activarea tiaminei

e necesară o concentrație suficientă de magneziu în țesuturi. Deficitul de zinc și de vitamină A din IPE formează un cerc vicios, modificând procesele fiziologice și asigurarea organelor cu micronutrienți. Deficitul de zinc, magneziu și cupru contribuie la alterarea toleranței la glucoză. Insuficiența de zinc provoacă lezarea celulelor acinare, stimularea hormonală a secreției pancreatice. Ca și consecință a IPE se dezvoltă deficitul de seleniu, contribuind, la rândul său, la progresarea IPE. În condițiile deficitului de seleniu se dezvoltă degenerarea și fibroza parenchimului pancreatic, lezarea organului de către radicalii liberi.

Într-un studiu efectuat pe 114 pacienți cu pancreatită cronică, la 38 bolnavi cu IPE a fost depistată micșorarea nivelurilor hemoglobinei, albuminei, prealbuminei, Mg, retinol-binding protein, iar HbA1c era majorată la pacienții cu IPE. În absența IPE aceste valori erau normale. Markerii nutriționali în limitele normei pot exclude IPE.

Bolnavii cu diabet zaharat frecvent suferă de simptome abdominale care le compromit calitatea vieții [24]. O mare parte din aceste simptome sunt datorate IPE și vor răspunde la tratament enzimatic substitutiv [8]. Conform unor autori, fermeții pancreatici sunt indicați pacienților cu IPE indiferent de prezența sau absența simptomelor sau de gradul steatoreei, tratament necesar pentru a preveni deficitul de micronutrienți [15]. Necesitatea terapiei de substituție în IPE asimptomatică este în continuare discutată, lipsind trialuri clinice randomizate. Totuși, rezultatele mai multor studii încurajează utilizarea fermeților pancreatici chiar în absența steatoreei și pierderii ponderale.

Tratamentul de substituție cu enzime pancreatice este recomandat pacienților cu diabet zaharat și IPE diagnosticată. Tratamentul ameliorează simptomele intestinale, este rezolvată insuficiența vitaminelor liposolubile, reduce riscul osteoporozei, care este exprimat la pacienții cu tip 1 de diabet [21]. Prin aplicarea terapiei enzimatice de substituție se va obține ameliorarea stării de nutriție, adaos ponderal, reducerea instabilității metabolice și ameliorarea controlului glicemic [8]. Echilibrarea metabolismului va avea ca și consecință reducerea complicațiilor microvasculare și neuropatiilor, și, posibil, reducerea celor macrovasculare [3], fiind demonstrată expunerea pacienților cu diabet zaharat și IPE la riscul de a dezvolta ateroscleroză și evenimente cardio-vasculare fatale [4].

Eficacitatea și siguranța terapiei enzimatice de substituție au fost demonstrate în 4 trialuri clinice randomizate dublu-orb, placebo-controlate. Nu există un consensus în ceea ce privește doza terapeutică. Asociația italiană de studiu a pancreasului recomandă doza de 25.000-40.000 U la mesele principale, Australia și Spania – 40.000 -50.000 U, iar Germania 20.000-40.000U. Succesul tratamentului de substituție enzimatic poate fi evaluat prin reducerea cantității de grăsimi la examenul coprologic, reducerea simptomelor, creșterea masei corporale, ameliorarea valorilor nutrienților. Unele societăți de gastroenterologie recomandă terapie de substituție enzimatică doar la semnalarea simptomelor, fără diagnosticarea IPE. Pacienții diagnosticați cu IPE, cu FEC-1 <100 mcg/g trebuie să primească enzime pancreatice în doza 40.000-50.000 U lipază la mesele principale.

Diabetul zaharat este o patologie severă, cu multiple complicații și se asociază cu un risc cardio-vascular sporit. Prezența IPE la acești pacienți afectează atât calitatea vieții, cât și prognosticul, prin accentuarea dereglărilor metabolice [23]. Problema IPE la pacienții cu diabet zaharat este frecvent

neglijată, cu toate că rezultatele cercetărilor demonstrează o incidență mare a acestei patologii. Testele pancreatice ar trebui să constituie o parte a planului de diagnostic la pacienții cu diabet zaharat ce prezintă simptome gastro-intestinale. Diagnosticul precoce al IPE este rațional pentru a preveni malnutriția, deficitul de micro- și macronutrienți prin aplicarea

terapiei enzimatice de substituție. Este rezonabilă evaluarea funcției exocrine a pancreasului la persoanele cu diabet zaharat chiar de la debutul manifestărilor diabetului. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru completarea cunoștințelor privind la patogenza IPE și ameliorarea conduitei terapeutice la acești pacienți.

Bibliografie

1. GROGER G, LAYER P. Exocrine pancreatic function in Diabetes mellitus. *Eur J Gastroent Hepatol* 1995; 7: 740-746.
2. CREUTZFELDT W, GLEICHMANN; Follow-up of exocrin pancreatic function in type 1 diabetes mellitus. *Digestion* 2005; 72: 71-75.
3. EWALD N, BRETZEL RG, Study Group: Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal-elastase-1 concentration. Results of a prospective multi-centre trial. *Diab Metab Res Rev* 2007; 23: 386-391.
4. PONGPRASOBCHAI S. Maldigestion from pancreatic exocrine insufficiency. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Dec; 28 Suppl 4:99-102.
5. N EWALD, A RASPE, C KAUFMANN, RG BRETZEL, HU KLOER, AND PD HARDT .Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur J Med Res*. 2009; 14(3): 118-122. Published online 2009 March 17.
6. CAVALOT F, BONOMO K, PERNA P, BACILLO E, SALACONE P, GALLO M, MATTIELLO L, TROVATI M, Pancreatic elastase-1 in stools, a marker of exocrine pancreas function, correlates with both residual beta-cell secretion and metabolic control in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2004 Aug;27(8):2052-4.
7. HARDT PD, HAUENSCHILD A, NALOP J, MARZEION AM, JAEGER C, TEICHMANN J, BRETZEL RG, HOLLENHORST M, KLOER HU; S2453112/S2453113 Study Group. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatolgy*. 2003;3(5):395-402. Epub 2003 Sep 24.
8. RAFFAELE PEZZILLI, ANGELO ANDRIULLI, CLAUDIO BASSI, GIANPAOLO BALZANO, MAURIZIO CANTORE, GIANFRANCO DELLE FAVE, MASSIMO FALCONI, AND THE EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY COLLABORATIVE (EPIC) GROUP. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol*. 2013 November 28; 19(44): 7930-7946.
9. SINGER MV, NIEBERGALL-ROTH E. Secretion from acinar cells of the exocrine pancreas: role of enteropancreatic reflexes and cholecystokinin. *Cell Biol Int*. 2009 Jan;33(1):1-9. Epub 2008 Oct 7.
10. PANICOT L, MAS E, THIVOLET C, LOMBARDO D. Circulating antibodies against an exocrine pancreatic enzyme in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1999 Dec;48(12):2316-23.
11. VACCA JB, HENKE WJ, KNIGHT WA. The exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1964; 61: 242-247.
12. VIORTEL ȘERBAN. Tratat român de boli metabolice. Editura Brumar, Timisoara, 2010. Volum 2. P 121- 144.
13. ASBJORN MOHR DREWES. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World Journal of Gastroenterology* 2013, November 14; 19(42); 7258-7266.
14. HARDT PD, HAUENSCHILD A, NALOP J, MARZEION AM, JAEGER C, TEICHMANN J, BRETZEL RG, HOLLENHORST M, KLOER HU; S2453112/S2453113 STUDY GROUP. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatolgy*. 2003;3(5):395-402. Epub 2003 Sep 24.
15. DOMINQUES-MUÑOSES JE. "Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: When is indicated, what is goal and how to do it?" *Advances in Medical Sciences*. 2011, Vol 56(1), pp 1-5.
16. N EWALD, A RASPE, C KAUFMANN, RG BRETZEL, HU KLOER, AND PD HARDT .Determinants of exocrine pancreatic function as measured by fecal elastase-1 concentrations (FEC) in patients with diabetes mellitus. *Eur J Med Res*. 2009; 14(3): 118-122. Published online 2009 March 17.
17. HAYDEN MR, PATEL K, HABIBI J, GUPTA D, TEKWANI SS, WHALEY-CONNELL A, SOWERS JR. Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities. *J Cardiometaab Syndr*. 2008 Fall;3(4):234-43.
18. KELLER J, AGHDASSI AA, LERCH MM, MAYERLE JV, LAYER P. Tests of pancreatic exocrine function - clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(3):425-39.
19. KELLER J, LAYER P, BRÜCKEL S, JAHR C, ROSIEN U. 13C-Mixed Triglyceride Breath Test for Evaluation of Pancreatic Exocrine Function in Diabetes Mellitus. *Pancreas*. 2014 Apr 23.
20. MANN ST, MANN V, STRACKE H, LANGE U, KLÖR HU, HARDT P, TEICHMANN J. Fecal elastase 1 and vitamin D3 in patients with osteoporotic bone fractures. *Eur J Med Res*. 2008 Feb 25;13(2):68-72.
21. ZIEGLER D, SOHR CG, NOUROOZ-ZADEH J. Oxidative stress and antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2004 Sep;27(9):2178-83.
22. EBERT R, CREUTZFELDT W. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution. *Diabetologia*. 1980;19(3):198-204.
23. NAKAJIMA K, MUNYUKI T, MUNAKATA H. Revisiting the cardiometabolic relevance of serum amylase. *Kakei MBMC Res Notes*. 2011 Oct 18;4:419.
24. BYTZER P, TALLEY NJ, LEEMON M, ET AL. Prevalence of gastrointestinal symptoms associated with diabetes mellitus: a population-based survey of 15,000 adults. *Arch Intern Med* 2001;161:1989-96.

Natalia Porceanu , doctorand
Clinica Medicală nr.1, Disciplina Sinteze Clinice
Departamentul Medicina Interna
USMF "Nicolae Testemitanu"
Chisinau, bd. Moscovei 5, ap 333
Te: 078-00-00-11
E-mail : nataliaporceanuyahoo.com

STAREA FUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI HIPOTALAMO-HIPOFIZO-GONODAL LA PACIENTELE CU POLICHISTOZĂ OVARIANĂ

Tamara Tudose¹

1 - Catedra Endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Pentru aprecierea stării funcționale a sistemului hipotalamo-hipofizo-gonadal la pacientele cu sindromul ovarelor polichistice (SOP) a fost aplicat testul cu 100 mcg luliberină (LH-RH) i/v. Nivelul hormonilor - FSH, LH, testosterone și progesterona a fost determinat inițial și la 15.30, 60 și 120 minute după introducerea preparatului. Nivelul de LH era sporit iar reacția acestuia exagerată la bolnavele cu forma tipică a SOP (sindromul Ștein-Levental). În formele atipice nivelul de FSH și reacția acestuia la stimularea cu LH-RH erau diminuate. Majorarea semnificativă a nivelului de LH nu a provocat o creștere a nivelului testosteronei, acesta tinzând chiar spre diminuare către sfârșitul testului. Testul s-a dovedit a fi util în delimitarea formei tipice de cele atipice ale SOP. S-a observat posibilitatea de a stimula ovulația prin introducerea i/v în bolus a hormonului hipotalamic LH-RH. Posibil că în SOP este o deficiență de LH-RH sau este afectată eliberarea ciclică a acestuia.

Cuvinte cheie – SOP- sindromul ovarelor polichistice, LH- hormonal luteinizant, FSH- hormonul foliculostimulant, LH-RH – luliberina, gonadotropin-releasing hormon, luteinising- releasing hormon

Summary

The function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the patients with polycystic ovary syndrome.

The test with 100 mcg of the hypothalamic gonadotropin releasing hormone (LH-RH) i/v was applied to appreciate the function of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis in the patients with PCOS. The levels of the hormones -FSH, LH, testosterone and progesterone was measured initially and 15.30, 60 and 120 minutes after the introduction of the LH-RH. The LH level was increased and its reaction had been greater in the patients with the typical form of SOP (Ștein-Levente syndrome). In the atypical forms of PCOS- FSH level and its response to stimulation with LH-RH were reduced. The significant increase in the level of LH did not cause an increase in testosterone levels, it even was tending to decrease toward the end of the test. The test proved to be useful in delimitating typical from atypical forms of PCOS. We observed that a single i/v dose of the LH-RH the is capable to stimulate ovulation. May be a deficiency of the hypothalamic LH-RH or its cyclic liberation is important in pathogenesis of the PCOS

Key words: PCOS- Polycystic Ovary Syndrom, LH- Luteinising Hormon

Actualitatea temei

Sindromul polichistozei ovariene (SOP) este o patologie complexă în endocrinologie – ginecologie.

Acuzele principale în acest sindrom: hirsutism, infertilitate – prezintă atât probleme medicale, cât și sociale

SOP poartă un caracter descriptiv. La baza acestui sindrom la început erau: ovare mărite bilateral cu suprafața netedă, cu aspect „de fildeș”, cu membrana externă îndurată cu multiple foliculi degenerați și chisturi; în asocierea cu hiperplazia theca internă. Însă în prezent mulți autori consideră că schimbările histologice în SOP nu sunt specifice, reflectă preponderent starea de anovulație cronică și constatarea diagnosticului doar în baza modificărilor histologice nu este argumentată.

Termenul SOP definește un sindrom clinic ce se manifestă prin: anovulație, hirsutism, amenoree sau opsomenoree, uneori obezitate. Semnele clinice de amenoree sunt nepecifice și pot fi observate în patologii diferite după etiologie.

Studierea datelor din literatură este dificilă din cauza lipsei unui consensus în noziologia acestui sindrom. În literatură acest sindrom este cunoscut ca Sindromul Stein-Leventhal. Hiperandrogenie ovariană, disfuncția hiperandrogenă a ovarelor, ovare sclerochistice ș.a. Termenul Polycystic ovary disease adesea întrunește mai multe forme clinice.

Patogenia acestui sindrom rămâne neelucidată, în deosebi nu este concretizat rolul sistemului hipotalamo hipofizar în această maladie.

Metodele conservative și chirurgicale de tratament nu sunt destul de efective.

Apariția în ultimii ani a unui șir de analogi ai gonadoliberinei demonstrează atât efect de stimulare a ovulației, cât și efect contraceptiv al acestora.

Importanța lor în diagnostic și tratament rămâne a fi concretizată.

Obiectivele lucrării

Studierea funcției sistemului hipotalamo-hipofizo-gonadal la pacientele cu PO cu aplicarea testului de stimulare cu gonadotropin-releasing hormon identic celui: hipotalamic (LH-RH).

Materiale și metode

Lucrarea a fost efectuată în colaborare cu Institutul de Endocrinologie și chimie a hormonilor, actualmente Centrul științific de endocrinologie al ministerului sănătății din Federația Rusă.

Au fost investigate 60 de paciente cu PO în vîrsta de la 15 pînă la 40 de ani.

Manifestările clinice sunt prezentate în următoarea tabelă de mai jos

Tabelul 1.

Simptome clinice		Numărul de pacinte 60	
hirsutism		29	
		24	
		5	
foliculite		2	
seboree		2	
alopetie		1	
hipertrofia clitorului		3	
tembrul jos al vocii		1	
hipoplazie mamară		1	
constituție androidă		3	
ovare mărite în dimensiuni	unilateral	10	
	bilateral	40	
	nu s-a depistat	10	
dereglaarea ciclului menstruala	amenoree	primară	3
		secundară	8
	oligomenoree		37
	metroragii		6
dereglaarea ovulației	anovulație		24
	hipolutenism		36
lactoree	exprimată		7
	neexprimată		22
mastopatie fibro-chistică	difuză		12
	nodulară		2
obezitate			5
infertilitate	primară		7
	secundară		5

A fost folosit testul cu hormonul gonadotropin relizing (LH-RH) de la firma Hoesht identic cu cel hipotalamic. Hormonii – LH, FSH, Prolactina, progesterona și testosterona au fost determinate inițial și după 15, 30, 60, și 120 min. după ăntroducerea preparatului.

Rezultatele dozărilor hormpnale sunt prezentate în diagramele respective

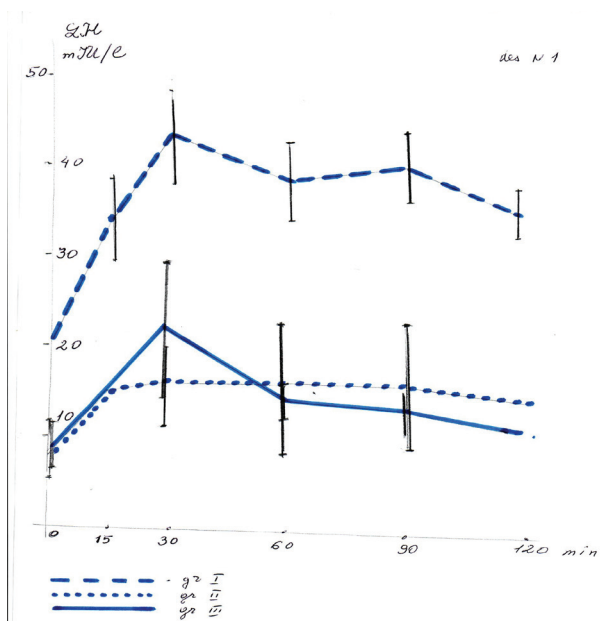


Figura 1. Nivelul hormonului luteinizant este evident mai crescut în grupul cu forma tipică a sindromului ovarelor polichistice, iar reacția la stimularea cu LH-RH este exagerată în acest grup

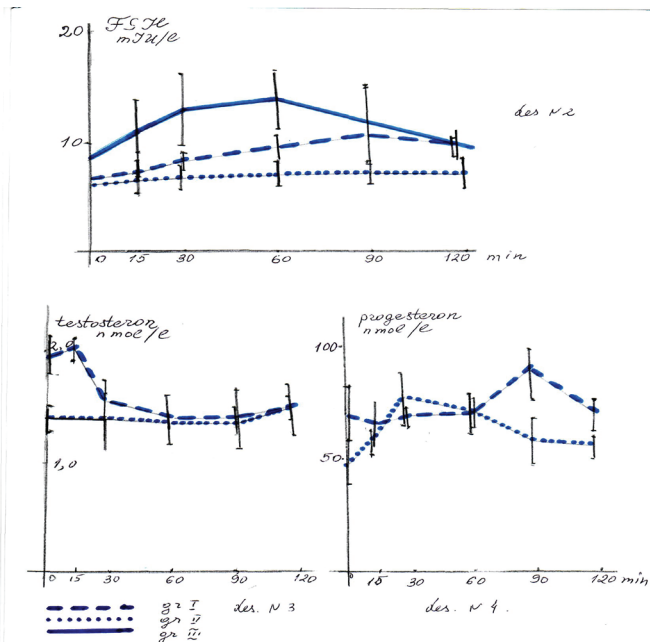


Figura 2. Reacția FSH, testosteronului și progesteronului în dinamica testului

Se remarcă dependența reacției de funcția ovariană și fza ciclului menstrual. Introducerea preparatului in bolus intravenos determină eliberarea în avalanșă a hormonilor hipofizari LH și FSH aidoma, eliberării preovulatorii a acestora

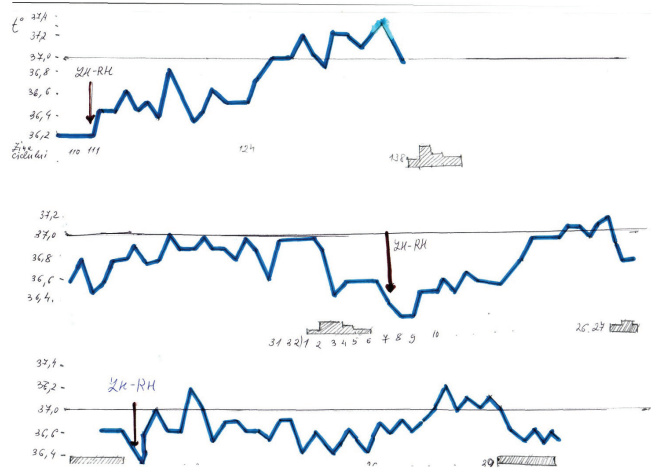


Figura 3. Influența preparatului asupra temperaturii bazale reflectă capacitatea hormonului hipotalamic LH-RH de a stimula ovulația.

Discuții:

Efectul de stimulare a ovulației după ăntroducerea de LH-RH este deosebit de exprimat la pacientele cu forma tipică a PO, inclusiv în cazul pacientelor cu amenoree, ceea ce poate sugera o insuficiență endogenă de LH-RH sau afectarea ritmicității eliberării acestuia ca factori patogenetici în această maladie.

Prelucrarea statistică a rezultatelor a demonstrat că ăntroducerea intravenoasă a 100 mcg LH-RH nu provoacă majorarea nivelului de prolactină și nu influențează nivelul de testosteron.

Concluzii

Starea funcțională a sistemului hoptalamo-hipofizo-ovarian la pacientele cu PO poate fi concretizată cu ajutorul testului de stimulare cu gonadoliberină.

Testul cu LH-RH permite delimitarea formelor tipice de PO de formele atipice, care pot include multiple stări de anovulație cronică.

Stimulația ovulației cu LH-RH poate fi determinată de majorarea semnificativă a nivelului de LH și FSH identic cu picul preovulatoriu al acestora.

Referințe

1. Azziz R (March 2006). «Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome: The Rotterdam Criteria Are Premature». *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91 (3): 781–5. DOI:10.1210/jc.2005-2153. PMID 16418211.
 2. Carmina E (February 2004). «Diagnosis of polycystic ovary syndrome: from NIH criteria to ESHRE-ASRM guidelines». *Minerva ginecologica* 56 (1): 1–6. PMID 14973405.
 3. Hart R, Hickey M, Franks S (October 2004). «Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome». *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 18 (5): 671–83. DOI:10.1016/j.bpobgyn.2004.05.001.
 4. T. Tudose Afecțiuni ale sistemului hipotalamo-hipofizo-gonadal în sindromul ovarelor polichistice. Materialele Congresului Asociației endocrinologilor din România, Brașov, 2006.
 5. T. Tudose Sindromul ovarelor polichistice. Lucrare metodică pentru medici. 2012, Chișinău, 29 p.
 6. Тудосе Т. И. Модель овуляторного пика гонадотропинов. Индукция овуляции с помощью однократного внутривенного введения синтетического люлиберина у больных поликистозом яичников Тезисы доклада Всесоюзной школы семинара Математические модели в эндокринологии и иммунологии 21-25 октября 1985 с 110-113
 7. Tudose Particularitățile secreției prolactinei la bolnavele cu hiperandrogenie ovariană. Teza de doctor în științe medicale Moscova 1988 179 p.
 8. Tudose Sindromul ovarelor polichistice. Lucrare metodică pentru medici Chișinău, 2010
-

Tudose Tamara, dr.med, conferențiar universitar
Catedra de Endocrinologie a UCMF „N. Testemițanu”
Tel., mob: 069866114
E mail: tamara.tudose@usmf.md

SINDROMUL BOLII EUTIROIDIENE – ÎNTRE TEORIE ȘI PRACTICĂ

Ana Vîrtosu¹, Dumitru Harea¹, Zinaida Alexa¹, Zinaida Anestiadi¹

¹ – Catedra Endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary:

Euthyroid sick syndrome - between theory and practice

Prolonged critical illness is accompanied by high morbidity and mortality. Acute and chronic phases of severe disease is associated with altered endocrine homeostasis. Disease outcome is predicted by changes in endocrine function and survival rate might increase by diagnostic and therapeutic measures at this level.

Acute and chronic somatic diseases often can associate changes in the level of total and/or free thyroid hormones in the absence of thyroid damage. Typically, alterations in serum levels of the thyroid hormones is not accompanied by clinical symptoms (thyrotoxicosis, hypothyroidism) and is closely related to the severity of the underlying disease. The results obtained depend on the method used and TSH (basic analysis to assess thyroid function) is altered in sick euthyroid syndrome.

Evaluation of thyroid status in critical patients is still challenging. The article reviews the thyroid hormones changes in sick euthyroid syndrome and recommendations for evaluating thyroid function in patients with non-thyroid disease.

Key words: sick euthyroid syndrome, thyroid hormones, triiodothyronine, thyroxine, thyroid-stimulating hormone.

Introducere:

Bolile critice îndelungate se însoțesc de mortalitate și morbiditate înaltă. Fazele acute și cronice ale bolilor grave se asociază cu alterarea homeostaziei endocrine. Sfirșitul letal al unei boli este prezis de modificările funcțiilor endocrine, iar rata supraviețuirii ar putea crește considerabil prin măsuri diagnostice și terapeutice la acest nivel.

Bolile somatice acute și cronice frecvent pot asocia modificări ale nivelului fracțiilor totale și/sau libere ale hormonilor tiroidieni în absența afectării propriu-zise a glandei tiroide. De regulă, alterarea nivelului seric al hormonilor tiroidieni nu se însoțește de manifestări clinice (tireotoxicoză, hipotiroidie) și este în strânsă relație cu severitatea bolii de bază. Rezultatele obținute la determinarea hormonilor tiroidieni depind de metoda utilizată, iar TSH-ul (analiza de bază în evaluarea funcției tiroidiene) este modificat în sindromul bolii eutiroidiene.

Evaluarea statusului tiroidian la pacienții gravi este o provocare încă. Acest articol trece în revistă modificările hormonilor tiroidieni din sindromul bolii eutiroidiene și unele recomandări pentru evaluarea funcției tiroidiene la pacienți cu boli non-tiroidiene.

Cuvinte cheie: sindromul bolii eutiroidiene, hormoni tiroidieni, triiodotironina, tiroxina, hormonul tireotrop.

Sindromul bolii eutiroidiene (SBE) se definește prin modificări a valorilor hormonilor (HT) care apar în boli non-tiroidiene, fără disfuncții tiroidiene și hipotalamo-hipofizare preexistente [16]. În literatură pentru definirea acestui sindrom se mai utilizează termenii - „sindromul bolii non-tiroidiene” (non-thyroidal illness syndrome), „sindrom de pseudodisfuncție tiroidiană”, „sindromul bolnavului eutiroidian, etc [14, 16]. Unii autori descriu SBE ca o formă combinată de hipotiroidism central și periferic deseori asociat cu alte deficite hormonale importante [14]. Dar nici un termen nu reflectă în totalitate patogenia și importanța clinică a acestui fenomen.

Modificările axei hipotalamo-hipofizare-tiroidiene (HHT) induse de o afecțiune, de obicei, sunt asociate cu scăderea nivelului de triiodotironină (T3), generând termenul de „sindromul T3 scăzut”. Pacienții cu T3 scăzut sunt considerați eutiroidi clinic, de unde și denumirea de „sindromul bolii eutiroidice”, utilizat mult în trecut. În prezent unii autori recomandă denumirea de „sindromul bolii non-tiroidiene”, deoarece descrie modificările tipice ale concentrației HT serici, ce pot apărea în urma unei boli acute sau cronice și care nu se datorează unei disfuncții tiroidiene intrinseci [2].

Este încă intens discutat dacă modificările axei HHT din diverse boli sunt reprezentative pentru o patologie asociată și necesită terapie de substituție cu HT sau constituie un răspuns adaptativ la stres pentru reducerea ratei metabolice, care poate fi benefică pentru pacient [2].

Modificările de laborator ale hormonilor tiroidieni în afecțiuni non-tiroidiene

Bolile tiroidiene de gravitate medie – ușoară sunt frecvente în special la vîrstnici. Acești pacienți pot fi ușor diagnosticați prin dozarea TSH (hormon tireotrop), T3, T4 (tiroxina). Testarea funcției tiroidiene devine dificilă, cînd analizele sunt efectuate pacienților cu boli coexistente severe (organice sau psihiatrice), deoarece boala în sine poate determina modificări ale testelor funcției tiroidiene care mimează o tulburare tiroidiană (figura 1) [2]. Cea mai frecventă modificare la pacienții cu boli non-tiroidiene ușoare este scăderea T3. La pacienții cu afecțiuni de gravitate medie spre severă pot avea loc modificări ale TSH și T4. Mai mult de 3% din pacienții internați cu stări acute au nivelul TSH-lui sub 0,1 mU/l și la 75% din aceștea TSH-ul scăzut poate fi atribuit SBE sau administrării de medicamente care determină supresia TSH (glucocorticoizi, dopamina) [4]. În perioada de recuperare după boală, TSH-ul poate crește tranzitor peste valoarea normală [4]. Similar, la persoanele bolnave se poate înregistra nivel normal, scăzut sau crescut a T4. În unitățile de terapie intensivă prevalența testelor funcționale tiroidiene modificate este foarte înaltă (peste 70% din pacienți au TT3 scăzut și aproximativ 50% au TT4 scăzut) [5].

Modificări ale analizelor HT nu apar doar în bolile organice, ci și în afecțiuni acute psihiatrice [6, 7]. La acești pacienți frecvent se constată T4 crescut și TSH normal sau crescut, sugerînd activarea centrală a axei HHT. De cele mai multe ori HT se normalizează în timp de 2 săptămîni de la internare [8]. De asemenea la pacienții cu afecțiuni psihiatrice au fost înregistrate cazuri de TSH suprimat asociat cu freeT4 normal [2].

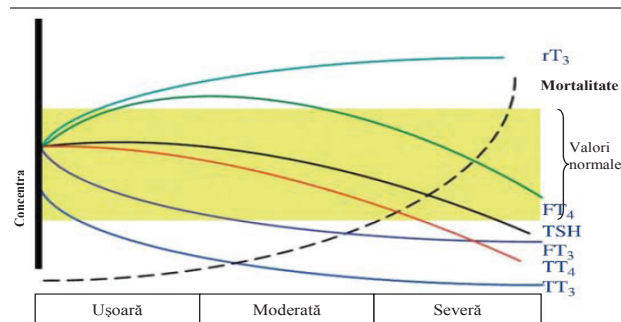


Figura 1. Interrelația dintre concentrația serică a HT și severitatea bolii non-tiroidiene [2].

Referitor la valorile freeT4 și freeT3, situația este complicată, deoarece modificările fracțiilor libere ale HT înregistrate în bolile non-tiroidiene variază în funcție de metoda de laborator utilizată [9, 14]. Metodele de referință deseori constată o creștere a freeT4 în bolile de gravitate medie, în timp ce metodele utilizate în mod obișnuit pentru diagnosticul de rutină deseori arată valori scăzute din aceleași probe [10]. Valoarea freeT4 pare a fi influențată de presupuși inhibitori din ser, de medicamente, metaboliți, acizi grași liberi serici [14]. Nivelul freeT4 determinat prin dializare diferă foarte mult, la fel cum și nivelele de T4 măsurate prin ultrafiltrare diferă [14]. În mod similar, prevalența scăderii freeT3 în diverse boli depinde de metodologie [9].

Modificările axei hipotalamo-hipofizare în boli somatice

În afecțiunile organice și în hipotiroidismul central, TSH-ul seric este normal sau scăzut. Prin metode sensibile de determinare a TSH s-a constatat că pacienții cu hipertiroidism au TSH sub 0,01 mU/l, în timp ce majoritatea pacienților cu SBE au TSH scăzut, dar peste 0,01 mU/l [4]. Aceasta are loc în pofida scăderii T3 în diverse boli, care în mod normal ar trebui să crească secreția de TRH (thyrotropin-releasing hormone) și TSH. Se pare că scăderea TSH din bolile grave (sau incapacitatea TSH de a crește în prezența T4 și T3 scăzut) apare prin hipotiroidism central generat de alterarea axei HHT (prin modificări la nivelul neuronilor din nucleul paraventricular) [17]. Cauza pierderii TRH din neuronii hipotalamici în SBE ar putea fi deficitul caloric prelungit și eliberarea de citokine inflamatorii [2].

La aproximativ 10% din pacienții internați cu boli severe și SBE se constată valori subnormale a TSH, incidența cea mai mare înregistrîndu-se la pacienții cu bolile cele mai grave. La pacienții cu nivelul T4 jos, TSH-ul crește pînă la un nivel similar celui din hipotiroidism în perioada de recuperare, revenind la normal cînd pacientul este complet recuperat [16].

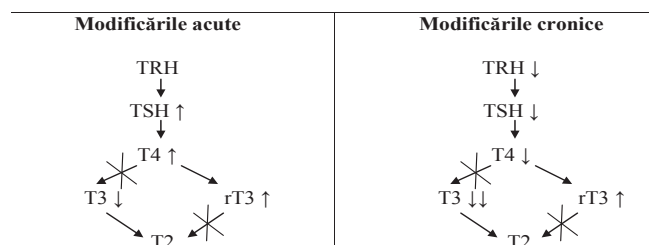


Figura 2. Modificările majore ale axei tireotrope în fazele acută și cronică a bolilor severe.

Modificările majore la nivelul axei HHT în timpul fazei acute și cronice din bolile critice sunt prezentate schematic în figura 2 [3].

Patogenia SBE

În funcție de mecanismul patogenetic se descriu câteva tipuri ale SBE [1, 14]:

- Tipul 1 – scăderea izolată a T3 („sindromul de T3 scăzut”);
- tipul 2 – scăderea T3 și T4 („sindromul T4 scăzut”);
- tipul 3 – creșterea T4 și/sau T3 („sindromul T4 crescut”);
- tipul 4 – scăderea izolată a nivelului TSH („sindromul TSH scăzut”);
- tipul 5 – creșterea izolată a nivelului TSH („sindromul TSH crescut”);

În unele clasificări tipul 4 și tipul 5 sunt prezentate ca o singură variantă - „anomalii ale TSH”.

Mecanismele care stau la baza modificărilor hormonale din SBE devin în prezent din ce în ce mai clare și sunt rezumate în tabelul 1 [2]. Hipotiroidismul central este comun mai multor boli. Aportul caloric inadecvat, inducând scăderea leptinei, poate determina hipotiroidism central prin scăderea TRH în neuronii nucleului paraventricular. În plus, sepsisul sau traumatismele cresc expresia D2 (deiodinaza) în tanocitele hipotalamice, ceea ce poate crește cantitatea de T3 către TRH din neuronii nucleului paraventricular, astfel suprimând producția de TRH. Creșterea citochinelor în sepsis și traumatisme pot să inhibe direct secreția TSH din hipofiză.

Concentrația plasmatică a T3 total și T4 total scade brusc în diverse afecțiuni și precede orice scădere a D1 hepatică, în timp ce D2 musculară este crescută.

Se pare că scăderea acută a HT circulanți din SBE ar putea fi atribuită, în mare parte, răspunsului de fază acută, care generează pierderea TBG (Globulina transportoare a tiroxinei) și acumulare de substanțe care reduc capacitatea plasmatică de legare a HT. Metodele de laborator sigure constată scăderea freeT3 și freeT4 poate fi modestă în comparație cu scăderea HT totali; pe când metodele de laborator neconfirmate, utilizate pentru dozarea freeT3 și freeT4, subestimează considerabil concentrația serică reală a acestora la persoanele bolnave.

Scăderea captării HT este cauzată de scăderea ATP intracelular sau posibila acumulare de substanțe în plasmă care intră în competiție cu HT pentru transportorii de HT. Bolile cronice ar putea să inducă o creștere (prin „upregulation”) a expresiei receptorilor HT, cel puțin în insuficiența hepatică și renală. Pe modelul sepsisului și traumatismelor s-a demonstrat că expresia receptorilor HT și a coactivatorilor acestora scade în bolile acute [2].

Tabelul 1.

Mecanismele prin care apar modificările HT în SBE [2]

Hipotalamus	Malnutriție → ↓ leptina → ↓ TRH Sepsis / inflamație → ↑ D2 (din tanocitele hipotalamice) → ↑ T3 → ↓ TRH
Hipofiză	Citochinele → ↓ TSH
Plasmă	Răspunsul de fază acută → ↓ TBG → ↓ TT4, ↓ TT3 freeT3 și freeT4 pot scădea din cauza hipotiroidismului central
Captarea tisulară	↓ captarea T4/T3 ↑ sau rămâne nemodificată expresia transportului HT

Deiodinarea intracelulară	↓ D1 hepatică/renală ↑ D2 musculară, boli îndelungate, administrare de lipopolisaccharide bacteriene, ↓ D2 musculară, pneumonie ↑ D3 musculară/ hepatică
Receptorii HT și coactivatorii	↑ în bolile cronice ↓ în bolile acute

De la teorie la practică în medicina clinică

Orice medic din unitățile de terapie intensivă cunoaște fenomenul SBE observat la 44% din acești pacienți [11]. Valorile scăzute ale HT sunt predictive pentru pacienții din terapia intensivă și reprezintă un bun indicator al severității unei boli [12]. Când nivelul TT4 scade sub 4 mcg/dl, riscul de deces crește cu aproximativ 50%, iar când TT4 scade sub 2 mcg/dl mortalitatea crește peste 80% [12].

SBE poate fi indus de: inaniție, sepsis, traumatisme, arsuri, intervenții chirurgicale, afecțiuni cardiovasculare, renale, hepatice, pulmonare, by-pass, transplant de măduvă osoasă, cancer, bolile psihiatrice, deseori multe din aceste afecțiuni apărând simultan [6, 12]. De fapt SBE poate apare în orice boală gravă [14].

De obicei medicului endocrinolog i se prezintă un pacient grav fără istoric anterior de afectare hipofizară, fără manifestări de hipotiroidism (sau acestea sunt mascate de alte boli) cu TT4 sau fT4 (determinat printr-o metodă de referință) scăzute, cu TSH normal sau scăzut, cu TT3 scăzut. Dacă TT4 este sub 4 mcg/dl se poate prevedea potențialul letal al afecțiunii. TSH-ul majorat sugerează prezența unui hipotiroidism în antecedente, care trebuie adecvat tratat. Iar titrul crescut de anticorpi anti-tiroidieni susțin diagnosticul de hipotiroidism primar. Trebuie dozat cortizolul seric. Hipocorticismul tranzitor central este neobișnuit, dar este recunoscut în bolile severe [14]. Cortizolul seric trebuie obligator dozat, dacă se decide administrarea de HT. Dacă cortizolul seric este sub 20 mcg/dl, ar trebui dozat ACTH-ul și după confirmare se va administra terapie de substituție cu cortizol. Este utilă dozarea FSH la femeii în postmenopauză ca semn al funcției hipofizare. Dacă există semne de hipopituitarism se va efectua rezonanța magnetică nucleară hipofizară sau cel puțin o radiografie de craniu. Aspirina, cabamazepina pot reduce T4. Dopamina administrată deseori în boli grave poate induce hipotiroidism. Cauza supresiei TSH sub 0,1 mU/l este hipertiroidismul, dar rareori este dificil de a exclude acest diagnostic în prezența scăderii severe a T4 și T3.

Din punct de vedere practic, în fața unui pacient vîrstnic cu multiple afecțiuni cronice asociate (și tratat cu diverse medicamente), care interferează cu HT, interpretarea investigațiilor de laborator se va realiza cu precauție și se va impune un diagnostic diferențial atent. Alimentația dezechilibrată sau insuficientă, diabetul zaharat decompensat, bolile hepatice și cardiace, tulburările cerebro-vasculare, tumorile maligne sunt factori care modifică nesemnificativ (cu creșterea sau cu scăderea) nivelul HT [1]. Sunt descrise cazuri în literatură a pacienților cu noduli tiroidieni la ecografie și modificări subclinice ale nivelului HT pe fondalul unui tablou clinic „șters”, care au fost interpretate ca disfuncție tiroidiană (și tratate ca atare, dar ineficient) și care de fapt mascau afecțiuni somatice uneori grave [1]. Interpretarea rezultatelor de laborator ale HT la persoanele cu boli somatice se va efectua cu multă prudență (chiar în prezența unor mo-

dificări morfologice tiroidiene evidențiate ecografic); și dacă tabloul clinic este atipic sau paucisimptomatic, stabilirea unui diagnostic și mai ales a tratamentului (de substituție sau cu antitiroidiene) va fi amânată pînă la certitudinea diagnosticului. Gravitatea bolii de bază, de regulă, corelează cu intensitatea modificărilor concentrației HT [1]. SBE are o evoluție asimptomatică, iar modificările hormonale de laborator sunt reversibile după vindecarea afecțiunilor non-tiroidiene [1].

Este absolut necesar diagnosticul diferențial al modificărilor HT induse de diverse boli cu bolile tiroidiene preexistente (diagnosticate anterior sau necunoscute). Identificarea bolii tiroidiene primare la pacienții cu boli nontiroidiene poate fi dificil. Pacienții cu hipertiroidism pot avea TT4 și chiar și T3 normal din cauza capacității reduse de legare a HT și a scăderii conversiei T4 în T3. TSH-ul poate fi suprimat în SBE. Deasemenea și în cazul hipotiroidismului pot apare dificultăți, deoarece TSH-ul în faza de recuperare a unei boli grave poate crește. Totuși un TSH inițial de peste 25 – 30 mU/l sugerează un hipotiroidism primar. Scăderea FT4 în absența tratamentului cu medicamente ce inhibă TSH-ul sugerează hipotiroidismul. Bolile acute reduc specificitatea metodelor de determinare a TSH. Modificările HT și a TSH în bolile grave și corelarea cu tabloul clinic sunt redate în tabelele 2 și 3 [19]. Ar trebui amînată testarea funcției tiroidiene după revenirea din bolile acute sau cel puțin repetată analiza pentru confirmare sau infirmare [18]. Prin urmare, testarea funcției tiroidiene (alături de alte teste endocrine) la un pacient în stare critică reprezintă o provocare și o controversă încă [3].

Tabel 2.

Valoarea TSH în bolile grave și corespondența clinică [19]

	TSH (mU/l)	Diagnostic, prognostic
Nedetectabil	<0,01	Hipertiroidism sau SBE (doar 75% din pacienții cu SBE și TSH < 0,01 vor avea hipertiroidism la recuperare după boală)
Scăzut, dar detectabil	>0,05 și <0,3	Eutiroidie la reevaluare după recuperare după boală
Crescut dar,	<20	Hipotiroidism tranzitor (faza de recuperare) sau permanent (rar)
Crescut, dar	>20	Hipotiroidism permanent (din pacienții cu TSH >20, doar 50% vor avea hipotiroidism manifest la recuperarea după boală)

Tabel 3.

Modificările HT în bolile grave și corelația clinică [19]

Boala	T3	T4	TSH	Corelarea clinică
Faza acută	Scăzut	Crescut	Normal	Severitatea bolii
Faza cronică	Scăzut	Scăzut	Nemodificat/scăzut	Poate indica recuperarea

Tratamentul SBE

Una dintre dilemele cu care încă se confruntă medicii în fața unui pacient cu SBE este dacă scăderea HT este adaptativă, fiziologică și nu trebuie tratată sau este o reacție neadecvată a organismului și ar trebui tratată intens pentru a restabili nivelul circulant de HT. Sunt puține studiile clinice care să demonstreze efectul benefic al substituției cu HT la pacienții cu SBE. Datele studiilor realizate pînă în prezent arată că tratamentul cu T3 și T4 ar fi sigur și bine tolerat [12, 13]. Rămîne încă de dovedit necesitatea tratamentului SBE.

Nu există dovezi clare că tratamentul cu T4 sau T3 în SBE este inutil, dar nici nu este sigur avantajul acestuia. Totuși există dovezi, care sugerează că tratamentul poate fi benefic [14, 15]. Unii autori susțin că HT ar împiedica majorarea TSH în perioada de recuperare. Alți autori sugerează că de fapt o stare de eutiroidie nu trebuie tratată [14]. Prin urmare sunt necesare studii controlate pentru a confirma necesitatea terapiei SBE.

De Groot susține că SBE este o manifestare a disfuncției hipotalamo-hipofizare și propune a se lua în considerare terapiile de substituție corespunzătoare cum ar fi cu hormoni hipofizari, factori hipotalamici (TRH, secretagogi de GH), alături de administrarea de T3 și T4 [13, 14]. De fapt trebuie tratată boala de bază, ceea ce va determina restabilirea HT la normal. De exemplu, terapia adecvată pentru SBE (cu scăderea HT) indusă de inanție ar fi aportul caloric corespunzător și nu administrarea de HT.

La ora actuală medicul rămîne să decidă:

- dacă acest deficit de HT este unic și nu ar trebui de intervenit, deoarece este un răspuns fiziologic (comparativ cu alte stări de hipotiroidism), sau
- dacă terapia de substituție a hipotiroidismului este măsura benefică și sigură la un pacient grav.

Concluzii:

- Există o strînsă relație între gravitatea bolilor somatice, probabilitatea de dezvoltare și gradul modificărilor hormonale în SBE: cu cît mai gravă este boala de bază, cu atît mai accentuate sunt modificările hormonilor tiroidieni; o dată cu regresia patologiei extratiroidiene, hormonii tiroidieni revin la valorile normale.
- SBE se dezvoltă ca o reacție compensator-adaptativă a organismului la o tulburare metabolică nefavorabilă, pentru a asigura rațional procesele metabolice în condiții de reglare defectuoasă.
- Interpretarea rezultatelor de laborator ale hormonilor tiroidieni la persoanele cu boli somatice se va efectua cu multă prudență (chiar în prezența unor modificări morfologice tiroidiene evidențiate ecografic); și dacă tabloul clinic este atipic sau paucisimptomatic, stabilirea unui diagnostic și mai ales a tratamentului (de substituție sau cu antitiroidiene) va fi amînată pînă la certitudinea diagnosticului. SBE poate masca o boala somatică, necesitînd investigații complexe și o examinare minuțioasă în context clinic, pentru excluderea bolii non-tiroidiene.
- La pacienții cu afecțiuni grave se va determina nu doar TSH-ul, ci și hormonii tiroidieni.
- SBE, de regulă, nu necesită tratament specific (terapie de substituție cu hormoni tiroidieni, antitiroidiene de sinteză). Vindecarea afecțiunii non-tiroidiene va conduce la normalizarea hormonilor tiroidieni. Dar necesitatea terapiei rămîne încă a fi confirmată.
- Este necesară evaluarea endocrină (cortizol, hormoni tiroidieni, TSH) la pacienții critici din secțiile de terapie intensivă sau la pacienții cu boli cronice consumptive pentru a putea prevedea prognosticul, a stabili corectitudinea terapeutică și a crește supraviețuirea.

Bibliografia:

1. NADEYEVA R. A. The changes of the thyroid function during somatic disease. Вестник современной клинической медицины, 2012, том 5, вып. 1, p. 63 – 64.
2. WARNER M. H., BECKETT G. J. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. Journal of Endocrinology, 2010, 205, p. 1 – 13.
3. VAN DEN BERGHE G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 32, 2003, p. 385 – 410.
4. SPENCER C., EIGEN A., SHEN D., DUDA M., QUALLS S., WEISS S., NICOLOFF J. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients, Clinical Chemistry, 1987, 33, p. 1391–1396.
5. RAY D. C., MACDUFF A., DRUMMOND G. B., WILKINSON E., ADAMS B., BECKETT G. J. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. Intensive Care Medicine, 2002, 28, p. 1301–1308.
6. PREMACHANDRA B. N., KABIR M.A., WILLIAMS I. K. Low T3 syndrome in psychiatric depression. Journal of Endocrinological Investigation, 2006, 29, p. 568–572.
7. SABEEN S., CHOU C., HOLROYD S. Abnormal thyroid stimulating hormone (TSH) in psychiatric long-term care patients. Archives of Gerontology and Geriatrics. 2009, DOI: 10.1016/j.archger.2009.06.002.
8. HEIN M. D., JACKSON I. M. Review: thyroid function in psychiatric illness. General Hospital Psychiatry, 1990, 12, p. 232–244.
9. BECKETT G. J. Thyroid function and thyroid function tests in non-thyroidal illness. CPD Bulletin: Clinical Biochemistry, 2006, 7, p. 107–116.
10. BECKETT G. J., WILKINSON E., RAE P. W., GOW S., WU P. S., TOFT A. D. The clinical utility of a non-isotopic two-step assay (DELFA) and an analogue radioimmunoassay (SimulTRAC) for free thyroxine compared. Annals of Clinical Biochemistry, 1991, 28, p. 335–344.
11. PLIKAT K., LANGGARTNER J., BUETTNER R., ET AL. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. Metabolism. 2007, 56 p. 239 - 244.
12. LECHAN R. M. The dilemma of the Nonthyroidal Illness Syndrome. Acta Biomed 2008, 79, p. 165-171.
13. DEGROOT L. J. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. Crit Care Clin. 2006, 22 p. 57-86.
14. DEGROOT L. J. The Non-thyroidal illness syndrome. www.thyroidmanager.org. Last update: October 22, 2010.
15. BRENT G. A., HERSHMAN J. M. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and lower serum thyroxine concentration. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 1986, 63, p. 1 – 8.
16. SERHAT A. Euthyroid sick syndrome. www.medscape.com. Last update: 4 apr. 2014.
17. FLIERS E., ALKEMADE A., WIERSINGA W. M. The hypothalamic–pituitary–thyroid axis in critical illness. Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism. 2001, 15, p. 453 – 464.
18. LANGTON J. E., BRENT A. G. Nonthyroidal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, 2002, 31, p. 159–172.
19. ECONOMIDOU F., DOUKA E., TZANELA M., NANAS S. Thyroid function during critical illness. Hormones. 2011, 10 (2), p. 117 – 124.

Virtosu Ana, doctorand

Catedra Endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, str. N. Testemițanu 29

Tel.: 079247241, E-mail: anavirtosu@yahoo.co.uk

CONȚINUTUL AMINOACIZILOR MEDIATORI ȘI CETOGENI LA PACIENȚII CU TIROIDITA AUTOIMUNĂ.

Vudu Lorina¹

1 - Catedră Endocrinologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

The content of mediators and ketogenic amino acids in patients with thyroiditis autoimmune.

Was investigated mediators and ketogenic amino acids profile in patients with thyroiditis autoimmune. Qualitative and quantitative changes were detected in content of mediators amino acids. In patients prevailed amino acids inhibitors, in particular glycine. The high level of glycine can be considered as a marker of autoimmune thyroiditis with hypothyroidism. The changes in ketogenic amino acids in investigated patients testifies about their different roles in the process of gluconeogenesis, which takes place in their base.

Key words: thyroiditis autoimmune, amino acids mediators, hypothyroidism, inhibitors, stimulants, ketogenic.

Rezumat

A fost investigat profilul aminoacizilor mediatori și cetogeni la pacienții cu tiroidita autoimună . S-a depistat modificarea calitativă și cantitativă a conținutului de aminoacizi mediatori. La pacienții investigați predomină aminoacizii inhibitori, în special glicină. Nivelul crescut de glicină poate fi considerat ca marker a tiroiditei autoimune cu hipotiroidie. Modificări ale profilului aminoacizilor cetogeni la pacienții investigați mărturisesc despre antrenarea și rolul diferit acestora în procesul de gluconeogeneză, care are loc în baza lor.

Cuvintele cheie: tiroidita autoimună, aminoacizii mediatori, hipotiroidie, inhibitori, excitanți, cetogeni.

Introducere

Tiroidita autoimună este una din patologiile glandei tiroide cel mai des întâlnite. În rezultatul infiltrației limfoide progresante,

are loc distrucția treptată a parenchimului glandei cu scăderea funcției și dezvoltarea hipotiroidiei primare. Hormonii tiroidieni

au influența vădită asupra tuturor organelor și sistemelor, iar insuficiența glandulară se manifestă prin dereglări semnificative a diferitor tipuri de metabolism, inclusiv și a metabolismului aminoacizilor. Dereglările conținutului aminoacizilor servesc cauza dezvoltării diferitor procese patologice, care se manifestă și prin disfuncțiile sistemului nervos. Hipotiroidia se caracterizează prin afectarea sistemului nervos, manifestându-se prin cefalee, depresie, somnolență, scăderea memoriei, apatie și a. Este bine cunoscut, că influența sistemului nervos central se realizează prin procesele de excitare și inhibiție, care sunt asigurate de către mediatori chimici, din care fac parte și aminoacizii mediatori – excitanți și inhibitori [1, 5, 6, 10, 12].

Din aminoacizii excitanți fac parte glutamatul, asparagina, care sunt mediatori excitanți în mai multe structuri ale creierului, participând la transmiterea fluxului senzorial aferent. A fost evidențiat rolul aminoacizilor excitanți în dezvoltarea accesului convulsiv [3,4], în manifestarea stărilor depresive și psihotice [2], pot determina degenerarea neuronală ireversibilă [10]. Triptofanul la fel este considerat un aminoacid excitant [7]. Este descrisă legătura între acțiunea excitantă și toxică a glutamatului și a aspartatului [11].

Aminoacizii cu efect inhibitor manifestă acțiune sedativă, antihipoxică, vasodilatatoare, miorelaxantă, nootropă, analgezică, anticonvulsivă și altele [9]. Către aminoacizii inhibitori se atribuie acidul γ -aminobutiric (GABA), glicina, taurina. GABA participă în reglarea activității motorii, a comportamentului emoțional, la menținerea pragului convulsiv, la reglarea eliminării neurotransmițătorilor, atât în sistemul nervos central, cât și în cel periferic. Taurina exercită efectul inhibitor în diferite structuri ale sistemului nervos central, inclusiv asupra neuronilor bulbului rahidian, la fel ca și glicina, β -alanina, GABA [10].

Aminoacizii din grupa funcțională cetogenă (leucina, lizina, fenilalanina, izoleucina, tirozina, triptofan), transformându-se, se convertează în acetoacetyl-Co-A sau acetoacetat [8].

Material și metode

În studiu au fost incluși 24 pacienți cu tiroidita autoimună cu hipotiroidie și 12 persoane sănătoase. A fost studiat profilul și valorile aminoacizilor mediatori – inhibitori și excitanți în sânge. Pacienții cu tiroidita autoimună au fost divizați în 3 grupe în dependență de specificul modificării valorii numerice a conținutului aminoacizilor.

Sîngele s-a colectat matinal, pe nemâncate, după un post alimentar nu mai puțin de 12 ore. Concentrația aminoacizilor a fost determinată prin metoda cromatografiei lichide la analizatorul de aminoacizi AAA339M. Materialul acumulat a fost prelucrat statistic, cu ajutorul criteriului Student.

Rezultate și discuții

Pacienții au fost divizați în 3 grupe în dependență de specificul modificărilor valorilor numerice a conținutului aminoacizilor.

Prima grupă a fost constituită din pacienți la care pool-ul total de aminoacizi era ascendent, în a II grupă au fost incluși pacienții la care cantitatea majorității aminoacizilor sanguini era scăzută și în a III grupă de pacienți modificarea conținutului de aminoacizi avea caracter individual.

Cercetarea cantității aminoacizilor mediatori excitanți a arătat că nivelul asparaginei nu a suportat modificări statistice veridice în grupele investigate și a constituit $6,19 \pm 1,69$ mcmol/100ml; $6,83 \pm 1,08$ mcmol/100ml și $9,46 \pm 2,49$

mcmol/100ml în grupa I, II și respectiv III. În grupa de control acest indice alcătuiește $7,96 \pm 1,57$ mcmol/100ml. Cantitatea glutaminei a crescut în prima grupă pînă la $9,55 \pm 13,4$ mcmol/100ml ($p < 0,05$) și a scăzut în grupele II și III pînă la $18,51 \pm 2,86$ mcmol/100ml ($p < 0,05$) și respectiv $17,14 \pm 4,9$ mcmol/100ml ($p < 0,05$). În grupa de control acest indice alcătuiește $39,12 \pm 5,59$ mcmol/100ml.

Studierea valorilor numerice a aminoacizilor mediatori inhibitori – GABA, glicina, taurina a evidențiat că concentrația de glicină a crescut în toate grupele investigate I, II, III și a constituit $32,06 \pm 11,70$ mcmol/100ml ($p < 0,05$); $23,58 \pm 5,17$ mcmol/100ml ($p < 0,05$) și $25,42 \pm 2,16$ mcmol/100ml ($p < 0,05$). În grupa de control nivelul glicinei a constituit $17,48 \pm 2,58$ mcmol/100ml.

Valoarea acidului γ -aminobutiric a fost veridic crescută în grupele I și II și a constituit $0,55 \pm 0,16$ mcmol/100ml ($p < 0,05$) și $0,58 \pm 0,24$ mcmol/100ml ($p < 0,05$) și a fost neschimbată în grupa a III – $0,29 \pm 0,11$ mcmol/100ml (în grupa de control – a constituit $0,28 \pm 0,05$ mcmol/100ml).

Întru determinarea proceselor nervoase dominante cu caracter inhibitor sau excitant în grupele de pacienți cu tiroidită autoimună cu hipotiroidie, a fost evaluat indexul corelației aminoacizilor inhibitori/excitanți. S-a remarcat sporirea indexului la pacienții din I grupă pînă la $1,15 \pm 0,18$ ($p < 0,05$); în grupa II – pînă la $1,55 \pm 0,44$ ($p < 0,05$) și la pacienții din grupa III – pînă la $2,6 \pm 0,36$ ($p < 0,05$). În grupa de control acest indice constituie $0,89 \pm 0,11$.

Referitor la aminoacizii cetogeni vom menționa că conținutul izoleucinei și lizinei scade la toate grupele de pacienți cu tiroidită autoimună cu hipotiroidie și constituie $5,12 \pm 0,93$ mcmol/100ml ($p < 0,05$) și $16,53 \pm 3,11$ mcmol/100ml ($p < 0,05$) în I grupă; $2,89 \pm 0,89$ mcmol/100ml ($p < 0,05$) și $12,03 \pm 2,06$ mcmol/100ml ($p < 0,05$) în II grupă; $4,11 \pm 1,10$ mcmol/100ml ($p < 0,05$) și $16,08 \pm 4,25$ mcmol/100ml ($p < 0,05$) în III grupă (în grupa de control conținutul izoleucinei și lizinei a constituit $7,92 \pm 1,15$ mcmol/100ml și $21,54 \pm 4,43$ mcmol/100ml). Valorile numerice a tirozinei nu suferă schimbări veridice, a triptofanului sporește la grupele I și III pînă la $8,16 \pm 1,91$ mcmol/100ml și $3,22 \pm 0,16$ mcmol/100ml (în grupa de control $2,51 \pm 0,44$ mcmol/100ml).

Așadar, la pacienții cu tiroidită autoimună cu hipotiroidie predomină aminoacizii mediatori inhibitori și procesele neurofiziologice inhibitoare. Dat fiind faptul că aminoacizii mediatori participă în reglarea activității reflectoare a organismului, interrelațiilor hipotalamo-hipofizare, sistemelor cardio-vascular, respirator, al somnului, al comportamentului, ș.a., se poate conchide, că dereglările calitative și cantitative a aminoacizilor mediatori determină apariția diferitor disfuncții ale sistemului nervos central și periferic, contribuie la dezvoltarea unor modificări psihice. Predominarea aminoacizilor inhibitori printre aminoacizii mediatori poate explica prevalarea proceselor nervoase inhibitoare, dereglările activității motorii, a reflexelor tendinoase, bradifrenia, somnolența, scăderea memoriei, polineuropatia, ș.a. la pacienții cu tiroidită autoimună cu hipotiroidie.

Referitor la aminoacizii cetogeni, care fac parte și din aminoacizii glicogeni, vom menționa, că metabolismul lor, cu excepția asparaginei și tirozinei este dereglat. Aminoacizii cetogeni și glicogeni sunt antrenați la pacienții cu tiroidită autoimună cu hipotiroidie în procesul de gluconeogeneză în mod inegal.

Concluzii

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

2. La pacienții cu tiroidită autoimună cu hipotiroidie predomină aminoacizii mediatori inhibitori.

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

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

Bibliografie

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

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

Zota Larisa¹, Anestiadi Zinaida¹,

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

Rezumat

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

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

Summary

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

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

Introducere

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

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

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

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

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

Scopul studiului.

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

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

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

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

Tabelul 1

Caracteristica lotului studiat

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Discuții

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

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

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

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

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

Concluzii

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

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

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

Bibliografie

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

Zota Larisa, dr.med, conferențiar universitar

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

MEDICINĂ INTERNĂ

PARTICULARITĂȚILE EVOLUȚIEI BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE LA PACIENȚII CU SINDROM METABOLIC

Butorov Serghei¹, Calancea Valentin¹, Talmaci Cornelia¹, Barba Doina¹, Podoroghin Marina¹, Andronati Vladimir¹,

1-IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Medicină internă

REZUMAT

Coexistența bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) și sindromului metabolic (SM) la aceeași persoană este atât o problemă medicală, cât și socială. Astfel de pacienți prezintă nu numai semne de patologie pulmonară, dar și cardiacă, metabolică. Comorbiditățile care însoțesc BPOC pot avea un impact mai nefast asupra pronosticului maladiei, decât dereglarea permeabilității bronșice și reducerea funcției pulmonare. Veriga principală de legătură între BPOC și componentele SM este inflamația sistemică subclinică. Mai mult de atât, la pacienții cu asocierea BPOC și SM crește morbiditatea și mortalitatea prin boli cardiovasculare.

SUMMARY

The coexistence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and metabolic syndrome (MS) at the same patient is both a medical and social problem. Those patients had not only pulmonary pathology but also cardiac diseases and metabolic syndromes. Accompanying comorbidities of COPD may have a most negative impact on disease prognosis than disruption of bronchial permeability and reduce lung function. The main link connection between COPD and metabolic syndrome is subclinical system inflammation. Moreover, in patients with COPD and in association with metabolic syndrome increases morbidity and mortality of cardiovascular diseases.

În societatea contemporană, conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) își găsește cert locul printre patologiile cu impact socio-economic [1, 2, 3, 5]. În conformitate cu prognozele experților OMS, în anul 2020, BPOC va deveni a treia cauză de deces în lume [1, 9].

În prezent, cea mai frecventă patologie de fond a pacienților cu BPOC este sindromul metabolic (SM) [2, 3, 5, 15]. Actualmente, conform datelor OMS, răspândirea SM a căpatat un caracter de pandemie [3]. În țările economic dezvoltate numărul pacienților cu SM se caracterizează printr-o tendință fermă de creștere, atingând o pondere de 43,5% la pacienții cu vârsta de peste 60 de ani [15]. Conform studiilor epidemiologice de ultimă oră, numărul bolnavilor cu SM este de 2 ori mai mare decât numărul pacienților cu diabet zaharat, și se prognozează o majorare a ponderii SM cu 25% în următorii 25 de ani [11, 15].

Actualmente, în legătură cu creșterea rapidă a BPOC și SM, deosebit de actuală devine problema coexistenței acestor două patologii [2, 3, 15]. Pacienții cu BPOC frecvent prezintă semne ale SM (obezitate abdominală, hiper- și dislipidemie, hipertensiune arterială, intoleranță la glucoză și/sau insulinorezistență). Pentru pacienții cu acest fenotip de BPOC este caracteristică frecvența înaltă a patologiilor cardio-vasculare [2, 3, 5, 11]. E cunoscut faptul că comorbiditățile care însoțesc BPOC pot avea o influență mai nefastă asupra prognosticului maladiei, decât dereglarea permeabilității bronșice și reducerea funcției pulmonare [3, 5, 7]. În favoarea acestei afirmații sunt

rezultatele studiilor epidemiologice, conform cărora principala cauză a deceselor pacienților cu BPOC nu este afectarea pulmonară. Astfel, cel mai frecvent (25% din cazuri) pacienții cu BPOC decedează din cauza patologiilor cardiovasculare coexistente [7]. Unii savanți afirmă că BPOC poate fi considerat drept marker independent al unor componente ale SM, precum intoleranța la glucoză sau diabetul zaharat tip 2, hipertensiunea arterială (HTA) sau reducerea densității minerale a țesutului osos [3, 11, 15].

E binecunoscut faptul, că durata vieții pacienților cu BPOC corelează cu indicii de masă corporală (IMC). Excesul de masă corporală are legatură directă cu dezvoltarea bronșitei cronice [12]. La persoanele cu mod sedentar de viață și obezitate cu IMC > 30 se determină o poziție înaltă a diafragmei, ceea ce conduce la micșorarea amplitudinii respirației și scăderea permeabilității bronșice, se micșorează și se înrăutățește clearance-ul mucociliar [8].

Veriga principală de legătură a BPOC și componentele SM, este reprezentată prin dezvoltarea inflamației sistemice subclinice. Concepția de sindrom inflamator sistemic în BPOC este relativ nouă [6]. Principiul inflamației locale constă în localizarea acesteia la nivelul căilor aeriene mici, dar inflamația este prezentă și la nivelul căilor aeriene mari, în parenchimul pulmonar și la nivelul vaselor sanguine pulmonare. În caz de BPOC, frecvent se determină creșterea markerilor de inflamație sistemică în sângele periferic: proteina C reactivă, fibrinogenul, leucocitele, citokinele proinflamatorii (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α) [6, 10].

Este important de menționat faptul că intensitatea activității proinflamatorii în BPOC corelează strâns cu riscul de apariție a SM și a DZ tip 2 [6, 10, 15]. De remarcat că la pacienții din cohorta cu diabet zaharat tip 2 și BPOC în stadiul avansat se depistează concentrații crescute de proteină C reactivă, fibrinogen, IL-6, TNF- α , nivelului de albumină plasmatică, comparativ cu pacienții fără BPOC, indiferent de vârstă și sex [6, 10].

SCOPUL LUCRĂRII

Evaluarea particularităților clinice și a nivelului markerilor de inflamație sistemică la bolnavii cu BPOC în asociere cu SM.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost examinați 41 bolnavi cu BPOC cu vârsta cuprinsă între 52 și 70 ani, vârsta medie fiind $61,8 \pm 3,7$ ani, dintre care 39 bărbați și 2 femei. Durata bolii, în mediu, a constituit $16,2 \pm 3,5$ ani. Durata tabagismului a fost de $21,9 \pm 2,2$ ani.

Diagnosticul de BPOC stadiul I a fost determinat la 11 pacienți, stadiul II - la 21 pacienți, stadiul III - la 9 pacienți. În mod aleatoriu, pacienții au fost divizați în două loturi, indiferent de vârstă, sex, durata bolii. Lotul de bază a fost constituită din 20 de bolnavi cu BPOC asociat cu sindrom metabolic. În lotul martor au fost incluși 21 de bolnavi doar cu BPOC. La pacienții lotului de bază a fost depistat diabet zaharat la 7 (35%) pacienți, intoleranța la glucoză la 13 (65%) pacienți, hipertensiune arterială la 15 (65%) pacienți.

Diagnosticul de BPOC a fost stabilit în conformitate cu recomandările GOLD (2011). Criteriile SM au fost cele propuse de Federația Internațională de Diabet (IDF 2005). Gradul de obezitate s-a determinat în conformitate cu recomandările Grupei de Obezitate (IOTFWHO 2000). Clasificarea hipertensiunii arteriale s-a efectuat în conformitate cu recomandările Societății Europene a Cardiologilor (ESC, 2013). Diagnosticul de cardiopatie ischemică a fost stabilit în conformitate cu recomandările de diagnostic și tratament ale bolnavilor cu cardiopatie ischemică conform recomandărilor American College of Cardiology și American Heart Association [4,13,14].

Pentru atingerea scopului propus a fost efectuată o examinare clinică amplă a pacienților cu determinarea parametrilor antropometrici, incluzând indicii de masă corporală (IMC), circumferința abdominală (CA) și circumferința șoldurilor (CS), cu calcularea raportului CA/CS.

Investigațiile de laborator au inclus determinarea nivelului colesterolului total, trigliceridelor, LDL-, VLDL-, HDL- colesterol, ureei, creatininei, acidului uric, indicilor coagulogramei, fibrinogenei, proteinei C reactive, citokinelor proinflamatorii (IL-6, IL-8, TNF- α). Explorările instrumentale au inclus ECG standard, radiografia cutiei toracice, spirometria, ECO-CG, pulsoximetria. Rezultatele investigațiilor au fost evaluate în procente din valorile prezise. Determinarea nivelului de interleukine (IL-6, IL-8, TNF- α) s-a efectuat prin metoda ELISA cu utilizarea test-sistemei Citokin (Sankt-Petersburg), urmând instrucțiunile producătorului.

Analiza statistică a datelor obținute s-a efectuat utilizându-se setul de programe Statistica 6 care include determinarea mediilor parametrilor (M), erorii mediilor (m). A fost utilizat criteriul Student pentru determinarea prezenței/absenței diferențelor semnificative din punct de vedere statistic între mediile a două loturi. Veridicitatea statistică a fost considerate pentru $p < 0,05$.

REZULTATELE OBȚINUTE

Examinarea clinică a pacienților cu BPOC din ambele loturi a depistat prezența aceluiași acuze, dar cu diferit grad de exprimare. În lotul pacienților cu BPOC și SM, principalele acuze au fost: tusea productivă cu expectorații muco-purulente la 17 (85%) pacienți, dispneea - 12 (60%) pacienți, edemele gambiene și plantare - la 10 (50%) pacienți. În lotul martor acuzele au fost următoarele: tusea productivă cu expectorații mucoase sau muco-purulente la 15 (71,4%) pacienți, dispneea - la 9 (42,9%) pacienți, pastozitatea gambelor - la 7 (33,3%) pacienți.

În lotul de bază au predominat pacienți cu tip mixt de BPOC - 13 (65,0%), în lotul martor astfel de pacienți au fost 8 (38,1%). Frecvența tipului bronșitic al BPOC în lotul de bază și în cel martor a fost identică și a constituit a câte 5 pacienți (25% și 23,5% respectiv). BPOC tip emfizematos a fost depistat în primul lot la 2 (10,0%) pacienți, constituind cu 33% mai puțin decât în lotul martor (9 bolnavi, 42,9%).

Ponderea factorilor ereditari, a poluanților casnici și din mediul extern în dezvoltarea maladiai a fost aceeași în ambele loturi. La pacienții cu BPOC asociată cu SM, durata și intensitatea fumatului au fost mai mare în comparație cu lotul martor. Frecvența exacerbărilor mai mult de 4 ori pe an, conform datelor anamnestice, au fost depistate la 8 (40,0%) pacienți din I lot, iar în lotul cu BPOC fără SM - la 3 (14,3%) bolnavi.

Conform datelor explorărilor clinice, insuficiența respiratorie (IR) gr.I s-a depistat la 4 (20,0%) pacienți din lotul de bază și la 6 (28,6%) bolnavi din lotul martor; IR gr.II s-a depistat la 10 (50,0%) pacienți din lotul de bază și la 11 (52,4%) bolnavi din lotul martor; IR de gr.III a fost diagnosticată la 6 (30,0%) pacienți din lotul de bază și la 4 (19%) bolnavi din lotul martor. Așa dar, IR gr. II-III, s-a depistat mai frecvent la pacienții cu BPOC și SM.

Semne de insuficiență cardiacă cronică au fost prezente mai frecvent la pacienții din lotul de bază - la 11 (55,0%), în comparație cu cei din lotul martor - la 8 (38,1%) pacienți. În lotul de bază, mai frecvent s-a determinat insuficiența ventriculară stângă CF I-II, decât în lotul martor.

În lotul de bază evoluția ușoară al exacerbărilor BPOC s-a determinat la 5 (25,0%) pacienți, iar în lotul martor la 8 (38,1%) pacienți. Exacerbări cu evoluție de gravitate medie s-au determinat la 11 (55,0%) pacienți din lotul de bază și la 10 (47,6%) pacienți din lotul martor. Exacerbări cu evoluție gravă au fost la 4 (20,0%) pacienți din lotul de bază și la 3 (14,3%) pacienți din lotul martor.

Acrocianoza și cianoza difuză s-au observat la 12 (60,0%) pacienți din lotul de bază și, respectiv, la 5 (25,0%) pacienți, în lotul martor - la 5 (23,8%) și, respectiv, 4 (19,0%) pacienți. Participarea în actul de respirație a grupelor suplimentare de mușchi s-a observat la 6 (30,0%) pacienți din primul lot și la 2 (9,5%) pacienți din lotul doi.

În urma efectuării spirografiei, la pacienții cu patologie asociată s-a înregistrat dereglarea ventilației pulmonare, predominant de tip mixt.

Semnele hipertrofiei atriului drept și ventriculului drept (AD, VD) s-au observat la 7 (33,3%) și, respectiv, 6 (28,6%) pacienți din lotul de bază, și la 6 (28,6%) și, respectiv, 2 (9,5%) pacienți din lotul martor. Semnele hipertrofiei ventriculului stâng (VS) au fost diagnosticate la 9 (45,0%) pacienți din lotul de bază, pe când în lotul martor la 4 (19,0%) pacienți.

Indicii SaO_2 și PaCO_2 în ambele loturi au diferențiat nesemnificativ, dar nivelul PaO_2 la pacienții din lotul I a fost semnificativ mai jos decât în lotul martor ($p < 0,05$).

Obezitatea s-a observat predominant la pacienții lotului de bază, unde IMC era de $35,2 \pm 1,1 \text{ kg/m}^2$, iar în lotul martor IMC a fost de $25,9 \pm 0,74 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,01$).

La pacienții cu BPOC asociat cu SM, mai frecvent au fost depistate alte comorbidități. Astfel, în lotul de bază HTA s-a depistat la 17 (85,0%) pacienți, iar în lotul martor - la 10 (47,6%) pacienți. Hipertensiunea arterială gr. I în lotul de bază nu s-a depistat, de gr. II s-a înregistrat la 8 (40,0%) pacienți și de gr. III la 9 (45,0%) pacienți. În lotul martor HTA gr. I s-a depistat la 2 (9,5%) pacienți, de gr. II la 5 (23,8%) pacienți și de gr. III la 1 (4,8%) pacient. Astfel, HTA s-a depistat mai frecvent la pacienții cu BPOC și SM, fiind cu evoluție mai severă decât în lotul persoanelor fără SM.

Nivelul hemoglobinei serice în ambele loturi nu s-a diferențiat: $148,5 \pm 3,35 \text{ g/l}$ la pacienții lotului cu SM și la pacienții lotului fără SM - $156,1 \pm 3,21 \text{ g/l}$, $p > 0,05$. Dar în lotul pacienților cu BPOC și SM policitemia ($\text{Hb} > 150 \text{ g/l}$) s-a depistat cu 36,2% cazuri mai frecvent decât în lotul martor. Anemia ($\text{Hb} < 110 \text{ g/l}$) a fost depistată în mod egal în ambele loturi.

Volumul expirator maxim în 1 sec (VEMS) în primul lot a constituit $46,6 \pm 2,91\%$ din valorile prezise, în lotul martor - $38,5 \pm 3,22\%$ din prezis ($p > 0,05$). Raportul dintre VEMS și capacitatea vitală (CV), în primul lot a constituit $56,3 \pm 2,46$, iar în al doilea lot - $57,7 \pm 2,38$ ($p > 0,05$). Nu s-au determinat diferențe statistice veridice între indicii permeabilității bronșice din cele două loturi.

La toți pacienții cu patologie asociată au fost depistate modificări ale indicatorilor lipidogramei. S-a determinat creșterea nivelului de colesterol total - $6,4 \pm 0,2 \text{ mmol/l}$, trigliceride - $2,5 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$, iar în lotul martor, nivelul colesterolului era $4,9 \pm 0,3 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,05$), trigliceridele - $1,6 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,01$). S-a determinat scăderea nivelului de LDH, concentrația căruia constituia $1,2 \pm 0,04 \text{ mmol/l}$ la pacienții cu BPOC izolat și $0,8 \pm 0,03 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,01$) la pacienții cu BPOC în asociere cu SM. Nivelul LDL-colesterolului a crescut substan-

țial în ambele loturi, atingând nivelul maxim în lotul de bază $2,3 \pm 0,18 \text{ mmol/l}$, iar în lotul martor - $1,3 \pm 0,11 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,05$). Prezența BPOC a determinat și creșterea VLDL. Astfel, în lotul pacienților cu BPOC și SM, VLDL a fost de $1,4 \pm 0,1 \text{ mmol/l}$, iar în lotul pacienților cu BPOC izolat - $0,9 \pm 0,03 \text{ mmol/l}$ ($p < 0,01$).

Evaluarea dereglărilor metabolismului glucidic a demonstrat că în lotul de bază acestea s-au depistat la toți pacienții: DZ tip 2 la 6 (30,0%) bolnavi și intoleranța la glucoză la 14 (70,0%) pacienți, vs 4 (19,0%) pacienți și la 8 (38,1%) pacienți din lotul cu BPOC fără SM. În afară de aceasta, la pacienții cu patologie asociată, DZ decompensat a fost depistat mai frecvent (la 4 pacienți, 20%) decât în lotul pacienților cu BPOC izolat (1 pacient, 4,8%), iar DZ compensat, din contra, s-a depistat mai rar în primul lot (2 pacienți, 10%), vs lotul doi (3 pacienți, 14,3%). Nivelul glucozei în lotul cu SM avansat a constituit, în mediu, $6,7 \pm 0,11 \text{ mmol/l}$, iar în lotul martor - $5,3 \pm 0,15 \text{ mmol/l}$, $p < 0,05$. În cazul explorării markerilor inflamației nespecifice (proteina C reactivă, fibrinogenul) s-a determinat că creșterea lor a fost mai marcată în lotul cu patologie concomitentă și a constituit, în mediu, fibrinogenul - $6,3 \pm 0,2 \text{ g/l}$, proteina C reactivă - $0,29 \pm 0,01 \text{ mg/dl}$, în timp ce în lotul cu BPOC izolat - $4,2 \pm 0,1 \text{ g/l}$ ($p < 0,01$), respective, $0,18 \pm 0,01 \text{ mg/dl}$ ($p < 0,05$), ceea ce ne vorbește despre creșterea riscului de exacerbări ale BPOC.

În conformitate cu rezultatele obținute, la pacienții cu BPOC s-a observat creșterea activității serice a citokinelor proinflamatorii, fiind mult mai exprimată la pacienții cu patologie concomitentă. Astfel, nivelul IL-6 la pacienții din lotul de BPOC asociat cu SM a fost $14,7 \pm 1,8 \text{ pg/ml}$, în timp ce în lotul pacienților cu BPOC izolat a fost de $5,9 \pm 1,3 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,05$), nivelul IL-8 în lotul de bază a fost, în mediu $12,1 \pm 1,6 \text{ pg/ml}$, în lotul martor $3,4 \pm 1,1 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,05$), nivelul TNF- α - $30,5 \pm 1,3 \text{ pg/ml}$ și respectiv $12,8 \pm 1,2 \text{ pg/ml}$ ($p < 0,01$).

CONCLUZII

În cazul asocierii BPOC și SM tabloul clinic se caracterizează printr-o evoluție mai gravă, iar datele de laborator se manifestă prin creșterea certă a citokinelor proinflamatorii, proteinei C reactive și fibrinogenului.

BIBLIOGRAFIE

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised
2. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-32.
3. Mannino D.M., Thorn D., Swensen A., Holgulin F., Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008;32:962-9.
4. 2012 ACCF/AHA/ACP Guideline for the Diagnosis and Management of Patients with Stable Ischemic Heart Disease/ *Circulation* 2012, p. e354-e471.
5. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease: Current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
6. Man S.F., Connett J.E., Anthonisen N., C reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006; 61:849-53.
7. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. *et al.*, 2013 ESC guidelines of the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology/ *Eur. Heart J.* September 1 2013. Vol. 3.
8. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO) Technical Report Series, №894; <http://whqlidoc.who>.
9. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, *et al.* Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
10. Stanciu S., Marinescu R., Iordache M., *et al.* Are systemic inflammatory profiles different in patients with COPD and metabolic syndrome as compared to those with COPD alone? *Rom. J. Intern Med.* 2009; 47(4):381-386.2011
11. М. Н. Мамедов Консенсус международной федерации диабета по определению метаболического синдрома: факты и комментарии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2009;6:47-50.g
12. Бесен Д.Г., Кушнир Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение. М.: ЗАО «Изд. БИНОМ», 2004.- 240 стр.
13. Рекомендации по ведению стабильной коронарной болезни сердца Европейского общества кардиологов 2013.
14. Рекомендации ESH/ESC 2013 по лечению артериальной гипертензии *Journal of Hypertension* 2013;31 (7):1281-1357.
15. Филатова Ю.И., Перфильева М.В., Чернов А.В. Особенности клиники и терапии хронической обструктивной болезни легких на фоне метаболического синдрома. Молодые ученые. 2014;7:220-222.

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC ȘI DIABETUL ZAHARAT – REVISTA LITERATURII

Cebanu Mariana¹

1 – IP USMF "N. Testemițanu"

Rezumat

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună, polisindromică, de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fundalul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinată genetic și asociată cu hiperproducere de autoanticorpi. Manifestările clinice ale LES sunt diverse și nespecifice, deseori, subtile, suprapunându-se cu simptomele ale altor boli autoimune, inclusiv ale sistemului endocrin. Diabetul zaharat (DZ) este prezent la pacienții cu lupus ca o comorbiditate și poate afecta aceleași sisteme ca și LES, de aceea pacienții cu lupus și diabet zaharat pot prezenta simptome comune ambelor patologii. Articolul prezent, abordează aceste două patologii cu referire la rezultatele cercetărilor ultimilor ani și sinteza datelor referitor la incidență, etiopatogenie, factori de risc, dificultăți de diagnostic și tratament. Cuvinte cheie: lupus eritematos sistemic, diabet zaharat, incidență

Summary

Systemic lupus erythematosus and diabetes mellitus – literature review

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a poly syndromic, autoimmune disease of unknown etiology, which develops due to imperfect immunoregulatory processes, genetically determined and associated with overproduction of autoantibodies. Clinical manifestations of SLE are diverse and unspecific, often subtle, signs overlapping with other autoimmune diseases, including of endocrine system. Diabetes mellitus (DM) is present in patients with lupus as a comorbidity and affect the same systems as SLE, and therefore patients with lupus and diabetes may have symptoms common to both pathologies. Current article, address these two pathologies with reference to the latest research results and is a synthesis of data on incidence, etiopathogenesis, risk factors, diagnostic and treatment difficulties.

Keywords: systemic lupus erythematosus, diabetes mellitus, incidence

Introducere

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună, polisindromică, de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fundalul proceselor de imunoreglare imperfectă, determinate genetic, asociată cu hiperproducere de autoanticorpi [4]. Manifestările clinice în lupus sunt determinate de gradul de implicare a organelor în procesul patologic. Sistemele, cel mai frecvent afectate sunt: musculo-scheletal, sistemul nervos central și periferic, respirator, cardio-vascular, renal, cutanat, seroasele și hemopoetic. Tractul gastro-intestinal, inclusiv pancreasul, sunt mai rar implicate. Inflamația imună în diferite organe și țesuturi este determinată de dereglările imunologice, care presupun afectarea atât a imunității congenitale cât și a celei dobândite [20]. Manifestările clinice ale LES sunt diverse și nespecifice, deseori, subtile, suprapunându-se cu semne ale altor boli autoimune. Factorii patogenetici, care cauzează lupusul rămân necunoscuți, deși în mare parte sunt imunologici, ei sunt influențați și modificați de mai multe sisteme așa ca sistemul endocrin și cel de coagulare.

Din motiv că etiologia LES rămâne încă necunoscută, este oportună evaluarea factorilor de risc presupuși, ca sexul, hormonii steroizi (estrogenii) sau gonadotropi așa ca prolactina, care încă pot avea rol în prezentarea clinică diferită și severitatea bolii [9]. Factorii de mediu, medicamentele, alimentația și toxinele pot fi, de asemenea, implicați în patogeneza și evoluția lupusului. Deși lupusul este în mare măsură asociat cu răspunsul imun specific, condiționat de expresia genelor din regiunea CMH clasa II și III, în prezent sunt descoperite și asocieri genetice care includ și alte locusuri. A fost stabilit că, alelele, codificate de CMH clasa II, au fost asociate mai frecvent

cu anumite grupe de autoanticorpi la pacienții cu deficit genetic al complementului, și care dezvoltă variante ale lupusului cu caracteristici clinice specifice [9].

Pacienții cu LES prezintă multiple complicații, datorate fie însăși bolii, fie tratamentului. În ultimul deceniu, se înregistrează o speranță la viață a pacienților cu lupus de circa 90% la 5 ani, iar după 10 ani de cca 80%, ceea ce duce la creșterea incidenței complicațiilor și comorbidităților lupusului cum sunt ateroscleroza accelerată sau apariția malignităților la o vârstă mult mai tânără [16]. Lupusul eritematos sistemic, deseori coexistă cu alte patologii autoimune, care complică evoluția bolii, cum sunt tiroidita Hashimoto [15], miastenia gravis [18] și insuficiența ovariană precoce [11]. În literatură, sunt descrise cazuri unice privitor la sindromul de rezistență la insulină de tipul B la pacienții cu boli difuze ale țesutului conjunctiv, în particular cu LES, care ar putea fi determinat de dezvoltarea anticorpilor împotriva receptorilor insulinici [19]. Acești anticorpi sunt, în majoritatea cazurilor de tipul Ig G și mai rar de tip Ig M și pot avea acțiune agonistă, însă mai frecvent antagonistă, asupra receptorilor insulinici, determinând un statut hiperglicemic și o rezistență severă la insulină, în pofida dozelor mari de insulină exogenă [5].

Diabetul zaharat (DZ) este prezent la pacienții cu lupus ca o comorbiditate, iar în cadrul DZ se conturează afectări organice comune LES [2].

Mecanismele autoimune dau o explicație plauzibilă pentru apariția diabetului zaharat în lupus, ce se regăsește în asocierea diabetului cu alte boli autoimune prin demonstrarea serologică a anticorpilor specifici de organe. Într-un articol mai vechi [6],

a fost prezentat cazul unui pacient cu lupus eritematos sistemic însoțit de diabet zaharat, care prezenta anticorpi împotriva celulelor pancreatice insulare. Aceasta presupune, că activitatea autoimună poate juca un anumit rol în etiologia diabetului zaharat, în particular DZ tip 1, cercetând pe larg antigenele HLA în studiile recente, care au arătat o posibilă legătură genetică între DZ și LES [6].

Rezultatele studiilor de la sfârșitul secolului XXI, au concluzionat că, atât în lupus cât și în diabetul zaharat tip 1, depistarea auto-anticorpilor poate servi ca markeri predictivi ai DZ, deoarece această patologie se caracterizează prin distrucția mediata de limfocite a celulelor beta producătoare de insulină din insulele pancreatice Langerhans. Deoarece distrucția tisulară în DZ tip 1 este primar mediata de limfocitele T CD4⁺, manifestarea clinică a bolii este deseori precedată de prezența auto-anticorpilor împotriva antigenelor specifice celulelor insulare pancreatice, așa ca insulina, glutamat decarboxilaza sau proteina 2 insulinom - asociată, protein-tirozin fosfataza (IA-2). Prezența auto-anticorpilor împotriva a oricăror două din aceste auto-antigene s-ar putea asocia cu riscul dezvoltării diabetului zaharat clinic manifest în următorii 10 ani [8].

În lupusul eritematos sistemic, diabetul zaharat poate fi de tipul 1, de tipul 2 sau indus de tratamentul cu glucocorticosteroizi. Un interes deosebit prezintă complicațiile comune ale LES și DZ. Spre exemplu, manifestările renale, neurologice și oculare pot fi datorate atât lupusului, diabetului cât și ambelelor afecțiuni, aceasta creînd dificultăți în managementul lor, deoarece acești pacienți necesită nu doar tratament cu imunosupresoare pentru lupus, dar și un control riguros al glicemiei pentru prevenirea complicațiilor. Prin urmare, este importantă abilitatea de a diferenția geneza manifestărilor clinice și paraclinice la pacienții cu ambele patologii [21].

Diabetul zaharat este un factor de risc recunoscut pentru patologia cardio-vasculară și renală, iar importanța diagnosticării și monitorizării lui în lupus este unanim recunoscută. Astfel, DZ evaluat ca unul din itemii scorului de lezare a organelor Systemic Lupus International Collaborative Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index, a fost prezent la 3% dintre pacienții studiului Birmingham, unul dintre cele mai largi studii asupra lupusului, pentru comparație, tot în acest studiu, sistemul musculo-scheletal a fost afectat la 15% dintre pacienți, fiind pe primul loc [7]. Cu toate că DZ are o incidență mult mai mică, asocierea lui în LES agravează evoluția bolii într-o măsură mai mare și presupune dizabilitate precoce.

Din literatura de specialitate, am decelat un număr mic de date referitor la incidență, mecanisme patogenetice, factori de risc și evoluția naturală a diabetului zaharat în cadrul lupusului.

În studiul recent (M. Petri, 2013) asupra 1944 de pacienți cu LES [13], au fost evaluați incidența și factorii de risc pentru diabetul zaharat. Diabetul, a fost identificat la 59 (3%) din pacienți, ceea ce este în concordanță cu datele prezentate și de alte studii mai vechi [7]. Din cercetare a fost concluzionat că, incidența DZ a fost mai mare la persoanele de rasă albă (55% caucazieni), de sex feminin (96%), cu vârsta cuprinsă între 18 și 39 ani (32%), cu IMC între 25-30 kg/m² (42%) și tratament cu Prednisolon în doze mai mari de 7,5 mg/zi (71%). Mai mult de atât, studiul oferă evidențe în privința unei rate mai mici a diabetului la pacienții care au primit tratament cu hidroxiclo-rochină (Plaquenil) [13].

Tratamentul de bază a lupusului eritematos rămâne a fi cu gluco-corticosteroizi sistemici, doza cărora depinde severitatea, recurența și complicațiile bolii, urmați de imunosupresoare, anticoagulante și antiagregante. Însă, orice pacient ce urmează tratament cu GCS, este predisus la toleranță scăzută la glucoză și oportunitate de a dezvolta diabet zaharat. Aceasta se explică prin aceea că, glucocorticosteroizii pot induce rezistență intra- și extrahepatică la insulină, reduc transportul glucozei în adipocite și miocite și induc apoptoza celulelor beta pancreatice, ce se poate traduce prin scăderea secreției de insulină [22]. Mai mult de atât, GCS pot reduce expresia GLUT-2 și creșterea apetitului ceea ce duce la obezitate [17]. Toate aceste fenomene, se presupun a fi tranzitorii și persista doar pe parcursul administrării tratamentului cu GCS în doze medii și mari. Studiile au arătat că riscul de diabet, obezitate și complicații cardiovasculare, crește la pacienții cu tratament de durată prin majorarea dozei cumulative. Studii, care au abordat această problemă sunt puține, iar rezultatele controversate. De notat că, numărul pacienților cu LES și tratament cu GCS este în creștere, la nivel mondial, inclusiv și în Republica Moldova, unde incidența anuală este de 2,6 cazuri la 100 mii populație (Biroul Național de Statistică din Republica Moldova, 2013), ceea ce dictează necesitatea studierii aprofundate a acestei probleme.

Analiza atentă a rezultatelor afișate, a evidențiat câteva studii mici [22, 1], efectuate în ultimii ani, care au avut ca scop cercetarea incidenței și factorilor asociați cu diabetul zaharat indus de tratamentul cu gluco-corticosteroizi (DZ GCSI) la pacienții cu lupus eritematos sistemic. Unul din ele a inclus 81 de pacienți cu LES, care au primit tratament cu prednisolon în doze mari (≥ 1 mg/kg/zi), dintre care 21 (25,9%) de pacienți au dezvoltat DZ GCS după o durată medie a tratamentului de $38,4 \pm 12,8$ zile [3]. Analiza univariată a datelor din cercetare a evidențiat că factorii care cresc riscul de a dezvolta DZ GCSI sunt vârsta după 40 de ani (47 vs. 32 ani la cei fără diabet, $p < 0,05$), istoricul familial de DZ și tratamentul asociat cu Micofenolat de mofetil. În același timp, rezultatele altui studiu (M. Petri, 2013) [13], au dovedit că tratamentul cu Hidroxichlorochină a avut rol protector pentru DZ (RR=0,6, $p=0,067$). Cauza creșterii incidenței DZ la pacienții tratați cu MFM este necunoscută, însă a fost emisă ipoteza că acesta ar putea interfera cu secreția de insulină [12].

Într-un alt studiu [22], au fost cercetate caracteristicile clinice și factorii de risc pentru hiperglicemie la 146 de femei cu LES. Rezultatele au demonstrat că vârsta mai mare de 35 ani și tratament cu glucocorticoizi în doze mari (> 30 mg/zi prednisolon) sunt factori de risc pentru hiperglicemie, prin prezența hiperglicemiei la 46 (31%), inclusiv diabet zaharat la 21 (14%) și scăderea toleranței la glucoză la 25 (17,1%) pacienți și se caracterizează prin rezistență la insulină și reducerea funcției celulelor beta pancreatice. Acest studiu sugerează că concentrația plasmatică a glucozei necesită monitorizare regulată, iar testul oral de toleranță la glucoză trebuie recomandat la toți pacienții cu lupus în prezența factorilor de risc pentru hiperglicemie [10].

În baza materialului analizat, am decelat că, majoritatea studiilor s-au axat pe DZ GCSI și relația dintre durata tratamentului cu GCS și doza lor zilnică. Jung et al. și Panthakalam et al. [23, 14] au depistat în studiul lor o incidență de 12,6%, respectiv 8,8% de cazuri de DZ glucocorticoid-indus după o durată medie de tratament de 24 de luni. Mecanismul potențial al rezistenței insulinice, în aceste cazuri, fiind scăderea secreției insulinei la

administrarea dozelor mari de corticosteroizi. Acest efect poate fi amplificat și de alte preparate imuno-supresoare, cum sunt Cyclosporina sau Tacrolimusul, acționând prin inducerea apoptozei celulelor beta pancreatice. Deși efectele cortico-steroidilor asupra echilibrului glucozei, sunt cunoscute, cercetările recente au evidențiat o asociere dintre instalarea DZ și administrarea terapeutică a megadozelor de GCS prin puls terapie.

În concluzie, diabetul zaharat are o incidență relativ mare la pacienții cu lupus eritematos sistemic, predominând DZ indus de tratamentul cu gluco-corticosteroizi. Dat fiind faptul că DZ nu doar complică evoluția lupusului, dar reprezintă și un factor

de risc independent pentru patologia cardio-vasculară și renală, este necesar un grad înalt de vigilență, în vederea prevenirii DZ GCSI, din partea medicilor reumatologi, asupra pacienților ce primesc tratament cu GCS, în particular cu LES, în conlucrare cu medicii endocrinologi, pentru prevenirea complicațiilor secundare ale DZ, deja instalat. Din acest punct de vedere, este primordial monitorizarea glicemiei post-prandiale și a hemoglobinei glicozilate (HbA1c) la pacienții cu LES și cu factori de risc pentru DZ așa ca tratamentul cu doze mari de GCS, vârsta peste 35 de ani, istoricul familial de DZ și tratamentul cu Mycofenolat de mofetil pentru a aplica tratament adecvat.

Bibliografie

1. CLORE JN, THURBY-HAY L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract.* 2009; 15:469-74.
2. CORTES S, CHAMBERS S, JERÓNIMO A, ISENBERG D. Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus - analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature. *Lupus.* 2008 Nov; 17(11):977-80.
3. CURTIS J.R. et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006; 55:420-6.
4. DANIEL J. W., BEVRA H. H. *Dubois Lupus Erythematosus.* Seventh edition, 2007; 16.
5. FLIER J.S. et al. Characterization of antibodies to the insulin receptor: a case of insulin resistant diabetes in man. *Clin Invest.* 1976; 58:1442-9.
6. FRUMAN L. S. Diabetes Mellitus, Islet-Cell Antibodies, and HLA-B8 in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Am J Dis Child.*, 1977; 131(11):1252-1254.
7. GORDON C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Oxford journals. Rheum.* 2002; 41(10):1095-1100.
8. KAREEM L. G., ROBINSON W. H., STEINMAN L., UTZ P. J. High-throughput Methods for Measuring Auto-antibodies in Systemic Lupus Erythematosus and other Autoimmune Diseases Autoimmunity. June 2004; Vol. 37 (4): 269-272.
9. LAHITA G.R. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Systemic lupus erythematosus textbook 5-th edition,* 2011; 30: 525.
10. MELE T.S., HALLORAN P.F. The use of Mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology.* 2000; 47:215-45.
11. MONCAYO-NAVEDA H. et al. Organ-specific antibodies against ovary in patients with systemic lupus erythematosus. *American Journal of obstetrics and gynecology* 1989; 160: 1227-1229.
12. MOJDEH ZABIHI Y., SAEIDEH S. Risk factors of glucocorticoid-induced diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus. *GMJ.* 2013;2(2):39-43
13. PETRI M., MAGDER L. Association between Hydroxychloroquine exposure and incidence of diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus. 28/2013.
14. PANTHAKALAM S., et al. The prevalence and management of hyperglycemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J.* 2004; 49(4):139-41.
15. PYNE D., ISENBERG D. A. Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 (1): 70-2.
16. RICARD C. et al. Systemic lupus erythematosus. *EULAR online courses.* 2007-2009.
17. TRYFON S., PAPANAS N. Corticosteroid-induced diabetes in patients with chronic obstructive disease. *Clin Pulm Med.* 2008; 15:127-31.
18. VAIPOULOS G. et al. The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 1994; 70: 741-5.
19. VARGAS I. et al. Insulin resistant diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus. *Case Rep Clin Pract Rev,* 2005; 6: 203-206.
20. VASUDEVAN A. R., GINZLER E. M. Clinical features of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology 5th edition.* 2010; Connective tissue disorders, p.1229.
21. VASUDEVAN A. R., GINZLER E. M. Clinical features of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology 5th edition.* 2010; Section 10, Connective tissue disorders pp.1244-1245.
22. ZENG Y. J. et al. Characteristics and risk factors for hyperglycemia in Chinese female patients with systemic lupus erythematosus. 10/2010; 19(11): 1344-50.
23. JUNG L. You, KWANG-HOON J., SE-JIN K. Prevalence and risk factors of glucocorticoid-induced diabetes mellitus in patients with systemic lupus erythematosus. *Association of Rheumatology Health Professionals Annual Scientific Meeting,* 2010.

TOLERANȚA ALTERATĂ LA GLUCOZĂ SE ASOCIAZĂ CU UN PROGNOSTIC NEFAVORABIL LA BOLNAVII CU INFARCT MOCARDIC ACUT

Lilia David¹, Aurel Grosu¹, Veronica Țurcanu¹, Olimpia Gherman¹

1 - Institutul de Cardiologie, Chișinău, Moldova

Proporția subiecților cu tulburări de glicoreglare necunoscute anterior este destul de mare printre bolnavii cu infarct miocardic acut (IMA). Prognosticul post-infarct al pacienților (P) cu toleranță alterată la glucoză (TAG) este puțin studiat. Am analizat evoluția IMA pe termen lung la P cu TAG versus subiecții cu toleranță normală la glucoză (TNG) și cu diabet zaharat cunoscut (DZ).

Material și metode.

Lotul de studiu l-au alcătuit 392 P ci IMA spitalizați consecutiv timp de 2 ani în Clinica de cardiologie care au supraviețuit spre externare, 296 fără diabet (nD) și 96 cu DZ. Subiecții nD au

fost supuși unui test oral standard de toleranță la glucoză (ziua 10 a bolii) care a stabilit TNG la 170 (57,4%) P, toleranță scăzută (TSG) la 106 (35,8%) și DZ nou depistat (DZN) la 20 (6,8%). P au fost separați în trei grupuri: cu TNG, TAG (TSG+DZN)

și DZ. Durata de urmărire a constituit $56,4 \pm 1,6$ luni. Punctele finale analizate: decesul de cauză generală și cardiovasculară (CV), evenimentele CV majore (infarctul miocardic repetat, accidentul vascular cerebral, decesul).

Rezultate.

P cu TAG și DZC au fost mai în vârstă față de cei cu TNG ($p < 0,01$). Proporția de femei a fost mai mare în grupul cu DZ ($p < 0,05$). Frecvența obeziității, HTA ($\text{}$), dislipidemieii a predominat la P cu DZ ($p < 0,01$) și nu s-a deosebit în grupurile cu TAG și TNG. Fumatul s-a întâlnit mai rar la P cu TAG și DZ vs TNG ($p < 0,001$). Sindromul metabolic s-a înregistrat mai frecvent la P cu TAG și DZ față de TNG ($p < 0,001$). Grupurile nu s-au deosebit după mărimea enzimatică (CK MB) și localizarea IMA. Frația de ejeția a ventriculului stâng a fost mai scăzută la P cu TAG și DZ versus TNG ($44,7 \pm 0,8\%$ vs $43,8 \pm 0,8\%$ vs $46,7 \pm 0,7\%$ $p < 0,05$).

La urmărire de durată P cu TAG și DZ versus cu TNG au înregistrat în proporție mai mare insuficiență cardiacă (IC) clasa NYHA ≥ 3 ($p < 0,01$), mortalitate de cauză generală ($p < 0,01$) și CV ($p < 0,01$) și punctul final compozit de evenimente CV majore ($p < 0,01$). Prin regresia lui Cox au fost identificați următorii factori predictivi pentru mortalitate: vîrsta (HR 1,045; 95%CI:1,020 – 1,071 $p < 0,001$), istoricul de IC (HR 2,05; 95%CI: 1,260 – 3,350 $p = 0,01$), FEVS (HR 0,967; 95%CI:0,940 – 0,990 $p < 0,05$), glicemia la 2 ore în TOTG (HR 1,116; 95%CI:1,012 – 1,230 $p < 0,05$).

Concluzii.

Prognosticul pe termen lung la pacienții cu IMA și TAG este nefavorabil, semnificativ mai sumbru comparativ cu cel al subiecților cu TNG și asemănător bolnavilor cu diabet zaharat. Identificarea persoanelor cu TAG are valoare prognostică importantă în IMA.

Lilia David, dr. med, conf. cercet.,
Laboratorul „Tulburări de ritm și urgențe cardiace”,
Institutul de Cardiologie,
telefon 69562264,
e-mail: likadav27@yahoo.com

DIABETUL ZAHARAT ȘI BOLILE TIROIDIENE - PROBLEMĂ DE RESONANȚĂ A MEDICINII RESPIRATORII (REVISTA LITERATURII).

Constantin Iavorschi¹, Bolotnicova Valentina¹, Moscovciuc Ana¹,
Tudor Elena¹,

1 - IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

În articol sunt elucidate problemele comorbidității la pacienții cu tuberculoză pulmonară (TB) și boli nespecifice ale aparatului respirator (BNAR), în special, diabetul zaharat (DZ), care prevealează, și bolile tiroidiene. Se prezintă revista literaturii naționale și internaționale, ce scoate în evidență diverse aspecte de asociații ale acestor boli.

Cuvinte cheie: comorbiditate, tuberculoză pulmonară, boli nespecifice ale aparatului respirator, diabet zaharat, hipotiroidism.

Summary

A major problem of the respiratory medicine is diabetes mellitus and thyroid gland disorders.

The article is based on the problem of co-morbidity among patients with pulmonary tuberculosis and nonspecific respiratory tract infections, especially in the cases when diabetes mellitus and the thyroid gland disorders prevail.

The literature review of the local and foreign authors is presented to reflect the different aspects of these diseases association.

Keywords: co-morbidity, pulmonary tuberculosis, nonspecific pulmonary diseases, diabetes mellitus, hypothyroidism.

Introducere

Una dintre particularitățile medicinei clinice contemporane este faptul, că medicii trebuie să acorde o atenție sporită stărilor care se caracterizează printr-o combinație de două sau mai multe boli la unul și același pacient, și de a poseda de cunoștințe de discipline conexe. Creșterea de interes științific

și clinic în ultimii 15-20 de ani la boli comorbide la pacienții cu tuberculoză pulmonară (TB) și boli nespecifice ale aparatului respirator (BNAR) are loc nu numai din cauza prevalenței lor, universalității mecanismelor fiziopatologice nespecifice, dar, de asemenea, și dificultăților în conduita medicală și organi-

zatorică a acestor pacienți [6, 11, 40, 42].

Complexitatea situației actuale este agravată și de faptul că o parte semnificativă a pacienților cu patologie pulmonară au boli concomitente severe, printre care prevalează diabetul zaharat (DZ). În plus, premisele obiective pentru a studia problema comorbidității tuberculoza pulmonară și diabetul zaharat sunt situația epidemiologică nefavorabilă a tuberculozei în țara și creșterea prevalenței diabetului zaharat [3, 8, 21].

Este cunoscut că bolile comorbide și starea reprezintă o problemă gravă de sănătate publică, pentru că ar putea afecta în mod semnificativ diagnosticul și tratamentul. Comorbiditățile necesită cheltuieli sporite și un număr mare de medicamente, care, prin urmare, crește riscul de efecte adverse la medicamente și reduce complianța la tratament. În acest sens, pe fondul creșterii incidenței tuberculozei, care este una dintre cele mai majore probleme medico-sociale a secolului XXI, o serie de autori remarcă importanța deosebită a tuberculozei asociată cu diabetul zaharat [5,7].

La rândul său, diabetul, care prezintă o „epidemie non-infectioasă” după timpul prevalenței depășește toate bolile non-transmisibile. Conform prevederilor OMS, în 2030, numărul de pacienți cu diabet zaharat va crește de 1,5 ori și va ajunge la 552 milioane, în general pe baza pacienților cu diabet zaharat de tip 2 [1, 9, 18, 22, 35].

Toate cele menționate, precum și evoluția gravă a TB și BNAR la pacienții cu DZ, influența acestora reciprocă asupra eficacității tratamentului și calității vieții conduce la actualizarea acestei probleme [38].

Nu mai puțin importantă pentru ftiziopneumologi este și altă patologie a sistemului endocrin - bolile glandei tiroide. Manifestările lor clinice se găsesc în diferite organe și sisteme, inclusiv în bronhopulmonar [4, 16, 24, 39].

Scopul

A urmări asociațiile DZ și bolile glandei tiroide cu TB pulmonară și BNAR; a studia aspectele interdisciplinare de acordare a asistenței ftiziopneumologice pacienților cu poatologii comorbide.

Materiale și metode

Observații proprii și analiza publicațiilor din reviste științifico-practic naționale și internaționale.

Rezultate și discuții

Conform datelor din literatura de specialitate, importanța problemelor cauzate de diabet zaharat pentru ftiziopneumologi este determinată de receptivitatea înaltă a acestor pacienți la infecția TB. TB pulmonară activă în cazul diabetului zaharat, diferent de tip este detectat de 4-11 ori mai des față de populația generală [10, 13, 19, 26, 36]. Este relatat, că cel mai mare pericol de a contracta TB se observă în primii ani ale DZ, în caz de decompensare durabilă. Este de remarcat, de asemenea, faptul că pacienții cu diabet zaharat de vârstă senilă contractează TB de 4-9 ori mai des decât persoanele de vârstă tânără și mijlocie.

Asociera TB și diabetul zaharat se caracterizează prin anumite particularități, cele mai importante sunt: evoluție progresivă, modificări cazeoase-infiltrative exprimate în tesutul pulmonar cu formarea rapidă a distrucției, predispunere pentru diseminare limfogenă și bronhogenă, rezorbție întârziată. Adesea, primul simptom, pentru care medicii suspectă TB este hemoptizia [25, 34]. Acești pacienți sunt cu un grad

înalt de invaliditate. Trebuie remarcat faptul că TB, dezvoltată la pacienții cu diferite tipuri de diabet, diferă nu numai în patogeniza ei, parametri clinici și radiologici, dar și după rezultatele tratamentului. La pacienții cu diabet zaharat de tip I, în ciuda debutului predominant acut și progresie rapidă, se remarcă rezultate a tratamentului și consecințe a TB favorabile comparativ cu pacienții cu diabet zaharat, tip 2 [32, 33].

Mulți autori sugerează că tratamentul pacienților cu TB asociată cu diabet - este o problemă semnificativă atât din punct de vedere a compensării DZ, pentru care, evoluția, de obicei, devine mai severă, în asociere cu TB, cât și din punct de vedere a tratamentului TB. Efectuarea chimioterapiei TB conform regimurilor standard se reușește în aproximativ 1/3 de pacienți. În celelalte cazuri, este necesar de a trece la regimuri individuale de tratament. Mai mult decât atât, incidența înaltă a reacțiilor adverse determină necesitatea includerea medicației suplimentare [2, 27, 30, 35, 41].

Gravitatea problemei a două astfel de boli medico-sociale importante subliniază și complexitatea activităților de prevenție. Practica demonstrează importanța activităților cu grupurile de risc de dezvoltare a TB [8].

După cum se cunoaște, la pacienții cu DZ cu o varietate de tulburări în sistemul imun crește brusc receptivitatea la microorganismele și virusurile patogene și condiționat patogene. Cauzele altor boli infecțioase, decât TB, în special, pneumoniile, bronșita adesea sunt chiar și microflora saprofită ale cavității bucale și a intestinului. În protocoalele clinice pentru pneumonie, DZ este marcat ca un factor de risc important pentru evoluția severă cu sindrom de intoxicație exprimat, insuficiență respiratorie, adesea cu afectare bilaterală. Se aduc date referitoare la un pronostic mai puțin favorabil la pacienții cu diabet zaharat, comparativ cu populația generală [31, 37, 43].

Ca parte a problemei abordate trebuie de menționat faptul că cea mai frecventă cauză de deces a pacienților cu diabet zaharat rămâne patologia severă a sistemului bronhopulmonar, iar cea mai frecventă complicație - dezvoltarea toleranței cronice la terapia standard a bronșitei cronice obstructive. Se sugerează că inflamația sistemică cronică, cum ar fi astmul bronșic (AB) și bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) poate fi cauza dezvoltării rezistenței la insulină și conduce la dereglarea metabolismului glucozei, ceea ce creează riscul de a dezvolta diabetul zaharat sau agrava evoluția diabetului existent. Fără îndoială că o astfel de complicație a diabetului zaharat cum este microangiopatia nu poate să nu afecteze plămânii - un organ cu o rețea capilară extinsă.

În prezent, BPOC este definită ca o boală care se caracterizează nu numai prin afectarea plămânului, dar și prin manifestări sistemice. La pacienții cu BPOC se observă polimorbiditate extrem de înaltă: 50% dintre pacienți au trei sau mai multe boli concomitente, printre care și cardio-vasculare și patologii endocrine [12, 14, 17, 23, 28, 29].

După cum rezultă din literatura de specialitate, hipotiroidismul, este, de asemenea, una dintre cele mai frecvente patologii ale sistemului endocrin, mascat, adesea, sub multiple patologii și sindroame. Printre „măștile” respiratorii a hipotiroidismului poate fi numită apnee obstructivă de somn (AOS), pleurezia de etiologie necunoscută, laringita cronică manifestată prin voce îngroșată, și ragusita, hiperplazia amigdalelor palatine, tumefierea mucoasei cavității timpanice. În hipotiroidism capacitatea pulmonară este normală, dar scade în hipotiroidism în asociere cu obezitatea. Există o predispunere la

infecții ale căilor respiratorii superioare și pneumonie lobulară.

De asemenea, trebuie remarcat faptul, că în timpul tratamentului pacienților cu TB pulmonară în asociere cu hipotiroidism poate fi necesară creșterea dozei de levothyroxine în cazul administrării rifampicinei.

Riscul dezvoltării AOS la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 este înalt [15, 20].

Concluzie

Rezumând revista literaturii națională și internațională cu privire la problema comorbidității TB și BNAR, putem constata că această temă este de o importanță majoră, urgentă și necesită abordări multidisciplinare pentru a fi soluționată. Astăzi, când suntem în epoca *medicinii bazată pe dovezi*, importanța comorbidității crește și mai mult în elaborarea planurilor de management și tratament a pacienților cu patologii respiratorii de etiologie specifică și nespecifică.

Bibliografie

- Alexa Z. Particularitățile clinice, hormonal-metabolice și opțiuni de tratament ale diabetului zaharat primar depistat la maturi cu vârsta de 30-45 ani. Teza de doctor în medicină. Chișinău, 2008.
- Alisjahbana B., Sahiratmadja E., Nelwan E. et al. The Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. Clin.Infect.Diseases. 2007, vol.45, p.428-435.
- Anestiadi Z. Diabetul zaharat și vârsta (Conceptia despre patomorfoza de vîrstă a diabetului zaharat). Anale științifice. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2007. Ediția a VIII-a, vol.3, p.324-326.
- Caradja Gh. Hormonosubstituția pacienților cu hipotiroidie postoperativă. Anale științifice. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2013. Ediția a XIV-a, vol.3, p.353-356.
- Dooley K.E., Chaisson R.E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two epidemics. Lancet. Infect.Dis., 2009, vol.9, p.737-746.
- Gangur D., Chiriac E. Asocierea dintre diabetul zaharat și bolile tiroidiene. Anale științifice. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2011. Ediția a XII-a, vol.3, p.290-295.
- Iavorschi C., Emelianov O., Bolotnicov V., Brumaru A. Pericolul epidemiologic al bolnavilor cu forme cronice de tuberculoză pulmonară. Sănătate publică, economie și management în medicină, 2011, nr.2 (2), p.87.
- Iavorschi C., Emelianov O., Brumaru A., Bolotnicov V. et al. Depistarea tuberculozei pulmonare în grupele de risc fizic sporit printre populația urbană. Anale științifice. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2013. Ediția a XIV-a, vol.3, p.367-370.
- Ignatenco N. Evaluarea factorilor de risc pentru diabetul zaharat de tip 2. Anale științifice. Probleme actuale în medicina internă. Chișinău, 2010. Ediția a XI-a, vol.3, p.230-235.
- Kim S.I., Hong Y.P., Lew W.I. Incidence of pulmonary tuberculosis. Tuber.Lung.Dis., 1995, vol.76, p.529-533.
- Moscoviciu A., Simionica Iu., Scaletchi V. et al. Evaluarea leziunilor inflamatorii ale mucoasei bronșice în bronhopneumopatia cronică obstructivă de gravitate moderată în exacerbare. Curierul medical, 2010, nr.3 (315), p.111-113.
- Moscoviciu A., Martiniuc S., Simionica Iu. et al. Unele aspecte ale expertizei medicale a vitalității la pacienții cu astm bronșic, evoluția gravă. Actualități în etiologia, patogenia, profilaxia, diagnosticul și tratamentul tuberculozei și afecțiunilor pulmonare nespecifice. Chișinău, 2011, p.119-132.
- Ottmani S.E., Murray M.B., Jeon C.J. et al. Consultation meeting on tuberculosis and diabetes mellitus: melting summary and recommendations. Int.J.Tuberc.Lung.Dis., 2010, vol.14, no.12, p.1513-1517.
- Rana I.S., Mittleman M.A., Sheikh I. et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care, 2004, vol.27, p.2478-2484.
- Shlossman D., Elliott M.W. Sleep 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnea hipopnee syndrome. Thorax. 2002, no.59, p.347-352.
- Shpota E.. The influence thyroid hormones on processes reparative activity in bronchial epithelium in patients with chronic obstructive lung disease. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale. Chișinău, 2011, 4 (32), p.202-203.
- Sin D.D., Anthovisen N.R., Soriano J.B. et al. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur.respir.J., 2006, no.28, p-1245-1257.
- World Health Organization. Global tuberculosis control, 2011. Report.WHO/HTM/TB, 2011. 16.
- Zang Q., Xiao H., Sugawara J. Tuberculosis complicated by diabetes mellitus at Shanghai pulmonary hospital Chine. Ipn.J.Infect.Dis., 2009, vol.62, p.390-391.
- Бабак С.Л. Обструктивное апноэ сна. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008, № 3 (30), с.3-8.
- Болотникова В.А., Яворский К.М. и др. Структура, клинические проявления и сложности диагностики туберкулеза у детей с нераспространенными сопутствующими заболеваниями. Актуальные вопросы борьбы с туберкулезом. М., 2011, с.41-43.
- Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу. Вестник РАМН, 2012, № 1, 7-13.
- Заикина Е.В., Низов А.А., Колдынская Э.И. и др. Коморбидность при ХОБЛ. XXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. 2012, с.384.
- Камаева И.А., Шапорова Н.Л. Возможные механизмы ухудшения бронхиальной астмы при сочетании с патологией щитовидной железы. XXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. 2012, с.12-13.
- Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю. Патологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких. Туберкулез и болезни легких, 2014, № 3, с.5-10.
- Карачунский М.А., Каминская Г.О., Коссий Ю.Е. и др. Туберкулез у больных сахарным диабетом – современные проблемы. Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2006, № 10, с.17-19.
- Карачунский М.А., Каминская Г.О., Черных Н.А. и др. Интенсивная химиотерапия впервые выявленного туберкулеза легких у больных сахарным диабетом и у больных пожилого и старческого возраста. Проблемы туберкулеза и болезней легких, 2008, № 6, с.48-51.
- Кароли Н.А., Ребров А.И. Смертность при хронической обструктивной болезни легких: роль коморбидности. Клиническая медицина, 2008, № 3, с.18-20.
- Кобылянский В.И., Бабаджанова Г.Ю., Сунцов Ю.И. Изучение связей между хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и сахарным диабетом 2-го типа. Клиническая медицина, 2009, № 12, с.40-43.
- Комиссарова О.Г. Туберкулез легких у больных сахарным диабетом. Туберкулез и болезни легких, 2012, № 11, с.5-7.
- Королькова О.М., Костина Н.Э., Ермоленко С.В. и др. Анализ смертности от пневмоний по данным Воронежской областной клинической больницы № 1 за ноябрь 2002 - январь 2010. XX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. М., 2010, с.247.
- Коссий Ю.Е., Карачунский М.А., Каминская Г.О. Туберкулез легких у больных с разными типами сахарного диабета. Проблемы туберкулеза, 2002, № 5, с.21-34.
- Мельникова Н.В. Комплексная оценка эффективности терапевтического обучения больных сахарным диабетом 2-го типа и деструктивным туберкулезом легких. Клиническая медицина, 2008, № 4, с.51-54.
- Одинец В.С., Шалайко Т.А., Задремайлова Т.А. и др. Особенности клинического течения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом в Ставропольском крае. Туберкулез и болезни легких, 2011, № 5, с.85.
- Петренко Т.И., Рейхруд Т.А. Трудности ведения больного туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью и сопутствующим сахарным диабетом. Туберкулез и болезни легких, 2011, № 5, с.74-80.
- Смурова Т.Ф., Ковалева С.И. Туберкулез и сахарный диабет. М., Медкнига, 2007, 317 с.
- Степанян И.Э. Особенности заболеваний легких при сахарном диабете. Атмосфера. Пульмонология и аллергология, 2009, № 4 (35), с.8-10.

38. Титова Е.А. Сахарный диабет и болезни органов дыхания. Пульмонология, 2003, № 3, с.101-104.
39. Тодорико Л.Д. Тиреоидный гомеостаз как вариант адаптивной реакции при ХОБЛ у больных пожилого и старческого возраста. XIX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. М., 2009, с.404-405.
40. Челнокова О.Г., Утина Т.С. Эндокринная патология у детей и подростков больных локальным туберкулезом и латентной туберкулезной инфекцией. XX Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. М., 2010, с.307.
41. Черных Н.А. Эффективность интенсивной химиотерапии туберкулеза легких у больных сахарным диабетом. Автореферат дисс.канд.мед.наук. М., 2004.
42. Чуханова В.П., Мишин В.Ю., Собкин А.П. и др. Эпидемиологический и иммунологический анализ взаимосвязи между туберкулезом и сахарным диабетом. Туберкулез сегодня: проблемы и перспективы. М., 2000, с. 224-226.
43. Шангина О.А., Багрова Л.О., Лукьянова М.В. Анализ влияния факторов риска на летальность от внебольничной пневмонии. XXII Национальный Конгресс по болезням органов дыхания. Сборник трудов конгресса. М., 2012, с. 211.

Constantin Iavorschi, dr. hab. med. profesor cercetător
Director adjunct știință și inovare, IFP „Chiril Draganiuc”
Șef catedra Pneumoftiziologie USMF „Nicolae Testemițanu”
Tel. serv.: 02257-22-04; mob.:079131073
e-mail: ciavorschi@gmail.com

HIPERLEPTINEMIA ȘI LEPTINOREZISTENȚA LA PACIENȚII HIPERTENSIVI ÎN CONTEXTUL SINDROMULUI METABOLIC

Valeriu Revenco¹, Liviu Grib¹, Alexandra Grăjdieru¹, Romeo Grăjdieru¹, Viorica Ochișor¹, Georgeta Mihalache¹

1 - Disciplina Cardiologie, Clinica Medicală nr. 3, Departamentul Medicină Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Hyperleptinemia and leptinoreistance to patients with arterial hypertension in relation with metabolic syndrome

There were evaluated 294 patients with arterial hypertension in relation with metabolic syndrome and the role of leptine in metabolic changes to these patients. Hyperleptinemia was determined to 83.3% among patients with arterial hypertension and metabolic syndrome. Hyperleptinemia increased in correlation with obesity degree. The relation between hyperleptinemia with body mass index and hyperinsulinemia shows their key role in pathogenesis of the insulin resistance in metabolic syndrome.

Rezumat

Au fost evaluați 294 pacienți hipertensivi în contextul sindromului metabolic și rolul leptinei în modificările metabolice la acești pacienți. Hiperleptinemia a fost determinată la 83,3% dintre pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic, s-a intensificat pe măsura creșterii gradului de obezitate. Relația dintre hiperleptinemie cu indicele masei corporale și hiperinsulinemie reflectă rolul-cheie a lor în patogeneza insulinorezistenței din sindromul metabolic.

Actualitatea temei

SM (sindromul metabolic) se constată la 20-25% din întreaga populație [20], la 15% din europeni și la 23% din americani [4]. Una dintre cele mai frecvente componente ale SM este hipertensiunea arterială (HTA) [3]. În țările economic dezvoltate HTA afectează 25-35% din populația adultă și 60-70% din populația de peste 70 ani [4]. Studiul CINDI, efectuat în Republica Moldova, a elucidat în grupul de vârstă 25-64 ani excesul ponderal la 12,3% bărbați și 22,5% femei, HTA – la 31,2% și 28,8%, iar hipercolesterolemia – la 31,7% și 31,8%, respectiv [17].

HTA adesea se asociază dereglărilor antropometrice și metabolice, care includ inițial obezitatea abdominală (OA) și insulinorezistența (IR), apoi și alte tulburări din cadrul SM. Adipocitele, atât cele din țesutul adipos visceral (ȚAV), cât și mai puțin probabil cele din țesutul adipos subcutanat (ȚAS),

funcționează ca un organ endocrin, ce produce o varietate de citokine și hormoni, mulți dintre ei reglând homeostazia [13]. Acestea includ în prim-plan leptina, adiponectina și angiotensinogenul. Leptina, un hormon secretat de adipocite, nu doar reglează apetitul, ci joacă și un rol important în cheltuielile de energie prin activarea SNS. Leptinemia este înaltă la pacienții obezi, ceea ce are un rol important în cauzarea hiperreactivității SNS [5]. La pacienții obezi receptorii apetitului sunt rezistenți la reglarea centrifugă a sistemului nervos central (SNC), ce duce la sporirea leptiniei [19]. Locusul acțiunii leptinei în reglarea centripetă a SNC pare a fi în hipotalamusul ventromedial și dorsomedial [12]. Surplusul de norepinefrină, ca o consecință a hiperactivității SNS la obezi, implică afectarea rinichilor ca efectori majori ai activității SNS [6]. Creșterea acțiunii SNS asupra rinichiului duce la creșterea reținerii de sare și apă și

respectiv la HTA. Comprimarea rinichiului de către depozitele de grăsimi modifică structura acestuia și poate duce la HTA prin stimularea nervilor simpatici renali aferenți și prin inducerea HTA renovasculare [8]. Leptina este un hormon peptidic ce este preponderent produs de către țesutul adipos (ȚA) alb. Ea promovează sațietatea și crește cheltuielile metabolice prin activarea receptorilor leptinici centrali neurali și favorizează bilanțul energetic negativ. Leptina promovează pierderea în greutate prin reducerea apetitului și aportului alimentar și prin creșterea cheltuielilor energetice. Leptina joacă un rol important în modelarea TA preponderent prin acțiunile sale vasculare, neurosimpatice și renale. Efectele preoare ale leptinei par a fi predominante. Leptina plasmatică reflectă masa ȚA și este mult crescută în obezitate. Hiperleptinemia (HL) de asemenea există simultan cu leptinorezistența (LR), care este de obicei prezentă în obezitate [11]. Se presupune că dacă LR selectivă apare în obezitatea umană, HL poate contribui la modelarea simpatică a TA la subiecții obezi în pofida LR, în particular la cei ce prezintă SM și HTA [5].

Scopul lucrării

Evaluarea rolului metabolismului leptinei, hiperleptinemia și leptinorezistența la pacienții hipertensivi în contextul sindromului metabolic.

Material și metode de cercetare

În studiu au fost incluși 294 pacienți (lot general), criteriul de bază fiind HTA de gradul I-II [1]. Selectarea grupurilor de pacienți cu și fără SM pentru investigații ulterioare a fost realizată conform criteriilor de clasificare a NCEP/ATP III [10]. Concentrația leptinei a fost determinată prin metoda imunofluorescentivă cu ajutorul setului Leptin (Sandwich) ELISA (DRG) diagnostic CmbH, pentru care valorile normale ale nivelului leptinei în sânge la femei alcătuiesc 4,1-25 ng/ml, la bărbați – 1,2-9,5 ng/ml. Sângele se colectează pe nemâncate, matinal, între 8.00 și 9.00 dimineața. Materialul acumulat a fost analizat statistic, prin metodele de analiză variațională, corelațională și discriminantă.

Rezultatele obținute

S-a selectat lotul de cercetare (294 pacienți hipertensivi), dintre care 201 pacienți (49,14%) cu SM (gr. I) și 93 pacienți (22,74%) fără SM (lotul de control, gr. II). Leptina a fost apreciată la 103 pacienți din lotul total, dintre care 19 – fără SM și 84 – cu SM, fiind repartizați apoi în subgrupuri conform IMC și unor variabile ale SM. E cunoscut faptul că conținutul leptinei în sângele circulant corelează clar cu surplusul MC, de aceea cu cât e mai mare masa ȚA, cu atât mai mult el secretă în sânge hormonul respectiv. Diferențe veridice între concentrațiile medii ale leptinei la pacienții cu SM și fără SM n-au fost constatate în cazul IMC comparabil atât la bărbați, cât și la femei. Dar conform nivelului de leptină și IMC grupurile de pacienți cu SM și fără SM se deosebeau veridic între ele. Totodată, la bărbați în mediu pe lotul cercetat s-au depistat semnificativ mai joase niveluri de leptină spre deosebire de femei (17,51±1,36 ng/ml vs 29,33±2,14 ng/ml; p<0,001, pentru criteriul Mann-Whitney). Analiza corelațională de rang Spearman a demonstrat că pentru ambele grupuri de pacienți e caracteristică dependența directă a nivelului leptinei de IMC: cu cât e mai mare IMC, cu atât e mai înalt nivelul de leptină (r=0,59; p<0,001). În același timp nivelul leptinei e mai înalt la pacienții cu SM, la care totdeauna persistă IR și tulburarea sensibilității țesuturilor la insulină.

Investigarea activității secretorii a țesutului adipos (ȚA) prin nivelul de leptină, precum și investigarea IB la pacienții cu SM a constatat: 1) hiperleptinemie – la 83,3% de pacienți (concentrația medie de leptină la femei – 41,58±5,12 ng/ml, norma fiind de 4,1-25 ng/ml, iar la bărbați – 29,02±3,68 ng/ml, norma fiind de 1,2-9,5 ng/ml), fapt ce mărturisește despre LR pronunțată la pacienții cu SM și 2) hiperinsulinemie (HI) bazală – la 67% pacienți (nivelul mediu al insulinei bazale (IB) a fost 18,12±4,03 μUI/ml). La 100% pacienți s-a înregistrat creșterea indicelui HOMA_{IR} (indicele mediu alcătuia 4,04±0,95 un.conv., norma fiind <2,5), fapt ce mărturisește despre o insulinorezistență (IR) pronunțată la pacienții respectivi. La efectuarea analizei corelaționale după Spearman am depistat că nivelul leptinei la pacienții cu SM avea o corelare pozitivă statistic semnificativă cu MC (r=0,31; p<0,05), CA (r=0,38; p<0,01) și în mai mare grad cu IMC (r=0,69; p<0,001). Prezența acestor corelări strânse poate fi legată de HL precoce, fapt ce secundar a contribuit la creșterea MC și mărirea CA. Având în vedere relația existentă și demonstrată deja a concentrației leptinei cu cantitatea de celule adipoase și în absența criteriilor unice de apreciere a acesteia, ne-am folosit de criteriile de apreciere a metabolismului leptinei propuse în literatură, necesare fiind și pentru o utilizare largă în practica clinică. Dat fiind acestui fapt, a fost apreciată concentrația leptinei printre pacienții lotului cercetat (tabelul 1).

Tabelul 1.

Nivelurile de leptină și diferențele semnificative în grupurile cercetate de pacienți cu și fără SM [mediana (25-75% quartile)]

Grupurile	IMC, kg/m ²	Concentrația leptinei, ng/ml	Veridicitatea diferențelor între grupe (pn-n)
1. -SM (n=19)	<25,0	7,12 (4,25-14,46)	-
2. +SM (n=16)	<25,0	12,23 (6,49-19,67)	p1-2>0,05
3. +SM (n=18)	25-29,9	23,85 (9,95-32,46)	p1-3<0,001; p2-3<0,001
4. +SM (n=19)	≥30,0	56,34 (43,52-61,34)	p1-4<0,001; p2-4<0,001; p3-4<0,001
5. +SM (n=17)	≥25,0 +TAG	54,42 (38,27-59,41)	p1-5<0,001; p2-5<0,001; p3-5<0,001; p4-5>0,05
6. +SM (n=14)	≥25,0 +DZ	53,82 (34,45-58,64)	p1-6<0,001; p2-6<0,001; p3-6<0,001; p4-6>0,05; p5-6>0,05

Ține de menționat că în toate grupurile de pacienți cu SM și surplus de masă corporală (gr.3-6) concentrația leptinei întrece semnificativ față de valoarea ei la pacienții fără SM (p<0,001), indiferent de tulburările spectrului glucidic. Totodată, se remarcă tendința de creștere a nivelului leptinei de la gr. 2 la 4 pe măsura progresiei IMC, fapt ce se explică prin creșterea cantității celulelor adipoase, ce produc leptina (figura 1).

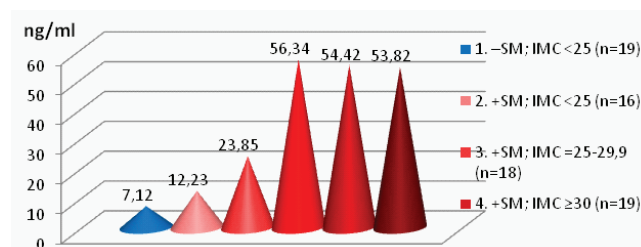


Figura 1. Caracteristica nivelurilor de leptină în grupurile cercetate de pacienți cu și fără SM

Discuții

În studiul nostru, leptina a fost apreciată la 103 pacienți din lotul general, dintre care 19 – fără SM și 84 – cu SM, fiind repartizați apoi în subgrupuri conform IMC și unor variabile ale SM. Leptinemia corelează clar cu surplusul de MC, de aceea cu cât e mai mare masa TA, cu atât mai mult el secretă în sânge hormonul respectiv. Diferențe veridice între concentrațiile medii ale leptinei la pacienții cu SM și fără SM n-au fost constatate în cazul IMC comparabil atât la bărbați, cât și la femei. Conform nivelului de leptină și IMC grupurile de pacienți cu SM și fără SM se deosebeau veridic între ele. Totodată, la bărbați în mediu pe lotul total s-au depistat niveluri de leptină semnificativ mai joase, spre deosebire de femei ($p < 0,001$, pentru criteriul Mann-Whitney). Analiza corelațională de rang Spearman a demonstrat că pentru ambele grupuri de pacienți e caracteristică dependența directă a nivelului leptinei de IMC: cu cât e mai mare IMC, cu atât e mai înalt nivelul de leptină ($r = 0,59$; $p < 0,001$). În același timp, nivelul leptinei e mai înalt la pacienții cu SM, la care totdeauna persistă IR și tulburarea sensibilității țesuturilor la insulină. Este clar de ce nivelurile de leptină sunt mai înalte la pacienții cu SM față de pacienții grupului de control, deoarece totdeauna la ei persistă IR și tulburarea sensibilității țesuturilor către insulină. În ambele grupuri este depistată corelarea pozitivă dintre nivelul de leptină și IMC, ce la fel a fost menționat în investigațiile mari populaționale cu diapazonul IMC de la normal la cel corespunzător obezității [2, 5]. La persoane cu același IMC cantitatea leptinei variază în larg diapazon și dependența directă între acești indici uneori se dereglează. Acest fapt mărturisește despre caracterul multifactorial al reglării producerii de leptină, unul dintre care, posibil, sunt androgenii. Mecanismul influenței inhibitoare a testosteronului asupra sintezei de leptină nu este elucidat. Posibil, el influențează direct, deoarece se cunoaște că datorită prezenței receptorilor către androgeni adipocitele specific îi leagă pe ei [9, 14, 22]. Nivelul relativ înalt al leptinei și în grupul de control se explică prin surplusul de MC la ei – unul dintre simptomele SM ca FR pentru evoluția BCV sau DZ [5, 11].

În cercetarea respectivă, investigarea activității secretoirii a TA prin nivelul de leptină, precum și investigarea IB la pacienții cu SM a constatat: 1) hiperleptinemie – la 83,3% de pacienți, fapt ce mărturisește despre o leptinerezistență (LR) pronunțată la pacienții cu SM și 2) HIB – la 67% pacienți. La 100% pacienți s-a înregistrat creșterea indicelui $HOMA_{IR}$, fapt ce mărturisește despre o IR pronunțată la pacienții respectivi [21]. Așadar, la pacienții incluși în studiu pe lângă semnele de SM aveau loc modificări pronunțate ale activității secretorii a TA cu manifestări de LR și IR, fapt ce, de regulă, contribuie la progresia rapidă a DZ tip 2, complicațiilor lui și aterosclerozei la categoria dată de pacienți [5, 11]. La efectuarea analizei corelaționale după Spearman am depistat că nivelul leptinei la pacienții cu SM avea o corelare pozitivă statistic semnificativă cu MC ($r = 0,31$; $p < 0,01$), CA ($r = 0,38$; $p < 0,001$) și în mai mare grad cu IMC ($r = 0,69$; $p < 0,0001$). Prezența acestor corelări strânse poate fi legată de HL, fapt ce secundar a contribuit la creșterea MC și mărirea CA. Odată cu creșterea IMC creșteau nivelurile leptinei, IB și indicelui $HOMA_{IR}$, totodată această dependență purta un caracter neliniar, adică avea loc tendința de ridicare a nivelului IB, leptinei și indicelui $HOMA_{IR}$, însă gradul extrem de înalt al obezității în unele cazuri ($IMC > 45 \text{ kg/m}^2$) a fost însoțit de stabilizarea nivelului de leptină și indicelui $HOMA_{IR}$. Conform datelor literaturii, la pacienții cu SM, la care

sunt fixate concentrații înalte de leptină, în evoluția IR, posibil, participă și alte mecanisme [15]. Poate avea loc tulburarea comportamentului alimentar din contul scăderii eficacității acțiunii leptinei (gena mutantă a receptorului leptinei) [9]. Altă cauză ar putea fi tulburarea frânării mecanismelor postreceptoare de conductibilitate a semnalului hormonal sau scăderea capacității leptinei de a pătrunde prin bariera hematoencefalică: în obezitate are loc micșorarea raportului concentrației leptinei în lichidul cefalorahidian și serul sangvin [14]. De aceea scăderea capacității hormonului de a penetra în structurile hipotalamusului poate fi una dintre cauzele evoluției primare a LR și, ca consecință, supraacumulării secundare a grăsimii în organism. Având în vedere relația existentă și demonstrată deja a concentrației leptinei cu cantitatea de celule adipoză [7, 13] și în absența criteriilor unice de apreciere a acesteia, am elaborat criteriile de apreciere a metabolismului leptinei, necesare fiind pentru o utilizare largă în practica clinică. Astfel, a fost efectuată aprecierea concentrației leptinei printre pacienții lotului general, repartizați fiind în modul următor: grupul 1 – fără SM și $IMC < 25,0 \text{ kg/m}^2$ ($n = 19$), grupul 2 – cu SM și $IMC < 25,0 \text{ kg/m}^2$ ($n = 14$), grupul 3 – cu SM și IMC între 25 și 29,9 kg/m^2 ($n = 18$), grupul 4 – cu SM și IMC mai mare de 30 kg/m^2 ($n = 19$), grupul 5 – cu SM, inclusiv supraponderalitate/obezitate și TAG ($n = 17$) și grupul 6 – cu SM, inclusiv supraponderalitate/obezitate și DZ ($n = 16$). Ține de menționat că în toate grupurile de pacienți cu SM și surplus de MC (gr. 3-6) concentrația leptinei întrece semnificativ față de valoarea ei la pacienții fără SM ($p < 0,05 - 0,001$) indiferent de prezența tulburărilor spectrului glucidic. Totodată, se remarcă tendința de creștere a nivelului leptinei de la gr. 2 la 4 pe măsura progresiei IMC, fapt ce se explică prin creșterea cantității celulelor adipoză, ce produc hormonul dat (leptina). De aceea noi recomandăm aprecierea leptinемiei la pacienții cu SM și surplus de MC indiferent de prezența tulburărilor spectrului glucidic. Conform datelor literaturii, valoarea leptinei de 25 ng/ml și mai sus, poate fi utilizată în calitate de criteriu de LR [7, 8]. Ulterior, în scopul ameliorării aprecierii riscului adițional la pacienții cu SM, utilizăm clasificarea tulburărilor metabolismului leptinei la ei în grade, la baza cărora se află datele cercetării nivelului de leptină și corelarea ei cu alte componente ale SM: gradul 0 („norma” cu leptinemia 0-10 ng/ml și $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), gradul 1 (HL precoce cu leptinemia 10-25 ng/ml și IMC între 25,0 – 29,9 kg/m^2), gradul 2 (HL subcompensată cu leptinemia 25-50 ng/ml și $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, când 1 dintre 3 componente prezente ale SM constituie tulburările metabolismului glucidic), gradul 3 (HL decompensată cu leptinemia $> 50 \text{ ng/ml}$, iar $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$, când printre componentele SM sunt prezente tulburările spectrului glucidic și lipidic). Toate grupurile de pacienți cu SM veridic se deosebesc de pacienții fără SM conform frecvenței întâlnite a diferitor grade de HL. Nu au fost depistate diferențe veridice între pacienții grupurilor 1 și 2, dar au fost depistate diferențe semnificative între pacienții grupurilor 2 și 3 conform prezenței gradurilor 0 și 1 de leptinemie. Astfel, în grupul 2, spre deosebire de grupul 3, au fost mai mulți pacienți cu nivel normal de leptină ($p < 0,01$), iar în grupul 3, spre deosebire de grupul 2 au fost mai mulți pacienți cu gradul 1 de HL precoce ($p < 0,01$). În grupurile 2 și 3 nu s-au observat pacienți cu gradele 2 și 3 de HL. E semnificativ la fel faptul că în grupul 4 nu s-au mai întâlnit pacienți cu gradul 1 de HL precoce, dar s-au înregistrat pacienți cu predominarea gradului 2 față de gradul 3 de HL ($p < 0,01$). În grupul 5 de pacienți cu SM și TAG s-au

constatat pacienți cu gradul 2 și predominare a gradului 3 de HL ($p < 0,05$), iar în grupul 6 de pacienți cu SM și DZ mai frecvent s-a întâlnit gradul 3 de HL față de gradul 2 ($p < 0,01$).

Concluzii

Leptina și hiperleptinemia sunt factori cruciali în interacțiunile complexe ale alterațiilor metabolice din SM.

Hiperleptinemia, manifestare a leptinorezistenței periferice, a fost determinată la 83,3% dintre pacienții hipertensivi cu sindrom metabolic, s-a intensificat pe măsura creșterii gradului de obezitate. Relația dintre hiperleptinemie cu indicele masei corporale și hiperinsulinemie reflectă rolul-cheie a lor în patogeniza insulinoresistenței din sindromul metabolic.

Bibliografie

- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013, vol. 31, nr 7, p. 1281-1357.
- Alexander C.M, Landsman P.B., Grundy S.M. The influence of age and body mass index on the metabolic syndrome and its components. În: *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2008, nr. 10, p. 256-250.
- Balkau B. și al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. În: *Circulation*, 2007, nr. 116, p. 1942-1951.
- Bell D. Hypertension and Diabetes-A Toxic Combination. În: *Endocrine Practice*. 2008, vol. 14, nr 8, p. 1031-1039.
- Correia M.L., Rahmouni K. Role of leptin in the cardiovascular and endocrine complications of metabolic syndrome. În: *Diabetes Obes Metab*, 2006, nr. 8, p. 603-610.
- Eikelis N., Schlaich M., Aggarwal A. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. În: *Hypertension*, 2003, nr. 41, p. 1071-1079.
- Esteghamati A. și al. Associations of serum leptin levels with homeostasis model assessment-estimated insulin resistance and metabolic syndrome: the key role of central obesity. În: *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2009, vol. 7, nr. 5, p. 447-452.
- Galletti F. și al. Circulating leptin levels predict the development of metabolic syndrome in middle-aged men: an 8-year follow-up study. În: *J Hypertens*, 2007, nr. 25, p. 1671-1677.
- Hisatome I. Sweet preference, obesity and genetic polymorphism of leptin and the leptin receptor. În: *Hypertension Research*, 2008, nr. 31, p. 1055-1056.
- Kahn R. Metabolic syndrome. Is it a syndrome? Does it matter. În: *Circulation*, 2007, nr. 115, p. 1806-1811.
- Kalra S.P. Disruption in the leptin-NPI link underlies the pandemic of diabetes and metabolic syndrome: new therapeutic approaches. În: *Nutrition*, 2008, nr. 24, p. 820-826.
- Marsh A.J. și al. Cardiovascular responses evoked by leptin acting on neurons in the ventromedial and dorsomedial hypothalamus. În: *Hypertension*, 2003, nr. 42, p. 488-493.
- Maury E., Bricard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. În: *Mol Cell Endocrinol*, 2010, vol. 314, nr. 1, p. 1-16.
- Misuta E. și al. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. În: *Hypertension Research*, 2008, nr. 31, p. 1069-1077.
- Mittal S. *The Metabolic Syndrome in Clinical Practice*. Springer-Verbal London Limited, 2008, 259 p.
- Nishimura S., Manabe I., Nagai R. Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome. În: *Discovery medicine*, 2009, vol. 8, nr. 41, p. 55-60.
- Popovici M. și al. Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova. În: *Curierul medical*. Chișinău, 2005, nr 4, p. 5-10.
- Reddy A., Gajula S., A. Brietzke S. Insulin Secretory and Insulin Resistance Defects in Type 2 Diabetes Mellitus. În: *Endocrinology*, 2007, vol. 6, nr. 3, p. 1-11.
- Unger R.H. Hyperleptinemia – protecting the heart from lipid overload. În: *Hypertension*, 2005, nr. 45, p. 1031-1034.
- Ursu G.F. și al. Adiponectina și insulina în sindromul metabolic. *Revista Română de Cardiologie*, 2009, vol. XXIV, nr. 2, p. 111-122.
- Van E. și al. Insulin, hs-CRP, leptin, and adiponectin. An analysis of their relationship to the metabolic syndrome in an obese population with an elevated waist circumference. În: *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2008, vol. 6, nr. 1, p. 64-73.
- Zitzmann M. Testosterone deficiency, insulin resistance and the metabolic syndrome. În: *Nat Rev Endocrinol*, 2009, vol. 5, nr. 12, p. 673-681.

Georgeta Mihalache, dr.med., asist. univ.,

Disciplina Cardiologie, Clinica Medicală nr. 3, Departamentul Medicină Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

Tel.: 069151182; 205536;

e-mail: mihalachegeorgete@yahoo.com

PATOLOGIA TIROIDIANA AUTOIMUNA LA PACIENTII CU LUPUS ERITEMATOS SISTEMIC. REVISTA LITERATURII

Sadovici Victoria¹, Cebanu Mariana¹, Șalaru Virginia², Mazur-Nicorici Lucia³, Mazur Minodora¹

¹ - Clinica medicală nr. 7, Departamentul de Medicină Internă IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

² - Asistent universitar, catedra Medicina de familie IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

³ - Clinica medicală nr. 3 Departamentul de Medicină Internă IP USMF „Nicolae Testemițanu

Rezumat

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor. Manifestările lupusului presupun implicarea mai multor organe și sisteme, inclusiv a sistemului endocrin. Articolul descrie asocierea lupusului eritematos sistemic cu patologia tiroidiană autoimună, fiind raportate date despre incidența și prevalența acesteia, mecanisme fiziopatologice, manifestări clinice și factori predictivi. În concluzie, autorii remarcă ca din cauza asocierii frecvente a acestor maladii și a tabloului clinic nespecific la pacienții cu LES precoce, este necesară vigilența medicului în depistarea timpurie atât a lupusului, cât și a unei eventuale maladii tiroidiene pentru a acorda un tratament adecvat.

Cuvinte cheie: lupus eritematos sistemic, patologie tiroidiană autoimună, autoanticorpi

Summary

Autoimmune thyroid disease in patients with systemic lupus erythematosus. Review article

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a polysyndromic autoimmune disease of unknown etiology, that develops due to imperfect immunoregulatory processes, genetically determined, associated with overproduction of autoantibodies. Lupus manifestations include the involvement of several systems, including the endocrine system. The article describes the association of systemic lupus erythematosus and autoimmune thyroid disease, it's incidence and prevalence, pathophysiological mechanisms, clinical manifestations and predictive factors. In conclusion, the authors note that there is a frequent association of these diseases and due to nonspecific clinical picture in patients with SLE, physicians should be alert for early detection of possible lupus and thyroid disease.

Key words: systemic lupus erythematosus, autoimmune thyroid disease, autoantibodies

Actualitatea temei

Lupusul eritematos sistemic (LES) este o maladie autoimună polisindromică de etiologie necunoscută, care se dezvoltă pe fondul proceselor de imunoreglare imperfecte, determinate genetic, asociată cu hiperproducerea autoanticorpilor [15, p.16-21]. Manifestările lupusului presupun implicarea mai multor organe și sisteme așa ca sistemul osteo-articular, respirator, gastrointestinal, hematologic, cardiovascular, afectarea rinichilor, seroaselor, cutanată, dar și diverse manifestări endocrine [5]. Cele mai frecvente implicări au fost introduse în criteriile de clasificare a LES ACR, 1997 și SLICC, 2009 [10]. Analiza detaliată a surselor literare a presupus idea de a studia frecvența implicării altor organe și sisteme ce nu sunt incluse în criteriile SLICC, pentru a clarifica impactul lor asupra evoluției LES. Patologia sistemului endocrin în cadrul LES este determinată atât de sindroamele overlap prin secreția de autoanticorpi, cât și de efectele secundare ale medicației utilizate în lupusul eritematos sistemic [4].

Odata cu sinteza glucocorticosteroizilor în anii '50 ai secolului XX și utilizarea lor în tratamentul maladiilor reumatice, inclusiv în LES, speranța la viață a acestor pacienți a crescut semnificativ. Concomitent, s-au remarcat efecte adverse a acestor medicamente, cum sunt osteoporoza, diabetul zaharat cortico-indus și necroza avasculară, sindromul Cushing cu manifestările sale [11]. Lupusul eritematos sistemic, fiind patologie asociată cu sinteza autoanticorpilor nonorganospecifici, se asociază cu maladii endocrine caracterizate prin secreția de autopanticorpi organospecifici, printre care un interes deosebit a trezit studierea patologiei tiroidiene autoimune [14].

Patologia tiroidiană autoimună în LES

Patologia tiroidiană autoimună (PTA) este considerată o afecțiune organospecifică, fiind reprezentată de boala Graves' și tiroidita Hashimoto sau tiroidita cronică autoimună (TCA) [14]. Cea mai frecventă formă a patologiei tiroidiene autoimune este reprezentată de TCA, fiind considerată drept prototip al patologiei autoimune organospecifice, caracterizată morfopatologic prin infiltrat limfocitar difuz al glandei tiroide și serologic prin prezența anticorpilor anti tireoglobulin (Ac anti TG) și anti tiroid peroxidază (anti TPO). Manifestările clinice se prezintă prin abnormalități de la hipotiroidie la mixedem. În pofida faptului că Ac anti TG și anti TPO sunt specifici pentru patologia tiroidiană autoimună, prezența lor a fost raportată la pacienți fără maladii ale glandei tiroide și în populația sănătoasă [9,12]. Concomitent, a fost raportată o prevalență înaltă a autoanticorpilor de tip ANA în celulele HEp-2 la pacienții cu TCA, semnificația clinică a cărora rămâne neclară. Valorile ANA pozitive au fost atestate în 9 - 35% cazuri, atingând valori de 75% și 69% la pacienții cu anti TPO și anti TG pozitiv, respectiv. Astfel, se presupune o

asociere între răspunsul autoimun mono și policlonal la pacienții cu patologie tiroidiană autoimună [2]. În cadrul maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv, au fost descrise diverse asocieri ale lor cu disfuncțiile glandei tiroide, rezultatele prezentate fiind diverse în dependență de autor, țară și loc de studiu (Tabelul 1) [14].

Tabelul 1

Asocierea maladiilor difuze ale țesutului conjunctiv cu patologia tiroidiană autoimună

Maladia de sistem	Mecanismul fiziopatologic	Implicarea genetică	Maladia tiroidiană majoră	Tabloul clinic predominant
LES	Răspuns autoimun policlonal, medicația, sindromul de T3 diminuat	HLA B8 și DR3, gena 5q14.3 q 15	TH	Hipotiroidism clinic și subclinic
Sindromul Sjogren	Răspuns autoimun policlonal	HLA B8 și DR3	TH	Hipotiroidism clinic și subclinic
Sclerodermia	Răspuns autoimun policlonal, fibroză tiroidiană	HLA DR15	TH	Hipotiroidism

Din datele prezentate în tabel, în cadrul maladiilor sistemice predomină tiroidita Hashimoto caracterizată fiziopatologic prin răspuns autoimun policlonal și genetic prin implicarea sistemului de histocompatibilitate B8, DR 3 și DR 15. Asocierea lupusul eritematos sistemic și PTA a fost descrisă pentru prima dată în 1961 concomitent de către White et al. și Hijmans et al. [6,16]. Studiile recente notează ca tiroiditele autoimune sunt mai frecvente la pacienții cu LES vs populație, însă datele despre expresia clinică a acestora sunt controversate [8]. Datele despre prevalența patologiei glandei tiroide în cadrul lupusului au fost raportate în mai multe studii, efectuate pe diverse loturi de pacienți, rezultatele acestora sunt prezentate în tabelul 2 [14].

Tabelul 2

Rezultatele studiilor privind prevalența patologiei glandei tiroide în LES

Autorii		Numărul de pacienți	Hipotiroidie decelată, %	Hipertiroidie decelată, %
Anii '80	Byron MA et al. (1987)	64	4,7	10,9
	Weetman AP et al. (1987)	41	24	0
	Miller FW et al. (1987)	332	6,6	0,9
	Kohno Y et al. (1989)	175	5	0
	Rodrigue S et al. (1989)	93	-	6,5
Anii '90	Rodrigue S et al. (1989)	93	-	6,5
	Eberhad BA et al. (1991)	35	11,4	0

	Tsai RT et al. (1993)	45	4,4	2,2
	Boey ML et al. (1993)	129	3,9	0,8
Anii 2000 - 2009	Pyne D, Isenberg D (2002)	300	5,7	1,7
	Viggiano DP et al. (2008)	106	13	-
	Appenzeller S et al. (2009)	524	5,3	0,8

Studiile analizate au presupus rezultatele cercetărilor din ultimele 3 decenii. În cercetările anilor '80 au fost incluși 705 pacienți în total, patologia tiroidiană fiind depistată prin hipertiroidie până la 10,9% și hipotiroidie până la 24% cazuri, respectiv. Loturile '90 au fost cu un număr mai mic de pacienți, remarcând că hipertiroidie a fost identificată până în 2,2% și hipotiroidie până în 11,4% cazuri, respectiv. Un interes deosebit au prezentat studiile efectuate după anul 2000, care s-au dovedit a fi mai importante. Cele mai mari studii care au cercetat afecțiunile tiroidiene la pacienții cu LES au fost conduse de Pyne D (2002) et al. și Appenzeller S et al. (2009). Studiul efectuat la începutul mileniului a evaluat 300 pacienți cu lupus confirmat. Rezultatele obținute au presupus maladiile tiroidiene clinic confirmate la 22 pacienți (7%), inclusiv 17 (5,7%) cu hipotiroidie și 5 (1,7%) cu hipertiroidie. De remarcat că autorii au determinat că la 8 pacienți (2,6% cazuri) hipotiroidie a precedat diagnosticul de LES. În același timp, rezultatul studiului a prezentat profilul de autoanticorpi la pacienții examinați, identificând faptul că 42 (14%) pacienți au avut nivel înalt de autoanticorpi organospecifici: auto-Ac anti-microsomiali (3,7%), auto Ac anti-tireoglobulină (1,0%) sau ambii auto-anticorpi detectați în 8,3% cazuri [13]. Am comparat studiul Pyne 2002 și Appenzeller, rezultatele acestor studii sunt similare. Autorii cercetării Appenzeller 2009 au examinat un lot impunător de 524 pacienți cu lupus, identificând tiroidită autoimună simptomatică la 32 pacienți (6,1%), inclusiv hipotiroidie și hipertiroidie în 5,3% și 0,8%, respectiv. Adicional, studiul a raportat că 60 (11,5%) dintre pacienți au fost diagnosticați cu tiroidită autoimună subclinică și alți 89 (17%) au prezentat numai titru majorat de autoanticorpi dirijați contra componentelor tiroidieni. Prezența autoanticorpilor a precedat manifestările clinice ale maladiei tiroidiene în 70% cazuri [2]. Totodată, ambii autori

notează că cele mai frecvente patologii au fost hipotiroidie clinic manifestă și hipotiroidie subclinică, întâlnite de aproximativ 5 ori mai frecvent decât în populația generală [2,13]. Asocierea lupusului cu boala Graves' a fost mai rar raportată, de la absența ei până la 8,9% cazuri în diverse studii, însă prevalența acesteia nu diferă de datele din populația generală [8].

Conform cercetărilor recente, funcția glandei tiroide la pacienții cu LES interferează cu anumiți indici, așa precum vârsta pacienților, tratamentul cu remedii imunosupresive și activitatea maladiei [14]. În alte cercetări (Kumar 2012) au fost analizate comorbiditățile acute și cronice, care s-au dovedit a fi cu reducer semnificativă a titrului T3 liber și total, situație numită *sindromul T3 scăzut*, descris la pacienții tratați cu remedii antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), glucocorticosteroizi, amiodaronă sau propranolol [7]. Este cunoscut faptul că preparatele AINS reduc concentrația serică a hormonilor tiroidieni prin interferarea lor cu proteinele de transport, contrar acestora, glucocorticosteroizii acționează prin inhibiția hormonului tireostimulant (TSH) [1]. Prevalența sindromului de T3 scăzut variază, în funcție de autor, de la absența acestuia până la 47,8% cazuri [7]. De remarcat, că cercetările mai noi s-au focusat asupra relației dintre activitatea LES și a patologiei tiroidiene, însă rezultatele acestora rămân controversate. Concomitent, pacienții cu lupus activ sever prezintă modificări semnificative ale axei hipotalamus-hipofiză-tiroidă, chiar în absența patologiei tiroidiene [1].

Concluzie

Nu este cert faptul dacă la populația adultă lupusul eritematos sistemic reprezintă factor de risc independent în dezvoltarea patologiei tiroidiene autoimune sau este o asociere aleatorie a două patologii ce au un grup de risc țintă – femeia tânără. Cu toate acestea, unele semne și simptome sunt comune atât lupusului, cât și patologiei tiroidiene. Din cauza asocierii frecvente a acestor maladii și a tabloului clinic nespecific la pacienții cu LES precoce, este necesară vigilența medicului în depistarea timpurie atât a lupusului, cât și a unei eventuale maladiei tiroidiene pentru a acorda un tratament adecvat.

Bibliografie

- ANTONELLI A., FALLAHI P., MOSCA M. *Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus*. Metabolism 2010; 59(6):896-900
- APPENZELLER S., PALLONE AT., NATALIN RA. et al. *Prevalence of thyroid dysfunction in systemic lupus erythematosus*. J Clin Rheumatol 2009; 15(3):117-9
- ATZENI F., DORIA A., GHIRARDELLO A. et al. *Anti-thyroid antibodies and thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: prevalence and clinical value*. Autoimmunity 2008; 41(1):111-5
- BYRON M., MAWAT A. *Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis 1987; 26: 359-61
- DUBOIS E., TUFFANELLI D. *Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 250 cases*. JAMA 1964; 190:104-11
- HIJMANS W., DONIACH D., ROITT IM. et al. *Serological overlap between lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and thyroid autoimmune disease*. Br Med J 1961; 2(5257):909-14
- KUMAR K., KOLE AK., KARMAKAR PS. et al. *The spectrum of thyroid disorders in systemic lupus erythematosus*. Rheumatol Int 2012; 32(1):73-8
- MARKENSON JA. *Rheumatic manifestations of endocrine diseases*. Curr Opin Rheumatol 2010; 22(1):64-71
- MAVRAGANI CP., DANIELIDES S., ZINTZARAS E. et al. *Antithyroid antibodies in antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical associations*. Lupus 2009; 18(12):196-9
- PETRI M., ORBAI A-M., ALARCON S et al. *Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*. Arthritis Rheum. Aug 2012; 64(8): 2677-2686.
- PETRI M. *Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: An Update*. Am Fam Physician. 1998 Jun 1;57(11):2753-2760.
- PUNZI L., BETTERLE C. *Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations*. Joint Bone Spine 2004; 71(4):275-83
- PYNE D., ISENBERG DA. *Autoimmune thyroid disease in systemic lupus erythematosus*. Ann Rheum Dis 2002; 61:70-72
- VICENTE ROBAZZI T., FERNANDES ADAN L. *Autoimmune thyroid disease in patients with rheumatic diseases*. Rev Bras Rheumatol 2012; 52(3):417-30
- WALLACE D., HAHN BH. *Dubois' Lupus Erythematosus 7th Edition*. Lippincott Williams & Wilkins. 2007, 1414p.
- WHITE R., BASS B., WILLIAMS E. *Lymphadenoid goitre and the syndrome of systemic lupus erythematosus*. Lancet 1961; 1(7173):368-73

Sadovici Victoria, secundar clinic

Clinica medicală nr. 7, Departamentul de Medicină Internă IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, bd. Stefan cel Mare și Sfânt 165, Tel.: 060344394, E-mail: victoriasadovici@gmail.com

DIABETUL ZAHARAT TIP 2 ȘI FUNCȚIONALITATEA ARTICULARĂ LA PACIENȚII CU GONARTROZĂ

Șalaru Virginia¹, Mazur-Nicorici Lucia², Sadovici Victoria³, Rotaru Tatiana⁴,
Cebanu Mariana³, Mazur Minodora³

*catedra Medicina de familie IP USMF „Nicolae Testemițanu,,
Clinica medicală nr. 3, Departamentul de Medicină Internă IP USMF „Nicolae Testemițanu,,
Clinica medicală nr. 7, Departamentul de Medicină Internă IP USMF „Nicolae Testemițanu,,
Doctorand IMSP Institutul de Cardiologie*

Rezumat

Scopul studiului: Evaluarea funcționalității articulare la pacienții cu osteoartroză (OA) și diabet zaharat tip 2 (DZ) prin instrumente clinice complexe. Metodologia cercetării: A fost realizat un studiu descriptiv care a inclus un lot de 256 de pacienți cu OA genunchiului confirmată în baza criteriilor ACR, Altman R., 1991. Pacienții au fost evaluați prin examinări generale (anchetarea, examenul clinic standard utilizat în reumatologie, examinarea articulațiilor dureroase și tumefiate) și investigații speciale: radiografia articulației genunchiului, interpretată conform clasificării Kellgren-Lawrence (KL), nivelul durerii apreciat prin Scala Vizual Analogică (VAS) și Scorul Funcționalității Genunchiului (KOOS). Rezultate: În cercetare a fost inclusă 256 de pacienți cu OA genunchiului, dintre care a fost separat un lot de 21 pacienți gonartroză și cu diabet zaharat tip 2 (lot1) și 231 cu OA (lot 2). Vârsta la momentul cercetării a fost în lot 1 de $63,7 \pm 7,1$ și lot 2 - $62,3 \pm 9,7$ ani, cu o durată a bolii de $9,6 \pm 7,0$ și $7,97 \pm 6,6$ ani pentru loturile 1 și 2. Severitatea OA conform KL în lotul 1 a fost KLII- 38,1% și KLIII- 61,9%, iar în lotul 2 KLI-6,7%, KLII-54,5%, KLIII-34,5%, KLIV-4,3% ($\chi^2 = 0,06$). Nivelul durerii a fost $6,8 \pm 1,7$ pentru lotul 1 și de $6,5 \pm 2,1$ pentru lotul 2 ($p=0,2$), apreciat ca moderat intens. Funcționalitatea articulară evaluată prin KOOS a fost mai joasă în lotul 1 (DZ+OA) comparativ cu lotul 2, statistic semnificativ pe domeniul Sport/recreere ($p<0,05$). Concluzii: La pacienții cu gonartroză asocierea diabetului zaharat presupune nivel mai înalt de durere, scăderea accentuată a funcției articulare și diminuarea calității vieții lor. De notat că diabetul zaharat tip 2 poate fi considerat factor predictiv în instalarea precoce a procesului de osteoartroză.

Cuvinte cheie: osteoartroza genunchiului (gonartroză), diabet zaharat, KOOS.

Summary

Diabetes mellitus and joint functionality in knee osteoarthritis

The aim: Assessment of physical function in patients with knee osteoarthritis (OA) and diabetes mellitus (DM) by clinical tools. Methods: The study included 256 patients with knee OA fulfilling ACR criteria, Altman R., 1991. Patients were evaluated by clinical examination, radiography of the knee joint, the level of pain was assessed by VAS and we used data for the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) to assess patient's self-reported knee pain, function and quality of life. Results: There were 256 patients integrated in the study, including 21 patients with DM and OA (group 1), and 231 just with OA (group 2). Mean age and disease duration were for group 1 63.7 ± 7.1 and 9.6 ± 7.0 and for group 2 62.3 ± 9.7 , $7.97 \pm 6,6$ years, respectively. The KL severity of OA as in group 1 KLII-38.1% and KLIII-61.9%; in group 2: KLI-6, 7%, KLII-54, 5%, KLIII -34.5% KLIV-4, 3% ($\chi^2 = 0.06$). The level of pain was 6.8 ± 1.7 for group 1 and 6.5 ± 2.1 for group 2 ($p = 0.2$) appreciated as moderately intense. Physical function assessed by the KOOS was lower in group 1 (DM + OA) compared with group 2, the statistically significant for Sport /recreation subscale ($p < 0.05$). Conclusions: In patients with knee osteoarthritis in association with diabetes mellitus have higher levels of pain, lower joint function and quality of life versus patients without diabetes. Meantime diabetes mellitus can be considered as a predictive factor for early installation of arthritic process.

Key words: knee osteoarthritis, diabetes mellitus, KOOS.

Introducere

Pe parcursul ultimelor decenii osteoartroza (OA) rămâne cea mai frecventă patologie articulară, caracterizată prin heterogenitatea de condiții care conduc la simptome și semne, asociate cu defecte de integritate ale cartilajului articular, modificări ale osului subcondral și marginilor articulare. Boala poate afecta orice articulație, dar cel mai frecvent sunt implicate articulațiile mari: coxofemorale și genunchii, fiind o cauză importantă a deficiențelor de mobilitate și autodeservire. Povara acestei boli este determinată de pierderea funcționalității survenite în urma îmbolnăvirii și impactul asupra calității vieții [2,3].

Etiologia OA este multifactorială, asociată cu factori sistemici și locali. Vârsta și obezitatea sunt factori cu valoare predictivă importantă. La etapa actuală principalele fenotipuri OA descrise în literatura de specialitate sunt traumele articulare, dereglările hormonale, particularitățile genetice, vârsta înaintată și tulburările metabolice [8]. Prin faptul că prevalența acestor condiții tinde să crească exponențial, pronosticul pentru OA în următorii 10 ani rămâne rezervat.

Conform studiilor recente, comorbiditățile la pacienții cu OA au impact negativ asupra pacientului [4,9]. Dizabilita-

rea în OA este mai severă în prezența a două sau mai multe comorbidități [10]. Studiile afișate au demonstrat coexistența în cadrul OA mâinii și genunchiului, a obezității și altor patologii asociate, cum ar fi HTA și diabetul zaharat de tipul 2. Printre primele lucrări care au descris o asociere între OA și diabetul zaharat a fost publicată în 1961 [13]. Rezultatele recent afișate au presupus examinarea radiologică a 6 zone articulare la câte 30 de pacienți cu și fără DZ, determinând o corelare semnificativă dintre OA genunchiului și DZ. Osteoartrita a fost studiată în funcție de prezența DZ, datele prezentate au evidențiat faptul ca pacienții cu diabet zaharat non-insulino-dependent au avut mai frecvent OA bilaterală (OR ajustat 2.2.; 95% CI 0.8-6.4) [12]. Studiul Chingford a evidențiat relațiile clinice, patologice și epidemiologice între concentrația a jeun ale glucozei plasmatice și ariile articulare afectate de OA [7]. Rezultatele au sugerat că hipertensiunea arterială, hipercolesterolemia și nivelul glucozei serice sunt asociate atât cu gonartroza unilaterală, cât și cu bilaterală, independent de IMC, punându-se bazele componentului metabolic în etiologia OA. Studiile mai noi au emis ipoteză rolului DZ atât ca factor de risc pentru dezvoltarea OA genunchiului, cât și asocierea, acestor entități nozologice, dar și influența bolii asupra severității OA [5,6,11]. Pe baza acestor studii de caz control, nu putem concluziona definitiv că diabetul zaharat tip 2 (DZ) este un factor de risc independent pentru OA genunchiului, deoarece alți factori potențiali pot interfera cu instalarea și evoluția bolii, cum ar fi vârsta, IMC, gradul de activitate a pacientului cu gonartroză. În pofida datelor afișate, asocierea acestor două patologii reprezintă un factor agravant bivalent pentru instalarea osteoartritei [3].

Astfel, cercetările efectuate asupra pacienților cu OA și DZ au presupus estimarea aspectelor clinice și paraclinice, mai puțin au fost elucidate funcționalitatea articulară și calitatea vieții pacienților. Din rezultatele investigațiilor efectuate este dificil de a aprecia necesitățile reale ale pacienților pentru a elabora un concept modern al OA asociată cu DZ, ca boală cronică cu morbiditate înaltă, care diminuează calității vieții pacienților, și cu impact asupra funcționalității articulare.

Reieșind din cele relatate, scopul studiului a fost: Evaluarea funcționalității articulare la pacienții cu gonartroză și diabet zaharat tip 2 prin diverse instrumente clinice.

Material și metode

A fost realizat un studiu descriptiv pentru identificarea particularităților clinice și gradul tulburărilor funcționale articulare la pacienții cu OA genunchiului și diabet zaharat tip 2 (DZ). Cercetarea a inclus un lot de 256 de pacienți cu OA genunchiului ce au respectat criteriile de diagnostic pentru OA emise de Colegiul American de Reumatologie (American College of Rheumatology – ACR) Altman R., 1991[1]. Studiul propus s-a desfășurat la Clinica Medicală nr. 7, Departamentul Medicină Internă, Facultatea Medicină Generală nr. 1 a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” la baza clinică secția nr.4 a IMSP Institutul de Cardiologie.

Pacienții au fost evaluați prin cercetări generale și speciale. Cele generale au presupus anchetarea, examenul clinic standard utilizat în reumatologie, aprecierea VSH, PCR, lipidograma, glucoza serică și altele. Investigațiile speciale au vizat examinarea articulațiilor, radiografia genunchilor, determinarea impactului bolii prin identificarea nivelului durerii apreciat prin Scala Vizual Analogică Visual Analog Scale (VAS) și Scorul Funcționalității Genunchiului Knee Osteoarthritis Outcome Score (KOOS),

prin prisma a 5 subscale: durere, simptome, activități de zi cu zi (ADL), sport și recreere (sport/rec.) și calitatea vieții (CV) în săptămâna precedentă. Un scor nominalizat se calculează pentru fiecare subscală, 0 –simptome severe, 100 indică o stare de bine (procente), precum și aprecierea severității bolii.

Procesarea statistică a rezultatelor a fost realizată prin tehnici electronice utilizând programele Microsoft Excel, MedCalc și Epi-info 3,5.

Rezultate

După investigarea clinică și paraclinică a 256 de pacienți cu OA genunchiului a fost separat în 2 loturi: 21 pacienți cu OA și DZ (lotul 1) și 231 pacienți cu gonartroză fără modificarea metabolismului glucidic (lotul 2). Caracteristica generală loturilor de studiu este prezentată în tab. 1.

Tabelul 1

Caracteristica generală a loturilor de studiu

Parametri examinați	lot 1, N (%) OA+ DZ 21 (8,2%)	lot 2, N (%) OA 231 (90,2%)
Vârsta ± SD, ani	63,7±7,1	62,3±9,7
Raportul gender F:B	18:3 (6,0)	178:57 (3,1)
Vârsta la debutul OA± SD, ani	54,1±5,2*	54,5±8,9
Durata bolii OA± SD, ani	9,6±7,0	7,97±6,6

Nota: * $p < 0,05$ ** $p < 0,001$

Din tabel rezidă că în ambele loturi au predominat pacienții cu vârsta peste 60 de ani, iar conform genderului - femeile, ceea ce corespunde cu caracteristicilor epidemiologice ale bolii. Vârsta de debut s-a dovedit a fi semnificativ mai mică în lotul 1, astfel DZ poate fi considerat un potențial factor predictiv al instalării precoce a OA. Durata bolii s-a dovedit a fi mai mare în lotul 1 OA+DZ comparativ cu lotul 2. O atenție deosebită a fost atrasă evaluării sistemului articular prin calcularea numărului de articulații dureroase (NAD) și tumefiate (NAT). Numărul de articulații dureroase a fost mai mare la pacienții fără DZ 2,7±2,3, comparativ cu lotul 1 OA+DZ - 2,6±1,56 ($p < 0,05$), o explicație ar putea fi tulburările de sensibilitate datorate neuropatiei diabetice. În lotul 1 au fost depistate 1,0±0,94 articulații tumefiate, iar în lotul 2 - 1,0±0,9, respectiv ($p = 0,7$). De notat ca toți pacienții din lotul 1 (21) au avut diagnosticul de gonartroză bilaterală, iar în lotul 2 (235) aceștia au constituit 191 (82,7%) pacienți.

Severitatea procesului artrozic a fost apreciată conform clasificării Kellgren-Lawrence în baza manifestărilor radiografice (Figura 1).

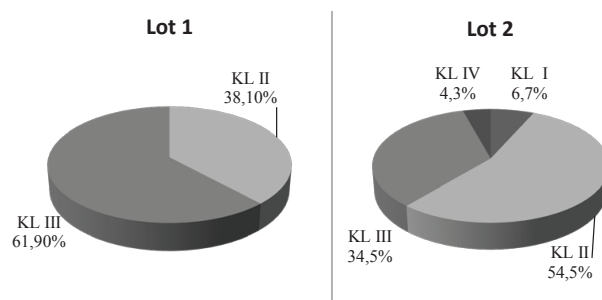


Fig. 1. Severitatea radiografică în loturile de studiu (%).

În figură este evident că pacienții din lotul 1 de studiu au fost cu OA moderat-severă care se încadrează conform clasificării KL în gradele II și III. În lotul de pacienți cu gonartroză fără DZ au fost pacienți cu toate gradele de severitate ale osteo-

oartrozei genunchiului. Evaluarea loturilor conform manifestărilor radiografice a fost efectuată prin aplicarea coeficientului $\chi^2 = 0,06$, grupele s-au dovedit a fi omogene.

Analiza durerii, principalul simptom al OA genunchiului, prin filiația sa a dictat necesitatea cuantificării ei prin Scala Vizual Analogică (VAS). În marea sa majoritate, durerea articulară în OA a fost cauzată de procesele degenerative și substratul inflamator, fiind agravată la mișcare și coborârea scârilor. Nivelul durerii a variat de la 1 până la 10 cm, cu o valoare medie de $6,8 \pm 1,7$ pentru lotul 1 și de $6,5 \pm 2,1$ pentru lotul 2 ($p=0,2$). Pacienții cu OA din ambele loturi, au semnalat că durerea devine mai dificil de suportat în timp, dar statistic corelația dintre intensitatea durerii VAS și durata bolii a fost una slabă ($r=0,17$, $r=0,03$ $p<0,01$).

Pentru determinarea particularităților OA genunchiului, am continuat cercetările prin prisma dificultății de diferențiere a durerii, redorii și pierderii funcției articulare, cele trei fiind legate intrinsec. Am evaluat pacienții prin indicele funcționalității genunchiului KOOS. Datele sunt prezentate în Figura 2.

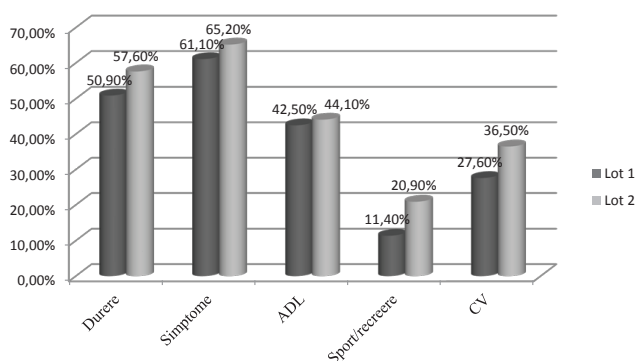


Fig. 2. Profilul KOOS la pacienții din lotul 1 și 2.

Nota: ADL- activități cotidiene, CV- Calitatea vieții.

Din datele prezentate în figură rezultă că la pacienții la care s-a asociat DZ am determinat un nivel mai înalt de durere $50,9 \pm 17,6\%$ comparativ cu lotul 2 - $57,6 \pm 19,6\%$ ($p=0,6$). O tendință similară a fost și pe domeniul Simptome, care include redoarea și cracmentul, la pacienții cu DZ $61,1 \pm 17,2\%$ fiind mai pronunțate decât la pacienții cu gonartroză fără DZ $65,2 \pm 16,6\%$ ($p=0,7$). Datele scorului KOOS pe domeniul funcției articulare (ADL) au variat în limite largi (0 - 92%) în ambele loturi. Valoarea medie KOOS/ADL în lotul 1 a fost de $42,6 \pm 17,2\%$, iar pentru lot 2 - $44,1 \pm 22,6\%$, indicele fiind apreciat cu scor jos în ambele loturi ($p=0,1$). În lotul examinat a fost constatat cel mai mic scor pe domeniul Sport și Recreere în ambele loturi, cu o medie de $11,4 \pm 14,7\%$ și $20,9 \pm 22,6\%$ pentru loturile 1 și 2, respectiv cu diferențe semnificativ statistice ($p=0,02$). Pacienții cu osteoartroza genunchiului au fost limitați marcant în realizarea activităților fizice intense, precum și poziționarea în pirostria sau în genunchi. Din studiul realizat am desprins că asocierea dintre OA și DZ determină o pierdere a funcționalității articulare mai importantă ($p<0,05$), decât la pacienții care suferă doar de osteoartroza genunchiului. Gonartroză a presupus diminuarea calității vieții în ambele loturi cu o medie de $27,1 \pm 22,0\%$ și $36,6 \pm 26,3\%$, lotul 1 și 2, respectiv ($p=0,3$).

Concluzii

La pacienții cu gonartroză asocierea diabetului zaharat presupune nivel mai înalt de durere, scăderea mai pronunțată a funcției articulare și diminuarea calității vieții lor. De notat că diabetul zaharat tip 2 poate fi considerat factor predictiv în instalarea precoce a procesului artrozic.

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. BIJLSMA J., Berenbaum F., Lafeber F. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. In: *Lancet*, 2011, vol. 377, p.2115-2126.
4. CHAN K. et al. Comorbidities of patients with knee osteoarthritis. In: *Hong Kong Med J*, 2009, vol. 15, p. 168-172.
5. DAHAGHIN S. et al. Risk factors of knee osteoarthritis, WHO-ILAR-COPCORD study. In: *Tehran University Medical Journal*, 2009, vol. 66, p. 721-728.
6. FAKHIR YOUSIF H. et al. Association between Knee Osteoarthritis and Type 2 Diabetes Mellitus. In: *Tikrit Medical Journal*, 2013, vol.19(2), p. 326-339.
7. HART D., DOYLE D., SPECTOR T. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in middle-aged women: the Chingford Study. In: *Arthritis Rheum.*, 1999, vol. 42, p. 17-24.
8. HERRERO-BEAUMONT G. et al. Primary osteoarthritis no longer primary: three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics. In: *Semin Arthritis Rheum*, 2009, vol.39, p.71-80.
9. HOSSEINI K. et al. Impact of comorbidities on measuring indirect utility by the Medical Outcomes Study Short Form 6D in lower-limb osteoarthritis. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012, vol. 26, p. 627-635.
10. LEITE A. et al. Comorbidities in patients with osteoarthritis: frequency and impact on pain and physical function. In: *Rev. Bras. Reumatol.*, 2011, vol. 51, p. 113-117.
11. NIEVES-PLAZA M. et al. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of Hispanics from Puerto Rico. In: *Clin Rheumatol.*, 2013, vol. 19, p.1-6.
12. STÜRMER T. et al. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and patterns of osteoarthritis. The Ulm osteoarthritis study. In: *Scand J Rheumatol.*, 2001, vol.30, p.169-171.
13. WAINE H. et al. Association of osteoarthritis and diabetes mellitus. In: *Tufts Folia Med.*, 1961, vol.7, p.13-19.

Șalaru Virginia, asistent universitar
 Catedra Medicina de familie
 IP USMF, Nicolae Testemițanu,
 Mob. 069721205
 e-mail: virginia.salaru@usmf.md

ENDOTELIUL- O INTEGRALĂ CU MAI MULTE FUNCȚII

Nadejda Sapojnic¹, Caraus Alexandru², Liuba Popescu¹

1 - laborator «Hipertensiuni aretriale», IMSP Institutul de Cardiologie,

2 - departament «Hipertensiuni aretriale» IMSP «Institutul de Cardiologie»,

Rezumat

Endoteliul reglează homeostazia vasculară prin elaborarea unei varietăți de factori cu rol paracrin, care acționează local la nivelul peretelui vascular și lumenului². În condiții de normalitate, suma efectelor acestor factori rezultă în menținerea tonusului vascular, fluidității sangvine, limitarea inflamației vasculare și proliferarea celulelor musculare netede. Totuși, în prezența anumitor factori de risc, endoteliul poate adopta un astfel de fenotip, care ar facilita inflamația, tromboza, vasoconstricția și, în final, ateroscleroza⁶. Acest fenotip maladadaptiv este frecvent asociat dislipidemiilor, obezității, diabetului zaharat, hipertensiunii arteriale, hiperhomocistenemiei sau inflamației sistemice.

Summary

Vascular endothelium-an integral with many functions

The endothelium regulates vascular homeostasis by elaborating a variety of paracrine factors that act locally in the blood vessel wall and lumen. Under normal conditions, the sum of total effect of these endothelial factors is to maintain normal vascular tone, blood fluidity, and limit vascular inflammation and smooth muscle cell proliferation. This maladaptive endothelial phenotype is associated with traditional risk factors such as hypercholesterolemia, hypertension, and diabetes mellitus and with emerging risk factors such as hyperhomocystinemia, obesity, and systemic inflammation².

Key words: endoteliu, endothelium, insulinorezistență, insulin resistance, inflamație vasculară, vascular inflammation, vasomotricitate, vasomotion.

Funcția endotelială “normală” este definită ca un echilibru între factorii vasodilatatori și vasoconstrictori, menținerea unui statut antiinflamator, antitrombotic și antiproliferativ. Este un parametru cu o variabilitate înaltă de la o zi la alta și prezintă oscilații semnificative chiar în cadrul unei singure zi sub influența unor factori precum statusul hormonal, activitatea fizică sau calitatea somnului. Endoteliul sănătos este capabil să răspundă la semnale chimice și fizice prin producerea unei game largi de substanțe, care reglează tonusul vascular, adeziunea celulară, trombogeneza, proliferarea celulelor musculare netede (CMN) și inflamația peretelui vascular. Activitatea vasomodulatorie este asigurată de balanța dintre substanțele cu efect vasodilatator (NO, prostaciclina, factorului de relaxare derivat de endoteliu -EDHF) și cele cu efect vasoconstrictor (endotelina-1, tromboxanul A₂, prostaglandina H₂). NO este generat din L-arginină sub acțiunea NO- sintezei endoteliale (eNOS) în prezența unor cofactori, precum tetrahidrobiopterina¹. Acest gaz difuzează spre CMN și activează guanilat ciclaza (GMP), ceea ce determină vasodilatație GMPc-dependență. Stress-ul parietal de forfecare este cheia activării eNOS, iar aceasta determină adaptarea perfuziei organelor la modificarea debitului cardiac. De asemenea, această enzimă poate fi activată și de bradikinină, adenozină, factorul de creștere endotelială (ca răspuns la hipoxie) și serotonină (eliberat în timpul agregării trombocitare)⁵. Reglarea tonusului vascular prin intermediul substanțelor vasoactive a fost demonstrată în premieră de Furchgott și Zawadzki³, care au descoperit existența EDHF⁹. Endoteliul mediază vasodilatația dependentă de EDHF prin hiperpolarizarea CMN prin căi NO-independente. Natura acestui factor este parțial cunoscută, fiind suspectat factorul derivat de citocrom sau peptidul natriuretic tip C, dar el poate compensa deficitul de dilatație NO-mediata, în special la nivel de microcirculație, fenomen de o importanță majoră în situațiile

când biodisponibilitatea NO este redusă^{5,1}. Prostaciclina, generată prin acțiunea ciclooxigenazei, este un alt vasodilatator NO-independent derivat de endoteliu. Endoteliul modulează tonusul vascular în sensul vasoconstricției prin intermediul substanțelor vasoconstrictoare (endotelina, prostanoizi, angiotensina II), care acționează predominant local, dar pot exercita și efecte sistemice, inclusiv asupra remodelării patologice al peretelui vascular. Endotelina-1 este cea mai puternică substanță vasoconstrictoare, producția ei fiind antagonizată și modulată de NO. NO joacă rolul-cheie în menținerea funcției normale al vasului, inclusiv prin inhibiția inflamației, proliferării celulare și trombozei, evenimente realizate în parte prin s-nitrosilarea părților Cystein-terminale ale diverselor proteine cu reducerea activității biologice ale acestora. Proteinele vizate ar fi factorul de transcripție nucleară B (NF B) cu rol major în formarea IL-6.

Evaluarea funcției endoteliale la nivel coronarian și periferic la pacienți cu factori de risc coronarieni, a dus la concluzia că acestea activează o cascadă de evenimente moleculare și biochimice în endoteliu, care rezultă în expresia chemokinelor, citokinelor, moleculelor de adeziune celulară și care interacționează cu leucocitele și trombocitele cu declanșarea inflamației. Acest proces, numit disfuncție endotelială, este de fapt un fenomen de activare endotelială, care prezintă în sens biologic, o reacție de apărare a organismului față de agresiune⁵. Modificarea fundamentală rezultantă constă în activarea căilor redox cu formarea speciilor reactive de oxigen (ROS) care, în prezența superoxid dismutazei, determină formarea peroxidului de hidrogen. Acesta, la fel ca și NO, difuzează rapid spre CMN și interacționează cu fragmentele Cystein-terminale ale proteinelor, determinând alterări conformaționale și funcționale (fosforilarea factorilor de transcripție, inducerea transcripției genelor și activarea proteazelor), ceea ce ar contribui la activare celulară detrimentală și în final, la aterogeneza. Rezultatele studiilor observaționale și

experimentale au furnizat dovezi, care au sugerat relația cauzală dintre disfuncția endotelială și evenimentele clinice, determinate de ateroscleroză și promovează informații ce țin de pronosticul pacientului pentru evenimente cardiovasculare fatale.

Disfuncția endotelială însoțește diferite stări cu risc cardiovascular înalt, cum ar fi fumatul activ sau pasiv, hiperhomocisteinemia, boala coronariană, insuficiența cardiacă, dislipidemia, hipertensiunea arterială⁹. Secvența clasică suprapondere, insulinorezistență, diabet zaharat tip 2 este însoțită și ea de disfuncție endotelială⁹. Astfel, alterarea funcției endoteliale precede dezvoltarea modificărilor morfologice tipice aterosclerozei, contribuie la perpetuarea leziunilor și complicațiilor clinice tardive³. În acest fel se formează un cerc vicios de condiționare reciprocă. Astfel dependența între adipozitate, insulinorezistență, diabet zaharat și ateroscleroză este realizată de disfuncția endotelială, care unește mecanismele fiziopatogenetice comune și stă la baza «teoriei unificatorii»⁹.

Disfuncția endotelială din cadrul adipozității, insulinorezistenței și diabetului zaharat este determinată de un statut proinflamator subclinic asociat excesului ponderal. Adipocitele sunt celule secretorii-actives, principalele proteine (adipokine) fiind adiponectina, leptina, rezistina, adiposina și visfatina. *Adiponectina* reglează insulinosensitivitatea, reduce exprimarea moleculelor de adeziune endotelială tip ICAM-1 și VCAM-1 și are acțiune antiinflamatorie^{9,3} (prin inhibarea NFκB). Concentrațiile acesteia invers corelează cu gradul adipozității. *Leptina* reglează comportamentul alimentar prin inhibarea apetitului⁹, are efecte imunostimulante, un deficit al acesteia fiind asociat cu susceptibilitate la infecții bacteriene și virale. La nivelul celulelor endoteliale, leptina induce stress oxidativ și exprimarea moleculelor de adeziune celulară. Supraponderea este asociată unei concentrații sporite de leptină. Rezistina este sintetizată nu doar de adipocite, ci și de macrofage. Are efecte proinflamatorii și determină insulinorezistență. Rolul adiposinei și visfatinei nu este încă deplin înțeles. Inflamația și disfuncția endotelială determină modificări aterosclerotice în teritoriul macrocirculației, iar la nivelul microcirculației periclitează reglarea mediată de insulină a recrutării de noi capilare, cauzând o nutriție deficitară a CMN. Dereglările de permeabilitate endotelială micșorează biodispo-

nibilitatea insulinei, astfel conducând la insulinorezistență și, mai târziu, la diabet zaharat.

Asocierea între inflamație și disfuncție endotelială este demonstrată prin prezența citokinelor proinflamatorii, inclusiv factorului de necroză tumorală TNF-α și IL-1β³, care semnalizează prin intermediul receptorilor săi specifici activarea subunităților JNK și IKKβ, care, la rândul său, activează AP-1 și NFκB³. Acestea din urmă inhibă activarea insulin-stimulată a eNOS. NFκB determină și expresia moleculelor de adeziune celulară, inclusiv ICAM, VCAM și E-selectinei³, cu contribuții majore în patologia vasculară. Deci, reducerea biodisponibilității NO determinată de insulinorezistență în astfel de afecțiuni cronice precum ateroscleroza, hipertensiunea sau diabetul zaharat, este un factor patogenetic adițional în menținerea și perpetuarea inflamației. TNF stimulează expresia altor proteine inflamatorii, precum proteina C reactivă (CRP) sau IL-6³. CRP este un important marker al inflamației vasculare, ale cărei concentrații plasmatice corelează cu riscul de boală cardiovasculară⁸. De asemenea, CRP poate promova direct afectarea cardiovasculară prin modularea expresiei citokinelor proinflamatorii la nivel de endoteliu⁴. CRP diminuează expresia eNOS, determină reglarea reductivă la nivel înalt al receptorilor tip 1 ai ET, sporește expresia ICAM, VCAM, E-selectinei și eliberarea ET-1⁷.

În **concluzie**, dovezile acumulate confirmă paradigma, conform căreia endotelul este un organ, care integrează semnalele din mediul extracelular și cel luminal. Disfuncția endotelială este veriga unificatorie ale componentelor sindromului metabolic, care nu numai că ar explica apariția fiecărei stări patologice, dar și trecerea lor în stadii mai avansate. Mecanismele moleculare, care stau la baza interrelației insulinorezistență – disfuncție endotelială explică conexiunea dintre bolile metabolice și cardiovasculare. Intervențiile terapeutice, care ameliorează funcția endotelială și/sau insulinosensitivitatea (terapia hipolipemiantă, inhibitorii enzimei de conversie a AT II, activitatea fizică și sistarea fumatului) ameliorează profilul de risc cardiovascular și anomalii metabolice. În acest context, funcția endotelială ar reprezenta un excelent „barometru” al „sănătății” vaselor, orchestrând numeroasele procese, care contribuie la dezvoltarea, progresia și expresia clinică a aterosclerozei.

BIBLIOGRAFIE

1. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113:1708–1714.
2. Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. Endotheliopathies: clinical manifestations of endothelial dysfunction. In: Loscalzo J, Shafer AI, eds. *Thrombosis and Hemorrhage*. Baltimore, Md: Williams and Wilkins; 1998:901–924.
3. Jeong-a Kim, Montagnani M., Kwang Kon Koh, Michael J. Quon. Reciprocal Relationships Between Insulin Resistance and Endothelial Dysfunction: Molecular and Pathophysiological Mechanisms. *Circulation*. 2006;113:1888–1904.
4. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension*. 2004;44:6–11.
5. John E. Deanfield, Julian P. Halcox and Ton J. Rabelink. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. *Circulation*. 2007;115:1285–1295
6. Levine GN, Keaney JF Jr, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. *N Engl J Med*. 1995;332:512–521.
7. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*. 2001; 103:2531–2534.
8. Saito M, Ishimitsu T, Minami J, Ono H, Ohru M, Matsuoka H. Relations of plasma high-sensitivity C-reactive protein to traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis*. 2003;167:73–79.
9. Stirban A., Negrean M., Endothelial dysfunction: Connection between insulin resistance, diabetes, and atherosclerosis? *Zotero* august, 2013.

PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EVOLUTIVE ALE BRONHOPNEUMOPATIEI OBSTRUCTIVE CRONICE ASOCIATE CU DIABET ZAHARAT TIP II

Țibîrnă Ion¹, Feghiu Maria¹, Butorov Valentina¹, Bugai Rodica¹, Margine Ludmila², Gorobeț Elizaveta², Surguci Aurelia²

1. Departamentul Medicină Internă: Disciplina Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

2. IMSP, SCM „Sf.Arhanghel Mihail”

Rezumat

Au fost studiate particularitățile clinico-evolutive pulmonare la 24 pacienți cu bronhopneumopatie obstructivă cronică (BPOC) asociată cu diabet zaharat (DZ) tip II în raport cu datele clinico paraclinice la 24 pacienții cu BPOC fără DZ. Analiza indicilor cercetărilor clinice și paraclinice cum sunt dispneea, insuficiența respiratorie cronică, datele radiologice, ECG, fibrobronhoscopia, HTA, obezitatea a demonstrat exprimare mai pronunțată a indicilor la pacienți cu DZ: se instalează mai timpuriu semnele clinice, conducând spre cord pulmonar cronic, dar și formarea de multiple complicații de diferită origine: metabolică, extrarrespiratorii, cardiovasculare și a.

Cuvinte cheie. Bronhopneumopatia obstructivă cronică, diabet zaharat

Summary

Clinical evolutive issues in chronic obstructive pulmonary disease associated with diabetes type II

Were studied clinical evolutive pulmonary issues of 24 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with diabetes and 24 patients with chronic obstructive pulmonary disease with out of diabetes. The study of clinical and paraclinical issues researches so as dispnea, cronical respiratory insuficiency, dates of radiology, ECG, fibrobronchoscopy, AHT, obesity showed the severity of issues in patients with diabetes; clinical issues were initiated earlier and have been leeded to pulmonary hoart and appearence of many complications in diffreent organs: metabolic, out of pulmonary sistem, cardiovascular system e.t.c.

Key words. Chronic obstructive pulmonary disease, diabetes

Introducere

Bronhopneumopatia obstructivă cronică (BPOC) este una din cele mai răspândite afecțiuni pulmonare la nivel global și este o boală complexă care rezultă din inflamație cronică și modificări ale mecanismelor de apărare cu importante manifestări sistemice ale bolii: atrofii musculare, cașexie, obezitate, diabet zaharat și a. Prevalența DZ la pacienții cu BPOC se constată la 10-14% (1). Mecanismele prin care BPOC poate induce DZ tip II sunt: inflamația sistemică, stresul oxidativ, fumatul și administrarea glucocorticosteroizilor, în deosebi pe termen lung. Rol important au citochinele proinflamatorii, TNF- α și IL -6 care induc rezistență la insulină prin blocarea semnalului către receptorul insulinei, crescînd riscul de a dezvolta diabet zaharat tip II (2). Este cunoscut faptul că toleranța la glucoză se dereglează în timpul exacerbărilor BPOC din cauza stresului fiziologic al bolii acute, al amplificării inflamației, acidozei, majorării dozelor de corticosteroizi și creșterii rezistenței la tratament. (3). Însă datele literaturii denotă un studiu insuficient privind particularitățile clinice ale BPOC asociat cu DZ.

Scopul studiului dat este studierea particularităților clinico-evolutive ale BPOC asociat cu DZ tip II.

Materiale și metode

Au fost studiați retrospectiv 48 pacienți cu BPOC care s-au aflat la tratament în secția pneumologie a SCM „sf. Arhanghel Mihail” în perioada anilor 2011-2013. Pacienții au fost divizați

în 2 loturi (I,II). Lotul I a fost constituit din 24 pacienți cu BPOC asociat cu DZ tip II, iar lotul II – 24 pacienți cu BPOC fără DZ. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 50-75 ani. Durata DZ a constituit $4,8 \pm 1,2$ ani. La 10 pacienți diagnosticul de DZ a fost stabilit concomitent cu diagnosticului de BPOC. La pacienții din I lot s-au stabilit următoarele complicații tardive ale DZ: retinopatie diabetică -3 (12,5%), nefropatie în stadiul de microalbuminurie la 2 (8,3%) pacienți, nefropatie diabetică cu insuficiență cronică renală la 2 (8,3%) pacienți, polineuropatie diabetică la 6 (25,0%) pacienți. Saturația parțială cu oxigen a fost apreciată cu pulsoximetrului Oximeter – 9500 (Nonin Medical. Inc., Minneapolis MN, SUA). Pacienții au fost examinați și supuși tratamentului conform protocoalelor naționale.

Rezultate și discuții

Examenul clinic a depistat insuficiență respiratorie cronică (IRC) I la 7 (29,2%) pacienți din I lot, la 5 (20,8%) din lotul II; IRC II - 12 (50%) pacienți din lotul I și la 11 (45,8%) pacienți în lotul II; IRC III – la 5 (20,8%) pacienți din lotul I și respectiv la 8 (33,3%) lotul II.

Apresiasierea saturației cu oxigen ($P_a O_2$) a scos în evidență frecvența crescută a IRC la pacienții din lotul I comparativ cu lotul II. (Tab.1).

Tabelul 1.

Insuficiența respiratorie cronică la pacienții ambelor loturi.

IRC	Pacienții I lot (BPOC +diabet zaharat)		BPOC	
	Număr absolut	%	Număr absolut	%
Gr.I	6	25,0	14	58,3
Gr.II	13	54,2	9	37,5
Gr.III	5	20,8	1	4,2

Conform datelor anamnestice hiperreactivitatea bronșică a fost depistată la 22 (91,7%) pacienți cu BPOC asociat cu DZ tip II, iar în lotul fără DZ la 14 (58,3) pacienți, ceea ce corespunde cu unele date din literatură (5). Factori profesionali nocivi pentru BPOC au fost stabiliți la 5 (20,8%) pacienți din lotul I și la 1 (4,2%) pacient din lotul II. Frecvența exacerbărilor mai > de 4 ori pe an în I lot s-a depistat la 12 (50%) pacienți, iar în lotul II la 1 (4,2%) pacient. La pacienții cu BPOC asociat cu DZ durata și intensitatea fumatului a fost mai mică - 13,02±3,61 pachet/ an (p<0,05) decât la pacienții cu BPOC - 30,2 ± 5,43 pachet/an (p<0,05). S-a depistat o frecvență mai mare a pneumoniilor suportate de către pacienții din I lot - 15 (62,5%) pacienți în comparație cu 7 (29,2%) pacienți cu BPOC fără DZ.

Dispneea a fost mai exprimată la pacienții din lotul I- (3,01 ±0,14) comparativ cu lotul II (2,30 ±0,15) (p<0,05). Participarea în actul de respirație a mușchilor intercostali la pacienții lotului I s-a depistat mai frecvent decât în lotul II (lotul I-12 (50%), lotul II-4 (16,7%) pacienți, p<0,05. Cianoză buzelor s-a depistat la 19 (79,2%) pacienți din lotul I în comparație cu 14 (58,3%) pacienți din lotul II; p>0,05; cianoză difuză în I lot - la

5 (20,8%) pacienți, iar în lotul II-la 3 (12,5%) pacienți; p>0,05. Nivelul glicemiei la pacienții din I lot a fost 8,07 ±0,33 mmol/l, iar în lotul II - 4,23±0,12 mmol/l; P<0,05.

Datele paraclinice prin studierea ECG la pacienții cu BPOC asociat cu DZ a scos în evidență hipertrofia ventricolului drept la 10 (41,7%) pacienți, iar în lotul I la 6 (25,0%) pacienți, p>0,05, iar hipertrofia ventricolului drept la 10 (41,7%) pacienți din lotul I și respectiv la 4 (16,7%) pacienți din lotul II p>0,05. Hipertrofia ventricolului stîng a fost depistată la 6 (25,0%) pacienți din lotul I și la 4 (16,7%) pacienți din lotul II, p>0,05. Examenul radiologic standard nu a scos în evidență deosebiri între loturi. Fibrobronhoscopia a confirmat endobronșita difuză la 20 (83,3%) pacienți din I lot și respectiv la 16 (66,6%) pacienți lotul II, p>0,05. În I lot s-a depistat endobronșită difuză cu reacție inflamatorie de gradul I la 7 (29,2%) pacienți, iar în lotul II la 13 (54,2%) pacienți. Endobronșita difuză cu reacție inflamatorie gradul II a fost depistată la 13 (54,2%) pacienți din lotul I și respectiv la 8 (33,3%) pacienți din lotul II.

Obezitatea a fost depistată preponderent la pacienții cu BPOC asociat cu DZ tip II. Indicele greutatei corporale în I lot a fost 31,9±1,18 kg/m² iar în lotul 2 - 22,5±0,72 kg/m², p<0,05. Hipertensiunea arterială s-a confirmat la 22 (91,7%) pacienți cu BPOC asociat cu DZ și la 12 (50,0%) pacienți numai cu BPOC.

Concluzie

BPOC asociat cu DZ tip II evoluează mai grav: insuficiență respiratorie cronică mai exprimată, cu exacerbări și comorbidități frecvente, cu dezvoltarea mai timpurie a cordului pulmonar cronic, ceea ce necesită o tactică individuală de evaluare clinico- diagnostică și tratament a acestor pacienți.

Bibliografie:

1. ARCHERA I.R.H., BAKER E.H., COPD: A Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Diabetes and metabolic dysfunction in COPD, Respiratory Medicine: COPD Update*, August-Noember 2009, Vol. 5; Issues 3-4, p. 67-74.
2. LJUBIC S, METLKO Z., CAR N. et al. *Reduction of diffusion capacity for carbon monoxide in diabetic patients.* Chest 1998, 114 (4): p.1033-1035.
3. SPRANGER I, KROKE A., MOHLIG M. et al. *Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: Rezults of the prospective population – based Eupopean prospective investigation info Cancer and Nutrition EpiC-Potsdam Study.* Diabetes 2003, 52: p. 812-817.
4. WATZ H, WASCHKI B., BOEHME C. et al. *Extrapulmonary Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on physical Act;* Vity. Am. I Pespir Crit Care Med 2007, 177; p. 743-751.
5. ШОХЕТЯ.Н., ТУТОВА Е.А., ДУСОВ Л.Г. и др. *Влияние фенотерола и гистамина на показатели функции внешнего дыхания у больных сахарным диабетом.* Пульмонология 2007, 6: p. 39-42.

Țîbîrnă Ion, dr.hab. med. Profesor universitar

Departamentul Medicină Internă , Disciplina Medicină Internă

Chișinău, str. „Sf.Arhanghel Mihail” 38, Tel.022202674, mob.079433028, E-mail:iontibirna@yahoo.com

ONCOLOGIE

MALADIILE ENDOCRINE LA BOLNAVELE CU CANCER MAMAR ȘI CORECȚIA LOR LA ETAPELE DE REABILITARE INTEGRALĂ

Chiaburu Simona¹

1 - IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

În acest articol sunt relatate unele aspecte ale reabilitării integrale la pacientele cu cancer mamar. Conform studiului nostru morbiditatea cancerului mamar asociat cu diabet zaharat a constituit 34,7%, asociat cu patologia glandei tiroide 39,7%, cu obezitate în 17,3% și cu sindroame endocrine ereditare în 8,6% cazuri. Aceste date argumentează implimentarea în managementul pacientelor cu cancer mamar al reabilitării integrale.

Cuvinte cheie: cancer mamar, bolile endocrine, reabilitare integrală

Summary

Endocrine disease in the breast cancer patients and their correct integral rehabilitation at different levels of medical care.

The article highlights the problem of breast cancer, of integrated rehabilitation. It is agreed that the results of integrated rehabilitation depend on many factors, including, somato-functional background of patient, TNM stage, and somatic diseases. Author highlights that somatic morbidity of patients with breast cancer is determined of diabetes mellitus in 34,7%, pathologies of thyroid gland in 39,1%, obesity in 17,3% and endocrine hereditary syndroms in 8,6%.

It is argued the implementation of management of integrated rehabilitation

Key words: breast cancer, endocrine diseases, integrated rehabilitation

Introducere

În toată lumea cancerul mamar este cea mai frecventă boală malignă la femei. Mai frecvent, cancerul mamar afectează femeile de peste 50 de ani, deși în ultimii ani se atestă o tendință vădită de întinerire a cancerului.

Cauzele apariției cancerului mamar sunt diverse și continuă să fie studiate pînă în prezent. Cel mai des este depistat la femeile care au suportat stres psihic, trauma glandei mamare, care sunt obeze, care au diferite boli cronice concomitente cum este diabetul zaharat, hipertonia arterială, sindroame endocrine ereditare, tireopatii etc. Diabeticii au 23 la sută mai multe șanse de a se îmbolnăvi de cancer la sân și 38 la sută mai multe șanse de a muri decât non-diabeticii (1,2,3,4,5,6,7).

Genetic cancerul mamar se dezvoltă în 3-5 % cazuri. Merită mai multă atenție factorii genetici BRCA- 1 și, mai ales, BRCA- 2, care pînă la moment au fost confirmați cu cel mai mare impact în riscul dezvoltării cancerului mamar.

Cu toate acestea pacientelor li se recomandă ca profilactică a cancerului mamar un mod sănătos de viață, înlăturarea factorilor care conduc la dereglări hormonale.

Glanda mamară este un organ „țintă” pentru hormonii produși de ovare, glanda tiroidă, hipofiză etc. De aceea, orice patologie a acestor organe poate induce dereglări ale structurii și funcției glandelor mamare(6,7,8).

Material și metodă

Pentru determinarea morbidității somatice a bolnavelor cu cancer mamar am folosit următoarele metode: chestionarea,

dialogul, examinarea clinică, analiza documentației medicale, teste clinice și funcționale. Aprecierea nivelului morbidității somatice s-a efectuat cu anumite dificultăți subiective și obiective. Studiul a cuprins bolnavele, care locuiesc în diferite raioane ale Republicii Moldova și evidența medicală a lor s-a înregistrat în Cancer Registrul Național. E de menționat faptul lipsei sistemului informațional integrat de asistență medicală a bolnavelor cu cancer mamar. În timpul cercetării nu s-a pus scopul depistării primare a maladiilor endocrine, dar acumularea detaliată a informației din documentația medicală existentă. În afară de chestionare și analiza informației din documentația medicală, o parte din bolnave au fost examinate clinic în condiții de ambulator. Principala problemă a fost de caracter subiectiv-motivarea joasă a bolnavelor cu cancer mamar către cercetare.

Cunoașterea morbidității bolnavelor cu cancer mamar are o importanță deosebită în condiții în care aceasta reprezintă efectul expunerii la factorii stresului oncologic. Morbiditatea prin afecțiunile endocrine este subevaluată, neexistînd în prezent o echipă interdisciplinară de specialiști, care să permită recunoașterea, semnalizarea și declararea bolilor, inclusiv cercetarea și evidența patologiilor endocrine, procesul reabilitării bolnavelor cu cancer mamar.

Studiile noastre au fost efectuate pe baza materialului retrospectiv și a celui prospectiv. Au fost studiate 74 (100%) paciente tratate în perioada 2013-2014 în Institutul Oncologic din Republica Moldova. În procesul prelucrării datelor obținute în timpul cercetării am analizat morbiditatea bolnavelor cu cancer mamar

în dependență de prezența patologiei endocrine. În rezultat au fost depistate 23 (31%) paciente cu patologii endocrine (tabelul 1).

Cel mai frecvent au fost depistate pacientele cu patologia glandei tiroide în 39,1 % dintre care a fost diagnosticată hipotirioza la 7 paciente, iar hipertirioza numai la 2 paciente. Cu o diferență neînsemnată în frecvența diagnosticării au fost depistate pacientele cu diabet zaharat în 34,7%, diabet zaharat tip I la 3 paciente și 5 paciente cu diabet zaharat tip II.

Particularitățile de vîrstă a morbidității bolnavelor cu cancer mamar au fost prelucrate și analizate după 4 categorii (tabelul 2). Astfel, în dependență de vîrstă au fost obținute următoarele rezultate: la bolnavele cu cancer mamar cu vîrsta de 30-39 ani predomină tiriopatiile. Diabetul zaharat predomină la bolnavele care sunt în grupa de vîrstă 50-59 ani și 60-69 ani.

Analizînd datele din tabelul 2, observăm dependența dezvoltării tipului maladiilor endocrine de vîrsta pacientelor. În urma analizei tuturor datelor am stabilit că obezitatea predomină la bolnavele care sunt în grupa de vîrstă 40-49 ani și 50-59 ani.

Tabelul 1

Distribuirea pacienților cu cancer mamar conform prezenței patologiilor endocrine

patologiile endocrine	Numărul pacienților	
	Abs	%
Diabet zaharat	8	34,7
Tip I	3	
Tip II	5	
Patologia gl tiroide	9	39,1
Hipotirioză	7	
Hipertirioză	2	
Obezitate	4	17,3
Sindroame endocrine ereditare	2	8,6
TOTAL:	23	100

Pacienții cu diabet zaharat sunt mai susceptibili de a dezvolta cancer la sân. Trebuie luptat împotriva obezității și excesului de greutate deoarece sunt cauza acestei boli.

Dacă diabetul zaharat de tip 1 este independent de conformația fizică, pentru cel de tip 2 chiar și cel mai mic exces de greutate poate fi suficient pentru a încuraja dezvoltarea sa. Mai multe tipuri de cancer sunt asociate cu supraponderabilitatea. Obezitatea crește riscul dezvoltării dar și decesului în urma cancerului. Cancerul de san (post-menopauza), de endometru, rinichi, esofag sunt asociate cu obezitatea Kilogramele în plus și

obezitatea devin tot mai răspândite în Europa ca urmare a stilului de viață excesiv de sedentar și a schimbării obiceiurilor alimentare, care duc la consumul de prea puține fructe sau legume și la creșterea consumului de alimente bogate în grăsimi și zahăr.

Tabelul 2

Repartizarea pacienților incluse în studiu în funcție de vîrstă

Patologiile endocrine	VÎRSTA (ani)							
	30-39		40-49		50-59		60-69	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Diabet zaharat	1	4,3	1	4,3	3	13	3	13
Patologia gl tiroide	3	13	2	8,6	3	13	1	4,3
Obezitate	0	0	2	8,6	2	8,6	0	
Sindroame endocrine ereditare	1	4,3	0	0	1	4,3	0	0

P>0,05

Respectiv, ducînd un mod sănătos de viață și alimentație preîntîmpinăm într-o anumită măsură dezvoltarea obezității, ceea ce are o importanță mare în reabilitarea integrală a pacienților cu cancer mamar.

Hormonii tiroidieni influențează metabolismul motiv pentru care se presupune de multe ori ca exista o legatură directă între obezitate, glanda tiroidă și cancerul glandei mamare. Este adevărat că indivizii care au o glandă tiroidă hiperactivă (hipertiriodie) de obicei vor pierde în greutate, iar cei cu o tiroidă care funcționează insuficient (hipotiriodism) vor avea tendința de a castiga în greutate, dar corelația directă și stransă între obezitate și deficitul funcției tiroidiene este incertă.

La pacientele care suferă de cancer mamar concomitent asociat cu patologii endocrine reabilitarea integrală este mai dificilă și mai îndelungată. În cazul dat este nevoie de făcut accentul nu numai la tratamentul patologiei de bază, dar și a patologiei endocrine concomitente.

Concluzii

1. Cunoașterea stării sănătății bolnavelor cu cancer mamar a morbidității lor prin patologii endocrine conduce la identificarea necesităților de servicii de sănătate la acest contingent și implicit elaborarea măsurilor profilactice și de reabilitare integrală.
2. Rezultatele studiului propun implementarea unor măsuri importante pentru ameliorarea sănătății la acest contingent cu cancer mamar prin adoptarea și implementarea managementului de reabilitare integrală

Bibliografie

1. Burgess C Morris N., Pettingale K.W. Psychological response to cancer diagnosis II. Evidence for coping styles (coping styles and cancer diagnosis) // J. Psychosom. Res. 1988. 32. 3. p. 263-272.
2. Chen C.C, David A.S., Nunnerley H., Michell M., Dawson J.L., Berry H., Dobbs J., Fahy T. Adverse life events and breast cancer: case-control study 5M/1995; 311:1527-1530.
3. Stoll B.A. Emotional factors and survival in breast cancer. Contracept. et. sein: from med continue seno 1.5 ip.
4. Vasilescu A. și al. De la concept la terapie în bolile psihosomatice. București: Trei, 2008, 136 p.
5. Алиев Д.А., Джафаров Р.Д. Медико-социальная реабилитация больных раком молочной железы. Баку, 1991, 101 с. Бажин Е.Ф., Гнездилов А.В. Психогенные реакции у онкобольных. СПб., 1983.
6. Берштейн, Л.М. Современная Эндокринология гормонозависимых опухолей / Л.М. Берштейн // Вопросы онкологии. 2000.- Т.48. -№4. -С.496-504.
7. Доценко, В.А. О питании здорового онкологического человека/ В.А.Доценко // Гигиена и санитария.- 2005. №2. - С. 34-37.
8. Герасименко В.И., Артюшенко Ю.В. (ред.). Реабилитация онкологических больных. М.: Медицина, 1988. 270 с. 27. ч Герасименко В.И., Артюшенко Ю.В., Тхостов А.Ш. Вопросы деонтологии в восстановительном лечении онкологических больных Вопросы онкологии, том XXVIII, 5, 1982. с. 48-52.

CANCERUL GLANDEI MAMARE ÎN MENOPAUAZĂ ASOCIAT CU PATOLOGIA CONCOMITENTE: DEREGLĂRI ENDOCRINE

Cotruță Alexandru², Mereuta Ion¹, Chiaburu Simona², Cudina Elena², Pihut Petru²

¹ - Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie, Clinica mamologie, USMF „N. Testemitanu”,

² - ISMP Institutul Oncologic, Republica Moldova

Summary

Breast cancer in postmenopausal associated with concurrent pathology: endocrine disorders

The main type of hormonal disorders the patients of breast cancer (BC) is hyperprolactinemia during menopause is that probably hyperestrogenemia tissue in the patients of BC and concomitant pathologies associated, contributing to the risk BC. Diversity of, disorders in the patients with BC associated with thyroid and hepatobiliary system pathology in Republic Moldova dictates the necessity of study a hormonal homeostasis and individualizing hormonal treatment and concomitant pathology depending on the particular hormonal homeostasis.

Key words: breast cancer, pathologies associated, hormonal homeostasis

Rezumat

Principalul tip de dereglări hormonale la bolnavele de CGM în perioada menopauzală este hiperprolactinemia care, probabil, și determină hiperestrogenemia tisulară, la bolnavele de CGM asociat cu patologii concomitente, contribuind la realizarea riscului în CGM. Diversitatea tipurilor de dereglări ale homeostazei hormonale la bolnavele de CGM, asociat cu patologia sistemului hepatobiliar și patologia glandei tiroide, în Republica Moldova dictează necesitatea aprecierii homeostazei hormonale și individualizarea tratamentului hormonal și a patologiei concomitente în funcție de particularitățile homeostazei hormonale.

Cuvinte cheie: cancer de sân, patologii asociate, homeostaza hormonală.

Introducere

Cancerul glandei mamare (CGM) este o problemă medicală și socială. Ponderea acestei maladii în structura morbidității, mortalității și invalidității este în creștere [1,4,10].

Cancerul glandei mamare devine cauza principală a mortalității femeilor în vârstă de 45 – 75 ani, în deosebi în țările dezvoltate [6,8,9]. Reducerea morbidității și mortalității bolnavelor cu CGM, elaborarea tacticii raționale de combatere a acestei patologii este o problemă de importanță majoră. Conform datelor statistice, CGM e cea mai frecventă tumoră malignă la femei în R. Moldova, incidența acestuia fiind în a.a. 2011 - 48,2‰ față de 45,0‰ - în 2010 și 46,9‰ - în anul 2012 [2]. Incidența, precum și mortalitatea în CGM la femeile în menopauză sunt în creștere [4,7,11,12].

S-a dovedit că incidența în CGM este determinat de mutațiile genetice, în primul rând în genele BRCA – 1 și BRCA – 2, de activarea acestora sau de transpoziția unor gene specifice. Prezența acestor gene, care se depistează numai la 45%-60% bolnave, încă nu determină obligatoriu riscul dezvoltării CGM. Realizarea riscului e determinată de acțiunea altor factori, care au rol de factori cocancerigeni în cancerogeneza în țesutul glandular mamar. Printre acești factori de risc un factor cu pondere maximală sunt dereglările hormonale. Caracterul dereglărilor hormonale poate fi determinat de tipul, gravitatea, durata proceselor patologice concomitente ale organelor sistemului endocrin, hepatobiliar, etc. – organelor participante la sinteza, metabolismul și epurarea hormonilor [3,5,12,14].

Ultimele date din literatura de specialitate, demonstrează în mod divers tipul dereglărilor homeostazei hormonale la

femeile bolnave de CGM în menopauză [7,13], asociate cu patologii concomitente (sistemul hepatobiliar, patologia glandei tiroide, etc.). Se consideră că această diversitate de dereglări hormonale asociate cu patologia sistemului hepatobiliar și patologia glandei tiroide, conduce la hiperestrogenemie și că hiperestrogenemia de origine metabolică este caracteristică, în primul rând, pentru forma etiopatogenică suprarenală. Aspectul clinic al acestor dereglări a determinat selectarea antiestrogenelor ca tratament hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM în menopauză și nu numai pentru forma suprarenală, ci și pentru forma involutivă.

Determinarea caracterului dereglărilor homeostazei hormonale ar contribui la individualizarea tratamentului hormonal și a patologiei concomitente la bolnavele de CGM în menopauză.

Scopul studiului

Cercetarea dereglărilor endocrine la pacientele cu CGM în menopauză, pentru individualizarea tratamentului hormonal.

Materiale și metode

Studiul s-a bazat pe datele cercetărilor homeostazei hormonale - Pl, LH, FSH, TSH, T₃, T₄, Cortizol, Es, Pg, - la 355 de bolnave cu CGM. La paciente în majoritatea cazurilor s-au manifestat 2-3 patologii concomitente. Cele mai frecvent întâlnite au fost: patologia sistemului hepatobiliar - s-a manifestat la 324 paciente, patologia glandei tiroide - la 128 paciente. Pentru aprecierea caracterului homeostazei hormonale la bolnavele

în menopauză s-a comparat nivelul hormonilor studiați la bolnavele de CGM cu aceiași indici la bolnavele fără CGM.

Rezultate și discuții

Studiul a evidențiat ridicarea nivelului PI la bolnavele de CGM și cu CGM asociat cu patologia sistemului hepatobiliar - 14,7±1,1 și 13,8±1,2, față de grupul de control - 12,7±1,4; însă la bolnavele de CGM asociate cu patologia glandei tiroide era mai scăzut - 8,1±2,7. Diferență veridică a nivelurilor LH și FSH la bolnavele de CGM și de control nu există; însă la bolnavele de CGM este mai scăzut 45,3±2,8 și 38±1,9 decât la bolnavele din grupul de control, respectiv 47,1±7,5 și 43,4±6,2 (tab.1).

Tabelul 1.

Indicii homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în menopauză

Grupe de bolnave	PI (ng/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
Control	1,8-47,1	12,7±1,1	1,2-347	47,1±7,5	1,0-266	43,4±6,2
CGM	3,5-75,2	14,7±1,1	1,1-203	45,4±2,8	1,5-108	38±1,9
CGM + sistemul hepatobiliar	0,7-53,2	13,8±1,2	2,6-203	43,6±2,9	4,2-108	38,3±2,1
CGM+ glanda tiroidă	0,7-34,9	8,1±2,7	2,6-92,5	47,8±8,3	2,6-54,5	32,3±5,2

Indicii homeostazei tiroidene și nivelul cortizolului la bolnavele de CGM în menopauză

Grupe de bolnave	TSH (mIU/ml)		T3 (ng/dl)		T4 (μg/dl)		Cortizol (μg/dl)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
I. Control	0,3-37,7	5,1±0,8	10,3-138	103±3,1	3,4-9,0	5,8±0,2	0,4-95,2	17,7±1,9
II. CGM	0,3-59,9	4,5±0,5	1,9-260	106,1±2,6	1,3-8,0	6,8±0,13	3,2-57,1	17,4±0,9
III. CGM + sistemul hepatobiliar	0,3-59,9	4,5±0,5	7,8-260	107,5±3,0	1,3-51	7,1±0,4	3,2-57,1	21,1±3,5
IV. CGM + glanda tiroidă	0,5-18,1	4,1±1,2	79,3-260	129±14,8	4,2-51	11,6±3,3	5,0-41,5	20,0±3,6
P					PI-III <0,01			

Studiul a evidențiat diferența veridică (p<0,01) între nivelul T₄ la bolnavele de CGM asociat cu patologia sistemului hepatobiliar 7,1±0,4, și de control 5,8±0,2. Nivelul acestui hormon este înalt și la pacientele cu CGM asociat cu patologia glandei tiroide 11,6±3,4 comparativ cu grupul de control 5,8±0,2. Nivelul T₃ fiind mărit în grupa CGM asociat cu patologia glandei tiroide 129±14,8, iar TSH scăzut 4,1±1,2 comparativ cu grupa de control, respectiv - 103±3,1 și 5,1±0,8.

De aceea, tactica determinării indicilor hormonal, în cadrul tratamentului complex al CGM și tratamentul patologiei concomitente, trebuie efectuate în baza valorilor homeostazei hormonale.

Concluzii:

1. Homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în menopauză se caracterizează prin devieri ale hormonilor - PI

În toate grupele nivelul Es este variat, comparativ cu norma, iar în grupul pacientelor cu CGM asociat cu patologie concomitentă (sistemul hepatobiliar și patologia glandei tiroide) este și mai înalt decât în grupul CGM și de control (tab.2)

Tabelul 2.

Nivelul Es și Pg la bolnavele de CGM în menopauză

Grupe de bolnave	Es (pg/ml)		Pg (ng/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
Control	1,2-81,4	31,1±2,6	0,1-72	3,8±1,6
CGM	0,8-191,7	29,4±2,8	0,1-16,9	1,0±0,1
CGM + sistemul hepatobiliar	1,8-191,7	32,6±3,3	0,1-16,9	1,0±0,1
CGM+glanda tiroidă	0,2-191,7	50,3±21,1	0,4-1,8	0,8±0,1

Dar, variația ponderii specifice a Es în grupul CGM fiind de la 0,8 până la 191,7, vorbește despre aceea că fondul estrogenic în CGM în menopauză e divers și, ținând cont de aceea că complicațiile de la tratamentul cu antiestrogene sunt severe, acest tratament trebuie aplicat individual numai în cazurile de hiperestrogenemie.

Analiza funcției glandei tiroide a evidențiat mărirea nivelurilor hormonului T₃ și T₄ la bolnavele de CGM și CGM asociat cu patologia glandei tiroide 106,1 ng/dl, 6,8 μg/dl și 129 ng/dl, 11,6 μg/dl, față de control - 103 ng/dl, 5,8 μg/dl, TSH a fost practic egal în toate grupele (tab.3).

Tabelul 3.

(14,7±1,1), LH (45,4±2,8), FSH (38±1,9), comparativ cu acestea din grupul de control, respectiv PI (12,7±1,1), LH (47,1±7,5), FSH (43,4±2,8).

2. Principalul tip de dereglări hormonale la bolnavele de CGM în perioada menopauzală este hiperprolactinemia care, probabil, și determină hiperestrogenemia tisulară, la bolnavele de CGM asociat cu patologia sistemului hepatobiliar și patologia glandei tiroide, contribuind la realizarea riscului în CGM.

3. Diversitatea dereglărilor endocrine la bolnavele de CGM, asociat cu patologia sistemului hepatobiliar și patologia glandei tiroide, în Republica Moldova, dictează necesitatea aprecierii homeostazei hormonale, individualizarea tratamentului hormonal și a patologiei concomitente în funcție de particularitățile homeostazei hormonale.

Bibliografia:

- CASTIGLIONE M., DAVIDSON T., GRUBER G. *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol.2010May;p.9-14.
- GODOROJA N. *Cancerul glandei mamare în Republica Moldova*. I Congres Național de Oncologie, Chisinau 2000, p. 95-98.
- CHLEBOWSKI RT, ANDERSON GL, GASS M, LANE DS, ARAGAKI AK, KULLER LH, MANSON JE, STEFANICK ML, OCKENE J, SARTO GE, JOHNSON KC, WACTAWSKI-WENDE J, RAVDIN PM.
- WHI Investigators. *Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women*. JAMA. 2010 Oct 20;304(15):1684-92.
- EWERTZ M, JENSEN MB, GUNNARSÓTTIR KÁ, HØJRIS I, JAKOBSEN EH, NIELSEN D, STENBYGAARD LE, TANGE UB. *Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer*. J Clin Oncol. 2011 Jan 1;29(1):25-31

5. FINEK J., HOLUBEC L.JR, TOPOLCAN O. *The importance of pronostic factors in pre-menopausal women with breast cancer.* Anticancer Res. 2007; 27 (4A):1893-6
6. HENDERSON BE, LEE NH, SEEWALDT V, SHEN H. *The influence of race and ethnicity on the biology of cancer.* Nat Rev Cancer. 2012 Sep; 12 (9):648-53
7. MARTIN-DU-PAN RC. *Personal losses, menopause, and estrogen treatment.* Rev Med Suisse. 2009 Jun 3;5(206):1292
8. MCTERNAN A. *Physical activity, weight, diet, and breast cancer risk reduction; comment on "physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women".* Arch Intern Med. 2010 Nov 8;170(20):1792-3
9. SOTORIOU C, PUZTAI L. *Gene-expression signatures in breast cancer.* N Engl J Med. 2009;360:p.790-800
10. WYLD L, REED M. *The role of surgery in the management of older women with breast cancer.* Eur J Cancer. 2007 Oct; 43 (15):2253-63
11. VECCHIA C. *Cancer and liver cancer prevention: is it a fact or just a potential?* Hepatology. 2008 Jul;48(1):7-9
12. АКСЕЛЬ ЕМ. *Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в 2006 г.* // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 2008, с. 6
13. БЕРШТЕЙН Л.М. *Взаимоотношения рака гормональнозависимых тканей и других основных неинфекционных заболеваний: возрастной аспект.* Успехи геронтологии, 2009.-N 2.С.269-281
14. ПЫНЗАРЬ ВА, ЕМЕЛЬЯНОВ СИ., НЕЧУШКИН МИ, ГЕВОРКЯН ВС. *Рак молочной железы у женщин в возрасте старше 70 лет. Особенности лечения* // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в онкологической практике». Барнаул, 2005, с.162-163

Cotruță Alexandru, d.m., colaborator științific
ISMP Institutul Oncologic, Republica Moldova
Chisinau, str. Testemitanu 30.
e-mail: saidmdsaidmd@rambler.ru
Tel. 069136971

DEREGLĂRILE ENDOCRINE ȘI METABOLICE LA BOLNAVII CU CHISTURI OSOASE

Dolganiuc Nicolae

IMSP Institutul Oncologic Laboratorul Științific Oncologie Generală
USMF "N.Testemițanu"; Catedra Oncologie Hematologie și Radioterapie, Clinica Oncologie Generală

Rezumat

Studiul elucidează probleme actuale privind incidenta chisturilor osoase, dereglările endocrine și metabolice, aspecte clinice și terapeutice, inclusiv tehnologii contemporane de tratament cum ar fi alotrasplantarea și utilizarea de materiale din biocomponente moderne. Se prezintă date de experiență a Clinicii Oncologie Generală din Institutul Oncologic și USMF „N. Testemițanu” în perioada anilor 2007 - 2014. Autorul subliniază importanța și necesitatea unei cercetări complexe a chisturilor osoase inclusiv a tehnologiilor de tratament, la bolnavii cu chisturi și defecte osoase și a dereglărilor endocrine și metabolice.

Cuvinte cheie: Chist osos, dereglari endocrine, diabet zaharat, obezitate, osteoporoză .

Summary

Endocrine and metabolic disorders in patients with bone cysts

The study highlights current issues on the incidence of bone cysts, endocrine and metabolic disorders, clinical and therapeutic aspects, including contemporary technologies such as alotrasplantarea and use of modern materials biocomponents. It presents data experience General Oncology Clinic of the Institute of Oncology and USMF "N. Testemițanu" during the years 2007-2014. Author emphasizes the importance and necessity of a complex research technologies including bone cysts treatment in patients with endocrine and metabolic disorders.

Keywords: bone cyst, endocrine disorders, diabetes, obesity, osteoporosis.

Introducere

Chisturile osoase (solitare, anevrizmale, juxtarticulare) sunt leziuni osoase benigne cu conținut lichidian. Ele constituie a treia leziune osoasă benignă, după fibroamele neosiante și exostozele osteocartilaginoase, constituind circa 21% din tumorile osoase primitive cu o incidență de 30-40% la bolnavii cu dereglări endocrine și metabolice.

Materiale și metode.

La bolnavii cu diagnosticul chisturi osoase inclusiv cu dereglări endocrine și metabolice spitalizați în Clinica Oncologie Generală a USMF " N. Testemitanu" și IMSP IO în perioada anilor 2007 - 2014 în număr de 191 la care sa efectuat diverse intervenții chirurgicale: Injecție de măduvă osoasă recoltată din creasta iliacă la 8 bolnavi; Chiuretaj substituit de plombajul

cavității cu grefă de oase spongioase ,autogrefă la 54 bolnavi; substituit de plombajul cavității cu grefă de oase spongioase -allogrefă spongioasă la 110 bolnavi, plombarea cu biofosfați de Calciu la 19 bolnavi.

Rezultate

În urma cercetărilor sa stabilit că la cei 191 bolnavi cu chisturi și defecte osoase au fost evidențiate dereglări endocrine la 93 (48%) bolnavi dintre care cu:

- diabet zaharat tip1(14 bolnavi-7%) și tip2(11 bolnavi-5%);
- hiperparatiroidism primar forma osoasa 15 bolnavi-7,5%;

- hiperparatiroidism secundar 6 bolnavi-3,5%
- obezitate 12 bolnavi-6,5%
- hipocalcemie 16 bolnavi-8,5%
- osteoporoza 19 bolnavi-10%

Concluzie

În urma cercetărilor s-a estimat că la 93 bolnavi (48%) au un rol decizional în apariția defectelor și chisturilor osoase, dereglările endocrine și metabolice; se cere o cercetare selectivă în acest domeniu.

Bibliografie:

1. Aronson J, E Johnson, Harp JH. Transport local osoasă pentru tratamentul defectelor intercalare de tehnica Ilizarov. Considerații biomecanice și clinice. Clin Orthop 243:71-79, 1989
2. Harrison. Endocrinologie - J. Larry Jameson
3. Endocrinologie Clinique, Therapeutique Et Experimentale - P. Sainton, H. Simonnet

DEREGLARILE ENDOCRINE LA BOLNAVELE CU CANCER AL GLANDEI MAMARE ÎN MENOPAUZĂ

Mereuta Ion¹, Cotruță Alexandru², Chiaburu Simona²

¹ - Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie, Clinica mamologie, USMF „N. Testemitanu”,

² - ISMP Institutul Oncologic, Republica Moldova

Summary

Endocrine disorders in the patients with cancer gland breast in menopause

The complex study of hormonal homeostasis at the patients of breast cancer (BC) which correspond to hormonal homeostasis feature. It is specific a high level of LH, hyperprolactinemia, hyperestrogenemia, high level of cortisol, hypothyroidism. Thus, the distribution of patients with BC in menopause to any of etiopathogenetical types and elaboration of a rational, hormonal therapy in complex breast cancer treatment is needed to be performed based on the values of hormonal homeostasis.

Key words: breast cancer, hormonal homeostasis, etiopathogenetical types

Rezumat

Studiul complex al homeostazei hormonale la pacienții cu cancer de sân (CS) care corespund caracteristică homeostaziei hormonale. Este specific un nivel ridicat de LH, hiperprolactinemie, hiperestrogenemia, nivel ridicat de cortizol, hipotiroidism. Astfel, este necesară distribuția pacienților cu CS în menopauză cu oricare dintre tipurile etiopatogenetice și elaborarea unei terapii raționale, hormonale în tratamentul cancerului de sân complex să fie efectuată pe baza valorilor homeostaziei hormonale.

Cuvinte cheie: cancer de sân, homeostazie hormonală, tipuri etiopatogenetice

Introducere

În majoritatea țărilor cancerul glandei mamare (CGM) este cea mai răspândită tumoare malignă la femei. Conform datelor Cancer – Registrului, în anul 2011 în Republica Moldova au fost luate la evidență 895 de bolnave de CGM, dintre care 677 cu vârsta de 50 ani și mai mult: 50-59 de ani – 265 (29,6%), 60 și mai mulți ani – 412 (46%) de bolnave [2].

În Republica Moldova, CGM în structura morbidității tumorilor maligne, ocupă locul II, constituind în ultimii 5 ani 10,0% – 12,2% din toate tumorile maligne. În pofida faptului că incidența în CGM a crescut din contul femeilor tinere, ră-

mâne la un nivel înalt și la femeile în menopauză. Deși riscul de incidență în CGM este determinat de devieri genetice, în primul rând de mutații în genele BRCA – 1 și BRCA – 2, este demonstrat faptul că unul din principalii factori de cocancerogenează pentru această tumoare sunt dereglările hormonale. Laureatul Premiului Nobel R. Handerson (1978) considera că din multitudinea de factori de risc în CGM determină realizarea riscului anume acei factori, care contribuie la apariția a două tipuri de dereglări hormonale – la hiperestrogenemie și hiperprolactinemie [12].

Caracterul dereglărilor hormonale poate fi determinat de tipul, gravitatea, durata proceselor patologice concomitente ale organelor sistemului hepatobiliar, endocrin – ale organelor participante la sinteza, metabolismul și epurarea hormonilor [3,6,7,10]. În funcție de tipul dereglărilor hormonale CGM poate fi atribuit la diverse forme etiopatogene: în perioada reproductivă s-au stabilit două forme etiopatogene – tiroideană și ovariană; pentru CGM în menopauză sunt definite formele - suprarenală și involutivă.

Datele din literatura de specialitate din ultimii ani apreciază în divers mod tipul homeostazei hormonale la femeile bolnave de hiperplazii dishormonale și CGM în menopauză [5,11]. Varietatea opiniilor despre tipul dereglărilor hormonale la bolnavele de CGM în menopauză este determinată, probabil, de faptul că în diverse populații sub influența diversilor factori tipul dereglărilor homeostazei hormonale la femei în menopauză nu este identic.

Și totuși se consideră că această diversitate de dereglări hormonale conduce la hiperestrogenemie și că hiperestrogenemia de origine metabolică este caracteristică, în primul rând, pentru forma etiopatogenică suprarenală. Aspectul clinic al acestor dereglări a determinat selectarea antiestrogenelor ca tratament hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM în menopauză și nu numai pentru forma suprarenală, ci și pentru forma involutivă, pentru care nu este caracteristică hiperestrogenemia. Determinarea caracterului dereglărilor homeostazei hormonale ar contribui la individualizarea tratamentului hormonal la bolnavele de CGM în menopauză.

Astfel, aspectele medicale ale CGM în menopauză au devenit o problemă importantă de sănătate publică atât din punct de vedere științific, cât și din punct de vedere practic [2,3,8,9].

Scopul studiului este cercetarea particularităților homeostazei hormonale la pacientele cu CGM în menopauză.

Materiale și metode

Studiul s-a bazat pe datele cercetărilor homeostazei hormonale - PI, LH, FSH, Pg, Es, cortizol, T₃, T₄, TSH - la 127 de bolnave. Indicii homeostazei hormonale s-au determinat prin metoda imunoenzimatică, folosind kiturile firmei

„DSL” și „UBI”. Pentru aprecierea caracterului homeostazei hormonale la bolnavele în menopauză s-a comparat nivelul hormonilor studiați la bolnavele de CGM cu aceeași indici în grupul de control. Pentru determinarea caracterului dereglărilor homeostazei hormonale în fiecare formă etiopatogenică s-a comparat nivelul hormonilor la bolnavele în forma etiopatogenică suprarenală cu nivelul acestor hormoni în forma involutivă. Veridicitatea diferențelor medii în aceste grupe a fost apreciată conform criteriului T-Student și indicelui de semnificație a diferențelor - p.

Rezultate și discuții

Studiul a evidențiat diferența veridică între nivelul prolactinei la grupul de control - 8,17 ng/ml și CGM -15,77 ng/ml, unde nivelul acestui hormon este mai înalt de două ori comparativ cu grupul de control (tab.1). Diferență veridică a nivelurilor LH și FSH la bolnavele din grupul de control și CGM nu există; însă în ambele grupe raportul LH/FSH este de 1,1, pe când în normă acest indice este de 0,7-0,8 [2,9].

Tabelul 1

Indicii homeostazei adenohipofizare la bolnavele de CGM în menopauză

Grupe de bolnave	PI (ng/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
Control	3,8-28	8,17±1,81	10,2-138	45,37±10,14	5,7-96,6	40,83±6,6
CGM	3,5-132,1	15,77±2,50	1,1-101	41,86±2,86	4,2-96,3	37,33±2,62
p	<0,01					

În ambele grupe nivelul Es este majorat comparativ cu norma corespunzătoare pentru această vârstă, iar în grupul de control este și mai înalt decât în grupul CGM (tab.2), de aceea putem concluziona că realizarea riscului CGM în menopauză e determinată în, primul rând, de hiperestrogenemia tisulară (în țesutul glandular mamar), inductată de hiperprolactenemie, care contribuie la majorarea gradului de expresie a receptorilor Es și Pg în țesutul glandular mamar.

Tabelul 2

Nivelul Es și Pg la bolnavele de CGM

Grupe de bolnave	Es (pg/ml)		Pg (ng/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
Control	11,8-77,2	39,27±5,52	0,1-42	3,83±2,9
CGM	1,8-133	31,25±2,76	0,1-16,9	1,24±0,27

Și totuși faptul că variația ponderii specifice a Es în grupul CGM este de la 1,8 până la 133,0 vorbește despre aceea că fondul estrogenic în CGM în menopauză e divers și că complicațiile de la tratamentul cu antiestrogene sunt severe, acest tratament trebuie aplicat individual numai în cazurile de hiperestrogenemie. Conform datelor unor autori [1,6], la bolnavele de CGM disproporția endocrină se manifestă și prin hipofuncția glandei tiroide. Însă rolul hormonilor tiroidei, în special al hipotireozei, este demonstrat pentru femeile tinere – până la 35 ani – și mai puțin e caracteristic pentru bolnavele în menopauză, pentru care acest tip de dereglări hormonale în riscul cancerului glandei mamare continue să fie discutabil [7,8,10].

Analiza funcției glandei tiroide a evidențiat o creștere a hormonului tireotrop TSH la bolnavele de CGM fără diferență veridică, diferența valorilor medii ale nivelurilor T₃ și T₄ este nesemnificativă, însă diferența valorilor minime ale T₃ și T₄ în grupul de control și CGM, respectiv 76,5 ng/dl; 4,7 μg/dl și 7,8 ng/dl; 1,3 μg/dl, demonstrează faptul că pentru o parte din bolnavele de CGM este, totuși, caracteristică scăderea funcției glandei tiroide. Probabil, pentru aceasta și este caracteristică majorarea nivelului TSH – ca răspuns la nivelul scăzut al hormonilor tiroizi periferici, adenohipofizului prin sinteza suplimentară a TSH, ceea ce stimulează funcția glandei tiroide. (tab.3).

Tabelul 3

Indicii homeostazei tiroide și nivelul cortizolului la bolnavele de CGM

Grupe de bolnave	TSH (mIU/ml)		T3 (ng/dl)		T4 (μg/dl)		Cortizol (μg/dl)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
Control	1,6-8,4	3,65±0,56	76,5-138	104,68±4,59	4,7-7,3	5,81±0,24	4,9-38,3	16,22±2,74
CGM	1,5-59,9	5,37±1,0	7,8-146	98,71±2,96	1,3-8,0	5,56±0,13	3,2-57,1	16,22±1,44

Valorile maxime ale hormonilor adenohipofizari – PI, LH, FSH, TSH - confirmă faptul că aceste dereglările respective nu sunt numai de origine funcțională; din cauza valorilor înalte ale acestor hormoni sunt necesare investigații radiomagistice suplimentare pentru excluderea adenomilor hipofizari.

Deoarece, conform datelor literaturii de specialitate, în ambele forme patologice caracteristice pentru menopauză – suprarenală și involutivă – tratamentul este identic, se efectuează cu antiestrogene, noi am studiat homeostaza hormonală în aceste două forme pentru a aprecia oportunitatea tratamentului.

Analiza datelor primite a evidențiat că pentru CGM în perioada menopauzală forma etiopatogenică suprarenală, în populația Republica Moldova, este caracteristică majorarea veridică a nivelului LH ($p < 0,005$), comparativ cu forma involutivă, ceea ce dictează necesitatea tratamentului hormonal cu inhibitori ai luteinei în această formă etiopatogenică. Indicii medii ai PI, manifestă o tendință de majorare a nivelului acestui hormon în forma involutivă a CGM, însă divergența valorilor majore în acest grup comparativ cu forma suprarenală – respectiv 132,1 și 53,2 ng/ml – confirmă faptul că pentru o parte din bolnavele cu forma involutivă este specifică hiperprolactinemia pronunțată (tab.4).

Tabelul 4

Indicii homeostazei adenohipofizare la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Forma etiopatogenică	PI (ng/ml)		LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
Suprarenală	3,5-53,2	13,45±2,01	7,2-147,5	50,81±4,7	5,7-96,6	40,8±3,3
Involutivă	3,8-132,1	15,25±3,92	1,1-92,5	34,34±3,91	4,2-96,3	35,7±3,72
p			<0,005			

Principala sursă de estrogeni în menopauză sunt nu atât suprarenalele, cât aromatizarea testosteronului în țesuturile periferice, îndeosebi aceluși adipos [4]. În ambele forme etiopatogenice – suprarenală și involutivă – indicii medii ai Es sunt în limitele normei, respectiv 32,79±3,22 și 31,95±3,65 pg/ml, însă valorile maxime în variația ponderii specifice a Es în ambele forme - respectiv 133,0 și 111,0 pg/ml – confirmă faptul că în ambele forme pentru o parte din bolnave e caracteristică hiperestrogenemia. Pentru forma involutivă comparativ cu cea suprarenală este specifică majorarea nivelului Pg - corespunzător 2,68±1,3 și 0,94±0,12 ng/ml (tab. 5).

Tabelul 5

Indicii Es și Pg la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Forma etiopatogenică	Es (pg/ml)		Pg (ng/ml)	
	min-max	M±m	min-max	M±m
Suprarenală	7,3-133,0	32,79±3,22	0,1-3,8	0,94±0,12
Involutivă	1,8-111,0	31,95±3,65	0,1-42	2,68±1,3

Indicii medii ai hormonilor tiroideni în ambele forme etiopatogenice corespund normei: T₃, respectiv 98,3±3,5 ng/dl

și 99,7±3,6 ng/dl; T₄, respectiv 5,7±0,14 μg/dl și 5,4±0,2 μg/dl; însă valorile minime în variația ponderii specifice ale acestor hormoni în ambele forme etiopatogene T₃, respectiv 7,8 și 25,1 ng/dl; T₄, respectiv 3,4 și 1,3 μg/dl demonstrează prezența hipotireozei la o parte din bolnavele ambelor forme etiopatogene.

În forma involutivă comparativ cu cea suprarenală este o tendință spre scăderea nivelului cortizolului, respectiv 15,4±1,77 μg/dl și 17,3±1,7 μg/dl; dar valorile maxime în variația ponderii specifice ale acestui hormon și în forma suprarenală – 57,1 μg/dl și în forma involutivă – 41,4 μg/dl – indică asupra faptului că în ambele forme etiopatogene la o parte din bolnave nivelul acestui hormon depășește nivelul normal practic de două ori (tab. 6).

Tabelul 6

Indicii homeostazei tiroidene și nivelul cortizolului la bolnavele de CGM în diverse forme etiopatogenice

Grupe de bolnave	TSH (mIU/ml)		T3 (ng/dl)		T4 (μg/dl)		Cortizol (μg/dl)	
	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m	min-max	M±m
Suprarenală	1,5-37,7	5,24±0,8	7,8-146	98,3±3,5	3,4-8,0	5,7±0,14	3,2-57,1	17,3±1,7
Involutivă	1,7-59,9	6,02±1,9	25,1-138	99,7±3,6	1,3-8,0	5,41±0,2	4,9-41,4	15,4±1,77

Studiul complex al homeostazei hormonale la bolnavele de diverse forme etiopatogene a CGM în menopauză confirmă faptul că repartizarea bolnavelor către anumite forme etiopatogene după criteriul de vârstă – de la 50 până la 60 de ani – forma suprarenală; 60 de ani și mai mult – forma involutivă, nu corespunde caracterului homeostazei hormonale. În ambele grupe de vârstă pentru o parte din bolnave sunt caracteristice hiperprolactinemia, majorarea nivelului LH, hiperestrogenemia, hipotireoza și majorarea nivelului cortizolului.

De aceea atribuirea bolnavei concrete de CGM în menopauză la una din formele etiopatogene, precum și tactica elaborării componentului hormonal în cadrul tratamentului complex al CGM trebuie efectuate în baza valorilor homeostazei hormonale.

Concluzii

1. Homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în menopauză se caracterizează prin devieri ale hormonilor adenohipofizari – PI (15,77±2,50), LH (41,86±2,86), FSH (37,33±2,62), comparativ cu grupul de control, respectiv PI (8,17±1,81), LH (45,37±10,14), FSH (40,83±6,6).

2. Homeostaza hormonală la bolnavele de CGM în formă etiopatogenă suprarenală comparativ cu forma involutivă, se caracterizează nu atât prin majorarea nivelului de cortizol, 17,3±1,7 și 15,4±1,77 corespunzător, cât prin majorarea veridică a LH corespunzător 50,81±4,7 și 34,34±3,91, cu semnificație veridică $p < 0,005$.

3. Diversitatea tipurilor de dereglări ale homeostazei hormonale la bolnavele de CGM în Republica Moldova dictează necesitatea aprecierii homeostazei hormonale și individualizarea tratamentului hormonal în funcție de particularitățile homeostazei hormonale la pacienta concretă.

Bibliografie:

- Baha M. Arafah, M.D. Increased Need for Thyroxine in Women with Hypothyroidism during Estrogen Therapy. Acta Endocrinol, nr. 23 (7), vol. 344: 1743-1749.
- Godoroja N. Cancerul glandei mamare în R.Moldova. I Congres de Oncologie, Chișinău, 2000, p. 95-98.
- Берштейн Л.М., Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб. // Наука, 2004, с. 343-357.

4. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Stefanick ML, Ockene J, Sarto GE, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Ravdin PM. WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA*. 2010 Oct 20;304(15):1684-92
5. Kennecke H.F., Olivoto I.A., Speers C., Norris B., Chia S.K. Gelmon-Late risk of relapse and mortality among postmenopausal women with estrogen responsive early breast cancer after 5 years of tamoxifen. *Annals of oncology*, vol.18,no.1,January2007,p.45-51
6. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism - new aspects of an old disease. *Hippokratia*. 2010 Apr;14(2):82-7
7. Piccart MJ, Goldhirsch A, Straehle C. The Breast International Group: a new spirit of collaboration in breast cancer research for the new millennium.//*Eur. J.Cancer*. 2000.Vol. 36. p.1733-1736
8. Simon M., Tang M., Bernstein L. Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, p. 1572–1576
9. Заридзе, ДГ. Канцерогенез. Медицина, 2005
10. Кирсанов В., Хайленко В. Необходимость комплексного обследования щитовидной железы при первичном обследовании больных раком молочной железы. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Ростов-на-Дону. 2005. 2. с. 331-332
11. Henderson B.E., Ross R., Bernstein L. Estrogens as a Cause of Human Cancer: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture // *Cancer Res.*, nr.2,1988, p.246-253.
12. Ryan P., Haber D, Shannon K. et al., Case 28-2003 - A 51-Year-Old Premenopausal Woman with Newly Diagnosed Breast Cancer and a Strong Family History of Breast Cancer //*NEJM*, 2003, p.1076-1082.

Mereuță Ion, *d.h.m., profesor,*
șef Catedra Oncologie, Hematologie
și Radioterapie ISMP Institutul Oncologic,
Republica Moldova
Or. Chișinău, str. Testemițanu 30.

DEREGLĂRILE HORMONALE LA MINORELE CU TUMORI ALE GLANDELOR MAMARE

Roșculeț Vadim¹,

1 - *IMSP „Institutul Oncologic” Clinica Mamologie, USMF „N. Testemițanu” Catedra Oncologie, Hematologie și Radioterapie*

Rezumat:

Studiul dat pune în vizor una din problemele actuale a sănătății minorelor, și anume incidența în creștere a tumorilor glandelor mamare la acest grup de pacienți pe fundal specific de dereglări endocrine și metabolice (1,5). Bolile autoimune, inclusiv tiroidita, diabetul zaharat, obezitatea, sunt principalele cauze de ordin medical care stau la baza dezechilibrelor hormonale (2,3). În studiu sunt prezentate datele Clinicii Mamologie și Pediatrie Oncologică din Institutul Oncologic și USMF «N. Testemițanu» în perioada anilor 2012 - 2013. Autorul atenționează necesitatea desfășurării unui studiu mai amplu în direcția dată pentru a minimaliza în viitor efectele nocive ale dishormonozelor, ce reduc în mod semnificativ potențialul reproductiv a minorelor ca viitoare mame.

Cuvinte cheie: dereglări hormonale, minore, tumori ale glandelor mamare

Summary:

Hormonal disorders in girls with mammary gland tumors.

This study put the viewfinder one of the urgent problems of health minors, namely rising incidence of mammary gland tumors in this group of patients the specific background of endocrine and metabolic disorders. Autoimmune diseases, diabetes and obesity are the leading causes of medical notes underlying hormonal imbalances. The paper presents the scientific data from Pediatric Oncology Clinic and Mammology Clinic based on Institute of Oncology and USMF “N. Testemițanu” for the years 2012-2013. The author cautions the need to conduct a larger study in this direction in the future to minimize the harmful effects of hormonal disorders that significantly reduce the reproductive potential of underage mothers.

Keywords: hormonal disorders, minor, mammary gland tumors

Introducere

Tumorile benigne ale glandelor mamare la minore, sunt în creștere în ultimii ani după datele literaturii. Fapt, ce îngrijorează comunitatea medicală, este apariția acestor tumori pe un fundal de dereglări endocrine complexe ce expune la riscuri severe viitorul reproductiv al minorelor (3,5,6). Tiroiditele

autoimune, diabetul zaharat, obezitatea, dezvoltarea precoce și mai rapidă a caracterelor sexuale secundare și funcției menstruale cu dereglări ulterioare ale ei, sunt primele din lista patologiilor ce afectează sănătatea fizică și psihică a minorelor în dezvoltare(5,6).

Materiale și metode

În studiu au fost incluse 27 minore cu vârsta 8-18 ani, pe parcursul anilor 2012-2013 spitalizate în clinica oncopediatrie cu diagnosticul Fibroadenom al glandelor mamare. Au fost studiate aspecte medico-biologice și maladiile endocrine și metabolice.

Rezultate

Tumorile sânuului la minore și în special Fibroadenomul au apărut pe un fundal de dereglări endocrine: tiroidite autoimune- 5 bolnave (18,5%), diabet zaharat tip I – 4 bolnave (15%), obezitate – 6 bolnave (22%), menarhe timpurie 8-9ani – 9 bolnave (33%), menarhe tardivă 15-16 ani – 7 bolnave (26%).

S-a determinat Fibroadenom intracanalicular la 12 bolnave (45%) și pericanalicular – la 15 bolnave (56%). Se cere de menționat că unele bolnave prezentau câteva dereglări hormonale concomitent și au fost calculate în diferite grupuri respectiv.

Discuții și concluzii

În urma studiului sau evidențiat prezența dereglărilor hormonale cu diferit grad de manifestare la toate bolnavele din grupul dat de vârstă, pe fundalul cărora au apărut tumori benigne ale glandelor mamare – fibroadenomul. Se cere un studiu de amploare în grupul dat de vârstă cu țelul de a îmbunătăți algoritmul de examinare a stării sănătății reproductive la minore.

Bibliografie:

1. A G Canaway and E J Frew on behalf of the WAVES trial investigators Is utility-based quality of life in children aged 6–7 years affected by Body Mass Index (BMI)? Int J Obes advance online publication, December 17, 2013; doi:10.1038/ijo.2013.219;
2. B T House, G E Shearrer, Increased eating frequency linked to decreased obesity and improved metabolic outcomes Int J Obes advance online publication, June 10, 2014; doi:10.1038/ijo.2014.81;
3. Channa N. Jayasena & Stephen Franks The management of patients with polycystic ovary syndrome Published online: J Endocrin. May 2014 | doi:10.1038/nrendo.2014.102
4. Lourdes Ibáñez, Ken K. Ong, Correction: Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls Published online: 29 July 2014 | doi:10.1038/nrendo.2014.132
5. Antje Körner, Roland Pfäffle The Endocrine Society's 95th Annual Meeting and Expo, June 15–18, 2013 - San Francisco,- Profiles of puberty markers in relation to clinical pubertal development in representative cohorts of healthy lean and obese children Presentation Number: SAT-607, Date of Presentation: June, 2013
6. Junghwan Suh¹ and Ho-Seong Kim² The Endocrine Society's 95th Annual Meeting and Expo, June 15–18, 2013 - San Franc. Predictive Factors of Positive finding in GnRH Stimulation Test in Patients with Precocious Puberty, Presentation Number: SAT-617,

PARANEOPLAZII ENDOCRINE: ACTUALITAȚILE CLINICO- DIAGNOSTICE

Șveț Veronica¹, Monastârscăea Anastasia¹

1 - Catedra: Oncologie, Hematologie și Radioterapie, USMF „Nicolae Testemițeanu”

Summary:

Paraneoplastic endocrine: new clinical diagnoses

Research has shown that paraneoplastic syndromes in lung pathology were present in 242 medical records constituting 35.2% of the total. In 68 of the patients that was present paraneoplastic -endocrine which accounts for the highest percentage of Paraneoplastic Endocrine Syndromes. Patients with gastric pathology with paraneoplastic syndromes were encountered in 51 records but were not detected endocrine paraneoplasia. The third group of patients with breast pathology were examined 770 medical records of which in 120 were present paraneoplastic syndromes but endocrine paraneoplasias was present hypercalcemia in 42 patients representing 5.4% of the total.

Key words: paraneoplastic, syndromes, tumor, endocrine, hormone.

Rezumat

Cercetările au aratat că sindroame paraneoplazice în patologia pulmonară au fost prezente în 242 de dosare medicale care constituie 35,2% din total. În 68 de pacienți care a fost prezent sindrom paraneoplasic endocrin, care reprezintă cel mai mare procent de sindroame paraneoplazice endocrine. Pacienții cu patologie gastrică cu sindroame paraneoplazice au fost întâlnite în 51 de înregistrări, dar nu au fost detectate paraneoplazii endocrine. Al treilea grup de pacienți cu patologia cancerului mamar au fost examinate 770 de dosare, în 120 au fost prezente sindroame paraneoplazice din care paraneoplazii endocrine a fost prezentă - hipercalcemia la 42 de pacienți, reprezentând 5,4% din total.

Cuvinte cheie: paraneoplazic, sindrom, tumor, endocrine, hormoni.

Introducere

Sindroamele paraneoplazice (SPN) reprezintă manifestări clinice de tumori ce apar la o distanță de la leziunea primară apărând în rezultatul dereglărilor biochimice, hormonale, tulburărilor imunologice induse de tumoră încât nu rezultă din germinare sau metastazare (4). Frecvența SPN în clinică este de 7-15% dintre pacienții care au cancer, dar dacă sunt diagnosticate, frecvența ajunge la 30-50% (2). Ele apar fie la examinarea clinică a bolnavului, cum ar fi manifestările paraneoplazice metabolice sau generalizate, precum anorexia, cașexia, febra sau anemia, fie în rezultatele analizelor sanguine (dozări hormonale, numărătoare a formulei sanguine etc.), astfel rezultă că din punct de vedere virtual toți pacienții ce suferă de cancer vor suferi și de sindroame paraneoplazice. În formele clinice ale sindroamelor paraneoplazice, au fost incluse doar următoarele: 1. Sindroamele paraneoplazice cu manifestări clinice: endocrine și metabolice, neurologice și musculare, osteoarticulare, cutanate, cardiovasculare, hematologice, renale, hepatice, digestive, reacții sarcoide; 2. Manifestări biologice fără expresie clinică: apariția de izoenzime, de substanțe cu caracter embrionar, modificări biochimice și immune; 3. Sindroamele și simptomele care apar în cursul fazei finale de evoluție a tumorilor maligne

Sindroamele paraneoplazice pot fi, de multe ori, elementul inițial pentru care pacientul se prezintă la medic, sau poate fi primul semn de recurență la pacienți diagnosticați cu neoplasme și tratați pentru această afecțiune. Aceste sindroame pot mima boala metastatică, și dacă nu sunt depistate, pot conduce la un tratament paliativ în locul unui tratament curativ (7). Cunoașterea lor are importanța în stabilirea unui diagnostic precoce. Simptomele pot să apară odată cu exteriorizarea clinică a tumorii, în cursul evoluției unui cancer deja cunoscut, sau în faza finală a cancerului (10).

Pentru un diagnostic cert de sindroam paraneoplazic, sunt necesare minim 3 din următoarele caracteristici: Scăderea nivelului mediatorului biologic secretat, observată după îndepărtarea sau tratamentul tumorii; demonstrarea existenței unui gradient arterio-venos al concentrației serice de mediator de-a lungul patului tumoral și concentrația crescută a mediatorului în tumoră; demonstrarea sintezei mediatorului sau precursorului său de celule tumorale în cultură; existența unei corelații temporare între mărimea tumorii și nivelele serice. În alte cazuri sindroamele paraneoplazice rezultă prin producerea și eliberarea de substanțe fiziologice active de către tumoră. Tumorile pot produce hormoni, precursori hormonal, o varietate de enzime, citokine (3, 4).

Deci - principalul mecanism și cel mai cunoscut este secreția de către tumorile non-endocrine a unor proteine biologice active sau polipeptide, care acționează asupra unor organe situate la distanță. Aceste proteine pot fi hormoni peptidici sau precursorii lor, factori de creștere, proteine fetale, interleukine, enzime, citokine, prostaglandine, imunoglobuline. Producerea hormonilor ectopici este similară secreției de către glandele endocrine. Hormonii polipeptidici se formează dintr-un precursor, care în cursul unui ciclu sau unei "cascade peptidice" trece prin fazele de secreție și stocare (5,12).

Spre deosebire de procesele care se desfășoară normal în glandele endocrine, în tumori, degradarea este foarte variabilă și se reflectă în diversitatea produșilor hormonal secretati ectopic, deși precursorul lor este comun. Un alt mecanism al apariției SPN este cel imunologic, prin leziuni autoimune induse de complexe antigen-anticorp. Acest mecanism se pare

că este răspunzător în special de SPN neurologice, renale sau oculare și a fost demonstrat prin evidențierea de anticorpi cu reactivitate încrucișată față de celulele tumorale și normale ale țesutului de proveniență (7,11).

Sindroamele paraneoplazice pot avea manifestări clinice diferite, unele dintre ele caracteristice pentru o anumită formațiune tumorală. Paraneoplaziile se pot împărți în: endocrine și metabolice, neurologice și musculare, osteoarticulare, cutanate, cardiovasculare, hematologice, renale, hepatice, digestive și reacții sarcoide (9,13). Cancerele pot determina sindroame endocrine sau sindroame asociate eliberării de hormoni „ectopici” prin sinteza, producția de citokine, proteine, hormoni sau precursori hormonal eliberați de tumoră. Rareori, cancererele pot metaboliza steroizii în forme biologice active care determină SPN. În general, tratamentul neoplaziei existente pot determina rezoluția SPN. Manifestarea determinată de hipersecreția hormonală a anumitor cancerere ale glandelor endocrine (precum hipoglicemie, în cursul insulinoamelor) trebuie excluse conform definiției SPN. Studiile experimentale pe culturile celulare au pus în evidență secreția *in vitro* a mai multor hormoni de către celulele tumorale (6,7,9).

Aceste observații susțin ipoteza unei diferențieri celulare ale clonei tumorale maligne.

Tabelul 1.

Sindrom	Secreția hormonală	Neoplazii (frecvență)
Sindromul Schwartz –Bartter	ADH	Cancere bronho-pulmonar: 70% (carcinom cu celule mici)
Sindrom Cushing (evoluție rapidă, melanodermie)	ACTH	Cancere bronho-pulmonar: 50% (carcinoame cu celule mici)
Hipoglicemie	Insulin-like = NSILA	Tumori mezenchimale: 40-60% - intra-abdominale (65%) - intra-toracice (35%)
Pubertate precoce (numai la băieți)	HCG	Hepatoblastom
Ginecomastie (moderată uni- sau bilaterală)	HCG și/sau HCS	Cancere bronho-pulmonare
Galactoree	Prolactină	Cancere bronho-pulmonare Carcinom renal

Materiale și metode

Unitatea de studiu a constituit analiza retrospectivă a documentației primare 1980 (fișe de observație clinică a bolnavilor oncologici cu patologii oncologice: gastrice, pulmonare, mamare).

Studiul a cuprins câteva nivele: 1.Strategia efectuării cercetării care a constat din conștientizarea problemei a sindroamelor paraneoplazice în practica oncologică; 2.Acumularea materialului (elaborarea registrelor, extragerea informației din documentație); 3.Preluarea informației; 4.Analizarea și evaluarea rezultatelor obținute.

Studiul a fost realizat în IMPS Institutul Oncologic formată pe loturi din următoarele grupe de pacienți: patologia pulmonară, patologia gastrică, patologia mamară. Datele au fost culese at t din foile de observație incluzând următoarele date: examenul obiectiv, examinări de laborator: analiza singelui, biochimia sângelui, dozări hormonale, investigații paraclinice (radiografii, USG, ECG, TC). Au fost cercetate: patologia pul-

monară- 680 de fișe medicale; patologia gastrică- 440 de fișe medicale; patologia mamară -770 de fișe medicale.

Rezultate

Din patologia pulmonară oncologică au fost prezente sindroame paraneoplazice în 242 de fișe constituind 35.2% din total. Din care la 68 de pacienți au fost prezente sindroame paraneoplazice endocrine: Hipercalcemia la 29 de pacienți – ce alcătuiește 26.3% cazuri; Sdr. Schwartz–Barter la 5 pacienții – 4.5% cazuri; Sdr. Cushing la 27 cazuri – 24.4% din total; Ginecomastia la 7 pacienți – 6.36% din total.

Tabelul 2

Sindrom paraneoplazic	Nr. de bolnavi	% de SPN
Hipercalcemia	29	26,36%
Sdr/Schwartz-barter	5	4,54%
Secretia ectopică de ACTH-sdr. Cushing	27	24,54%
Ginecomaastia	7	6,36%

Deci cel mai frecvent este prezentă hipercalcemia și sindromul Cushing. În al doilea lot de pacienți cu patologii oncologice mamare sindroame paraneoplazice au fost frecvente la 51 de pacienți însă paraneoplazii endocrine nu au fost depistate. Al treilea lot de pacienți la cu patologie oncologică mamară au fost examinate 770 de fișe medicale din care în 120 de fișe au fost prezente sindroame paraneoplazice însă din paraneoplazii endocrine erau prezente - hipercalcemia la 42 de pacienți ce constituie 5,4% din total.

Concluzii și discuții

Pentru apariția sindroamelor paraneoplazice în organism e necesar să se dezvolte o tumoare malignă. În unele cazuri, apariția acestor sindroame este condiționată de intervenția mai multor factori sinergici, iar alteori aceeași manifestare paraneoplazică poate fi produsă prin mecanisme diferite. Când se dezvoltă o tumoră corpul poate produce anticorpi pentru a lupta împotriva acesteia distrugând celulele tumorale.

Principalul mecanism și cel mai cunoscut este secreția de către tumori non-endocrine a unor proteine biologice active

sau polipeptide, care acționează asupra unor organe situate la distanță.

Un alt mecanism al apariției SPN este cel imunologic, prin leziuni autoimune induse de complexe antigen-anticorp. Paraneoplaziile se pot împărți în: endocrine și metabolice, neurologice și musculare, osteoarticulare, cutanate, cardiovasculare, hematologice, renale, hepatice, digestive și reacții sarcoide.

Sindromul secreției inadecvate de hormon antidiuretic (sindromul Schwartz Bartter) se traduce clinic prin tabloul intoxicației cu apă, asociind tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături) cu manifestări neuropsihice (euforie, agresivitate, confuzie mentală). Crizele comițiale pot completa tabloul clinic atunci când sodiul plasmatic scade drastic (< 120mEq/l). Simptomele severe pot culmina prin comă, datorită edemului cerebral.

Sindromul Cushing paraneoplazic frecvența sa este subestimată apare la bărbați și la femei, cu frecvență egală la vârste de 40 –60 ani.

Hipercalcemia paraneoplazică cu sau fără metastaze osoase au devenit cauza principală a hipercalcemiilor maligne atingând, după unii autori, 80-90% din totalitatea cazurilor. Hipoglicemia- insulinoamele determină hipoglicemia, iar hipoglicemia neasociată tumorilor insulare pancreatice este neobișnuită ca sindrom paraneoplazic.

Osteomalacia- se datorează factorilor osteolitici tumorali circulanți și se caracterizează prin hipofosfatemie, hipocalcemie asimptomatică, nivele scăzute de 1,25 - (OH)² vitamina D3.

Cercetarea a demonstrat că sindroamele paraneoplazice în patologia pulmonară au fost prezente în 242 de fișe constituind 35,2% din total. Din care la 68 de pacienți au fost prezente sindroame paraneoplazice endocrine ceea ce constituie cel mai înalt procentaj din sindroamele paraneoplazice endocrine. Pacienții cu patologia oncologică gastrică - sindroame paraneoplazice erau întâlnite la 51 de pacienți însă paraneoplazii endocrine nu au fost depistate. Al treilea lot de pacienți cu patologie oncologică mamară au fost examinate 770 de fișe medicale din care în 120 de fișe erau prezente sindroame paraneoplazice din ele au fost depistate - hipercalcemia la 42 de pacienți ce constituie 5,4% din total.

Bibliografia:

1. Brown R.H. Sindroame neurologice paraneoplazice. în Principiile Medicinii Interne. Harrison. Voi. I. 14th edition. Ed. Teora. București 2001. 680-685
2. BUNN PA, MINNA JD - Paraneoplastic syndromes, in Cancer: Principles and practice of oncology, De Vita VT, Hellman 40 S.Rosenberg SA (red.), ed. a II-a, JB Lippincott Comp., Philadelphia, 1985
3. Căinap C. Sindroamele paraneoplazice. In Nagy V (ed): Principii de cancerologie generală, ediția a doua, Ed Medicală Universitară „Iuliu Hașeganu” Cluj-Napoca 2007: 89-97.
4. Chiricuță Cancerologie. Voi.II Cancerologie clinică, Editura
5. Galușca B Sindroamele endocrine paraneoplazice. In Zbranca E (ed. Endocrinologie Ghid de diagnostic si tratament. Editura Polirom, Colecția Bios Iasi 2007: 433 -438.
6. G.Gherman „Paraneoplaziile”: dificultăți de didagnostic în cancer, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1986.
7. GEHRMAN G - Clinica paraneoplazilor, în Cancerologie, Chiricuță I (red.), vol.XXI, p.631-642. Edit. Medicală, 1980.
8. Gherasim L. Tumorile bronho-pulmonare. în Medicina Internă. Ed. a II-a. Editura Medicală. București 2002. 433-479;
9. IHDE DC - Paraneoplastic syndromes, Hosp. Pract, 1987,15, 105-124.
10. Mereuță I.E. Sindroame paraneoplazice și importanța lor în vigența oncologică.
11. Lee HR, Lennon VA, Camilleri M, Prather CM - Paraneoplastic gastrointestinal motor dysfunction: clinical and laboratory characteristics. Am J Gastroenterol, 2001 Feb; 96 (2):373-9.
12. Johnson B.E. Sindroamele paraneoplazice. In Principiile Medicinii Interne. Harrison. Vol.I. 14th edition. Ed. Teora. Bucurerști 2001.675-680.
13. http://www.boloncol.com/index2.php?option=com_content&task=view
14. [http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/suportivecare/hypercalcemia;](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/suportivecare/hypercalcemia)
15. <http://www.emedicine.com/med/topic1747.htm>

Șveț Veronica - doctorand

USMF „Nicolae Testemițeanu”

Catedra – Oncologie, Hematologie și Radioterapie

Tel. 060194441

Adresa str.Independetei 10/4, ap.87. E-mail. veronicashvet@gmail.com

PEDIATRIE

OBEZITATEA LA COPII: ELEMENTE DE ETIOPATOGENIE.

Ninel Revenco¹, Dolapciu Elena¹

1 - Departamentul Pediatrie, IP USMF "N. Testemițanu"

Summary:

Obesity in children: etiology and pathophysiology.

The article "Obesity in children: etiology and pathophysiology" lists the most common causes and mechanisms of development of excess of body mass in children. Taking into account the diversity of pathogenic mechanisms, as well as increasing the frequency of occurrence of obesity in children, the severity of the pathological process and consequences, it is necessary to develop new diagnostic and prevention methods.

Key words: obesity, children, causes, pathogenic mechanisms.

Rezumat:

În articol "Obezitatea la copii – elemente de etiopatogenie" sunt redată cele mai frecvente cauze și mecanisme de dezvoltare a excesului masei corporale la copii. Luând în considerare diversitatea mecanismelor patogenetice la copii, gravitatea decurgerii procesului patologic și consecințele severe, apare necesitatea în elaborarea metodelor contemporane de diagnostic și prevenție.

Cuvinte cheie: obezitatea, copii, cauzele, mecanisme patogenice.

Sub influența globală semnificativă a mediului obesogenic și îmbunătățirea accesului la alimente netradiționale excesul masei corporale și obezitatea printre copii și adolescenți a devenit o problemă majoră în țările dezvoltate ale lumii urmând și de țările în curs de dezvoltare [5,6]. Incidența patologiei crește progresiv, se dublează în fiecare trei decenii și influențează la moment negativ sănătatea populației în același mod ca foamea și bolile infecțioase, fiind numită epidemie neinfecțioasă contemporană [6].

OMS atenționează că, la nivel mondial, în 2009, obezitatea a depășit ca prevalență subnutriția, 15 - 18% dintre copii fiind obezi, 70 de milioane de copii cu exces de masa corporală, din ei 22 de milioane de copii cu vârsta mai mică de 5 ani [6].

Obezitatea este o boală plurifactorială, condiționată de interacțiuni multiple între factori genetici, sociali, comportamentali, psihologici, metabolici și moleculari, care deteriorează mecanismul de reglare a bilanței energetice a organismului și provoacă dezvoltarea bolii.

Este o boală poligenică, la moment sunt cunoscute peste 20 de gene, care influențează reglarea homeostazei energetice și participă în geneza obezității, și încă 430 de gene, rolul cărora încă nu este deplin elucidat la copii. Ca exemplu pot fi gena propiomelanocortinei, gena leptinei și receptorului lui, gena TNF, gena glicogensintetazei, gena receptorului insulinei, genul lipoproteidlipazei, gena carboxipeptidazei E (fat-gen), etc [2].

Factorii de obezitate, care se modulează genetic sunt:

1. Reglarea metabolismului substanțelor nutritive: nivelul lipolizei în țesut adipos, activitatea lipoproteidlipazei în țesut adipos și muscular, conținutul și potențialul de oxidare a țesutului muscular, conținutul acizilor grași liberi și activitatea receptorie a țesutului adipos, oxidarea lipidelor și

carbohidraților, preferințe alimentare individuale, reglarea poftei de mâncare.

2. Consumul energiei: nivelul metabolismului bazal, termogeneza postalimentară, nivelul activității musculare involuntare.
3. Factorii hormonal: sensibilitatea la insulina, secreție hormonului creșterii, leptina.

Sunt depistate forme rare monogene a obezității, care sunt provocate de mutații genelor leptinei, receptorului leptinei, convertazei-1 prohormonului, receptorului-4 a melanocortinei și propiomelanocortinei. Variante monogenice se caracterizează prin debutul precoce, evoluție progresivă, obezitatea morbidă, hiperfagie, hipogonadism secundar [2].

Unele sindroame genetice, ca Prader - Willi, Beckvit - Wiedeman, sunt provocate de dereglarea imprintingului genomic. Se consideră, că cu procesul imprintingului (INS-IGF2 locus) sunt legate unele forme a obezității asociate cu diabet zaharat de tip II și sindromul ovarelor polichistice. Sunt depistate diferite locusuri ale cromozomelor (2,7,12,13,22), legate de obezitate [7,8].

În cercetări populaționale este stabilit, că obezitatea se dezvoltă la 14% de copii, părinții cărora au masa ponderală normală. Dacă de obezitate suferă un părinte – surplusul masei corporale la copii se întâlnește la 30-60% de cazuri. Dacă ambii părinți sunt obezi – obezitate se dezvoltă la 80% de copii, ce demonstrează rolul important (dar nu decisiv) al factorului genetic în dezvoltarea obezității la copii [3].

Gene responsabile majorează riscul apariției excesului masei corporale la copil și doar în cazul acțiunii factorilor de mediu concomitent apare excesul masei corporale; majorarea rapidă a ratei de prevalență a supraponderalității în rândul

populațiilor stabile genetic indică faptul că factori perinatali (obezitatea maternă în timpul sarcinii, diabet gestațional, fumatul în timpul sarcinii, greutatea mică sau excesivă la naștere, lipsa alimentației naturale sau alimentație naturală de scurtă durată), comportamentali (alimentație neadecvată, accesul larg la fast food-uri și alimente hipercalorice, micșorarea efortului fizic dozat conform vârstei în școli și acasă, lipsa locului potrivit pentru jocuri active pentru copii în locuri publice, accesul nelimitat la TV, media [telefoane mobile, calculatoare, jocuri video, filme]), sociali și economici (starea materială a familiei, divorțul părinților, nivelul jos de educație în familie, etc.) stau la baza epidemiei obezității în copilărie [5, 11,12].

Riscul obezității apare deja în perioada perinatală. Vârsta mamei, numărul mare de sarcini, intervalul între sarcini mici, obezitatea maternă în timpul sarcinii curente, prezența diabetului zaharat la mama sunt asociate cu nașterea unui copil cu masa corporală mare și procentul țesutului adipos mai mare – factorii de risc pentru obezitatea în copilărie și adolescența [11]. Masa mică la naștere la fel este asociată cu dezvoltarea excesului masei corporale la copil, în mod deosebit, în familiile social vulnerabile. Alimentația naturală cel puțin 6 luni poate micșora incidența obezității la copii. Conform datelor oficiale doar 13% de copii din SUA sunt alimentați exclusiv la sân în primele 6 luni, dar obezitatea la copii în 39,2% este asociată cu alimentația artificială de la naștere și în 41% cu diversificarea alimentației până la 6 luni [11].

Comportamentul alimentar al copilului se formează la fel timpuriu în copilărie, alimentație nerațională fiind o cauză importantă a majorării prevalenței obezității la copii. Un studiu efectuat în Londra cu participarea 1290 de copii de vârstă 5 - 13 ani cu identificarea alimentelor preferate ale acestora, a demonstrat că preferințele copiilor nu reflectă alimentație sănătoasă, astfel, în 10 cele mai preferate alimente au intrat cartofi fri, ciocolata, pizza, înghețata.

Rolul important în controlul și prevenția obezității îi aparține școlii. Studii recente efectuate în SUA au demonstrat că din 58 de mln de elevi din țară 28 de milioane de copii din familiile sociale vulnerabile se alimentează la școală la prânz, care frecvent conține carne grasă, glucide ușor asimilabile și doar în ¼ de cazuri fructe, legume și sucuri naturale [11]. Este actuală și problema accesului elevilor la alimente cu o valoare calorică înaltă în cafenelele din jurul școlii. Cunoștințele proaste a elevilor despre efecte adverse ale alimentației nesănătoase conform unor studii (GENDAY study, 2009) pot explica consumul excesiv al grăsimilor (în produsele fast-food), ce depășește de 4 ori normele și duce la dezvoltarea excesului masei corporale [5].

Micșorarea efortului fizic dozat conform vârstei în școli și acasă, majorarea duratei lecțiilor teoretice la școală, sedentarismul, lipsa locului potrivit pentru jocuri active pentru copii în locuri publice la fel influențează negativ starea sănătății copiilor și duce la exces de greutate. Conform unor studii, efectuate în țările în curs de dezvoltare, doar 22,4% de școlari din India (vârsta 10 - 15 ani) efectuează 10 000 și mai mulți pași zilnic, iar 2/3 din adolescenți din Iran (vârsta 11-18 ani) sunt inactivi fizic. Adolescenți petrec în jur de 7,5 ore zilnic la televizor, calculatoare, jocuri video, utilizând telefonie mobilă și consumând concomitent alimentație de tip fast-food [5].

Un interes deosebit reprezintă corelația între statutul socio-economic al familiei și excesul masei corporale la copil. Din studii efectuate în Polonia au fost demonstrat că procentul copiilor cu excesul masei corporale a fost minim în familiile

slujbașilor necalificați. În alte studii însă, e demonstrat că copii născuți în familiile social-vulnerabile, suferă de obezitate de la vârsta mai fragedă. Pierderea părintelui mai des provoacă dezvoltarea formelor tardive a obezității. Este cunoscut faptul că procentul minim a copiilor cu obezitate se atestă în familiile cu 6 și mai mulți membrii[4].

Sub influența factorilor sus numiți se majorează masa ponderală a copilului, inclusiv și masa țesutului adipos total și visceral. Țesut adipos este un țesut endocrin, metabolic activ. Substanțele, care sunt secretate de țesut adipos au diferite efecte biologice și joacă rolul decisiv în apariția bolilor concomitente a obezității [10].

Tabelul 1.

Rolul substanțelor biologice active, eliberate de țesut adipos.

Substanța	Procesul	Boli concomitente și factorii obezității
Angiotenzinogen	Reglarea tensiunii arteriale	Hipertensiunea arterială
Interleucinele	Inflamație, răspuns imun, diferențierea ceculală	Afecțiuni oncologice, degenerative articulare
Inhibitorul activatorului plazminogenei I	Hemostaza, ateroscleroza	Angina pectorală, tromboze
Factorul de creștere insulin-like	Apoptoza, creșterea și proliferarea celulară	Boli oncologice, complicații DZ
Leptina	rezistența la insulina, apetit	Obezitatea, DZ tip II
Prostaglandine	Inflamație, homeostaza, fertilitate	Patologii degenerative articulare, tromboze
Acizi grași liberi	Lipoliza, ateroscleroza, rezistența la insulina	Obezitate, angina pectorală, DZ tip II
TNF-α	Rezistența la insulina, ateroscleroza, lipogeneza	Patologii oncologice, DZ tip II, angina pectorală
Estrogeni	Maturizare sexuală	Deregări ale ciclului menstrual, oncopatologii
Adiponectina	Ateroscleroza	DZ tip II, angina pectorală

Se deosebesc două tipuri de țesut adipos: alb și brun. Funcția țesutului adipos alb este secreția acizilor grași liberi, leptinei, depunerea grăsimii. Funcția țesutului adipos brun - termogeneza și lipoliza. Acest tip de țesut este important în geneza obezității genetice și alimentare. Activarea lui se efectuează prin receptorii β-adrenergice ai sistemului nervos simpatic. În mitohondriile adipocitelor țesutului adipos brun s-a depistat proteina UCP-1, care induce eliberarea energiei termice dar nu participă în eliberarea energiei musculare. Particularitățile inervației adrenergice a adipocitelor influențează viteza proceselor lipolizei și lipogenezei prin determinarea cantității trigliceridelor în adipocit [3].

O activitate lipolitică înaltă are, în mod special, țesut adipos visceral. Printre hormoni care participă în reglarea lipolizei un rol important joacă catecolaminele și insulina: catecolaminele prin α- și β-adrenoreceptori, insulina - prin receptorii specifici. Adipocitele țesutului visceral au densitatea mare a

adrenoreceptorilor de tip b-3 și densitatea mică a a-adrenoreceptorilor și receptorilor insuliniici. Rezistența la insulina este o dereglare metabolică majoră în cazul obezității, frecvența și gradul ei crește cu majorarea masei țesutului adipos visceral. Corelație directă între gradul dezvoltării a țesutului adipos și severitatea insulinorezistenței se explică prin așa numită teoria lipotoxicității. Particularitățile adipocitelor viscerali determină activitatea lor lipolitică înaltă cu pătrunderea unei cantități mari de acizi grași liberi în ficat. Acizi grași liberi nu permit conjugarea insulinei în hepatocite, provocând dezvoltarea insulinorezistenței la nivelul hepatic, micșorarea absorbției insulinei de către ficat și dezvoltarea hiperinsulinemiei sistemice. Hiperinsulinemia distruge autoreglarea receptorilor insuliniici și accentuează insulinorezistența periferică. Acizi grași liberi inhibă acțiunea insulinei asupra gluconeogenezei și contribuie la majorarea producției glucozei în ficat. În țesut muscular acizi grași liberi concurează cu substratul în ciclul glucoza - acizi grași și micșorează utilizarea glucozei de către miociți, faptul ce la fel duce la hiperglicemia și hiperinsulinemia compensatorie [10].

În dezvoltarea și progresarea insulinorezistenței și dereglărilor metabolice în obezitatea un rol important joacă adipocitokinele secretate de țesut adipos. Ca exemplu, este **leptina** - mediatorul neurohormonal, se produce în adipocite prin scindarea secvenței din 21 aminoacizi a proteinei OB și este alcătuită din 146 aminoacizi. Acțiunea mediatorului se manifestă la nivelul hipotalamusului unde el se leagă cu receptorii OB și provoacă activarea semnalelor pentru a micșora administrarea alimentelor și a majora consumul energiei. Bilanțul energetic negativ, provocat de micșorarea consumului alimentelor sau de foame, duce la micșorarea concentrației leptinei, iar bilanțul pozitiv, provocat de abuzul alimentelor - majorează concentrația lui. La copii nivelul leptinei din ser corelează cu cantitatea țesutului adipos general, subcutanat și visceral, IMC [3]. Sunt studiate particularitățile secreției leptinei la copii, legate de sex și vîrsta. În vîrsta prepubertară la băieți și la fete concentrația leptinei în serul sangvin este joasă. În perioada pubertară precoce (Taner II) se atestă majorarea concentrației leptinei serice. După această perioadă concentrația leptinei la băieți din nou se micșorează și atinge minimum în stadiu Taner V. La fetițe nivelul seric al acestui hormon rămîne constant pînă la mijlocul adolescenței și atinge nivel maxim în stadiul Taner V [13].

Deficitul leptinei este o raritate la copii. La majoritatea copiilor cu excesul masei corporale se denotă nivelul leptinei majorat, ce indică starea leptinorezistenței sau dereglarea reglății. Administrarea subcutanată a leptinei recombinante la copii cu obezitatea a constatat efectul minim pentru micșorarea masei corporale.

La obeji se majorează secreția **TNF- α** de către adipociți viscerali, care duce la insulinorezistența predictiv în țesut adipos. Sub acțiunea lui se micșorează activitatea tirozinkinazei a receptorului insulinic, se majorează fosforilarea serinei - substratului receptorului insulinic și se micșorează expresia transportorului glucozei în țesut adipos și muscular. **TNF- α** contribuie la dezvoltarea insulinorezistenței prin stimularea lipolizei în adipocite [3].

Proportional cu creșterea masei țesutului adipos în sînge se majorează concentrația **IL-6**, care este reglatorul auto- și paracrin al funcției adipocitelor, are acțiunea directă asupra proceselor metabolice în ficat prin inhibiție sensibilității receptorilor insuliniici.

În țesut adipos la fel se secretă **adiponectina**, care participă în reglarea homeostazei energetice a organismului. Concentrații plasmatice a adiponectinei corelează invers cu gradul obezității. Nivelul adiponectinei se majorează la foame și micșorarea masei corporale pe fondalul alimentției hipocalorice la persoane cu obezitate. Nivelul seric jos al adiponectinei precede dezvoltarea insulinorezistenței. Adiponectina micșorează insulinorezistența prin stimularea fosforilării tirozinei - receptorului insuliniici, prin micșorarea aportului acizilor grași în ficat și stimularea oxidării prin activarea proteinkinazei. Aceasta duce la micșorarea secreției glucozei de către ficat și sinteza lipoproteidelor de densitate foarte joasă. Adiponectina la fel micșorează nivelul trigliceridelor plazmatice, stimulează oxidarea acizilor grași și pozitiv corelează cu nivelul HDL. Micșorarea expresiei adiponectinei este asociată cu insulinorezistența și apare la copii cu diabetul zaharat de tip II. Administrarea adiponectinei rezultă reducerea nivelului glicemiei serice și majorarea sensibilității la insulina. Combinație între leptina și adiponectina, probabil, complet rezolvă insulinorezistența și reîntoarce toleranța adecvată la glucoza. Pe lîngă efectelor asupra metabolismului glucidic și lipidic, adiponectina inhibă procesul inflamator: inhibă producție citokinelor de către macrofagi, micșorează expresie moleculelor adezive în celulele endoteliale vasculare și inhibă migrarea monocitelor/macrofagelor și transformarea lor în celulele spumoase, ce poate preveni stadii precoce a aterogenezei [8].

Grelina - hormonul peptidic, care este secretat de celulele tractului gastro-intestinal și influențează activarea peptidelor orexigene în hipotalamus. Grelina regulează consumul alimentelor și bilanțul energetic al organismului prin activarea neuronelor hipotalamusului și nucleilor arcuate, ce duce la secreția relizing- factorului al hormonului somatotrop, neuropeptidei Y, agoniștilor receptorului melanocortinei și bilanțul energetic pozitiv prin stimularea poftii de mîncare și inhibiție utilizării grăsimii. Nivelul grelinei este mai mare pe nemîncate și se micșorează după alimentație, ce ne dă posibilitatea să presupunem rolul lui în comportamentul alimentar. La persoane cu obezitate infuzie intravenoasă a acestui peptid duce la majorarea cantității alimentelor consumate cu 28%, la ei se depistează majorarea nivelului nocturn al grelinei, ce indirect explică apetitul exagerat în orele de seară și noaptea. Nivelul grelinei pe nemîncate și postprandial nu se modifică esențial după micșorarea calorajului de scurtă durată, conținutul peptidei se majorează doar după micșorarea masei corporale pe fondal de dietoterapia de durată, ce se explică micșorarea evidentă a masei corporale la pacienții după rezecție gastrică comparativ cu cei, care respectă dieta: după accesul chirurgical nivelul grelinei se micșorează esențial, dar pe fondalul dietoterapiei el se majorează și duce la acutizarea foamei [3,10].

Modificările genei greline pot provoca obezitatea în copilăria fragedă sau pot servi ca mecanismul compensator al acumulării grăsimii, dar rolul exact al polimorfismului grelinei în controlul masei corporale nu este precizat [2].

În ultimii ani esențial s-au modificat datele despre reglarea consumului alimentelor și masei corporale. Se discută rolul sistemului **endocannabinoid (EC)** în dezvoltarea obezității, care controlează funcții fiziologice multiple inclusiv reglarea sistemului nervos și imun, metabolismului energetic, reproducție, creșterea și diferențierea celulară. Sistemul EC include receptorii KB-1, KB-2, canabinoizi endogeni și fermenteii, care participă în sinteza lor. EC reglează bilanțul energetic al organismului la niveluri funcționale bazale, ca sistemul limbic, hipotalamus,

tractul gastrointestinal, țesutul adipos. Canabioizi endogeni și exogeni favorizează majorarea masei corporale. În cazul obezității se atestă activitatea majorată a EC [8].

O atenție deosebită se acordă studierii mutațiilor receptorului **PPAR-γ**, care a fost izolat din țesutul adipos și este legat de metabolismul glucozei și lipidelor. Receptorul se referă la factorii transcripției și joacă rolul important în procesul diferențierii adipocitelor, participă în expresia OB-genei și TNF-a factorului, reglează sinteza proteinelor, care participă în fosforilarea oxidativă [2].

Influența factorilor externi asupra pofta de mâncare și bilanța energetică în organism se realizează prin sistemul nervos și endocrin. Se deosebesc: a) sistemul aferent, care include leptina și alți factori de scurtă durată și semnalele alimentare (grelina, micșorarea nivelului glicemiei în ser, cortizol, proteine, hormonii tractului gastro-intestinal) b) sistemul eferent, care reprezintă complexul factorilor saturației, motricității și termogenezei c) parte neuroendocrină, prezentată prin tractul gastro-intestinal, responsabilă de absorbție și metabolism d) sistemul nervos central cu nuclee ventromediale, arcuate și

paraventriculare a hipotalamusului. Hipotalamus participă activ în reglarea bilanței energetice și comportamentul alimentar al copilului. Distrucție nucleilor ventromediali duce la hiperfagie persistentă și obezitatea morbidă, iar leziunea hipotalamusului lateral este însoțită de lipsa poftei de mâncare, adipsie și micșorarea masei corporale. Reglarea poftei de mâncare hipotalamică constă din interacțiuni ale aminelor și peptidelor orexigene și anorexigene, legate de sistemul aferent și eferent [1].

La factorii orexigeni se referă neuropeptida Y, peptidele opioide, orexine A și B, gipocretine, galanina, glutamat, norepinefrină, hormonul melanocorticotrop. Factorii anorexigeni sunt: propiomelanocortina, hormonul α-melanocitostimulator, receptorii melanocortinei, dopamina, serotonina, neurotensina, hormonul relizing corticotrop, transcriptorii reglați de cocaina și amfetamina [9].

În reglarea termogenezei rolul important ocupă și alte mecanisme puțin studiate care participă în aportul și consumul energiei (expresia și polimorfismul α3-adrenoreceptorilor, metabolismul acidului transretinoic).

Bibliografia

1. Averyanov A. Hyperlipidemia phenotypes in obese children and adolescents. *Hormone Research: 46th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology*. Helsinki, 2007. Vol. 68, Suppl. 1. P. 122-123.
2. Bradfield J, et al. A genome-wide association meta-analysis identifies new childhood obesity loci. *Nat Genet* 2012;44:526-531.
3. Bruce A. Boston, M.D. Principles and practice of pediatric endocrinology-1st Ed. (2005). Chapter 7. Obesity.
4. Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: an energy balance perspective. *Endocr Rev* 2006; 27; p.750-761.
5. Nidhi G, et al. Childhood Obesity in Developing Countries: Epidemiology, Determinants, and Prevention. *Endocrine Reviews*, February 2012, 33(1):48-70.
6. No increase in childhood overweight. Informal Consultation with Member States and UN Agencies on a Proposed Set of Indicators for the Global Monitoring Framework for Maternal, Infant and Young Child Nutrition. WHO/HQ, Geneva, 30 September- 1 October 2013.
7. Popa I, Brega D. Obezitatea la copil și adolescent. *Revista medicală română-Vol. LVI, Nr. 3, An. 2009*.
8. Weiss et al. Metabolic syndrome in children. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1281 (2013) 123-140 c_ 2013 New York Academy of Sciences.
9. Бердышева О, Вахлова И, Зайкова И, Цвиренко С. Ожирение и метаболический синдром у детей. *Уральский медицинский журнал «Педиатрия»*. 2011. №7 (85). С.102-106.
10. Бердышева О, Вахлова И, Зайкова И, Парфенова Н. Особенности углеводного и липидного обмена у детей с ожирением пре- и пубертатного возраста. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2011. № 2. С. 44-48.
11. Величко В. Епідеміологія і причини розвитку надлишкової маси тіла і ожиріння у дітей та підлітків. *Інтегративна антропологія*. 2008. № 1 (11). С. 66-71.
12. Порядина Г. Проблема ожирения в детском возрасте. Обзор литературы. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. №7. -С.74-84.
13. Сундукова, Е. Физиологические и эндокринологические аспекты жировой ткани, количественные и топографические методы ее диагностики в клинической практике. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2009. № 3. С. 3-8.

Ninel Revenco, d.h.ș.m., profesor univ.,
director Departamentul Pediatrie, USMF "N. Testemițanu"
Chișinău, str. Burebista, 93, Tel: 022 527426, Tel mob: 079 54 26 75

Dolapciu Elena, doctorand,
Departamentul Pediatrie, USMF „N. Testemițanu”
Chișinău, str. Burebista, 93. , Tel mob: 069 81 83 81, mail: line.ru@mail.ru

STOMATOLOGIE

DIABETUL ZAHARAT ȘI AFECȚIUNILE PARODONTALE: SEMNE DE O RELAȚIE BIDIRECȚIONALĂ

Bocancea Ecaterina¹

1 - Catedra Chirurgie OMF Pediatrică, Pedodonție și Ortodonție
IP USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Diabetes mellitus and periodontal diseases: signs of a bidirectional relationship

There is a bidirectional relationship between periodontal diseases and diabetes [16]. Elucidating the mechanisms underlying the interaction of these pathologies is really needed in improving treatment strategies relevant to balance glycemic control and / or limit other complications of diabetes, and in identifying patients who might benefit most of all from periodontal therapy in this context [13].

Key words: diabetes mellitus, diabetic complications, advanced glycation, oxidative stress, inflammation.

Rezumat

Există o relație bidirecțională între afecțiunile parodontale și diabet [16]. Elucidarea mecanismelor care stau la baza interacțiunii acestor patologii este într-adevăr necesară în îmbunătățirea strategiilor de tratament relevante pentru echilibrarea controlului glicemic și / sau să limiteze alte complicații diabetului zaharat, cât și în identificarea pacienților care ar putea beneficia cel mai mult de la terapia parodontală în acest context [13].

Cuvinte cheie: diabet zaharat, complicațiile diabetice, glicozilare avansată, stresul oxidativ, inflamație.

Actualitatea temei

Actualmente în Republica Moldova sunt înregistrați peste 60 mii de bolnavi cu diabet zaharat (DZ) manifest. În același timp, numărul persoanelor cu diabet „latent” este de 2-3 ori mai mare. Combaterea diabetului zaharat reprezintă pentru RM o problemă actuală atât medicală, cât și social-economică, prin creșterea numărului de bolnavi cu patologia aceasta, modificarea structurii morbidității, afectarea copiilor și a tinerilor cu pierderea capacității de muncă, invalidizare și mortalitate prematură [11]. Maladia aceasta aduce la complicații grave: vasculare, infecțioase, oculare, renale, nervoase [9], fiind o afecțiune care influențează calitatea vieții și implică cheltuieli financiare immense. Afecțiunile parodontale au fost denumite «a șasea complicație a diabetului zaharat» (Löe H. și colab. 1993).

Scopul lucrării constă în studierea proceselor care stau la bază interacțiunii diabetului zaharat și afecțiunilor parodontale.

Materiale și metode

Analiza literaturii din ultimul deceniu de ani a fost efectuată utilizând revirurile extinse în articolele din reviste și monografii de specialitate, baza de date PubMed cu următoarea strategie de căutare: “periodontitis” sau “periodontal disease” și “diabetes mellitus”, apoi “treatment” sau “interaction”, sau “metabolic control” și “saliva” sau “gingival crevicular fluid”, sau “serum”). Căutarea s-a executat în limba engleză, română, rusă.

Rezultate și discuții

Biofilmul (placă dentară) reprezintă stratul subțire de microorganisme care aderă la suprafețele dinților [12]. Prezența

în placa bacteriană a anumitor microorganisme specifice, care pot elabora substanțe cu rol distructiv pentru țesuturile parodontale, este una dintre condițiile necesare dezvoltării afecțiunilor parodontale. Tehnicile contemporane de microbiomics și metagenomics oferă perspective noi în studierea influenței diabetului la microbioma orală. Un exemplu de aplicare a acestei metode este un raport a lui Casarin R. și colegii (2013) care au folosit clonarea și secvențiere genelor 16S rRNA și au descoperit deosebiri semnificative în biodiversitatea subgingivală la participanți cu DZ de tip 2 slab controlat și parodontită severă în comparația cu grupa de control similară fără patologia endocrină. Autorii au stabilit că procentul de colonii TM7, Aggregatibacter, Neisseria, Gemella, Eikenella, Selenomonas, Actinomyces, Capnocytophaga, Fusobacterium, Veillonella și Streptococcus genera crește, dar Porphyromonas, Filifactor, Eubacterium, Synergistetes, Tannerella și Treponema genera se reduce [3].

O serie de investigații anterioare a raportat ca diabetul zaharat contribuie la afectarea funcției neutrofilelor (Miller M. 1972, Hill H. 1974, Molenaar D. 1976, Manouchehr-Pour M. 1981). Rapoartele indică faptul ca chemotaxie, aderența, fagocitoza și activitatea bactericidă scăzută ar putea duce la o mai mare predispoziție pentru colonizare și proliferarea agenților patogeni parodontali în biofilmul dentar. Dovezi suplimentare sugerează că hiperglicemia cronică contribuie la defecte în funcție neutrofilelor care mediază deteriorarea țesuturilor parodontului prin stimularea producției exagerate de mediatori inflamatorii, eliberarea superoxidului, derulare

intensificată a leucocitelor, atașamentul față de endoteliul vascular în vase parodontale și migrație prin endoteliu afectat [5]. S-a confirmat că neutrofilele la pacienții diabetici și parodontită severă, de asemenea, au apoptoza defectă, ceea ce duce la păstrare mai îndelungată a celulelor acestea în parodonțiu, la distrugerea tisulară mai prelungită și mai avansată prin eliberarea continuă a metaloproteinazelor matriceale (MMP - matrix metalloproteinase) și specii reactive de oxigen (ROS - reactive oxygen species).

Pentru evaluarea suplimentară a efectelor DZ asupra modificărilor în răspunsul inflamator al gazdei un număr de studii a investigat dacă să schimbe cantitativ sau calitativ profilurile citokinelor și adipokinelor la pacienții diabetici cu boala parodontala. Marea majoritate a cercetărilor au studiat probe a fluidului gingival cervical (FCG), saliva sau țesuturile gingivale (Engebreston S. și colab. 2006, Lalla E și colab. 2006, Takeda M. și colab. 2006, Foia L. & Toma V. 2008, Lappin D. și colab. 2009, etc.). Rezultatele cele mai consistente au fost asocieri între nivelurile crescute de interleukina IL-1 β (Duarte P. și colab. 2007a, Kardeşler L. și colab. 2008, Andriankaja O. și colab. 2009), interleukina IL-6 (Kurtis B. și colab. 1999, Duarte P și colab. 2007a, Cole C. și colab. 2008, Andriankaja O. și colab. 2009, Ross J. și colab. 2010, Kardeşler L. și colab. 2011) și afecțiunile parodontale la pacienții cu DZ tip 2. Se admite rolul posibil al diabetului de tipul acesta în modularea nivelurilor orale de activator al receptorului de factor nuclear-kappa B ligand (RANKL - receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) și osteoprotegerină (OPG) în caz de parodontită cronică (Santos R. și colab. 2010, Vieira Ribeiro F. și colab. 2011). Rezultatele cercetărilor sus numite permite să se presupună că alterarea mediatorilor locali, nu sistemici, pot avea un rol mai important în dezvoltarea bolii parodontale la persoane cu diabet [22].

Datele literaturii referitor la valorile citokinelor la pacienții cu DZ tip 1 și afecțiunile parodontale sunt foarte limitate și cota de interleukina IL-1 β și prostaglandina E2 (PGE2) în FCG subiecților aceștia comparativ cu grupul de control clinic sănătos cu niveluri similare de parodontită este singura constatare consistentă (Salvi G. și colab. 1997a, 2010).

Un număr de studii la animale diabetice a subliniat importanța factorul de necroză tumorală (TNF- α - tumour necrosis factor) în stabilirea prelungită a răspunsului imun la placa bacteriană în caz de DZ tip 1 și tip 2 și, prin urmare, în afectarea țesuturilor parodontale în aceste condiții (Lalla E. și colab. 2000a,b, Graves D. și colab. 2004, Naguib G. și colab. 2004, Liu J. și colab. 2006a,b, Watanabe K. și colab. 2008, Pacios S. și colab. 2012). În modele de parodontita la animalele cu DZ este notat un număr de modificări a altor mediatorii: nivelurile crescute de citokine pro-inflamatorii, cum ar fi gamma-interferon (IFN γ) și IL-1 β , precum și chemokinelor, cum ar fi proteina macrofag inhibitorie-2 (MIP-2) și proteina monocit chemotactică-1 (MCP-1), și experimente de blocare cu anticorpi anti-TNF- α demonstrează că aceste schimbări pot fi secundare la efectele TNF- α (Naguib G. și colab. 2004, Pacios S. și colab. 2012) [22].

Perspectiva suplimentară în mecanismul dezvoltării parodontitei severe în caz de diabet provine din studiile in vitro, care au demonstrat relație cauză-efect între evenimentele specifice celulare și moleculare, care nu pot fi realizate cu ușurință în cercetări umane. Studiile efectuate pe culturi celulare indică faptul ca un subgrup substanțial de persoane cu DZ tip 1 au un

fenotip hiperresponsabil a monocitelor care le predispune la un răspuns pronunțat la infecția bacteriană Gram-negativă. Salvi G. și colegii (1997) au raportat reacția exagerată a monocitelor din sânge la provocare lipopolizaharidelor (LPS) bacteriene, ce se confirmă prin valorile ridicate de PGE2, IL-1 β și TNF- α în fluidul gingival cervical la persoanele cu diabet zaharat tip 1 și boli parodontale cum este menționat anterior, ce în rândul său induce resorbția osului alveolar și destrucțiile ale țesuturilor conjunctive a parodonțiului [14].

Alte studii au furnizat detalii suplimentare în factori potențiali genetici și metabolici care ar putea contribui la creșterea riscului și severitatea distrugerii țesuturilor parodontale în caz de diabet. Hiperglicemie persistentă provoacă glicozilare non-enzimatică și oxidarea proteinelor și lipidelor cu formarea ulterioară a produșilor finali de glicozilare avansată (AGE - advanced glycation end products), care se acumulează în plasmă și țesuturi [20]. Diabetul stimulează formarea de AGE în parodonțiu și expresia crescută a RAGE (receptor for AGE) [4]. Acești receptori au fost identificați pe suprafețele a mai multor tipuri de celule (fagocitele mononucleare, celule endoteliale, fibroblaste, celule mușchilor netezi, limfocite, podocite și neuroni), care prezintă un răspuns inflamator sporit și implicat în patogeneza complicațiilor DZ. O analiză extinsă efectuată de Lalla E. și Papapanou P. (2011), descriindu-se rolul AGE și RAGE în relația diabet-parodontită, menționează că expresia crescută a ultimilor receptori a fost observată în țesuturile gingivale la subiecți diabetici cu boli parodontale, și nivelurile de AGE în ser s-au dovedit a fi asociate cu gradul de extindere a parodontitei la adulți cu DZ de tip 2 [16]. Sunt publicate dovezi că acumularea AGE și interacțiunea acestora cu RAGE poate contribui la osteoclastogeneză prin creșterea expresiei RANKL și suprimarea OPG în diferite tipuri de celule (Ding J. și colab. 2006, Yoshida T. și colab. 2009) [8].

În plus, a fost raportat faptul că interacțiune AGE-RAGE contribuie la regenerarea afectată a răni. Influență RAGE și interacțiunea sa cu ligandul a AGE carboxymethyllysine(CML)-albuminei au fost demonstrate în vindecarea osoasă întârziată (în absența infecției), folosind culturi ale osteoblastelor și defecte deschise a craniului la șoareci (Santana R. și colab. 2003). Utilizând abordarea experimentală aceeași s-a dovedit că efectul apoptotic al CML-cologen asupra osteoblastelor este mediat prin RAGE. Creșterea activității P38 MAP kinazei, C-Jun N-terminal kinazei, caspazei 3 și caspazei 8, de asemenea, a fost implicată în procesul acesta (Alikhani M. și colab. 2007) [2].

Studii de inoculare a P. gingivalis, utilizând defectul calvarial sau modelele pierderii osoase alveolare ligaturi-induse la rozătoare, au sugerat că diabetul poate afecta formarea de os în urma resorbției prin apoptoza crescută a osteoblastelor inactive (He H. și colab. 2004, Liu R. și colab. 2006). Rata mărită de apoptoza fibroblaștilor poate fi explicată prin ridicarea nivelului caspazei-3 activate, și vindecare a fost îmbunătățită în mod semnificativ de către un inhibitor al proteazei această (Al-Mashat H. și colab. 2006) sau prin tratament anti-TNF- α (Liu R. și colab. 2006). Mai recent, inhibarea TNF- α la șobolanii diabetici cu parodontită ligaturi-indusă a fost demonstrată prin faptul de a restabili procesul de cuplare osoasă, reduce apoptoza și crește proliferarea osteoblastelor și deci capacitatea animalului de a forma os nou (Pacios S. și colab. 2012) [19].

În rezumat, dovezi din studiile clinice de mediatorii ai resorbției osoase (de exemplu, RANKL/OPG), precum și modele relevante de animale sugerează că modificarea homeostaziei

osului alveolar este o cale importantă în patogeneza afecțiunilor parodontale în diabetul zaharat [22].

Unii cercetători au discutat o altă perspectivă asupra dereglării metabolice în boala această endocrină. Interacțiunea monocite/macrofage este considerată mediatorul principal al fazei inflamatorii în vindecarea rănilor, având rolul principal în transducția semnalului plăgii și în inițierea regenerării de la momentul inflamației până la perioada de granulare [13]. Un ipotetic efect a hiperlipidemie are loc prin legarea acizilor grași cu monocitele, ce cauzează funcționarea dereglată a receptorilor legați de membrană celulelor aceste și a sistemului enzimatic. Fenomenul indicat duce la amplificarea și transducția afectată a semnalului răni.

O altă cale postulată ceea ce duce la afectarea funcției monocitelor în diabet și în semnalizarea plăgii este prin glicolizarea non-enzimatică a lipidelor și trigliceridelor în plus față de proteine. Se consideră, că aceste AGE afectează diferențierea și maturizarea normală a fenotipurilor specifice a monocitelor pe parcursul diferitelor etape ale procesului de cicatrizare. Rezultatul ambelor căi este răspunsul exacerbat inflamator mediat de gazdă și distrugerea țesutului. În funcția afectată a monocitelor diabet-asociată dereglarea în lipide, care duce la niveluri ridicate de lipoproteine cu densitate scăzută și de trigliceride, poate fi un factor major în incidența și severitatea bolii parodontale [6].

Afectarea mai multor căi metabolice la persoane cu diabet în multe cazuri este legată de hiperglicemie, deși contribuția potențială a hipoinsulinemiei ar trebui să fie luată în considerație. Una dintre schimbările care apare este manevră crescută prin calea poliol care provoacă activitatea ridicată aldoz reductazei și o producere mărită de zahăr sorbitol și fructozei. Ca urmare, se intensifică formarea pro-inflamatorii AGE, specii reactive de oxigen (ROS) și oxid nitric (NO). Faptul că aceasta cale este importantă în DZ a fost demonstrat prin inhibarea aldoz reductazei, ce reduce activarea protein kinazei C (PKC), translocarea nucleară a NF-κB (RANKL) și expresia a markerilor inflamației. Suprimarea aldoz reductazei diminuează producerea ROS (Tebbs S. și colab. 1992, Ihm C. și colab. 1997).

După cum s-a arătat anterior, stresul oxidativ este crescut în mod semnificativ în caz de diabet și este asociat cu atât intensificarea formării ROS și capacitate redusă antioxidantă (Garcia-Silva M. și colab. 2008). Unu dintre mecanisme prin care se realizează acest fenomen este supraîncărcarea lanțurilor de transport al electronilor din mitocondrii, ceea ce duce la eliberarea lor. Reacția electronilor aceștia cu oxigenul induce formarea superoxidelor. Producția ROS provoacă deteriorarea celulelor și, de asemenea, stimulează producerea citokinelor inflamatorii. Importanța stresului oxidativ în condiții de DZ a fost demonstrată prin diminuarea complicațiilor diabetice în caz de tratament a animalelor cu anti-oxidante (Stosic-Crujic S. și colab. 2004). În plus, diabet zaharat provoacă stres nitrozativ crescut în parodontiul (Cavagni J. și colab. 2013) [18].

Multe complicații în diabet au fost legate de activarea mărită de protein kinazei C, care aduce la formarea ROS și inflamație. Diabetul crește glicoliza, ce determină nivelurile ridicate de fosfat dihidroxiacetonei. Ultima potate fi convertită în diacilglicerola, care participă direct în activarea PKC [15].

Obezitatea este un factor important în patogeneza diabetului de tip 2. Țesutul adipos produce citokine inflamatorii și excesul lui susține starea inflamatorie sistemică. În caz de obezitatea se activează procesul de recrutare a macrofagelor în țesut

adipos și crește producția mediatorilor inflamatorii importanți cum ar fi TNF-α, IL-6 [17]. În plus, starea aceasta duce la dezvoltarea rezistenței la insulină și intoleranța la glucoză (Tataranni P. 2005). Adipocitele au, de asemenea, potențial inflamatoriu, producând adipokinele importante ca leptina și adiponectina. Leptina poate funcționa ca o citokină pro-inflamatorie și induce fagocitoza macrofagelor, afluxul leucocitelor polimorfonucleare și radicalilor de oxigen (Caldefie-Chezet F. 2003). Adiponectina are ambele activități pro-inflamatorii și anti-inflamatorii, și nivelul scăzut ale acestei adipokine în obezitate indică o lipsă de suprimare a producției de TNF-α cât și IL-6 [10].

Mai multe studii sugerează o relație bilaterală între diabet și parodontita: afecțiunile parodontale avansate pot afecta în mod negativ controlul metabolic al DZ și pot provoca ridicarea nivelului hemoglobinei glicozilate la persoane fără patologia aceasta endocrină (Grossi S. & Genco R. 1998, Mealey B. & Oates T. 2006, Demmer și colab. 2010, Lalla E. & Papapanou P. 2011, Preshaw P. și colab. 2012). În plus, prezența bolilor parodontale pare a fi un factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor sistemice de diabet (Saremi A. și colab. 2005, Shultis W. și colab. 2007). Așa, există dovezi că tratamentul parodontitei este asociat cu un control glicemic îmbunătățit și reducere a HbA1c cu aproximativ 0,4% (Simpson T. și colab. 2010) [22]. S-a dovedit că microflora subgingivală poate intra în circulația sistemică prin intermediul epiteliului bine vascularizat ulceros a parodontiului și poate avea chiar un efect direct în promovarea inflamației sistemice și rezistenței la insulină [23]. Rezoluția procesului inflamator în țesuturile parodontale ca rezultat al terapiei efectuate provoacă reducerea mediatorilor inflamatorii la nivel local, și, prin urmare, valorilor ale acestor markerii în circulație. Mediatori cheie în acest proces ar putea fi IL-6 și TNF-α, care sunt inductori ai proteinelor de fază acută, cum ar fi PCR, și ambele s-au dovedit a afecta semnalizarea intracelulară la insulină (Hotamisligil G. 2000, Rotter J. și colab. 2003). Scăderea nivelului acestor mediatori, ca urmare a tratamentului parodontal ar putea, teoretic, servi ca un factor pronostic în stabilirea controlului diabetului ameliorat.

Stresul oxidativ este strâns legat cu inflamația cronică (Chapple I. și colab. 1996, Graves D. & Kayal R. 2008). Markerii biochimici de stres oxidativ sistemic sunt crescuți în diabet zaharat, atât și parodontita (Bullon P. și colab. 2009), și sunt corelați pozitiv cu proteina C-reactivă la pacienții cu boala parodontală comparativ cu grupe de control sănătoase (D'Aiuto F. și colab. 2010) [22]. S-a propus ca neutrofilele hiperactive, eventual activate în parodontiu, pot servi o sursă importantă de specii reactive de oxigen care duc o activare a căilor pro-inflamatorii și promovează rezistența la insulină la pacienții cu parodontită și diabet (Allen D. și colab. 2011). E posibil că stresului oxidativ mărit induce, de asemenea, peroxidarea lipidelor crescută care, la rândul său, poate avea un efect pro-inflamator. Studiul a lui Bastos A. și colab. (2012) a demonstrat un nivel mai ridicat al markerilor de peroxidare a lipidelor în GCF la pacienții diabetici, care corelează cu parametrii clinici de parodontită și valorile mediatorilor inflamatorii.

Concluzii

În urmă analizei literaturii am putea concluda că diabetul zaharat are următoarele efecte asupra țesuturile parodontale:

- modifică componența microflorei subgingivale cu predominarea coloniilor TM₇, Aggregatibacter, Neisseria, Gemella, Eikenella, Selenomonas, Actinomyces, Capno-

cytophaga, Fusobacterium, Veillonella și Streptococcus genera;

- aduce la formarea produșilor finali de glicozilare avansată (AGEs) și expresia receptorilor lor (RAGE), interacțiunea lor, la rândul său, duce la disfuncția celulelor imune, alterează fenotipul și funcția altor celule cheie din parodontiu, și contribuie la dezechilibrul citokinelor cu generarea sporită a unor cu activitatea pro-inflamatorie (IL-1 β , IL-6, TNF- α);
- provoacă creșterea intensivă a speciilor reactive de oxigen (ROS) și stresul oxidativ;
- modulează raportul factorilor resorbției osoase RANKL / OPG, ce determină inflamație exagerată și distrugere.

Toate mecanismele cele de mai sus, completate cu schimbările adipokinelor în circulație ca urmare a asocierii diabetului zaharat cu obezitate și dislipidemie, conduce acest cerc vicios de disfuncție celulară și inflamație. Rezultatul final este o pierdere de echilibru, unde are loc distrugerea avansată a țesutului parodontal avansată și afectarea regenerării, ceea ce duce la afecțiunile lui progresive și severe.

Fiind că bolile parodontale sunt asociate cu nivelurile crescute ale celulelor și mediatorilor inflamatorii în circulația sistemică, ce promovează rezistența la insulina, tratamentul parodontal la persoanele cu diabet zaharat are potentialul de a îmbunătăți controlul glicemic și indicatorii de sănătate în general.

Bibliografie

1. ALBA-LOUREIRO T. et al. *Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus*. *Braz J Med Biol Res.*, 2007; vol. 40, no. 8, p. 44-1037.
2. ALIKHANI M., ALIKHANI Z., BOYD C., MACLELLAN C., RAPTIS M., LIU R., et al. *Advanced glycation end products stimulate osteoblast apoptosis via the MAP kinase and cytosolic apoptotic pathways*. *Bone*, 2007; vol. 40, no. 2, p. 53-345
3. CASARIN R., BARBAGALLO A., MEULMANT., SANTOS V., SALLUM E., NOCITI F., et al. *Subgingival biodiversity in subjects with uncontrolled type-2 diabetes and chronic periodontitis*. *J Periodontol.*, 2013; vol. 84, no. 4, p. S113-S134.
4. CHANG P., CHEIN L., CHONG L., KUO Y., HSIAO J. *Glycated matrix up-regulated inflammatory signaling similarly to Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide*. *J Periodontol Res.*, 2013; vol. 48, no. 2, p. 93-184.
5. COLLISON K. et al. *RAGE-mediated neutrophil dysfunction is evoked by advanced glycation end products (AGEs)*. *J Leukoc Biol.*, 2002; vol. 71, no. 3, p. 44-433.
6. CUTLER C., IACOPINO A. *Periodontal disease: links with serum lipid/triglycerid levels? Review and new data*. *J Int Acad Periodontol.*, 2003; vol. 5, no. 2, p. 47-51.
7. DARVEAU R. *Periodontitis: a polymicrobial disruption of hostomeostasis*. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2010; vol. 8, p. 481-490
8. DING K., WANG Z., HAMRICK M., DENG Z., ZHOU L., KANG B., et al. *Disordered osteoclast formation in RAGE-deficient mouse establishes an essential role for RAGE in diabetes related bone loss*. *Biochem Biophys Res Comm.*, 2006; vol. 340, no. 4, p. 7-1091.
9. FOIA L., TOMA V. *Patologia parodontală în diabetul juvenil* ISBN 978-973-7682-62-8, Ed. Gr. T. Popa, 2008.
10. FANTUZZI G. *Adiponectin and inflammation: consensus and controversy*. *J Allergy Clin Immunol.*, 2008; vol. 121, no. 2, p. 30-326.
11. *Hotărâre Guvernului RM Nr. 549 din 21.07.2011 cu privire la aprobarea Programului național de profilaxie și combatere a diabetului zaharat pentru 2011-2015*. *Monitorul Oficial*, 2011, no. 122-127, art nr. 621.
12. IACOPINO A. *Periodontitis and diabetes interrelationship: role of inflammation*. *Ann Periodontol.*, 2001; vol. 6, no. 1, p. 35-127.
13. LAMSTER Ira B. *Diabetes Mellitus and Oral Health: an interprofessional approach*. John Wiley and Sons, 2014, p. 127-141.
14. NARUSE K. *Diabetes and periodontal disease: What should we learn next?* *J Diabetes Investig.*, 2014; vol. 5, no. 3, p. 249-250.
15. KING G. *The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications*. *J Periodontol.*, 2008; vol. 79, no. 8, p. 34-1527.
16. LALLA E., PAPAPANOU P. *Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases*. *Nat Rev Endocrinol.*, 2011; vol. 7, no. 12, p. 48-738.
17. LUMENG C., DEYOUNG S., BODZIN J., SALTIEL A. *Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity*. *Diabetes*, 2007; vol. 56, no. 1, p. 16-23.
18. NISHIKAWA T., NARUSE K., KOBAYASHI Y., MIYAJIMA S., MIZUTANI M., KIKUCHI T., et al. *Involvement of nitrosative stress in experimental periodontitis in diabetic rats*. *J Clin Periodontol.*, 2012; vol. 39, no. 4, p. 9-342
19. PACIOS S., KANG J., GALICIA J., GLUCK K., PATEL H., OVAYDI-MANDEL A., et al. *Diabetes aggravates periodontitis by limiting repair through enhanced inflammation*. *FASEB J.*, 2012; vol. 26, no. 4, p. 30-1423.
20. RAMASAMY R., VANNUCCI S., YAN S.S., HEROLD K., Yan S.F., SCHMIDT A. *Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration and inflammation*. *Glycobiology*, 2005; vol. 15, no. 7, p. 16R-28R.
21. SIMPSON T., NEEDLEMAN I., WILD S., MOLES D., MILLS E. *Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes*. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2010, ed. 5.
22. TAYLOR J., PRESHAW P., LALLA E. *A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes*. *J Clin Periodontol.*, 2013; vol. 40, no. 14, p. S113-S130.
23. VAN DYKE T., van WINKELHOFF A. *Infection and inflammatory mechanisms*. *J Clin Periodontol.*, 2013; vol. 40, no. 14, p. A S1-S7.

Bocancea Ecaterina, asistentent universitar
Catedra Chirurgie OMF Pediatrică, Pedodontie și Ortodontie
USMF „Nicolae Testemițanu”
Chișinău, str. V. Alexandri, 2
Tel.: 068614444, 079597170
E-mail: ecobocancea@gmail.com

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

1. Revista medicală științifico-practică „Arta Medica” publică editoriale, lucrări originale, referate generale, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori), informații medicale.

2. Materialele ce se trimit spre publicare revistei „Arta Medica” vor include: varianta dactilografiată la două rânduri, mărimea caracterelor – de 14 puncte, pe o singură față a colii de hârtie, în două exemplare (una din ele cu viza șefului clinicii sau organizației de unde provine lucrarea); versiunea electronică în format Microsoft Word.

3. Manuscrisele, împreună cu o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi predate sau vor fi adresate secretariatului revistei pe adresa MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29, Spitalul Clinic Republican, et. 12, tel.: (0 22)72-91-18; 0-6978 7700.

4. Nu se vor trimite spre publicare articole ce au apărut ca atare și în alte publicații medicale.

5. Articolele vor cuprinde în ordine următoarele elemente:

a. titlu concis, reflectând conținutul lucrării;

b. autorii vor fi trecuți cu nume și prenume complete, titluri profesionale și științifice, instituția unde lucrează;

c. schema lucrării va cuprinde: introducere, material și metodă, rezultate, discuții și concluzii, bibliografia;

d. rezumatele vor fi atât în limba română cât și în limba engleză cu titlul tradus (obligatoriu);

e. referințele bibliografice vor cuprinde obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor.

Ex.:

1. DEVANEY E J. – Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72(3):854-8

6. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 12 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat de pe o lucrare străină. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelelor și figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

7. Fotografiiile, desenele vor fi de o calitate bună și foarte bună, fiind prezentate la redacție în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

8. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate mai sus vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

9. Pentru informații suplimentare contactați secretarul de redacție la telefoanele (+373 22) 72-91-18, (+373) 6978 7700 sau prin e-mail la adresa eduard.bernaz@artamedica.md