

Mihaela Vlad

A heart-shaped red bowl filled with various healthy foods, including lentils, chickpeas, quinoa, rice, tomatoes, kiwi, lemon, and an apple, next to a stethoscope on a blue wooden background.



**Editura „Victor Babeș”
Timișoara, 2021**

Editura „Victor Babeș”
Piața Eftimie Murgu nr. 2, cam. 316, 300041 Timișoara
Tel./ Fax 0256 495 210
e-mail: *evb@umft.ro*
www.umft.ro/editura

Director general: Prof. univ. emerit dr. Dan V. Poenaru

Referent științific: Prof. univ. dr. Bogdan Timar

Colecția: MANUALE

Indicativ CNCSIS: 324

**© 2021 Toate drepturile asupra acestei ediții sunt rezervate.
Reproducerea parțială sau integrală a textului, pe orice suport, fără
acordul scris al autorilor este interzisă și se va sancționa conform
legilor în vigoare.**

ISBN 978-606-786-233-1

CUPRINS

Glandele endocrine – generalități	4
Sistemul hipotalamo-hipofizar	8
Tiroida	32
Paratiroidele	51
Vitamina D	60
Osteoporoza	66
Corticosuprarenala	82
Complicațiile endocrine ale tulburărilor de alimentație.....	102
Bibliografie.....	108

GLANDELE ENDOCRINE – GENERALITĂȚI

Funcționarea organismului uman este asigurată de un complex de aparate și organe aflate într-o remanieră continuă în cursul vieții. Acest complex este integrat și coordonat de trei sisteme: sistemul nervos, sistemul endocrin și sistemul imun.

Sistemul endocrin este alcătuit din glande endocrine, hormoni, canale de transport hormonal și receptori hormonal (celule receptoare sau celule „țintă”).

Glandele endocrine (endon = înăuntru, krino = secreție) sunt reprezentate de structuri celulare grupate (sau dispersate în alte structuri ale organismului în cazul sistemului endocrin difuz) specializate și capabile să sintetizeze, să stocheze și să elibereze (secrete) în sânge (sau în spațiul intercelular – în cazul sistemului endocrin difuz) substanțe numite hormoni.

Hormonii sunt substanțe chimice secretate de celulele endocrine, care ajung în sânge (sau în spațiul intercelular-în cazul sistemului endocrin difuz), sunt transportate și au efect la distanță pe celule care prezintă receptori hormonal. Celula „țintă” deține un receptor specific, care primește informația transmisă de hormon, activând astfel o cascadă de fenomene biochimice, finalizată cu un anumit efect fiziologic.

Glandele endocrine considerate **clasice** sunt reprezentate de (Tab. 1):

- glanda epifiză;
- glanda hipofiză (integrată în sistemul hipotalamo-hipofizar);
- glanda tiroidă;
- glandele paratiroide;
- glandele suprarenale;
- pancreasul (glandă mixtă endo-exocrină);
- gonadele (ovarul, testiculul).

Sistemul neuroendocrin difuz este reprezentat de celule derivate din creasta neurală și care migrează difuz în perioada embrionară precoce în diferite părți ale organismului: tractul gastrointestinal, aparatul respirator, creier, tiroidă, pancreas. Aceste celule au drept caracteristici citochimice și funcționale preluarea de precursori aminici și decarboxilarea acestora.

Se descriu și organe sau țesuturi „non-endocrine” care secretă hormoni, ca de ex. țesutul adipos (care secretă leptina), tractul digestiv (secretă colecistokinina), stomacul (secretă grelina, gastrina), ficatul (secretă IGF-1) etc.

Tabelul 1. Glandele endocrine și hormonii secretați de acestea

Glandă endocrină	Principali hormoni
Hipotalamus	Tireoliberina (TRH) Somatoliberina (GHRH) Gonadoliberina (GnRH) Corticoliberina (CRH) Somatostatina Dopamina (Prolactin-inhibiting factor, PIF) Hormonul antidiuretic (ADH) Oxitocina
Hipofiza anterioară	Hormonul de creștere (Growth hormone, GH) Hormonii gonadotropi (FSH, LH) Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) Hormonul tireotrop (TSH) Prolactina
Glanda pineală	Melatonina
Tiroida	Tiroxina (T ₄) Triiodotironina (T ₃) Calcitonina
Glandele paratiroide	Parathormonul (PTH)
Pancreasul endocrine	Insulina Glucagon
Glandele suprarenale	Corticosuprarenala: Cortizol Aldosteron Androgeni suprarenali Medulosuprarenala: Adrenalina Noradrenalina
Gonade	Ovar: estradiol, progesteron Testicul: testosteron

Clasificarea hormonilor

Hormonii cu structură proteică (polipeptidică) sunt cei mai numeroși: hipofizari, PTH, insulina etc.

Hormonii cu structură steroidică, care derivă din nucleul colesterolului, sunt hormonii corticosuprarenalieni, gonadici și vitamina D. Hormonii derivați din aminoacizi sunt hormonii tiroidieni și catecolaminele.

Transportul hormonilor se realizează în sânge fie legați de o proteină specifică (globuline, albumină), fie liberi. Partea activă biologic a unui hormon este fracția liberă, nelegată de proteine. Diverse afecțiuni

(hepatice, renale) pot determina alterarea proteinelor de legare, care vor influența concentrația totală a hormonului în sânge, dar nu și fracția liberă (care se menține normală).

Mecanisme de reglare în sistemul endocrin

Secreția unui hormon este influențată de diverse mecanisme și factori: mecanisme de feedback, bioritmuri, reglare neurogenă, umorală etc.

Principalul mecanism prin care este controlată secreția endocrină este reprezentat de mecanismul de feedback.

Hormonii hipotalamusului și ai hipofizei anterioare sunt reglați prin mecanismul de feedback negativ. Hormonii hipofizei anterioare stimulează secreția hormonilor de la nivelul glandelor endocrine periferice. Aceștia vor inhiba secreția hormonilor tropi hipofizari, dar și pe cei hipotalamici. Acest tip de mecanism are rolul de a menține nivelul hormonilor între anumite limite stricte (Fig. 1).

Un alt tip de mecanism de reglare a secreției hormonale este mecanismul umoral. De ex., eliberarea de insulină este influențată de diverși nutrienți (glucoză, aminoacizi). Calcemia reglează secreția de PTH.

Secreția multor hormoni este influențată de ritmul intern, înăscut al organismului (bioritm). Cel mai important bioritm al organismului este ritmul circadian (cu o perioadă de 24 de ore), care este indus de expunerea la lumină, respectiv de alternanța zi-noapte. O serie de hormoni sunt secretați în funcție de ritmul circadian. Cortizolul este secretat în cantități maxime dimineața, imediat înainte de trezire. Secreția scade treptat de-a lungul zilei, atingând un minim la începutul nopții. Hormonul de creștere (GH) are un maxim de secreție în primele ore de somn. Prolactina se secretă în cantități maxime în cursul dimineții.

Ritmul circadian de secreție al hormonilor trebuie luat în considerare la prelevarea probelor biologice. Astfel, se recomandă dozarea cortizolului și a prolactinei în cursul primelor ore ale dimineții (ora 8-9). Pe de altă parte, ritmul circadian de secreție are și implicații terapeutice. Tratamentul de substituție cu glucocorticoizi administrat în insuficiența cortico-suprarenaliană, trebuie administrat astfel încât să mimeze ritmul de secreție al cortizolului, respectiv doza cea mai mare se administrează dimineața iar o doză mai mică după-amiaza.

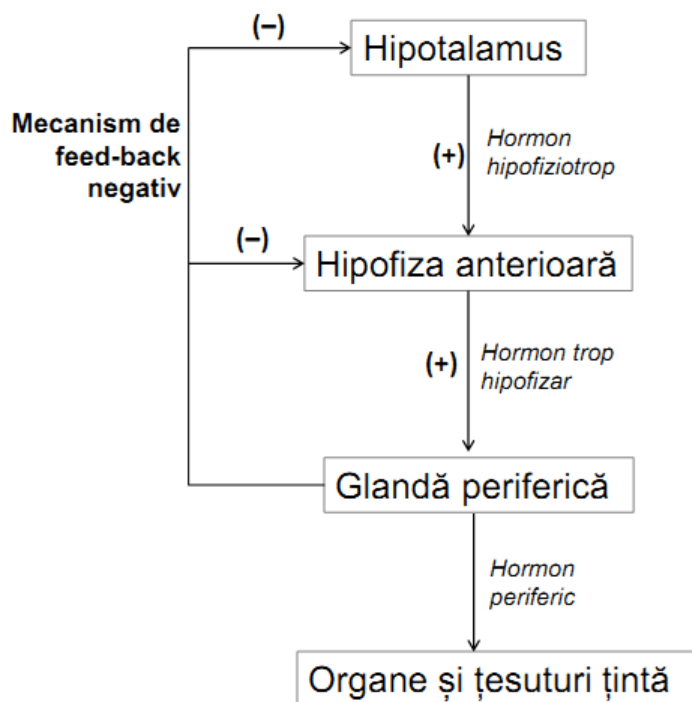


Figura 1. Reglarea secreției hormonale prin mecanism de feedback negativ
[(+): acțiuni stimulatoare; (-): acțiuni inhibitoare]

SISTEMUL HIPOTALAMO-HIPOFIZAR

Hipotalamusul, structură a diencefalului, formează planșeul și pereții laterali ai ventriculului III (Fig. 1). Hipotalamusul este dispus între marginea anterioară a chiasmei optice și marginea posterioară a corpurilor mamilari.

Glanda hipofiză este situată în cutia craniană, la baza creierului, într-o lojă osteofibroasă – șaua turcă a osului sfenoid. Ea este legată în partea superioară, prin tija hipofizară, de hipotalamus.

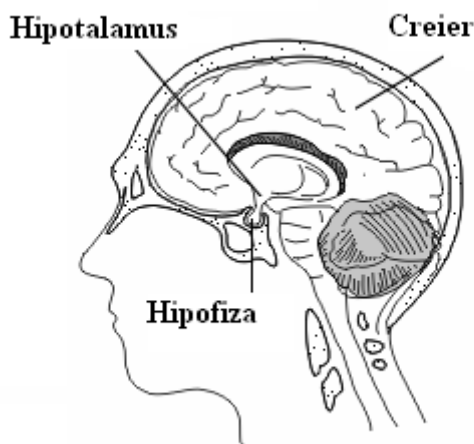


Figura 1. Sistemul hipotalamo-hipofizar

Supero-anterior de glanda hipofizară se găsește chiasma optică (zona unde se intersectează parțial fibrele nervilor optici). Pereții laterali ai șei turcești sunt învecinați cu sinusurile cavernoase, care conțin artera carotidă internă și câțiva nervi cranieni (Fig. 2).

Hipofiza este formată din doi lobi: lobul anterior sau adenohipofiza (care reprezintă 75% din volumul total) și lobul posterior.

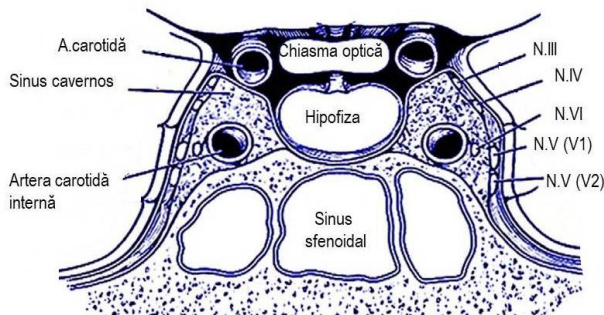


Figura 2. Glanda hipofiză și rapoartele anatomice (N. III – nerv oculomotor; N. IV – nerv trohlear; N. VI – nerv abducens; N. V – ramurile 1 și 2 ale nervului trigemen)

Vascularizația unității hipotalamo-hipofizare este asigurată, în principal, de sistemul port hipotalamo-hipofizar. El face legătura dintre hipotalamus și adenohipofiză. Arterele hipofizare superioare formează un plex capilar la nivelul eminentei mediane de la baza hipotalamusului. Venele eferente parcurg tija hipofizei și se recapilarizează în al doilea plex capilar la nivelul adenohipofizei (Fig. 3).

Hipotalamusul este legat de lobul neural (posterior) al hipofizei prin tractul supraoptico-retrohipofizar. Acesta pornește de la nivelul nucleilor supraoptic și paraventricular ai hipotalamusului și se termină în lobul posterior al hipofizei (Fig. 3).

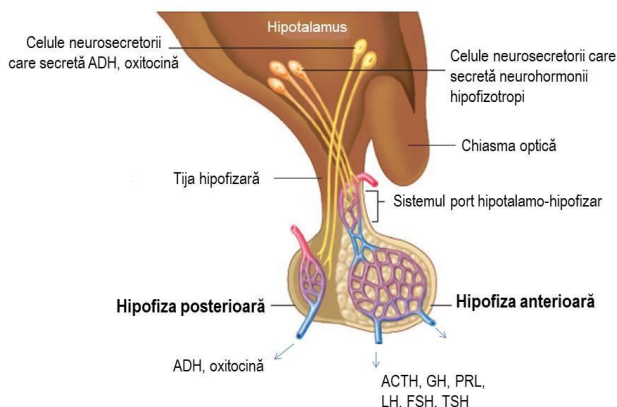


Figura 3. Vascularizația sistemului hipotalamo-hipofizar

Neurohormonii hipotalamici hipofiziotropi

Sunt secretați la nivelul hipotalamusului și ajung în lobul anterior al hipofizei pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar. Aceștia controlează activitatea secretorie a hipofizei, respectiv stimulează (-RH – releasing hormone) sau inhibă secreția hormonilor adeno-hipofizari (Tab. 1).

Tabelul 1. Neurohormonii hipofiziotropi și hormonii anterohipofizari pe care îi controlează

Neurohormonii hipofiziotropi	Prescurtare	Hormonii hipofizari pe care îi reglează	Mecanismul de acțiune
Tireoliberina	TRH	TSH, PRL	Stimulator
Gonadoliberina	GnRH	LH, FSH	Stimulator
Corticoliberina	CRH	ACTH	Stimulator
Somatoliberina	GHRH	GH	Stimulator
Somatostatina	SS	GH, TSH	Inhibitor
Prolactin inhibiting factor = dopamina	PIF	PRL	Inhibitor

I. Hormonii adenohipofizari

Hormonii secretați de hipofiza anterioară sunt: hormonul de creștere (GH), prolactina (PRL), gonadotropii (FSH, LH), hormonul tireotrop (TSH), hormonul adrenocorticotrop (ACTH).

Hormonul de creștere (GH – growth hormone) este un hormon cu structură proteică, polipeptidică.

Are rol anabolizant, cu acțiuni asupra creșterii somatice, respectiv stimulează osteogeneza, formarea cartilajelor, dezvoltarea viscerelor și a musculaturii. GH stimulează creșterea în lungime a oaselor în perioada copilăriei și joacă un rol important în menținerea densității minerale osoase la adult. Efectele fiziologice ale GH sunt dependente de statusul nutrițional.

Acțiunile GH sunt mediate de somatomedina C (IGF-1 – insulin-like growth factor-1), sintetizată de ficat. Secreția de IGF-1 se corelează pozitiv cu secreția hipofizară de GH.

Efectele GH asupra metabolismelor intermediare sunt numeroase:

- Metabolismul glucidic. GH are efect hiperglicemiant prin scăderea utilizării periferice a glucozei și stimularea gluconeogenezei. GH crește insulinemia, dar aceasta se asociază cu o rezistență relativă la insulină. În hipersecreția de GH, apare hiperglicemie, până la scăderea toleranței la glucoză și diabet zaharat.

- Metabolismul proteic. GH crește sinteza proteică și scade catabolismul proteic.
- Metabolismul lipidic. GH mobilizează lipidele din depozite, crește lipoliza (cu creșterea acizilor grași liberi în sânge) și scade lipogeneza.

Scăderea acizilor grași liberi în circulație stimulează secreția de GH. GH va accelera lipoliza, cu metabolizarea lipidelor endogene (conservând astfel glucoza și proteinele), pentru a restabili concentrația de acizi grași liberi. Acest efect al GH devine evident în perioadele de repaus alimentar (post).

La nivel intestinal, GH stimulează absorbția intestinală de calciu, dar stimulează și excreția renală de calciu (pacienții cu exces de GH/acromegalie pot prezenta litiază renală). La nivel renal, crește reabsorbția de fosfor.

Ritmul de secreție al GH este legat de somn, cu valori crescute în prima parte a somnului.

Secreția de GH este reglată atât de factori hipotalamici cu rol stimulator (GHRH) și inhibitor (somatostatina), precum și de mecanisme umorale. Factori care stimulează secreția sunt hipoglicemia, efortul fizic, hipoproteinemia, stresul, scăderea acizilor grași liberi plasmatici.

Prolactina (PRL) este un hormon cu structură proteică, polipeptidică, secretată de celulele lactotrope din hipofiza anterioară.

La femei induce secreția lactată în perioada postpartală. Secreția de PRL crește semnificativ în timpul sarcinii și, împreună cu alți hormoni, stimulează dezvoltarea glandei mamare, pregătind-o pentru perioada de alăptare. La bărbați PRL intervine în steroidogeneza testiculară. Deține rol anabolic metabolic, similar cu GH.

Reglarea secreției este asigurată prin mecanisme hipotalamice predominant inhibitoare, respectiv dopamina, secretată la nivel hipotalamic, transportată prin sistemul port la nivelul adenohipofizei, scade secreția de PRL. Numeroși factori stimulează secreția de PRL: TRH, alăptatul, stresul, exercițiul fizic, somnul, diverse medicamente.

Hormonul tireotrop (TSH) este un hormon cu structură glicoproteică.

Deține efecte specifice asupra glandei tiroide, stimulând morfogeneza și toate etapele biosintezei hormonilor tiroidieni.

Reglarea este asigurată printr-un factor hipotalamic stimulator (TRH) și prin mecanismul de feedback negativ indus de nivelul hormonilor tiroidieni din circulație. Astfel, creșterea secreției de hormoni tiroidieni (hipertiroidie) inhibă secreția de TSH de la nivelul hipofizei, respectiv de TRH din hipotalamus. În hipotiroidie (scăderea secreției de hormoni tiroidieni), este stimulată secreția de TSH și TRH.

Gonadotropii

Cei doi hormoni gonadotropi sunt: FSH (hormonul foliculostimulator) și LH (hormonul luteinizant).

Gonadotropii se leagă de receptorii de la nivelul ovarelor și testiculelor, reglând funcția gonadică, prin stimularea sintezei de hormoni sexuali și a gametogenezei.

FSH:

- la femei stimulează dezvoltarea și maturarea foliculară;
- la bărbați asigură troficitatea tubilor seminiferi și controlează stadiile inițiale ale spermatogenezei.

LH:

- la femei induce ovulația (împreună cu FSH) și asigură dezvoltarea corpului galben și secreția de hormoni sexuali de la acest nivel (estradiol, progesteron);
- la bărbați controlează celulele Leydig și procesul de steroidogeneză (secreția de testosteron).

Reglarea secreției de gonadotropi este asigurată de un factor hipotalamic stimulator – GnRH.

La femei secreția de gonadotropi este de tip ciclic, fiind diferită pe parcursul diverselor faze ale ciclului menstrual. La bărbați secreția de gonadotropi este continuă și de tip tonic.

Hormonul adrenocorticotrop (ACTH) este un hormon cu structură polipeptidică, care provine dintr-o moleculă precursoră, împreună cu hormonul melanocitostimulator (MSH). MSH are rol în sinteza de pigment melanic la nivelul pielii și mucoaselor.

ACTH are acțiuni specifice asupra corticosuprarenalei, stimulând morfogeneza și controlând steroidogeneza (sinteza în principal de glucocorticoizi și androgeni suprarenali).

Ritmul de secreție al ACTH este circadian (sau nictemeral), care este imprimat și cortizolului plasmatic. Secreția este maximă dimineata, scade treptat în timpul zilei, nivelul minim atingându-se la ora 23-24.

Reglarea secreției este asigurată în principal de factorul hipotalamic stimulator (CRH) și de mecanismul de feedback negativ indus de cortizolul liber plasmatic.

Secreția sa este influențată și de alți factori: hipoglicemia și stresul fizic sau psihic (traumatisme, durere, expunere la frig, intervenții chirurgicale, depresia) stimulează secreția de ACTH și consecutiv de cortizol.

II. Neurohormonii neurohipofizari

Neurohormonii hipofizei posterioare sunt hormonul antidiuretic (ADH) și oxitocina. Ei sunt sintetizați în hipotalamus, de unde sunt transportați de-a lungul tractului nervos hipotalamo-retrohipozar la nivelul lobului posterior al hipofizei (retrohipofiza sau neurohipofiza). Cei doi hormoni sunt depozitați la nivelul lobului posterior și de aici sunt eliberați în circulație.

ADH (vasopresina) are o structură polipeptidică.

Receptorii săi se află la nivelul nefronului distal. Prin creșterea permeabilității tubilor renali pentru apă, ADH determină reabsorbția apei fără electroliți, scade diureza, crește concentrația urinară și astfel, apa este conservată în organism.

Reglarea secreției se face prin mai multe mecanisme. Cel mai important este mecanismul osmotic. Creșterea osmolalității plasmatice chiar și cu 1%, stimulează osmoreceptorii din hipotalamus, cu creșterea secreției de ADH, creșterea reabsorbției renale de apă și în final cu normalizarea osmolalității. Scăderea osmolalității plasmatice inhibă secreția de ADH, cu scăderea reabsorbției apei și creșterea osmolalității. Mecanismul volumetric este mai puțin sensibil: scăderea volumului sanguin eficace (de ex., hemoragie, deshidratare), stimulează secreția de ADH.

Oxitocina stimulează contracția uterină în procesul de expulzie a fătului și asigură ejecția laptelui în timpul suptului.

Evaluarea adenohipofizei

Evaluarea funcției hipofizei anterioare trebuie să includă determinarea atât a hormonilor hipofizari, cât și a hormonilor glandelor țintă, respectiv:

- TSH, FT₄
- FSH, LH, estradiol/ testosteron
- ACTH, cortizol
- GH, IGF-1

Testele dinamice hormonale:

- testele de stimulare se efectuează pentru evaluarea rezervei secretorii hipofizare;
- testele de inhibiție se recomandă atunci când este suspectată o secreție hormonală în exces (de ex., în acromegalie se efectuează testul de toleranță la glucoză).

Evaluarea imagistică a hipofizei se face prin:

- rezonanță magnetică nucleară (RMN) care reprezintă cea mai bună investigație imagistică a zonei hipotalamo-hipofizare. Poate identifica microadenome de 3 mm. Evaluează extensia tumorii și impactul pe structurile învecinate (Fig. 4);
- tomografia computerizată (CT) poate evidenția mai bine calcificări și eroziuni osoase la nivelul șei turcești;
- radiografia de șa turcă nu vizualizează hipofiza, ci permite doar evaluarea indirectă a unui adenom hipofizar (de ex., lărgirea sau deformarea conturului osos al șei în cazul unui adenom voluminos).

Examenul oftalmologic evaluează impactul unui macroadenom hipofizar asupra chiasmei optice. Include efectuarea câmpului vizual, măsurarea acuității vizuale și efectuarea examenului „fund de ochi”.

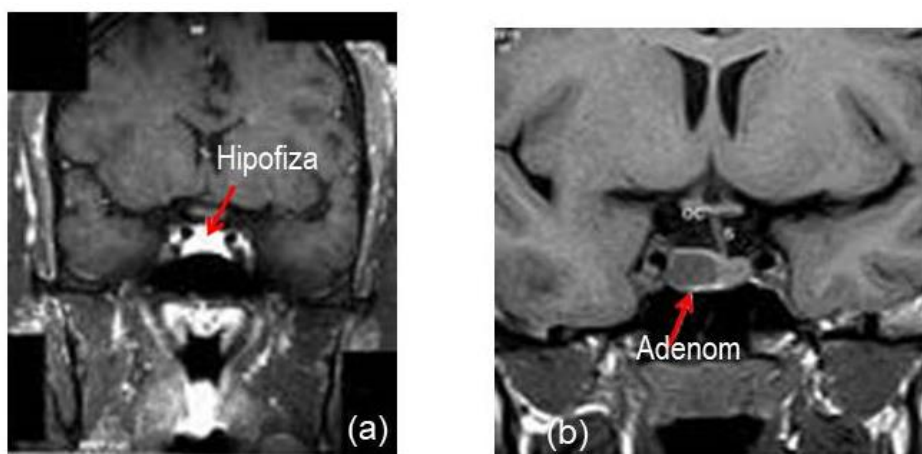


Figura 4. RMN hipofizar: hipofiză normală (a) și macroadenom hipofizar (b)

Evaluarea retrohipofizei

Explorarea paraclinică a hipofizei posterioare include:

- măsurarea diurezei (volum urinar/24 ore): normal 800-2000 ml;
- determinarea densității urinare (normal 1010-1025);
- determinarea osmolalității urinare (normal 800-1300 mOsm/l);
- RMN de zonă hipotalamo-hipofizară.

Patologia hipofizară

Adenoamele hipofizare

Adenomul hipofizar este o tumoră benignă care se dezvoltă din celulele hipofizare.

Se descriu:

- adenoame secretante cu expresie clinică diferită, simptomele exprimând secreția crescută a hormonului în cauză. Majoritatea adenoamelor hipofizare sunt secretante. Dintre acestea, cel mai frecvent tip este prolactinomul;
- adenoame nesecretante cu expresie clinică determinată de volumul tumoral.

Mărimea tumorală este variabilă:

- microadenoame când diametrul este sub 10 mm;
- macroadenoame când diametrul este mai mare de 10 mm și cu extensie variabilă a tumorii.

Manifestările clinice ale adenoamelor hipofizare

Din punct de vedere clinic, adenoamele hipofizare se pot prezenta cu semne și simptome determinate de: hipersecreția hormonală, masa tumorală, sau insuficiență hipofizară produsă prin compresia/distrucția țesutului hipofizar normal sau a tijei hipofizare.

1. Sindromul tumoral este determinat de dezvoltarea locală a adenomului și depinde de volumul tumoral, producând:

- cefalee bitemporală sau difuză;
- scăderea acuității vizuale, putând ajunge până la cecitate;
- modificări la nivelul „fundului de ochi” (paloare, stază papilară, atrofie de nerv optic);
- alterarea câmpului vizual prin compresiune pe chiasma optică, cel mai frecvent hemianopsie bitemporală (pierderea vederii în jumătatea temporală a câmpului vizual);
- compresiunea ventriculului III produce hipertensiune intracraniană;
- expansiunea laterală spre sinusul cavernos produce paralizie de nervi cranieni (III, IV, V, VI), cu manifestări variate: ptoză palpebrală, diplopie, devierea globului ocular etc.;
- expansiunea spre sinusul sfenoidal produce senzație de obstrucție nazală și risc de rinoree cu lichid cefalorahidian.

2. Simptomele și semnele specifice adenoamelor secretante sunt determinate de tipul de secreție (de ex., în hiperprolactinemie apare sindromul amenoree-galactoree, în acromegalie apar dismorfii specific etc.).

3. Semne de insuficiență hipofizară parțială sau totală:

- insuficiența corticotropă (scăderea secreției de ACTH determină scăderea secreției de cortizol): astenie, hipotensiune arterială;
- insuficiența tireotropă (afectarea secreției de TSH induce scăderea secreției de hormoni tiroidieni): astenie, somnolență, frilozitate etc.;
- insuficiență gonadotropă (scăderea secreției de FSH, LH) induce hipogonadism (amenoree la femei, infertilitate la ambele sexe etc.);
- insuficiență somatotropă: deficitul de GH produce la copil nanismul hipofizar.

Afectarea secreției tropilor hipofizari se produce prin compresia adenomului asupra țesutului hipofizar indemn sau prin compresia tijeii hipofizare (care afectează transportul hormonilor hipotalamici hipofiziotropi spre hipofiza anterioară).

Acromegalia (adenomul hipofizar secretant de GH)

Adenomul somatotrop (secretant de GH) produce, în funcție de momentul apariției, aspectul clinic de: acromegalie la adult, respectiv gigantism la copil.

Acromegalia este o afecțiune rară, cu debut insidios, lent progresivă (durata simptomelor până la confirmarea diagnosticului poate ajunge la 5-10 ani sau chiar mai mult).

Secreția crescută de GH de la nivelul adenomului va determina prin intermediul nivelelor crescute de IGF-1, stimularea sintezei proteice și a ADN, ARN, cu proliferarea celulelor osoase, cartilajinoase și a țesuturilor moi (visceromegalie).

Tablou clinic

Acromegalia se caracterizează prin mai multe sindroame:

1. Sindromul morfologic:

- creșterea în volum a extremităților: mâini, picioare (cu schimbarea numărului la pantofi), îngroșarea pielii;
- fizionomie caracteristică: creșterea diametrului antero-posterior al craniului, proeminența osului frontal, a arcadelor sprâncenoase, proeminența mandibulei (prognatism mandibular), hipertrofia nasului, a buzelor, a limbii (macroglisie) (Fig. 5). Modificările mandibulei și macroglisia induc modificări dentare cu creșterea spațiilor interdentare (treme și diasteme), oblicizarea anterioară a dinților și parodontopatie. Modificările cavităților

bucale și nazale și ale laringelui produc modificarea vocii (disfonie, voce îngroșată), tulburări de respirație, apnee de somn;

- deformări scheletale: cifoza dorsală, proeminența sternului, îngroșarea oaselor lungi. GH stimulează creșterea densității osoase, ceea ce determină ca pacienții cu acromegalie să prezinte rareori osteoporoză și fracturi;
- visceromegalie: cardiomegalie, hepatomegalie, nefromegalie, gușă.



Figura 5. Sindromul morfologic din acromegalie: (a) modificări faciale (hipertrofia buzelor, a nasului și arcadelor zigomatice) și (b) hipertrofia extremităților (mâna din dreapta imaginii)

2. Sindromul tumoral (efectele adenomului asupra structurilor învecinate): cefalee, tulburări de câmp vizual, diferite grade de insuficiență hipofizară prin compresia țesutului hipofizar sănătos.

3. Sindromul metabolic

În acromegalie, perturbările metabolismului glucidic sunt cele mai evidente (la peste 50% din pacienți). Prevalența diabetului zaharat de tip 2 (secundar, de tip endocrin) în acromegalie, ajunge la 25-35% din cazuri.

Apare creșterea rezistenței la insulină și hiperglicemie. Mecanismele fiziopatologice sunt reprezentate de creșterea lipolizei, scăderea utilizării periferice a glucozei și creșterea gluconeogenezei.

Stimularea accentuată a lipolizei va duce la alterarea sensibilității la insulină, afectarea celulelor beta pancreatice (lipotoxicitate) și scăderea masei totale de țesut adipos (Fig. 6).

Deși acromegalia asociază concentrații crescute de GH, IGF-1 și insulină, insulinorezistența este asociată în mod paradoxal cu scăderea țesutului gras corporal total, dar și la nivel visceral (ficat).

Tratamentul chirurgical și controlul adecvat al secreției de GH va normaliza lipoliza și metabolismul glucidic.

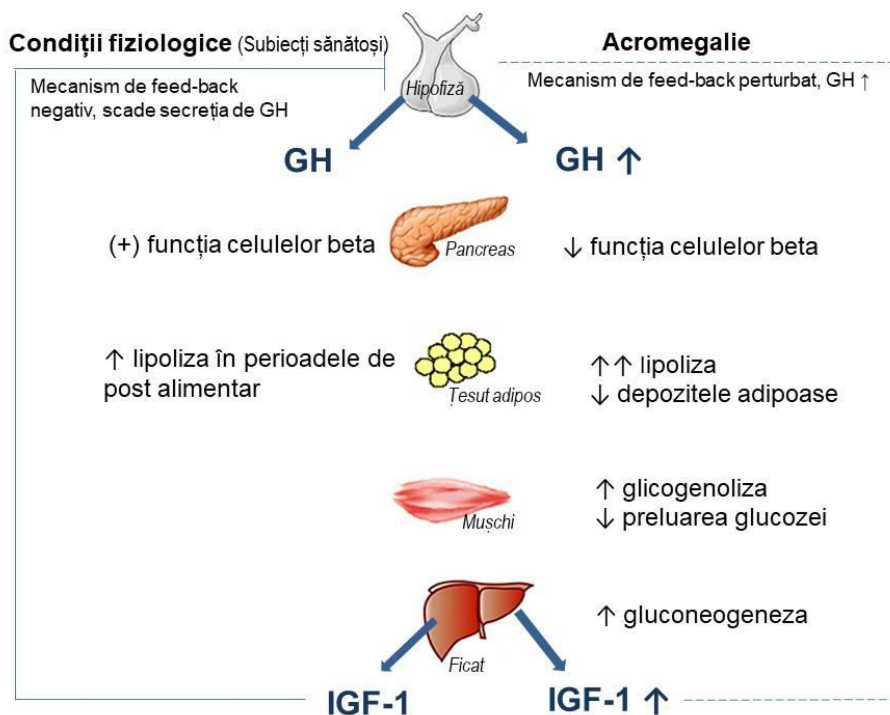


Figura 6. Efectele GH și IGF-1, în condiții fiziologice și în acromegalie (↑-crește; ↓-scade; (+)-stimulează)

În acromegalie, compoziția corporală este modificată. GH stimulează sinteza de proteine și creșterea musculaturii scheletale. Metabolismul bazal și consumul energetic sunt ușor mai crescute la pacienții acromegali, acestea scad postoperator. Țesutul adipos visceral și subcutanat este mai redus comparativ cu populația sănătoasă, în special la pacienții mai tineri. Masa „slabă” este mai crescută la pacienții acromegali, dar forma corpului nu se modifică semnificativ. După tratamentul neurochirurgical al adenomului hipofizar și controlul biochimic al afecțiunii (IGF-1, GH plasmatice normale), volumul țesutului adipos (total, visceral și subcutanat) crește, iar masa musculară scade. Aceasta explică astenia musculară (în special proximală) acuzată de pacienți postoperator. Excesul de GH stimulează retenția de apă și sodiu, pentru a menține procesul anabolic.

4. Sindromul endocrin:

- insuficiență hipofizară pe celelalte linii, de diferite intensități, în funcție de mărimea tumorii hipofizare (hipogonadism, hipotiroidie, hipocorticism);
- se poate asocia și diabet insipid prin leziunea țigii hipofizare sau a hipotalamusului.

Complicațiile acromegaliei sunt sistematizate în Tab. 2.

Tabelul 2. Complicațiile acromegaliei

Complicații induse de excesul de GH și IGF-1	- cardiovasculare, care grevează prognosticul (HTA, cardiomiopatie, aritmii, insuficiență cardiacă); - metabolice: diabet zaharat secundar; - respiratorii: apnee în somn; - reumatologice: osteoartropatie; - nervoase: sindrom de tunel carpian (compresia nervului median prin hipertrofia țesuturilor moi); - polipoza benignă de colon; - litiază renală.
Complicații neurologice (prin expansiunea tumorală)	sindromul tumoral hipofizar
Insuficiență anterohipofizară (macroadenoame)	scăderea secreției de LH, FSH, TSH, ACTH

Gigantismul este determinat de un exces de GH survenit în perioada copilăriei, înainte de închiderea cartilajelor de creștere. Ritmul de creștere în înălțime este accelerat și înălțimea finală este crescută. Tabloul clinic include sindromul morfologic descris la acromegalie asociat cu statura înaltă.

Explorări de laborator și paraclinice

- GH bazal este crescut;
- Absența supresiei GH la testul de toleranță la glucoză oral (TTGO) (test efectuat la pacienții acromegali care nu prezintă diabet zaharat);
Se administrează 75 g de glucoză în 200 ml apă și se determină glicemia și GH bazal, la o oră, respectiv 2 ore. În mod fiziologic, glucoza inhibă secreția de GH, dar în acromegalie, valorile GH nu se supresează. La pacienții cu diabet zaharat, TTGO va fi înlocuit de profilul GH pe 24 ore (se recoltează 5 probe de GH la 4 ore interval și se face media).
- IGF-1 plasmatic crescut;
- Insulina serică crescută;
- Hiperglicemie, scăderea toleranței la glucoză;
- Hiperfosforemie, hipercalciurie.
- Se impune și dozarea tropicilor hipofizari împreună cu hormonii glandelor periferice și evaluarea funcțională hipofizară prin teste dinamice, când se indică.

- Investigații imagistice: RMN sau CT pentru aprecierea volumului tumoral.
- Examen oftalmologic (câmp vizual, fund de ochi).

Tratament

Regimul igienico-dietetic. Dieta pacienților cu acromegalie trebuie să fie hiposodată, hipolipidică, hipoglucidică, normoproteică (mai puține proteine de origine animală). Se recomandă un aport hidric adecvat, de minim 1,5-2 l/zi. Se recomandă exerciții fizice în limita toleranței.

Tratamentul chirurgical

Tratamentul neurochirurgical reprezintă tratamentul de elecție. Excizia adenomului (adenomectomie) se realizează transsfenoidal (cu rata de succes ridicată în cazul adenoamelor mai mici de 2 cm) sau transfrontal (în cazul adenoamelor mari, invazive) (Fig. 7).

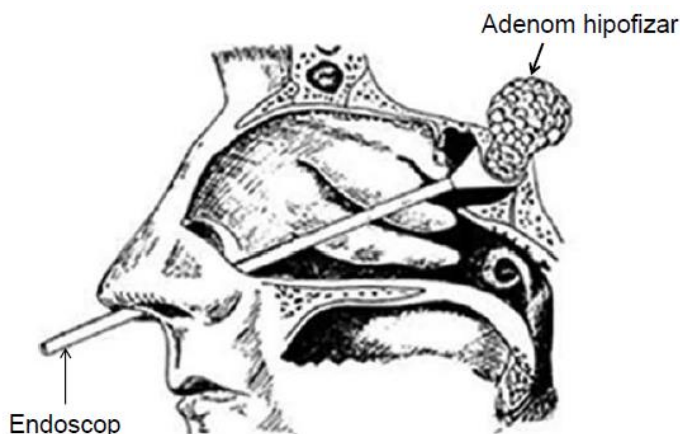


Figura 7. Abord endoscopic endonazal pentru adenomectomia transsfenoidală

Tratamentul medicamentos se recomandă în cazul tumorilor recidivate sau când există contraindicații pentru intervenție.

Cele mai utilizate preparate sunt analogii de somatostatină (de ex., sandostatin), care activează receptorii de somatostatină din hipofiză, scăzând astfel secreția de GH și ulterior de IGF-1. În plus, scad și volumul tumoral.

Radioterapia hipofizară se recomandă în cazul recidivei tumorale, sau lipsa răspunsului adecvat la tratamentul medicamentos administrat postoperator.

Monitorizarea evoluției acromegaliei se face prin evaluarea IGF-1, valoarea plasmatică a GH, RMN sau CT hipofizar.

Prolactinomul (adenomul secretant de prolactină)

Este considerat cel mai frecvent adenom, reprezentând aproximativ 60% dintre adenoamele hipofizare. Majoritatea sunt microadenoame (microprolactinoame, diametrul tumorii <1 cm), dar se descriu și prolactinoame voluminoase, cu extensie extraselară.

Fiziopatologie. Indiferent de cauza hiperprolactinemiei, secreția crescută de PRL induce afectarea secreției de gonadotropi (scade secreția de FSH, LH de la nivel hipofizar), care determină scăderea secreției de hormoni sexuali (hipogonadism). La femei apare sindromul amenoree-galactoree.

Tabloul clinic al prolactinomului este indus pe de o parte de secreția crescută de PRL, iar pe de altă parte de volumul tumoral (Tab. 3).

Tabelul 3. Manifestările clinice în prolactinoame

Femei	Bărbați
<i>I. Semne, simptome date de hipersecreția de PRL</i>	
1. Galactoree (secreție lactată, apărută în afara perioadei de sarcină și alăptare) 2. Hipogonadism (de tip central), prin scăderea secreției de FSH, LH, respectiv estradiol: - tulburări de ciclu menstrual până la amenoree (lipsa ciclurilor menstruale cel puțin 3 luni); - anovulație, infertilitate; - scăderea densității minerale osoase (osteopenie/osteoporoză).	1. Hipogonadism (de tip central), prin scăderea secreției de FSH, LH, respectiv testosteron: - scăderea libidoului; - infertilitate; - impotență; - scăderea densității minerale osoase (osteopenie/rar osteoporoză) 2. Galactoree (rar)
<i>II. Manifestări clinice date de volumul tumoral</i>	
- Microprolactinoamele sunt asimptomatice (nu determină fenomene compresive asupra structurilor învecinate); - Macroprolactinoamele pot fi simptomatice, pacienții prezentând cefalee, tulburări de câmp vizual, sau semne de insuficiență hipofizară (comprimarea țesutului hipofizar normal).	

Explorări de laborator și paraclinice

1. Determinările de laborator includ:

- dozarea PRL plasmatice (sunt necesare mai multe determinări de PRL à jeun pentru confirmarea diagnosticului de hiperprolactinemie;

- dozarea gonadotropilor (FSH, LH) și a hormonilor sexuali (estradiol/ testosteron);
- evaluarea hipofizei restante (TSH, FT₄, IGF-1, ACTH, cortizol).

2. Investigații imagistice: RMN hipofizar (sau CT dacă pacientul prezintă contraindicație pentru efectuarea RMN).

3. Examen oftalmologic (câmp vizual, fund de ochi) – în cazul macroadenomelor.

Diagnosticul diferențial al prolactinomului se face cu alte cauze de hiperprolactinemie. Se descriu numeroase cauze de hiperprolactinemie, cel mai frecvent întâlnite fiind redate în Tab. 4.

Tabelul 4. Etiologia hiperprolactinemiei

Cauze fiziologice de creștere a PRL	- sarcină, alăptare - efort fizic - stres (hipoglicemie) - somn
Medicamente (reprezintă cea mai frecventă cauză de hiperprolactinemie)	- estrogeni (contraceptive) - antidepresive, antipsihotice - metoclopramid - inhibitori de receptori H₂ (cimetidina)
Afecțiuni hipotalamo-hipofizare	- scăderea secreției de dopamină de la nivel hipotalamic: tumori hipotalamice, boli infiltrative etc. - afectarea transportului dopaminei la hipofiză: comprimarea tije hipofizare prin tumori hipofizare sau secționarea tije în cursul intervențiilor neuro-chirurgicale - cauze hipofizare: prolactinom
Hiperprolactinemie asociată cu alte boli endocrine	Hipotiroidism primar: scăderea secreției de hormoni tiroidieni stimulează prin mecanism de feedback negativ secreția de TSH și TRH. TRH sintetizat de hipotalamus stimulează secreția de PRL.

Tratament

Tratamentul depinde de etiologia hiperprolactinemiei.

1. Tratamentul medicamentos reprezintă tratamentul de primă intenție în prolactinoame.

Agoniștii dopaminergici se leagă de receptorii pentru dopamină de la nivelul celulelor hipofizare lactotrope, scăzând astfel secreția de PRL. Determină dispariția galactoreei, normalizarea ciclurilor menstruale, restabilirea ovulației și a fertilității. În timp, scad și volumul prolactinomului.

Cele mai cunoscute și folosite preparate sunt: bromocriptina și cabergolina (Dostinex).

Bromocriptina se administrează zilnic, în mai multe prize, în timpul mesei (pentru prevenirea efectelor adverse digestive). Efectele adverse sunt reprezentate de: hipotensiune (în special ortostatică), greață, vărsături, cefalee, dureri abdominale, constipație.

Cabergolina are o durată lungă de acțiune și se administrează de două ori pe săptămână. Este mai bine tolerată decât bromocriptina, prezentând mai puține efecte adverse.

Monitorizarea tratamentului se face clinic, prin determinarea periodică a PRL și efectuarea RMN hipofizar.

2. *Tratamentul neurochirurgical* (adenomectomia) prin abord transfenoidal în cazul adenoamelor mici (Fig. 7) sau prin abord transfrontal în tumorile mari, este rezervat cazurilor care nu răspund sau prezintă efecte adverse severe la tratamentul medicamentos. Postoperator, un procent semnificativ dintre prolactinoame recidivează.

3. *Radioterapia hipofizară* este limitată la un număr mic de cazuri cu macroprolactinoame rezistente la tratament.

Insuficiența hipofizară

Insuficiența hipofizară reprezintă scăderea secreției unuia sau mai multor hormoni hipofizari. Poate fi parțială sau totală. Poate surveni la orice vârstă.

Etiologie

Insuficiența hipofizară poate fi determinată de numeroase afecțiuni:

- adenoame hipofizare voluminoase, craniofaringioame, care comprimă țesutul hipofizar normal, tija hipofizară (cu afectarea circulației în sistemul port) sau hipotalamusul (cu scăderea secreției de neurohormoni hipotalamici hipofiziotropi);
- iatrogenă: intervenții neurochirurgicale, radioterapia hipofizară;
- traumatisme cranio-cerebrale;
- boli infiltrative ale hipofizei (sarcoidoză);
- afecțiuni vasculare cu necroza hipofizei: infarctul hipofizar (apoplexia hipofizară), necroza hipofizară postpartală (sindromul Sheehan);
- defecte congenitale în dezvoltarea hipofizei: de ex., hipoplazie hipofizară (lipsa dezvoltării adecvate a hipofizei în timpul vieții intrauterine).

Fiziopatologie

Scăderea secreției hormonilor hipofizari determină scăderea secreției glandelor periferice (Fig. 8). Insuficiența hipofizară globală se manifestă când este afectată cel puțin 75% din secreția hipofizei.

Scăderea secreției de TSH induce scăderea secreției de hormoni tiroidieni (hipotiroidie centrală, sau secundară). Scăderea secreției de gonadotropi determină scăderea secreției de hormoni sexuali (testosteron sau estradiol și progesteron), cu hipogonadism secundar sau hipogonadotrop.

Scăderea secreției de ACTH induce scăderea secreției de cortizol și androgeni suprarenalieni (insuficiență corticosuprarenaliană secundară, sau centrală).

Scăderea secreției de GH determină scăderea sintezei hepatice de IGF-1, cu efecte diferite, în funcție de vârsta apariției deficitului hormonal (copil sau adult).

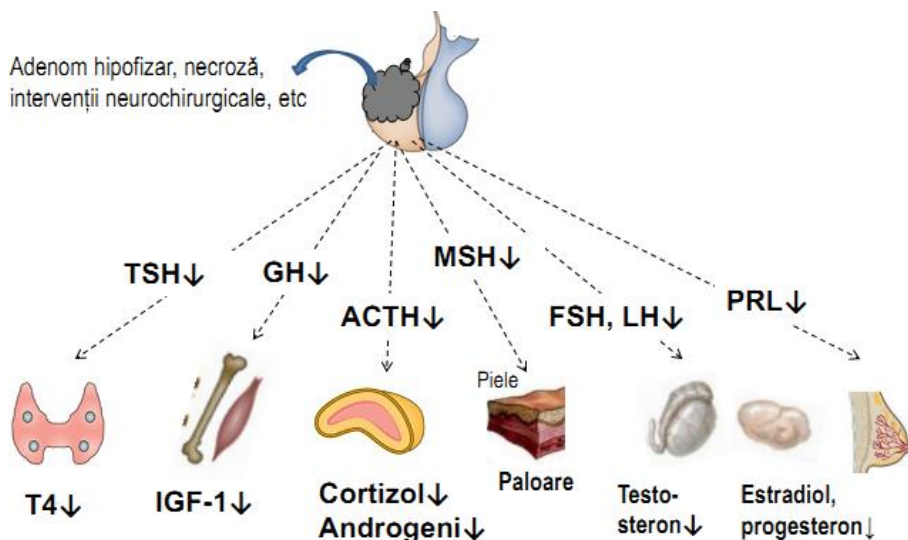


Figura 8. Fiziopatologia insuficienței anterohipofizare

Tabloul clinic

Deficitul corticotrop (ACTH) determină, prin scăderea secreției de cortizol: astenie (inițial accentuată seara, apoi permanentă), hipotensiune arterială, paloare (prin scăderea secreției de MSH asociată), anorexie. Scăderea secreției de androgeni suprarenali (controlată de ACTH) determină reducerea pilozității axilo-pubiene.

Deficitul tireotrop (TSH) determină prin scăderea secreției de hormoni tiroidieni, manifestări de hipotiroidie: astenie, creștere ponderală, infiltrare tegumentară, tegumente uscate, constipație, bradipsihie, bradikinezie.

Deficitul gonadotrop (LH și FSH) la adult determină insuficiență gonadală. La femei apar tulburări de ciclu menstrual până la amenoree, anovulație și infertilitate, semne de hipoestrogenism. La bărbați determină tulburări ale funcției sexuale, infertilitate, regresia caracterelor sexuale, respectiv scăderea pilozității sexuale (de ex., barbă, axilar, pubian). Hipogonadismul îndelungat se asociază cu risc crescut de osteoporoză.

Deficitul somatotrop (GH) la adult determină astenie, scăderea toleranței la efort, obezitate centripetă, scăderea masei musculare. Deficitul de GH se asociază cu modificarea compoziției corporale, crește țesutul adipos (în special cel visceral), predominând obezitatea de tip central. Totodată, scade masa osoasă și crește riscul de fracturi.

Adulții cu deficit de GH prezintă unele perturbări metabolice cu risc cardio-vascular înalt, respectiv creștere în greutate, dislipidemie.

Deficitul de PRL se manifestă prin agalactia postpartală (absența secreției lactate după naștere).

Diagnostic de laborator

În insuficiența hipofizară globală, investigațiile uzuale pot evidenția hipoglicemie (prin deficitul de GH, ACTH și TSH) și anemie.

Dozările hormonale confirmă valori scăzute ale tropicilor hipofizari și ale secrețiilor glandelor periferice, respectiv:

- GH ↓, IGF-1 ↓;
- ACTH ↓, cortizol ↓;
- TSH ↓, FT₄ ↓;
- FSH, LH ↓, estradiol/ testosteron ↓.

Pentru evaluarea rezervei funcționale hipofizare, se recomandă uneori efectuarea testelor dinamice. De ex., testul de stimulare cu insulină permite evaluarea rezervei secretorii de GH și ACTH, prin hipoglicemia provocată, care în condiții normale crește secreția acestor hormoni (se efectuează doar în cazuri selecționate).

Tratament

Principii de tratament:

- este un tratament de substituție;
- se face cu hormonii glandelor periferice în cazul deficitelor de ACTH, TSH și gonadotropi.

În cazul insuficienței hipofizare globale, tratamentul începe cu corectarea deficitului cel mai sever, cel de ACTH. Substituția glucocorticoidă se face cu preparate orale, respectiv hidrocortizon sau prednison, administrate după mâncare. Doza cea mai mare se administrează

dimineată, iar o doză mai mică după-amiaza, pentru a mima ritmul circadian de secreție al cortizolului. Terapia este permanentă, se face toată viața. Regimul alimentar trebuie să fie normosodat. Tratamentul, având rol de substituție, nu impune recomandările dietetice de la corticoterapie.

Substituția pe linie tireotropă (TSH) se face cu levotiroxină, administrată oral, într-o singură priză dimineată, cu minim 30 de minute înainte de micul dejun, cu apa plată, fără administrarea concomitentă a altor medicamente (alimentele, cafeaua, alte preparate medicamentoase pot afecta absorbția levotiroxinei). Tratamentul se face toată viața.

Substituția pe linie gonadotropă se face cu hormoni sexuali: estrogen-progestative la femei (administrare până la vârsta menopauzei fiziologice), respectiv testosteron la bărbați.

Tratamentul insuficienței somatotrope la adult, cu preparate de GH uman recombinant, administrat subcutanat seara, se indică în cazuri selecționate. Are efecte benefice asupra compoziției corporale, densității osoase, ameliorând forța musculară, capacitatea de efort și calitatea vieții.

În insuficiența anterohipofizară, se recomandă dietă normosodată, hipercalorică, cu aport crescut de glucide și de proteine și mai redus de grăsimi.

Nanismul hipofizar

Reprezintă insuficiența secreției de GH care apare în perioada copilăriei.

Cauza deficitului de GH poate fi hipotalamică sau hipofizară (Tab. 5), însă de cele mai multe ori, ea rămâne neelucidată (deficit de GH idiopatic).

Tabelul 5. Cele mai frecvente cauze ale deficitului de GH la copil

Locul afecțiunii	Consecințe clinice
Hipotalamus	- deficit idiopatic de GH - tumori hipotalamice
Hipofiză	- displazie hipofizară (defecte în formarea normală a hipofizei) - traumatisme cranio-cerebrale - intervenții neurochirurgicale cu afectarea regiunii hipotalamo-hipofizare - tumori (adenoame hipofizare, craniofaringioame) - radioterapia - boli genetice (de ex, alterarea moleculei de GH)

Tablou clinic

La naștere, copilul are lungime normală, dar după un timp creșterea devine foarte lentă și înălțimea rămâne mult în urma celei a copiilor de aceeași vârstă. Deficitul de creștere devine evident pe la vârsta de 1-2 ani.

Se consideră nanic un adult de sex masculin cu o înălțime sub 150 cm și o femeie cu înălțimea sub 145 cm. La copii definirea hipostaturii necesită stabilirea unor standarde antropometrice de înălțime pentru fiecare vârstă și sex, care includ media aritmetică și deviația standard (DS). O abatere cu -2 DS de la media corespunzătoare vârstei și sexului este considerată o abatere serioasă de la normal și impune investigații, iar o abatere cu -3 DS este considerată nanism (Fig. 9).

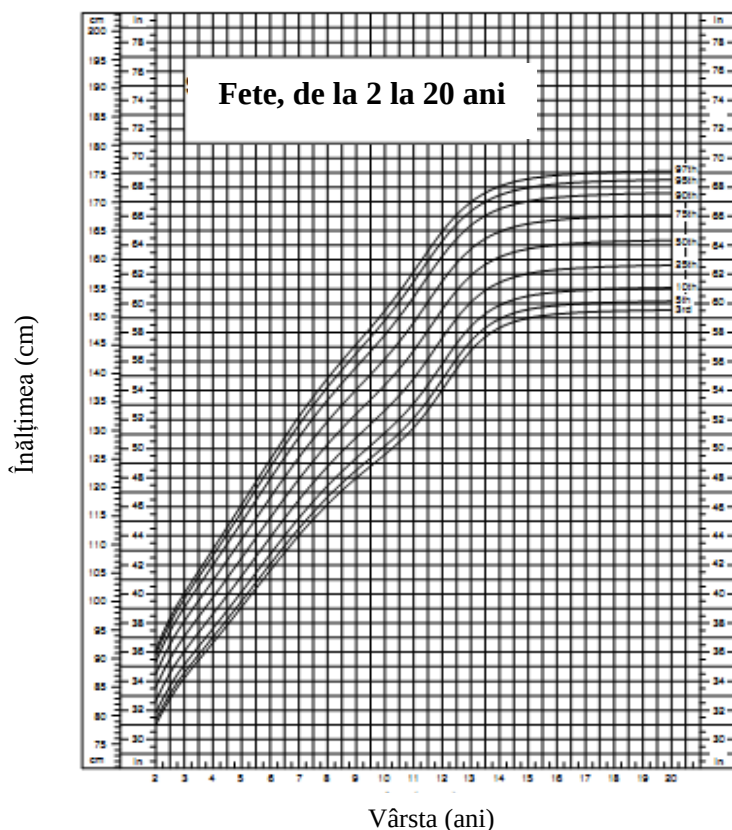


Figura 9. Graficul înălțimii și greutății la fetele între 2 și 20 de ani, exprimat în percentile

La examenul clinic copilul cu deficit de GH prezintă nanism armonic, cu proporțiile infantile păstrate. Compoziția corporală este modificată: crește țesutul adipos cu dispoziție centripetă (în lipsa efectelor lipolitice ale GH), scade masa musculară. Fața este rotundă, fruntea bombată, rădăcina nasului deprimată.

Nanicii par întotdeauna mai tineri decât sunt în realitate. Pielea este moale, albă, fină, dar fața se ridează timpuriu, la sfârșitul adolescenței.

Scheletul este gracil, masa osoasă este scăzută, prezentând risc de fracturi. Extremitățile sunt mici (acromicrie), mandibula este nedevelopată. Dinții sunt mici și înghesuiți din cauza nedevelopării mandibulei, erupția dentară este întârziată.

Infantilismul sexual este un alt semn caracteristic, pubertatea nu se instalează, mai ales dacă se asociază și deficit de gonadotropi.

Dezvoltarea psihică și inteligența sunt normale.

Diagnostic de laborator:

- explorările metabolice uzuale arată hipoglicemie și hipofosforemie, uneori anemie;
- valorile GH plasmatic bazal și IGF-1 sunt scăzute;
- testele de stimulare cu insulină, arginină și glucagon – fără răspuns (GH seric nu crește);
- se impune explorarea tuturor tropilor hipofizari;
- investigații imagistice: CT sau RMN hipofizar, pentru identificarea cauzei.

Diagnosticul diferențial se face cu alte cauze de nanism:

- familial;
- nanism hipotiroidian;
- sindrom Turner (boală genetică la fete, cu cariotip 45X0);
- acondroplazia – lipsa de dezvoltare a cartilajelor de creștere;
- cauze nutriționale (carențe alimentare severe).

Tratamentul medicamentos se face cu GH uman recombinant (rhGH), numit și Somatotropin, injectabil subcutanat, care se administrează zilnic, seara. Trebuie administrat înaintea închiderii cartilajelor de creștere.

Tratamentul neurochirurgical este rezervat cazurilor care prezintă tumori ale regiunii hipotalamo-hipofizare. El trebuie făcut înainte de începerea tratamentului cu GH.

Diabetul insipid

Diabetul insipid este o afecțiune caracterizată prin poliurie (excreția unei cantități mari de urină diluată, hipotonă) și ingestie corespunzătoare crescută de apă (prin stimularea setei) – polidipsie.

Clasificarea diabetului insipid

După mecanismul fiziopatologic, diabetul insipid poate fi:

1. *Diabet insipid central* (neurogen), datorat scăderii secreției de ADH. Cele mai frecvente cauze de diabet insipid central sunt:

- leziuni hipotalamice și hipofizare (tumori, infecții, boli granulomatoase, comprimarea tijei hipofizare);
- cauze iatrogene (neurochirurgie, radioterapie);
- traumatisme craniene;
- idiopatic (la un număr semnificativ de cazuri nu se identifică o cauză evidentă clinic).

2. *Diabet insipid nefrogen*, în care ADH este prezent, dar lipsește răspunsul rinichiului la acțiunea sa (defect de receptor).

Cauze de diabet insipid nefrogen:

- boli cronice renale care interferează cu funcția tubilor renali colectori (pielonefrite, boala polichistică renală);
- tulburări metabolice (hipercalcemia, hipopotasemia);
- medicamente: litiu;
- congenital.

3. *Diabetul insipid indus (potomanie, polidipsie psihogenă)* se caracterizează prin ingestie compulsivă, excesivă de lichide.

Cauza cea mai frecventă o reprezintă afecțiunile psihiatrice (de ex., tulburare obsesiv-compulsivă, schizofrenie). Consumul excesiv de lichide determină: diluție extracelulară, inhibiția secreției de ADH și creșterea diurezei.

Tablou clinic

Diabetul insipid lezional (central sau nefrogen) se caracterizează prin:

- poliurie permanentă (inclusiv noaptea): de obicei 5-8 L/24h, dar în formele severe poate ajunge la 15-18 l/zi;
- polidipsie (creșterea ingestiei de lichide).

Prin scăderea aportului hidric adecvat, pot apărea: astenie (accentuată de multe ori de lipsa unui somn de calitate din cauza urinărilor frecvente nocturne), scădere ponderală, hipotensiune, cefalee, constipație.

În funcție de etiologie, se pot adăuga semne și simptome de insuficiență antero-hipofizară, cefalee, afectarea câmpului vizual (în tumorile hipotalamo-hipofizare).

Explorări de laborator și diagnostic diferențial

1. Determinările bazale presupun evaluarea diurezei, examenul de urină și determinarea osmolalității plasmatice.

Măsurarea diurezei confirmă poliuria ($>3\text{-}3,5$ litri/24 h).

Osmolalitatea urinară este scăzută în toate formele de diabet insipid. Osmolalitatea plasmatică este normală sau crescută (depinde de starea de hidratare) (Tab. 6). În diabetul insipid indus (potomanie), osmolalitatea plasmatică este scăzută.

Evaluarea ionogramei sanguine și urinare este necesară pentru excluderea altor cauze de poliurie.

Tabelul 6. Evaluarea bazală în diabetul insipid

Parametru	Diabet insipid	Valori normale
Diureză (ml/24 h)	>3500	800-2000
Densitate urinară	<1005	1011-1022
Osmolalitate urinară (mOsm/l)	50-300	800-1300
Osmolalitate plasmatică (mOsm/l)	280-295	280-295
Ionogramă sanguină și urinară (calciu, potasiu, sodiu)	Normală	

2. Proba setei este necesară pentru confirmarea diagnosticului și stabilirea formei fiziopatologice.

Principiu. Restricția hidrică la persoanele sănătoase determină stimularea secreției de ADH, cu reabsorbția renală a apei, scăderea diurezei și creșterea osmolalității urinare, prevenindu-se astfel deshidratarea. Acest răspuns (scăderea volumului urinar, creșterea osmolalității urinare și plasmatice) se observă și la pacienții cu potomanie. De multe ori pentru acești pacienți proba setei reprezintă și o metodă terapeutică.

În diabetul insipid central sau nefrogen, diureza se menține crescută (urina se menține hipo-osmolară, diluată), deși apare starea de deshidratare (crește osmolalitatea plasmatică).

3. Testul cu vasopresină (ADH, Minirin) se face dacă răspunsul la proba setei este negativ. Permite diagnosticul diferențial dintre diabetul insipid central și cel nefrogen. După proba setei se administrează pacientului desmopresină (formă sintetică de ADH).

În diabetul insipid central, după administrarea tabletei de desmopresină, osmolalitatea urinară crește semnificativ (cu peste 50%), iar diureza scade. Diabetul nefrogen nu răspunde, diureza rămâne crescută, iar osmolalitatea urinară scăzută (Tab. 7).

Tabelul 7. Diagnosticul formelor de diabet insipid

Parametru	Diabet insipid central	Diabet insipid nefrogen	Potomanie
Osmolalitate plasmatică	Normală sau ↑	Normală sau ↑	↓
Osmolalitate urinară	↓	↓	↓
Osmolalitate urinară după proba setei	Nu se modifică	Nu se modifică	↑
Osmolalitate urinară după desmopresină	↑	Nu se modifică	↑ ne semnificativ

4. Determinarea ADH plasmatic nu se face în mod uzual. În diabetul insipid central, concentrația serică este scăzută, pe când în forma nefrogenă este normală sau crescută.

5. Investigații imagistice: CT sau RMN de zonă hipotalamo-hipofizară, pentru elucidarea cauzei centrale.

Tratament

Se recomandă hidratare adecvată, astfel încât să se mențină starea de hidratare normală și să se evite atât deshidratarea, cât și hiperhidratarea.

Tratamentul medicamentos al diabetului insipid central se face cu analogi sintetici de ADH (desmopresină).

Aceste preparate au activitate antidiuretică timp de 8-10 h. Se găsesc sub diverse forme de prezentare: tablete (de ex., Minirin, administrare orală sau sublinguală), picături nazale, spray nazal.

Dozele și schemele de tratament trebuie individualizate în funcție de severitatea poliuriei. Obiectivul tratamentului constă în menținerea unei diureze normale.

Tratamentul diabetului insipid nefrogen este mai puțin eficient, se pot administra diuretice tiazidice care reduc moderat, în timp, poliuria.

TIROIDA

Anatomie, histologie

Tiroida este situată în regiunea cervicală anterioară, între furculița sternală și cartilajul tiroid. Este formată din doi lobi laterali, uniți printr-o punte numită istm (Fig. 1). La o treime din oameni istmul prezintă în partea superioară o prelungire – lobul piramidal. Tiroida vine în raport posterior cu esofagul, traheea și nervii recurenți laringieni, o gușă voluminoasă putând să comprime aceste structuri și să determine disfagie, dispnee, respectiv disfonie.

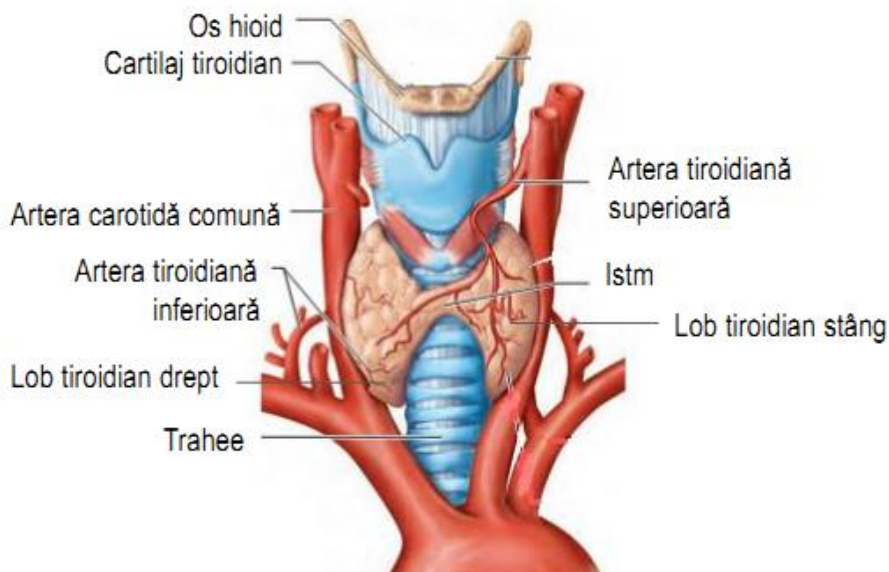


Figura 1. Poziția și anatomia tiroidei

Lobul tiroidian este format din lobuli, iar aceștia la rândul lor conțin mai multe formațiuni numite foliculi. Unitatea morfo-funcțională a glandei este reprezentată de foliculul tiroidian (Fig. 2). Acesta este format dintr-un strat de celule epiteliale (tireocite) care delimitează cavitatea foliculară. Coloidul, conținut de cavitatea foliculară, este format din tiroglobulină, precursorii hormonilor tiroidieni și hormoni tiroidieni activi.

Celula foliculară (numită și tireocit) reprezintă sediul sintezei celei mai importante proteine iodate – tiroglobulina, precum și al hormonilor tiroidieni.

Între foliculi se găsesc celulele parafoliculare C. Acestea secretă calcitonină, hormon cu rol în homeostazia calciului.

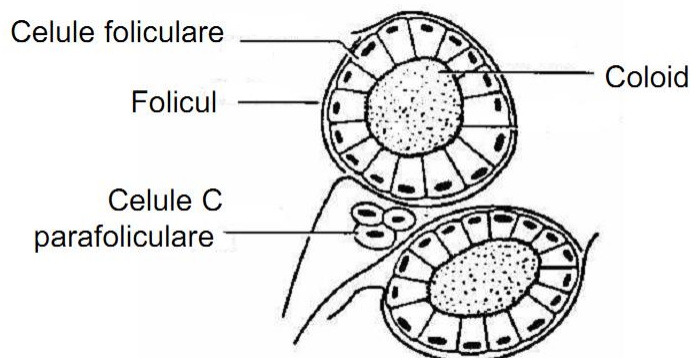


Figura 2. Foliculul tiroidian

Aportul de iod

Sinteza hormonilor tiroidieni necesită un aport adecvat de iod din alimentație și apă. Necesarul zilnic de iod este următorul:

- nou-născut și copii mici: 90 $\mu\text{g}/\text{zi}$;
- copii mari și adolescenți: 120-150 $\mu\text{g}/\text{zi}$;
- adulți: 150 μg ;
- sarcină și perioada de alăptare: 200-250 μg .

În prezent, se apreciază că aproximativ 40% din populația globului este la risc pentru deficitul iodat. Un risc suplimentar apare în sarcină, deficit de seleniu, expunere la radiații, perclorat sau tiocianați.

La adult, deficitul de iod induce apariția gușii (difuză sau nodulară). În general funcția tiroidiană se menține normală (eutiroidie), uneori însă poate asocia hipotiroidie sau hipertiroidie.

Pentru prevenirea apariției semnelor de deficit iodat, sunt necesare cel puțin 100 μg iod/zi. Conținutul de iod din alimente variază foarte mult, în funcție de zona geografică. Sursele alimentare de iod sunt numeroase:

- sarea iodată reprezintă principala sursă alimentară de iod, care asigură profilaxia carenței iodate (1 kg de sare conține 25-40 mg iod);
- alge marine: conținutul de iod variază în funcție de specie și zona geografică (de ex., 100 g de alge marine Nori conțin 1470 μg iod);
- fructe de mare și pești cu carne slabă: creveți, scoici, cod, ton, sardine;

- lactate: cantitatea de iod variază, în funcție de conținutul de iod din furaje;
- ouă;
- fructe și legume: afine, prune uscate, ananas , fasole;
- pâine și produse de panificație, la prepararea cărora s-a folosit sare iodată.

Alte surse de iod sunt reprezentate de medicamente, substanțe de contrast iodate (utilizate în radiologie pentru efectuarea tomografiilor computerizate), suplimente alimentare, aditivi alimentari.

Biosinteza și eliberarea hormonilor tiroidieni

Etapale biosintezei hormonilor tiroidieni sunt:

1. Iodocaptarea

Iodul din alimentație este absorbit la nivelul tractului digestiv sub formă de iod ionic (I^-) și este concentrat la nivelul glandei tiroide.

2. Iodoconversia

Este etapa prin care iodul anorganic (I^-) este transformat în iod organic, apoi în iod hormonal.

Această etapă prezintă mai multe faze:

- oxidarea iodului: enzima numită peroxidaza tiroidiană sau tiroidperoxidază (TPO) transformă iodul ionic (I^-) în iod molecular;
- iodarea tiroglobulinei: sub acțiunea TPO are loc iodarea reziduurilor de tirozină ai moleculei de tiroglobulină, care conduce la formarea tirozinelor. Prin monoiodare se formează mono-iodtirozină (MIT), iar prin diiodare se formează diiodtirozină (DIT).
- formarea tironinelor: hormonii tiroidieni activi T_4 și T_3 iau naștere prin reacția de cuplare dintre tirozine, catalizată enzimatic, astfel:



Eliberarea hormonilor tiroidieni

Hormonii tiroidieni sunt eliberați în circulație printr-un proces de proteoliză a tiroglobulinei. Iodotirozinele eliberate în circulație odată cu hormonii tiroidieni suferă procesul de deiodare, iodul fiind reutilizat ulterior.

Toate etapele hormonosintezei tiroidiene sunt stimulate de TSH.

Circulația hormonilor tiroidieni

Principalul hormon sintetizat de tiroidă este tiroxina (T_4) (reprezintă aproximativ 80% din secreția tiroidei). Majoritatea triiodotironinei (T_3) provine din conversia periferică a tiroxinei. Hormonul activ, care se leagă

predominant de receptorii tisulari, este T_3 . Perioada de înjumătățire a tiroxinei este de aproximativ 7 zile, pe când cea a triiodotironinei este de doar 8 ore.

Hormonii tiroidieni circulă predominant legați de proteine (fracția legată): TBG (thyroxin binding globulin), prealbumină, albumină. Mai puțin de 1% din totalul hormonilor tiroidieni circulă liber – fracția liberă: „free” T_4 (FT_4), respectiv „free” T_3 (FT_3). Modificarea concentrațiilor proteinelor de legare (afecțiuni hepatice, sarcină, malnutriție, diverse medicamente) influențează concentrația fracțiilor totale hormonale, dar fracțiile libere rămân în limite normale.

Acțiunile hormonilor tiroidieni

Având în vedere că aproape toate țesuturile organismului prezintă receptori pentru hormonii tiroidieni, aceștia dețin un rol important în funcționarea tuturor celulelor.

Efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni sunt sumarizate în Tab. 1.

Tabelul 1. Efectele fiziologice ale hormonilor tiroidieni

Țesut țintă	Efect
Metabolism glucidic	Acțiune hiperglicemiantă prin: - stimularea gluconeogenezei; - creșterea absorbției intestinale a glucozei; - creșterea utilizării periferice a glucozei; - stimularea glicogenolizei hepatice.
Metabolismul proteic	În condiții fiziologice, stimulează sinteza proteică. În exces (hipertiroidie) crește degradarea proteinelor (efect catabolic).
Metabolism lipidic	Stimulează predominant lipoliza, produșii rezultați fiind utilizați în gluconeogeneză. În hipertiroidie, colesterolul seric este scăzut. În hipotiroidie, colesterolul este crescut.
Metabolismul bazal	Efect calorigen, crește termogeneza. Stimulează consumul de O_2 (crește rata metabolismului bazal).
Aparat cardio-vascular	Crește frecvența cardiacă. Crește consumul de oxigen al miocardului. Crește viteza de circulație. Crește debitul cardiac.
Aparat digestiv	Crește apetitul. Stimulează motilitatea intestinală (în hipertiroidie, tranzitul intestinal este accelerat, în hipotiroidie apare constipația).

Tabelul 1 (cont.)

Sistem muscular	Efect catabolic muscular (în hipertiroidie poate apărea miopatie, pierdere de masă musculară).
Sistem nervos central (SNC)	Hormonii tiroidieni sunt foarte importanți în perioada perinatală, pentru dezvoltarea SNC. Stimulează tonusul cortical, memoria.
Sistem osos	Acționează sinergic cu alți factori de creștere pentru formarea, dezvoltarea și maturarea sistemului osos. În exces (hipertiroidie), stimulează rezorbția osoasă (osteopenie, osteoporoză).
Alte glande endocrine	În disfuncțiile tiroidiene (hipo- sau hipertiroidie) poate fi afectată funcția gonadică, la femei ducând la tulburări ale ovulației și infertilitate.

Reglarea funcției tiroidiene

Principalul mecanism de reglare al funcției tiroidiene este cel de feedback negativ: fracția liberă circulantă a hormonilor tiroidieni controlează eliberarea de TSH din adenohipofiză, respectiv TRH din hipotalamus. Scăderea concentrației de hormoni tiroidieni circulanți determină stimularea sintezei și eliberării de TSH, iar creșterea fracției libere hormonale inhibă sinteza de TSH (Fig. 3).

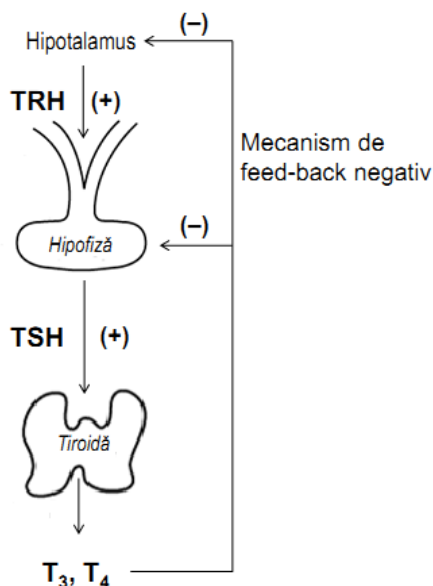


Figura 3. Reglarea secreției la nivelul axului hipotalamo-hipofizo-tiroidian

Se descriu și alte mecanisme de reglare la nivel tiroidian. Astfel, autoreglarea sintezei de hormoni tiroidieni în funcție de aportul de iod este independent de axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian. Tiroida își poate menține normală sinteza de hormoni tiroidieni la variații mari ale aportului iodat: în caz de exces iodat, are loc inhibarea captării, iar în cazul unui deficit iodat, crește captarea iodului.

Evaluarea morfo-funcționalității tiroidiene

1. Investigarea funcției tiroidiene

Testele de laborator care evaluează funcționalitatea tiroidiană, sunt:

- TSH: este cel mai sensibil parametru care evaluează axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian;
- fracția liberă a hormonilor tiroidieni: FT₃, FT₄.

2. Investigații imagistice:

- ecografia tiroidiană reprezintă o investigație accesibilă, rapidă, neiradiantă, care furnizează date despre volumul tiroidian, ecogenitatea parenchimului, prezența și caracterul ecografic al nodulilor, vascularizația tiroidei;
- CT, RMN tiroidian: se recomandă în gușile voluminoase, cu extindere intratoracică.

3. Scintigrafia tiroidiană: evaluează activitatea țesutului tiroidian, izotopii utilizați fiind iod (¹²³I sau ¹³¹I) sau tehneciu (^{99m}Tc). Se bazează pe proprietatea tiroidei de a capta din circulație traserul administrat. Prin detectarea la suprafață a radiațiilor emise de parenchimul tiroidian se obțin imagini specifice, de ex., captare localizată crescută – nodul „fierbinte” (funcțional), captare scăzută – nodul „rece” (nefuncțional).

4. Examenul citologic prin puncție-biopsie cu ac fin este utilă în investigarea unui nodul tiroidian și presupune extragerea unei cantități mici de celule de la nivelul nodulului, urmând ca rezultatul citologic să ghideze atitudinea terapeutică.

5. Markerii imunologici:

- pentru diagnosticul afecțiunilor tiroidiene autoimune se dozează anticorpii antitiroidieni: anticorpi antiperoxidază tiroidiană (anti TPO) și anticorpii antitiroglobulină;
- anticorpii specifici bolii Graves-Basedow sunt anticorpii anti-receptor TSH.

Hipertiroidia

Hipertiroidia reprezintă un complex simptomatic indus de sinteza și secreția crescută de hormoni tiroidieni de la nivelul tiroidei.

Tirotxicoza se referă la un sindrom determinat de excesul de hormoni tiroidieni la nivelul țesuturilor. Nu orice exces de hormoni tiroidieni este consecința unei hiperfuncții a glandei tiroide. De ex., tratamentul cu doze mari de hormoni tiroidieni se poate asocia cu creșterea concentrațiilor plasmatice de T_3 și T_4 și scăderea TSH (tirotxicoză), dar excesul de hormoni tiroidieni din circulație nu este determinat de hipersecreția glandei tiroide (nu este hipertiroidie).

Hipertiroidia este consecința unei hiperfuncții a întregului parenchim tiroidian sau numai a unei părți a acestuia.

Cele mai frecvente forme de hipertiroidie întâlnite în practică sunt:

- boala Graves-Basedow;
- adenomul toxic;
- gușa hipertiroidizată.

Boala Graves-Basedow

Boala Graves-Basedow reprezintă o hiperfuncție tiroidiană difuză, de cauză autoimună, care afectează mai frecvent femeile. Este cea mai frecventă formă de hipertiroidie.

Fiziopatologie

În boala Graves-Basedow se descrie o stimulare excesivă a tiroidei, independentă de anterohipofiză. Apare pe un teren genetic predispozant, dar există anumiți factori care o pot declanșa (sarcina, perioada postpartum, menopauza, suprasolicitățile fizice și psihice, șocurile emoționale, excesul de iod).

Perturbările sistemului imun (alterarea funcției limfocitare) induc sinteza crescută de anticorpi antireceptor TSH (imunoglobuline din clasa IgG). Aceștia se leagă de receptorul TSH de pe suprafața celulelor foliculare, având acțiune similară cu cea a TSH-ului, respectiv creșterea sintezei hormonilor tiroidieni (Fig. 4).

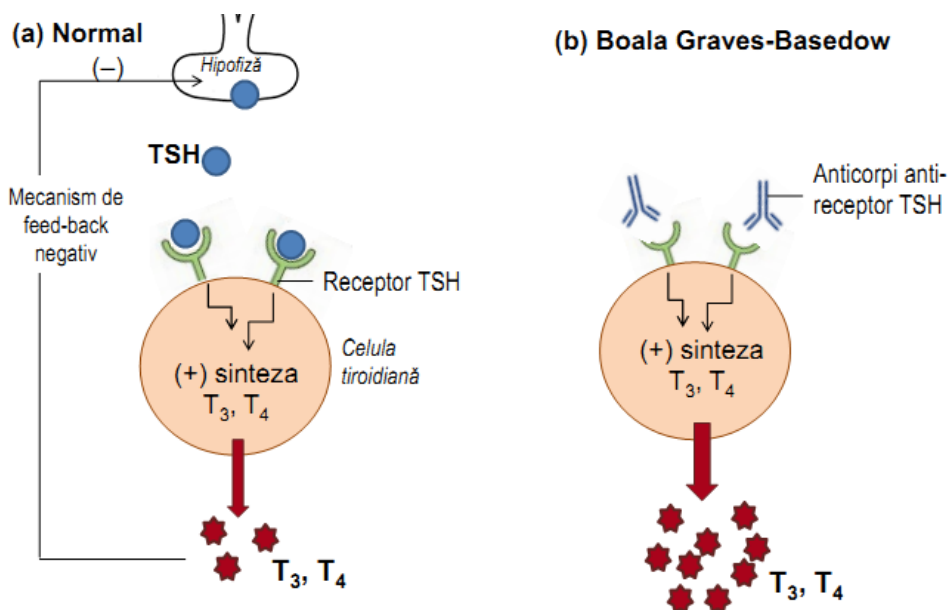


Figura 4. Reglarea secreției tiroidiene în condiții fiziologice (a) și fiziopatologia bolii Graves-Basedow (b)

Tablou clinic

Manifestările clinice ale bolii Basedow depind de severitatea și durata hipertiroidiei, vârsta pacientului, precum și de susceptibilitatea individuală la excesul de hormoni tiroidieni.

Semnele majore ale bolii sunt:

- gușa: difuză (afectează ambii lobi), omogenă, hipervascularizată, cu freamăt la palpare și suflu sistolo-diastolic la auscultație;
- tahicardia: permanentă, 100-130 bătăi/min, percepută ca palpitații de către pacient;
- oftalmopatia: poate să apară înainte sau concomitent cu hipertiroidia, sau uneori tardiv în evoluție.

Semnele minore sunt reprezentate de:

- manifestări generale: scădere ponderală cu apetit păstrat sau crescut (hiperfagie), astenie, termofobie (intoleranță la căldură);
- manifestări cutanate: tegumente calde, umede, transpirații profuze;
- manifestări cardiovasculare: tahicardie sinusală (frecvență cardiacă crescută permanent, inclusiv noaptea), uneori aritmii (fibrilație atrială), hipertensiune arterială;
- manifestări digestive: creșterea motilității intestinale, cu scaune normale dar frecvente (hiperdefecație), uneori moi, rareori diareice;

- manifestări neuropsihice: tremurături ale extremităților, tahilalie, tahikinezie, iritabilitate, insomnii, labilitate psihică;
- manifestări musculare: astenie musculară proximală;
- perturbarea funcției gonadice: tulburări de ciclu menstrual, impotență.

Oftalmopatia tiroidiană cuprinde semnele și simptomele afectării oculare din boala Graves-Basedow, forma aceasta afectând până la 50% din pacienți. Interesează atât țesuturile periorbitare, cât și structurile orbitare. Creșterea volumului conținutului orbital prin hipertrofia musculaturii extraoculare, edem și hipertrofia țesutului adipos, împinge globul ocular anterior, determinând exoftalmia (protruzia globilor oculari).

Manifestările clinice pot fi foarte variate, pacienții putându-se prezenta cu (Fig. 5):

- lăcrimare excesivă;
- fotofobie (sensibilitate la lumină);
- dureri oculare;
- diplopie (datorită afectării severe a musculaturii extraoculare);
- retracție palpebrală (retracția pleoapelor);
- edeme palpebrale (la nivelul pleoapelor) și periorbitare;
- eritem conjunctival și a pleoapelor;
- exoftalmie.

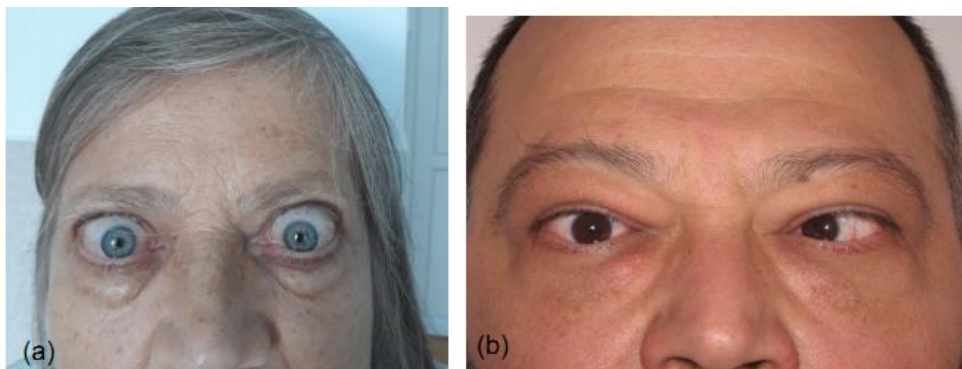


Figura 5. Oftalmopatia tiroidiană: (a) edeme palpebrale, exoftalmie, retracția pronunțată a pleoapelor superioare, devierea globilor oculari cu diplopie, „privire strălucitoare”; (b) edeme palpebrale, retracția pleoapelor, iritație conjunctivală, devierea globului ocular stâng cu diplopie

Diagnostic de laborator în boala Graves-Basedow

1. Investigații metabolice:

- glicemia à jeun poate fi crescută;
- colesterol, trigliceride scăzute.

2. Investigații hormonale și imunologice:

- TSH scăzut;
- FT₄, FT₃ crescuți;
- anticorpi anti-receptor TSH în titre pozitive la un procent semnificativ de pacienți, fiind specifici bolii Graves-Basedow, dar și anticorpii antitiroidieni (antiTPO și antitiroglobulină) pot fi prezenți în titre crescute, la unele cazuri.

3. Investigații paraclinice:

- ecografia tiroidiană evaluează volumul gușii și relevă aspect hipoecogen al tiroidei (datorată modificărilor autoimune), cu vascularizație accentuată;
- scintigrafia tiroidiană nu se recomandă de rutină în boala Graves-Basedow, unde diagnosticul este confirmat de titrele pozitive ale anticorpilor antireceptor TSH. Se recomandă doar când diagnosticul este incert, impunând diferențierea de alte forme de hipertiroidie. În boala Basedow, scintigrafia relevă hipertrofie difuză tiroidiană cu hipercaptare difuză a radiotrasorului;
- exoftalmometria măsoară protruzia (în mm) globilor oculari;
- investigații imagistice pentru evaluarea fenomenelor compresive induse de gușile voluminoase: radiografie cervicală anterioară (pentru evidențierea devierii traheale), RMN sau CT tiroidian (tomografie fără substanță de contrast care conține iod și poate agrava hipertiroidia);
- electrocardiograma (EKG) evidențiază tahicardia sau aritmiile;
- osteodensitometria DXA poate evidenția demineralizare osoasă (osteopenie, osteoporoză)

Adenomul toxic (autonom)

Adenomul toxic reprezintă un adenom tiroidian funcțional, care secretă autonom hormoni tiroidieni. Apare mai frecvent la pacienți adulți (>40-50 de ani), proveniți în special din zone cu deficit iodat.

Simptomele sunt reprezentate de: palpitații, astenie, scădere ponderală, termofobie, dar nu apare oftalmopatia. La palpare și ecografic se decelează un nodul unic tiroidian.

Investigațiile de laborator relevă TSH supresat, cu valori crescute ale FT₃ și FT₄, dar anticorpii antitiroidieni sunt negativi. Diagnosticul este confirmat de scintigrafia tiroidiană, care evidențiază un nodul funcțional („fierbinte”).

Gușa multinodulară hipertiroidizată

Se caracterizează prin prezența mai multor noduli tiroidieni care secretă autonom hormoni tiroidieni (independent de TSH). Apare mai

frecvent la pacienții mai vârstnici, care prezintă o gușă polinodulară veche. La palpare și ecografic se decelează mai mulți noduli tiroidieni.

Tabloul clinic este cel al unei hipertiroidii, fără oftalmopatie. Diagnosticul pozitiv este stabilit pe baza examenelor de laborator (TSH scăzut, FT₃ și FT₄ crescuți, anticorpi antitiroidieni absenți) și paraclinice (ecografic se evidențiază multiple formațiuni nodulare tiroidiene, iar scintigrafic, nodulii sunt funcționali, „fierbinți”).

Evoluție și complicații:

În lipsa diagnosticului și tratamentului adecvat, hipertiroidia poate determina:

- cardiopatie: fibrilație atrială, flutter atrial, insuficiență cardiacă;
- complicații oculare: oftalmopatie severă;
- osteoporoză;
- criză tirotoxică.

Tratamentul hipertiroidiei

Tratamentul medicamentos

Antitiroidienele de sinteză (tiamazol – Thyrozol, propiltiouracil) blochează sinteza hormonilor tiroidieni. Se începe cu o doză de atac, mai mare, care se scade progresiv spre o doză mai mică, de întreținere. Tratamentul medicamentos se face în medie 1-2 ani. Printre reacțiile adverse ale medicației antitiroidiene se numără: alergii cutanate, leucopenie, icter, artralgii, toxicitate hepatică.

Tratamentul chirurgical

Tiroidectomia totală se recomandă în cazul unor guși voluminoase sau a evoluției nefavorabile sub tratamentul cu antitiroidiene de sinteză.

Tratament cu iod radioactiv (I¹³¹)

Radioiodterapia este un tratament eficient, prin care iodul marcat radioactiv este preluat de celulele tiroidiene active pe care le distruge. Se poate aplica în toate formele de hipertiroidie, în lipsa răspunsului adecvat la medicație, în cazul efectelor adverse medicamentoase, sau contraindicații operatorii. Nu se recomandă în sarcină, guși voluminoase sau noduli tiroidieni suspecți a fi maligni.

Recomandări igieno-dietetice

În boala Basedow, cel puțin în primele luni de la diagnostic, se recomandă evitarea alimentelor bogate în iod, a suplimentelor alimentare (de ex., cele care conțin alge marine), a medicamentelor sau substanțelor care conțin iod (amiodaronă, substanțe de contrast iodate, soluție dezinfectantă cu betadină).

Având în vedere starea hipercatabolică și creșterea metabolismului bazal din hipertiroidie (cu scădere ponderală, astenie), se recomandă alimentație hipercalorică, bogată în proteine (carne, fasole). Datorită efectelor excesului de hormoni tiroidieni asupra metabolismului glucidic, dulciurile concentrate trebuie evitate și trebuie alese alimente cu impact glicemic mai mic, bogate în fibre: fulgi de ovăz, orz, cereale integrale, paste.

La pacienții cu tulburări digestive (tranzit intestinal accelerat, hiperdefecație, uneori diaree cu steatoree) asociate cu malabsorbție, se recomandă creșterea aportului hidric, suplimentarea cu vitamine (mai ales complexul B) și vitamine liposolubile, magneziu, alimente bogate în fibre.

Se recomandă evitarea alimentelor bogate în nitrați (stimulează iodocaptarea), respectiv a cărnii procesate (mezeluri, bacon, cârnați etc.). Cofeina (din cafea, ceai negru, băuturi energizante) poate agrava palpitațiile, insomniile, anxietatea.

Grăsimile *trans* și cele saturate cresc riscul afecțiunilor cardiovasculare și a diabetului zaharat tip 2. Limitarea consumului lor (din fast-food, prăjeli, margarină, produse de patiserie) are efect benefic la pacienții cu hipertiroidie. Sunt recomandate grăsimile sănătoase din peștele gras, uleiul de măsline, cocos, avocado sau din semințe de in.

Consumul de legume crucifere (broccoli, varza, conopida, napi) este recomandabil în hipertiroidia din boala Basedow. Acestea conțin tiocianați care împiedică în mod natural preluarea iodului de către tiroidă.

Pentru susținerea funcției tiroidiene normale este necesară suplimentarea cu alimente bogate în seleniu (nuci braziliene, chia, ciuperci, ceai, carne de vită, orez, carne de pui sau curcan), fier (legume cu frunze verzi, fasole, linte, carne roșie, ficat, semințe, nuci), zinc (carne de vită și miel, năut, fasole, linte, mazăre, cacao, caju, ciuperci, semințe de dovleac, pepene, caise).

În cazul asocierii demineralizării osoase (osteopenie/ osteoporoză), alimentele bogate în calciu sunt benefice. La nevoie, dieta poate fi suplimentată cu preparate de calciu și vitamina D.

De asemenea, se recomandă evitarea eforturilor fizice mari, a stresului, a expunerii la soare și a fumatului (care poate agrava oftalmopatia).

Hipotiroidia (insuficiența tiroidiană)

Reprezintă un complex simptomatic determinat de insuficiența hormonilor tiroidieni la nivel de receptor.

Tabloul clinic se corelează cu severitatea carenței hormonale, precum și cu momentul instalării acesteia (copilărie sau viața adultă).

Termenul de „mixedem” se atribuie edemului caracteristic bolii, precum și formelor severe de boală. Termenul de „hipotiroidie” se aplică cazurilor fruste sau de severitate medie.

Clasificare

- hipotiroidism primar (periferic), determinat de afecțiuni ale tiroidei (cea mai frecventă formă întâlnită în practică), cu afectarea secreției de hormoni tiroidieni;
- hipotiroidism secundar (hipofizar, central), prin deficit de secreție a TSH de la nivelul hipofizei.

Etiologie

1. Hipotiroidismul primar (afectarea glandei tiroide) poate fi determinat de:

- tiroidita cronică autoimună: cea mai frecventă cauză de hipotiroidie;
- cauze iatrogene:
 - postoperator;
 - după tratament cu I^{131} ;
 - aport excesiv de iod (de ex., substanțe de contrast);
 - medicamente: antitiroidiene de sinteză, amiodaronă;
- carența iodată.

2. Hipotiroidismul central (secundar) este determinat de afecțiuni hipofizare (hipotiroidia asociindu-se de regulă și cu alte insuficiențe hipofizare):

- adenom hipofizar;
- apoplexie hipofizară;
- după intervenții neuro-chirurgicale;
- radioterapie hipofizară;
- traumatisme cranio-cerebrale etc.

Fiziopatologie

Deficitul de hormoni tiroidieni induce, pe de o parte, scăderea metabolizării glicozaminoglicanilor (substanțe hidrofile) cu acumularea acestora și a apei în țesuturi, iar pe de altă parte creșterea permeabilității

capilare pentru albumină. Astfel apare edemul generalizat, caracteristic acestei boli (tegumente, mușchi, miocard etc.).

Tabloul clinic

Debutul bolii este lent, insidios (luni-ani). În insuficiența tiroidiană clinic manifestă, semnele și simptomele clinice sunt reprezentate de:

- creștere ponderală (prin acumulare de lichid în țesuturile interstițiale), asociată de multe ori cu scăderea apetitului;
- frilozitate (intoleranță la frig);
- edem generalizat care este dur și nu lasă godeu (la presiunea cu degetul, nu apare o depresiune la nivelul tegumentului);
- facies infiltrat, edematos, cu fante palpebrale diminuate prin edem palpebral;
- păr aspru, rar, uscat, friabil;
- piele aspră, uscată, rece, palidă;
- macroglosie, voce îngroșată (prin infiltrarea limbii și a corzilor vocale);
- bradilalie (vorbitură lentă, rară);
- bradikinezie (mișcări lente);
- astenie marcată, bradipsihie (încetinirea funcțiilor psihice, intelectuale), tulburări de memorie, somnolență;
- bradicardie, hipertensiune arterială;
- tendință la constipație;
- parestezii ale extremităților;
- tulburări de ciclu (până la amenoree), anovulație, sterilitate.

Investigații de laborator

1. Investigațiile uzuale pot evidenția:

- glicemia mai scăzută;
- colesterolul total, LDL-colesterolul crescute (hipercolesterolemie secundară, indusă de hipotiroidie); trigliceridele pot fi normale sau ușor crescute;
- anemie (poate fi normocromă normocitară, dar și feriprivă, sau prin deficit de vitamină B12 sau folați);
- uneori hiponatremie.

2. Investigații hormonale și imunologice:

- TSH este crescut în hipotiroidismul primar, scăzut în forma centrală;
- hormonii tiroidieni: FT₄ și FT₃ sunt scăzuți;
- anticorpii antitiroidieni (antiTPO și antitiroglobulină) sunt crescuți în tiroidita cronică autoimună.

3. Investigații paraclinice:

- ecografia tiroidiană: în tiroidita cronică autoimună, parenchimul este marcat hipoecogen, uneori cu fibroză;
- EKG: relevă bradicardie, traseu hipovoltat (prin pericardită), uneori semne de ischemie miocardică;
- ecografia cardiacă poate releva pericardită (acumulare de lichid în pericard).

Complicațiile mixedemului sunt:

- coma mixedematoasă: cea mai severă complicație;
- complicații cardiace: pericardită, ateroscleroză;
- complicații hematologice: anemie;
- complicații digestive: litiază biliară
- afectarea funcției gonadale cu infertilitate.

Tratament

Tratamentul hipotiroidismului este un tratament de substituție, care se face permanent, toată viața, cu preparate de hormoni tiroidieni.

Preparatele disponibile sunt cele care conțin T₄ sau T₃ sau preparate combinate, care conțin ambii hormoni tiroidieni. Se preferă ca tratament de substituție preparatele care conțin T₄ (Euthyrox, L-Thyroxin) pentru că au un timp de înjumătățire mai lung și pot fi administrate într-o singură priză dimineața, cu minim 30 de minute înainte de micul dejun, cu apă plată. Alimentele, cafeaua, afecțiunile digestive (gastrită, boală celiacă, afecțiuni intestinale) sau unele medicamente (antiacide, inhibitori de pompă de protoni – omeprazol, carbonatul de calciu, sulfatul de fier), interferă cu absorbția tabletei de tiroxină.

Tiroxina se poate administra și sub formă de soluție orală, cu absorbție intestinală foarte bună, fără a interfera semnificativ cu alimentele, astfel că poate fi administrată imediat înaintea sau chiar în timpul micului dejun (crește astfel complianța pacientului la tratament).

Tratamentul de substituție se începe cu doze mai mici, care se cresc progresiv, în funcție de toleranța bolnavului, până la doza terapeutică optimă. Monitorizarea tratamentului include parametri clinici și de laborator (dozarea TSH și FT₄, care sub tratament adecvat se normalizează).

Recomandări igieno-dietetice

Pacienții cu hipotiroidism prezintă o scădere a ratei metabolismului bazal, cu scăderea efectului calorigen, scăderea apetitului. Se recomandă scăderea aportului caloric și menținerea unei activități fizice ușoare.

Pentru creșterea ratei metabolismului, se recomandă un aport mai crescut de proteine: carne slabă (pui, curcan), pește (gătit corespunzător la cuptor sau la grătar), ouă, brânzeturi semidegresate, cu evitarea grăsimilor saturate și a alimentelor procesate. Deși pacienții hipotiroidieni prezintă edeme, nu se recomandă dietă hiposodată.

În hipotiroidie, se recomandă o dietă bazată pe legume (inclusiv crucifere gătite, în cantități moderate), fructe, carne slabă (vită, pui, miel), ouă, pește (somon, ton, fructe de mare), semințe și cereale (orez, hrișcă, semințe de quinoa, chia, in), lactate degresate.

Se recomandă evitarea consumului excesiv de substanțe goitrogene (care pot crește volumul tiroidian) din unele alimente (consumate în special crude) precum: varza, broccoli, varza kale, conopida, cassava. Prepararea prin gătire a acestora, însă, poate inactiva semnificativ substanțele goitrogene.

Studiile din ultimii ani au demonstrat că izoflavonele din soia nu afectează semnificativ funcția tiroidiană. Soia și derivatele sale (tofu, laptele de soia, sosul de soia) poate interfera însă cu absorbția levotiroxinei (se recomandă consumul acestor preparate la câteva ore de la înghițirea tabletei de tiroxină).

La pacienții care prezintă constipație, se recomandă hidratare adecvată și dietă bogată în fibre. Dar, trebuie să se țină cont de faptul că fibrele interferează cu absorbția tiroxinei, deci nu se recomandă consumul acestora la micul-dejun.

Preparatele de fier recomandate la pacienții cu anemie, trebuie administrate la cel puțin 4 ore după înghițirea tabletei de tiroxină (sulfatul feros interferând cu absorbția tiroxinei).

Dacă pacienții cu hipotiroidie prezintă asociat și boală celiacă, se recomandă dietă fără gluten.

La pacienții cu tiroidită cronică autoimună și hipotiroidie, suplimentarea cu seleniu prezintă efecte benefice. Seleniul deține numeroase roluri la nivel celular. Are efect antioxidant, are rol în funcționarea optimă a sistemului imun, intervine în metabolismul hormonilor tiroidieni (intră în compoziția unor selenoenzyme). Alimente bogate în seleniu sunt: nucile braziliene (1-2 nuci/zi asigură și chiar depășește necesarul de seleniu recomandat, de 55 μg/zi), tonul, sardinele, carnea (vită, curcan, pui), ouăle, legumele, ciupercile, orezul brun, semințele de floarea soarelui. Zincul intervine în buna funcționare a tiroidei, alimentele bogate în zinc și recomandate în hipotiroidie fiind fructele de mare, carnea de vită, ciupercile, mazărea, linte, năutul, fasolea, semințele de dovleac etc.

Tiroiditele

Tiroiditele sunt afecțiuni inflamatorii ale tiroidei, declanșate de un anumit agent patogen sau de un proces autoimun. Cuprind forme acute, subacute și cronice.

Tiroidita acută microbiană

Reprezintă inflamația acută a parenchimului tiroidian, de etiologie bacteriană (stafilococ, pneumococ), focarul infecțios fiind în vecinătatea tiroidei sau la distanță.

Tabloul clinic include febră, dureri locale, tiroidă crescută de volum, cu modificări tegumentare (piele caldă, cu roșeață locală în dreptul abcesului). Pacientul poate prezenta disfagie, dispnee, disfonie.

Investigațiile de laborator evidențiază:

- VSH crescut;
- leucocitoză;
- eutiroidie (TSH, FT₃, FT₄ normale).

Tratamentul constă în antibioterapie și drenaj chirurgical.

Tiroidita subacută

Inflamația tiroidei este indusă viral (virusul urlian, enterovirusuri, adenovirusuri). Apare adesea după o infecție de căi respiratorii superioare. Are caracter tranzitoriu, este o afecțiune autolimitată (se vindecă spontan), simptomatologia fiind confundată deseori cu o faringită.

Evoluează în 3 faze.

Fiziopatologie și fazele tiroiditei subacute:

Faza de siderare funcțională (tirotoxicoză tranzitorie), care durează 3-4 săptămâni. Infecția virală induce lezarea celulelor tiroidiene, cu deversarea hormonilor tiroidieni stocați în coloid, în circulație. În această fază de inflamație și tirotoxicoză pasageră, pacientul prezintă febră, palpitații, insomnii, uneori scădere ponderală. Tiroida este crescută în volum, este dureroasă spontan și la palpare. Durerea din regiunea cervicală se accentuează la deglutiție și poate iradia la nivelul mandibulei sau retroauricular.

Faza de hipotiroidie durează 4-6 săptămâni. Hormonii tiroidieni eliberați în circulație sunt treptat preluați de țesuturi și concentrația lor plasmatică scade treptat. Fiind încă afectată de procesul inflamator, tiroida nu a reluat încă secreția hormonală. Pe măsură ce nivelul de hormoni tiroidieni din circulație scade, crește secreția de TSH. În această fază de

hipotiroidie tranzitorie, pacientul poate prezenta semne minore de hipotiroidism (astenie, somnolență, constipație).

Faza de recuperare. Pe măsură ce foliculii se regenerează, se reia sinteza de hormoni tiroidieni și se restabilește eutiroidia.

Majoritatea pacienților se vindecă complet, în 2-4 luni.

Investigații de laborator și paraclinice:

- sindrom inflamator: VSH, fibrinogenul și proteina C reactivă crescute;
- leucocitele sunt normale;
- în stadiul de tirotoxicoză: FT₃, FT₄ crescute, TSH scăzut;
- în faza de recuperare: TSH, FT₄, FT₃ sunt normale;
- ecografia tiroidiană evidențiază aspect specific, cu alternarea zonelor inflamate (hipoecogene) cu zone sănătoase (izoecogene), dând un aspect „pătat”;
- scintigrafia tiroidiană relevă absența captării radiotrasorului (foliculii tiroidieni fiind distruși, aceștia nu pot capta trasorul).

Tratament

Tratamentul este simptomatic, pentru limitarea procesului inflamator. În faza de tirotoxicoză tranzitorie, nu se administrează antitiroidiene de sinteză (nu este crescută sinteza hormonilor tiroidieni).

În formele ușoare se recomandă antiinflamatoare nesteroidiene: diclofenac, ketoprofen, aspirină, timp de 4-6 săptămâni.

În formele medii și severe se administrează corticoterapie (prednison), inițial doze mari, apoi cu scăderea treptată a dozelor, durata tratamentului fiind de 6-8 săptămâni.

Tiroidita cronică autoimună

Tiroidita cronică limfocitară (autoimună) este cea mai frecventă formă de tiroidită.

Predomină la adulți, raportul femeii/bărbați fiind de 8/1. Pacienții prezintă de multe ori antecedente familiale sau personale de afecțiuni autoimune: diabet zaharat tip 1, insuficiență corticosuprarenaliană autoimună (boala Addison), vitiligo, boală celiacă, poliartrită reumatoidă, miastenia gravis, anemie megaloblastică etc.

În funcție de volumul tiroidian, se descriu două forme:

- tiroidita cu gușă- tiroidita cronică Hashimoto;
- tiroidita atrofică (volum tiroidian mic, atrofic).

Etiopatogenie

Tiroidita cronică este o afecțiune autoimună, cu patogenie complexă. Activarea unei populații de limfocite T, în urma interacțiunilor dintre factorii genetici și cei de mediu, determină activarea limfocitelor B care vor

sintetiza autoanticorpi împotriva unor antigene din tiroidă (peroxidaza tiroidiană – TPO, tiroglobulina – Tg). Odată cu progresia procesului autoimun, se produce apoptoza celulelor tiroidiene, cu scăderea secreției de hormoni tiroidieni (hipotiroidism primar). Prin feedback negativ, este stimulată secreția de TSH de la nivelul hipofizei anterioare.

Tablou clinic

Majoritatea pacienților (80%) prezintă la diagnostic funcție tiroidiană normală (eutiroidie). O proporție mică (15%) prezintă, deja, hipotiroidie la debut. Rareori (5%) tiroidita poate debuta cu un episod de tirotoxicoză tranzitorie, numită hashitoxicoză, produsă de o distrugere spontană și reversibilă a foliculilor tiroidieni, cu deversarea hormonilor tiroidieni din coloid în circulație.

Pacienții pot prezenta gușă difuză, fermă la palpare, care poate fi uneori și nodulară.

Investigații de laborator și paraclinice

1. Evaluarea funcției tiroidiene evidențiază:

- în eutiroidie: TSH, FT₄ normale;
- în hipotiroidie: TSH crescut, FT₄ scăzut;
- în hashitoxicoză: TSH scăzut, FT₄, FT₃ crescuți.

2. Investigații imunologice:

- anticorpii antitiroidieni (antiTPO și antitiroglobulină) în titre crescute confirmă diagnosticul de boală tiroidiană autoimună.

3. *Ecografia tiroidiană* relevă parenchim marcat hipoecogen, uneori cu fibroză; volumul tiroidian poate fi normal, crescut sau scăzut.

Tratament

Indicațiile tratamentului cu hormoni tiroidieni (levotiroxină) sunt hipotiroidia și gușă (administrarea exogenă de hormoni tiroidieni scade TSH, iar acesta nu va mai stimula creșterea tiroidei).

Pacienții eutiroidieni (TSH, FT₄ normale), dar cu anticorpi antitiroidieni crescuți în general nu necesită tratament de substituție, ci doar monitorizarea anuală a funcției tiroidiene.

Se recomandă însă administrarea hormonilor tiroidieni în cazul tiroiditei cu eutiroidie la femeile care planifică o sarcină în viitorul apropiat, precum și la gravide.

Tratamentul chirurgical (tiroidectomia totală) se recomandă rar, doar în cazul gușilor voluminoase cu fenomene compresive și în gușile nodulare suspecte de malignitate, apărute pe fond de tiroidită cronică autoimună.

PARATIROIDELE

Paratiroidalele sunt patru glande mici, dispuse pe fața posterioară a glandei tiroide, în afara capsulei tiroidiene (Fig. 1). La 10% dintre indivizi se găsesc paratiroidale situate ectopice: în tiroidă, în timus, în mediastinul anterior sau la baza gâtului.

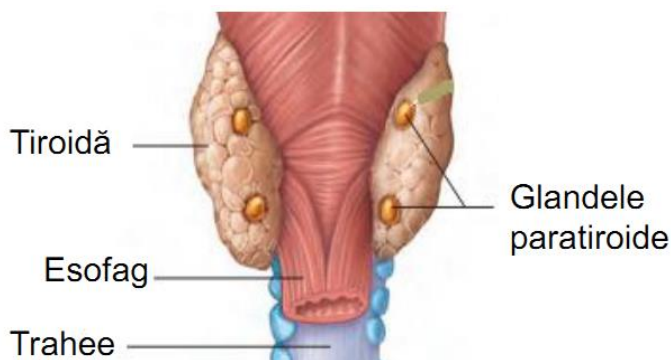


Figura 1. Poziția glandelor paratiroidale

Paratiroidalele secretă un singur hormon, parathormonul (PTH). Acțiunea PTH se exercită în principal asupra metabolismului calciului (Ca) și fosforului, acesta acționând la nivel trei niveluri: intestinul subțire, os și rinichi.

1. La nivelul intestinului favorizează absorbția activă a calciului din lumenul intestinal, care se realizează la nivelul duodenului și în prima parte a jejunului. Pentru aceasta este necesară prezența vitaminei D activate.

2. La nivelul osului, PTH stimulează celulele osoase: osteocitele și osteoclastele. Experimental s-a demonstrat că PTH stimulează atât rezorbția, cât și formarea osoasă, efectul final depinzând de doza și modul de administrare. În excesul de PTH, predomină rezorbția osoasă, care duce la demineralizare osoasă, din care rezultă creșterea calcemiei.

3. La nivelul rinichiului PTH favorizează reabsorbția calciului la nivelul tubului renal, inhibă reabsorbția fosforului și crește eliminarea renală a fosforului. Totodată, stimulează activitatea 1- α -hidroxilazei, cu formarea vitaminei D active (1,25 (OH)₂ -vitamina D).

Reglarea funcției paratiroidiene se face în primul rând prin mecanismul „calcistat”. Calcemia este detectată de un senzor de pe suprafața celulei paratiroidiene. Secreția de PTH este reglată în funcție de nivelul calciului ionizat din plasmă printr-un mecanism asemănător celui de feedback negativ.

Hipocalcemia induce stimularea paratiroidiei. PTH-ul eliberat stimulează pe de o parte reabsorbția renală a calciului, dar și activarea 1α -hidroxilazei, care determină creșterea sintezei de calcitriol. Vitamina D activată stimulează la nivel intestinal creșterea absorbției de calciu. La nivel osos, PTH stimulează activitatea osteoclastelor, cu rezorbție osoasă și eliberare de calciu în circulație. După normalizarea calcemiei, secreția de PTH scade la normal (Fig. 2).

Invers, hipercalcemia inhibă paratiroidia, cu scăderea secreției de PTH.

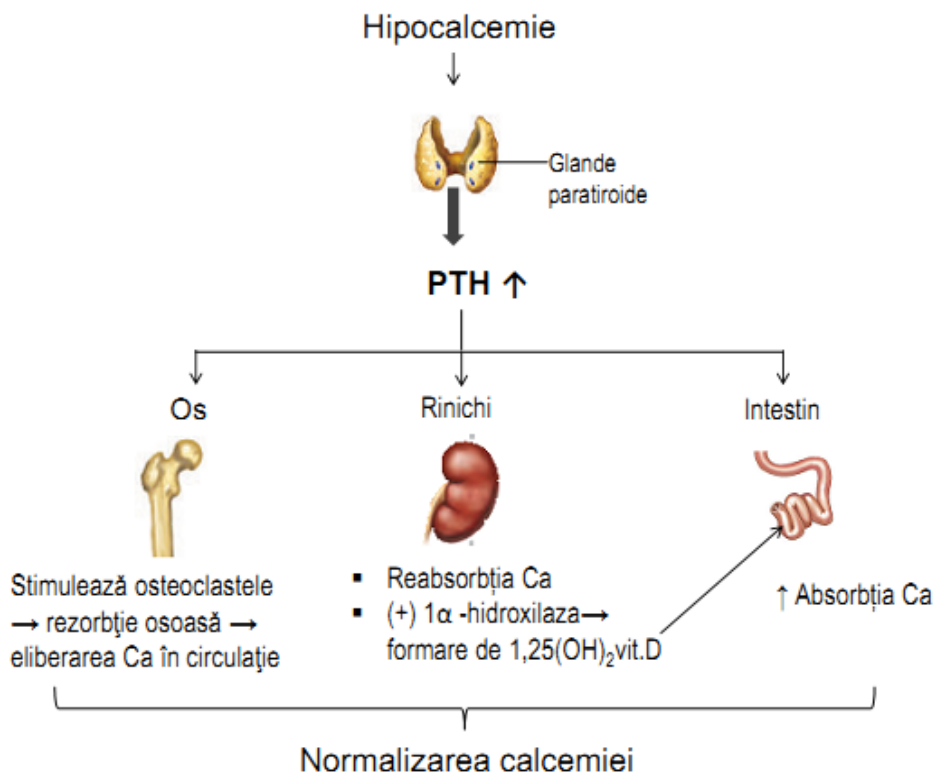


Figura 2. Mecanismul de reglare a calcemiei

Insuficiența paratiroidiană (hipoparatiroidismul)

Insuficiența paratiroidiană reprezintă o situație patologică care rezultă din hipofuncția glandelor paratiroide. Poate fi lezională (prin distrucția țesutului paratiroidian) sau funcțională.

Etiologie

Cauzele insuficienței paratiroidiene lezionale sunt multiple:

- lezarea paratiroidelor (mai rar îndepărtarea lor) în cursul tiroidectomiilor (reprezintă cea mai frecventă cauză a hipoparatiroidismului);
- postadministrare de iod radioactiv (în cancerul tiroidian sau hipertiroidie);
- afectare autoimună (anticorpii anticelulă paratiroidiană distrug țesutul paratiroidian);
- boli infiltrative (de ex., hemocromatoza poate asocia depuneri de fier în parenchimul paratiroidian).

Cauze de insuficiență paratiroidiană funcțională pot fi:

- hipocalcemia nou-născutului (PTH inhibat) indusă de hipercalcemia maternă;
- postchirurgical (posttiroidectomie sau post-paratiroidectomie);
- deficit sever de magneziu.

Fiziopatologie

În toate cazurile, indiferent de etiologia insuficienței paratiroidiene, scăderea secreției de PTH determină:

- la nivel intestinal: diminuarea absorbției calciului;
- la nivel osos: reducerea activității osteocitelor și osteoclastelor;
- la nivel renal: scăderea fosfaturiei.

Consecințele sunt reducerea concentrației calciului din sânge și creșterea fosforemiei. Hipocalcemia duce la scăderea calciului din țesuturi (hipocalcie) și creșterea excitabilității neuro-musculare, senzitive, vegetative și a sistemului nervos central. Prin creșterea fosforului seric se modifică raportul calciu/fosfor, ducând la formarea de fosfat tricalcic, care se depune în țesuturi, accentuând și mai tare hipocalcemia.

Tablou clinic

Manifestările clinice sunt reprezentate de criza de tetanie, semnele de tetanie latentă și tulburările trofice. Majoritatea simptomelor hipocalcemiei sunt cauzate de creșterea excitabilității neuro-musculare.

Criza de tetanie reprezintă o stare de contractură musculară spontană, tonică, dureroasă, apărută datorită hipocalcemiei severe (sub 7 mg/dl). Debutază cu parestezii la nivelul extremităților și perioral și crampe musculare. Contractura la mână se traduce prin spasmul carpal, care dă mâinii aspectul descris sub denumirea de „mâna de mamoiș” caracterizată prin flexia articulațiilor cotului, pumnului și metacarpo-falangiene, cu extensia articulațiilor interfalangiene și adducția forțată a policelului (Fig. 3a). Spasmul pedal se manifestă prin extensia și adducția forțată a coapsei și gambei, flexia degetelor și a piciorului. La copil apare destul de frecvent spasmul laringian. Spasmele generalizate se pot asocia cu spasme viscerale (bronhospasm, spasm piloric, spasm coronarian).

Semnele latente ale tetaniei au o importanță deosebită, deoarece pot fi identificate, fiind prezente în perioadele dintre crizele paroxistice. Ele sunt manifestări de hiperexcitabilitate neuromusculară.

Semnul Chvostek sau al facialului se obține prin percuție, la nivelul treimii externe a unei linii care unește comisura bucală cu lobul urechii. Se notează contracția buzei superioare de partea percutată (Fig. 3b).

Manevra Trousseau: se aplică un garou sau manșeta unui tensiometru pe brațul bolnavului și se induce o ischemie totală. După 3 minute, în insuficiența paratiroidiană apare „mâna de mamoiș”.



Figura 3. „Mâna de mamoiș” (a) și semnul Chvostek (b)

Manifestările cronice ale hipoparatiroidismului sunt determinate de hipocalcemia prelungită și se traduc printr-o serie de tulburări trofice.

Tegumente și fanere: tegumentele sunt uscate, scuamoase, părul este uscat și friabil, unghiile sunt friabile, casante, cu striții transversale și cu pete albe pe suprafața lor (leuconichii).

Tulburări dentare: dacă hipocalcemia apare în perioada de erupție dentară se observă aplazie sau hipoplazie dentară, cu rădăcini scurte. La orice vârstă apar tulburări trofice ale smalțului, care prezintă striții brune sau pete punctiforme, mai ales la incisivi. Dinții sunt casanți și se cariază ușor.

Ochii: poate să apară cataracta subcapsulară.

Sistemul osos: crește densitatea osoasă, datorită lipsei PTH-ului, care determină reducerea remodelării osoase, și prin depunerea de fosfat tricalcic în os.

Calcificarea nucleilor cenușii de la baza creierului apare rar, fiind observată mai ales în insuficiența paratiroidiană debutată în copilărie, și se manifestă prin crize comițiale, deficit intelectual etc.

Alte manifestări: astenie, paretezii la nivelul extremităților și perioral, anxietate, iritabilitate, crampe musculare, disfagie (senzația de „nod în gât”).

Explorări de laborator și paraclinice:

1. Parametrii metabolismului fosfo-calcic:

- calciul total seric și calciul ionic sunt scăzute la mai multe determinări;
- fosforemia este crescută;
- fosfataza alcalină este normală;
- calciuria și fosfaturia sunt scăzute;
- PTH este scăzut sau nedetectabil;

2. Explorări electrice:

- electromiograma (EMG) evidențiază activitate musculară repetitivă – dublete, triplete sau multiple în repaus sau după hiperpnee;

Diagnostic diferențial

Principalele diagnostice diferențiale sunt:

1. Spasmoфіilia (tetania cronică constituțională normocalcemică) prezintă, din punct de vedere clinic, aceleași manifestări ca și insuficiența paratiroidiană: contracții musculare spontane, crampe musculare, până la criza majoră de tetanie. La acești bolnavi fondul comun calcic este diminuat, dar calcemia este normală. Spasmoфіilia este o boală normocalcemică, dar hipocalcică. Este determinată de o carență de calciu prin aport insuficient, absorbție deficitară (dată de carența de vitamina D sau de diverse enterite) sau prin spolierea organismului (după sarcină, alăptare etc.).
2. Alte tetanii:
 - din cursul rahitismului și osteomalaciei;
 - din hipomagneziemia severă;
 - din alcaloza metabolică sau respiratorie.

Tratament

Tratamentul în criza de tetanie reprezintă o urgență medicală. Scăderea calcemiei se combate cu săruri de calciu, (gluconat, clorură sau lactat de calciu), preferabil calciu gluconic 10% administrat în injecții i.v. lent, 20- 60 ml (practic nu se scoate acul din venă până când nu se rezolvă criza de tetanie). Uneori este necesară continuarea administrării de calciu în perfuzie lentă. Se asociază întotdeauna și un sedativ injectabil (de ex., fenobarbital).

Tratamentul de fond se face prin administrarea de calciu și vitamina D. Acest tratament are ca obiectiv menținerea calcemiei normale pentru prevenirea crizelor de tetanie și a complicațiilor hipocalcemiei.

Calciul se administrează, preferabil, per os, în doză de 1-3 g/zi. Tratamentul trebuie divizat în mai multe prize zilnice și administrat în timpul sau după mâncare, eventual cu o băutură pe bază de citrice, pentru creșterea acidității gastrice. Este obligatoriu ca administrarea de calciu să fie asociată cu vitamina D, preferabil sub formă activată, deoarece în insuficiența paratiroidiană este redusă hidroxilarea renală a vitaminei D, aceasta fiind dependentă de PTH. Se recomandă Alpha-D3 sau Calcitriol în doză de 0,25-1 μg/zi.

Monitorizarea pacienților se face la 3-6 luni prin dozarea calcemiei și determinarea calciuriei anual (dozele prea mari de calciu și vitamina D pot crește calciuria și pot determina apariția litiazei renale).

Dieta trebuie să conțină un aport crescut de alimente bogate în calciu, în special lactate (conținutul alimentelor în calciu este detaliat în capitolul „Osteoporoza”).

Hiperparatiroidismul

Reprezintă o boală datorată excesului de PTH.

Clasificare:

1. Primar – cauza poate fi reprezentată de:

- adenomul paratiroidian hipersecretant, benign, în cele mai multe cazuri (Fig. 4), care reprezintă o tumoră a unei glande paratiroide cu activitate autonomă;
- carcinomul paratiroidian, excepțional de rar (1%);
- hiperplazia paratiroidiană primară (rară).

2. Secundar, în anumite boli cronice însoțite de hipocalcemie, cum sunt hiperparatiroidismul secundar din insuficiența renală cronică, osteomalacie, sindroame de malabsorbție etc.

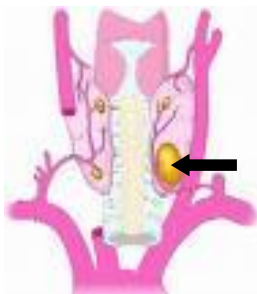


Figura 4. Adenom paratiroidian drept inferior

Hiperparatiroidismul primar

Fiziopatologie

Secreția crescută a PTH determină:

- la nivel intestinal: creșterea absorbției de Ca;
- la nivel osos: creșterea activității osteoclastelor și osteoblastelor, cu rezorbție osoasă și eliberarea calciului în circulație, cu apariția de chiste osoase, osteoporoză, fracturi;
- la nivel renal:
 - hiperfosfaturie;
 - hipercalcemia determină leziuni ale tubului renal distal și colector, cu poliurie;
 - litiază renală;
 - nefrocalcinoză;
 - în stadii avansate: insuficiență renală cronică.

Simptomatologie clinică

În prezent, majoritatea pacienților prezintă hiperparatiroidism asimptomatic. Aceștia nu prezintă semne sau simptome specifice, induse de hipercalcemie, fiind diagnosticați întâmplător, prin efectuarea unor investigații de laborator de rutină, care decelează hipercalcemie.

Hiperparatiroidismul simptomatic debutează insidios, pacienții prezentând semne și simptome renale, osoase, cardiovasculare, induse de hipercalcemie:

- manifestări osoase: dureri osoase (la nivelul oaselor lungi, vertebrelor, bazinului), tumefacții osoase (induse de chiste sau tumori brune formate din osteoclaste), osteoporoză, fracturi apărute la traumatisme minime (fracturi pe os patologic);
- manifestări renale: litiază renală, hipercalciurie, poliurie, nefrocalcinoză (depuneri de calciu în parenchimul renal), afectarea funcției renale;
- manifestări digestive: anorexie, grețuri, vărsături, scădere ponderală, epigastralgie, constipație, ulcer gastric sau duodenal;

- manifestări cardio-vasculare: bradicardie, aritmii, hipertensiune arterială;
- tulburări neuro-musculare: astenie, depresie, hipotonie musculară.

Diagnostic de laborator și paraclinic

Examenul de laborator evidențiază:

- calcemie (calciu total, ionic) crescută – sunt necesare mai multe determinări pentru confirmarea diagnosticului;
- forforemie scăzută;
- în urină: calciurie crescută, fosfaturie crescută;
- fosfataza alcalină crescută (prin accelerarea turn-overului osos);
- PTH seric crescut.

Investigații paraclinice

Investigațiile imagistice pentru localizarea adenomului paratiroidian (cu rol în ghidarea intervenției chirurgicale, mai ales când aceasta este minim invazivă) sunt reprezentate de ecografia cervicală, scintigrafia paratiroidiană cu Tc^{99m}Sestamibi (considerată cel mai specific test), CT și RMN cervical.

Osteodensitometria DXA evidențiază gradul de demineralizare (osteopenie, osteoporoză), hiperparatiroidismul primar fiind o cauză de osteoporoză secundară.

Tratament

Recomandări igieno-dietetice

Pacienților cu hiperparatiroidism primar și hipercalcemie ușoară (care nu întrunesc criteriile pentru intervenția chirurgicală), li se recomandă:

- hidratare adecvată (pentru scăderea riscului de litiază renală);
- evitarea sedentarismului (pentru scăderea pierderii de masă osoasă);
- menținerea unui aport moderat de calciu din alimentație. Evitarea completă a produselor lactate sau a altor alimente care conțin calciu, stimulează secreția de PTH, agravând hiperparatiroidismul;
- evitarea băuturilor carbogazoase care conțin fosfat (Coca-Cola); acestea pot accentua pierderea de calciu de la nivel osos;
- corectarea deficitului de vitamină D prin suplimente (deficitul de vitamină D stimulează secreția de PTH și are efecte nefaste asupra sistemului osos).

Tratamentul chirurgical. În hiperparatiroidismul primar, singura soluție terapeutică care poate aduce vindecare este extirparea chirurgicală a adenomului paratiroidian (paratiroidectomie). Tratamentul trebuie să fie precoce pentru a evita apariția leziunilor osoase și renale, deoarece acestea odată constituite, devin ireversibile.

Hiperparatiroidismul secundar

Hiperparatiroidismul secundar reprezintă o secreție în exces de PTH care apare prin perturbarea mecanismelor care influențează secreția acestui hormon: hipocalcemie, scăderea nivelurilor plasmaticice de calcitriol și hiperfosfatemie.

Etiologie:

- carența prelungită și severă de calciu și/sau vitamina D (osteomalacie, rahitism);
- sindroamele de malabsorbție, boală celiacă îndelungată;
- rezecția extinsă intestinală, by-pass intestinal;
- insuficiența renală cronică.

Examenul de laborator arată:

- calcemie scăzută;
- fosforemie crescută;
- PTH crescut.

VITAMINA D

Vitamina D reprezintă un grup de vitamine liposolubile, cu rol important în absorbția intestinală a calciului, magneziului și a fosfatului. Cele mai importante forme de vitamină D sunt: vitamina D₃ (colecalfiferol) și vitamina D₂ (ergocalciferol). Vitamina D₃ (colecalfiferol) se sintetizează la nivelul tegumentelor (sursa principală), sub influența razelor ultraviolete, pe când vitamina D₂ (ergocalciferolul) este un produs de origine vegetală sau de sinteză.

Sinteza vitaminei D la nivelul tegumentelor este dependentă atât de factori individuali (vârstă, pigmentarea pielii, durata expunerii la soare, utilizarea cremelor de protecție solară, factori genetici), cât și de factori geografici (gradul de însorire, latitudine, anotimp).

Alimente care conțin vitamină D în doze de peste 100 UI per porție, sunt: peștele gras (cod, somon, sardine), ulei de pește (cod), ficat, carne de vită, anumite tipuri de ciuperci expuse la UV, gălbenuș de ou. Unele alimente sunt îmbogățite cu vitamina D (cereale, suc de portocale, lapte și derivate, margarina, tofu, lapte de soia și derivate).

Sinteza vitaminei D. Pentru a fi active în organism, aceste substanțe suferă o serie de hidroxilări, rezultând produși activi. Atât vitamina D₃, obținută prin expunerea la soare, cât și vitamina D₂ obținută pe cale digestivă, sunt hidroxilate la nivelul ficatului, rezultând 25-hidroxi-vitamina D [25(OH) vit.D]. Aceasta suferă la nivelul rinichiului a doua hidroxilare la carbonul 1, rezultând 1,25 dihidroxi-vitamina D [1,25(OH)₂-vitamina D], produs activ al vitaminei D (calcitriol). Acest produs activ favorizează sinteza unei proteine specifice în celula intestinală, care are rolul de a transporta activ calciul, de la polul apical la cel bazal. În carența de vitamină D, efectul intestinal al PTH-ului diminuează foarte mult.

Rolurile vitaminei D. La nivelul paratiroidelor, vitamina D inhibă, împreună cu un nivel crescut de calciu, secreția de PTH. Efectele „non-clasice” sau „non-calcemice” ale vitamine D sunt numeroase. Intervine în diferențierea celulară, inhibarea proliferării celulare anormale; crește forța musculară; are rol protectiv asupra aparatului cardio-vascular și intervine în reglarea tensiunii arteriale; deține rol benefic în imunitatea organismului (rol imunomodulator).

Evaluarea statusului vitaminei D. Determinarea 25(OH)vitaminei D reflectă cel mai bine rezerva de vitamină D a organismului. Are o perioadă de înjumătățire lungă (aprox. 15 zile), spre deosebire de calcitriol, a cărui perioadă de înjumătățire este de doar 15 ore. Concentrația serică de calcitriol scade doar când deficitul de 25(OH)vitamină D este sever.

Concentrația totală de 25 (OH) D reflectă ambele surse de vitamină D (cutanată și orală) și este exprimată în ng/ml sau nmol/l ($1 \text{ ng/ml} = 2,5 \text{ nmol/l}$).

Deficitul de vitamină D

Studii recente observaționale au concluzionat că aprox. 40% dintre europeni prezintă deficit de vitamină D, 13% încadrându-se în categoria deficit sever.

Nu există o unanimitate în ceea ce privește nivelul de cut-off al 25(OH)vitaminei D, de la care se consideră deficit. În general, se consideră că un nivel de peste 20 ng/ml este suficient (unii autori consideră optim peste 30 ng/dl). Insuficiența de vitamină D este considerată între 20 și 12 ng/ml (30-50 nmol/l), iar deficitul sever este definit de nivele mai mici de 12 ng/ml (<30 nmol/l).

Recomandările privind dozarea 25 OH vitaminei D

În cazul persoanelor sănătoase, dozarea de rutină a 25(OH)vitaminei D nu este recomandată, întrucât nu există un consens privind valoarea 25(OH)vitaminei D care ar trebui atinsă în timpul eventualei terapii profilactice cu vitamină D.

Totuși, dozarea 25(OH)vitaminei D este indicată la anumiți pacienți cu risc pentru deficit, dar și pentru confirmarea diagnosticului de rahitism sau osteomalcie, monitorizarea tratamentului cu preparate de vitamină D, precum și pentru confirmarea diagnosticului de intoxicație cu vitamină D (care apare la nivele serice mai mari de 100 ng/ml).

Factorii principali de risc asociați cu deficitul de vitamină D sunt: expunerea inadecvată la soare (activitate redusă în exterior, îmbrăcăminte, aplicarea de creme cu factor de protecție, anotimpul rece) și aportul scăzut alimentar de vitamină D.

Grupele de risc pentru deficitul de vitamina D sunt persoanele care trăiesc la altitudine mare (cu expunere la soare redusă tot timpul anului), persoanele vârstnice, în special cele instituționalizate, persoanele cu ten de culoare închisă (melanina protejează împotriva razelor UV și împiedică formarea precursorilor vitaminei D).

Numeroase patologii prezintă risc crescut pentru deficitul de vitamină D: obezitatea, insuficiența hepatică, insuficiența renală cronică, sindroamele de malabsorbție, diabetul zaharat, afecțiuni autoimune (artrita reumatoidă, tiroidita autoimună, vitiligo, bolile de colagen), neoplazii.

În obezitate, excesul de țesut adipos duce la: creșterea clearance-ului metabolic al vitaminei D; scăderea biodisponibilității vitaminei D prin depunere în adipocite și/sau crearea unei diluții volumetrice a vitaminei D datorită unei mase corporale mai mari.

Necesarul de vitamină D este mai mare la supraponderali comparativ cu subiecții normoponderali. La obezi, dozele de prevenție/terapie în deficitul de vitamină D ar trebui să fie ghidate pe baza valorilor 25(OH)vitaminei D sau, dacă nu este posibil, aceștia ar trebui să primească dublul dozelor de profilaxie din grupa lor de vârstă.

Insuficiența hepatică determină scăderea 25 hidroxilării hepatice a vitaminei D. În plus, colestaza contribuie la scăderea absorbției vitaminelor liposolubile, ca rezultat al reducerii concentrației intestinale a acizilor biliari conjugați.

Pacienții cu boală cronică de rinichi au risc crescut pentru deficit de vitamină D prin: scăderea expunerii la soare; scăderea consumului de alimente bogate în vitamină D; conținutul mai crescut de melanină al pielii și deficit de 1 alfa hidroxilază. Este necesară suplimentarea cu vitamină D, ghidat de valorile concentrațiilor serice de 25 (OH)vitamină D, în vederea prevenirii sau reducerii gradului de hiperparatiroidism apărut în cadrul osteodistrofiei renale.

S-a dovedit prevalența înaltă a deficitului de 25(OH)vitamină D la pacienții cu diabet zaharat (DZ) tip 1, ceea ce sugerează implicarea în patogeneza acestuia.

Suplimentarea cu vitamină D atât în timpul sarcinii, cât și în mica copilărie reduce riscul instalării DZ tip 1, iar după debut poate contribui la ameliorarea echilibrului metabolic.

În prezent, există dovezi multiple care sugerează rolul important pe care îl are homeostazia alterată a vitaminei D și calciului în instalarea DZ tip 2. Calciul și vitamina D au efecte benefice asupra sindromului de insulinorezistență, prin stimularea expresiei receptorului insulenic.

Necesarul de vitamină D este mai mare la pacienții care primesc terapie cu:

- unele anticonvulsivante (fenitoină, carbamazepină, fenobarbital);
- agenți antiretrovirali pt. infecția HIV (pot precipita deficitul de vitamină D prin creșterea catabolismului vitaminei D);

- corticoterapie – inhibă absorbția intestinală dependentă de vitamină D a calciului;
- ketoconazol și alți agenți antifungici – cresc necesarul de vitamină D (blochează 1-hidroxilarea).

Necesarul de vitamină D. Recomandările generale privind cantitatea de vitamină D necesară zilnic (exprimată în UI), la persoanele sănătoase, sunt:

- copiii cu vârste cuprinse între 0 și 12 luni: 400 UI/zi;
- persoane cu vârste cuprinse între 1 și 70 de ani, precum și femei gravide și lăuze: 600 UI/zi;
- persoane >71 de ani: 800 UI/zi.

Pentru a sintetiza o cantitate adecvată de vitamină D₃, este necesară expunerea la soare a brațelor, spatelui, feței și picioarelor timp de 10-15 minute, de 3 ori pe săptămână.

Producția de vitamină D₃ pe cale cutanată scade odată cu înaintarea în vârstă, astfel încât, în jurul vârstei de 70 de ani, aceasta este cu 50% mai redusă decât la 20 de ani. De aici rezultă și necesitatea suplimentării aportului de vitamină D (alimentar sau prin suplimente).

Screening-ul deficitului de vitamină D nu se recomandă în populația generală, ci doar la pacienții aflați în grupele de risc (piele închisă la culoare, lipsa expunerii adecvate la soare, osteoporoză, fracturi de fragilitate, scăderea forței musculare, hipercalcemie, hipocalcemie, hipo-/hiperfosfatemie, sindroame de malabsorbție, afecțiuni renale, hepatice, autoimune, endocrine de tip hipo-/hiperparatiroidism, anorexie nervoasă, diabet zaharat, deficit de GH etc.).

Profilaxia deficitului de vitamină D în populația românească este dată de poziționarea geografică în zona paralelei 45, expunerea la soare având variații mari sezoniere. Prevalența deficitului de vitamină D crește de la 40% vara la 70% iarna. Pe de altă parte, în România, nu există program național de fortifiere a unor alimente cu vitamină D (de ex., lactate).

Ghidurile actuale recomandă ca în populația adultă, suplimentarea cu vitamină D să se facă:

- la subiecții sănătoși în anotimpul rece (doze 600-1000 UI/zi);
- la subiecții aflați într-o categorie de risc (doze adaptate în funcție de nivelul inițial al vitaminei D serice).

Consecințele deficitului de vitamină D

Manifestările clinice ale deficitului de vitamină D sunt numeroase: astenie, depresie, dureri musculare, dureri articulare, căderea părului, dificultăți de concentrare, infecții frecvente (afectarea sistemului imunitar).

Rahitismul reprezintă o perturbare a mineralizării cartilajelor de creștere, asociată cu alterarea structurii acestora. Osteomalacia reflectă o alterare a mineralizării matricei osoase, după închiderea cartilajelor de creștere.

Consecințele clinice ale mineralizării deficitare la copil, sunt reprezentate de: închiderea tardivă a fontanelor, craniotabes (oasele craniului moi), hipertrofia articulațiilor costocondrale („mătăanii costale”), evazarea rebordului costal (șanț Harrison), erupție dentară întârziată, hipoplazia smalțului dentar, deformarea diafizelor oaselor lungi, deformarea în cupă a metafizei radiusului („brățări rahitice”). Tonusul muscular este scăzut, cu afectarea mobilității. Dacă se asociază cu hipocalcemie severă, copilul poate asocia tetanie sau convulsii.

Osteomalacia se caracterizează prin afectarea mineralizării osteoidului nou format. Poate fi asimptomatică și evidentă doar radiologic ca osteopenie. Tabloul clinic la pacienții simptomatici include: astenie generalizată, dureri difuze osoase (în regiunea lombară și a coapselor, care se extind la brate, coaste și pelvis, accentuate la efort fizic), dureri articulare; astenie musculară proximală (dificultăți la urcatul scărilor); tulburări de mers (mers „legănat”); fracturi la traumatisme minime (coaste, vertebre, oase lungi).

Tratamentul deficitului de vitamină D

În deficitul sever de vitamină D [25(OH) vitamina D < 12 ng/ml], tratamentul se face și în funcție de patologia asociată (funcția renală, hepatică, suprapondere, valoarea inițială a 25(OH)vitaminei D serice). Se pot administra 2000-10000 UI/zi, timp de 4-6 săptămâni, sau 50000 UI/săptămână, timp de 8 săptămâni. Dacă pacientul prezintă și hipocalcemie, se asociază preparate de calciu. Se urmărește normalizarea concentrației de 25(OH) vitamină D (la valori de peste 20 ng/dl) în aproximativ 3 luni. După normalizarea nivelului seric al 25(OH) vitaminei D, se administrează 600-1000 UI/zi, permanent.

Se consideră că pentru fiecare 100 UI vit.D administrate (2,5 microg), concentrația de 25(OH) vitamină D crește cu aprox. 1 ng/ml, dar există mari variații individuale (concentrație inițială, greutate corporală, funcție renală, hepatică, factori genetici etc.).

În insuficiența de vitamină D [25(OH) vitamina D între 12 și 20 ng/dl], se recomandă expunere adecvată la soare, alimente bogate în vitamină D și suplimentare cu 600-1000 UI/zi vitamină D₃. Dacă pacienții sunt simptomatici, se recomandă schema terapeutică din deficitul sever.

OSTEOPOROZA

Definiție, incidență

Osteoporoza este definită ca o boală scheletică sistemică, caracterizată prin rezistență osoasă scăzută, datorită pierderii de masă osoasă și alterării microarhitecturii osului. Practic se produce o reducere a densității osoase și apar deteriorări ale structurii țesutului osos (deteriorări microarhitecturale), care îi măresc fragilitatea, crescând consecutiv riscul de fractură (Fig. 1).

În prezent, se estimează că peste 200 de milioane de persoane sunt afectate de osteoporoză. În Europa, aproximativ 30% dintre femeile postmenopauzale au osteoporoză, din care, peste 40% vor dezvolta fracturi de fragilitate. O fractură de fragilitate reprezintă un risc major (cu 86%) pentru o nouă fractură.

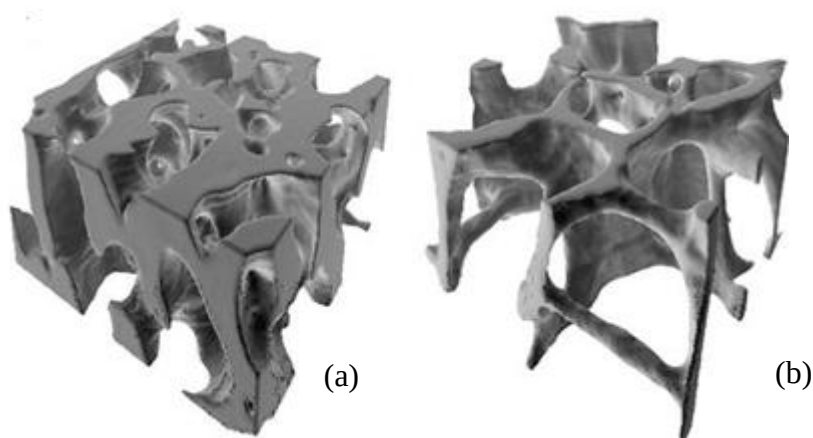


Figura 1. Structura osului normal (a) și osteoporotic (b)

Anatomie, fiziologie

Scheletul este alcătuit din punct de vedere histologic din două tipuri de țesut osos (Fig. 2):

a. Țesutul osos trabecular (spongios) reprezintă 20% din masa osoasă. Se găsește predominant în epifizele și metafizele oaselor lungi și în oasele scurte (vertebre). Este format din lamele osoase dispuse în toate direcțiile, cu spații largi între ele (lacune), care conțin măduva osoasă.

b. Țesutul osos cortical (compact), reprezintă 80% din masa osoasă. Se găsește în diafiza oaselor lungi (stratul extern al osului), este un țesut dur, calcificat și este relativ inert metabolic (de ex., oasele antebrăului). Este format din osteoane, care reprezintă unități morfo-funcționale constituite din lamele concentrice, în jurul unui canal median care conține capilare (canal Havers).

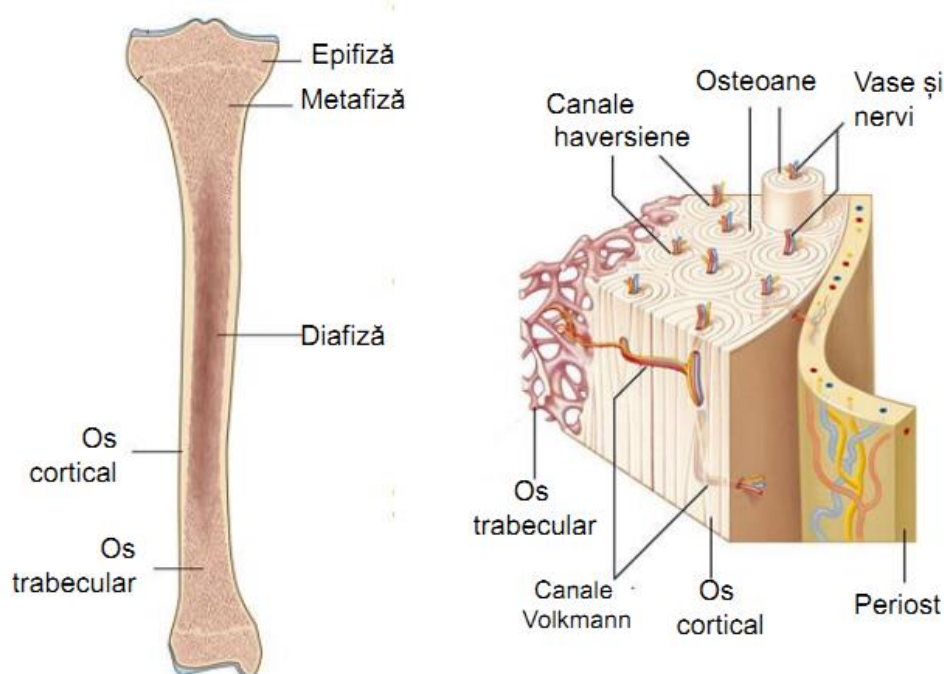


Figura 2. Structura osului

Osul este constituit din 3 componente majore: matricea organică – osteoidul (30%, formată în special din collagen), componenta minerală (60%, cristale de apatită) și apă. Osteoidul este treptat mineralizat în matricea dură, calcificată de hidroxiapatită.

Rezistența osului depinde de masa osoasă și de calitatea osului. Cantitatea de mineral osos (masa osoasă) este evaluată prin densitatea minerală osoasă (DMO), utilizând absorbtimetria duală cu raze X (DXA). Dar DXA nu dă informații despre calitatea osului (calitatea mineralului osos, a collagenului, prezența de microfracturi).

Osul este un organ viu care în permanență se formează și se distruge. Microfracturile, perforațiile trabeculelor osoase, au loc permanent în cursul activităților obișnuite, dar sunt remediate imediat. Acest proces continuu de

remodelare a osului se numește „turnover osos” și prezintă două etape strâns corelate între ele, formarea osoasă și resorbția osoasă. Aceste două procese sunt cuplate atât temporal, cât și spațial printr-o cascadă de evenimente care definesc unitatea de remodelare osoasă (Fig. 3). Rezorbția osoasă este realizată de osteoclaste, celule care „digeră” matricea minerală. Lacuna de rezorbție care se formează este apoi invadată de osteoblaste, celule care produc matricea proteică, ulterior realizându-se mineralizarea. La adultul tânăr și sănătos, ciclul de remodelare osoasă este echilibrat – adică rezorbția este egală cu neoformația – și are o durată de aproximativ 90-130 zile.

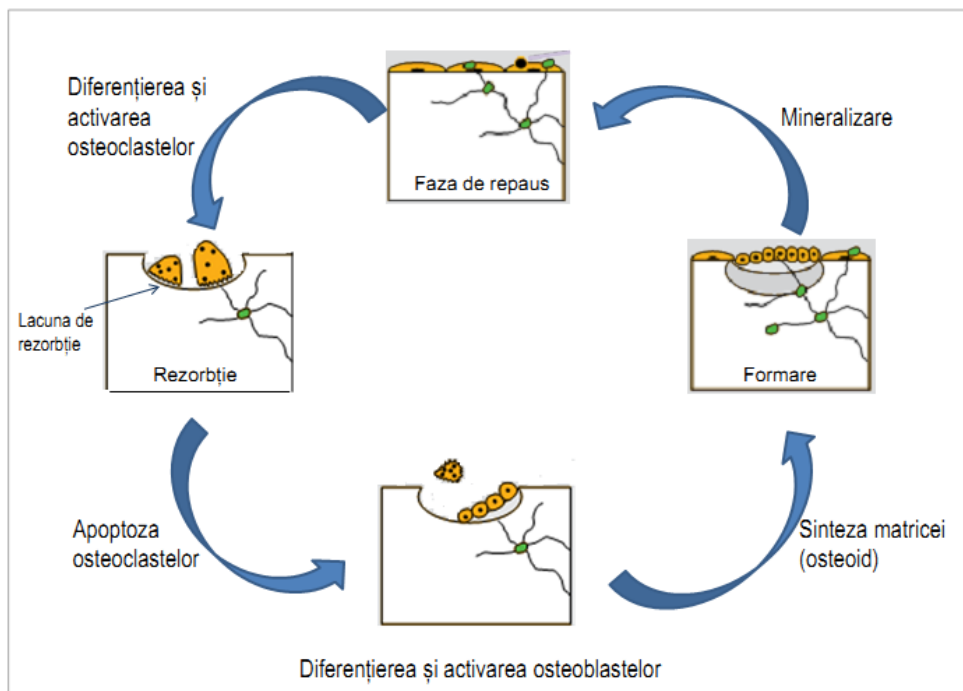


Figura 3. Procesul de remodelare osoasă (turnover osos)

Fiziopatologia osteoporozei

Masa osoasă crește în timpul copilăriei și adolescenței, atingând un maxim în decada a doua de viață. După atingerea masei osoase maxime („peak bone mass”), urmează o perioadă scurtă de consolidare (când masa osoasă rămâne constantă, stabilă), după care, începând cu decada a 3-a de viață masa osoasă începe să scadă (Fig. 4). Cantitatea de os din perioada adultă și riscul viitor de fractură depind de masa osoasă maximă (peak bone mass). Aceasta depinde de numeroși factori, respectiv:

- factori genetici: ei reprezintă determinantul major al masei osoase maxime (60-80%);
- factori hormonal: IGF-1, GH, hormonii sexuali (estradiol/testosteron), hormonii tiroidieni, cortizolul, PTH, vitamina D;
- factori nutriționali: aportul de calciu și de vitamina D, excesul de fosfați, sodiu, alcool, cofeină;
- factori mecanici: efortul fizic (efectele benefice ale exercițiilor fizice sunt evidente doar la un aport de calciu adecvat, de minimum 1000 mg/zi), greutatea corporală.

În perioada postmenopauzală, scăderea secreției de estrogeni determină creșterea producției și activității osteoclastelor și osteoblastelor (cu turn-over osos accelerat), dar cu un dezechilibru între rezorbție și formare, în favoarea rezorbției osoase. Pierderea de masă osoasă este rapidă în primii ani de postmenopauză, urmată apoi de o pierdere continuă și lentă. Pe lângă scăderea masei osoase, deficitul de estrogeni alterează și microarhitectura osului, ducând la subțierea și ruperea trabeculelor osoase (microfracturi), crescând astfel semnificativ riscul de fractură.

La bărbați, pierderea de masă osoasă este lentă și liniară.

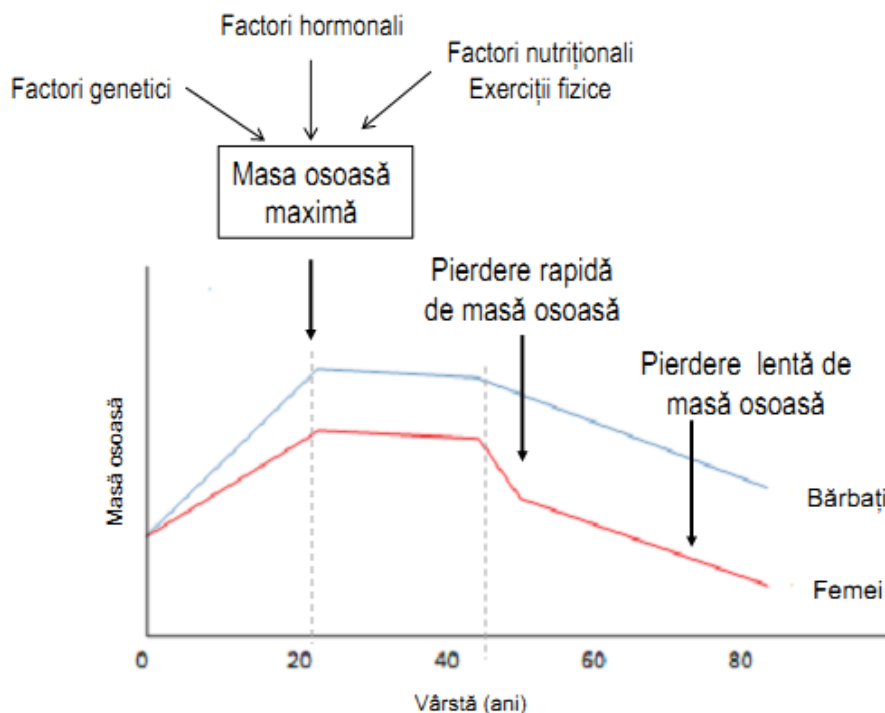


Figura 4. Evoluția masei osoase de-a lungul vieții

Factorii de risc în osteoporoză:

- a) Factori genetici:
 - rasa albă sau asiatică
 - vârsta
 - sexul feminin
 - antecedentele familiale de osteoporoză
 - greutatea corporală redusă (<57 kg sau $IMC <19$ kg/m²)
- b) Factori legați de modul de viață:
 - fumatul
 - sedentarismul, imobilizarea
 - nuliparitatea
 - efortul fizic intens (mai ales cel asociat cu amenoree)
 - menarha tardivă
 - menopauza precoce (<45 de ani)
- c) Factori nutriționali:
 - aportul redus de calciu
 - dieta vegetariană sau bogată în fosfați
 - consumul excesiv de alcool / cafea.

Masa osoasă depinde și de tipul constituțional, astfel că femeile mici de statură, cu constituție gracilă, cu greutatea sub 57 de kg și țesut adipos slab reprezentat, au o predispoziție mai crescută pentru a dezvolta osteoporoză. Anorexia nervoasă reprezintă un risc important pentru apariția osteoporozei. Mecanismele prin care riscul de fractură crește la pacientele subponderale sunt: scăderea încărcăturii mecanice a scheletului, hipogonadismul posibil asociat, scăderea producerii estrogenilor în adipocite, nivele scăzute de IGF-1, țesut adipos redus peritrohanterian care să absoarbă șocul impactului la căzături (risc de fractură de șold).

De asemenea, durata expunerii la hormonii estrogeni este importantă, carența acestora favorizând rezorbția osoasă. Menarha tardivă, perioadele prelungite de amenoree secundară, ovariectomia timpurie netratată hormonal, precum și menopauza precoce cresc riscul de apariție a osteoporozei.

Clasificarea osteoporozei

Osteoporoza recunoaște două forme majore: primară și secundară.

Osteoporoza primară reprezintă 80% dintre cazurile de osteoporoză și include:

- osteoporoza postmenopauză (tip I) este cea mai frecventă formă, afectând în special vertebrele, cu risc de tasare vertebrală;

- osteoporoza senilă (tip II), de involuție, apare după vârsta de 70 de ani, predomină rezorbția osoasă indusă de osteoclaste. Crește semnificativ riscul fracturii de șold (col femural).
- osteoporoza idiopatică, la tineri: afectează în special bărbații de 30-50 de ani, de obicei mari fumători și se caracterizează printr-o rezorbție osoasă semnificativă și fracturi vertebrale.

Osteoporoza secundară afectează circa 20% dintre pacienții cu osteoporoză și apare în contextul unei boli care influențează metabolismul osos:

- afecțiuni endocrine cum sunt: hipertiroidia, hiperparatiroidismul, hipercorticismul, hiperprolactinemia, diabetul zaharat, hipogonadismul;
- afecțiuni hematologice (de ex., mielom multiplu, leucemie, limfom);
- boli ale țesutului conjunctiv (de ex., poliartrita reumatoidă);
- afecțiuni renale (boala cronică de rinichi);
- afecțiuni gastro-intestinale (sindroame de malabsorbție, boala Crohn);
- osteoporoza de imobilizare (după accident vascular cerebral, traumatisme);
- medicamente asociate cu pierdere de masă osoasă: corticoterapia îndelungată, doze suprafiziologice de hormoni tiroidieni, anticonvulsivante, imunosupresoare etc.

Tablou clinic

Osteoporoza este asimptomatică, dacă nu este complicată cu o fractură. O fractură produsă în condițiile unui traumatism minor ridică suspiciunea de osteoporoză.

Fracturile vertebrale prin tasare pot fi însoțite de dureri locale cu iradiere inferioară (prin compresia nervilor spinali). Durerea este acută, poate dura câteva luni, fiind exacerbată de efort și ameliorată de repaus.

Când fracturile sunt asimptomatice, tasările vertebrale pot determina în timp scădere în înălțime (peste 5 cm) și cifoza dorsală (Fig. 5).

Alte localizări ale fracturilor osteoporotice sunt:

- colul femural (incidența crește semnificativ după vârsta de 75 de ani), această fractură asociindu-se cu imobilizarea prelungită (ceea ce agravează osteoporoza), complicații infecțioase, escare, mortalitate crescută;
- treimea distală a antebrăului.

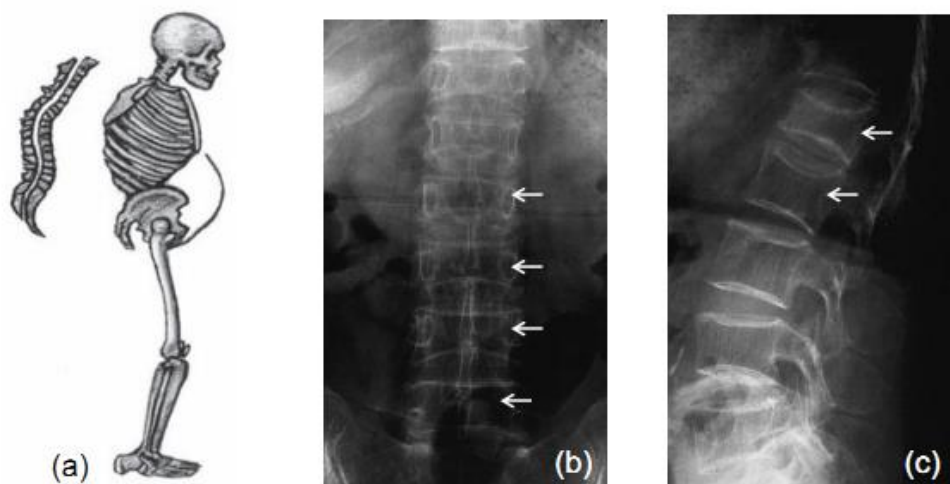


Figura 5. Cifoză dorsală datorată tasărilor vertebrale (a). Radiografie de coloană toraco-lombară față (b) și profil (c) care evidențiază tasări vertebrale multiple (săgeți albe) și demineralizarea difuză a corpurilor vertebrale

Diagnosticul paraclinic

Măsurarea densității minerale osoase (osteodensitometria)

apreciază masa osoasă și este larg folosită în practică datorită legăturii strânse dintre masa osoasă și riscul de fractură.

Pentru diagnosticul osteoporozei, măsurarea densității minerale osoase (DMO) prin osteodensitometrie DXA (absorbțimetrie duală cu raze X) este considerată astăzi, „standardul de aur”. Ea măsoară DMO la nivelul coloanei lombare, colului femural, radiusului și scheletului total. Doza de iradiere a DXA este foarte mică. Pentru diagnosticul osteoporozei este standardizată în toată lumea măsurarea densității osoase la nivelul coloanei lombare L1-L4 și la nivelul șoldului stâng. Valorile densității osoase sunt exprimate în raport cu valoarea medie de referință a adultului tânăr (scorul T). Densitatea osoasă este exprimată în g/cm^2 , ca valoare absolută, sau în deviații standard raportate la adultul tânăr (scorul T).

În prezent, clasificarea OMS pentru densitatea osoasă pornește de la scorul T (Fig. 6):

- scor T între -1 și $+1 \rightarrow$ os normal
- scor T între -1 și $-2,5 \rightarrow$ osteopenie
- scor T sub $-2,5 \rightarrow$ osteoporoză

DXA este utilă în evaluarea eficacității tratamentului antiosteoporotic (se efectuează la 1-2 ani de la inițierea terapiei).

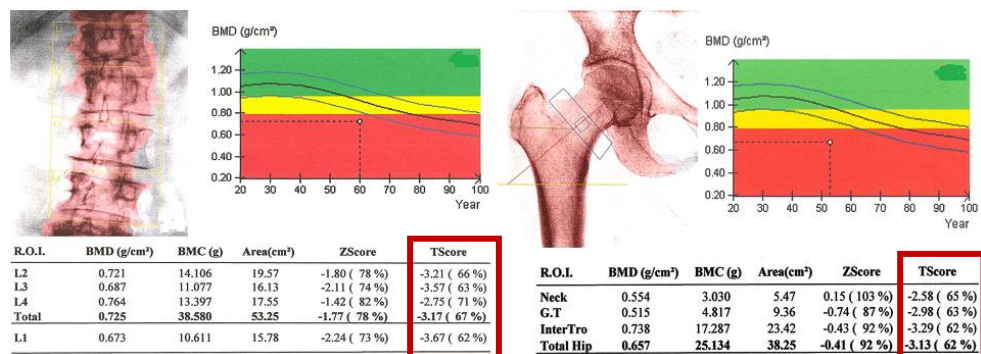


Figura 6. Imagini cu rezultatul osteodensitometriei DXA la nivelul coloanei lombare și a șoldului

Examenul radiologic convențional nu reprezintă o metodă foarte sensibilă pentru aprecierea pierderii osoase. Pierderea de masă osoasă trebuie să atingă cel puțin 30% pentru ca pe radiografii să se constate modificări ale structurii osoase. Acesta are, însă, un rol important în diagnosticarea fracturilor.

Investigații de laborator

În evaluarea pacientului cu osteoporoză explorarea de laborator completă include următoarele determinări: hemoleucograma, creatinina serică, fosfataza alcalină, 25(OH)vitamina D, calciu plasmatic, fosfor plasmatic, examen de urină, electroforeza proteinelor plasmactice, transaminaze.

Dacă se suspectează o cauză secundară, endocrină, se determină individualizat: PTH, gonadotropi, estradiol/testosteron, hormoni tiroidieni, cortizol, prolactina.

Tratament

Tratamentul medicamentos

Obiectivele prevenției și tratamentului sunt de a reduce sau împiedica apariția fracturilor de fragilitate. Prevenția se face cu preparate de calciu și vitamină D, iar pentru tratament se impune medicație antiosteoporotică.

Calciu și vitamina D

Deși nu s-a stabilit un aport optim de calciu, în osteoporoză, doza recomandată este de 1000-1200 mg/zi (dietă și suplimente). Suplimentarea medicamentoasă cu preparate de calciu se individualizează în funcție de obiceiurile alimentare. În general, se indică o doză de 500-1000 mg de calciu/zi la persoanele care consumă regulat lapte și produse lactate și între 1000-1200 mg de calciu/zi la celelalte.

Pentru aprecierea aportului alimentar de calciu, au fost elaborate numeroase tipuri de chestionare, unele individualizate pentru o anumită populație care consumă mai frecvent anumite alimente (de ex., populația turcă consumă mai frecvent unele tipuri de produse lactate – kefir, ayran, brânză labneh, sau apă minerală bogată în săruri de calciu). Un model de chestionar online este pus la dispoziție de Fundația Internațională de Osteoporoză, care apreciază aportul de calciu zilnic prin evaluarea consumului a 78 de tipuri de alimente, într-o săptămână (www.iofbonehealth.org/calcium-calculator). În Tab. 1 sunt redate câteva exemple din acest chestionar.

Tabelul 1. Conținutul unor alimente în calciu/porție

Aliment	Porție (grame)	Conținutul de calciu/porție (mg)
Lapte	200	240
Lapte de soia îmbogățit cu calciu	200	240
Lapte de soia fără calciu	200	26
Lapte de migdale	200	90
Iaurt natural	150	207
Iaurt cu fructe	150	169
Brânză tare (Cheddar, Emmental)	30	240
Brânză proaspătă	200	138
Cremă de brânză	30	180
Înghețată	100	124
Ouă	50	27
Conservă de sardine în ulei	60	240
Fasole albă	80g crudă/ 200g fiartă	132
Paste (fierte)	180	26
Muesli	50	21
Pâine din făină integrală (1 felie)	40	12
Portocale	150	60
Smochine uscate	60	96
Rubarbă (crudă)	120	103
Broccoli (crud)	120	112
Migdale	30	75
Alune de pădure	30	56
Alune braziliene	30	53
Semințe de susan	15	22
Tofu	120	126

Suplimentul de calciu are efect antiresorbtiv prin inhibarea producției de PTH (stimul important al remodelării osoase). Suplimentarea cu calciu este un adjuvant obligatoriu în toate intervențiile profilactice sau terapeutice din osteoporoză. În absența unui aport adecvat de calciu, eficiența tratamentelor antiosteoporotice este mai mică.

Necesarul fiziologic de vitamină D este de 400-600 UI pe zi. Pentru prevenția și tratamentul osteoporozei se recomandă 800-1000 UI pe zi.

Alfacalcidolul (Alpha D3) reprezintă o formă de vitamină D activată folosită în terapia osteoporozei, în doze de 0,25-2 $\mu\text{g}/\text{zi}$. Acesta stimulează puternic absorbția calciului din intestin (efect dependent de doza administrată), cu supresia secreției de PTH și scăderea turn-over-ului osos. Având în vedere riscul efectelor adverse (hipercalcemie, hipercalciurie), pacienții tratați cu alfacalcidol necesită monitorizarea mai frecventă a calcemiei și anual a calciuriei.

Medicația antiosteoporotică se clasifică în două clase majore de medicamente:

- antiresorbtive osoase – care reduc procesul de rezorbție;
- stimulative ale formării osoase – care cresc formarea de os nou.

a. Medicația antiresorbtivă osoasă cuprinde:

- bisfosfonații;
- denosumab;
- modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici;
- calcitonina.

Bisfosfonații reprezintă medicația de primă intenție în osteoporoza postmenopauzală. Agenții cei mai folosiți sunt:

- alendronat, risedronat, ibandronat (tablete);
- ibandronat, zoledronat (injectabil).

La nivelul țesutului osos, bisfosfonații determină inhibarea rezorbției indusă de osteoclaste. Datorită biodisponibilității orale scăzute, se recomandă ca tabletele de bisfosfonat să se administreze dimineața, cu cel puțin 30-40 de minute înainte de micul dejun, cu apă plată și evitarea apoi a clinostatismului.

Bisfosfonații au o remanență în os de 3-5 ani după întreruperea tratamentului, menținându-și astfel proprietățile antiresorbtive. Deși durata optimă a tratamentului nu a fost stabilită cu certitudine, aceasta trebuie limitată la maxim 10 ani, la cei cu risc mare de fractură.

Cele mai frecvente efecte adverse ale bisfosfonaților sunt reprezentate de:

- iritația mucoasei tractului digestiv superior: esofagită, ulcere sau eroziuni esofagiene, greață, vărsături;
- hipocalcemie (în special la pacienții cu deficit de vitamină D);
- preparatele administrate intravenos pot determina artralгии, mialгии, subfebrilități (sindrom pseudogripal).

Rareori au fost raportate cazuri de osteonecroză de maxilar la pacienții care erau tratați cu bisfosfonați (în special injectabili).

Denosumab (Prolia) este un anticorp monoclonal IgG uman produs pe o linie celulară de mamifere prin tehnologia ADN-ului recombinat împotriva RANKL (ligandul RANK), o proteină implicată în rezorbția osoasă. Se administrează subcutanat, o dată la 6 luni, la nivelul coapselor, abdomenului sau a părții posterioare a brațului. Este un preparat cu toleranță bună, efectele adverse fiind: hipocalcemia, dureri la nivelul extremităților, constipație, erupție cutanată tranzitorie.

Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici (SERM) sunt agenți nonhormonali care se leagă de receptorii estrogenici cu o afinitate echivalentă cu a estradiolului, având efect agonist la nivelul anumitor țesuturi (cum este osul) și antagonist în altele (de ex., țesutul mamar). Raloxifenul este reprezentantul SERM aprobat pentru prevenția și tratamentul osteoporozei. Se administrează oral, efectele adverse fiind reprezentate de tromboza venoasă profundă, embolia pulmonară și accidentul vascular cerebral.

Calcitonina este un hormon polipeptidic care inhibă resorbția osoasă osteoclastică și are proprietăți analgezice. Se administrează sub formă de spray nazal și sub formă de injecții subcutane. Calcitonina are și efecte analgezice semnificative, al căror mecanism este probabil central. Potența preparatului ca medicație antiosteoporotică este slabă, în prezent fiind indicată doar în cazurile care prezintă dureri, pentru efectele sale analgezice.

b. Stimulatoarele formării osoase (efect anabolic osos) – din această clasă face parte Teriparatide (Forsteo)

Acest preparat de PTH sintetic administrat intermitent activează remodelarea osoasă, formarea osoasă depășind rezorbția osoasă, în final ducând la creșterea DMO și ameliorarea microarhitecturii trabeculare. Se prezintă ca un pen preumplut, se administrează zilnic, subcutanat. Se recomandă pacienților cu osteoporoză și tasări vertebrale. Tratamentul se administrează maxim 2 ani, urmând ca apoi terapia antiosteoporotică să continue cu un antirezorbtiv (bisfosfonat sau denosumab), pentru menținerea capitalului osos câștigat prin teriparatid.

Regimul igienico-dietetic în osteoporoză

Structura și funcționalitatea sistemului osos sunt influențate de numeroși factori, respectiv calciu, fosfor, vitamină D, micronutrienți (fluor, cupru, zinc, fier, bor), vitamine (K, C, A) fitoestrogeni etc.

Proteinele

Studii epidemiologice au demonstrat scăderea DMO și creșterea ratei de pierdere osoasă la subiecții cu aport scăzut de proteine, explicabil prin hiperparatiroidismul secundar dezvoltat secundar scăderii absorbției intestinale de calciu. Totodată, un aport insuficient de proteine scade sinteza de IGF-1, factor important în creșterea osoasă (prin stimularea activității osteoblastelor și consecutiv sinteza de matrice osoasă). Pe de altă parte, dieta hiperproteică (cu aport proteic de peste 1-2 g/kg corp/zi), neasociată cu un consum adecvat de legume și fructe, induce acidoză metabolică, crește calciuria și are efecte nefavorabile pe os. Proteinele din soia au efect nesemnificativ asupra calciuriei.

Lipidele

Tipul și cantitatea de grăsimi alimentare influențează calitatea osului. Grăsimile saturate au fost asociate cu efecte negative asupra DMO, în special la bărbații tineri, de sub 50 de ani.

Calciul

Un aport adecvat de calciu este extrem de important în special pentru maximizarea masei osoase în perioada copilăriei și adolescenței, apoi pentru prevenirea osteoporozei la adulții tineri.

Cea mai bună biodisponibilitate a calciului este corelată cu raportul calciu/fosfor de 4:1, din alimentele proaspete, puțin prelucrate industrial. Corpul asimilează doar 25-30% din calciul ingerat, dar factorii probiotici (lactobacili, bifidobacterii din produse fermentate din lapte) și prebiotici (oligozaharide nedigerabile) pot crește asimilarea cu încă 25-30%.

La adulți, nivelul minim al calciuriei este de 140 mg/24 ore, dar această valoare crește odată cu creșterea aportului de sodiu și proteine animale. Fiecare gram de proteine crește excreția de calciu cu 1 mg/zi, mecanismul fiind următorul: conținutul mare de fosfor din proteine formează un complex cu calciul, la nivelul tubilor renali, stimulând astfel eliminarea renală. Similar, fiecare gram de sodiu crește excreția renală de calciu cu 15 mg/zi. Sodiul (la un consum de peste 6 g/zi) crește calciuria ca mecanism compensator al remodelării osoase, prin competiție directă cu calciul pentru reabsorbția tubulară.

Vitamina D

Vitamina D are două roluri majore în dezvoltarea și menținerea sănătății osoase: stimulează absorbția calciului din intestin și intervine în

mineralizarea osului. În absența vitaminei D, doar 10-15% din calciul alimentar și 60% din fosfor este absorbit. O concentrație a 25(OH)vitaminei D serice mai mică de 30 ng/ml se asociază cu scăderea absorbției calciului și creșterea secreției de PTH. Corelația maximă directă a nivelului vitaminei D serice cu DMO apare la concentrații de peste 40 ng/dl. La vârstnici, doar dozele de peste 800 UI/zi au fost asociate cu scăderea riscului de fractură de șold.

Fosforul

Doza zilnică recomandată de 1-1,2 g pentru femei și 1,2-1,4 g pentru bărbați, menține fosforemia în limite normale (2,5-4,5 mg/dl). Excesul de fosfor a fost asociat cu: afectarea sintezei renale de vitamină D activată; alterarea raportului calciu/fosfor (interferând cu absorbția calciului, cu scăderea calcemiei și creșterea sintezei de PTH); scăderea absorbției intestinale de fier, magneziu, zinc; creșterea mortalității și morbidității cardio-vasculare și renale, prin formarea de cristale de fosfat de calciu depuse în țesuturile moi. Consumul de alimente bogate în fosfor (cum sunt Coca-Cola, produsele de tip fast-food, mezeluri, brânză topită, produse cu carne dezosată mecanic), afectează mineralizarea osului, în special la copii și adolescenți.

Magneziul deține un rol important în metabolismul osului, fiind cofactor în numeroase reacții enzimatice și reglând funcția celulelor osoase (activează osteoblastele), precum și formarea cristalelor de hidroxiapatită (mineralizare osoasă). Deficitul de magneziu duce la afectarea secreției de PTH, respectiv la rezistența țesuturilor la acțiunea PTH. Doza zilnică recomandată este de 410 mg la bărbați și 360 mg la femei, cu un raport calciu:magneziu de 2:1. Surse alimentare de magneziu: lactate, vegetale verzi, legume, nuci, semințe, cereale, pește, fructe uscate (caise, prune, stafide).

Vitaminele K (K1-fitomenadiona, K2-menaquinan, K3-menadiona) se găsesc în plante (cartofi, soia, varză, germeni de grâu, spanac, broccoli), alimente de origine animală (ouă, pește), dar sunt produse și de flora intestinală. Vitamina K1 deține un rol important în metabolismul osos, intervenind în formarea cristalelor de hidroxiapatită (mediază atașarea calciului de proteinele care vor fi încorporate în cristalele de hidroxiapatită), respectiv sinteza unor proteine de către osteoblaste (de ex., osteocalcina).

Nivele insuficiente de vitamină K au fost asociate cu scăderea DMO și risc mai crescut de fractură. Suplimentarea cu vitamină K ameliorează turn-over- ul osos

Vitamina C are rol în sinteza pro-colagenului matricei organice a osului, contribuie la absorbția calciului, dar totodată este și un puternic

antioxidant. În carența severă, este afectată rezistența colagenului și structura osoasă.

Vitamina A (prin forma cea mai activă biologic- retinolul) este un puternic antioxidant, având rol benefic asupra creșterii osului și menținerea funcționalității acestuia. Aportul excesiv de vitamină A din suplimente (multivitamine) și surse animale (unt, gălbenuș de ou, ficat, pește gras) poate avea efect nefavorabil asupra DMO. Pe de altă parte însă, aportul de carotenoide (precursor de vitamina A) contribuie la menținerea sănătății osoase. Surse de carotenoide sunt: vegetale cu frunze verzi, morcovi, dovleac, ardei galben, mango, caise.

Borul determină creșterea concentrației de estrogeni din sânge, modulează activitatea celulelor osoase, dar contribuie și la scăderea excreției urinare de calciu, fosfor, magneziu, la femeile postmenopauzale. Surse alimentare de bor sunt tomatele, struguri, mere, pere, prune, nuci, soia, miere.

Manganul are o acțiune puternic antioxidantă, dar este implicat și în sinteza mucopolizaharidelor din matricea osoasă. Surse alimentare de mangan: nuci, ceai, cereale integrale, avocado.

Fierul intervine ca un cofactor al vitaminei C în hidroxilarea aminoacizilor din matricea de collagen osos, dar și în procesele generatoare de energie mitocondrială din osteoblaste și osteocite. Surse de fier din alimentație sunt: ficat, mazăre, fasole, nuci, migdale, pătrunjel, ouă, legume verzi, smochine. Cafeaua, ceaiul, suplimentele de calciu și magneziu scad absorbția fierului.

Zincul are rol în sinteza colagenului din matricea osoasă, dar și în activarea unor enzime (fosfataza alcalină osoasă). Surse alimentare: carne slabă roșie, carne de pasăre, legume, cereale integrale, fructe uscate (prune, caise).

Fluorul contribuie la formarea cristalelor de hidroxiapatită împreună cu fosforul și calciul, surse importante fiind: apa fluorinată, ceaiul, sardinele, macroul, carnea, cerealele.

Fibrele alimentare solubile (inulina) stimulează absorbția intestinală de calciu și alte minerale. Consumul excesiv de fibre alimentare (de peste 55 g/zi), din cereale, tărațe, fructe, legume, scade absorbția intestinală a calciului.

Fitoestrogenii reprezintă compuși estrogenici derivați de origine vegetală, a căror structură este similară cu cea a estradiolului de origine mamiferă, legându-se cu afinitate mare de receptorii specifici. Din punct de vedere chimic, fitoestrogenii sunt fenoli și polifenoli (substanțe fitochimice). Fitoestrogenii se clasifică în 4 clase principale: flavonoide

(izoflavone și flavonoli), lignani, cumestani și stilbeni. Cei mai importanți sunt izoflavonele și ligninele. Aceștia au numeroase efecte benefice cardiovascular, anti-neoplazice (prostată, colon, mamă), izoflavonele contribuind la menținerea sănătății sistemului osos.

Surse alimentare de fitoestrogeni:

- izoflavonele: soia (și derivatele, respectiv tofu, lapte de soia), cireșe, năut. Izoflavonele din soia, consumate în cantități adecvate (peste 75 mg) prezintă activitate estrogen-agonistică, dar și de inhibare a rezorbției osoase. Cele 3 izoflavone din soia sunt: genisteina, glyciteina și daidzeina, concentrația acestora fiind de 150 de ori mai mare în soia comparativ cu alte legume;
- lignanii se găsesc în special în cereale (orz, secară, ovăz, orz, grâu), semințe de in, legume (morcovi, spanac, broccoli);
- cumestanii (cumestrolul): legume, trifoi, germeni de soia;
- stilbenii (resveratrolul): coaja de strugure, arahide, rădăcina de *Polygonium cuspidatum*.

Alimente recomandate pentru sănătatea sistemului osos:

- lactate fermentate - probiotice (iaurt, sana, chefir) conțin calciu cu biodisponibilitate înaltă, lactobacili și bifidobacterii cu efecte numeroase benefice. Unele studii recomandă un aport mai redus de lapte, întrucât acesta ar putea influența negativ sistemul osos (lactoza poate contribui la scăderea absorbției de calciu, raportul calciu/fosfor este în favoarea fosforului, scăzând absorbția calciului dar și a magneziului). În plus, există numeroase controverse privind consumul de lapte de vacă și creșterea riscului de cancer mamar. Brânzeturile (în special cele tari) conțin 600-1000 mg calciu la 100 g.
- soia (și derivatele): conține calciu, proteine, izoflavone;
- semințe de susan conțin calciu, fier, zinc, proteine;
- pește gras (somon, macrou, sardine, cod, hering): conține acizi grași esențiali cu rol antiinflamator;
- semințe de in conțin acizi grași esențiali;
- nuci, alune, migdale conțin proteine, minerale, acizi grași esențiali;
- pâinea de secară conține fier, fibre alimentare, magneziu, vitamine;
- cartofi dulci, morcovi, mere, afine: conțin antioxidanți.

Alimentele cu impact negativ asupra sistemului osos:

- Coca-Cola: este bogată în cofeină și fosfor, ducând la creșterea excreției de calciu, cu scăderea DMO;
- brânza topită, mezelurile, pateurile, conservele din carne: conțin fosfați care perturbă raportul calciu/ fosfor, accelerând excreția de calciu;

- alimente bogate în sare: conserve, mezeluri, alimente procesate congelate, fast-food;
- consumul excesiv de vegetale bogate în oxalați (spanac, sfeclă, măcriș): oxalații scad absorbția intestinală a calciului;
- pâinea fără drojdie, care utilizează făină integrală, fără utilizarea fermentației cu drojdie, conține o cantitate importantă de fitați, care se combină cu calciul și magneziul, împiedicându-le absorbția;
- excesul de cofeină: în lipsa unei suplimentări cu calciu, cofeina consumată în exces stimulează excreția de calciu (pentru fiecare 100 mg de cofeină se pierde 6 mg de calciu/zi). Un consum fără riscuri presupune limitarea aportului de cofeină la 300 mg/zi, mai ales în condițiile unui aport adecvat de calciu. Sursa majoră de cofeină o reprezintă cafeaua. Deși ceaiul (în special ceaiul negru) conține cofeină, acesta nu are aceleași efecte nefavorabile asupra osului (ceaiul conține și alți compuși cu efect benefic asupra sistemului osos);
- alcoolul în exces și fumatul contribuie (în special la femei) la scăderea DMO.

Exercițiile fizice reprezintă o componentă importantă în prevenirea și tratamentul osteoporozei, totodată scăzând riscul fracturilor vertebrale și de sold. Acest beneficiu este rezultatul efectului mecanic asupra scheletului și scăderii riscului de cădere prin mecanisme neuro-musculare (ameliorează coordonarea și controlul muscular), la care se adaugă efectele endocrine. Efectele benefice se mențin doar pe parcursul activității fizice, întreruperea acesteia ducând la pierderea masei osoase câștigate. Sunt recomandate activități precum mersul susținut, jogging-ul, urcarea scărilor, ridicarea de greutăți mici, înotul, ciclismul, care au efect direct asupra scheletului de susținere (coloană vertebrală lombară, membre inferioare). Se contraindică exercițiile de flexie a trunchiului, ridicarea greutăților mari (în special din poziția flectată), torsiunile sau mișcările accelerate.

CORTICOSUPRARENALA

Glandele suprarenale sunt situate la nivelul polilor renali superiori și au o greutate de 4-6 grame.

Sunt formate din două structuri distincte din punct de vedere embriologic, structural și funcțional: corticosuprarenala (CSR) și medulosuprarenala (MSR).

Cortexul suprarenal formează glanda corticosuprarenală și reprezintă 80-90% din greutatea glandei. Este format din punct de vedere histologic și funcțional din 3 zone care secretă 3 categorii diferite de hormoni steroizi:

1. Zona glomerulară, situată imediat sub capsulă, este formată din celule dispuse asemănător glomerulilor renali (de unde provine și denumirea) și secretă hormoni mineralcorticoizi (aldosteron).
2. Zona fasciculată, situată median, este formată din celule dispuse sub formă de fascicule (de unde îi provine denumirea) și secretă hormoni glucocorticoizi (cortizol);
3. Zona reticulată este cea mai interioară, în contact cu glanda MSR, are celule dispuse sub formă de rețea (de unde îi provine denumirea) și secretă hormoni sexuali reprezentați predominant de hormoni androgeni (dehidroepiandrosteron- DHEA, androstendiona) (Fig. 1).

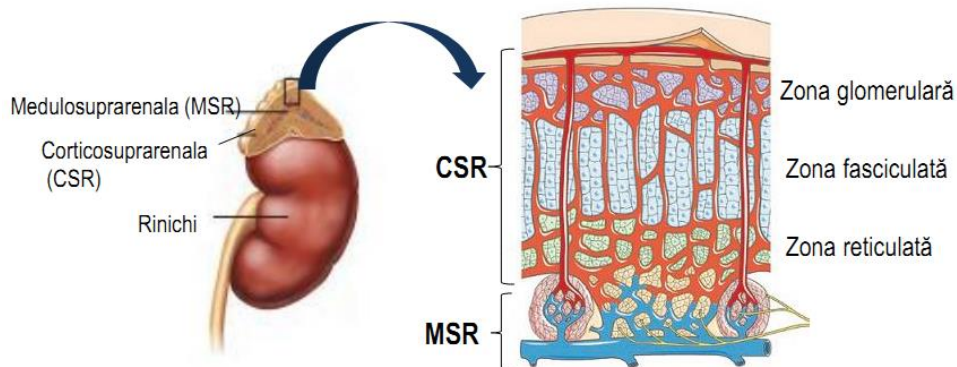


Figura 1. Structura glandei suprarenale

Biosinteza hormonilor corticosuprarenalei

Precursorul hormonilor steroizi este colesterolul, provenit din circulație sau sintetizat în celulele steroidogenice. De la colesterol la hormonii steroizi biosinteza este dirijată prin activitate enzimatică. În prima etapă se transformă colesterolul în Δ -5 pregnenolon. Din acesta se formează, prin acțiunea unor enzime specifice, hormonii caracteristici celulelor din zonele steroidogenice (Fig. 2). ACTH-ul reprezintă factorul major care stimulează steroidogeneza.

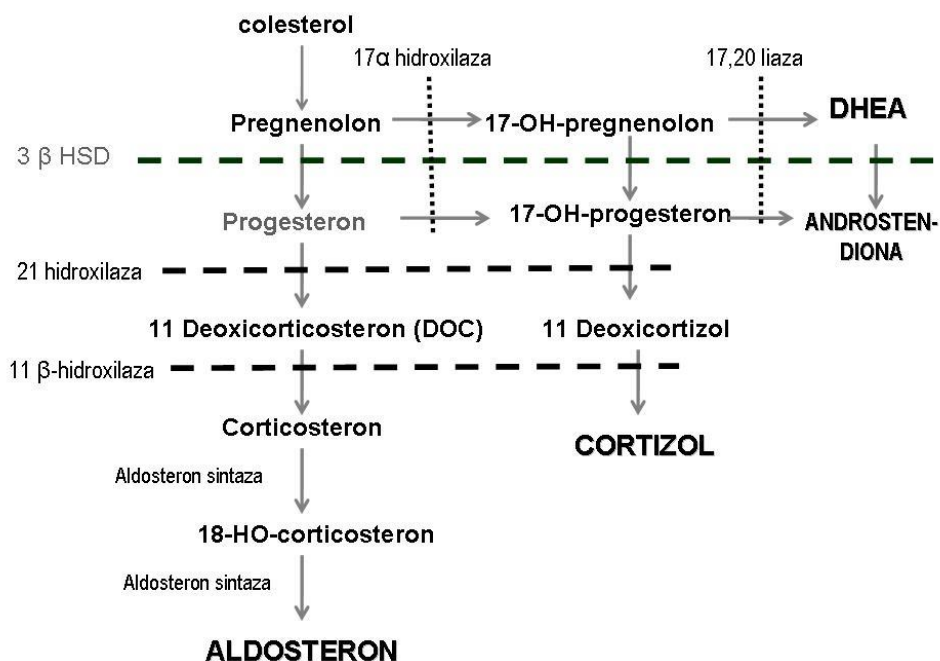


Figura 2. Sinteza hormonilor steroizi

Circulația și metabolizarea hormonilor adrenali

Hormonii steroizi ai CSR (glucocorticoizi, androgeni) circulă în plasmă legați de proteinele plasmatică. Cortizolul circulă legat în principal de cortizol binding globuline (CBG), sintetizată la nivel hepatic, și mai puțin de albumină. În condiții fiziologice, doar 5% din cortizol circulă liber, restul este legat de CBG și albumină.

Hormonii corticoizi sunt metabolizați predominant la nivel hepatic prin conjugare cu acid glucuronic sau sulfuric, rezultând compuși conjugați care se elimină la nivel renal. Mai puțin de 1% din cortizolul secretat este excretat nemodificat în urină (cortizol liber urinar).

Reglarea secreției hormonilor steroizi

a) Reglarea secreției de cortizol

Se descriu trei mecanisme principale de reglare la nivelul axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian.

- *Mecanismul de feedback negativ*

Stimularea directă a secreției de cortizol se face de către ACTH. Stimulii hipotalamici (CRH) se transmit spre adenohipofiză, care va elibera ACTH. Acesta determină un răspuns prompt la nivelul CSR, cu sinteza rapidă și secreția în circulația sanguină a steroizilor (cortizol și androgeni).

Concentrația de cortizol plasmatic influențează prin feedback negativ secreția de CRH și de ACTH. Scăderea cortizolemiei stimulează secreția de CRH și ACTH, iar creșterea cortizolului plasmatic inhibă secreția acestora (Fig. 3).

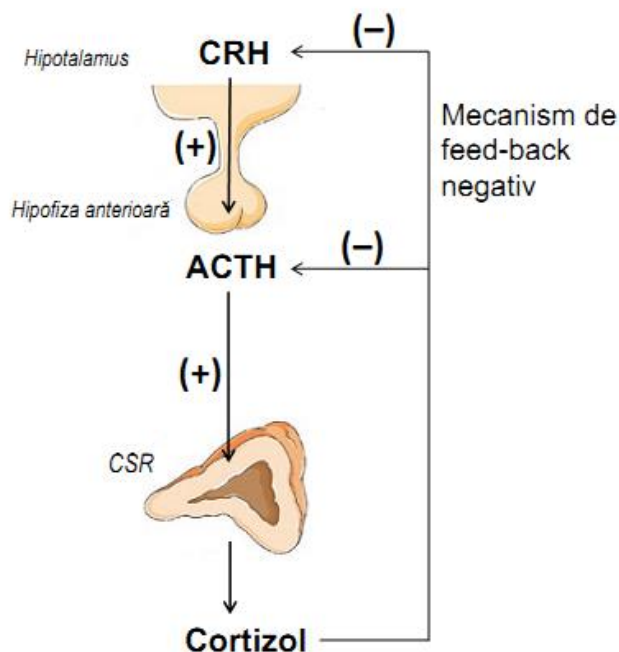


Figura 3. Reglarea secreției de cortizol prin mecanismul de feedback

- *Ritmul circadian*

Ritmul nictemeral implică secreția episodică a cortizolului. Sistemul nervos central controlează numărul și amplitudinea episoadelor secretorii de CRH, ACTH, iar ACTH imprimă implicit ritmul de secreție al cortizolului. Secreția de cortizol este maximă dimineața (secundar creșterii secreției de ACTH) și scade treptat în cursul zilei, fiind minimă la începutul nopții.

- **Stresul**

Stresul (intervenții chirurgicale, hipoglicemie, hemoragii, traumatisme, durere, infecții) determină stimularea hipotalamusului cu creșterea secreției de CRH și activarea sistemului nervos vegetativ simpatetic, care în final vor duce la creșterea secreției de ACTH și de cortizol.

b) Reglarea secreției de mineralocorticoizi

Secreția de aldosteron este reglată și influențată de numeroși factori, cei mai importanți fiind sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și concentrațiile plasmatice ale potasiului și sodiului.

În cazul apariției unei hipovolemii (sau hipotensiune arterială), sunt stimulate celulele juxtaglomerulare renale, care eliberează renină. Renina acționează asupra angiotensinogenului, pe care îl convertește în angiotensină I, care, sub acțiunea enzimei de conversie (ECA) va fi transformat în angiotensină II. Angiotensina II stimulează direct secreția de aldosteron (Fig. 4). Hiponatremia și hiperpotasemia cresc secreția de aldosteron.

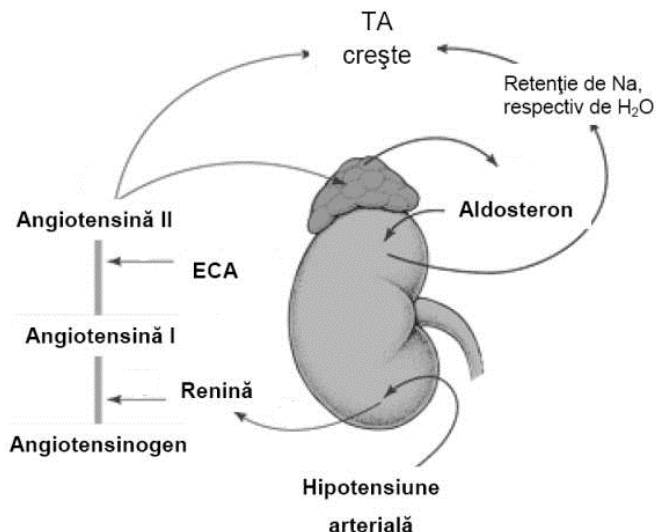


Figura 4. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron
(adaptat după [medicalstate.tumblr.com](https://www.medicalstate.tumblr.com))

c) Reglarea secreției de androgeni suprarenalieni

Secreția de androgeni adrenali este reglată de ACTH. Aceștia, însă, nu intră în mecanism de feedback cu ACTH. În cazul unui exces de androgeni adrenali, este inhibată secreția de gonadotropi (FSH și LH) de la nivel hipofizar (hipogonadism hipogonadotrop).

Acțiunile hormonilor CSR

Acțiunile glucocorticoizilor (cortizolul)

- *Metabolismele intermediare*

Principalele acțiuni biologice ale glucocorticoizilor sunt exercitate asupra metabolismului glucidic, proteic și lipidic (Tab. 1)

Tabelul 1. Acțiunile glucocorticoizilor asupra metabolismelor intermediare

Metabolism	Efect biologic	Consecințe clinice
Glucidic	- crește absorbția intestinală a glucozei; - facilitează neoglucogeneza hepatică, în special din aminoacizi, stimulând astfel creșterea depozitelor de glicogen; - prezintă efect antiinsulinic: inhibă secreția de insulină, scade sensibilitatea țesuturilor periferice la insulină (insulinorezistență); - stimulează secreția de glucagon	▪ Exces (hipercorticism): - hiperglicemie - alterarea toleranței la glucoză - diabet zaharat secundar steroid ▪ Deficit: hipoglicemie
Lipidic	- efect lipolitic, cu eliberarea de acizi grași liberi, care sunt folosiți ca substrat pentru neoglucogeneza hepatică; - lipogeneza secundară, pornind de la glucoza neoformată; - stimulează diferențierea adipocitelor (adipogeneza)	Hipercorticism: - redistribuirea țesutului adipos la nivel facio-troncular - hiperlipemie - hipercolesterolemie
Proteic	- în doze fiziologice au efect anabolizant; - în doze suprafiziologice sunt catabolizanți (afectând proteinele din: mușchi, oase, tegumente etc.) și antianabolizanți proteici (împiedicând sinteza proteinelor din aminoacizi).	Hipercorticism: - atrofii musculare - vergeturi - osteoporoză

- *Metabolismul hidro-electrolitic*

În condiții fiziologice, cortizolul favorizează eliminarea apei, dar în hipercorticism, cortizolul în exces produce efect de tip mineralcorticoid (asemănător aldosteronului), cu retenție de sodiu (Na^+) și eliminare urinară de potasiu (K^+). Totodată, crește calciuria prin acțiune la nivelul osului și rinichiului.

- *Acțiune antiinflamatoare:* glucocorticoizii reduc manifestările date de procesul inflamator: roșeață, edem, căldură și durere.

- *Efecte imunosupresoare:* glucocorticoizii diminuează: țesutul limfoid, numărul de limfocite, producția de anticorpi.

- *Efecte asupra altor țesuturi:*

- Tegumente: în exces, cortizolul determină scăderea sintezei collagenului, cu apariția vergeturilor, a echimozelor la traumatisme minime și vindecarea lentă a plăgilor.

- Mușchi: în doze fiziologice glucocorticoizii sunt anabolizanți; dar în doze suprafiziologice produc proteoliză și scad masa musculară (atrofii musculare).

- Sânge și măduvă osoasă: cortizolul în exces stimulează eritropoieza și crește numărul de hematii, determină trombocitoză, cu creșterea riscului de tromboembolii.

- Sistem osos: cortizolul în exces inhibă osteoblastele, inhibă sinteza de collagen și proteine din matricea osoasă; stimulează activitatea osteoclastelor, cu efect osteolitic și demineralizare osoasă (osteopenie, osteoporoză), cu risc de fracturi spontane. Totodată scade absorbția intestinală de calciu (are acțiune anti-vitamină D) și crește excreția urinară a acestuia. Poate induce astfel hipocalcemie și hipercalemiurie.

- Tub digestiv: crește secreția de acid la nivelul stomacului (favorizând apariția ulcerului peptic).

- Sistem nervos central: glucocorticoizii influențează activitatea neuronală. Comportamentul este afectat atât în excesul cortizolic (inițial euforie, apoi depresie, labilitate psihică, iritabilitate, apetit crescut), cât și în deficitul de cortizol (apatie, depresie, inapetență).

- Aparat cardio-vascular: în condiții fiziologice contribuie la menținerea tensiunii arteriale și a volemiei normale. Insuficiența corticosuprarenaliană se manifestă prin hipotensiune arterială, hipercorticismul asociază hipertensiune arterială.

- Asupra unor hormoni, excesul de glucocorticoizi determină:

- inhibarea secreției de gonadotropine (LH, FSH), cu scăderea concentrației serice de hormoni sexuali (testosteron, respectiv estradiol și progesteron);

- diminuarea sintezei și secreției de TSH, dar fără manifestări clinice de hipotiroidism;

- inhibarea secreției de insulină și stimularea secreției de glucagon.

Acțiunile androgenilor corticosuprarenalieni

Cel mai important androgen suprarenalian este DHEA. Rolul biologic al androgenilor CSR este evident în perioada pubertății, contribuind alături de hormonii gonadici la definirea caracterelor sexuale secundare la pubertate (pilozitatea axilo-pubiană). În perioada adultă au efecte slab virilizante. Pe de altă parte, au efecte anabolice proteice, stimulând sinteza proteică, osteogeneza și dezvoltarea masei somatice.

Acțiunile mineralocorticoizilor

În condiții fiziologice, mineralocorticoizii au rol în menținerea echilibrului hidro-electrolitic, prin acțiuni la nivelul tubului renal distal, unde determină creșterea reabsorbției de Na^+ (secundar cu creșterea reabsorbției de apă) și eliminarea renală de potasiu (K^+) și hidrogen (H^+).

Factori nutriționali care influențează cortizolemia

Nivelul cortizolemiei este influențat de numeroși factori externi. Efortul fizic, stresul psihic determină eliberare de cortizol din CSR, cu efecte multiple negative în organism. Efectele negative ale secreției excesive de cortizol din anumite situații, pot fi ameliorate prin ajustarea dietei și administrarea unor suplimente.

Suplimentarea dietei atleților cu unii aminoacizi (triptofan), cu doze mari de fosfolipide, vitamina C (1-1,5 g), vitamina B1, B2 și niacin, poate limita creșterea cortizolului în timpul efortului fizic. Glutamina, arginina și fosfolipidele în doză mică (de ex., sursă naturală – gălbenușul de ou) nu au efect asupra cortizolemiei.

Consumul de ceai negru și cafea verde inhibă eliberarea de cortizol indusă de stresul antrenamentelor sportive. Consumul de cafea neagră stimulează direct secreția de cortizol. În plus, cofeina inhibă și scăderea vespérală a cortizolemiei. Unul din factorii care afectează secreția de cortizol este acidul γ -aminobutiric (GABA), care scade secreția de CRH, ulterior de ACTH și cortizol. Surse naturale de GABA sunt unele produse lactate fermentate (iaurt, kefir, lapte bătut, sana), orez brun germinat, orz fasole. Vitamina B6, B12, acidul folic, taurina stimulează activitatea GABA.

Uleiul de pește (sursă importantă de acizi grași omega-3) și ciocolata neagră scad de asemenea eliberarea cortizolului în stres.

Afecțiunile inflamatorii cronice induc rezistență la efectele antiinflamatorii ale cortizolului. Unele componente bioactive cu proprietăți antioxidante, derivate din alimente sau plante (resveratrol, curcumina, crisina- bioflavonoid extras din *Passiflora caerulea*, genisteina, teofilina) au efect benefic în facilitarea acțiunilor antiinflamatoare ale cortizolului.

Insuficiența corticosuprarenaliană primară cronică (boala Addison)

Insuficiența corticosuprarenaliană se clasifică în 2 forme majore:

- *forma primară*, când leziunea se află la nivelul CSR, definită de scăderea secreției de hormoni corticosuprarenalieni (de la nivelul tuturor zonelor CSR) (boala Addison);
- *forma secundară (centrală)*, când este afectată secreția de ACTH de la nivel hipofizar, cu scăderea secreției de cortizol și androgeni CSR.

Insuficiența CSR primară este o boală rară; poate surveni la orice vârstă și în mod egal la ambele sexe.

Etiologie

Cauzele cele mai frecvente de insuficiență CSR primară sunt:

- autoimună (este cea mai frecventă cauză; pacienții pot prezenta și alte boli autoimune);
- corticoterapia prelungită cu întreruperea bruscă a tratamentului;
- hemoragii la nivelul CSR;
- infecții (tuberculoză, fungi etc.);
- metastaze (neoplasm mamar, pulmonar etc.);
- suprarenalectomie bilaterală;
- hemoragii la nivelul CSR.

Fiziopatologie

Manifestările clinice de insuficiență CSR apar când se pierde cel puțin 90% din țesutul funcțional al ambelor glande CSR. În insuficiența CSR de cauză autoimună sau infecțioasă, tabloul clinic se instalează lent.

Pe măsură ce scade secreția bazală de cortizol, se instalează tabloul clinic caracteristic. Scăderea secreției de cortizol stimulează prin mecanism de feedback negativ secreția de CRH, respectiv ACTH și MSH. Creșterea sintezei de MSH determină melanodermia caracteristică.

Scăderea secreției de aldosteron determină eliminarea renală a Na^+ și retenție de K^+ . Scăderea cortizolemiei și aldosteronului induce pierdere de apă și sare. Apare hipovolemie, hiposodemie, hipotensiune arterială. Concomitent apare sindromul de deshidratare.

Tablou clinic

Pacienții prezintă semne și simptome ale deficitului de glucocorticoizi, mineralocorticoizi și androgeni suprarenali.

În perioada de stare apar simptomele care alcătuiesc triada clasică a bolii Addison: astenie, melanodermie și hipotensiune arterială.

Astenia fizică și psihică este determinată în principal de scăderea secreției de cortizol. Inițial, are caracter vesperal (se accentuează spre seară), ulterior devine permanentă.

Melanodermia este generalizată pe tegumente și mucoase. Se hiperpigmentează zonele normal pigmentate (de ex., areole mamare). Se pigmentează linia albă abdominală, interliniile palmare, zonele de fricțiune (coate, genunchi).

Nu se pigmentează pielea păroasă a capului, a plantelor, a palmelor și zonele de vitiligo. Se pigmentează mucoasele: bucală (gingii, mucoasa palatină), conjunctivală. La populațiile pigmentate etnic se ia în considerație accentuarea pigmentației.

Hipotensiunea arterială: maxima scade sub 80 mmHg, iar minima sub 50 mmHg. Se accentuează în ortostatism când pot să apară stări lipotimice. Se adaugă puls mic, rapid, uneori aritmii.

Manifestări digestive apar la majoritatea pacienților (se datorează tulburărilor electrolitice). Se manifestă prin inapetență, scădere ponderală. În “criza addisoniană” (insuficiența CSR acută) apar dureri abdominale, greață, vărsături, diaree. Bolnavii prezintă “foame de sare”, crescându-și instinctiv aportul de sare în alimentație. Restricția sării duce la decompensarea bolii.

Pacienții prezintă de obicei hipoaciditate gastrică.

Apar tulburări genitale:

- la bărbați: scăderea sintezei de testosteron testicular, tulburări de spermatogeneză;
- la femei: tulburări de ciclu menstrual, depilare axilo-pubiană (prin deficit de androgeni suprarenalieni), fertilitate diminuată.

Evoluția insuficienței CSR este lentă, progresivă, cu risc de decompensare și apariție a unei crize acute declanșate de diverși factori (infecții, vărsături, diaree, febră, traumatisme, intervenții chirurgicale).

Examen de laborator

1. **Determinările uzuale** relevă în insuficiența CSR primară (boala Addison):
 - anemie
 - hiponatremie
 - hiperpotasemie
 - acidoză metabolică ușoară (bicarbonatul, $\text{HCO}_3^- = \downarrow$)
 - glicemie scăzută
 - colesterol scăzut.

2. ***Determinările hormonale*** evidențiază:

- cortizol bazal seric (ora 8) scăzut
- aldosteron seric scăzut
- androgeni suprarenalieni (DHEA, androstendiona) scăzuți
- ACTH crescut.

Concentrații scăzute ale ACTH-ului seric asociate unui hipocortizolism sugerează etiologie secundară (centrală – hipofizară) a insuficienței CSR.

Tratament

Profilactic

Profilaxia crizelor addisoniene se realizează prin instruirea corectă a bolnavului privind efectuarea tratamentului și prin creșterea dozelor de substituție în condiții de stres pentru organism (efort fizic, stres psihic, infecțios, chirurgical etc.).

Tratamentul cronic de substituție

Tratamentul insuficienței CSR cronice presupune terapie substitutivă permanentă (pentru toată viața) cu glucocorticoizi și mineralcorticoizi.

Substituția cu glucocorticoizi se face cu hidrocortizon (20-25 mg/zi) sau prednison (5-7,5 mg/zi). Se administrează ținându-se seama de ritmul circadian al cortizolului (2/3 din doza dimineața + 1/3 din doză după-amiază).

Tratamentul fiind substitutiv, nu se iau măsurile obișnuite corticoterapiei: regimul alimentar este normo-sodat, uneori se recomandă suplimentarea cu sare. Dacă bolnavul are ulcer gastric asociat, se asociază medicație antiulceroasă.

Sub tratamentul cu glucocorticoizi starea generală și melanodermia se ameliorează, crește apetitul, se normalizează tensiunea arterială și glicemia. Supradozarea cu glucocorticoizi poate determina creștere ponderală sau aspect cushingoid, cu: facies pletoric, obezitate centripetă, hipertensiune, hiperglicemie.

În situații de stres (infecții, febră, suprasolicitări fizice, psihice, intervenții chirurgicale etc.) dozele trebuie crescute, în funcție de severitatea intercurrentei.

Substituția cu mineralocorticoizi previne pierderea renală de Na^+ și apă și corectează hiperpotasemia. Preparatul cel mai des utilizat este fludrocortizon (Astonin H), administrat p.o. dimineața.

Recomandări igieno-dietetice:

- regimul alimentar trebuie suplimentat cu sare; dacă se interzice administrarea sării, bolnavul se decompensează;

- hidratare corespunzătoare (tendință la deshidratare);
- dieta trebuie să fie bogată în proteine și glucide;
- se reduce aportul de K^+ (carne, mazăre, nuci, cacao, cafea, mezeluri cu sânge, spanac, cartofi, banane, fasole, sfeclă roșie);
- se impune evitarea eforturilor fizice și psihice, evitarea expunerii la frig;
- este necesară instruirea bolnavului privind efectuarea corectă a tratamentului.

Rădăcina de lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*) conține un ingredient activ, acidul glicirizic, utilizat în tratamentul ulcerului gastric, bronșitei, sau faringitei. Acesta inhibă enzima care inactivează cortizolul. Cortizolul în exces se leagă de receptorii mineralocorticoizi renali, crescând reabsorbția de apă și sodiu.

Asocierea lemnului dulce la tratamentul cu Astonin poate induce efectele excesului mineralocorticoid: retenție hidro-salină (creștere bruscă ponderală de 1-2 kg), hipertensiune, edeme și hipopotasemie. Nu se recomandă înlocuirea tratamentului de substituție cu lemnul dulce. Majoritatea dulciurilor cu gust de lemn dulce au doar arome adăugate, dar există unele preparate (de ex., sirop de tuse) care conțin rădăcină de lemn dulce; prin urmare, pacienții trebuie instruiți în acest sens.

Grapefruitul conține multiple ingrediente bioactive care influențează absorbția și metabolizarea glucocorticoizilor administrați oral. Consumul unor cantități crescute de fructe sau suc de grapefruit de către pacienții cu boală Addison crește concentrația plasmatică și biodisponibilitatea hidrocortizonului administrat, impunând uneori ajustarea dozelor pentru evitarea efectelor adverse.

Sindromul Cushing

Sindromul suprarenometabolic (sindromul Cushing) reprezintă un exces de glucocorticoizi, indiferent de sursa acestora (exogen sau endogen).

Cea mai frecventă cauză este sindromul Cushing iatrogen, indus de corticoterapie.

Etiopatogenie

Clasificarea etiopatogenică a sindromului Cushing cuprinde forme dependente de ACTH (adenomul hipofizar secretant de ACTH) și independente de ACTH (tumori suprarenaliene) (Fig. 5).

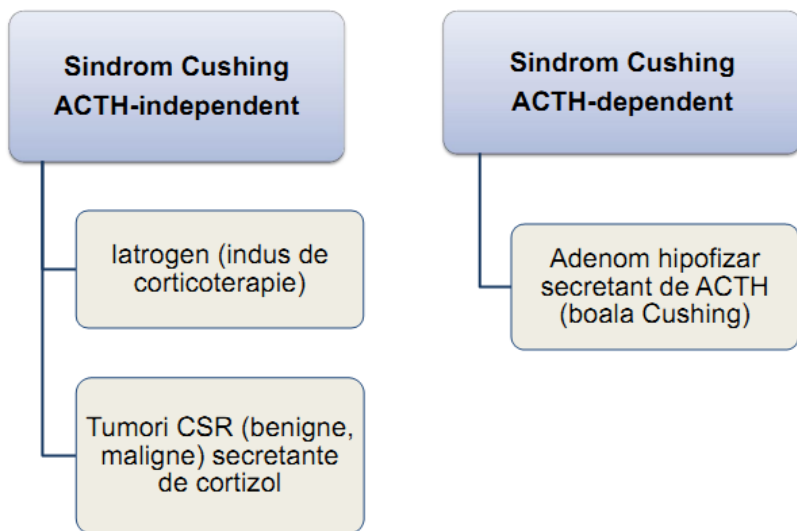


Figura 5. Cele mai frecvente cauze de sindrom Cushing

Fiziopatologie

Boala Cushing

Reprezintă cea mai frecventă formă de sindrom Cushing endogen (prin hipersecreție de cortizol). Este determinată de un adenom hipofizar hipersecretant de ACTH, care stimulează zona fasciculată și zona reticulată, inducând hiperplazie bilaterală a glandelor CSR, cu hipersecreție de cortizol și androgeni. Mecanismul de feedback negativ al cortizolului asupra secreției de ACTH este afectat, astfel că secreția de ACTH persistă în ciuda nivelurilor plasmatiche crescute de cortizol (Fig. 6).

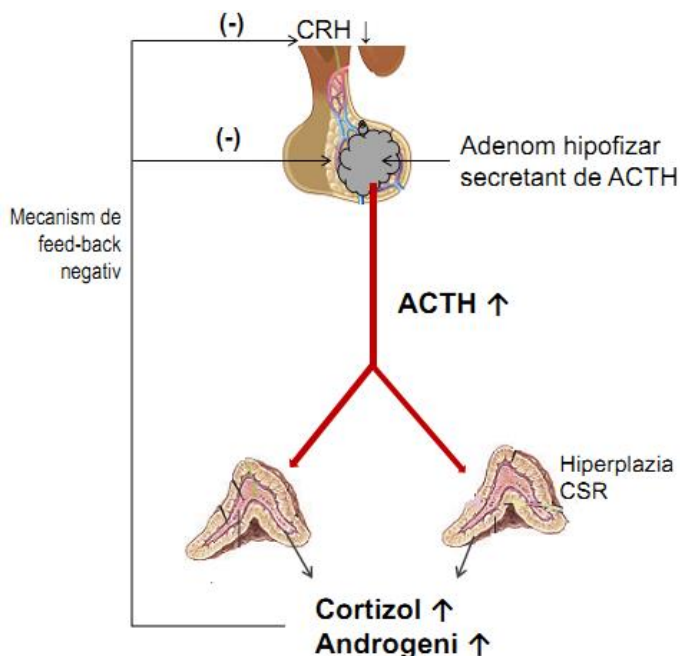


Figura 6. Fiziopatologia hipercortizolismului din boala Cushing

Tumorile corticosuprarenaliene secretă cortizol în mod autonom, nivelurile crescute de cortizol inhibând prin mecanism de feedback negativ secreția hipofizară de ACTH. În lipsa stimulării de către ACTH, se va produce atrofia glandei corticosuprarenale controlaterale (Fig. 7).

Adenomul corticosuprarenalian de zonă fasciculată secretă de obicei numai cortizol.

Carcinomul corticosuprarenalian secretă mulți steroizi și precursori (cortizol, androgeni, aldosteron).

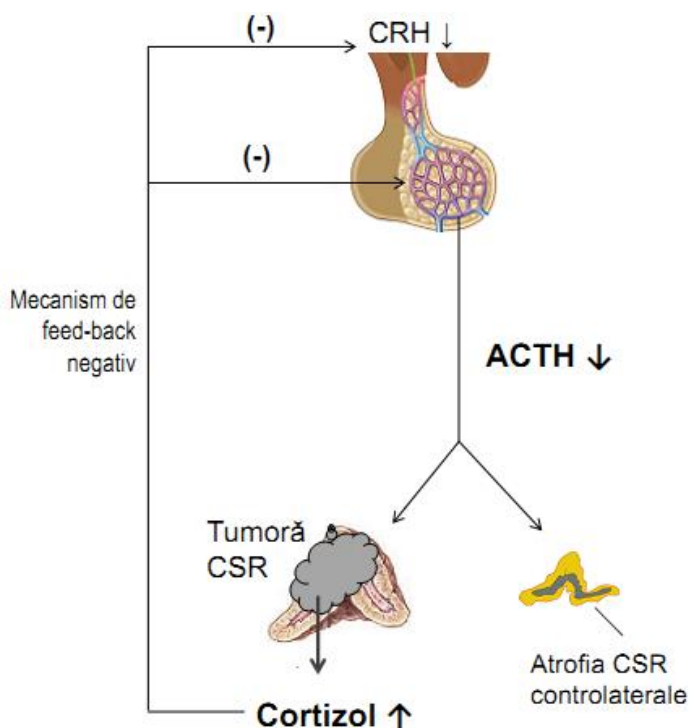


Figura 7. Fiziopatologia hipercortizolismului din adenomul suprarenalian secretant de cortizol

Tabloul clinic se instalează lent (câțiva ani) în adenomul hipofizar secretant de ACTH. Din punct de vedere clinic, apare simptomatologia secundară excesului de glucocorticoizi și androgeni.

Tabloul clinic sistematizat pe aparate și sisteme este redat în Tab. 2.

Tabelul 2. Tabloul clinic în sindromul Cushing

Organ, sistem	Simptome, semne
Țesut adipos	Obezitate cu dispoziție centripetă, facio-tronculară, respectând extremitățile Faciesul are aspect de “lună plină”, pletoric Acumularea de țesut adipos în jurul gâtului, supraclavicular și dorso-cervical dă aspectul de “ceafă de bizon”
Tegumente	Vergeturi roșii-violacee, adânci și late (la nivel abdominal, coapse, axilar) Echimoze la traumatisme minime Acnee, hirsutism (datorită excesului de androgeni) Plăgile se vindecă greu Infecții mucocutanate fungice (onicomicoză, candidoză bucală)

Tabelul 2 (cont.)

Aparat cardio-vascular	Hipertensiune arterială Ateroscleroză generalizată (secundară hipercolesterolemiei) Risc trombo-embolic
Țesut muscular	Atrofii musculare proximale, în special la nivelul membrelor inferioare (de ex., pacientul are dificultăți la ridicarea de pe un scaun).
Țesut osos	Demineralizare osoasă (osteopenie, osteoporoză), cu risc de fracturi la traumatisme minime (în special la nivelul membrelor inferioare, coaste, vertebre).
Aparat renal	Unii pacienți pot prezenta calculi renali
Tulburări psihice	Labilitate emoțională, iritabilitate, anxietate, depresie, tulburări ale somnului cu insomnie sau trezire matinală.
Gonade	Femei: tulburări de ciclu menstrual până la amenoree, sterilitate, hirsutism. Bărbați: afectarea spermatogenezei, impotență.
Glande endocrine	Cortizolul în exces scade secreția de TSH. Hipogonadism hipogonadotrop (datorită inhibării secreției de gonadotropi de către cortizol), cu scăderea secreției gonadice de estradiol, progesteron/ testosteron.
Metabolisme intermediare	Unii pacienți dezvoltă diabet zaharat secundar steroid

În adenomul suprarenalian secretant de cortizol tabloul clinic cuprinde de obicei doar manifestări ale unei secreții moderate de cortizol (Fig. 8).



Figura 8. Pacientă cu sindrom Cushing (adenom suprarrenalian secretant de cortizol). Se remarcă obezitatea facio-tronculară, faciesul “în lună plină”, atrofiile musculare proximale, vergeturile membrelor superioare și axilare

Diagnostic de laborator

Determinări uzuale

Modificările patologice sanguine asociate hipercorticismului sunt redate în Tab. 3.

Tabelul 3. Investigații uzuale în hipercorticism

Parametru	Valoare
Hemograma	Hemogramă normală, uneori policitemie Trombocitoză
Metabolisme intermediare	Hiperglicemie, intoleranță la glucoză, diabet zaharat de tip steroid Hiperlipemie: hipertrigliceridemie, hipercolesterolemie
Ionogramă	Majoritatea pacienților prezintă valori normale ale Na^+ și K^+ seric. Uneori se remarcă creșterea Na^+ seric și scăderea K^+ .

Dozări hormonale:

În cazul unei suspiciuni de sindrom Cushing, explorările trebuie să vizeze următoarele etape:

- confirmarea hipercortizolismului,

- excluderea altor cauze de hipercortizolism,
- stabilirea formei clinice,
- localizarea leziunii.

Testele de screening au ca scop demonstrarea hipersecreției de cortizol și evaluarea ritmului circadian de secreție. Confirmarea sau infirmarea sindromului Cushing se face prin testul de inhibiție cu dexametazonă (Tab. 4).

Tabelul 4. Diagnosticul hormonal în hipercorticism

	Test	Observații
Teste de screening	Cortizol bazal	Recoltat à jeun, la ora 8 a.m., este ↑
	Cortizol liber urinar/24 h	↑
	Cortizol liber salivar	↑
	Ritmul circadian de secreție al cortizolului	În condiții fiziologice, valorile cortizolemiei sunt minime în cursul nopții. Ritmul circadian al secreției de cortizol este perturbat în sindromul Cushing endogen, cortizolemia la ora 23 având valori crescute.
Confirmarea hipercorticismului	Test de inhibiție cu dexametazonă	Dexametazona reprezintă un glucocorticoid de sinteză care inhibă puternic axul hipotalamo-hipofizo-CSR. Astfel este inhibată secreția de ACTH și secreția endogenă de cortizol. Se administrează 1 mg p.o. la ora 23, cu determinarea cortizolului seric a doua zi dimineața la ora 8. Pacienții cu sindrom Cushing endogen nu prezintă inhibiția adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-CSR, secreția de cortizol rămânând crescută.
Androgeni suprarenali	↑	În boala Cushing
Stabilirea formei clinice	ACTH	În tumorile CSR secretante de cortizol, ACTH este supresat. În adenomul hipofizar secretant de ACTH, valoarea ACTH-ului seric este crescut.

Localizarea leziunii

În funcție de suspiciunea clinică, se utilizează diverse teste imagistice pentru localizarea tumorii secretante (de cortizol sau de ACTH).

În boala Cushing, testul imagistic de elecție pentru vizualizarea adenomului hipofizar secretant de ACTH este RMN hipofizar.

Pentru localizarea unei tumori suprarenaliene se pot efectua: ecografia abdominală, CT și/sau RMN abdominal.

Tratamentul

Boala Cushing

În cazul unui adenom hipofizar secretant de ACTH, tratamentul de elecție îl constituie intervenția chirurgicală: adenomectomie pe cale transsfenoidală, cu păstrarea intactă a țesutului adenohipofizar normal. Radioterapia este rezervată doar pacienților cu hipercortizolism persistent post-adenomectomie transsfenoidală.

Adenomul CSR secretant de cortizol

Tratamentul de elecție în cazul unui adenom CSR este suprarenalectomia unilaterală (efectuată laparoscopic sau clasic). Din cauza supresiei axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian cu atrofia și inactivitatea glandei CSR controlaterale, postoperator se instalează insuficiența CSR, care necesită o perioadă de timp administrarea tratamentului de substituție cu glucocorticoizi, până când suprarenala restantă își reia secreția de cortizol.

Recomandări igieno-dietetice

În sindromul Cushing se recomandă dietă hipoglucidică și hipolipidică. Pentru controlul mai bun al hipertensiunii arteriale și al retenției hidro-saline, se recomandă regim alimentar hiposodat, cu evitarea alimentelor procesate, chipsuri, fast-food, conserve, murături, mezeluri.

Este necesar un aport proteic adecvat (întrucât hipercorticismul se asociază cu un catabolism proteic accelerat), prin consum de pește, fasole, brânzeturi degresate, iaurt, carne slabă.

Pentru prevenirea pierderii de masă osoasă, se recomandă alimente bogate în calciu și suplimentare cu preparate de calciu și vitamina D.

De asemenea, se recomandă evitarea sedentarismului și efectuarea de exerciții fizice ușoare, pentru prevenirea pierderii de masă musculară și osoasă.

Corticoterapia

Corticoterapia se referă la tratamentul cu glucocorticoizi (GC) de sinteză, ca agenți farmacologici în diverse afecțiuni, datorită acțiunilor antiinflamatorii, imunosupresive, de protecție față de stres etc. Indicațiile terapeutice sunt numeroase, ca de ex. poliartita reumatoidă, astmul bronșic, boala Crohn, nefropatii, leucemii, afecțiuni dermatologice etc. În corticoterapie se administrează GC de sinteză (de ex., prednison, metilprednisolon), nu GC naturali (cum este hidroclorizolul, administrat în boala Addison, ca tratament de substituție).

Complicațiile endocrine ale corticoterapiei sunt reprezentate de insuficiența CSR și sindromul Cushing iatrogen.

Administrarea corticoterapiei în doze mari, timp îndelungat, poate induce sindrom Cushing iatrogen (exogen), cu tablou clinic și complicații similare cu sindromul Cushing endogen (uneori chiar mai severe).

Pe de altă parte, dacă se întrerupe brusc corticoterapia, apare insuficiența CSR iatrogenă. Aceasta se dezvoltă întrucât GC de sinteză administrați în doză mare, minim 3 săptămâni, inhibă axul hipotalamo-hipofizo-CSR, cu scăderea secreției de CRH, respectiv de ACTH, determinând ulterior și scăderea secreției de cortizol endogen.

Tabloul clinic este nespecific: astenie severă, hipotensiune ortostatică, rezistență scăzută la stres, stări depresive, greață, anorexie, alterarea stării generale.

În afara complicațiilor endocrine descrise, GC pot determina și alte efecte adverse: diabet zaharat secundar, osteoporoză, hipertensiune arterială, edeme, hipopotasemie, ulcer gastro-duodenal, glaucom, cataractă posterioară, evenimente trombo-embolice.

Pentru prevenirea apariției insuficienței CSR, se recomandă evitarea preparatelor cu potențial ridicat de supresie a axului hipotalamo-hipofizo-CSR, utilizarea dozelor minime eficiente și pe o durată cât mai scurtă, evitarea întreruperii bruște a tratamentului cu doze mari de GC și scăderea lentă a dozelor.

Pentru profilaxia complicațiilor corticoterapiei se recomandă:

- pentru profilaxia ulcerului gastroduodenal: administrarea medicamentelor după ingestia alimentară, antiacide;
- pentru profilaxia HTA: regim hiposodat, uneori suplimentarea cu potasiu, tratament antihipertensiv;
- pentru profilaxia osteoporozei: activitate fizică, preparate de calciu și vitamina D, bisfosfonați;

- pentru profilaxia diabetului zaharat: regim alimentar hipoglucidic, ajustarea tratamentului antidiabetic;
- pentru evitarea infecțiilor: igienă personală, tratament (antimicotic);
- pentru profilaxia complicațiilor metabolice: regim hipocaloric și bogat în proteine.

COMPLICAȚIILE ENDOCRINE ALE TULBURĂRILOR DE ALIMENTAȚIE

Definiție, epidemiologie

Tulburările de alimentație implică o ingestie inadecvată de alimente. Cel mai frecvent întâlnite în practică sunt: anorexia nervoasă, bulimia, boala supraalimentației (binge eating disorder).

Anorexia nervoasă presupune incapacitatea menținerii greutateii corporale minime, prin refuzul voluntar de a se alimenta. Pacienții cu anorexie prezintă o scădere semnificativă în greutate (peste 25% din greutatea inițială), cu menținerea greutateii la mai puțin de 85% din greutatea minimă pentru vârstă și înălțime. În ciuda subponderalității evidente, pacienții prezintă o teamă constantă de a crește în greutate, având o imagine distorsionată asupra corpului propriu. Bulimia se caracterizează prin episoade de supraalimentație urmate de perioade de înfometare, efort fizic excesiv, vărsături provocate, sau abuz de diuretice și laxative.

Anorexia nervoasă reprezintă a treia patologie ca incidență în perioada adolescenței. Afectează 0,3-3% din populația feminină, fiind rară la bărbați. Dintre femeile afectate, doar 50% vor prezenta remisie totală, 30% remisie parțială, restul fiind afectate cronic.

Incidența maximă a anorexiei este la vârsta pubertății (13-17 ani); bulimia apare de obicei mai târziu, între 17 și 25 de ani. Anorexia prezintă o rată ridicată a mortalității (9%), fiind o urgență medicală (risc de aritmii cardiace, diselectrolitemii).

Complicații endocrine

Anorexia severă și prelungită declanșează diverse mecanisme adaptative, care să permită supraviețuirea, respectiv creșterea secreției de cortizol și GH, scăderea secreției de leptină, hormoni sexuali și T_3 (Fig. 1). Aceste mecanisme reprezintă un risc deosebit în cursul procesului de recuperare, realimentarea din primele săptămâni de recuperare ducând la multiple complicații (deficit sever de magneziu, fosfor, potasiu, vitamina B1).

Anorexia influențează secreția multor hormoni, impactul fiind proporțional cu severitatea subnutriției.

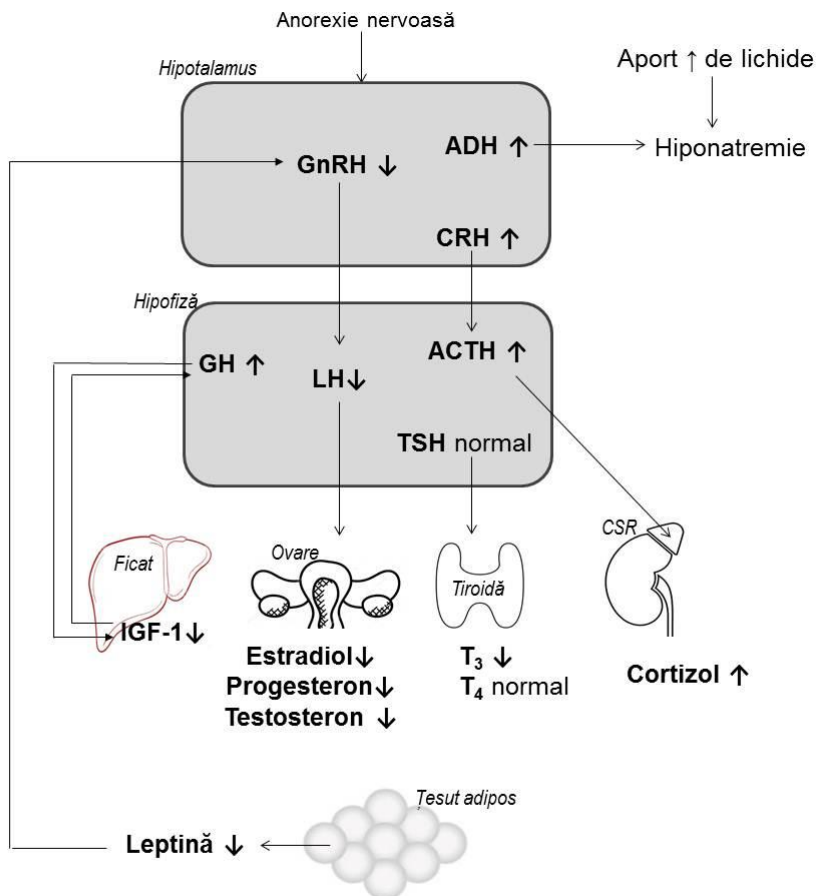


Figura 1. Complicațiile endocrine din anorexia nervoasă

Axul hipotalamo-hipofizo-gonadic

Multe paciente cu anorexie prezintă amenoree funcțională, de cauză hipotalamică.

Mecanismele prin care se produce amenoreea nu sunt complet elucidate, relația dintre patternul de secreție al LH și greutatea corporală fiind una complexă. Pe de o parte, dintre femeile cu greutate corporală foarte mică, doar o parte prezintă amenoree. Pe de altă parte, după revenirea la greutatea ideală, 15% dintre paciente rămân amenoreice.

Până la 30-50% dintre adolescentele cu anorexie prezintă amenoree înainte ca scăderea ponderală să devină evidentă, la multe dintre acestea amenoreea persistând și după revenirea la greutatea normală.

Amenoreea de origine hipotalamică determină hipoestrogenism (scade secreția de estradiol de la nivelul ovarelor), respectiv scăderea secreției de testosteron la bărbați.

Unele studii au evidențiat și scăderea androgenilor suprarenalieni (DHEA). Efectele deficitului relativ de androgeni nu sunt foarte clare, dar s-ar putea asocia cu scăderea masei musculare și o incidență mai crescută a depresiei și anxietății.

Țesutul adipos pare să intervină în reglarea secreției gonadotropinelor (GnT), mediatorul principal dintre depozitele energetice periferice și centrul reglatori hipotalamici fiind leptina. Rolul principal al leptinei (peptid secretat în principal de adipocite, ca răspuns la aportul caloric) este de a semnaliza depozitele energetice insuficiente. Receptorii pentru leptină se găsesc și la nivelul hipotalamusului, unde intervine în procesele care declanșează pubertatea și influențează secreția normală de GnT. Scăderea masei de țesut adipos din anorexie determină scăderea nivelurilor de leptină.

Secreția de GnT este stimulată de estrogeni și leptină, ambele fiind scăzute în anorexie. Pe de altă parte, creșterea grelinei și a cortizolului inhibă secreția de GnT.

Factorul major care determină reluarea funcției gonadale este creșterea masei adipoase. S-a observat că la adolescentele anorexice la care masa de țesut adipos a crescut cu 24% s-au reluat ciclurile menstruale, spre deosebire de cele la care creșterea a fost de doar 18%, la care amenoreea a persistat. Uneori durează câteva luni de la creșterea ponderală până la reluarea menstruelor.

Amenoreea de origine hipotalamică poate fi asociată cu efortul fizic intens și prelungit. Femeile afectate sunt subponderale, cu depozite scăzute de țesut adipos. Dacă activitatea fizică intensă începe înainte de pubertate, maturarea sexuală normală este întârziată semnificativ.

Axul GH-IGF-1

În anorexia nervoasă, crește secreția de GH (bazală și pulsatilă), invers corelată cu IMC și masa de țesut adipos, prin 2 mecanisme principale: mecanismul de feedback negativ exercitat de concentrațiile scăzute ale IGF-1 și stimularea prin grelină (factor secretagog al GH).

Nivelele scăzute ale IGF-1 asociate cu nivelele crescute ale GH, definesc rezistența la GH specifică anorexiei nervoase (ficatul nu răspunde la concentrația mai crescută de GH prin creșterea proporțională a secreției de IGF-1).

GH stimulează direct (nu prin intermediul IGF-1) gluconeogeneza, prin creșterea lipolizei. Acesta reprezintă un mecanism adaptativ pentru menținerea glicemiei în condițiile scăderii substratului energetic disponibil.

Axul hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenalian

În anorexia nervoasă, este stimulat întreg axul hipotalamo-hipofizo-suprarenalian, cu creșterea secreției de CRH, ACTH și cortizol.

Deși este menținut ritmul circadian de secreție al cortizolului, secreția acestuia este crecută pe parcursul întregii zile. Nu apar manifestările clinice ale hipercorticismului (sindromul Cushing), pentru că pe de o parte, secreția de cortizol este doar ușor crescută (maxim de $2\times$ limita superioară a normalului), iar pe de altă parte, numărul receptorilor periferici pentru cortizol este mai scăzut.

Severitatea hipercortizolismului din anorexie se asociază cu scăderea densității osoase, dar și cu severitatea depresiei și anxietății. În plus, excesul de cortizol exercită efecte nefavorabile asupra musculaturii (efect catabolic).

Efectele hipercortizolismului devin evidente clinic în perioada de recuperare, prin distribuția centripetă a țesutului adipos odată cu creșterea ponderală (și creșterea adipozității viscerale).

Axul hipotalamo-hipofizo-tiroidian

Scăderea în greutate prin deprivare alimentară determină scăderea concentrației circulante a T_3 , TBG, uneori și a T_4 , ca mecanism de adaptare în vederea scăderii ratei metabolismului energetic (sindromul de T_3 mic). Deși pacienții anorexici prezintă unele semne și simptome comune cu hipotiroidia (hipotermie, bradicardie-menite să conserve energia organismului), nu se recomandă tratament de substituție cu hormoni tiroidieni.

Tiroxina este convertită în revers T_3 , un compus inactiv biologic. TSH rămâne în limite normale (la limita inferioară sau ușor scăzut), dar în neconcordanță cu scăderea T_3 circulant. S-a observat că la pacientele anorexice, volumul tiroidian este mic (de multe ori atrofic), deși TSH este normal.

Insulina, hormonii reglatori ai apetitului

La pacienții cu anorexie nervoasă, glicemia bazală este mai scăzută comparativ cu populația sănătoasă. S-au descris cazuri de comă hipoglicemică refractară la tratament, soldate cu deces. Hipoglicemia este corelată cu leziunile hepatice (apărute prin catabolism proteic, hipotensiune, ischemie, anemie) și scăderea depozitelor de glicogen.

Scăderea glicemiei și a IMC duc la scăderea secreției de insulină bazală.

Deși anorexia nervoasă este asociată cu creșterea hormonilor anorexigeni și scăderea celor orexigeni, aceasta este doar parțial explicația pentru perturbarea apetitului din anorexie. Nivelele serice de leptină (hormon anorexigen) sunt asociate cu scăderea țesutului adipos (sediul secreției de leptină).

Pe lângă efectele locale, peptidele secretate de sistemul digestiv acționează direct asupra neuronilor din hipotalamus, intervenind în controlul apetitului. Studiile privind nivelele serice ale peptidului YY (PYY), colecistokininei, glucagon-like peptid 1 (GLP-1) la pacienții anorexici, au arătat rezultate heterogene. Se consideră că modificarea secreției acestora reprezintă un mecanism adaptativ, nu o consecință a bolii.

Pe de altă parte, s-a observat că grelina, hormon orexigen eliberat de celulele stomacului, este crescută în serul pacienților cu anorexie, nivelul scăzând odată cu creșterea în greutate. Aceasta reprezintă tot un mecanism adaptativ al organismului în condiții de post prelungit, pentru stimularea apetitului și creșterea aportului alimentar.

Scăderea densității minerale osoase (DMO)

Pacientele cu anorexie nervoasă prezintă pierdere semnificativă de masă osoasă, prin scăderea DMO dar și afectarea microarhitecturii osoase.

Peste 90% din pacientele tinere cu anorexie prezintă osteopenie, iar 40% au osteoporoză. Adolescente cu anorexie nu prezintă creșterea semnificativă a DMO, specifică pubertății. Odată cu scăderea DMO, crește riscul fracturilor, atât la femeile adulte, cât și la adolescente anorexice. Deși masa osoasă crește odată cu recuperarea greutateii, proces care poate dura ani de zile, efectele nefaste asupra osului sunt evidente o lungă perioadă de timp.

La femeile adulte anorexice, formarea osoasă este redusă, iar rezorbția este crescută. În contrast, la adolescente anorexice, atât formarea cât și rezorbția sunt scăzute (turn-over-ul osos este inhibat).

Patogenia pierderii de masă osoasă în anorexie este complexă, fiind implicați numeroși factori: hipogonadismul, scăderea IGF-1 (asociat cu lipsa efectelor anabolice asupra osului), hipercortizolismul, perturbarea hormonilor apetitului (nivelul PYY se corelează invers cu DMO), scăderea nivelului de leptină, insulină etc.

Factorul major îl reprezintă hipogonadismul. Impactul hormonilor sexuali asupra osului este dovedit de studii care au arătat că recuperarea greutateii corporale, dar fără reparația menstruelor se asociază cu menținerea scăzută a DMO.

Calciul și vitamina D nu par a juca un rol important în determinismul demineralizării osoase la aceste paciente, întrucât s-a

observat scăderea DMO și la pacientele anorexice, tratate cu suplimente de calciu și vitamina D.

A fost studiat impactul efortului fizic asupra DMO la pacientele cu anorexie. Se recomandă limitarea efortului fizic la acestea, având în vedere că scopul recuperării este de a restabili balanța energetică și de a stimula creșterea în greutate. S-a concluzionat că efortul fizic prezintă efecte nefaste asupra osului la pacientele anorexice, subponderale. În schimb, exercițiile fizice prezintă efecte benefice asupra DMO la pacientele cu istoric de anorexie care au recuperat greutatea corporală.

Diselectrolitemii

Un procent semnificativ de pacienți (20%) prezintă tulburări ale electroliților, în special hiponatremie și hipopotasemie. Hiponatremia (mai frecventă la pacientele care utilizează diuretice, laxative, emetice) poate fi severă și simptomatică, până la convulsii, fiind indusă de sindromul secreției inadecvate de ADH sau de polidipsia primară (potomania).

Bibliografie

1. Bronner F (ed). Nutritional aspects and clinical management of chronic disorders and diseases. 2003, Ed.CRC Press, ISBN 0-8493-0945-X.
2. Gardner DG, Shoback D (eds). Greenspan's Endocrinology. 2018, ediția 10, Ed. McGraw-Hill, ISBN 978-1259589287.
3. Jameson LJ (ed). Harrison's Endocrinology. 2017, ediția 4, Ed. McGraw-Hill, ISBN 978-1-25-983573-5.
4. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds). Williams textbook of Endocrinology. 2016, ediția13, Ed.Elsevier, ISBN 978-0-323-29738-7.
5. Mencinicopschi Gh. Adevărul despre alimente, nutriție sănătoasă și diete -ortodietoterapie. 2012, Ed. Medicală, ISBN 973-39-0733-6.
6. Negrișanu G. Tratat de nutriție. 2005, Ed. Brumar, ISBN: 973-602-107-6.
7. Sinaki M, Pfeifer M (eds). Non-pharmacological management of osteoporosis. 2017, Ed.Springer, ISBN 978-319-54014-6.