

4. Microadenoamele nu au manifestări clinice vădite, pe cînd macroadenoamele sunt însoțite de o simptomatîcă expresivă atît clinică cît și paraclinică.

5. Diagnosticul paraclinic al tumorilor hipofizare se bazează pe RMN a regiunii hipotalamo-hipofizare cu contrastare și analiza hormonală.

### **Bibliografie**

1. ANESTIADI Z.G., Zota L., Alexeev L., Caradja Gh., Rusnac V., Vudu L., Darciuc L., Alexa Z. Endocrinologie clinică. Curs de Prelegeri . Chișinău, Editura – Poligrafie Medicină 2004, p.47-70
2. ARAFAH B.M. , Nasrallah M.P. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. Endocrine-Related Cancer (2001) **8** 287–305
3. CAWICH I. ,Crandon H.et al.:Clinical Presentations of Pituitary Adenomas at a University Hospital in Jamaica . The internet journal of family practice 2009.Vol.7, Nr.2.
4. COCOLESCU M. note de curs. Endocrinologie clinica. Editia II-A 1995
5. College des Enseignants d`endocrinologie, Diabete et Maladies Metaboliques. 2002 Item 220 : Adenome Hypophysaire.http:// www. Endocrino.net
6. DALY AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarella A, et al. 2006b Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 91, 3316–3323.
7. DUMITRACHE C. et al., Elemente de diagnostic și tratament în endocrinologie. Editura Național, 1998.European Journal of Endocrinology 2007, Vol 156, issue 2, 203-216 .
8. HEMMINKI K., Forsti A., et al. Incidence and familial risks in pituitary adenoma and associated tumors. Endocrine-Related Cancer (2007) 14 103–109.
9. VON WERDER K. , Clayton R. Evaluation of patients with pituitary-hypothalamic space occupying lesions, Chapter 11b.Pituitary-Hypothalamic Tumor Syndromes: Adults, updated august 10, 2006.

## **MODIFICĂRILE SPECTRULUI LIPIDIC LA PACIENȚII CU DISFUNCȚII TIROIDIENE**

**Valentina Condru**

(Conducător științific – Zinaida Alexa , dr., asistent universitar)

Catedra Endocrinologie USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### ***The change of lipid spectrum in patients with thyroid dysfunctions***

The study included 230 patients cards (117 patients with thyrotoxicosis and 113 with hypothyroidism), patients in whom lipid metabolism indices were determined. Lipid spectrum shows significant changes in patients with thyroid dysfunctions. The cholesterol, triglycerides and LDL-chol values are decreased in thyrotoxicosis. In hypothyroidism there is an evident increase of cholesterol, triglycerides, and LDL- chol values. HDL-cholesterol remains unchanged.

### **Rezumat**

Studiul efectuat a inclus 230 fișe de observație, (117 pacienți cu tireotoxicoză și 113 cu hipotiroidie), la care au fost determinați indicii metabolismului lipidic. Spectrul lipidic prezintă modificări semnificative în cadrul disfuncțiilor tiroidiene. În tireotoxicoză se evidențiază o tendință de diminuare a colesterolului, trigliceridelor și LDL- colesterolului. În hipotiroidie se determină o tendință de creștere a colesterolului, trigliceridelor și LDL- colesterolului. HDL- colesterol a rămas nemodificat.

## **Actualitatea**

Relația dintre hormonii tiroidieni (HT) și lipide împărtășesc o lungă istorie, deoarece legătura dintre afecțiunile tiroidiene și dislipidemia este cunoscută de mai multe decenii [5]. Asocierea între afecțiunile tiroidiene și prezența dislipidemiei a fost bine stabilită, iar nivelul colesterolului se modifică în disfuncțiile tiroidiene atât de constant, încât se utiliza drept un criteriu de apreciere a funcției tiroidiene pînă la implimentarea metodelor de apreciere serică a HT [6].

HT amplifică practic toate procesele implicate în metabolismul lipidelor: sinteza, mobilizarea și degradarea lor, însă degradarea predomină asupra sintezei [3]. Cele mai multe dintre efectele hipolipemiante ale HT sînt datorate acțiunii lor în ficat, prin intermediul receptorilor tiroidieni. Interacțiunea T3 cu aceștia are ca rezultat încorporarea de cofactori, care vor regla activitatea de transcripție a genelor codante de enzime cheie și de alți factori implicați în metabolismul lipidic [2]. Izoenzima  $\beta$  a receptorului tiroidian este forma majoră exprimată în ficat și mediază majoritatea acțiunilor hipolipemiante a HT, fapt demonstrat la animale folosind agonști selectivi pentru izoenzima  $\beta$  a receptorului tiroidian [11] sau modele transgenice cu mutații ale acesteia [7].

HT stimulează activitatea hidroximetil-coenzima A-reductazei, enzima cheie în biosinteza de novo a colesterolului, prin creșterea sintezei acesteia, mediată atât prin creșterea transcripției, cît și prin stabilizarea ARN mesager al enzimei, astfel inducînd sinteza colesterolului [6]. În rezultat, în hipertiroidism are loc majorarea sintezei colesterolului, iar în hipotiroidism diminuarea sintezei acestuia [5]. Cu toate acestea în hipertiroidie, datorită intensificării mult mai pronunțate a metabolismului LDL, nivelul colesterolului și a LDL-col scade [11]. HT stimulează sinteza receptorilor-LDL specifici, totodata modulînd expresia genei acestora, care conține un element receptiv pentru HT, în final crescînd clearance-ul LDL [4]. Paralel, în hipertiroidie se observă și mărirea excreției colesterolului cu bila, concomitent cu nemodificarea sau creșterea circuitului enterohepatic al acizilor biliari. Toate acestea duc la scăderea atât a LDL cît și a colesterolului total [6].

Hipotiroidia se consideră cauza majoră a dislipidemiei secundare. Experiențele efectuate atât pe animale cît și pe oameni au demonstrat că hipotiroidismul este însoțit de valori crescute ale colesterolului și în special a LDL [1, 8]. Nivelul crescut al colesterolului este rezultatul diminuării excreției acestuia cu bila, dar și încetării metabolismului LDL [5]. Staels în 1990 printr-un studiu experimental a demonstrat că expresia genei receptorului LDL s-a micșorat cu 50% la șobolanii cu hipotiroidie, indusă cu propilthiouracil, rezultînd o prelungire a timpului de injumătățire a LDL [12]. Ulterior numeroase studii au remarcat diminuarea turnover-lui LDL, cu creșterea valorilor acestora, prin reducerea numărului de receptori LDL de la nivelul hepatocitelor [8, 11].

Nivelul plasmatic al HDL rămîne în limitele normei sau scade în hipertiroidie manifestă; rămîne în limitele normei, crește sau chiar scade moderat în hipotiroidie severă [14]. Fenomen explicat prin influența HT asupra activității enzimelor CETP și HL a caror activitate respectiv, diminuează în hipotiroidie severă și crește în hipertiroidie [14]. CETP transportă colesterolul esterificat de la HDL2 la VLDL, IDL și remnanților în schimbul trigliceridelor. Nu s-a găsit o corelație între schimbările activității CETP și variațiile HDL, deoarece acestea din urmă sînt parțial influențate și de activitatea HL și a lipoprotein lipazei [9]. HL este principala enzimă responsabilă de conversia IDL în LDL și HDL-2 în HDL-3 [5]. Ca rezultat are loc distribuția HDL, cu toate acestea modificările valorilor HDL sînt mai mici comparativ cu cele ale LDL.

## **Scopul**

Evaluarea impactului disfuncțiilor tiroidiene asupra metabolismului lipidic cu aprecierea corelațiilor între nivelul hormonilor tiroidieni și indicii spectrului lipidic.

## Materiale și metode

Studiul a fost realizat pe un lot reprezentativ de bolnavi cu disfuncții tiroidiene internați în SCR secția Endocrinologie, în perioada anilor 2009-2011.

Pentru toți bolnavii din studiu au fost aplicate următoarele criterii de includere (disfuncțiile tiroidiene decompensate și/sau primar depistate; patologia tiroidiană cu hiperfuncție, care a corespuns următoarelor cerințe - T3 > 2,8 nmol/l și T4 > 160 nmol/l, TSH suprimat și patologia tiroidiană cu hipofuncție primară cu valori ale TSH > 4,05 mlu/l). Drept criterii de excludere au servit disfuncțiile tiroidiene compensate, prezența hipotiroidiei secundare, sarcinii și patologiilor cronice asociate în stadiul de decompensare.

Astfel, au fost selectate 230 fișe de observație a pacienților cu disfuncții tiroidiene, inclusiv și 68 pacienți examinați; dintre care 39 (16,95%) au fost bărbați și 191 (83,04%) femei. Vârsta medie a pacienților studiați a constituit  $47,16 \pm 12,43$  ani. Toți pacienții au fost repartizați în două grupe, în dependență de caracterul disfuncției tiroidiene.

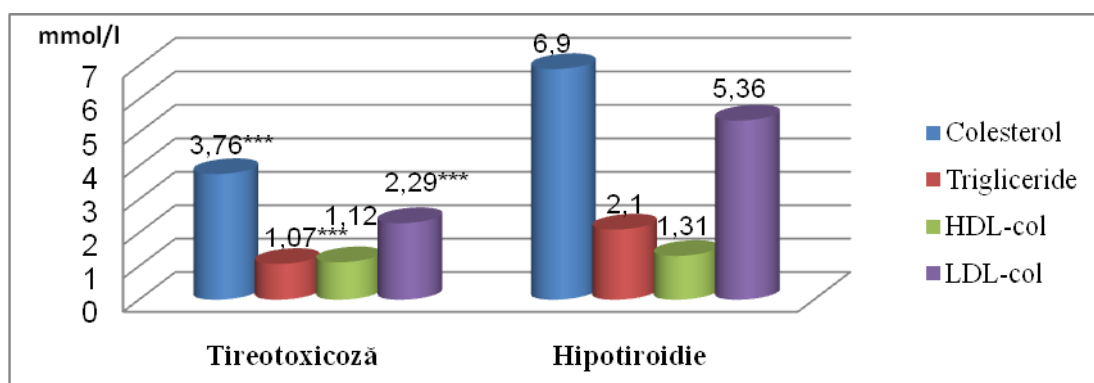
Primul grup a fost reprezentat de 117 pacienți cu tireotoxicoză, dintre care 21 (17,94%) bărbați și 96 (82,05%) femei. Vârsta pacienților cu tireotoxicoză a fost cuprinsă între 16 și 72 ani, ceea ce a determinat o valoare de  $43,25 \pm 13,59$  ani a vârstei medii. Grupul doi, format din 113 pacienți cu hipotiroidie, dintre care 18 (15,92%) bărbați și 95 (84,07%) femei, au avut vârsta cuprinsă între 27 și 81 ani. Vârsta medie în acest grup a fost de  $51,2 \pm 9,6$  ani.

Diagnosticul endocrin a fost confirmat în baza tabloului clinic caracteristic și determinării hormonilor serici- T3, T4, TSH și anti-TPO. Evaluarea spectrului lipidic s-a efectuat prin determinarea colesterolului total (col), trigliceridelor (TG), HDL și LDL-colesterol.

## Rezultate proprii

La pacienții cu tireotoxicoză au fost obținute următoarele valori medii ale indicilor spectrului lipidic: colesterolul a fost de  $3,76 \pm 1,10$  mmol/l, TG -  $1,07 \pm 0,65$  mmol/l, HDL-colesterolul -  $1,12 \pm 0,32$  mmol/l, iar valoarea medie a LDL-colesterolului a constituit  $2,29 \pm 0,83$  mmol/l. Din indicii spectrului lipidic doar nivelul colesterolului a fost micșorat față de valoarea fiziologică minim-normală (3,9- 5,2 mmol/l); restul parametrilor studiați fiind în limite normei.

Pentru pacienții cu hipotiroidie s-au determinat următoarele valori medii: ale colesterolului de  $6,90 \pm 2,05$  mmol/l, TG de  $2,1 \pm 1,38$  mmol/l, LDL-colesterolului de  $5,36 \pm 1,65$  mmol/l. Acești indici fiind crescuți față de valorile fiziologice de referință. Valoarea medie a HDL-colesterolului a fost de  $1,31 \pm 0,41$  mmol/l, ceea ce constituie o variantă a normei (Figura 1).



Notă: \*\*\*p < 0,001

Figura 1. Caracteristica comparativă a indicilor metabolismului lipidic la pacienții cu tireotoxicoză și hipotiroidie.

Analiza comparativă a indicilor spectrului lipidic la pacienții din grupele de studiu au determinat diferențe statistic semnificative ( $p < 0,001$ ) în valorile colesterolului, trigliceridelor și LDL-colesterolului, acestea fiind mai crescute la persoanele cu hipotiroidie versus cele cu tireotoxicoză. Valorile HDL-colesterolului în grupul cu tireotoxicoză ( $1,12 \pm 0,32$  mmol/l) nu

prezintă diferențe semnificative ( $p > 0,05$ ) comparativ cu nivelul HDL- colesterol al pacienților cu hipotiroidie ( $1,31 \pm 0,41 \text{ mmol/l}$ ).

La studierea corelațiilor între nivelul hormonilor tiroidieni și hormonului tireotrop versus indicii spectrului lipidic, nu s-au determinat rezultate veridice statistic, cu excepția colesterolului (tabelul 1).

Astfel, la ambele grupe de pacienți se remarcă o corelație indirectă cu semnificație statistică ale T3 și T4 cu valorile colesterolului. Ceea ce presupune că la pacienții cu hiperfuncție tiroidiană odată cu creșterea nivelului de hormoni tiroidieni- T3 și T4, indicii colesterolului se micșorează. La cei cu hipofuncție, diminuarea valorilor hormonale va determina majorarea nivelului de colesterol (Figura 2A).

Tabelul 1

Corelații între HT și colesterol

Parametrii		Coeficienți de corelare ( $r_{xy}$ )	
		Tireotxicoză	Hipotiroidie
T <sub>3</sub>	<=>colesterol	<b>-0,22*</b>	<b>-0,25*</b>
T <sub>4</sub>	<=> colesterol	<b>-0,29*</b>	<b>-0,32*</b>
TSH	<=> colestrol	0,07	<b>0,41***</b>

Notă : \*  $p < 0,05$ , \*\*\*  $p < 0,001$

Valorile TSH-ului au manifestat corelații directe statistic semnificative cu nivelul colesterolului ( $r_{xy} = 0,41$ ,  $p < 0,001$ ) la pacienții cu hipotiroidie (Figura 2B) și rezultate ne semnificative la cei cu tireotxicoză.

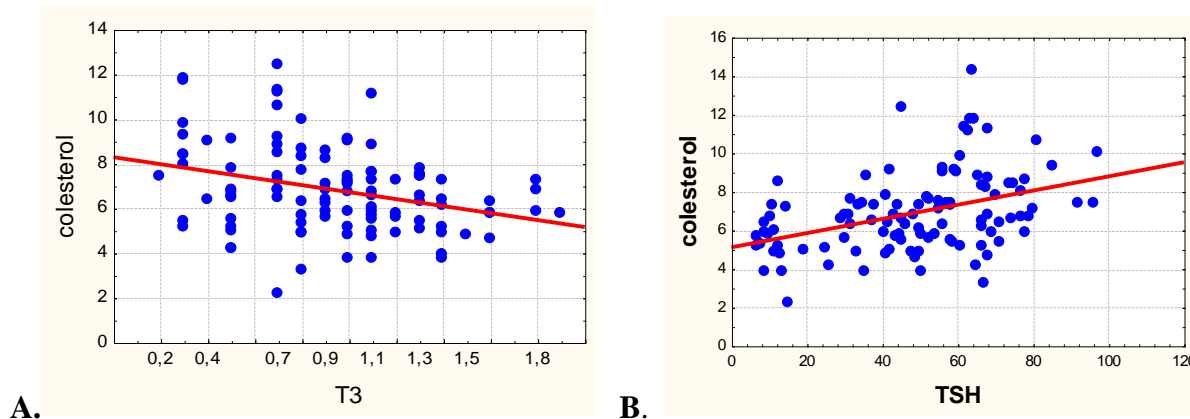


Figura 2. Corelațiile dintre hormonii (A) T3 , (B) TSH cu valoarea colesterolului la pacienții cu hipotiroidie

## Discuții

În studiul efectuat a fost demonstrată influența disfuncțiilor tiroidiene asupra metabolismului lipidic. Astfel, la pacienții cu tireotxicoză au fost obținute valori micșorate ale colesterolului, cât și o tendință de diminuare a LDL- colesterolului, rezultate similare au fost raportate de mai mulți autori [5, 11].

HT stimulează activitatea hidroximetil-coenzimă A-reductazei, enzima cheie în biosinteza de novo a colesterolului, respectiv, în hipertiroidism are loc creșterea sintezei de colesterol [5]. Cu toate acestea, datorită intensificării mult mai pronunțate a metabolismului LDL, prin stimularea sintezei receptorilor-LDL specifici, nivelul colesterolului scade. Paralel în hipertiroidie se observă și creșterea excreției colesterolului cu bila [6]. Toate acestea duc la scăderea atât a LDL cât și a colesterolului total la pacienții cu hiperfuncție tiroidiană [6, 11]. Corelația între patologia tiroidiană și lipidele serice este reflectată în mai multe lucrări. B. Asvold et al. (2007) constată existența unei corelații pozitive consecutive între nivelul TSH și

nivelurile colesterolului total, al LDL și trigliceridelor, precum și lipsa unei asociații clare cu HDL în cazul pacienților cu diferite stări funcționale tiroidiene. J. Walsh et al. (2005) menționează, la fel, prezența corelației semnificative pozitive între nivelul TSH și nivelurile colesterolului total, al LDL și trigliceridelor, precum și prezența unei corelații negative între nivelul T4 și indicii colesterolului total, al LDL și trigliceridelor la acești pacienți [15]. În studiul nostru la ambele grupe de pacienți se remarcă o corelație indirectă, cu semnificație statistică ale T3 și T4 cu valorile colesterolului. Valorile TSH-ului a manifestat corelații directe statistic semnificative cu nivelul colesterolului ( $r_{xy}=0,41$ ,  $p<0,001$ ) la pacienții cu hipotiroidie.

Pentru pacienții cu hipofuncție tiroidiană s-au determinat valori crescute ale colesterolului și LDL-col, cât și o tendință de creștere a trigliceridelor. Experiențele efectuate atât pe animale cât și pe oameni, au demonstrat că hipotiroidismul este însoțit de valori crescute ale colesterolului și în special a LDL, ca rezultat al diminuării excreției acestuia cu bila, dar și încetării metabolismului LDL [5, 8]; Staels în 1990 printr-un studiu experimental a demonstrat că expresia genei receptorului LDL s-a micșorat cu 50% la șobolanii cu hipotiroidie, indusă cu propylthiouracil, rezultând o prelungire a timpului de înjumătățire a LDL [10]. Ulterior numeroase studii au remarcat diminuarea turnoveru-lui LDL, cu creșterea valorilor acestora, prin reducerea numărului de receptori LDL de la nivelul hepatocitelor [8, 11].

Valoarea medie a HDL-col la ambele grupe de pacienți nu prezintă diferențe statistic semnificative ( $p>0,05$ ). Aceasta observație a fost menționată și de alți autori [14]. Nivelul plasmatic al HDL rămâne în limitele normei sau scade în hipertiroidie manifestă; rămâne în limitele normei, crește sau chiar scade moderat în hipotiroidie severă [13].

### **Concluzii**

1. Excesul hormonilor tiroidieni provoacă diminuarea colesterolului, LDL- colesterolului și trigliceridelor.
2. Hipofuncția tiroidiană induce o hipercolesterolemie, majorarea LDL- colesterolului și trigliceridelor.
3. HDL-colesterolul rămâne în limitele normei la ambele grupe de pacienți.

### **Bibliografie**

1. Anestiadi Z., Darciuc L. Hipotiroidia primară, influența ei asupra metabolismului lipidic și eficiența hipolipemantă a levotiroxinei la pacienții cu această afecțiune patologică. USMF „N. Testemițanu”, Anale Științifice. Chișinău 2000, Ediția I, Vol.3, p.210-214.
2. Araki O., Ying H., Zhu X. G., Willingham M. C. and Cheng S. Y. Distinct Dysregulation of Lipid Metabolism by Unliganded Thyroid Hormone Receptor Isoforms. Mol Endocrinol, March 2009, 23(3):308–315.
3. Bădărău I.A, Artino M, Ferechide D. Fiziologie: Sistemul digestiv. Sistemul endocrin. Metabolismul energetic. 2009, București: Editura Universitară „Carol Davila” p.215-226.
4. Cachefo A. Boucher Ph., Vindon C., Dusserre E., Diraison F and Beylot M. Hepatic Lipogenesis and Cholesterol Synthesis in Hyperthyroid Patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001, 86(11):5353–5357.
5. Duntas L.H. Thyroid disease and lipids. Thyroid. 2002 Apr; 12 (4): 287-293.
6. Harea D., Anestiadi Z., Anestiadi V., Vudu L., Alexa Z., Vîrtosu A. Modificările lipidelor serice la pacienții cu gușă difuză toxică. Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”, Ediția a X-a, 2009, Vol 3, p164- 168.
7. Hashimoto Koshi, Cohen Ronald N., Yamada Masanobu, Markan Kathleen R. et al. Cross-talk between Thyroid Hormone Receptor and Liver X Receptor Regulatory Pathways Is Revealed in a Thyroid Hormone Resistance Mouse Model. The journal of biological chemistry. January 6, 2006, vol. 281, No. 1, pp. 295-302.
8. Ichiki Toshihiro. Thyroid hormone and atherosclerosis. Vascular Pharmacology 2010, 52: 151–156.

9. Le Goff Wilfried, Guerin Maryse, Chapman M. John. Pharmacological modulation of cholesteryl ester transfer protein, a new therapeutic target in atherogenic dyslipidemia. *Pharmacology & Therapeutics* 2004, 101, 17– 38.
10. Mitrou Panayota, Raptis Sotirios A. and Dimitriadis George. Insulin Action in Hyperthyroidism: A Focus on Muscle and Adipose Tissue. *Endocrine Reviews*, October 2010, 31(5):663–679.
11. Pramfalk Camilla, Pedrelli Matteo, Parini Paolo. Role of thyroid receptor  $\beta$  in lipid metabolism. *Biochimica et Biophysica Acta* 1812 (2011) 929–937.
12. Staels Bart, Van Tol Arie, Chan Lawrence, Will Hans, Verhoeven Guido and Auwerx Johan. Alterations in Thyroid Status Modulate Apolipoprotein, Hepatic Triglyceride Lipase, and Low Density Lipoprotein Receptor in Rats. *Endocrinology* 1990, Vol. 127, No. 3, 1144- 1152.
13. Tan K. C. B., Shiu S. W. M., and Kung A. W. C. Effect of Thyroid Dysfunction on High-Density Lipoprotein Subfraction Metabolism: Roles of Hepatic Lipase and Cholesteryl Ester Transfer Protein. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998, Vol. 83, No. 8, 2921- 2924.
14. Tan K. C. B., Shiu S. W. M., and Kung A. W. C. Plasma Cholesteryl Ester Transfer Protein Activity in Hyper- and Hypothyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2003, Vol. 83, No. 1, 140- 143.
15. Walsh J. P., Bremer A.P., Bulsara M.K. et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clinical Endocrinology*. 2005, vol.63(6), p. 670-675.

## **PARTICULARITĂȚI DE AFECTARE A PIELII ÎN DIABETUL ZAHARAT**

**Tatiana Anghel, Alexei Muravca**

(Conducător științific – Lorina Vudu, dr., conferențiar universitar)

Catedra Endocrinologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

### **Summary**

#### *Peculiarities of skin damage in diabetes mellitus*

Hormones are known to be essential in regulating physiologic processes in each system of the body, including the skin. Endocrine diseases, through excess or deficiency of hormones, result in changes in the cutaneous function and morphology. DZ has a lot of skin implications. All skin manifestations are the result of vascular, neurological, infectious, metabolic or aftercare disorders.

### **Rezumat**

Hormonii sunt cunoscuți ca fiind factori esențiali în reglarea proceselor fiziologice în fiecare sistem al corpului, inclusiv a celui cutanat. Patologiile endocrine, prin excesul sau deficitul hormonal, implică modificări cutanate atât funcționale, cât și morfologice. DZ are largi implicații dermatologice. Toate manifestările cutanate sunt rezultat a tulburărilor vasculare, neurologice, infecțioase, metabolice sau posttratament.

### **Actualitatea**

Piele este organul la nivelul căruia este relevată întreaga activitate metabolică, circulatorie, vegetativă a organismului. Hormonii participă în reglarea proceselor fiziologice ale fiecărui sistem de organe, inclusiv cel cutanat. Prin efectul lor multiplu, își lasă o evidentă amprentă asupra țesutului cutanat, astfel încât patologia endocrină înregistrează o bogată semiologie tegumentară. Majoritatea atingerilor tegumentare în endocrinopatii nu reprezintă stări acute, deseori apar tardiv concomitent cu alte complicații ale bolii, care la inițierea tratamentului patogenetic al bolii, regresează în majoritatea cazurilor. În același timp o serie de manifestări