

Comitet Științific / Scientific Committee:

Niki Agnantis (Greece)	Michel Malinsky (France)
Jean-Pierre Bercovici (France)	Valentinas Matulavicius (Lituania)
Francois Berthezene (France)	Aurora Miloș
Marian Bistriceanu	Voichița Mogoș
Cristina Cijevski	Ernst Moser (Germany)
Eduard Circo	Jacques Orgiazzi (France)
Mihai Coculescu	Mircea Popa
Leonard Dumitriu	Michel Pugeat (France)
Constantin Dumitrache	Martin Reincke (Germany)
Ileana Duncea	Valeriu Rusu
Radan Dzodic (Yugoslavia)	Mihaela Simescu
Bruno Estour (France)	Luminița Stămoran
Ida Gerendai (Hungary)	Michaela Doina Timar
Daniel Glinioer (Belgium)	Gheorghe Totoianu
Liviu Gozariu	Anthony D. Toft (United Kingdom)
Mariana Graur	Alexandru Liviu Vlase
Nicolae Hîncu	Carmen Vulpoi
C. Ionescu-Tîrgoviște	Wilmar Wiersinga (the Netherlands)
Demetrios Koutras (Greece)	Eusebie Zbranca
Imre Zoltan Kun	Ioana Zosin
John Lazarus (UK)	
Pierre Lecomte (France)	
Boyan Lozanov (Bulgaria)	

Comitetul de conducere al Societății Române de Endocrinologie

Președinte: Mihail Coculescu (București)	Secretar: Mariana Purice (București)
Președinte de onoare: Liviu Gozariu (Cluj-Napoca)	Trezorier: Felicia Hanzu (București)
Immediate Past President: Eusebie Zbranca (Iași)	Membri: Corin Badiu (București) Constantin Dumitrache (București) Ileana Duncea (Cluj) Aurora Miloș (Timișoara) Cătălina Poiană (București) Cristina Preda (Iași) Mihaela Simescu (București) Carmen Vulpoi (Iași)
Primvicepreședinte: Ioana Zosin (Timișoara)	
Vicepreședini: Simona Fica (București) Voichița Mogoș (Iași)	

Comitetul de Conducere al Asociației Române de Tiroidologie (ART)

Președinte: Eusebie Zbranca

Primvicepreședinte: Voichița Mogoș

Vicepreședini: Carmen Vulpoi
Corina Găleşanu
Dumitriu Leonard
Mihaela Simescu
Ioana Zosin

Secretar: D.D. Brănișteanu

Trezorier: Cristina Cristea

COLEGIU DE REDACȚIE

Redactor șef

Eusebie Zbranca

Redactor șef adjunct

Voichița Mogoș

Secretar general de redacție

Carmen Vulpoi

Secretari de redacție

Cristina Preda

D.D. Brănișteanu

Redactori

Ingrid Cojocariu

Cristina Cristea

Corina Găleşanu

Bogdan Gălușcă

Simona Mogoș

Maria-Christina Ungureanu

**Editura "Gr. T. Popa" a
Universității de Medicină și
Farmacie Iași**

Abonamente:

Clinica de Endocrinologie,
Spitalul Clinic de Urgență
"Sf. Spiridon" Iași
Cont: RO19BRDE240SV08357102400
BRD Iași

Persoană de contact:

Dr. Cristina Cristea
Tel./Fax: 0232-240822 int. 151
E-mail: icristea@iasi.mednet.ro

Tehnoredactare computerizată:
ing. Sorin Popescu

Prelucrare grafică și coperta:
Marius Atanasiu

Director de număr:
Cristina Cristea

CUPRINS

EDITORIAL

Valeriu Rusu - <i>Criterii de semnare a articolelor științifice</i>	1
---	---

ARTICOLE DE SINTEZĂ

Mironovici Dorina, Anca Zbranca-Toporaș - <i>Dimorfismul sexual al sistemului nervos central. Contribuția hormonală la diferențierea comportamentelor sex-specifice</i>	3
Anca Neagu, Mihai Pricop - <i>Rolul hormonilor și receptorilor steroizi în dezvoltarea glandei mamare. Efectele lor în carcinogeneza mamară</i>	17
Anca Neagu, Mihai Pricop - <i>Valoarea prognostică și terapeutică a receptorilor steroidieni în cancerul mamar</i>	25
Bogdan Mihai, Mariana Graur, Cristina Lăcătușu, Laura Mihalache - <i>Factorii metabolici implicați în patogeneza nefropatiei diabetice</i>	31
Gina Botnariu - <i>Actualități în tratamentul diabetului zaharat: pompele de insulină</i>	43
Cristina Lăcătușu, Cristina Cijevschi-Prelipcean, Eusebie Zbranca - <i>Obezitatea și hepatocarcinomul</i>	49
Andreea Brumaru, Cătălina Mihai, Cristina Cijevschi Prelipcean , E. Zbranca - <i>Obezitatea, ficatul gras nonalcoolic și hepatita virală C</i>	55

ARTICOLE ORIGINALE

Aurora Miloș, Ioana Zosin - <i>Aspect clinique et diagnostique des néoplasies endocriniennes multiples</i>	61
Mihaela Tătaru-Abagiu, M. Bistriceanu, Mihaela Popescu, Iulia Bistriceanu - <i>Studiul comparativ al metabolismului osos la pacienții cu hipertiroidism și hipotiroidism autoimun</i>	73

CAZ CLINIC

Cristina Ghervan, Anca Cosma, E.Neagoe, Doina Piciu, Liliana Resiga, Alina Șovrea, Ileana Duncea - <i>Neoplazie endocrină multiplă Tip IIB. Un caz cu diagnostic tardiv</i>	81
---	----

RECENZII

<i>Managementul diabetului zaharat de tip 2 rezumat după ghidul Asociației Americane a Endocrinologilor Clinicieni (AACE) (publicat în 2005)</i>	95
--	----

DIN VIAȚA SOCIETĂȚII	107
-----------------------------------	-----

MANIFESTĂRI ȘTIINȚIFICE 2005 - 2006	113
--	-----

CONTENTS

EDITORIAL

Valeriu Rusu - <i>Criteria for authors signature on scientific papers</i>	1
---	---

REVIEWS

Mironovici Dorina, Anca Zbranca-Toporaş - <i>Sexual dimorphism of the central nervous system. Contribution of hormones on the sex-specific comportamental differentiation</i>	3
Anca Neagu, Mihai Pricop - <i>Steroid hormones and breast receptors role in the development. Their effect in breast carcinogenesis</i>	17
Anca Neagu, Mihai Pricop - <i>Prognostic and therapeutic care value of steroid receptors in breast cancer</i>	25
Bogdan Mihai, Mariana Graur, Cristina Lăcătuşu, Laura Mihalache - <i>Metabolic factors implied in the pathogenesis of diabetic nephropathy</i>	31
Gina Botnariu - <i>Actualities in the treatment of diabetes mellitus: insulin pomp</i>	43
Cristina Lăcătuşu, Cristina Cijevschi-Prelipcean, Eusebie Zbranca - <i>Obesity and hepatic carcinoma</i>	49
Andreea Brumaru, Cătălina Mihai, Cristina Cijevschi Prelipcean , E. Zbranca - <i>Obesity, nonalcoholic hepatic steatosis and viral C hepatitis</i>	55

ORIGINAL ARTICLES

Aurora Miloş, Ioana Zosin - <i>Clinical and diagnostic aspects of multiple endocrine neoplasia</i>	61
Mihaela Tătaru-Abagiu, M. Bistriceanu, Mihaela Popescu, Iulia Bistriceanu - <i>Bone metabolism in patients with autoimmune hypertyroidism and hypothyroidism: a comparative study</i> ...	73

CASE REPORT

Cristina Ghervan, Anca Cosma, E.Neagoe, Doina Piciu, Liliana Resiga, Alina Şovrea, Ileana Duncea - <i>Multiple endocrine neoplasia type IIB. A late diagnosis case</i>	81
--	----

Management of type 2 diabetes mellitus abstract of the AACE guide (published in 2005)	95
---	----

Romanian Society of Endocrinology News	107
--	-----

Scientific Manifestations	113
---------------------------------	-----

CRITERII DE SEMNARE A ARTICOLELOR ȘTIINȚIFICE

În mod particular în științele biomedicale, activitatea științifică este o întreprindere colectivă, ceea ce înseamnă că domină proporția articolelor semnate de mai mulți autori. Această proporție variază în funcție de domeniul de cercetare, iar tendința generală este de creștere a numărului de articole publicate în colaborare. Astfel, conform bazei de date *Science Citation Index*, care recenzează peste 5000 de reviste, marea majoritate anglosaxone, *medicina clinică* și *cercetarea biomedicală* sunt domeniile care se situează pe primele două locuri din acest punct de vedere. Astfel, în cazul medicinei clinice în perioada 1986-1988 au fost publicate în colaborare 52,4% dintre articole, pentru ca în perioada 1995-1997 numărul acestora să crească la 61,3%, în timp ce în cercetarea biomedicală procentele pentru cele două perioade sunt de 48,5% și respectiv 54,9%. Cele mai puține articole co-semnate se înregistrează în domeniul *științelor sociale* (23,4% și 29,2%) și ale *matematicii* (28,6% și 38,2%).

Care sunt criteriile ce trebuie respectate în cazul când mai mulți autori sunt co-semnatori ai unui articol științific? În anul 2003, *Comitetul internațional al editorilor de reviste medicale* declara: „*Calitatea de autor ar trebui să fie fondată exclusiv pe contribuțiile substanțiale la concepția și la elaborarea, sau analiza și interpretarea datelor, pe scrisul primei forme a articolului sau a reviziei sale critice în planul conținutului intelectual, ca și pe lucrul asupra formei finale în curs de publicare. Aceste trei condiții trebuie toate îndeplinite (...).*”

Singură participarea la achiziția de fonduri financiare, colectarea datelor, sau supervizarea generală a grupului de cercetare nu asigură justificarea calității de autor”.

Criteriile citate mai sus au fost acceptate și adoptate de circa 500 de reviste biomedicale. Recent, *David Pontille* (autor al lucrării „*La signature scientifique. Une sociologie pragmatique de l'attribution*”, CNRS Edit., Paris, 2004), constată, referindu-se la aceste criterii: „*Ele nu sunt nicidecum universale. Pentru anumiți cercetători, doar lucrul efectiv realizat este cel care contează și care oferă legitimitatea de a semna. Pentru alții, direcția lucrărilor joacă un rol crucial: inițiativa prevalează, iar cei ce lucrează doar parțial, în cadrul unor cercetări inițiate sau contractate de alții, nu trebuie să figureze printre autorii articolului, chiar dacă au efectuat o mare parte din lucrul practic”.*

Din cele menționate mai sus, este clar că nu există o conduită unică în ierarhizarea autorilor, dominând unul din următoarele trei criterii: lucrul efectiv, conceperea cercetării sau redactarea articolului.

Un alt aspect important este stabilirea ordinei semnăturilor. În biologie și medicină este ceva mai clar decât în alte domenii, încât se pot formula elementele ce pot fi luate în considerație în materie de ordine a autorilor: inițiatorii cercetării, cei care au contribuții de ordin conceptual și elaborează proiecte acceptate în competiția pentru granturi, cei care asigură derularea în condiții bune a experimentelor, cei care au contribuit la înlănțuirea etapelor (ceea ce este extrem de dificil în cercetarea interdisciplinară), cei care au contribuit la elaborarea textului, în diferite etape, în vederea publicării. În esență, în biologie și

medicină, în alternativa ideală, primul autor este cel care a lucrat cel mai mult, urmat de cei ce au participat direct mai mult sau mai puțin, iar ultimul autor este adesea șeful echipei, șeful de laborator, șeful de clinică, el având menționată frecvent calitatea de *autor corespondent*.

Până aici, totul pare destul de limpede. Realitatea este cea mai complexă, pe de o parte datorită unor tendințe recente din cercetarea științifică, iar pe de altă parte din cauza unor factori ce țin de subiectivitatea umană. Dintre tendințele recente trebuie menționată materializarea unor proiecte care necesită o colaborare internațională de anvergură, precum în cazul studiilor multicentrice, dar și în cazul genomicii. În perioada secvențării genomului uman, de exemplu, publicarea secvenței ADN a cromozomului 11 al drojdiei de bere (*Nature*, 2 iunie 1994) a fost semnată de 108 cercetători, provenind din 16 laboratoare europene. Recordul a fost atins, probabil, de un articol publicat la 25 februarie 1995 în revista *Physics Letters B*, când un articol de 10 pagini a conținut în primele 4 pagini numele celor 555 de autori. În aceste condiții, stabilirea ordinii autorilor în funcție de contribuția acestora este iluzorie și de aceea se adoptă transcrierea numelor în ordine alfabetică. Analizii din domeniul sciento-metriei au observat că, în unele domenii de cercetare ca *economia* (84%), *științele politice* (62%), *sociologia* (51%), majoritatea articolelor sunt semnate în ordine alfabetică.

Uneori lista de autori a unui articol este influențată de factori străini criteriilor științifice. Este ceea ce semnalează D. Pontille într-un articol foarte recent, intitulat sugestiv „*Articles scientifiques: Les dessous des signatures*” (în ediția franceză a revistei „*Scientific American*”, nr. 327, 2005, pp. 58-61). El enumera câteva situații de acest tip: includerea unui nume celebru pentru a crește șansele de publicare a articolului, dar și în intenția de a spori prestigiul autorilor reali, sau pentru a anticipa o viitoare colaborare. Alteori, unii autori adoptă formula serviciu contra serviciu, acceptând să devină coautori ai unor articole la care nu au nici o contribuție. Există și situații în care unele nume apar ca autori din intenția autorului principal de a-și proteja viitorul și relațiile. În fine, s-au semnalat cazuri în care lista de autori este alcătuită și în funcție de păstrarea unor bune relații între laboratoare, îndeosebi când un laborator depinde de un altul din punct de vedere tehnic.

Este normal să încheiem cu o întrebare și anume: dacă în articolele publicate în *Revista Română de Endocrinologie și Metabolism* sunt respectate criteriile ordinii semnăturilor. Pe lângă faptul că această responsabilitate aparține autorilor și în mod particular șefilor echipelor de cercetare, în prezent principala preocupare a redactorilor revistei este asigurarea unui *peer review* de calitate, evident, prin solicitarea unor specialiști competenți și obiectivi.

Prof. dr. Valeriu RUSU
Redactor Șef al
Revistei Medico-Chirurgicale a
Societății de Medici și Naturaliști, Iași

DIMORFISMUL SEXUAL AL SISTEMULUI NERVOS CENTRAL. CONTRIBUȚIA HORMONALĂ LA DIFERENȚIEREA COMPORTAMENTELOR SEX-SPECIFICE

Mironovici Dorina*, Anca Zbranca-Toporaș**

* Endocrinologie, Spitalul Județean Clinic de Urgență Constanța

** Dermatologie-Terapie-Cosmetologie, Fac. de Bioinginerie Medicală, U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași

Abstract

It is well known that certain regions of the brain are sexually dimorphic, and that these same brain regions underlie hormone-influenced behavioral responses. Steroid hormones influence the structure of the brain and patterns of behavior. Testosterone is the active hormone in sexual differentiation, exerting organizational and activational effects on the brain and behavior in critical periods. Prenatal androgens play a role in the differentiation of human psychosexual behavior, but the behavior has many other determinants: social, cultural, educational.

Rezumat

S-a demonstrat experimental existența diferențelor anatomice și funcționale între creierul bărbatului și al femeii. La nivel cerebral există receptori specifici pentru hormonii gonadali. Testosteronul este hormonul ce acționează activ la nivelul creierului, determinând dimorfismul sexual. Aromatizat în estradiol, exercită efecte organizaționale, permanente, și efecte activationale, reversibile, asupra comportamentelor sexual dimorfice. Comportamentul uman este determinat de interacțiunea dintre factorii biologici, sociali, culturali, educaționali.

Între cele două sexe există diferențe semnificative în ceea ce privește activitatea neuroendocrină a sistemului nervos central și anumite caracteristici comportamentale.

Sub aspectul sexualizării, omul aparține speciilor gonocorice - cu sexe separate - sexualizarea sa realizându-se după două modele diferite: modelul masculin și modelul feminin (19). Deosebiriile dintre cele două modele definesc dimorfismul sexual.

Sexualizarea organismului pornește de la structuri neutre, ambivalente sexual, asupra cărora acționează informația sexualizantă. Este un proces ce se desfășoară progresiv, din aproape în aproape, având la bază un program cu determinism genetic, care permite dezvoltarea în sens masculin sau feminin (19). Cromozomii sexuali determină diferențierea gonadei indiferente în testicul sau ovar.

Testiculul fetal este funcțional începând din săptămâna a opta de viață intrauterină, producând testosteron și hormonul anti-müllerian. Sub influența testosteronului și în prezența receptorilor intracelulari specifici va avea loc procesul de masculinizare.

La sexul feminin, ovarul devine funcțional mult mai târziu și aparent nu este implicat în sexualizarea feminină prenatală.

Impactul mediului hormonal prenatal asupra dimorfismului sexual cerebral reprezintă un proces încă și mai complex decât realizarea dimorfismului genital.

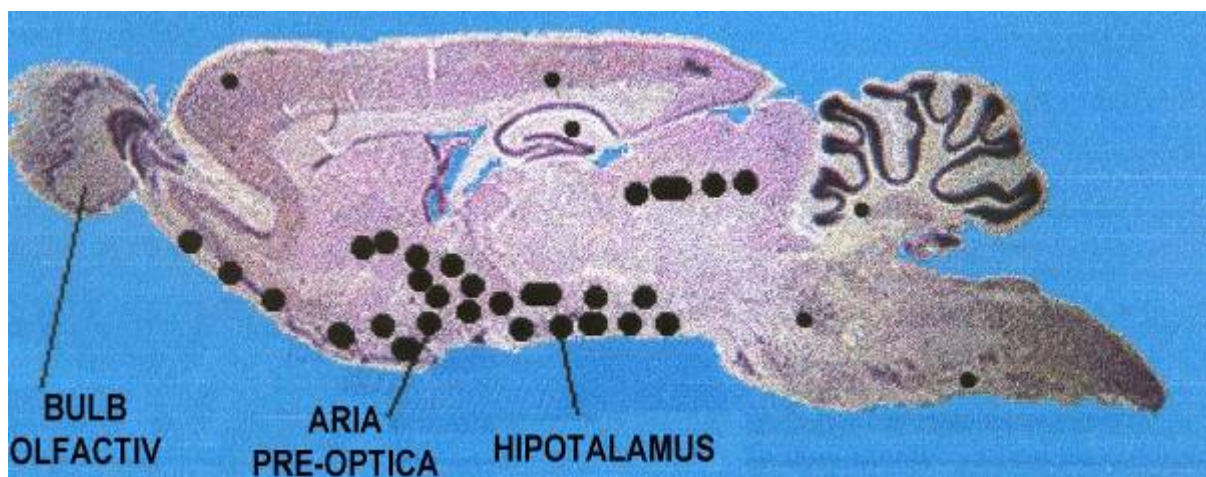
Factorul hormonal major în acest proces este de asemenea testosteronul.

Receptori specifici pentru androgeni la nivelul SNC

S-au identificat prin metoda autoradiografică receptori specifici pentru androgeni și tipul general de organizare a structurilor nervoase sensibile la steroizii gonadali (29).

Localizarea lor este la nivelul :

- septului dorso-lateral;
- nucleului ventro-medial hipotalamic;
- celor mai multe celule piramidale ale hipocampusului;
- neuronilor motori cerebrali și de la nivel spinal.



Localizarea cerebrală a receptorilor specifici pentru hormoni gonadali
(dupa Ramirez și Zheng)

Steroizii gonadali acționează la nivelul sistemului nervos central fie direct, fie prin intermediul metaboliților lor.

Nucleul dimorfic sexual al ariei preoptice leagă preferențial estrogeni, la ambele sexe, dar acumulează și mici cantități de testosteron și dihidrotestosteron (23).

Testosteronul și metaboliții săi activi la nivelul SNC determină variații sex-dependente ce implică:

- neurogeneza,
- "sculptarea" de noi sinapse,
- dezvoltarea țesutului glial,
- moartea celulară programată,
- concentrația regională a diferiților neurotransmițători. (12, 13)

Testosteronul reglează producția de receptori androgenici în ariile cerebrale dimorfice sexual (16). Activarea acestor receptori stimulează sinteza aromatazei, ceea ce determină producția crescută de estradiol în nucleii dimorfici sexual (28).

Nivelurile crescute de estradiol sunt apoi responsabile de dezvoltarea diferențelor anatomice cerebrale, în direcție masculină.

Astfel, androgenii aromatizați în estradiol acționează mai activ în determinarea masculinizării comportamentale și pentru defeminizare, decât steroizii care nu sunt aromatizați.

Principalele regiuni ale creierului care prezintă diferențe morfologice sex-dependente sunt: hipotalamusul, aria preoptică, amigdala (30).

Structuri nervoase dimorfice sexual:

În anii șaptezeci, dr. Roger Gorski și echipa sa au început să studieze anatomia cerebrală la șobolani, pornind de la ideea că diferențele de comportament dintre cele două sexe trebuie să fie determinate de o diferență anatomică în creier.

Unul dintre studenții săi a anunțat că a găsit o diferență structurală între sexe.

În hipotalamus există o zonă de două ori mai mare la masculi, comparativ cu femelele. Aceasta a primit denumirea de "nucleu dimorfic sexual".

Era sensibil acest nucleu la hormoni?

Oare testosteronul modifică și creierul?

Nucleul dimorfic sexual fusese modificat de testosteron înainte de naștere. Această zonă părea să depindă total de factorul hormonal, la șobolani.

Era prima dovadă că nu suntem neutri la naștere.

Experimentele au avansat de la șobolanul lui Gorski la studierea creierului uman. O echipă de cercetători din Amsterdam a

măsurat și comparat, secțiune cu secțiune, creierul unui bărbat cu al unei femei. Diferențele au fost evidente și la om, și chiar s-au identificat alte patru grupări de nucleu interstițiali localizați la nivelul hipotalamusului anterior, care nu au dimensiuni egale la cele două sexe (NIHA-1 până la NIHA-4) (12,28).

În anii nouăzeci, s-a apelat la studierea unei categorii aparte: transexualii.

Profesorul Swaab și echipa sa au găsit un tip esențial de nucleu dimorfic sexual în creier. NDS joacă un rol important în definirea identității de gen. La transsexualii femeie-bărbat, nucleul dimorfic sexual are dimensiuni tipice pentru sexul masculin (26

Dimorfismul sexual este evident .:

1. La nivelul SNC:

Hipotalamus :

- nucleul dimorfic sexual al ariei preoptice; (are dimensiuni mai mari la bărbați) (Swaab și Fliers, 1990, citați de 22)
- nucleii interstițiali ai hipotalamusului anterior (NIHA 1- NIHA 4); cu dimensiuni mai mari la bărbați; (Gorski și Allen, 1990, citați de 22)
- nucleul striei terminalis (componenta sa centrală) cu dimensiuni mai mari la sexul masculin (30, 31).

Cortexul cerebral :

- corpul calos - porțiunea sa posterioară - este mai mare și mai proeminentă la sexul feminin (8);
- comisura anterioară cu dimensiuni mai mari la femei;
- massa intermedia este mai frecvent prezentă la sexul feminin, iar când există la ambele sexe, este mai mare la femei (30).

2. Măduva spinării :

Nucleul bulbo-cavernos are dimensiuni mai mari la sexul masculin (13,16).

Neuronii au multe proprietăți comune cu celulele țintă pentru hormoni, incluzând receptori specifici, mecanisme de cuplare în

celulele membranare, mesageri secunzi identici și sisteme identice pentru activarea sau inhibiția genomului (5).

În cursul dezvoltării, hormonii gonadali își exercită efectele asupra proceselor de diferențiere și organizare a structurii și funcției neurale.

Androgenii determină două tipuri de efecte (26,29 ,34, 35,36).

1. Organizaționale:

- au caracter permanent,
- implică modificări structurale la nivelul SNC,
- apar consecutiv interacțiunii cu organul țintă, în perioade critice specifice (in utero și neo-natal).

Perioadele critice pentru diferențierea sexuală a SNC coincid cu perioadele în care nivelele de testosteron în circulație sunt semnificativ mai mari la sexul masculin, față de cel feminin.

Perioada critică este o perioadă bine definită din timpul vieții intrauterine, în timpul căreia hormonii acționează pentru a organiza anumite comportamente (13, 36).

La sexul masculin, perioada critică corespunde perioadei din viața intrauterină în care testosteronul este în concentrația cea mai ridicată, ariile cerebrale specifice sunt maxim receptive la influențele hormonale și au loc cu intensitatea cea mai mare proliferări neuroblastice și formarea de conexiuni sinaptice interneuronale (13).

Nu toate funcțiile cerebrale sex-specifice au însă o sensibilitate maximă la efectul organizator al steroizilor gonadali în aceeași perioadă de timp (7).

Începutul perioadei critice corespunde debutului secreției de testosteron și al organizării hipotalamice (5, 35,36).

Principiul de bază, enunțat de Beatty în 1992, definește mediul hormonal pre- și perinatal ca organizator al pattern-urilor ulterioare de comportament dimorfic sexual (34).

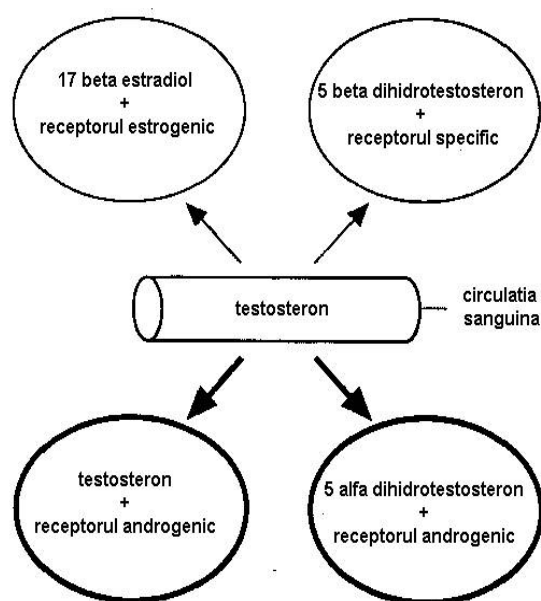
Efectul primar al androgenilor prenatali este producerea creierului masculin.

Unele efecte organizaționale devin manifeste în comportament mai târziu în cursul vieții, fiind dependente de interacțiunea cu hormonii sexuali de la pubertate.

Androgenii exercită efecte organizaționale la nivel cerebral, prin intermediul metaboliților lor.

Coactivatorul-1 al receptorilor pentru steroizi mediază dezvoltarea sex-specifică a morfologiei cerebrale și a comportamentului (2).

Prin acțiunea 5 α -reductazei, testosteronul se transformă în dihidrotestosteron (DHT), care va determina masculinizarea creierului (accentuarea caracteristicilor neuroendocrine și comportamentale masculine) (29).



DHT este hormonul esențial pentru diferențierea fetală a organelor genitale externe. Însă la nivelul creierului, metabolizarea testosteronului se face predominant către estradiol, prin intermediul aromatazei și doar în mică parte către DHT (13).

Estradiolul este hormonul care produce defeminizarea creierului (supresia activității neuroendocrine și a comportamentului caracteristic pentru sexul feminin) și masculinizarea sa (Mooradian citat de 30).

Diferențierea sexului neuro-hormonal (între lunile a patra și a șasea de viață intrauterină) și a sexului neuro-comportamental (între lunile a șasea și a noua fetale) sunt efecte organizaționale ale hormonilor gonadali la nivel cerebral.

2. Activaționale

- au loc la pubertate și la vârsta adultă,
- asupra funcțiilor cerebrale, ce modifică pattern-uri deja stabilite de activitate (5, 12).
- în contrast cu efectele organizaționale ale androgenilor, acestea sunt reversibile, repetabile și nu sunt limitate la o perioadă critică de dezvoltare.

Cei mai mulți cercetători sunt de acord că influența hormonală asupra aspectelor de comportament ce prezintă dimorfism sexual este mai puțin importantă decât la animale.

Money, în 1988, a spus: "oamenii nu sunt roboți hormonal" (27).

Este acum demonstrat că factorii sociali, educaționali și culturali pot accentua sau atenua exprimarea comportamentelor dimorfice sexual, determinate prin elemente biologice (cromozomi, hormoni).

Organizarea structurală a creierului dependentă de hormonii sexuali

Diferențierea începe de la un primordiu comun, care evoluează spre masculin sau feminin, în funcție de prezența sau absența androgenilor sistemic (10, 35, 36).

Există la om o secvență strictă de evenimente care determină dezvoltarea comportamentului: pornind de la un primordiu nediferențiat în timpul vieții prenatale, în perioade critice bine definite se dezvoltă sexul genetic, gonadic, gonoforic, al organelor genitale externe, sexul neuro-hormonal și neurocomportamental, sexul civil, identitatea și rolul de gen, dezvoltarea pubertară.

Acesta reprezintă principiul dezvoltării psiho-sexuale secvențiale al lui Money (27).

Un alt tip de activare comportamentală prin steroizii sexuali pare să nu necesite o expunere prenatală hormonală specifică. (33). La câteva specii de mamifere studiate, expunerea de lungă durată la androgeni la vârsta adultă determină manifestarea anumitor comportamente dimorfice sexual, chiar în absența organizării sau alterării responsivității sistemului nervos central la acești hormoni în timpul dezvoltării timpurii.

Mulți cercetători au fost tentați să extindă aceste date privind activarea postnatală a comportamentului dimorfic sexual prin steroizii gonadali, de la animale la om.

Repertoriul enorm al comportamentelor umane și capacitatea intelectuală la om au baza fizică în conexiunile neuronale, mai numeroase și mai complexe decât la animale.

Rolul critic al androgenilor în diferențierea SNC a fost demonstrat prin studii ce modificau mediul hormonal prenatal sau neonatal, prin castrarea masculilor sau administrarea de androgeni exogeni la femele (18).

Prin manipulări hormonale (ipotetice), în anumite momente din cursul perioadelor critice, se pot obține animale asexuale sau bisexuale, sau animale "mai masculine" sau "mai feminine".

Privarea de testosteron a animalului mascul în perioada critică specifică pentru diferențierea creierului a determinat dobândirea pattern-ului feminin de comportament dimorfic sexual (3).

Cele mai studiate animale au fost rozătoarele. În comparație cu acestea, dezvoltarea sistemului nervos central la om este mai avansată la naștere: neurogeneza, în mare parte, este completă la mijlocul gestației, în timp ce la rozătoare, aceasta se finalizează spre termen. Sinaptogeneza la nivelul neurocortexului începe la om în cursul vieții intrauterine (6).

La om, perioadele critice apar între săptămânile 8 și 24 de sarcină și din prima până în a șasea lună postnatală (când se înregistrează al doilea vârf al secreției de testosteron, la băieți) (6).

În general, perioadele critice pentru influențele hormonale asupra comportamentului apar mai târziu decât perioadele critice pentru influențele hormonale asupra dezvoltării organelor genitale externe.

Astfel, nivelul influențelor hormonale asupra diferențierii psiho-sexuale poate să nu corespundă cu nivelul influenței hormonale asupra diferențierii sexuale a organelor genitale externe și de aici, neconcordanțele ce pot apărea între acestea

Manipulări ale mediului hormonal perinatal nu pot fi realizate experimental pe oameni. De aceea, un izvor însemnat de informații ce susțin influențele exercitate de mediul hormonal pre- și neo-natal asupra diferențierii sexuale a comportamentului uman, îl constituie studierea indivizilor cu intersexualitate, în cadrul sindroamelor endocrine următoare:

- sindromul adreno-genital;
- insensibilitatea la androgeni ;
- deficitul de 5-alpha reductază
- deficitul de 17-beta hidroxilază,

adevărate "experimente ale naturii", precum și studierea fetelor născute din mame care au fost tratate în timpul sarcinii cu androgeni (de exemplu dietilstilbestrol).

Diferențe comportamentale sex-dependente

Trebuie făcută identificarea diferențelor solide, reale, în comportamentul uman, definite ca media diferențelor sexuale între grupurile de bărbați și femei sau de băieți și fete.

Întrebarea: "care comportamente prezintă diferențe sexuale?" a generat ea însăși o mare controversă.

Așa cum Maccoby și Jacklin (1974) au arătat în cartea lor de referință (24) că, identificarea diferențelor sexuale solide în comportamentul uman, prezintă probleme speciale.

Diferențele sexuale de comportament, la om, trebuie privite ca fiind reale doar dacă au fost documentate în mai multe studii și când s-a realizat (preferabil) o meta-analiză, care permite considerarea rezultatelor mai multor studii, simultan (3).

Rezultatele unei meta-analize furnizează evaluări solide ale amplitudinii diferențelor sexuale în comportament. Aceste magnitudini pot fi exprimate, de exemplu, ca deviații standard (diferența dintre scorurile pentru bărbați și femei, divizate prin deviații standard) (5).

Altfel, există riscul ca oamenii de știință care cercetează diferențele sexuale de comportament să rețină stereotipuri ale acestor diferențe și să le studieze pe acestea.

Astfel, ar crește raportarea rezultatelor false, deoarece rezultatele sunt privite ca mai interesante și publicabile atunci când o caracteristică se prezintă ca fiind sex-dependentă, decât atunci când nu dovedește diferențe în funcție de sex.

O serie de comportamente umane prezintă reale diferențe sexuale. Acestea includ:

- identitatea de gen,
- comportamentul de rol de gen,
- orientarea sexuală,
- jocul și preferința pentru jucării în copilărie,
- agresivitatea
- anumite aspecte ale abilităților verbale, vizuo-spațiale, matematice.

Goldberg afirma (în 1973) : ”Unde există baze biologice pentru diferențele psihologice între sexe, a existat tendința de socializare a copiilor astfel încât să se exagereze aceste diferențe ”. (cit 3)

Pe lângă diferențele reale menționate, în anumite studii s-au identificat și alte carac-

teristici, care însă nu sunt statistic semnificative. Acestea pot fi denumite ”mituri” despre diferențele sexuale :

- femeile sunt mai ”sociale” decât bărbații;
- femeile sunt mai ”sugestibile” decât bărbații;
- femeile se auto-apreciază mai slab decât bărbații;
- bărbații sunt mai ”analitici”;
- femeile sunt mai afectate de ereditate, iar bărbații de mediu (24).

De asemenea, o diferență comportamentală ce cu siguranță a dispărut în deceniile din urmă este aceea conform căreia sexul feminin este mai puțin motivat de realizarea socială și a carierei. Competiția este astăzi o caracteristică comună ambelor sexe.

În studierea efectelor hormonilor asupra dezvoltării psiho-sexuale, ceea ce furnizează cele mai multe informații este considerarea comportamentelor pentru care s-a stabilit existența diferențelor sexuale.

Cele mai semnificative diferențe sex-dependente sunt cele manifestate în identitatea de gen și în orientarea sexuală.

Sistemele cerebrale ce organizează comportamentul dimorfic sexual sunt în imediata vecinătate a celor implicate în reglarea secreției de gonadotropi; organizarea celor din urmă este de asemenea dependentă de nivelele perinatale de androgeni (sexualizarea neuro-hormonală sau sexul cerebral).

Sexualizarea neuro-comportamentală (etapă ce nu are o traducere somatică) reprezintă schișarea unui primordiu de comportament, care va fi modulat apoi educațional și stimulat la pubertate și în viața adultă (35, 36).

În această perioadă, testosteronul secretat de testiculul fetal influențează multiplicarea și diferențierea neuronală, creând un mugure de creier masculine (35, 36).

În 1983, cercetătorii Rose, Lewontin și Kamin (citați de 11) au dovedit că există un proces specific de ”feminizare”, anulând

ideea conform căreia feminizarea este un proces pasiv ce se produce în absența masculinizării. Există o creștere a nivelului de estrogeni la fătul feminin de șase săptămâni, paralelă cu vârful de androgeni la sexul masculin.

Fausto-Sterling (11) a criticat faptul că procesul de diferențiere în sens feminin a fost insuficient studiat, precum și ”ușurința cercetătorilor de a accepta ideea dezvoltării feminine pasive”.

Identitatea de gen

Reprezintă conștientizarea apartenenței individului la un sex sau la celălalt. Cu alte cuvinte, reprezintă sentimentul profund și ireversibil al individului că este băiat sau fată, bărbat sau femeie (33, 35).

Identitatea de gen se dezvoltă prin integrarea elementelor biologice, a imprinting-ului prenatal al creierului, a aspectului organelor genitale externe, a altor detalii ale propriei imagini corporale, cu elemente educaționale rezultate din interacțiunea cu mediul (35, 36, 37).

Identitatea de gen este uniformitatea, unitatea și persistența unei individualități ca masculină sau feminină, mai ales când este experimentată în conștiința de sine și comportament (20).

Identitatea de gen este exprimarea privată a rolului de gen, iar rolul de gen este expresia publică a identității de gen (20).

Imageria erotică la vârsta pubertății este ”cheia de boltă” a edificiului identității de gen. Ea autentifică ceea ce era evident anterior și confirmă identitatea de gen ca fiind masculină, feminină sau ambiguă și ca fiind distorsionată sau nu prin parafilie (35).

Din punctul de vedere al copilului, sexul vizibil și al comportamentului înlocuiește sexul genetic și gonadal, în experiența sa de diferențiere a identității de gen.

După Money, identitatea de gen se dezvoltă între lunile a douăsprezece și a op-

tesprezece, iar după Bancroft, între doi și patru ani de viață, în funcție de capacitățile cognitive ale copilului. (Money, Bancroft, citați de 35)

În cazurile de intersexualitate la naștere, corecția chirurgicală a organelor genitale externe trebuie făcută înaintea vârstei de un an, pentru a permite edificarea unei identități de gen fără ambiguități (14). Chiar și aceste condiții respectate, persistă anumite caracteristici comportamentale determinate de mediul hormonal din perioada critică de dezvoltare a sexului neuro-comportamental.

Money și Ehrhardt (9, 27) au propus înlocuirea termenului de ”diferențiere sexuală” cu termenul ”diferențierea identității de gen”.

În marea majoritate a cazurilor, indivizii se nasc cu organe genitale interne și externe în conformitate cu sexul lor genetic. Până în acest punct al diferențierii, factorii sociali nu intervin direct în dimorfismul sexual. Însă, din moment ce se identifică la naștere sexul copilului, influențele sociale devin extrem de importante.

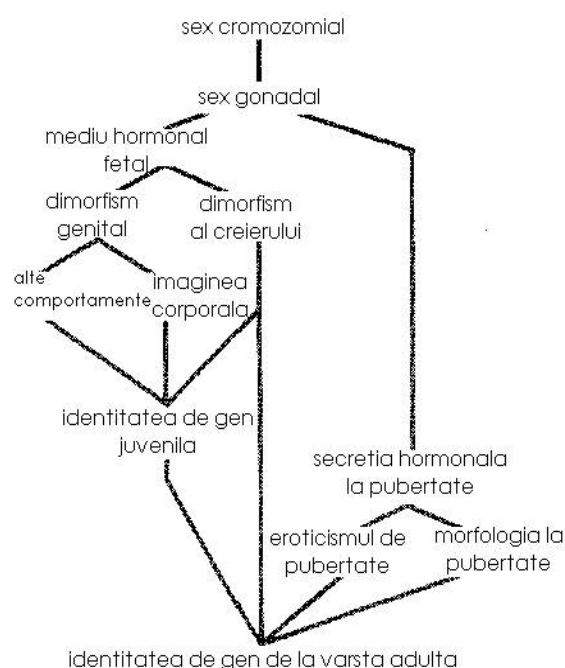
Alegerea hăinuțelor roz sau bleu este primul pas în identificarea micii ființe umane. Alegerea prenumelui, statutul legal, convențiile sociale și multiple alte diferențe reamintesc și întăresc implacabil în mintea copilului convingerea că el este băiat sau că ea este fată și definesc într-un grad variabil de claritate și consistență ceea ce înseamnă acest fapt din punct de vedere comportamental (27).

Factorii sociali și culturali, imaginea corporală și dimorfismul sexual determină identitatea de gen juvenilă, care este mai departe diferențiată prin identificare și prin mecanismele învățării, care acționează în modelarea comportamentului uman (20).

Ultimul eveniment major în dezvoltare, ilustrat în figura de mai jos, este pubertatea.

Efectele hormonilor sexuali pubertali și impactul acestora asupra morfologiei sexuale și a erotismului interacționează cu câști-

garea identității de gen juvenile și culminează în consolidarea identității de gen de la vârsta adultă (20).



Componentele secvențiale și în interacțiune ale diferențierii identității de gen (după Money și Ehrhardt)

Deși majoritatea femeilor născute cu sindrom adreno-genital au dobândit o identitate de gen feminină, câteva dintre ele fac excepție (38); dezvoltă tulburări ale identității de gen și ajung să trăiască în rolul de gen masculin (Hines și Collaer, 1993, citați de 38).

Procentul de femei cu sindrom adreno-genital care trăiesc ca bărbați este de 5%, mult mai mare decât procentul de femei din populația generală care trăiesc ca bărbați (4).

Expunerea excesivă prenatală la androgeni a femeilor cu sindrom adreno-genital "mută" diferențierea psiho-sexuală undeva între pattern-ul tipic feminin și cel tipic masculin. Aceste femei au fost expuse prenatal la niveluri de androgeni similare cu cele normale pentru sexul masculin.

Pentru a studia efectele androgenilor prenatali, cei mai potriviți subiecți sunt copiii care au fost tratați cu corticosteroizi încă de la

naștere. Dacă tratamentul a fost instituit mai târziu în cursul vieții, androgenizarea a continuat și rezultatul a fost masculinizarea corpului. În aceste cazuri sunt dificil de separat efectele prenatale de cele postnatale ale androgenilor asupra diferențierii creierului.

Biografiile fetelor cu sindrom Turner sunt de interes deosebit în legătură cu diferențierea identității de gen, în condițiile în care hormonii gonadali sunt absenți prenatal. Aceste paciente au dezvoltat o identitate de gen extrem feminină, fără echivoc. Se concludă că, în a se diferenția postnatal ca feminină, identitatea de gen nu este dependentă de hormonii gonadali prenatali (estrogeni sau androgeni) ce acționează asupra creierului. Identitatea de gen feminină se poate diferenția efectiv, fără nici un ajutor din partea hormonilor sexuali prenatali și probabil, chiar mai eficient, în absența lor (9).

Sindromul clinic uman care este cel mai apropiat de antiteza androgenizării fetale a femeilor este sindromul de insensibilitate la androgeni; androgeni există prenatal, însă fătul genetic de sex masculin nu este capabil să-i folosească.

Pe criterii de sex și erotism, caracteristicile subiecților cu insensibilitate la androgeni au fost comparate cu cele ale femeilor cu sindrom adreno-genital congenital, tratate tardiv. Prin contrast, caracteristicile bărbaților cu sindrom de insensibilitate la androgeni s-au dovedit a fi puternic feminine (29).

Majoritatea subiecților cu insensibilitate la androgeni (90%), crescuți ca fete și ajunși la vârsta adultă, se declară complet mulțumită cu rolul de femei (și-a diferențiat identitatea de gen în sens feminin).

Studierea subiecților cu deficit de 5-alpha reductază și a celor cu deficit de 17 beta-hidroxilază este foarte valoroasă, în susținerea contribuției androgenilor la constituirea identității de gen. Subiecții cu unul dintre aceste rare deficite enzimatice se nasc cu organe genitale externe diferențiate în

sens feminin și cu doi testiculi necoborâți în scrot, care vor masculiniza corpul la pubertate. În această perioadă, cei mai mulți dintre ei virează spre rolul de gen masculin și încep să trăiască ca bărbați.

Imperato-McGinley, cercetătoarea care a studiat în profunzime această patologie, afirma în 1974 că identitatea de gen este flexibilă și poate fi modificată până la pubertate (citată de 13).

Din orice carte dedicată problematicii genului nu lipsește cazul celor doi băieți gemeni, născuți normali (fără vreun grad de intersexualitate), dintre care unul a suferit, cu prilejul circumciziei efectuate la vârsta de șase luni, o arsură electrică ce i-a distrus aproape în totalitate penisul. Familia celor doi frați a fost sfătuită de către celebrul psiholog Money să-l crească pe băiatul accidentat ca pe o fată, în urma castrării chirurgicale ce a avut loc la vârsta de douăzeci și două de luni.

Pe acest exemplu și-a întemeiat John Money teoria conform căreia factorul educațional este mai important în diferențierea identității de gen decât cel biologic. În 1972, Money a anunțat lumea științifică despre reușita lui de a schimba identitatea de gen a unui băiat născut perfect normal. Cercetătorul afirma că identitatea de gen nu este definită la naștere și că educația poate prima asupra genelor noastre.

Teoria neutralității lui Money potrivit căreia ne naștem toți cu un simț nedefinit al sexului și identitatea de gen poate fi învățată prin educație, a influențat mii de copii ce s-au născut intersexuali și au fost operați în acea perioadă, pentru schimbarea sexului.

Cazul a fost prezentat timp de două decenii ca fiind un adevărat succes, însă în realitate băiatul crescut ca fată nu s-a adaptat sexului care i-a fost atribuit și a ajuns să trăiască ca bărbat, s-a căsătorit cu o femeie ce avea trei copii, iar la reluarea mediati-zată a istoriei sale, s-a sinucis.

În secolul douăzeci și unu putem spune că teoria neutralității a lui Money a fost greșită, dar nu știm încă ponderea factorilor biologici și sociali în diferențierea identității de gen.

Rolul de gen

Reprezintă întreg repertoriul de acțiuni, gesturi, tot ceea ce individul spune și face pentru a demonstra enturajului că aparține genului masculin sau feminin, că este conform cu ceea ce cultura în care se dezvoltă și societatea în care trăiește definesc drept masculin sau feminin (35).

Rolul de gen este un set de așteptări care prescriu cum să gândească, să acționeze și să simtă femeile și bărbații.

Genul se referă la dimensiunea socio-culturală de a fi femeie sau bărbat (35).

Rolul de gen se demonstrează prin vestimentație, maniere, preferințe pentru anumite ocupații, se relevă în copilărie prin jocuri, iar în adolescență în cadrul relațiilor inter-personale sociale și sexuale (4).

Învățarea rolurilor de gen depinde, în mare măsură, de stereotipurile sociale și culturale cu privire la atributele masculinității și feminității (25), de atributele cu care aceste stereotipuri investesc rolurile masculine și feminine, de atitudinile manifestate față de cele două roluri în societate (32).

Pe tiparul primordiului prenatal, scenariile sociale și sexuale sunt integrate progresiv, prin învățare și prin aderarea la rolurile stereotipe de gen (35).

Comportamentul de rol de gen este influențat de expunerea prenatală la excesul de androgeni. Fetele androgenizate prenatal se identifică pe termen lung ca "băiețoi".

J. H. Pleck(citat de 30) a subliniat faptul că rolurile de gen, care sunt bazate pe așteptările sociale cu privire la cerințele solicitate femeilor și bărbaților, sunt utilizate ca repere de ajustare a conduitelor, în scopul obținerii recunoașterii și aprobării sociale.

Sandra Bem a introdus în 1974-1976 conceptul de "androgin", ce desemna omul adult care posedă însușiri pozitive din ambele stereotipuri de gen, reușind astfel să funcționeze mai bine în societate (32).

În 1981, Sandra Bem lansează teoria dezvoltării rolului de gen, ce combina aspecte ale teoriei învățării sociale și ale teoriei dezvoltării cognitive: învățarea socială determină copilul să adopte comportamente specifice de gen, care sunt integrate într-o schemă a genului; ulterior, individul va dezvolta comportamente concordante cu această schemă (S. Bem, citată de 32).

Sexul adeseori determină însă tipurile de experiențe la care suntem expuși în viață.

Într-un studiu, bărbații și femeile din țările dezvoltate se percepeau pe ei înșiși ca fiind similari unii cu ceilalți, spre deosebire de bărbații și femeile din țările mai puțin dezvoltate economic (13).

În țările dezvoltate, femeile sunt preocupate de a-și face o carieră și se manifestă egalitatea sexuală, iar stereotipurile dintre rolurile de gen masculin și feminin diminuează (10, 27).

Femeile percep mai accentuat decât bărbații similaritățile dintre sexe. Femeile din ziua de azi își transcend "destinul" biologic (celebrul: "Biology is Destiny" al lui Freud) și corectează întâietatea socială a bărbaților subliniată în mod exagerat.

Orientarea sexuală

Reprezintă răspunsul sexual către sexul opus sau către același sex, exprimat prin atracția erotică, fanteziile sexuale și experiențele socio-sexuale.

Marea majoritate a bărbaților preferă ca parteneri sexuale femeile și majoritatea femeilor preferă ca parteneri sexuali bărbații.

Deși cifrele exacte sunt greu de obținut, aproximativ 5% dintre bărbați și 5% dintre femei par să prefere parteneri sexuali de același sex cu ei înșiși. (Kinsey, Johnson, citați de 3).

Primul studiu statistic despre orientarea sexuală a femeilor cu sindrom adreno-genital tratate precoce după naștere a fost raportat de Money în 1984. Acest studiu a găsit o rată mai mare de fantezii bisexuale/homosexuale, comparativ cu grupul control, alcătuit din subiecți fie cu sindrom de insensibilitate la androgeni, fie cu sindrom Rokitanski (atrezie vaginală).

Aceste rezultate au fost interpretate comparativ cu un grup martor reprezentat de rude apropiate ale pacientelor, de același sex, sănătoase. Cele două studii au arătat pentru femeile cu sindrom adreno-genital o rată mai mare a fanteziilor bisexuale și o rată mai mică a experiențelor sexuale de orice fel (38).

Femeile cu sindrom adreno-genital, tratate tardiv, prezentau în studiu frecvent comportamente și fantezii bisexuale, datorită expunerii prenatale excesive la androgeni.

În ansamblu, datele obținute prin studierea femeilor cu sindrom adreno-genital se suprapun peste datele obținute prin studiile pe animale, în care expunerea prenatală la androgeni în exces a femelelor alterează pattern-ul comportamental dimorfic sexual în sens tipic masculin.

În cazul bărbaților cu deficit de 5 alpha reductază, orientarea sexuală către femei (ce apare în cursul pubertății sau post-pubertar) joacă un rol cheie în procesul de reidentificare. Subiecții resimt interesul sexual pentru femei și își modifică identitatea de gen și de rol. Efectul primar activator al androgenilor asupra creierului se desfășoară pe o extrem de lungă perioadă, comparativ cu efectele hormonilor steroizi asupra reglării gonadotrope sau asupra funcției și motivației sexuale.

Nu se cunoaște în psihoneuroendocrinologie nici un alt proces activational ce se desfășoară atât de lent.

S-a demonstrat cu certitudine existența diferențelor anatomice structurale la nivel hipotalamic, între bărbați și femei.

Anumite regiuni ale hipotalamusului diferă însă și între bărbații heterosexuali și cei homosexuali.

Într-un studiu interesant, LeVay (1991) a demonstrat existența acestor diferențe structurale, cercetând creierul unor bărbați ce fuseseră bolnavi de SIDA și decedaseră, unii heterosexuali, iar ceilalți homosexuali. Hipotalamusul anterior cât și comisura anterioară au dimensiuni mai mari la femei decât la bărbați și de asemenea sunt mai mari la bărbații homosexuali decât la cei heterosexuali (12).

Aceste rezultate au fost confirmate un an mai târziu de către Hines, Allen și Gorski.

Aceste regiuni ale creierului se diferențiază în funcție de sex în cursul perioadelor critice timpurii de dezvoltare.

Astfel, orientarea sexuală ar putea reflecta nivelul de testosteron circulant din timpul perioadelor critice timpurii și efectul hormonal asupra expresiei neuropeptidelor în creier (1, 12).

Agresivitatea

Definiția psihologică a agresivității este: un comportament sau o atitudine mentală ostilă sau distructivă, ce implică teamă sau intimidare (17, 21).

Acțiunea ostilă implică violență și dorința de a se impune, de a domina.

Deseori, comportamentele sunt stereotipe: jocul de încăierare și de luptă implică agresivitate. De asemenea, competitivitatea și tendința de dominare.

Agresivitatea fizică este mai mare la sexul masculin, din copilărie, la adolescență și vârsta adultă (21). La pubertate apare la băieți o creștere a agresivității. Este posibil ca testosteronul secretat în concentrații crescute în această perioadă la băieți să aibă o influență (limitată) asupra agresivității masculine, accentuând astfel diferența dintre sexe.

Bărbații se auto-declară mai agresivi și mai ostili decât femeile și le place să-și asume riscuri. Mai mulți bărbați decât femei sunt condamnați pentru crime, și în special crime cu violență, și asta mai ales datorită unor indivizi al căror grad de agresivitate este neo-

bișnuit de ridicat (factorii sociali au de asemenea o influență deosebită în aceste cazuri).

Fetele expuse prenatal nivelurilor crescute de androgeni obțin scoruri crescute la chestionarele ce urmăresc agresivitatea fizică (acest fapt nu este valabil și pentru agresivitatea verbală). În aceste studii au fost înrolate atât fete născute cu intersexualitate (sindrom adreno-genital congenital), cât și fete care la naștere prezentau organe genitale externe feminine, neambigue, însă care au fost expuse prenatal la concentrații crescute de androgeni prin tratamente administrate mamelor în cursul sarcinii (progestative cu efecte potente androgene).

Money și Schwartz (6) au publicat un studiu privind agresivitatea la femeile cu sindrom adreno-genital, a cărui concluzie a fost că acestea inițiază mai frecvent decât martorii lupta, practică mai frecvent sporturi ce implică contact corporal, dar nu s-a observat la acestea o creștere statistic semnificativă a comportamentului agresiv. Cele mai multe paciente erau bine substituite cu corticosteroizi, în timpul studiului. Astfel, pattern-ul de comportament a putut fi corect atribuit efectelor prenatale ale androgenilor.

Factorii educaționali joacă de asemenea un rol important. Părinții își încurajează băieții să manifeste acest comportament, în toate culturile studiate.

Jocul în copilărie. Parteneri de joc.

Studiul jocului este important pentru analizarea efectelor organizaționale ale steroizilor gonadali asupra creierului, fără să fie implicate și efectele organizaționale.

Băieții preferă să se joace cu vehicule și arme și să realizeze construcții de jucărie, iar fetele preferă jocul cu păpușile (4).

La băieți, jocul de încăierare și de luptă este mai frecvent. La ei, consumul de energie, măsurat ca jocul activ, intens, înafara casei și manifestarea deprinderilor atletice, este mai mare decât la sexul feminin (15).

Această caracteristică a jocului prezintă diferențe dependente de sex, ca și următoarele: pattern-urile de interacțiune în cadrul grupului, preferința alegerii tovarășilor de joacă după sex, prefigurarea în joc a rolurilor parentale (cum ar fi jocul cu păpuși și grija față de copiii mici) și modul de exprimare a afecțiunii.

Copiii sunt etichetați de către mediul lor social pe baza comportamentului de joc.

Fetele androgenizate prenatal diferă semnificativ față de martor: manifestă interes crescut pentru activități cu consum mare de energie, înafara casei preferă tovarășia băieților ca parteneri de joc, se joacă cu mașini și arme și nu cu păpuși, preferă compania tatălui și nu a mamei, nu le place să aibă grijă de copiii mici, preferă hainele funcționale și comode în locul ce-lor la modă. Nu sunt interesate de a se împodobi cu bijuterii și nici de a-și coafa părul (9, 27).

Acest "tipar" caracteristic nu este tranzitoriu sau limitat la o scurtă perioadă de viață, ci se manifestă pe parcursul întregii copilării și nu este considerat anormal pentru comportamentul feminin în cultura noastră (6).

La adolescență, aceste femei sunt interesate mai mult în a-și face o carieră, decât de rolul de soție și de mamă (10, 27).

Diferențe cognitive între sexe

Femeile dovedesc abilități verbale superioare sexului masculin (este vorba despre fluența verbală, care favorizează femeile, în timp ce dezvoltarea vocabularului este similară la ambele sexe), iar bărbații, abilități vizuo-spatiale și matematice superioare femeilor (24). Aceste diferențe, datorate organizării neurale diferite a funcțiilor cognitive, sunt prezente din copilărie și se accentuează la pubertate și la vârsta adultă (30).

La adulți, emisfera dreaptă a cortexului cerebral (care controlează partea stângă a corpului) pare a fi specializată pentru procese spațiale și altele non-lingvistice (non-verbale) (28).

Diferențele cognitive dintre sexe s-ar putea explica prin specializarea emisferelor cerebrale în cursul maturizării, diferită la femei față de bărbați. Creierul femeilor este mai puțin lateralizat decât cel al bărbaților, aceștia prezentând o mai mare specializare emisferică, iar femeile o reprezentare bilaterală a proceselor cognitive folosite pentru gândirea spațială (34).

Femeile expuse în utero la dietilstilbestrol prezintă un pattern mai masculin de lateralizare, față de surorile lor neexpuse (28).

Studiile au arătat că nivelul de testosteron se corelează cu performanțele verbale: cu cât concentrația de testosteron e mai ridicată, cu atât performanțele verbale sunt mai reduse, la bărbați (1).

Interesant, concentrațiile crescute de testosteron la femei (cele androgenizate prenatal și chiar cele substituite cu testosteron la vârsta adultă, după schimbarea chirurgicală a sexului, în transsexualism) se corelează cu dobândirea unor abilități spațiale superioare (34).

De asemenea, administrarea în scop substitutiv a testosteronului la bărbați vârstnici îmbunătățește performanțele cognitive ale acestora (1).

Studiile imagistice ale creierului au indicat că fluența verbală este asociată cu activarea lobilor frontal și temporal (Parks, citat de 1). Acțiunea testosteronului asupra ariilor corticale implicate în vorbire este susținută de identificarea receptorilor androgenici în cortexul temporal, la om (1).

Bărbații cu niveluri scăzute de testosteron încă au performanțe vizuo-spatiale superioare femeilor, și aceasta este valabil și pentru copii. (Gladue și Beatty, citați de 1).

CONCLUZII

Diferențele hormonale dintre femei și bărbați din timpul perioadelor critice pentru dezvoltarea creierului induc diferențe structurale cerebrale care afectează permanent funcționarea creierului.

Există o listă în creștere a deosebirilor structurale cerebrale între sexe, explicate la nivel molecular, pentru care s-a demonstrat dependența hormonală.

Mai mult, unele din efectele morfologice ale steroizilor gonadali par să nu se rezume la perioadele critice de dezvoltare, ci pot influența și creierul adult.

E posibil ca diferențele sexuale în funcționarea creierului să se datoreze diferențelor sexuale în a procesa semnalul hormonal gonadal de către neuroni. Multe din funcțiile cerebrale care sunt dimorfice sexual sunt dependente de efectele activationale ale steroizilor gonadali.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexander G.M., Swerdloff R.S., Androgen-Behavior Correlations in Hypogonadal Men and Eugonadal Men, *Hormones and Behavior*, 1997, 31, 110-118.
2. Auger A. P. , Tetel M. J. , Steroid receptor coactivator-1 (SRC-1) mediates the development of sex-specific brain morphology and behavior, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 90(13), 7551-7555.
3. Bailiere's. Sexual Differentiation. *Clinical Endocrinology and Metabolism* , 1998 ,12 (1), 64- 115.
4. Berenbaum S. A. , Hines M. , Early androgens are related to childhood sex – typed toy preferences. *Psychological Science* 1992, 3 , 203 -206.
5. Collaer M.L., Hines M., Human behavioral sex differences: a role for gonadal hormones during early development? *Psychological Bulletin*, 1995, 118, 55 – 107.
6. Connolly K.J., Precht H., Maturation and Development, *Biological and Psychological Perspectives, Spastics International Medical Publication, Philadelphia, J.B. Lippincott Co.*, 1981, 82-136.
7. Chirculescu A., Chirculescu M., Dimorfismul sexual neuro – anatomic ca suport structural al specificității morfo – functionale a sistemului nervos. *INFOmedica* 2000, 1 (71), 24 – 29.
8. Durston S., Hilleke E., Anatomical MRI of the Developing Human Brain: What Have We Learned?
9. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 2001, 40(9), 1012-1019.
10. Ehrhardt A.A., Baker S.V., Fetal androgens, human central nervous system differentiation and behavior sex differences, in *Sex Differences in Behavior* , Ed. Wiley, New York, 1974, 33 – 51.
11. Ehrhardt A., Meyer-Bahlburg F.L., Effects of Prenatal Sex Hormones on Gender-Related Behavior, *Science*, 1981 , 211, 1312-1318.
12. Fausto-Sterling, A., The Five Sexes, *The Sciences*, 1993, 51-56.
13. Gorski R.A., Motta M., *Brain Endocrinology*, Raven Press, Ltd., New York, 1991, Sexual Differentiation of the Endocrine Brain and its Control, 71-98
14. Gorski R.A., Development of the Cerebral Cortex: Sexual Differentiation of the Central Nervous System, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1999, 38 (3), 344 – 346.
15. Glassberg, K.I., Gender Assignment and the Pediatric Urologist, *The Journal of Urology*, 1999, 161(4), 1308-1310.
16. Hines M. , Kaufman F.R. , Androgen and the development of human sex – typical behavior: rough – and – tumble play and sex of preferred playmates in children with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *Child Development*, 1994, 65, 1042 – 1053.
17. Hodgkin J., Sex determination and the generation of sexually dimorphic nervous system. *Neuron* 1991, 6, pp. 177-185.
18. Hyde J.S. How large are gender differences in aggression ? A developmental meta – analysis. *Developmental Psychology*, 1984, 20, 722– 36.
19. Hrabovszky Z Hutson J., Androgen Imprinting of the Brain in Animal Models and Humans with Intersex Disorders: Review and Recommendations, *The Journal of Urology*, 2002, 168, 2142-2148.

20. Ionescu B., Dumitrache C. *Sexualizarea normală și patologică*, Ed. Medicală, București, 1987, 23- 48.
21. Katchadourian H.A., Lunde D.T. *Fundamentals of Human Sexuality. Ediția a II-a*. Holt, Rinehart and Winston, New York, 1975 , 1- 18.
22. Hyde J.S. Gender differences in aggresion, in *The Psychology of Gender*. Baltimore: Johns Hopkins University Press ,1986, 51– 66.
23. Kirn J., Lombroso P. , Development of the Cerebral Cortex: Sexual Dimorphism in the Brain, *Journal of The American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1998, 37(11) , 1228-1230.
24. Kula K. Sexual differentiation of the human brain. *Przegl Lek* 2000, 57, 41-44.
25. Maccoby E., *The Development of Sex Differences*. Stanford University Press, California, 1966, 27-143.
26. Martin K.L. , A Ratio Measure of Sex Stereotyping, *Journal of Personality and Social Psychology*, 1987, 52 (3), 489-499.
27. Meyer-Bahlburg , H.F. , Hormones and Psycho-Sexual Differentiation: Implications for the Management of Intersexuality, Homosexuality and Transsexuality, *Clinics in Endocrinology and Metabolism*,1982,vol. 11(3), 681-695.
28. Money J., The development of sexuality and eroticism in human kind , in Hang M., Brain P. F., Claus A.: *Heterotipical behavior in men and animals* .Chapman and Hale, London 1991,127– 166 .
29. Motta.M.,Stumpf W.,*The Endocrine Functions of the Brain*,Raven Press,New York 1980 , Anatomical Distribution of Steroid Hormone Target Neurons and Circuitry in the Brain,43-47
30. MunteanV.,*Dimorfismul sexual.Criptorhidismul Casa Cărții de Știință*,1995, Cluj-Napoca,21-38
31. Pilgrim C., Reisert I. Differences between male and female brains – development mechanisms and implications. *Hormones metabolism research*, 1992, 24, 353-359.
32. Ramirez V.D.,Zheng J.,Membrane Sex-Steroid Receptors in the Brain, *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1996, 17(4) , 402-439.
33. Rădulescu S.M. *Sociologia și istoria comportamentului sexual “deviant”*. Editura Nemira, București, 1997, 19 – 83 .
34. Rubin R.,Reinisch J.,Postnatal Gonadal Steroid Effects on Human Behavior,*Science* ,211,1318 -35.
35. Schulkin J., *Hormonally Induced Changes in Mind and Brain*, Academic Press, 1993,108-112.
36. Zbranca E., Mogos V., Vulpoi C., Pletea D., “ Elemente de endocrinologie“ în *Planificarea familială – elemente interdisciplinare*. Pricop F., editura “Venus “, Iași,1997, 5 – 106.
37. Zbranca E., Mogos V. ,Galesanu C., Vulpoi C. *Endocrinologie Clinică, ed. I, II, Editura “ Cutilia Pandorei “, Vaslui, 1997, 1998, 185- 209.*
38. Zbranca E., Mogos V. *Hermafroditismul. Viața Medicală* 2000, 35, 5-6.
39. Zucker K.J. , Bradley G.S.. Psychosexual Development of Woman with Congenital Adrenal Hyperplasia, *Hormones and Behavior* 1996, 30, 300-318.

Adresă pentru corespondență:

Dr. Mironovici Dorina
Str. I.G. Duca nr. 10, bloc B, sc. A, et. 1, ap. 3
Constanța, Romania

ROLUL HORMONILOR ȘI RECEPTORILOR STEROIZI ÎN DEZVOLTAREA GLANDEI MAMARE. EFECTELE LOR ÎN CARCINOGENEZA MAMARĂ

Anca Neagu, Mihai Pricop

Clinica a IV-a Obstetrică – Ginecologie, UMF „Gr.T.Popa” Iași

Abstract

Growth, development and function of mammary gland is influenced by two mechanism interceded by anterior pituitary gland and steroidal hormone. Different hormonal changes typical to puberty, sexual maturity, pregnancy, lactation and menopause period are found in anatomy and physiology of mammary gland. Is fundamental to the understanding of celular growth and differentiation for involvement in the development of tumor. Steroidal hormone, in peculiar estrogen, plays an important role in mammary carcinogenesis. Discovering of hormonal influence concerning tumoral growth allowed new treatment possibilities. The role of steroidal receptors was deeply analyzed and their status was considered an important factor for treatment and diagnosis. Steroid receptor presence is associated with a good response to an endocrinal therapy and a favorable prognosis.

Rezumat

Creșterea, dezvoltarea și funcționalitatea glandei mamare normale este influențată de 2 mecanisme mediate de hipofiza anterioară și hormonii steroizi. Modificări hormonale caracteristice pubertății, perioadei de maturitate sexuală, sarcinii, lactației și menopauzei se regăsesc în anatomia și fiziologia sînului. Înțelegerea mecanismelor ce guvernează creșterea și diferențierea celulară este esențială în elucidarea dezvoltării proceselor tumorale. Hormonii steroizi, în particular estrogeni, joacă un rol important în carcinogeneza mamară. Descoperirea influenței hormonale în creșterea unor tumori a inaugurat noi posibilități în tratamentul acestor neoplazii. Rolul receptorilor steroizieni a fost intens studiat și statusul lor considerat un factor important în diagnosticul și terapia cancerului mamar. Prezența receptorilor steroizieni se asociază cu răspuns bun la terapia endocrină și prognostic favorabil.

Elucidarea controlului ce guvernează creșterea și dezvoltarea celulară reprezintă una din problemele fundamentale ale științei actuale.

Glanda mamară se deosebește de alte țesuturi prin aceea că dezvoltarea deplină se realizează în principal la maturitate, când aceasta își exercită funcția fiziologică, lactația.

Proliferarea celulară normală este controlată de acțiunile balansate ale stimulatoarelor și inhibitorilor creșterii. Hormonii steroizi și peptidici, factorii de creștere autocrini și paracrinii, interacțiuni intercelulare și cu matricea extracelulară stau la baza acestui control (17). Modificări ale acestor factori se regăsesc pe parcursul dezvoltării normale a glandei, cât și în cursul adaptărilor funcționale, a reactivității și răspunsului la diferiți carcinogeni.

Rolul hormonilor steroizi în reglarea endocrină a dezvoltării glandei mamare

La baza reglării endocrine a creșterii, dezvoltării și funcționalității glandei mama-

re normale stau două mecanisme mediate de:

- hipofiza anterioară
- hormonii steroizi: estrogeni și progesteron.

Modificările hormonale caracteristice perioadelor specifice din viața unei femei se regăsesc în anatomia și fiziologia sînului. Țesutul glandular mamar suferă modificări, sub influența secreției hormonale, distincte, pe parcursul pubertății, perioadei de activitate genitală, respectiv ciclului menstrual, în sarcină, lactație și la menopauză.

Dezvoltarea glandei mamare odată cu instalarea **pubertății** este legată de creșterea progresivă a estrogenilor, prolactinei și a somatomedinei C. Sub această influență glanda mamară își mărește volumul datorită creșterii țesutului glandular, pe seama proliferării excesive a ductelor galactofore și a țesutului adipos. Mamelonul și areola își măresc dimensiunile, mușchiul neted de la

acest nivel se dezvoltă, pigmentarea se accentuează și crește sensibilitatea cutanată (9,18).

La maturitate, în timpul **ciclului menstrual**, volumul tisular mamar crește, având un maxim în faza luteală tardivă. Această creștere este explicată prin congestie vasculară și prezența proceselor mitotice la nivelul țesutului neglandular. Secreția hormonală are un rol fundamental în dezvoltarea glandei.

Estrogenii acționează asupra creșterii celulare multiplicând numărul mitozelor, prin accelerarea sintezei ADN :

- celulele conjunctive se înmulțesc;
- canalele galactofore se alungesc și se ramifică;
- are loc o creștere a vascularizației și permeabilității capilare;
- inducerea formării PR (progesteron receptor);
- stimularea eliberării factorilor de creștere;

Estrogenii controlează distribuția țesutului adipos mamar și dezvoltarea epiteliului galactoforic crescând activitatea mitotică a celulelor cilindrice (9).

Modificările structurilor mamare în timpul ciclului menstrual evidențiază influențele hormonale. În **faza foliculară**, sub acțiunea estrogenilor, epiteliul și celulele mioepiteliale au un aspect monomorf. La **ovulație**, epiteliul devine stratificat. În **faza luteală**, epiteliul devine secretor, efectul fiind cu atât mai marcat cu cât stimulul estrogenic și durata acțiunii sale este mai mare. Imediat postovulator epiteliul mamar dezvoltă activitate secretorie de tip apocrin cu producerea de glicoproteine, favorizând edemele premenstruale. Prostaglandinele și histamina contribuie în egală măsură la retenția lichidiană. Receptorii de progesteron domină în această fază. În faza luteală tardivă are loc o scădere relativă a acestora.

Modificările cele mai pronunțate apar în timpul fazei luteale tardive și premenstrual.

Odată cu creșterea **progesteronului**, producerea ADN și diviziunea celulară la nivelul epiteliului glandular cresc, atingând un maxim în faza luteală. Secrețiile alveolare și ductale cresc. Țesutul glandular ia un aspect pseudochistic.

Aromataza de la nivelul țesutului adipos al sânului transformă precursorii androgeni în estrogeni. 17 β -hidroxi steroid oxidoreductaza se găsește atât în țesutul adipos cât și în cel epitelial. Ambele enzime participă la biosinteza *in situ* a $E_{2(\text{estriol})}$, în special în post-menopauză.

Afecțiuni endocrine caracterizate prin hiperandrogenii (ovare micropolichistice, etc) pot influența dezvoltarea unor procese patologice mamare prin creșterea producției estrogenice locale.

Activitatea anti-estrogenică a **progesteronului** se exercită sub următoarele forme:

- scad concentrațiile sangvine ale estrogenilor prin negativarea gonadotrofinelor și funcției ovariene. Titrurile serice ale hormonilor steroizi depind de rata producerii și de metabolism. În pre-menopauză, estrogenii sunt produși în special de ovar. În menopauză sinteza estrogenilor se realizează în țesuturile periferice cu ajutorul aromatazei, având ca precursori androgenii. Progestativele reduc cu 60% cantitățile serice de androgeni.

- se pare că progesteronul determină reducerea ER (estrogen receptor) pe parcursul fazei luteale

- progesteronul determină diferențierea secretorie a glandei. Acționează pe un teren supus în prealabil acțiunii estrogenilor determinând sinteze proteice și organizarea acinilor pentru secreții (8,17).

Eutrofia mamară este condiționată de o armonie cantitativă și cronologică între E(estrogen) și P(progesteron) (17).

În sarcină creșterea accentuată a producției de estrogeni și progesteron determină continuarea dezvoltării țesutului glandular și maturarea alveolară. Mamogeneza este dependentă de **hormonii proteici** și **steroizi** produși la diferite niveluri: glande endocrine, corp galben, placenta.

Sub acțiunea hormonilor și a factorilor de creștere are loc maturizarea definitivă a glandei pentru funcția de lactogeneză și galactopoeză.

Estrogenii dezvoltă predominant sistemul canalicular, dar și alveolar, **progesteronul** determinând o dezvoltare alveolo-acinoasă intensă.

Acțiunea **progesteronului** este parțial opusă și parțial sinergică estrogenilor. Progesteronul blochează ciclurile de diviziune celulară induse de estrogeni privind creșterea canalelor galactofore, atunci când a avut loc o stimulare estrogenică anterioară suficientă. Efectul progesteric se exercită asupra țesutului conjunctiv, determinând scăderea și a permeabilității capilare. Efectul sinergic cu cel al estradiolului constă în inhibiția lactogenezei.

Efectul progesteronului în asociere cu estrogenii stimulează pregătirea secreției alveolare.

După lactație sânul revine la volumul anterior instalându-se o scădere a stimulilor hormonal. Se explică astfel scăderea riscului cancerului mamar la multipare și la femeile ce nasc primul copil la vârstă tânără (17).

La menopauză, odată cu depleția de foliculi ovarieni capabili de a răspunde la gonadotropine, încetează dezvoltarea foliculară și producția ciclică de hormoni. În cursul menopauzei se modifică nivelul hormonal, modul în care hormonii sunt produși și rolul acestora. Cei mai afectați hormoni sunt cei produși de către ovare: estrogeni, progesteron, androgeni (12). Sub amprenta acestor modificări glanda mamară intră într-o involuție gradată. Lobulii dispar progresiv

iar unitățile lobulare care mai persistă se atrofiază. Ductele galactofore și cele interlobulare persistă dar stroma interlobulară se reduce cantitativ. Țesutul paralobular și intralobular devine progresiv bogat în collagen și țesut hialin și mai puțin celularizat, pierzând fibrele elastice (22). Țesutul adipos se dezvoltă. Astfel sânul descrește în mărime și devine mai puțin dens (19).

Hormonii steroizi și receptorii lor în carcinogeneza mamară

Hormonii steroizi sunt cunoscuți a juca un rol important în dezvoltarea cancerului mamar. Multe studii au fost focalizate pe analiza acestora, în particular a estrogenilor (21).

Descoperirea influenței hormonale în creșterea unor tumori a inaugurat noi posibilități în tratamentul acestor neoplazii. Primele observații asupra influenței hormonilor steroizi în dezvoltarea cancerului de glandă mamară, se datorează unor studii realizate la sfârșitul secolului trecut. Totuși, de abia la sfârșitul anilor 60, s-a demonstrat relația dintre E marcați și țesutul mamar. Tot atunci, a fost izolată, identificată și caracterizată o moleculă proteică denumită receptor, cu afinitate pentru hormonii steroizi. Din anii 80, numărul studiilor în această direcție cresc și sunt descrise procese biomoleculare în relația estrogen – receptor. În primul rând s-a demonstrat capacitatea de legare a acestui complex de ADN și cum acesta favorizează expresia receptorului pentru progesteron și permite transcrierea altor proteine. Astfel a fost demonstrată formarea complexului estrogen-receptor și legătura acestuia cu ADN.

Estrogenii au un rol primordial în dezvoltarea cancerului mamar la femei. Estrogenii și progesteronul împreună cu alți hormoni precum **androgenii ovarieni, hormonii polipeptidici, factorii de creștere**, funcționează ca promotori, stimulând proli-

ferarea celulelor mamare (3,4,7,11,14). Procesul multistadial al carcinogenezei, care include inițiere, promoție, progresie tumorală se datorează modului în care acești factori acționează. Primul pas: celulele care nu au atins procesul maturării pot deveni inițiatori sub influența carcinogenilor, în timp ce celulele diferențiate sunt mai puțin sensibile sau chiar insensibile la carcinogeni. În al doilea pas, celulele inițiatoare se pot transforma în celule canceroase și pot da naștere unei tumori maligne câțiva ani mai târziu. Proliferarea celulelor mamare, care este maximă între 10 și 20 de ani, este facilitată de agenți carcinogeni promotori (3).

Biosinteza estrogenilor este responsabilă de acumularea locală a acestor steroizi. Țesutul adipos mamar și tumorile maligne ale sânului au capacitatea de a sintetiza estrogeni. **Aromataza**, enzima de conversie implicată în sinteza *in vivo* a estrogenilor este considerată esențială (7).

În postmenopauză, aromataza periferică pare a fi sursa majoră de estrogeni (7, 13).

PGE₂ (prostaglandina E₂) este un stimulator puternic al aromatazei în celulele stromale ale țesutului mamar. **TNF α** (factorul de necroză tumorală α) de asemenea stimulează aromataza prin creșterea secreției PGE₂ în aceste celule, fie singur, fie în prezența estradiolului folosind calea COX₂ (ciclooxygenaza 2) și a PGE sintetazei. **IL-1 β** (interleukina 1 β) s-a demonstrat a avea un efect de stimulare al aromatazei și al PGE₂ în fibroblaștii mamari (13). Utilizarea **inhibitorilor de aromatază** (Arimidex, Letrozole, Anastrozole, Varozole) constituie una din ramurile moderne ale terapiei cancerului mamar.

Pe lângă creșterea tumorală, stimularea diviziunii celulare și a producerii factorilor de creștere, estrogenii stimulează angiogeneza. Factorul de creștere vascular endotelial (**VEGF**), unul dintre cei mai importanți factori angiogenici este un mitogen

specific endotelial ce mediază dezvoltarea, fiziologia și patogeniza angiogenezei. Expresia VEGF este reglată de hormoni steroizi, în special estrogeni, prin modularea activității celulelor endoteliale.

Metaboliții E₂ (estriol) determină modificări oxidative contribuind la carcinogeneză. E₂ modulează expresia proto-oncogenelor *c-myc*, *c-fos* sau *c-jun* implicate în proliferare celulară și transformare (7,11). Metabolismul β -estradiolului, principalul estrogen endogen uman este un important reglator atât al nivelului cât și al activității hormonale în țesutul mamar. Sulfatarea, principala cale implicată atât în sinteza cât și în inactivarea steroizilor este catalizată de o familie de enzime numite sulfotransferaze. Estrogen sulfotransferaza (**EST**) catalizează sulfoconjugarea hormonilor steroizi, în particular estrogeni. EST joacă un rol important în modularea răspunsului la estrogeni deoarece sulfatarea inactivează E₂, făcându-l incapabil de a se cupla la receptor și a iniția răspunsul celular ER dependent. Nivele crescute ale EST vor altera răspunsul celular al E₂ pe calea modulării expresiei atât a ER(estrogen receptor) cât și a PR (progesteron receptor), determinând descreșterea ratei proliferării celulare (7, 14).

Glutation S-transferaza (GST) joacă un rol important în metabolismul estrogenilor și în peroxidarea lipidelor. De asemenea participă la metabolismul carcinogenilor din mediul înconjurător precum hidrocarburile aromatice policiclice și amine aromatice cunoscute ca importanți carcinogeni mamari.

Genotipuri diferite ale **GST**: **GST_{M1}** și **GST_{T1}** sunt factori importanți ai modificării susceptibilității tumorale printre femeile în premenopauză, mai ales. Femei ce au lipsă ambele gene pentru GST, implicate în inactivarea estrogenilor endo- și exogeni au un risc crescut de a dezvolta cancer de sân mai ales dacă sunt nulipare sau vârsta la prima sarcină a fost mai mare de 30 de ani. Acești

factori de risc se corelează cu o expunere îndelungată la estrogeni și în consecință o creștere a activității mitotice în epiteliul mamar.

Alte gene susceptibile de a fi implicate în metabolismul estrogenilor sunt **COMT**, **CYP1B1**, **CYP 17**, ce necesită noi cercetări (16).

Rolul major al estrogenilor endogeni și exogeni în dezvoltarea cancerului mamar este evidențiat în **factori de risc** precum: nuliparitatea, menarha precoce, menopauza tardivă, vârsta înaintată la prima sarcină, istoricul familial de cancer mamar, durata lactației, deprivarea hormonală, aport exogen de estradiol (3, 4, 14).

Cercetările de cinetică moleculară au demonstrat că dezvoltarea țesutului mamar normal și a celui tumoral este reglată de legătura dintre estrogen și receptorul specific.

Estrogenul are o mare afinitate pentru receptorul său. Numărul receptorilor este cel mai important factor în determinarea cantității de hormoni disponibile în condiții fiziologice.

Deoarece receptorul de estrogeni (**ER**) mediază activitatea estrogenilor, rolul lor a fost intens studiat și statusul ER a fost considerat un factor important în diagnosticul și terapia cancerului mamar (1, 14).

Receptorul estrogenic prezintă 2 izoforme: α și β .

ER α reprezintă un important reglator al creșterii și diferențierii țesutului mamar, fiind implicat de asemenea în dezvoltarea tumorilor maligne. **ER β** prezintă asemănări importante cu **ER α** . Leagă 17β -estradiol cu o afinitate similară cu **ER α** (23).

ER β prezintă 5 izoforme care au expresii diferite în țesuturi și în linii celulare tumorale (10, 23). Neoplasmele mamare în care **ER α** este coexprimat cu **ER β_{ex}** determină reducerea expresiei **PR**, aceste tumori nerăspunzând la terapia cu tamoxifen (20).

Ambele subtipuri de ER pot fi posibile ținte ale **inhibitorilor de aromatază**. Studii recente sugerează că mutații somatice la nivelul **ER α** care cresc sensibilitatea la estrogeni se asociază atât cu hiperplazia țesutului mamar cât și cu boala metastatică. Diferiți modulatori selectivi ai receptorilor de estrogeni (**SERM**) pot altera afinitatea și/sau selectivitatea unuia sau ambilor ER. Cele 2 tipuri de ER pot avea acțiuni diferite în același țesut (1).

Statusul ER joacă un rol important în metastazare. Este presupus că în cancerul mamar precoce, tumorile ER negative sunt considerate mai agresive, în timp ce în cadrul bolii diseminate, tumorile ER pozitive, în special cele cu forme mutante ale **ER α** joacă un rol important în metastazare (1).

Lipsa exprimării ER se asociază cu o mare agresivitate a tumorii și lipsa răspunsului la terapia endocrină. S-a sugerat că în tumorile mamare care dobândesc rezistență la hormonoterapie, mecanismul ar putea fi virarea statusului ER din pozitiv în negativ, marcând intensificarea malignității (24). Pacientele peste 50 ani asociază un prognostic favorabil al tumorilor maligne mamare, cu creșterea ratei tumorilor ER pozitive. De asemenea tumorile ER pozitive care coexprimă markeri induși ER precum: PR, pS2 (proteina pS2 - reglată la nivel transcripțional de estrogeni, considerată un bun indicator prognostic), oncogenă *bcl-2* răspund frecvent la terapia hormonală (2).

PR (progesteron receptor) mediază efectele progesteronului în țesutul mamar și joacă un rol fundamental în dezvoltarea țesutului mamar normal și a tumorilor maligne mamare (15).

PR aparține familiei receptorilor steroidieni. Este codat de o singură genă și este localizat pe crs. 11q22-23. PR este un important reglator al creșterii și diferențierii țesutului mamar, de asemenea fiind implicat în dezvoltarea tumorilor maligne. Există o

relație inversă între nivelul PR și mărimea tumorii, numărul ganglionilor axilari invadati și gradul histologic (6).

Carcinoamele mamare primare care sunt PR pozitive sunt frecvent de dimensiuni mici, mai puțin proliferative și mai bine diferențiate. Expresia PR în cancerele mamare este asociată cu un răspuns mai bun la terapia endocrină. În cazul femeilor la postmenopauză, tumorile mamare primare PR negative sunt mai predispuse a evolua spre boala metastatică. PR joacă un rol important în progresia tumorală (15).

Progesteronul își exercită acțiunea inhibitoare asupra creșterii prin intermediul PR. Creșterea proteinei *p53* și descreșterea expresiei oncogenei *bcl-2* și a genei *survivin* implicată în transcripție este mediata de progesteron. Aceste gene joacă un rol important în apoptoză, *p53* inducând apoptoza în timp ce *bcl-2* și *survivin* au efecte antiapoptotice. Creșterea PR în tumori este asociată cu rezultate mai bune iar pierderea expresiei PR indică un fenotip agresiv. PR funcționează ca inhibitor al creșterii și supresor tumoral (5, 6).

Mecanismul de acțiune al progesteronului asupra țesutului mamar nu este pe deplin elucidat. Studii pe linii celulare mamare au arătat că expresia ER atât în țesutul mamar normal cât și în țesutul carcinomatos este scăzută în timpul fazei luteale a ciclului menstrual, când nivelul progesteronului este crescut (15).

Progesteronul scade numărul ER, stimulează 17 β -estradiol dehidrogenaza și activează sulfokinaza estrogenică care reduce concentrația și disponibilitatea estrogenilor (9).

PR prezintă 2 izoforme A și B. S-a raportat că **PR-A** reprimă activitatea genei ce codează ER ca și gena ce activează izoforma **PR-B**. S-a emis o supoziție că polimorfismul PR-A prezintă o stabilitate crescută și o înaltă activitate transcripțională. Aceasta poate cauza un control inadecvat al

ER și PR-B determinând un risc crescut al dezvoltării tumorale (6).

PR-A are un rol central în reglarea activității unui număr de receptori nucleari precum: receptorii pentru glucocorticoizi, mineralocorticoizi, androgeni și estrogeni. O creștere semnificativă a uneia din cele 2 izoforme a fost observată în hiperplazia atipică, CDIS (carcinom ductal in situ) și carcinomul invaziv în timp ce în țesutul normal și în hiperplazia fără atipie cele 2 forme sunt în echilibru.

Pierderea echilibrului dintre cele 2 izoforme se pare că stă la baza progresiei tumorale (15). Pierderea izoformei PR-B este asociată cu supraexpresia PR-A și această variantă este frecvent întâlnită în cancerul mamar. **Predomenența izoformei PR-A are un important rol în biologia tumorilor maligne mamare.** Supraexpresia PR-A poate determina rezistență la terapia hormonală, poate crește expresia genelor asociate cu creștere tumorală, determină pierderea aderenței celulelor. Supraexpresia PR-B poate determina creșterea sensibilității la estrogeni.

CONCLUZII

Determinarea prezenței sau absenței receptorilor steroidieni și modului lor de variație în cancerul mamar reprezintă un pas important în terapia cancerului mamar.

Importanța cunoașterii statusului hormonal derivă din implicațiile acestuia pe parcursul dezvoltării glandei și în modificările ce apar în cursul proceselor tumorale.

Controlul hormonal al dezvoltării glandei mamare stă la baza etapelor fiziologice pe parcursul vieții femeii. Implicațiile sale în patologia mamară benignă și malignă sunt în curs de elucidare.

Tratamentul hormonal prin modularea receptorilor steroidieni și mai recent prin inhibitori de aromatază, reprezintă direcții promițătoare în terapia cancerului mamar.

Parcurgem o nouă eră, în care percepția acestei maladii și tratamentul său cunoaște noi direcții. Atenția cercetătorilor se îndreaptă spre descoperirea funcției fiecărei secvențe de

ADN a genomului și a proteinelor specifice. Astfel ar putea exista șansa unei terapii bazată pe cunoașterea alterărilor moleculare-genetice specifice fiecărei tumori.

BIBLIOGRAFIE

1. Benz C, Clark G, Conzen S: Consensus Statement: Expedition Inspiration Found for Breast Cancer Research Meeting 2002, Br Canc Res Treatm 78(1): 127-131, 2003
2. Chagpar A, Singletary A S, Kuerer H M: Percutaneous ablation of breast tumors: towards an era of surgery without scalpels, Women's Oncol Rev, 2: 395-402, 2002
3. Chapelon FC, Gerber M: Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age and diagnosis ?, Br. Canc. Res. Treatm. 72(2): 107-115, 2002
4. Dabrosin C, Palmer K, Muller W J: Estradiol Promotes Growth and Angiogenesis in Polyoma Middle T Transgenic Mouse Mammary Tumor Explants, Br. Canc. Res. Treatm. 78(1): 1-6, 2003
5. Ellis R J, Fabian C J, Kimler B F: Factors associated with success of the extreme drug resistance assay in primary breast cancer specimens, Br. Canc. Res. Treatm. 71(2): 95-102, 2002
6. Fabjani G, Tong D: Human progesterone receptor gene polymorphism PROGENS and risk for breast cancer in Austrian women, Br Canc Res Treatm 72(2):131-137, 2002
7. Falany J L, Macrina N, Falany C N: Regulation of MCF-7 Breast Cancer Cell Growth by β -estradiol Sulfation, Br. Canc. Res. Treatm. 74(2):167-176, 2002
8. Farrar WB, Walker MJ, Minton JP: Physiology of the breast în Cancer of the breast (Donegan LW, Spratt J), W.B. Saunders Company: 43-49, 1997
9. Guay-Lamothe M, Lefebvre Y, Laforest-Lamothe L: Physiologie du sein, Encycl. Méd. Chir. (Paris-France), Gynécologie, 810 A¹⁰: 6, 1991
10. Hasegawa S, Miyoshi Y: Mutational analyses of estrogen receptor- β gene in human breast cancers, Br. Canc. Res. Treatm. 78(1): 133-134, 2003
11. Herdelhne B, Jollette J: The influence of the route of administration of 17 β -estradiol, intravenous (pulsed) versus oral, upon DMBA-induced mammary tumour development in ovariectomised rats, Br. Canc. Res. Treatm. 73(1): 13-22, 2002
12. Hurd WW: Menopauza in Novak Gynecology (Berek JS, Adashi EY, Hillard PA), Ed. Medical Callisto: 981-1002, 1999
13. Karuppu D, Kalus A, Simpson E: Aromatase and prostaglandin inter-relationships in breast adipose tissue: significance for breast cancer development, Br. Canc. Res. Treatm. 76(2): 103-109, 2002
14. Leung G, Tsao S W, Wong Y C: The effect of flutamide and tamoxifen on sex hormone-induced mammary carcinogenesis and pituitary adenoma, Br. Canc. Res. Treatm. 72(2) :153-162, 2002
15. Mote P A, Bartow S, Tran N: Loss of co-ordinate expression of progesterone receptors A and B in an early event in breast carcinogenesis, Br. Canc. Res. Treatm. 72(2):163-172, 2002
16. Park S K, Kang D, Noh D Y: Reproductive Factors, Glutathione S-Transferase M1 and T1 Genetic Polymorphism and Breast Cancer Risk, Br. Canc. Res. Treatm. 78(1): 89-96, 2003
17. Pricop M, Pricop Z: Glanda mamară, Ed. Ankarom, Iași, 1995
18. Rebar RW: Pubertatea in Novak Gynecology (Berek JS, Adashi EY, Hillard PA), Ed. Medical Callisto: 771-772, 1999
19. Rogers K, Coup AJ: Surgical pathology of the breast, Butterworth & Co Ltd., 1990

20. Saji S, Omoto J, Shimizu C: Expression of estrogen receptor (ER) β cx protein in ER α -positive breast cancer: specific correlation with progesteron receptor, *Women's Onc. Rev.*, 2: 413-414, 2002
21. Silva E G, Mistry D, Li D: Elevated luteinizing hormone in serum, breast cancer tissues, and normal breast tissue from breast cancer patients, *Br. Canc. Res. Treatm.* 76(2): 125-130, 2002
22. Stolnicu S, Jung J, Egyed-ZS: Compendiu de patologie mamară, Casa de editură "Mureșul", 2000
23. Tong D, Schuster E, Seifert M: Expression of estrogen receptor beta isoforms in human breast cancer tissues and cell lines, *Br Canc Res Treatm*, 71(3): 249-255, 2002
24. Witliff L J: Hormone and growth factor receptor în Cancer of the breast (Donegan L W, Spratts J), W.B. Saunders Company: 346-369, 1995

Adresă pentru corespondență:

Dr. Anca Neagu

E-mail: ancaneagu76@yahoo.com

RECENZIE

FENOTIPUL SCHELETAL AL BĂRBAȚILOR CARE AU AVUT ÎNTÂRZIERE CONSTITUȚIONALĂ A PUBERTĂȚII. Cu peste un deceniu în urmă s-a emis opinia după care osteopenia și riscul viitor de fracturi osteoporotice la bărbați ar putea fi corelată cu o pubertate întârziată. S-a demonstrat atunci o reducere a BMD la nivelul radisului, coloanei lombare și colului femural la bărbații ce au avut întârziere pubertară comparativ cu martorii normali. Ulterior au existat numeroase discuții în literatură referitor la acest subiect. Scopul studiului de față a fost cel de a studia aBMD (areal BMD – grame pe cm^3) și VBMD (volumetric BMD – grame pe cm^3) la nivel lombar și a colului femural la o cohortă de adulți ce avuseseră pubertate întârziată constituțională, comparativ cu subiecții normali. Au studiat de asemenea caracterele auxologice și scheletale ale subiecților cu pubertate întârziată, incluzând talia finală, BD (compoziția corporală), proporțiile segmentelor, mărimea oaselor (lungime, lățime), forța (tăria) colului, precum și ajustarea masei osoase totale, a trunchiului și membrilor la mărime. Al doilea obiectiv a fost cel de a examina relația mușchi-os pentru întregul corp și a cerceta efectele terapiei androgenice anterioare asupra masei osoase și taliei finale. Au studiat toți acești parametri la 32 de bărbați cu întârziere constituțională a pubertății și la 45 martori. Au constatat că bărbații cu întârziere pubertară constituțională au densitate volumetrică normală vertebrală și femurală (col), dar au o masă osoasă totală redusă, explicată de reducerea masei osoase și mărimii membrilor. Împreună cu reducerea lățimii osoase vertebrale lombare și a ariei pe secțiune a colului femural, aceste caracteristici scheletale sugerează o expansiune periostală insuficientă în timpul pubertății. (F. Yap, W. Hogler, J. Briody, B. Moore, R. Howman-Giles, C.T. Cowell. The Skeletal Phenotype of Men with Previous Constitutional Delay of Puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89: 4306-4311)

E. Zbranca

VALOAREA PROGNOSTICĂ ȘI TERAPEUTICĂ A RECEPTORILOR STEROIDIENI ÎN CANCERUL MAMAR

Anca Neagu, Mihai Pricop

Clinica a IV-a Obstetrică – Ginecologie, UMF „Gr.T.Popa” Iași

Abstract

Certain biological and histological parameters, named prognostical and predictive factors, represent indicators of the tumor aggressivity, evaluating treatment's long term effects, recurrence rate and survival. Steroidal receptor status represents important prognostical and predictive factors of the hormonal therapy response. Regarding breast cancer with negative nodes, the identification of additional biological markers is mandatory for the appreciation of tumor aggressivity and response to treatment. Steroidal receptors are one of those. Hormonal therapy of breast cancer relies upon the evaluation of hormonal sensibility through steroidal receptor status, cathepsine D and pS2 protein presence.

Rezumat

Anumiți parametri biologici și anatomoclinici intitulăți factori de prognostic sau factori predictivi, reprezintă indicatori ai agresivității tumorale, evaluând efectele pe termen lung ale tratamentului, rata recurențelor și supraviețuirea în general. Statusul receptorilor steroidieni reprezintă importanți factori de prognostic, cât și factori predictivi ai răspunsului la terapia hormonală. În cazul cancerului mamar cu ganglioni negativi este necesară identificarea unor markeri biologici suplimentari în vederea aprecierii agresivității tumorale și răspunsului la tratament. Receptorii steroidieni reprezintă unul dintre aceștia. Terapia hormonală a cancerului mamar se bazează pe evaluarea sensibilității hormonale, prin prezența sau absența receptorilor steroidieni, cathepsinei D și a proteinei pS2.

Anumiți parametri biologici și anatomoclinici, intitulăți factori de prognostic, reprezintă indicatori ai agresivității tumorale, evaluând efectele pe termen lung ale tratamentului, rata recurențelor și supraviețuirea în general.

Informația furnizată de analiza factorilor de prognostic este importantă prin corelațiile ce pot fi stabilite între mecanismele apariției procesului tumoral, comportamentul clinic și decizia terapeutică.

Stabilirea protocolului terapeutic se particularizează pentru fiecare caz, utilizarea tipurilor de agenți terapeutici și schemele de tratament bazându-se pe o serie de determinări clinice și paraclinice, ce conduc la definirea factorilor de prognostic și factorilor predictivi.

Factorii prognostici sunt factori care se corelează cu evoluția bolii, fiind indicatori ai agresivității biologice tumorale. În momentul diagnosticului sau al operației chirurgicale, aceștia dau informații privind

comportamentul clinic, creșterea și progresia tumorii, metastazarea.

Factorii predictivi sunt elemente care determină alegerea celor mai adecvate metode de tratament, fiind indicatori ai răspunsului terapeutic, permițând selecția pacienților.

Un factor prognostic ideal ar trebui să îndeplinească următoarele deziderate:

- să exprime un fenomen biologic legat de progresia tumorală și/sau metastazare
- să fie ușor detectabil
- să fie independent de indicatorii clinico-patologici cunoscuți
- să realizeze selecția în perspectiva terapiei adjuvante sistemice
- să aibă și valoare predictivă (17).

În realitate nu există un astfel de factor, în practică folosindu-se combinații de numeroși factori.

Statusul receptorilor hormoni reprezintă un factor predictiv al răspunsului la hormonoterapie (11, 14).

Se consideră că ponderea **ER**(estrogen receptor) în cancerul mamar este consecința directă a carcinogenezei și a expresiei oncogenelor, reprezentând un factor predictiv important, tumorile ER pozitive beneficiind de hormonoterapie (9).

Unele studii consideră prezența **PR** (progesteron receptor) ca al doilea factor critic de prognostic după invazia ganglionară privind supaviețuirea globală și cea fără manifestări ale bolii.

Conținutul în receptori depinde de vârstă, fiind reprezentativ la femeile în postmenopauză (11).

Determinarea prin imunohistochimie a receptorilor steroidieni reprezintă un real progres în evaluarea prognostică a tumorilor mamare, cât și în terapia cancerului mamar (Fig.1,2).

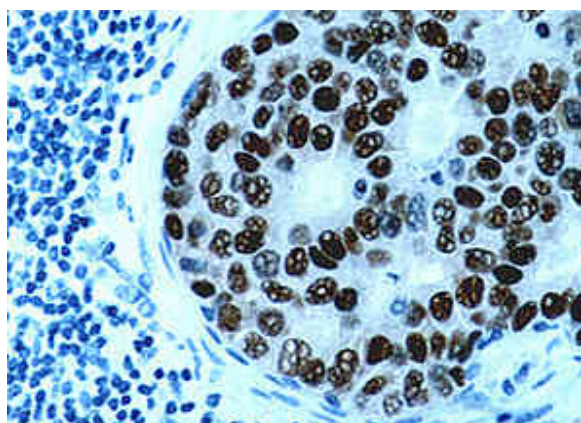


Fig. 1 - Evidențierea ER prin imunohistochimie – aspect tipic

Pozitivitatea ER în menopauză arată un răspuns bun la tratamentul cu Tamoxifen, creșterea supraviețuirii și apariția tardivă a recurențelor comparativ cu tumori ER negative (4, 11).

Nu toate tumorile ER pozitive sunt sensibile la terapia hormonală, 1/3 din aceste paciente nerăspunzând la tratament.

20-30% din tumorile ER+, PR+ nu răspund la terapia hormonală, sugerând necesitatea investigării și a altor markeri ai predictibilității la terapie.

Coexpresia **ERβcx** (izoforma βcx a receptorului estrogen) și **ERα** (izoforma α a receptorului estrogen) poate inhiba expresia PR(progesteron receptor), indicând în cazul acestor tumori rezistența la Tamoxifen (20).

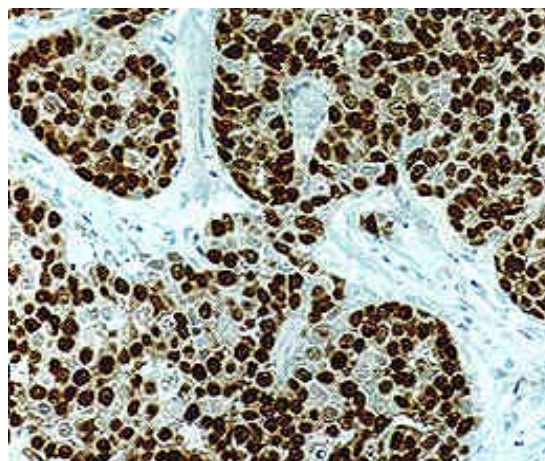


Fig. 2 - Evidențierea PR prin imunohistochimie - aspect tipic

Pentru tumorile cu grad redus de diferențiere, prezența **PR** se asociază cu risc mai mic de metastazare.

Există o relație inversă între nivelul PR și mărimea tumorii, numărul ganglionilor invadați și gradul histologic (7).

Expresia PR în cancerle mamare se asociază cu un răspuns mai bun la terapia endocrină. Există unele controverse potrivit cărora doar la pacientele fără metastaze ganglionare acest lucru este valabil (5, 16). În cazul femeilor în postmenopauză, tumorile mamare primare PR negative sunt predispușe la metastazare (15).

Femeile ce prezintă ER+ și PR+ au o rată a supraviețuirilor mai bună decât cele cu receptori negativi.

În carcinoamele mamare PR+ majoritatea prezintă și RE+, doar 10% din acestea au RE- (13, 19).

Din punct de vedere statistic, expresia PR este invers corelată cu cea a unor factori de prognostic negativ, precum: oncogenă c-

erb B2, proteina p53, PCNA(antigenul nuclear al celulelor în proliferare) (5,6).

În 12 din 22 studii realizate de Fisher și colaboratorii (citată de 14), procentul supraviețuirilor fără semne de boală la 5 ani a fost cu 30% mai mic pentru pacientele cu receptori negativi.

Cancerul mamar cu ganglioni negativi reprezintă o afecțiune heterogenă datorită diferențelor în durata evoluției, creștere tumorală, potențial invaziv. 70% din tumori nu prezintă recurențe după aplicarea chirurgiei și/sau radioterapiei. Recomandarea tratamentelor adjuvante este discutabilă (8).

Starea ganglionilor nu este un element predictiv pentru răspunsul la tratament, fiind necesară identificarea unor markeri biologici suplimentari în vederea aprecierii agresivității tumorale și răspunsului la tratament. Acești markeri vor împărți cazurile cu ganglioni negativi astfel:

- cazuri cu risc redus, care nu necesită terapie adjuvantă
- cazuri cu risc crescut ce pot beneficia de tratament adjuvant

Indicatori de prognostic potențiali în selectarea cazurilor cu ganglioni negativi:

1. Angiogeneza
2. Proportia proliferării

3. Receptori steroidieni

4. Markerii invaziei locale- catepsina D
5. Metaloproteinaze
6. Alterări genice: proteina p53, ciclina D, oncogenele erb B, modificări genice.

Rolul receptorilor steroidieni în cancerul mamar cu ganglioni negativi

Absența **ER** și **PR** nu a fost asociată recidivelor loco-regionale, dar se constată a fi în relație cu metastazele la distanță (10).

În cazurile cu **ER** pozitivi prognosticul este mai bun pentru perioade de supraviețuire până la 48 de luni. În general cazurile cu **ER** și **PR** pozitivi au supraviețuiri mai mari (17).

PR reprezintă factor de prognostic independent doar în cazurile cu ganglioni negativi.

PR sunt markeri prognostici independenți și trebuie întotdeauna evaluați, indiferent de statusul **RE**, așa cum s-a recomandat la „Consensus Meeting” din 1993 asupra atitudinii clinice față de pacientele fără metastaze ganglionare (citată de 1). Pentru că la acest grup de paciente supraviețuirea pe termen lung este de 70%, rezultă necesitatea indispensabilă de a avea cel mai mare număr de informații posibile înainte de a decide sau nu o chimioterapie adjuvantă.

Statusul **ER** și **PR** cât și **EGFR** (receptorul factorului de creștere epidermic) reprezintă predictorii ai răspunsului la hormonoterapie (8).

Terapia antiestrogenică este o modalitate de tratament sistemic în cancerul mamar. În alegerea tratamentului este importantă cunoașterea statusului receptorilor hormoni și gradul de responsivitate la hormoni a tumorii (12,18). Doar expresia receptorilor estrogenici nu asigură o predicție totală asupra răspunsului la terapia endocrină: 60-70% din neoplaziile mamare estrogen pozitive și circa 10 % din cele **E** negative sunt ameliorate de terapia hormonală. Pozitivitatea pentru **ER** indică doar prezența imunologic demonstrată a proteinei, dar nu sugerează asupra realei ei funcții. Se cunoaște că legătura estradiolului cu receptorul specific determină o serie complexă de acțiuni a căror final este transcrierea **PR** și a altor molecule proteice. Prevederea răspunsului la terapia endocrină este potențată prin combinarea determinării **ER** cu cea a **PR** și utilizarea ultimului ca indice de funcționalitate a sistemului de receptori. Acuratețea predictivă a răspunsului terapeutic crește astfel cu aproximativ 15-20%.

Există un grup de paciente care nu răspund la terapia antiestrogenică. Pentru a crește capacitatea de recunoaștere a bolnavelor realmente responsive la tratamentul hormonal, s-au făcut studii ulterioare de im-

bunătațire a examinării funcționalității sistemului de control estrogenic asupra creșterii neoplaziei. Au fost cercetate noi molecule corelate cu sistemul complexului ER. Cele mai studiate în acest scop au fost: proteina pS2 și catepsina D.

Proteina estrogeno-corelată **pS2** a fost identificată în 1982 în liniile celulare din metastazele carcinomului mamar MCF7. Studii numeroase au confirmat legătura dintre pS2 și expresia RE în cancerul mamar. pS2 este formată din 60 de aminoacizi, este bogată în cisteină și este sub controlul RE.

Rolul fiziologic al pS2 nu este încă complet cunoscut. Analizele statistice arată că expresia pS2 este invers proporțională cu gradul de diferențiere al tumorii. pS2 este pozitivă în circa 60-65% din carcinoamele mamare. pS2 reprezintă factor predictiv al răspunsului la hormonoterapie. În majoritatea cazurilor, celulele pozitive pentru pS2 sunt pozitive și pentru estrogeni (5).

Atât la nivelul tumorii primare cât și la nivelul metastazelor ganglionare există variații ale concentrației receptorilor, reflectând instabilitatea genetică a celulelor neoplazice.

Catepsina D se găsește în mod normal, sub forma unui precursor inactiv care este metabolizat la nivelul lizozomilor. Sinteza acestei enzime în celulele mamare este modulată de estrogeni și de factori de creștere (3). În carcinoamele estrogenodependente activitatea sa este controlată de steroizi. Rolul fiziologic al catepsinei D este de a regla turnover-ul de celule ductale. În celulele tumorale există o creștere a sintezei și a acumulării enzimei la nivelul precursorilor lizozomali. Catepsina D este prezentă în cantități mari în celulele neoplazice și datorită acțiunii sale proteolitice, ea poate avea valoare prognostică în privința invaziei tumorale.

Ținând cont de aceste aspecte evaluarea sensibilității hormonale a tumorilor maligne mamare trebuie să ia în considerare urmă-

toarele posibilități (2):

- RE+, PR+, catepsina D+, pS2+: tumoră hormono-dependentă, se indică tratament antiestrogenic

- RE-, PR-, catepsină D-, pS2-: tumoră hormono-independentă, tratament antiestrogenic inutil

- RE+, PR+, catepsina D-, pS2- și RE+, PR-, catepsină D-, pS2- : influență posibilă, dar de probabilitate mică a terapiei antiestrogenice asupra creșterii tumorale.

CONCLUZII

Modul de abordare al cancerului mamar a evoluat atât de rapid, încât s-a ajuns de la o singură modalitate de tratament-mastectomia totală, la un protocol complex, bazat pe atitudini secvențiale, în care chirurgia, radioterapia și hormonoterapia se întrepătrund perfect în rol și importanță.

Boala însăși, ascunde tumori cu un comportament biologic foarte diferit, ceea ce face absolut necesar standardizarea cât mai mult posibil a evaluării factorilor de prognostic ce dictează răspunsul la terapie, recidivele și supraviețuirea. Rolul hormonilor steroidieni și a receptorilor lor se regăsește în evaluarea prognostică a tumorilor mamare.

Cancerul mamar hormonodependent reprezintă un subtip favorabil din punct de vedere prognostic. Hormonoterapia produce remisiuni obiective în aproximativ o treime din cazurile neselectate sau la jumătate din pacientele cu tumori ER pozitive. O percepție mai bună a mecanismelor implicate în controlul hormonoterapiei va putea contribui la prevenirea transformării celulelor hormonosensibile în celule care nu mai răspund la terapia hormonală.

BIBLIOGRAFIE

1. Ardeleanu C, Zaharia B: Imunohistochimie, Ed. Sitech, 1999
2. Baak JPA, Wisse - Brekelmans ECM, Kurver PHJ : Regional differences in breast cancer survival are correlated with differences in differentiation and rate of proliferation, Hum Pathol, 23: 989-92, 1992
3. Bergman S, Hoda SA: E caderin negative primary small cell carcinoma of the breast. Report of case and review of the literature, Am J Clin Pathol, 121:117-121, 2004
4. Brower ST, Cunningham JD, Tartter PI: Staging and assessing prognosis in breast cancer (Roses DF), Churchill Livingstone, W.B. Saunders Company: 273-286, 1997
5. Clarc JM, McGuire WL: Steroid receptors and other prognostic factors in primary breast cancer, Semin Oncol, 15: 20-25, 1998
6. Eschelinen M, Lipponen P: DNA flow cytometri, nuclear morphometry, mitotic indices and steroid receptors as independent prognostic factors in female breast cancer, Int J Cancer, 51:555-61, 1992
7. Fabjani G, Tong D: Human progesterone receptor gene polymorphism PROGINS and risk for breast cancer in Austrian women, Br Canc Res Treatm 72(2):131-137, 2002
8. Gasparini G, Pozza F, Harris A L: Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node negative breast cancer patients, J Nath Cancer Inst 85, 15: 1206-1219, 1993
9. Gebauer G, Fehm T, Lang N: Tumor size , axillary lymph node status and steroid receptor expression in breast cancer: prognostic relevance 5 years after surgery, Br Canc Res Treatm 75 (2): 167-173, 2002
10. Hery M, Delozier T, Ramaioli A: Natural history of node-negative breast cancer: are conventional prognostic factors predictors of time to relapse?, The breast 11:442-448, 2002
11. Hess KR, Pusztai L, Buzdar AU: Estrogen receptor and distinct patterns of breast cancer relapse, Br Canc Rev Treatm 78 (1): 105-118, 2003
12. Kenny FS, Willsher PC: Change in expresion of ER, bcl-2 and MIB 1 on primary tamoxifen and relation to response in ER positive breast cancer, Breast Cancer Res Treat, 65: 135-44, 2001
13. Lasser ML, Rossen PP: Estrogen and progesteron receptors in breast carcinoma: Corelation with epidemiology and pathology, Cancer, 48: 229-309, 1981
14. Langlands AO, Gebski V, Hirsch D: Delay in the clinical diagnosis of breast cancer: estimating its effect on prognosis with particular reference to medical litigation, The Breast 11 (5): 386-393, 2002
15. Mote P A, Bartow S, Tran N: Loss of co-ordinate expression of progesterone receptors A and B in an early event in breast carcinogenesis, Br. Canc. Res. Treatm. 72(2): 163-172, 2002
16. Pichon MF, Pallud C, Hacene K: Prognostic value of progesterone receptor after long-term follow-up in primary breast cancer, Eur J Cancer, 28:1676-1680, 1992
17. Pricop M: Disecția axilară în Tratamentul cancerului mamar în oncologie ginecologică clinică, Ed. Polirom, Iași, 10: 352-367, 2000
18. Pritchard KI: Is tamoxifen effective in prevention of breast cancer? Lancet, 352: 80-81, 1998
19. Reiner A, Reiner G: Histopathologic characterisation of human breast cancer in correlation with estrogen receptor status: A comparison of immunocytochemical and biochemical analysis, Cancer, 64:1149-1154, 1988
20. Saji S, Omoto J, Shimizu C: Expression of estrogen receptor (ER) β cx protein in ER α -positive breast cancer: specific corelation with progesteron receptor, Women's Onc. Rev., 2: 413-414, 2002

Adresă pentru corespondență:

Dr. Anca Neagu

E-mail: ancaneagu76@yahoo.com

MODIFICĂRI ALE ÎNĂLȚIMII, GREUTĂȚII ȘI INDICELUI DE MASĂ CORPORALĂ LA COPII CU CRANIOFARINGIOM DUPĂ TREI ANI DE TERAPIE CU HORMON DE CREȘTERE: ANALIZE KIGS (PFIZER INTERNATIONAL GROWTH DATABASE): Obezitatea hipotalamică este asociată patologiei intracraniale tumorale și/sau tratamentul acesteia a fost cel chirurgical cât și iradierea. Grade excesive ale greutateii se acumulează la 25-75% din copiii care au fost supuși unei intervenții chirurgicale extensive pentru craniofaringiom. Unii dintre copii au o creștere normală sau liniară accelerată în ciuda reducerii nivelului seric de GH. La acești copii GH-terapia nu este recomandată. Etiologia acestui fenomen este necunoscută. Alterarea creșterii la copii cu craniofaringiom este cunoscută. Autorii studiului și-au propus urmărirea timp de 3 ani, într-o analiză longitudinală, folosind baza de date KIGS, studiarea paternului creșterii și evoluția greutateii. Ei au comparat efectul GH-terapiei pe înălțime, greutate și indicele de masă corporală (BMI) la 199 copii prepuberi diagnosticați cu craniofaringiom și tratați chirurgical și/sau radioterapie, cu alte 2 grupe: unii cu deficit organic de GH (OGHD) postchirurgical și/sau postiradiere (92 copii) și alții cu deficit organic de GH dar nu de craniofaringiom și nici operație și/sau iradiere (85 copii). La start:

1. media vârstei cronologice și osoase era mai scăzută la grupul cu OGHD fără chirurgie sau iradiere și mai crescută la grupul OGHD cu craniofaringiom și chirurgie și/sau iradiere.
2. Media înălțimii SDscor a fost mai mică la grupul OGHD - chirurgie și/sau iradiere comparativ cu celelalte două grupuri.
3. Media greutateii a fost mai mare la grupul cu craniofaringiom față de celelalte grupuri.
4. Media dozei inițiale de GH prescrise a fost mai mare la OGHD chirurgie și/sau iradiere decât celelalte 2 grupuri.

După 3 ani de terapie:

1. Media vârstei osoase rămâne întârziată la OGHD chirurgie și/sau iradiere și cea mai avansată la OGHD cu chirurgie și/sau iradiere.
2. Media înălțimii SD scor a fost mai mare la cei cu craniofaringiom și comparabil mai mică cu celelalte grupe.
3. Media greutateii și BMI SDS au rămas mai mari în craniofaringiom și cea mai mică a OGHD fără chirurgie și/sau iradiere.
4. Media dozei GH a rămas crescută la cei cu OGHD fără chirurgie/iradiere și cea mai scăzută la cei cu craniofaringiom.

Mediile au fost statistic semnificativ crescute la fiecare grup între momentul startului și după 3 ani de terapie, în ceea ce privește înălțimea și greutatea dar nu și BMI SDS. După 3 ani copiii cu craniofaringiom au continuat să aibă disproporționalitate între greutate și înălțime, BMI (cu cea mai mare valoare a acestora și cel mai scăzut stimulat al concentrației de GH). În comparație cu celelalte două grupuri s-a obținut un efect nesatisfăcător al GH-terapiei pe greutate și BMI-SDS. După chirurgie și/sau iradiere acumulează o greutate disproporționată în comparație cu copii cu alte forme de OGHD. GH-terapia la copiii cu craniofaringiom induce o creștere liniară excelentă, dar nu ameliorează efectul în greutate, având un efect ușor benefic pe BMI. (*The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83 (11) 5435-5440, 2004)

Corina Găleşanu

FACTORII METABOLICI IMPLICAȚI ÎN PATOGENEZA NEFROPATIEI DIABETICE

Bogdan Mihai, Mariana Graur, Cristina Lăcătușu, Laura Mihalache

Centrul Clinic de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași

Abstract

Diabetes mellitus and its complications represent a major medical problem. The kidney's involvement is one of particular interest because its association with increased morbidity and mortality. The etiopathogenesis of diabetic nephropathy is complex, involving metabolic, hemodynamic and genetic factors. The metabolic factors are the hyperglycaemia (direct intracellular effect, protein glycation, the polyol pathway, the protein kinase C system activation, the hexosamines pathway), the oxidative stress, the renin-angiotensin system, cytokines (transforming growth factor β , growth hormone - insulin-like growth factors system, vascular endothelial growth factor, platelet-derived growth factor, connective tissue growth factor, nephrine) and the intracellular messengers (nuclear factor Kappa β , mitogen-activated protein-kinase). As the base mechanisms are not yet understood, more research is needed in this field.

Rezumat

Diabetul zaharat și complicațiile sale reprezintă o problemă medicală majoră. Implicarea rinichiului are o importanță deosebită deoarece se asociază cu o morbiditate și o mortalitate crescute. Etiopatogenia nefropatiei diabetice este multifactorială, fiind implicați factori metabolici, hemodinamici și genetici. Factorii metabolici sunt reprezentați de hiperglicemie (efect intracelular direct, glicarea proteinelor, calea polioli, activarea sistemului protein-kinazei C și calea hexozaminelor), stressul oxidativ, sistemul renină-angiotensină, citokine (factorul de creștere și transformare β , sistemul hormon de creștere-factori de creștere insulin-like, factorul de creștere vasculo-endotelial, factorul de creștere derivat din plachete, factorul de creștere a țesutului conjunctiv, nefrina) și mesagerii intracelulari (factorul nuclear Kappa B, protein-kinaza mitogen-activată). Întrucât mecanismele nu sunt complet elucidate se impun cercetări suplimentare în acest domeniu.

Diabetul zaharat și complicațiile sale, afectând în mod direct vascularizația întregului organism, reprezintă una dintre problemele medicale majore ale lumii moderne. Incidența anuală este în creștere, atât pentru diabetul zaharat tip 1, cât și pentru tipul 2, în special la populațiile la care până nu de mult se raporta o incidență scăzută a diabetului (1). În diabetul zaharat tip 2, creșterea dramatică a incidenței a fost definită ca „epidemică” și este determinată de stilul de viață sedentar și de alimentația în exces, anumite grupuri etnice prezentând și o susceptibilitate genetică (2). Implicarea rinichiului are o importanță deosebită, deoarece se asociază cu o morbiditate și o mortalitate crescute și determină o creștere substanțială a costurilor tratamentului în ambele tipuri de diabet.

Concepția modernă asupra etiologiei și patogenezei nefropatiei diabetice (ND) este concentrată asupra interacțiunii complexe în timp

și spațiu între factori multipli, metabolici și hemodinamici, pe fondul unei anumite predispoziții genetice. În lucrarea de față ne propunem să ne ocupăm de evaluarea implicării factorilor metabolici în apariția și evoluția nefropatiei diabetice.

1. Rolul hiperglicemiei în patogeniza ND:

Mai multe studii efectuate pe animale au demonstrat convingător rolul cauzal al hiperglicemiei în dezvoltarea ND. La animale la care s-a indus diabetul, indiferent de metodă, au apărut invariabil proteinuria și glomeruloscleroza diabetică (3,4,5). Controlul glicemic strict instituit în momentul inducerii diabetului a prevenit complet aceste modificări de ND (6).

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) și UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) au demonstrat că

optimizarea controlului glicemic a prevenit apariția microalbuminuriei (>30 mg/24 ore) și a încetinit evoluția de la microalbuminurie la macroalbuminurie (>300 mg/24 ore).

Efectele intracelulare directe ale hiperglicemiei:

Expunerea prelungită a celulelor mezangiale la concentrații crescute de glucoză determină creșterea expresiei transportorului specific de membrană al glucozei (GLUT 1), realizând astfel o creștere de 43 de ori a ratei de utilizare intracelulară a glucozei de către celulele mezangiale (7). Ca urmare, la nivelul matricei extracelulare crește sinteza de collagen IV (8) și scade sinteza de proteoglican heparan-sulfat (9). Studii recente au arătat că această creștere a expresiei GLUT 1 la nivelul parenchimului renal duce și la creșterea sintezei de fibronectină la nivelul membranei bazale glomerulare (10).

S-a demonstrat că nivelurile crescute ale glucozei au efect toxic direct pe rinichi, determinând supresia replicării celulare, scăderea activității ciclice celulare și inducerea de rupturi cromozomale (11,12). Hiperglicemia determină, de asemenea, mărirea rinichilor și îngroșarea membranei bazale prin stimularea activității enzimelor din calea pentozfosfaților și prin creșterea nivelurilor de uridintrifosfat, toate acestea fiind esențiale pentru sinteza ARN și a glicoproteinelor (13,14).

Glicarea proteinelor:

În condiții de hiperglicemie cronică, metabolismul proteic este profund alterat; aceste alterări se produc pe două căi diferite: enzimatică și neenzimatică.

Glicarea neenzimatică a proteinelor este un proces care cuprinde un lanț de reacții spontane non-enzimatice între glucoză și grupele amino-terminale ale proteinelor, care conduc în final la apariția unei familii de molecule numite produși finali de glicozilare avansată ("advanced glycation end-products"- AGE) (15).

Procesul de glicare se realizează în două etape, inițial rezultând prin legături covalente baze Schiff – produșii Amadori, ușor reversibili; aceștia suferă ulterior rearanjări, apărând un grup de compuși asemănători din punct de vedere chimic, în care glucoza este legată ireversibil de proteine: AGE (16,17). Acești compuși sunt stabili, se acumulează ca atare și au locusuri specifice de acțiune. Ei rezultă prin degradarea oxidativă lentă a produșilor "timpurii" de glicozilare – "early glycation end-products"- AGE. Ca urmare, AGE pot fi considerați și ca markeri ai intensității stressului oxidativ; din acest motiv, unii autori reunesc în prezent cele două procese sub denumirea comună de glicoxidare (18).

AGE continuă să reacționeze încrucișat cu grupările amino din vecinătate și formează o matrice strâns împletită de legături încrucișate intra- și intermoleculare. Acumularea tisulară a AGE a fost legată de apariția ND (19,20).

În ultimii ani au fost identificate mai multe clase de molecule care fac parte din AGE, dintre care cele mai importante par să fie: carboxi-metil-lisina, pentosidina și compușii imidazolonici (21).

AGE își exercită acțiunea pe receptori celulari specifici, dar și pe căi receptor-independente.

Există mai multe tipuri de receptori pentru AGE: R1, R2, R3. Variabilitatea expresiei receptorilor AGE între indivizi ar putea explica diferențele genetice în ceea ce privește susceptibilitatea pentru ND. Astfel, creșterea expresiei genei pentru R3 se asociază mai frecvent cu ND. Receptorul R1 este implicat în clearance-ul glomerular al AGE; scăderea expresiei genei pentru R1 determină scăderea clearance-ului AGE și favorizează apariția și progresia ND (22).

Interacțiunea dintre AGE și receptorii specifici la nivelul membranei celulelor mezangiale activează factorul nuclear NF-KB, determinând activarea sistemului protein-kinazei C, cu următoarele efecte: creșterea sintezei și

depunerii de matrice extracelulară, stimularea proliferării celulare, creșterea permeabilității vasculare și creșterea sintezei de citokine, în special TGF β .

Un alt mecanism de acțiune al AGE este formarea de legături intermoleculare cu anumite proteine de structură (colagen) sau circulante, legături ce afectează funcția acestora (23).

În prezent sunt discutate mai multe strategii anti-AGE:

a. Prevenirea formării AGE.

Aminoguanidina, aflată în prezent în studii de fază II/III, reduce acumularea renală de AGE și ameliorează unii markeri ai afectării renale diabetice (albuminuria și expansiunea mezangială)(24). Sunt în studiu și alți inhibitori ai glicozilării, mai puternici și mai specifici (25). Astfel, OPB-9195, un derivat de tiazolidină, previne progresia glomerulosclerozei diabetice la șobolani (26).

b. Prevenirea interacțiunii AGE cu receptorii lor sau cu alte proteine. Utilizarea anticorpilor neutralizanți împotriva albuminelor glicate s-a arătat că previne îngroșarea membranei bazale la șoarecii diabetici (27).

c. Desfacerea legăturilor încrucișate pe care AGE le realizează în sistemele biologice. Phenacylthiazolium bromide (PTB) rupe legăturile covalente carbon-carbon și desface AGE pre-acumulați, îndepărtându-i apoi prin rinichi (28,29).

Un alt compus chimic, ALT-711, administrat la șobolani diabetici, a avut un efect favorabil asupra distensibilității și îngroșării vasculare mediată de AGE (30).

d. Blocarea receptorilor pentru AGE ar putea fi o cale de a preveni sau întârzia apariția complicațiilor diabetului, aflată însă doar în stadiul teoretic.

Calea polioli:

În țesuturi precum rinichiul, care nu necesită insulină pentru a prelua glucoza, hiperglicemia crește glucoza intracelulară și crește fluxul de glucoză prin calea polioli (31,32),

ducând la o concentrație intracelulară crescută de sorbitol și alți polioli. Această cale metabolică este catalizată de aldoh-reductază; activitatea aldoh-reductazei este crescută la diabeticii cu un control metabolic precar. O parte din sorbitolul intracelular se transformă în fructoză, sub acțiunea unei dehidrogenaze. Sorbitolul și fructoza acumulate duc la creșterea osmolarității intracelulare, cu influx de apă și, în cele din urmă, la afectarea osmotică a celulei. Sorbitolul intracelular inhibă necompetitiv captarea celulară a inozitolului, scăzând cantitatea de mioinozitol și astfel perturbând funcțiile celulare prin reducerea potențialului redox intracelular(33).

Acumularea de sorbitol în celulele mezangiale activează sistemul protein-kinazei C și crește sinteza de TGF β (34).

Deși este cert că această cale metabolică este implicată în patogenia ND, studiile experimentale și clinice care au căutat să analizeze efectele inhibării selective a aldoh-reductazei asupra progresiei ND nu au dat rezultatele așteptate, obținându-se cel mult o scădere a hiperfiltrării glomerulare (35, 36,37). Au fost testați diverși inhibitori ai aldoh-reductazei: Sorbinil, Tolrestat, Ponalrestat, Epalrestat etc.; în prezent sunt în studiu agenți mai noi, cu o mai bună farmacocinetică și o mai bună penetrare tisulară.

Deși glicozilarea neenzimatică și calea polioli sunt căi diferite de metabolizare a glucozei, ele sunt interdependente: în calea polioli, sorbitolul este transformat în fructoză, un glucid reactiv, care duce la formarea de AGE. Inhibarea aldoh-reductazei cu epalrestat reduce formarea de sorbitol, dar este asociată și cu scăderea formării de AGE.

Activarea sistemului protein-kinazei C (PKC):

Sistemul PKC, constituit dintr-o familie de serin- și treonin-kinaze, este cel mai important mesager de transducție intracelulară a semnalelor hormonale, ale citokinelor și ale mediatorilor lipidici.

Există trei subfamilii ale sistemului PKC: convenționale (α , β_1 , β_2 , γ), “novel” (ϵ , δ , θ , μ , η) și atipice (λ). La nivelul glomerulilor renali există două dintre izoformele PKC: α și β (38). Activitatea PKC a fost găsită crescută în glomerulii diabetici (39).

PKC este activată, în principal, de hiperglicemie, prin creșterea sintezei de novo a diacilglicerolului (40), pornind de la intermediari glicolitici care sunt acilați treptat în acizi fosfatidici și, în final, în diacilglicerol (41). Alte căi prin care hiperglicemia poate duce la activarea PKC sunt: formarea de AGE (42) și, respectiv, stressul oxidativ (43,44). Recent s-a demonstrat că activarea PKC se poate face și pe o cale glucozo-independentă, prin intermediul angiotensinei II (45).

Odată activate, protein-kinazele C catalizează transferul grupului fosfat-terminal de la adenzin-trifosfat la o proteină. Fosforilarea proteinelor poate modula activitatea lor funcțională și este un mecanism obișnuit prin care se reglează evenimentele celulare (46).

La nivel renal, activarea PKC, în special a izoformei β_1 , induce o cascadă de reacții intracelulare, dintre care cele mai importante sunt:

- creșterea sintezei de componente ale matricei extracelulare, în special collagen IV;
- stimularea creșterii și diferențierii celulare (hiperplazia mezangiului);
- inhibarea ATP-azei Na-K dependentă;
- stimularea sintezei de TGF β și VEGF (38,47,48).

În prezent se studiază un inhibitor al izoformei β a PKC: LY333531 care, la șobolanii diabetici, s-a constatat că scade hiperfiltrarea și albuminuria (49).

Calea hexozaminelor – este o cale metabolică prin care glucoza este transformată în fructozo-6-fosfat și apoi în glucozamina-6-fosfat sub acțiunea fructozo-6-fosfat amido-transferazei; ulterior, după o serie de reacții chimice, rezultă mai multe glucozamine care, în mod fiziologic, sunt produse în cantitate

mică și servesc drept precursori pentru sinteza de glicoproteine, glicolipide și proteoglicani. La diabetici, datorită excesului de glucoză, crește expresia fructozo-6-fosfat amido-transferazei la nivelul parenchimului renal (50), ducând la creșterea sintezei de matrice extracelulară și având efect proinflamator: sinteză de TGF β , PAI-1 etc. (51).

2. Rolul stressului oxidativ:

Este cert că stressul oxidativ este implicat în patogenia ND, dar nu se știe încă dacă el este un mecanism patogenetic separat sau doar o verigă de legătură între hiperglicemie și consecințele sale patologice. Radicalii oxizi (oxigenul atomic, apa oxigenată, radicalul hidroxil) sunt generați precoce în cursul procesului de glicozilare neenzimatică a proteinelor; de asemenea, interacțiunea dintre AGE și receptorii lor specifici determină creșterea radicalilor oxizi (52).

Recent s-a demonstrat că există o legătură bidirecțională între radicalii oxizi și sistemul PKC: PKC este activată de stressul oxidativ și, pe de altă parte, ea determină producerea de radicali oxizi (53).

Radicalii oxizi mediază și producerea de hormoni vasoactivi, precum endotelina, fiind astfel o verigă de legătură între mecanismele hemodinamice și cele metabolice implicate în patogeneza ND (54).

Radicalii oxizi accelerează procesul de glicoxidare a proteinelor și a lipidelor, ducând la formarea de produși complecși de glicoxidare care activează macrofagele și determină eliberarea de citokine: IL-1, IL-6, TNF- α etc. (55).

Stressul oxidativ crește progresiv odată cu apariția insuficienței renale cronice, prin dezechilibrarea balanței dintre rata de generare a oxidanților și capacitatea de neutralizare a acestora (56).

Stressul carbonilic – este o componentă importantă a stressului oxidativ, cu intervenție precoce în procesele de glicoxidare. El este

realizat de către produșii carbonilici, molecule care au în comun prezența grupului chimic “carbonil” și care au capacitatea de a reacționa cu terminațiile amino ale proteinelor, formând produși complecși de glicoxidare. Produșii carbonilici apar prin:

- autooxidarea non-enzimatică a glucidelor, ascorbatului și a unor acizi grași polinesaturați;
- metabolizarea non-oxidativă a glucidelor;
- peroxidarea lipidelor.

Stress-ul carbonilic crește semnificativ la pacienții cu ND, fiind, posibil, implicat în patogeneza acestei afecțiuni (57).

3. Rolurile metabolice ale SRA:

SRA are ca principal efector angiotensina II (AT II), ale cărei mecanisme de acțiune sunt, în principal, hemodinamice: reglarea tonusului arteriolar, vasoconstricția și creșterea TA. În ultimii ani, tot mai multe studii arată că AT II are și unele efecte nehemodinamice care ar putea contribui la dezvoltarea ND. AT II stimulează proliferarea celulelor musculare netede și a celulelor mezangiale, care ar putea determina afectare vasculară și inflamație glomerulară. În plus, AT II favorizează producerea de factori de creștere precum factorul de creștere și transformare β (“transforming growth factor β ”- TGF β) și factorul fibroblastic de creștere (“fibroblast growth factor”- FGF), astfel contribuind la creșterea producției de matrice extracelulară (58). Mai nou, s-a arătat că AT II stimulează proliferarea limfocitelor T, influențând imunitatea celulară și determinând astfel inflamația glomerulilor și a interstițiului renal (59).

În ND s-a demonstrat că inhibitorii ECA scad rata de progresie a leziunilor renale și independent de rolul lor antihipertensiv (60), efect numit de “renoprotecție” și care se explică în mare parte prin blocarea acțiunilor locale metabolice ale AT II.

Proprietățile renoprotective “intrinseci” (independente de nivelul TA sistemic) ale IECA se datorează atât blocării efectelor locale ale AT II descrise mai sus, cât și acumulării de bradikinină, cu rolurile sale vasodilatator și citoprotector cunoscute (61).

La nivel renal, AT II interacționează cu două tipuri de receptori: ATR-1 și ATR-2. ATR-1 mediază majoritatea efectelor hemodinamice și metabolice (proinflamatorii și pro-sclerotice) cunoscute ale AT II, în timp ce ATR-2 mediază efecte opuse (vasodilatator și antiinflamator)(62).

S-a demonstrat că în ND există o predominanță accentuată a receptorilor ATR-1 (63). Blocantele selective ale receptorilor ATR-1 (sartanii) și-au demonstrat efectele renoprotective atât experimental (64) cât și în ND clinică.

4. Rolul citokinelor:

La pacienții cu ND s-au constatat niveluri crescute ale citokinelor. Acestea sunt peptide sintetizate de diferite celule (mezangiale, endoteliale, plachete etc.) care influențează creșterea și diferențierea celulară.

- **Factorul de creștere și transformare beta** (“transforming growth factor β ”- TGF β).

TGF β este o familie de citokine reglatoare, cu trei izoforme, dintre care cea mai importantă este TGF β_1 . Glomerulul renal este atât principalul sediu al sintezei TGF β cât și principala țintă a acțiunii acestei citokine (65).

În ND sinteza TGF β este crescută prin mai multe mecanisme:

- hiperglicemia stimulează sinteza TGF β atât prin intermediul activării sistemului PKC cât și prin intermediul produșilor finali de glicozilare avansată (AGE) care, la rândul lor, cresc sinteza de TGF β (66);

- stressul mezangial, atât cel mecanic (determinat de hipertensiunea intraglomerulară) cât și cel oxidativ (generat de radicalii oxizi liberi);

- mediul diabetic determină eliberarea unor factori de creștere diverși (PDGF, AT II etc.) care, prin intermediul activării sistemului PKC, duc la creșterea sintezei de TGF β .

TGF β interacționează la nivelul membranelor celulare cu două tipuri de receptori specifici; semnalul intracelular este apoi modulat prin intermediul unor mesageri intracelulari: NF-KB și MAPK (67).

Efectele renale ale TGF β sunt:

- hipertrofie glomerulară;
- acumulare de matrice extracelulară;
- glomeruloscleroză.

Acumularea de matrice extracelulară se face atât prin creșterea sintezei principalelor componente (colagen tip IV, proteoglican heparan-sulfat, laminina, fibronectina etc.), cât și prin scăderea degradării matricei, ca urmare a inhibării sintezei collagenazelor și a metaloproteinazelor, și a stimulării sintezei inhibitorilor fiziologici ai acestor enzime.

TGF β reprezintă principalul efector în producerea leziunilor renale caracteristice ND. În prezent nu este disponibil pentru uzul clinic nici un inhibitor specific al sintezei sau al acțiunii TGF β ; de aceea, strategia majoră pentru a preveni afectarea renală dată de TGF β este inhibarea stimulilor care favorizează secreția acestei citokine.

- Sistemul hormon de creștere – factori de creștere insulin-like:

Acest sistem este constituit din hormonul de creștere ("growth hormone"- GH) de origine hipofizară și dintr-o familie de șase peptide ("insulin-like growth factors"- IGFs) (68,69), care, la nivel renal, favorizează hipertrofia și hiperfiltrarea glomerulară.

Se pare că IGF1 este mediatorul efectelor vasculare renale ale GH (70).

La pacienții diabetici, GH este crescut în plasmă, probabil ca urmare a rezistenței la GH descrisă la nivelul receptorilor hepatici (71). Se pare că la pacienții diabetici, în parenchimul renal există și o sinteză locală a IGF1,

explicându-se nivelurile renale mult crescute ale IGF1 comparativ cu cele plasmatice (72).

Modificările renale precoce ale diabetului zaharat (hiperfiltrarea) sunt produse prin IGF1 circulant (a cărui creștere se face prin secvența hiperglicemie – hipersecreție de GH), pe când hipertrofia renală (tardivă) are ca substrat producția locală a polipeptidelor IGF, care este în mare măsură autonomă față de nivelurile plasmatice ale GH (73).

- **Factorul de creștere vasculo-endotelial** (VEGF) prezintă cinci izoforme (74) și este produs de către celulele endoteliale glomerulare în condiții de hipoxie și/sau sub acțiunea AT II (75). VEGF este mult crescut în parenchimul renal la pacienții cu ND, dar rolul său în patogeneza ND nu este încă cunoscut.

- **Factorul de creștere derivat din plachete** (PDGF) este o citokină cu acțiune proliferativă și prosclerotică; nivelul său este crescut la pacienții cu ND (76). Blocarea experimentală a efectelor sale cu un antagonist specific (77) a redus semnificativ proliferarea mezangială și hipertrofia renală.

- **Factorul de creștere al țesutului conjunctiv** (CTGF) este crescut la pacienții cu ND (78). Hiperglicemia, stressul mecanic și TGF β cresc sinteza de CTGF. Efectele sale sunt prosclerotice și proliferative.

- **Nefrina** – este o proteină localizată transmembranar la nivelul fantelor de filtrare ale membranei bazale glomerulare. Nu se cunoaște rolul ei în patogeneza ND, dar s-a constatat un deficit de nefrină în majoritatea stărilor proteinurice. În ND, administrarea de IECA determină o scădere a deficitului de nefrină, urmată de reducerea proteinuriei (79). Rămâne de elucidat dacă deficitul de nefrină este cauză sau efect al proteinuriei în ND (80).

5. Rolul mesagerilor intracelulari:

- **Factorul nuclear Kappa B (NF-KB)** este un factor de transcripție proteic a cărui activare este determinată de hiperglicemie, AGE, angiotensina II și de radicalii oxizi (81).

Activarea NF-KB determină creșterea citokinelor proinflamatorii, a moleculelor de adeziune și a sintetazei oxidului nitric, fiind astfel implicată în patogeneza ND.

- **Protein-kinaza mitogen-activată (MAPK)** este activată la nivelul celulelor glomerulare de către hiperglicemie, AGE, angiotensina II și sorbitol (82). Odată activată, această pro-

tein-kinază mediază efectele proliferative și prosclerotice ale TGF β (83).

Deși în ultimii ani s-au înregistrat progrese remarcabile în ceea ce privește cunoștințele despre implicarea factorilor metabolici în apariția și evoluția nefropatiei diabetice, rămân încă multe necunoscute care impun aprofundarea cercetărilor în acest domeniu.

BIBLIOGRAFIE

1. Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M et al. Worldwide increase in incidence of type I diabetes – the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999; 12: 1395-1403.
2. Zimmet P, Albert KGMM, Shaw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-787.
3. Torffvit O, Agardh E, Agardh CD. Albuminuria and associated medical risk factors: A cross-sectional study in 451 type II diabetic patients. Part 2. *J Diabetes Compl* 1991; 5: 29-34.
4. Tuttle KR, DeFronzo RA, Stein JH. Treatment of diabetic nephropathy: A rational approach based on its pathophysiology. *Semin Nephrol* 1991; 11: 220-235.
5. Kirose K, Osterby R, Nozawa M, Gundersen HG. Development of glomerular lesions in experimental long-term diabetes in the rat. *Kidney Int* 1982; 21: 689-695.
6. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-1309.
7. Danne T, Spiro MJ, Spiro RG. Effect of high glucose on type IV collagen production by cultured glomerular epithelial, endothelial and mesangial cells. *Diabetes* 1993; 42: 170-177.
8. Ayo SH, Radnik RA, Glass IW, et al. Increased intracellular matrix synthesis and mRNA in mesangial cells grown in high-glucose medium. *J Am Physiol* 1990; 260: F185-F191.
9. Olgemoller B, Schwaabe S, Gerbitz KD, et al. Elevated glucose decreases the content of a basement membrane associated proteoglycan in proliferating mesangial cells. *Diabetologia* 1992; 35: 183-186.
10. Heilig VW, Kreisberg JJ, Freitag S, et al. Antisense GLUT 1 protects mesangial cells from glucose induction of GLUT 1 and fibronectin expression. *Am J Physiol* 2001; 280: F657-F666.
11. Lorenzi M, Nordberg JA, Toledo S. High glucose prolongs cell-cycle traversal of cultured human endothelial cells. *Diabetes* 1987; 36: 1261-1267.
12. Lorenzi M, Montisano DF, Toledo S, Barrieux A. High glucose induces DNA damage in cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1986; 77: 322-325.
13. Schwieger J, Fine LG. Renal hypertrophy, growth factors, and nephropathy in diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1990; 10: 242-253.
14. Cortes P, Levin NW, Dumler F, et al. Uridine triphosphate and RNA synthesis during diabetes-induced renal growth. *Am J Physiol* 1980; 238: E349-E357.
15. Fu MX, Wells-Knecht KJ, Blackledge JA, et al. Glycation, glycoxidation and cross-linking of collagen by glucose. Kinetics mechanisms and inhibition of late stage of the Maillard reaction. *Diabetes* 1994; 43: 676-683.
16. Bucala R, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in diabetic complications: Biochemical basis and prospects for therapeutic intervention. *Diabetes Rev* 1995; 3: 258-268.
17. Bunn HF, Higgins PJ. Reaction of monosaccharides with proteins: possible evolutionary significance. *Science* 1981; 213: 222-224.

18. Brownlee M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43: 836-841.
19. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1957-1972.
20. Soulis T, Cooper ME, Vranes D, Bucala R, Jerums G. The effects of aminoguanidine in preventing experimental diabetic nephropathy are related to duration of treatment. *Kidney Int* 1996; 50: 627-634.
21. Tanji N, Markowitz GE, Fu CF, et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and non-diabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1656-1666.
22. Miyata T, Wada Y, Cai Z, et al. Implication of the increased oxidative stress in the formation of advanced glycation endproducts in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1170-1181.
23. Wada Y, Miyata T, Kurokawa K. Implications of carbonyl stress in long-term uremic complications. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14, Suppl. 1: 79-81.
24. Soulis-Liparota T, Cooper M, Papazoglou D, Clarke B, Jerums G. Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozotocin-induced diabetic rat. *Diabetes* 1991; 40: 1328-1334.
25. Kochakian M, Manjula BN, Egan JJ. Chronic dosing with aminoguanidine and novel advanced glycosylation end product formation inhibitors ameliorates cross-linking of tail tendon collagen in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1996; 45: 1694-1700.
26. Nakamura S, Makita Z, Ishikawa S, et al. Progression of nephropathy in spontaneous diabetic rats is prevented by OPB-9195, a novel inhibitor of advanced glycation. *Diabetes* 1997; 46: 895-899.
27. Clements RS Jr, Robison WG Jr, Cohen MP. Anti-glycated albumin therapy ameliorates early retinal microvascular pathology in db/db mice. *J Diabetes Comp* 1998; 12: 28-33.
28. Drickamer K. Breaking the curse of the AGEs. *Nature* 1996; 382: 211-212.
29. Vasan S, Zhang X, Kapurniotu A, Bernhagen J, Teichberg S, Basgen J, Wagle D, Shih D, Terlecky I, Bucala R, Cerami A, Egan J, Ulrich P. An agent cleaving glucose-derived protein crosslinks in vitro and in vivo. *Nature* 1996; 382: 275-278.
30. Wolfenbittel BHR, Boulanger CM, Crijns FRL, Huijberts MSP, Poitevin P, Swennen GNM, Vasan S, Egan JJ, Ulrich P, Cerami A, Levy BI. Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998; 95: 4630-4634.
31. Winegrad AL. Banting Lecture 1986: Does a common mechanism induce the diverse complications of diabetes? *Diabetes* 1987; 36: 396-406.
32. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Sorbitol, phosphoinositides, and sodium-potassium-ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987; 316: 599-606.
33. Ishii H, Tada H, Isogai S. An aldose-reductase inhibitor prevents glucose-induced increase in transforming growth factor beta and protein kinase C activity in cultured human mesangial cells. *Diabetologia* 1998; 41: 362-364.
34. Chang WP, Dimitriadis T, Allen T, et al. The effect of aldose-reductase inhibitors on glomerular prostaglandin production and urinary albumin excretion in experimental diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991; 34: 225-231.
35. Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE. Reduction in glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric IDDM patients by 6 mo of aldose reductase inhibition. *Diabetes* 1991; 40: 527-531.
36. Osicka TM, Yu YX, Panagiotopoulos S, et al. Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in streptozotocin-induced diabetic rats is associated with normalisation of glomerular protein kinase C. *Diabetes* 2000; 49: 87-93.

37. Passariello N, Sepe J, Marrazzo G, De Cicco A, Peluso A, Pisano MC, Sgambato S, Tesaro P, D'Onofrio F. Effect of aldose reductase inhibitor (tolrestat) on urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in IDDM subjects with nephropathy. *Diabetes Care* 1993; 16: 789-795.
38. Ayo SH, Radnik R, Garoni JA, et al. High glucose increases diacylglycerol mass and activates protein kinase C in mesangial cells. *Am J Physiol* 1991; 261: F571-F577.
39. Derubertis FR, Craven PA. Activation of protein kinase C in glomerular cells in diabetes. Mechanisms and potential links to the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Diabetes* 1994; 43: 1-8.
40. Koya D, Jirousek MR, Lin Y-W, et al. Characterization of PKC beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor beta, extracellular matrix components and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 1997; 100: 115-126.
41. Craven PA, Davidson CM, DeRubertis FR. Increase in diacylglycerol mass in isolated glomeruli by glucose from *de novo* synthesis of glycerolipids. *Diabetes* 1990; 39: 667-674.
42. Chappey O, Dosquet C, Wautier MP, Wautier JL. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 97-108.
43. Yamauchi T, Igarashi M, Brownlee M, et al. Activation of diacylglycerol and protein kinase C in aortic smooth muscle cells by oxidants and advanced glycation products. *Diabetes* 1998; 47: A372.
44. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40: 405-412.
45. Nakamura T, Miller D, Ruoslahti E, et al. Production of extracellular matrix by glomerular epithelial cells is regulated by transforming growth factor-beta. *Kidney Int* 1992; 41: 1213-1221.
46. Nishizuka Y. Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellular responses. *FASEB J* 1995; 9: 484-496.
47. Dekker LV, Palmer RH, Parker PJ. The protein kinase C and protein kinase C related gene families. *Curr Opin Struct Biol* 1995; 5: 396-402.
48. Olgemoller B, Schleicher E, Schwaabe S, et al. Upregulation of myo-inositol transport compensates for competitive inhibition by glucose. *Diabetes* 1993; 42: 1119-1125.
49. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996; 272: 728-731.
50. Schleicher EG, Weigert G. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 58: S13-S18.
51. James RL, Fantus IG, Goldberg H, et al. Overexpression of GFAT activates PAI-1 promoter in mesangial cells. *Am J Physiol* 2000; 279: F718-F727.
52. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM, et al. Enhanced cellular oxidant stress by the intervention of advanced glycosylation end products with their receptor binding proteins. *J Biol Chem* 1994; 269: 9889-9897.
53. Scivittaro V, Ganz MB, Weiss MF, et al. AGEs induce oxidative stress and activate protein kinase C-beta (II) in neonatal mesangial cells. *Am J Physiol* 2000; 279: F676-F683.
54. Chen HC, Guh YJ, Shin SJ, et al. Reactive oxygen species enhances endothelin-1 production in diabetic rat glomeruli in vitro and in vivo. *J Lab Clin Med* 2000; 135: 309-315.
55. Miyata T, Wada Y, Cai Z, et al. Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end stage renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1170-1181.
56. Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa P, Jungers T, et al. Advanced oxydation protein products as a novel molecular basis of oxydative stress in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14, Suppl.1: 76-78.

57. Miyata T, Kurokawa K, et al. Alterations in non-enzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of "carbonyl stress" in long-term uremic complications. *Kidney Int* 1998; 54: 1290-1295.
58. Wolf G. Molecular mechanisms of angiotensin II in the kidney: emerging role in the progression of renal disease: beyond haemodynamics. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1131-1142.
59. Nataraj C, Oliverio MI, Mannon RB, et al. Angiotensin II regulates cellular immune responses through a calcineurin-dependent pathway. *J Clin Invest* 1999; 104: 1693-1701.
60. Wolf G, Ziyadeh FN. The role of angiotensin II in diabetic nephropathy: emphasis on non-haemodynamic mechanisms. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 153-163.
61. Allen TJ, Cao Z, Youssef S, et al. The role of angiotensin II and bradikinin in experimental diabetic nephropathy: functional and structural studies. *Diabetes* 1997; 46: 1612-1618.
62. Cao ZM, Kelly DJ, Cox A, et al. Angiotensin Type II receptor is expressed in the adult rat kidney and promotes cellular proliferation and apoptosis. *Kidney Int* 2000; 58: 2437-2451.
63. Remuzzi A, Perico N, Amuchastegui CS, et al. Short- and long-term effect of angiotensin II receptor blockade in rats with experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 40-49.
64. Andersson S, Tarnow L, Rossing P, et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type I diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 601-606.
65. Ziyadeh FN, Chen Y, Davila A, et al. Self-limited stimulation of mesangial cells growth in high glucose: autogen activation of TGF β reduces proliferation but increase mesangial matrix. *Kidney Int* 1992; 42: 647-656.
66. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor-beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 331: 1286-1292.
67. Massague J. TGF-beta signal transduction. *Ann Rev Biochem* 2000; 67: 753-791.
68. Burns KD. Insulin-like growth factor 1 and its receptors in the diabetic kidney. *Am J Kidney Dis* 1997; 36: 449-467.
69. Arnquist HJ, Ballermann BJ, King GL. Receptors for and effects of insulin and IGF-1 in rat glomerular mesangial cells. *Am J Physiol* 1988; 254: C411-C416.
70. Bacci S, De Cosmo S, Garruba M, et al. Role of insulin-like growth factor (IGF)-1 in the modulation of renal hemodynamics in Type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2000; 43: 922-926.
71. Flyvbjerg A, Schuller AGP, van Neck JW, et al. Stimulation of hepatic insulin like growth factor binding protein-1 and -3 gene expression by octreotide in rats. *J Endocrinol* 1995; 147: 545-551.
72. D'Ercole AJ, Stiles AD, Underwood LE. Tissue concentration of somatomedin C: further evidence for multiple sites of synthesis and paracrine/autocrine mechanism of action. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 935-939.
73. Flyvbjerg A, Thorlacius-Ussing O, Naeraa R, et al. Kidney tissue Somatomedin C and initial renal growth in diabetic and uninephrectomised rats. *Diabetologia* 1989; 32: 261-265.
74. Tischer E, Hartmann R, Mitchell T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991; 266: 11947-11954.
75. Grone HJ, Simon M, Grone EF. Expression of vascular endothelial growth factor in renal vascular disease and renal allografts. *J Pathol* 1995; 177: 259-267.
76. Kelly DJ, Gilbert RE, Cox AJ, et al. Aminoguanidine ameliorates overexpression of prosclerotic growth factors and collagen deposition in experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2001; 10: 2098-2107.
77. Burchdunger E, Zimmermann J, Mett H, et al. Selective inhibition of the platelet-derived growth factor signal transduction pathway by a protein-tyrosine kinase inhibitor of the 2-phenylaminopyrimidine class. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 2558-2562.

78. Riser BL, Denichilo M, Cortes P, et al. Regulation of connective tissue growth factor activity in cultured rat mesangial cells and its expression in experimental diabetic glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 25-38.
79. Bonnet F, Cooper ME, Kawachi H, et al. Irbesartan normalises the deficiency in glomerular nephrine expression in a model of diabetes and hypertension. *Diabetologia* 2001; 44: 874-877.
80. Johnson RJ. New insights into the pathogenesis of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 214-219.
81. Pieper GM, Riaz-ul-Hacq. Activation of nuclear factor kappa B in cultured endothelial cells by increased glucose concentration-prevention by Calphostin C. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997; 30: 528-530.
82. Haneda M, Araki S, Togawa M, et al. Mitogen activated protein kinase cascade is activated in glomeruli of diabetic rats and glomerular mesangial cells cultured under high glucose conditions. *Diabetes* 1997; 46: 847-853.
83. Inoki K, Haneda M, Ishida T, et al. Role of mitogen activated protein kinases as downstream effectors of transforming growth factor beta in mesangial cells. *Kidney Int* 2000; 58:S76-S80.

Adresă pentru corespondență:

Dr. Bogdan Mihai
Spitalul Clinic de Urgență "Sf. Spiridon" Iași
Clinica Diabet și Boli de Nutriție
B-dul Independenței nr. 1, 700101, Iași, Romania

RECENZII

RAȚIUNEA, EFICACITATEA ȘI SIGURANȚA TRATAMENTULUI CU ANDROGENI LA PACIENȚII VÂRSTNICI: CERCETĂRI VIITOARE ȘI RECOMANDĂRILE PRACTICE ACTUALE. Studiile epidemiologice demonstrează o scădere gradată și variabilă a concentrației sangvine a testosteronului la bărbații vârstnic asociată cu modificări musculare, osoase și de distribuție a țesutului adipos asemănătoare celor înregistrate la bărbații tineri cu deficit androgenic. Manifestările clinice ale deficitului de androgen la vârstnic sunt mai greu de cuantificat datorită suprapunerii cu modificările metabolismelor, funcției cognitive, dizabilităților și patologiei diverse asociate vârstei. O metaanaliză a studiilor publicate arată că suplimentarea cu androgeni la bărbatul vârstnic crește masa musculară și reduce masa grasă într-o proporție redusă, fără a ameliora semnificativ forța musculară sau rezistența la insulină; efectul de creștere a masei osoase este dependentă de doză. Pe de altă parte efectele adverse de tipul tulburărilor de somn și respirație, policitemia sunt de asemenea dependente de doză, astfel încât creșterea acestuia pentru a asigura eficacitatea terapiei poate determina creșterea incidenței sau agravarea efectului advers. Mai mult, siguranța clinică în ceea ce privește efectele cardio-vasculare sau la nivel prostatic ale terapiei ce androgen este incertă. În concluzii, autorii nu recomandă terapia cu androgeni la bărbații vârstnici sănătoși și propun un ghid pentru diagnosticul, tratamentul și urmărirea vârstnicilor simptomatici, cu nivele scăzute ale testosteronului seric. (Peter Liu, Ronald Swerdloff, Johannes Veldhuis: The rationale, efficacy and safety of androgen therapy in older men: future research and current practice recommendations in *J Clin Endocrinol Metab* 89 (10): 4789-4796)

Maria Christina Ungureanu

O ANALIZĂ RETROSPECTIVĂ PE 36 ANI A EFICACITĂȚII ȘI INOCUITĂȚII IODULUI RADIOACTIV ÎN TRATAMENTUL BOLII GRAVES-BASEDOW LA PACIENȚII TINERI. Iodul radioactiv a fost folosit de mult timp pentru tratamentul bolii Graves-Basedow la adulți, dar mulți practicieni au ezitat să-l folosească la copii și adolescenți, temându-se că acești pacienți ar putea face leucemie sau cancer tiroidian. S-au suspectat de asemenea posibile afectări genetice la generațiile viitoare. Dezastrul de la Cernobîl cu apariția cancerului tiroidian la copiii expuși iradierii a întărit aceste temeri. Scopul studiului de față a fost cel de a urmări efectele pe termen lung ale tratamentului cu iod radioactiv și a fost făcut la subiecți sub 20 de ani, cu mult timp în urmă. Au fost revăzuți după 26 și apoi după 36 de ani 116 pacienți tratați cu iod radioactiv la vârste sub 20 de ani, între 1953 și 1973. Pacienții au fost căutați prin telefon sau mail între 1991-1992, iar medicii de familie au furnizat date privind istoricul, examenul fizic și date de laborator. Acest lucru s-a repetat în 2001-2002, fiind contactați 98 dintre acești pacienți. În momentul tratamentului, vârsta subiecților varia între 3 ani și 7 luni și 19 ani și 6 luni. Șase dintre ei erau sub 6 ani, 11 aveau între 6 și 11 ani, 45 aveau între 11 și 15 ani și alți 45 între 16 și 19 ani. Perioada de urmărire în 1991-1992 a fost de 26,1 ani, cea din 2001-2002 de 36,2 ani. Niciunul dintre ei nu a dezvoltat cancer tiroidian sau leucemie. Inițial se folosiseră doze mici de iod radioactiv, frecvent fiind necesară repetarea tratamentului pentru obținerea eutiroidismului. Mai târziu, dozele folosite au fost crescute. Cu timpul, toți pacienții, cu doar 2 excepții, au devenit hipotiroidieni. Nu s-a notat vreo frecvență neobișnuită a anomaliilor congenitale sau a avorturilor spontane la pacientele ce au avut sarcini. În concluzie: tratamentul bolii Graves-Basedow cu iod radioactiv este lipsit de efecte negative pe timp îndelungat. (C.H. Read, M. Tansey, Y. Meredo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 4229-4233)

E. Zbranca

CALCIFICĂRILE AORTEI ȘI RISCUL DE OSTEOPOROZĂ ȘI FRACTURI. Ateroscleroza și osteoporoza sunt boli poligenice, degenerative, obișnuite la vârstnici, cu o prevalență în creștere. Frecvent se observă la același individ. Deși s-a sugerat o legătură între ateroscleroză și osteoporoză, este dificil a se face o conectare neechivocă între aceste 3 boli legate de vârstă. Dependența acestei relații de vârstă este controversată în diverse studii, probabil datorită faptului că s-a folosit radiografia convențională sau o combinație radiografie și tehnici absorptiometrice pentru determinarea calcificărilor arteriale și densității osoase. Radiografia convențională este prea puțin sensibilă pentru identificarea marilor calcificări vasculare. De asemeni, determinările osoase folosind absorptiometria fonică sau X-ray sunt limitate la o cercetare bidimensională și sunt imprecise în prezența calciului extraosos din regiunea examinată. Dimpotrivă, folosirea tehnicii computer-tomografiei (CT) poate cuantifica independent mineralul din țesutul arterial și respectiv osos cu precizie și acuratețe. Autorii au studiat relația dintre măsurătorile CT ale calcificărilor aortice, densitatea osoasă la 2348 femei sănătoase, în postmenopauză. Pentru a determina dacă pierderea osoasă și creșterea calcificărilor arteriale progresează în mod paralel, valorile bazale au fost comparate cu măsurători efectuate la 9 luni până la 8 ani mai târziu într-un subgrup de 228 femei. Din cele 2348 femei studiate, 70% aveau osteoporoză, 30% aveau cel puțin o fractură vertebrală, iar 9% aveau cel puțin o fractură de col. Calcificările aortice au fost invers corelate cu densitatea osoasă și direct cu fracturile. Statistic, măsurarea calcificărilor aortice prezice 26,1% variația densității osoase. S-a notat o asociație gradată puternică între progresia calcificărilor vasculare și pierderea osoasă. Concluzia practică a autorilor: "Calcificările aortice sunt un predictor puternic pentru densitatea minerală osoasă scăzută și fracturi prin fragilitate". (E. Schulz, K. Arfai, X. Liu, J. Sayre, V. Gilsanz. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89, 4246-4253).

E. Zbranca

ACTUALITĂȚI ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT: POMPELE DE INSULINĂ

Gina Botnariu

U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași-Disciplină Diabet, Nutriție și Boli Metabolice

Abstract

The DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) reported in 1993 its results regarding the beneficial effect and impact of effective glycemic control on chronic complications in type 1 diabetic patients, using intensive insulin treatment, especially by CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) with insulin pump. CSII is proving to be useful due to: great flexibility of insulin treatment, improving lipid profile, reducing risk for microvascular and neurological complications of diabetes mellitus. CSII by insulin pump requires educated patient, previously treated with multiple day injections regimen, strongly motivated to improve self-blood glucose control. Insulin pumps improve the quality of life in diabetic patient, decreasing the incidence of hypoglycemic episodes, maintaining a good metabolic control. The advanced pump technologies increased their acceptability and improved the pump therapy in our country.

Key words: CSII, Insulin pump, Basal Rate.

Rezumat

În anul 1993, studiul DCCT a prezentat rezultate legate de efectele benefice și impactul controlului glicemic asupra complicațiilor cronice la pacienții cu diabet zaharat tip 1, ce utilizează tratament intensiv cu pompă insulinică. Infuzia insulinei prin pompă subcutanată (CSII) permite o flexibilitate mare a tratamentului, îmbunătățirea și reducerea riscului complicațiilor microvasculare și neurologice din diabetul zaharat. CSII prin pompă insulinică necesită un pacient educat, tratat anterior prin injecții multiple, motivat pentru îmbunătățirea controlului glicemic. Pompele cu insulină îmbunătățesc calitatea vieții pacientului diabetic, scad incidența episoadelor hipoglicemice și mențin un control metabolic bun. Tehnologiile avansate a crescut acceptabilitatea și a îmbunătățit utilizarea acestora în țara noastră.

Cuvinte cheie: CSII, Pompă insulinică

Publicarea rezultatelor studiului DCCT (Diabetes Control and Complications Study) în 1993, a reprezentat un moment de răscruce în domeniul diabetologiei; cercetările efectuate pe o durată de aproximativ 10 ani au demonstrat că menținerea normoglicemiei reduce riscul de apariție sau progresie a complicațiilor cronice ale diabetului zaharat, modificând totodată optica asupra modalităților de tratament.

Atunci s-a demonstrat că în grupurile de pacienți diabetici la care s-a optat pentru tratament intensificat cu insulină (3-4 injecții/ zi sau infuzie subcutanată continuă cu ajutorul pompei de insulină și monitorizarea zilnică a glicemiei de 3-4 ori), rezultatele obținute comparativ cu pacienții aflați sub tratament convențional (2 injecții cu insulină/ zi) au fost net superioare, întrecând nivelul așteptărilor: reducerea cu 70% a progresiei retinopatiei, cu 40-54% a ne-

fropatiei, și cu 64% a incidenței neuropatiei (citată de 1).

Tratamentul intensiv cu insulină încearcă să adapteze ritmul administrării și cantitatea de insulină la nevoile zilnice ale persoanei cu diabet, iar infuzia continuă subcutanată de insulină realizată de pompa de insulină reușește să realizeze cel mai bine acest deziderat.

Principalele avantaje ale tratamentului cu pompa externă de insulină comparativ cu schemele de tratament insulinic ce folosesc injecții multiple sunt (2, 3):

- folosind numai insulină cu acțiune rapidă sau analog rapid de insulină asigură o absorbție rapidă a acesteia din țesutul celular subcutanat, „mimând” secreția de insulină de la nivel pancreatic;

- este evitată acumularea de insulină în țesutul celular subcutanat și apariția lipodistrofiilor;

- flexibilitatea tratamentului insulinic în ce privește aportul alimentar, pacientul nemaifiind „legat” de ora de masă;

- posibilitatea de modificare a ritmului bazal de descărcare a insulinei permite obținerea unui bun control metabolic în acele situații care solicită o scădere/creștere anticipată a nevoilor de insulină (menținerea euglicemiei nocturne, prevenirea hipoglicemiilor în condiții de efort fizic sau post prelungit, controlul fenomenului „dawn”). Pompa de insulină este programată să descarce continuu o cantitate de insulină, care să asigure nevoia bazală de insulină, în lipsa aportului alimentar.

Beneficiile tratamentului cu pompa de insulină (4)

Numeroase studii au demonstrat că folosirea pompei de insulină în tratamentul diabetului zaharat reprezintă un **instrument important pentru menținerea normoglicemiei** și înțelegerii legăturii dintre hiperglicemia cronică și apariția complicațiilor majore. Astfel, **normoglicemia determină** (5, 6, 7, 8, 9, 10):

- ameliorarea profilului lipidic;
- îmbunătățește profilul glucagonemiei plasmatice
- stabilizează retinopatia neproliferativă și nefropatia incipientă;
- reduce riscul apariției complicațiilor microangiopatie, evaluate prin măsurarea îngroșării membranei bazale a capilarelor din mușchii scheletici;
- îmbunătățește viteza de conducere nervoasă;
- scade riscul de apariție a hipoglicemiilor severe.

Selecția pacienților pentru pompele de insulină:

Infuzia subcutanată continuă de insulină cu ajutorul pompei de insulină reprezintă forma optimă de eliberare a insulinei pentru pacienții care sunt foarte motivați în obține-

rea controlului metabolic optim și care nu au reușit să atingă acest țel cu ajutorul injecțiilor multiple cu insulină.

Orice program de tratament intensiv impune solicitări suplimentare asupra regimului de folosire al insulinei și nu va fi recomandat la acele persoane care nu au o motivație puternică, sunt insuficient educate medical sau care nu au suport medical (11).

În 1984, o analiză efectuată de Centrele pentru Controlul Bolilor (12) asupra siguranței oferite de utilizarea pompelor de insulină a arătat că rata și cauzele de deces la pacienții diabetici care foloseau pompă de insulină, comparativ cu cei aflați pe schemă de tratament intensiv nu au prezentat diferențe semnificative. Aceste date sugerează medicului diabetolog să țină cont de următoarele **reguli de prescriere a pompei de insulină** (13):

1. Să stabilească în mod realist „țintele” pentru nivelurile glicemiei pe care le așteaptă de pacientul în cauză;
2. Să încurajeze în mod activ pacientul cu pompă de insulină să se adreseze în timp util, în cazul îmbolnăvirilor intercurente la serviciile medicale de specialitate;
3. Să acorde o mare importanță complianței pacientului; pacienții purtători de pompă trebuie să-și demonstreze abilitatea în:
 - automonitorizarea glicemiei în mod regulat;
 - testarea corpurilor cetonici urinari în timpul îmbolnăvirilor intercurente
 - acces continuu la o unitate medicală locală;
 - recunoașterea semnelor de „alarmă” în hipoglicemie;
 - înțelegerea, folosirea și întreținerea pompei de insulină;
 - însusirea unei bune tehnici de infuzie corectă a insulinei și întreținerea cateterului.

Asociația Americană a Diabeticilor și Asociația Americană a Educatorilor în Diabet atrag atenția asupra faptului că pacientul

purtător de pompă de insulină trebuie să-și asume în mod substanțial responsabilitatea pentru decizia de tratament cu pompă și îngrijirea zilnică a acesteia(14, 15).În concepția lor, candidatul ideal la tratamentul cu pompă de insulină este selectat din rândul pacienților deja aflați sub tratament intensificat cu insulină, este puternic motivat în obținerea unui control metabolic optim și a făcut dovada complianței și abilităților sale în automonitorizarea frecventă a glicemiilor și ajustarea dozelor de insulină (16).

Indicații și contraindicații:

Indicații medicale:

- la pacienții diabetici de tip 1 cu tratament intensificat cu insulină la care nu s-a obținut un control metabolic optim($HbA_{1c} > 7-8\%$);

- fenomen „dawn” evident clinic;

- la diabeticii tip 2 la care controlul metabolic este mediocru sub tratament cu sulfonil-ureice;

- pacienți cu hipoglicemii neconștientizate. Hirsch et col (17) au folosit cu succes pompa de insulină la acei pacienți cu neuropatie autonomă avansată, care și-au pierdut semnele de „alarmă” caracteristice hipoglicemiei severe și au obținut o scădere a numărului acestora.

- sarcina: managementul intensiv al glicemiei în perioada preconcepțională reduce riscul de apariție al anomaliei congenitale la același nivel cu femeile nediatectice(18). Folosirea pompei de insulină s-a dovedit utilă în special la gravidele diabetice cu istoric de hipoglicemii frecvente, excursii glicemice mari în perioada nictemerului sau fenomen „dawn”.

- sensibilitate crescută la insulină (necesar zilnic sub 20 U), pompa de insulină permițând ajustări ale bolusurilor de insulină cu 0,1 U, precizie care nu poate fi asigurată de seringă de insulină;

- complicații cronice ale diabetului zaharat în stadiul incipient ca și pacienții cu

transplant renal, la care controlul metabolic optim asigură o bună preservare a funcției noului rinichi(19).

- persoane cu program de lucru și de masă foarte variabil.

O indicație „sociologică” o reprezintă existența resurselor financiare, fiind cunoscută necesitatea acoperirii costurilor de automonitorizare (minimum 150 de teste de glicemie/ lună).

Contraindicații ale tratamentului cu pompa de insulină:

- negarea diabetului și ascunderea acestuia de persoanele din jur;

- labilitate psihică marcată;

- absența automonitorizării(mai puțin de 4 teste/zi);

- frica de înțepătură, de ace;

- absența abilității de a-și calcula bolusurile preprandiale;

- complianță redusă la tratament.

Gradul de maturitate al pacienților este un factor extrem de important.Există studii (20, 21) care au demonstrat că folosirea pompei de insulină s-a făcut cu succes la copii, preșcolari, adolescenți, adulți și vârstnici.

Inițierea tratamentului cu pompa de insulină:

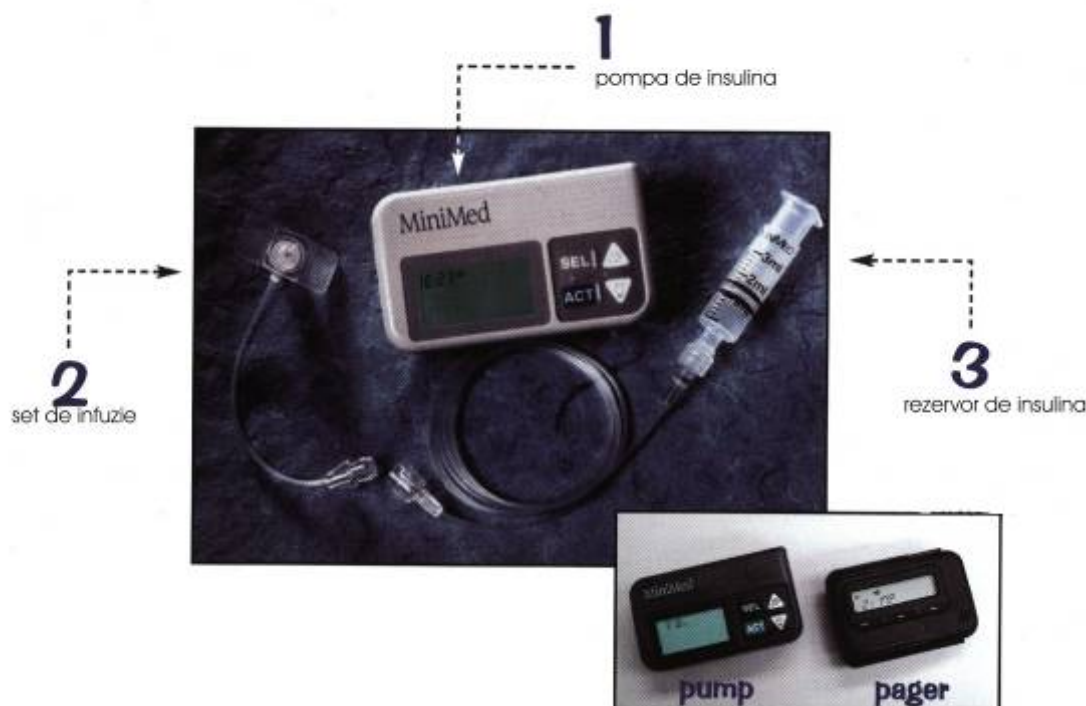
„Cheia” succesului în inițierea tratamentului cu pompa de insulină este reprezentată de munca în echipă, din care fac parte diabetologul, educatorul, dieteticianul și psihologul.

Descrierea pompei de insulină:

Dacă la începutul anilor 60, primele pompe de insulină cântăreau peste 400 g, cu dimensiuni de 18,3×7,3×6,4 cm) (21) necesitând insulina diluată și schimbarea frecventă a bateriilor, astăzi există pompe de insulină performante, de dimensiunile unui telefon mobil, care permit programarea ratei bazale de infuzie a insulinei (chiar din telecomandă), au display cu memoria dozelor administrate, dispun de catetere ușor de inserat, bine tolerate de organism.

În țara noastră, din 2002 au fost introduse în practica curentă pompele de tip MiniMed 508. Pompa are un tip perfecționat de infusomat (seringă electrică), ce se umple cu analog insulinic (sau cu insulină cu acțiune rapidă). Aceasta se introduce în corpul pom-

pei, pistonul fiind acționat automat de motorul electric al pompei, cu ajutorul unor brațe metalice. La vârf, seriga se adaptează la un set special de infuzie (un cateter care se inseră în țesutul celular subcutanat cu ajutorul unor dispozitive automate numite „sertere”).



POMPA DE INSULINA ȘI SETUL DE INFUZIE

Funcționarea pompei de insulină:

- insulina folosită: numai cu acțiune rapidă (Regular) sau analogii de insulină cu acțiune ultrarapidă (Lispro sau Aspart), conferind posibilitatea administrării bolusurilor chiar înainte de masă și corectarea rapidă a creșterilor glicemice.

- rata bazală: este insulina descărcată continuu de pompă prin setul de infuzie. Aceasta este programată pe ore, după un algoritm special, stabilit după un profil glicemic prealabil și adaptat nevoilor zilnice. Rata bazală mimează secreția pancreatică fiziologică, aceasta fiind și ea pulsatilă.

- bolusurile de insulină: se pot administra în orice moment, fie pentru acoperirea hiperglicemiei post-prandiale, fie pentru corectarea

unei hiperglicemii. Setarea bolusului se face din 0,1 în 0,1 U. Pompele actuale permit și administrarea unor bolusuri prelungite (pe parcursul a 0,5-2 h), care acoperă o masă cu durată mare (la petrecere), sau eliberarea unor bolusuri duale (bolus imediat + bolus prelungit), care acoperă prânzurile cu absorbție prelungită (de obicei bogate în proteine și lipide de tip „fast-food”).

- cateterele cu inserție subcutanată se schimbă o dată la trei zile, pentru a evita iritațiile și infecțiile cutanate locale. Pacienții sunt sfătuiți să păstreze o igienă riguroasă la locul de inserție al cateterului și să schimbe periodic acest loc. Se preferă inserția acestuia la nivel abdominal sau în cadranul supero-extern.

Pompa de insulina poate fi purtată în buzunar (cămașă, pantalon), prinsă de centură etc.

Incidente, accidente:

- Cetoacidoze sau hiperglicemii: la pacienții cu pompă de insulină, cauzele specifice sunt legate de eliberarea necorespunzătoare a insulinei. Aceasta se instalează mult mai rapid deoarece insulina folosită are durată de acțiune scurtă și întreruperea administrării ei favorizează intrarea rapidă în acțiune a hormonilor de contrareglare (practic pacientul rămâne fără insulină). Malfuncția pompei se datorează ocluziilor setului de infuzie, programării incorecte a ratei bazale, anomaliilor la locul de inserție a cateterelor

(ex. hematom), suspendării prelungite a funcționării pompei. Din acest motiv, toți pacienții purtători de pompă de insulină trebuie să-și verifice de cel puțin 4 ori/ zi glicemia și să dispună, în cazul defectării pompei, de seringi sau pen-uri de insulină.

- Hipoglicemii: care se datorează programării incorecte a ratei bazale, efortului fizic necorelat cu dozele de insulina și ingestia de glucide.

Tratamentul cu pompe de insulină oferă posibilitatea unui management al controlului metabolic de durată, la pacienții diabetici, reducând dramatic riscul apariției complicațiilor cronice invalidante și îmbunătățind în mod cert stilul de viață al acestora.

BIBLIOGRAFIE:

1. Fredrickson L.: "The Insulin Pump Therapy", *MiniMed Inc.*, 1995, 2-7
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes in the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus., 1993, 329:683-689
3. American Diabetes Association. Standards *N Engl J Med* of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1994; 17:616-623
4. Raskin P., Unger RH.: "Hyperglucagonemia and its suppression", *N Engl J Med*, 1978; 299:433-436
5. Dunn FL, Pietri A et al.: "Plasma lipid and lipoproteins levels with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes", *Ann Intern Med* 1981; 95:426-431
6. Pietri A, Ehle AL.: "Changes in nerve conduction velocity after six weeks of glucose regulation with portable insulin infusion pumps", *Diabetes* 1980; 29:688-671
7. Friberg TR, Rosenstock J et al.: "The effect of long-term near normal glycemic control on mild diabetic retinopathy", *Ophthalmology* 1985; 92:1051-1058
8. The Kroc Collaborative Study Group.: "Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria: a preliminary multicenter trial" *N Engl J Med* 1984; 11:365-372
9. Raskin P, Pietri A et al.: "The effect of diabetic control on skeletal muscle capillary basement membrane width in patients with type 1 diabetes mellitus" *N Engl J Med* 1983; 309:1546-1550
10. Mecklenberg RS, Benson EA et al.: "Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients." *JAMA* 1984; 252:3265-3269
11. Eichner HL, Selam JL et al.: "Reduction of severe hypoglycemic events in type 1 diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion" *Diabetes Res* 1988; 8:189-193
12. Teutsch SM et al.: "Mortality among diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion pumps" *N Engl J Med* 1984; 310:361-368
13. American Association of Diabetes Educators. Education for continuous subcutaneous insulin infusion pump users." *Diabetes Educ* 1986; 13:10
14. Marcus AO.: "Patient selection for insulin pump therapy." *Diabetes* 1994; 43(suppl.1):220A
15. Strowig S.: "Initiation and management of insulin pump therapy" *Diabetes Educ* 1993; 12-18

16. Jennings AM, Lewis KS et al: "Randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy in type 2 diabetic patients poorly controlled with sulphonylureas" *Diabetes Care* 1991; 14:738-744
17. Hirsch IB et al: "Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetic patients with hypoglycemia unawareness" *Diab Nutr Metab* 1991;4:41-43
18. Kitzmiller J, Younger D et al: "continuous subcutaneous insulin infusion in routine practice" *Diabetes Res Clin Prat* 1993; 19:59-67
19. The DCCT Research Group: "Effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus" *N Engl J Med* 1993;329:977-986
20. Litton J et al: "Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes" *J Pediatr* 141;2002,490-495
21. Rizvi AA et al: "Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion in older patients with long-standing type 1 diabetes" *Endocr Pract* 2001;vol 7;364-369

Adresă pentru corespondență:

Dr. Gina Botnariu
Spitalul Clinic de Urgență "Sf. Spiridon" Iași
Clinica Diabet și Boli de Nutriție
B-dul Independenței nr. 1, 700101, Iași, Romania

RECENZIE

METASTAZELE COROIDIENE ȘI CUTANATE ALE CARCINOMULUI TIROIDIAN PAPILAR: CAZ CLINIC ȘI DATE DIN LITERATURĂ. Carcinomul tiroidian papilar are în mod obișnuit o evoluție lentă, cu metastazare la distanță la aproximativ 10% din cazuri, având sediul predilect la nivel pulmonar și osos. Un pacient diagnosticat la vârsta de 63 ani cu carcinom tiroidian papilar, tratat chirurgical și cu ^{131}I revine după 15 ani cu metastaze pulmonare. Se administrează tratament cu ^{131}I și radioterapie la nivel cervical și mediastinal, cu apariția unei stricturi esofagiene pentru care a necesitat gastrostomie temporară. La 17 ani de la diagnostic, pacientul observă apariția unor noduli roșii-violacei la nivelul feței și scalpului. Biopsia cu examen anatomopatologic și imunohistochimic sugerează metastaze cutanate de carcinom papilar tiroidian. La scurt timp a prezentat scăderea bruscă a acuității vizuale și oftalmoscopia a relevat leziuni tipice de metastaze coroidiene. Metastazele dermice și coroidiene ale carcinomului papilar tiroidian sunt rare. Totuși, semnificația acestor manifestări clinice poate fi ignorată sau trecută cu vederea, dacă acest diagnostic nu se ia în considerare. Nodulii cutanați apăruiți recent sau scăderea acuității vizuale la un pacient cu carcinom papilar tiroidian pot reprezenta manifestări ale metastazelor la distanță și trebuie evaluate prompt prin examen dermatologic și oftalmoscopie. Metastazele coroidiene și cutanate apar aproape constant la pacienții cu boală avansată, dar există posibilitatea ca prezentarea inițială la medic a acestor pacienți să se producă doar pentru aceste leziuni și în aceste situații este recomandată cercetarea atentă a altor sedii de metastazare. Ocazional, astfel de metastaze pot răspunde la terapia cu ^{131}I sau la radioterapie externă. (A. M. Avram, R. Gielczyk, Lyndon Su, A. K. Vine, J. C. Sisson. Choroidal and skin metastases from papillary thyroid cancer: case and review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(11): 5303-7, 2004).

Toader Mihaela Paula

OBEZITATEA ȘI HEPATOCARCINOMUL

Cristina Lăcătușu¹, Cristina Cijevschi-Prelipcean², Eusebie Zbranca³

¹Clinica de Diabet, Nutriție, Boli Metabolice ²Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie

³Clinica de Endocrinologie, U.M.F. "Gr. T. Popa" Iași

Abstract

Obesity, emerging as a new major health problem of our time, has been proven to generate an increased risk for neoplastic development, also including, by the latest research, hepatocellular carcinoma. This malignancy develops upon a preexisting liver disease and, beneath its classical causes, it seems the fat tissue excess accounts as an increasingly significant cause of the so-called „cryptogenic” hepatic disease. Although we do not have yet definitive data, it has been supposed that most cases of hepatocellular carcinoma that develop in obese patients represent the progression of nonalcoholic steatohepatitis to fibrosis and then cirrhosis. Little is known yet about the exact mechanisms that underlie the liver cancer development, nor about the value the current prophylactic and therapeutic measures have in such cases.

Keywords: obesity, hepatocellular carcinoma, cryptogenic cirrhosis, nonalcoholic steatohepatitis.

Rezumat

Obezitatea, reprezentând o problemă majoră de sănătate a zilelor noastre, asociază un risc crescut de dezvoltare neoplazică, incluzând, conform ultimelor date, și apariția hepatocarcinomului. Această malignizare apare pe fondul unei hepatopatii cronice preexistente și, pe lângă cauzele clasice recunoscute, se pare că excesul de țesut gras reprezintă o cauză tot mai importantă pentru afectarea hepatică în cazuri generice numite anterior „criptogenetice”. Deși nu sunt încă disponibile date definitive, se presupune că majoritatea cazurilor de hepatocarcinom care se dezvoltă la pacienții obezi reprezintă progresia steatohepatitei nonalcoolice spre fibroză și apoi ciroză. La ora actuală există puține date cu privire la mecanismele ce determină apariția cancerului hepatic și la valoarea pe care o au măsurile profilactice și terapeutice în asemenea cazuri.

Cuvinte cheie: obezitate, hepatocarcinom, ciroză criptogenetică, steatohepatită nonalcoolică.

La începutul mileniului trei obezitatea reprezintă o problemă gravă de sănătate la nivel mondial, îmbrăcând un caracter “pandemic” atât în țările dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare (1).

În prezent obezitatea influențează negativ indicii de morbiditate și mortalitate. Această stare se poate explica pe de o parte prin multitudinea de afecțiuni cardiovasculare și metabolice asociate cu obezitatea și pe de altă parte de rolul favorizant, documentat științific, pe care îl joacă excesul de țesut adipos în apariția cancerului genital (sân, uterin, ovarian) sau digestiv (esofag, pancreas, colon) (2,3,4). În ultimele trei decenii obezitatea apare corelată și cu cancerul hepatic, neoplazie cu frecvență în creștere în care, alături de alcool și infecțiile virale, excesul ponderal – prin modificările induse la nivel hepatic – este considerat, așa cum vom arăta în continuare, un factor etiologic important în apariția hepatocarcinomului.

Considerăm necesară menționarea principalelor studii care confirmă realitatea asocierii excesului de țesut gras cu apariția hepatocarcinomului:

- studiul populațional danez efectuat de Moller și colab., în care riscul relativ pentru cancer hepatic al unei cohorte de 43 965 subiecți obezi a fost de 1,9 ori mai mare decât în populația generală (5);

- studiul efectuat în Statele Unite de Calle și colab. pe aproximativ 900 000 subiecți, în care, după ajustarea datelor în funcție de aportul de băuturi alcoolice, riscul relativ pentru deces prin cancer hepatic se menținea crescut la persoanele cu un indice de masă corporală peste 35 kg/m² comparativ cu cei normoponderali (de 1,68 ori mai mare la femei, respectiv 4,52 ori mai mare la bărbați) (6);

Asocierea hepatocarcinomului cu diabetul zaharat, condiție morbidă asociată ex-

trem de frecvent cu obezitatea este menționată în alte trei studii importante:

Adami și colab., pe 153 852 subiecți diabetici, remarcă creșterea relativă a incidenței cancerului hepatic primar de 3 ori după o perioadă de urmărire variind între 1 și 24 ani (7);

Wideroff, pe o cohortă de 109 581 pacienți diabetici observați pe o durată de 4 până la 16 ani, remarcă pentru incidența cancerului hepatic primitiv o creștere relativă de 2,1 ori la femei și 4 ori la bărbați (8);

El-Serag, într-un studiu efectuat pe două loturi de veterani americani de război urmăriți 10-15 ani, remarcă un grup de 173 643 pacienți diabetici cu o incidență dublă a steatohepatitei nonalcoolice nonvirale și hepatocarcinomului comparativ cu cei 650 620 pacienți din lotul de control (9).

Pornind de la aceste constatări generale au apărut în anii următori publicații care vizau în mod special problema asocierii obezității cu hepatocarcinomul:

Nair și colab., analizând 19 271 examene histopatologice obținute de la pacienții care au beneficiat de transplant hepatic în Statele Unite, au urmărit incidența hepatocarcinomului raportată la valoarea indicelui de masă corporală și la etiologia cirozei. Dacă incidența de ansamblu a malignizării hepatice a fost de 3,4%, cu o prevalență ușor crescută pentru pacienții obezi comparativ cu cei normoponderali, *obezitatea s-a detasat ca factor predictiv independent pentru hepatocarcinom* la pacienții cu *ciroză alcoolică și criptogenetică*, dar nu și la cei cu ciroză biliară primitivă, virală sau cu hepatită autoimună (10);

Într-un alt studiu recent, Ratziu și colab. au urmărit incidența și supraviețuirea hepatocarcinomului la subiecți normo- și supraponderali cu ciroză criptogenetică comparativ cu un lot de pacienți cu ciroză virală C, cu rezultate surprinzătoare. *Severitatea bolii* (exprimată prin trecerea în clasele

Child B sau C și prin numărul de episoade de decompensare a cirozei) *a prezentat o evoluție similară, supraviețuirea a fost mai diminuată* și incidența hepatocarcinomului a fost mai mare (27% vs. 21%) la pacienții supraponderali cu ciroză criptogenetică comparativ cu cei cu ciroză virală C, sugerând un *potențial carcinogenic comparabil* și modificând viziunea privitoare la severitatea și prognosticul afectării hepatice din obezitate (11).

Marrero și colab., examinând un grup de 105 pacienți diagnosticați cu hepatocarcinom, au identificat ciroza criptogenetică drept a doua cauză de malignizare după hepatita virală C, cu o incidență de 29% (față de 51%) în lotul studiat, menționând de asemenea că jumătate din pacienții cu afectare hepatică criptogenetică aveau trăsături histologice sau clinice sugestive pentru steatohepatita nonalcoolică (12).

Autorii menționați (11,12) subliniază și faptul că pacienții cu ciroză criptogenetică suferă efectele nefavorabile ale unei monitorizări periodice mai puțin riguroase a potențialei malignizări hepatice, ceea ce s-a reflectat, în loturile respective, în dimensiuni tumorale mai mari la momentul diagnosticului.

În prezent, una dintre cauzele „cirozei criptogenetice” este considerată și steatohepatita nonalcoolică, prin progresie spre fibroză hepatică (13). Această afecțiune este prezentă, aproape în toate cazurile, la pacienți supraponderali sau obezi care asociază sau nu și alte trăsături ale sindromului X metabolic (diabet zaharat tip 2, dislipidemie, hipertensiune arterială). Insulinorezistența reprezintă elementul fiziopatologic de bază al încălcării grase a ficatului (14,15,16). Pe acest fond, dezvoltarea fibrozei hepatice severe are drept factori predictivi independenți obezitatea, a cărei severitate este exprimată prin indicele de masă corporală, prezența

diabetului zaharat tip 2 și vârsta înaintată (17,18,19).

Pe de altă parte, pacienții cu ciroză criptogenetică prezintă deseori trăsături clinice aparținând sindromului X metabolic (20, 21), fapt documentat de numeroase studii din care amintim:

- studiul efectuat de Bugianesi și colab. pe pacienți cu hepatocarcinom apărut pe fond de ciroză criptogenetică evidențiază incidența crescută a elementelor sindromului metabolic (obezitate, dislipidemie, diabet zaharat tip 2) comparativ cu pacienții cu hepatocarcinom la care afecțiunea hepatică de bază era virală sau alcoolică. Bugianesi atribuie dezvoltarea cirozei criptogenetice steatohepatitei nonalcoolice (22). Există de asemenea date care susțin că insulinorezistența este mult mai importantă la pacienții cu ciroză criptogenetică și hepatocarcinom (16);

- în studiul lui Regimbeau și colab., pe un lot de 210 pacienți cu intervenție chirurgicală pentru carcinom hepatic, se pun în evidență 18 cazuri apărute la pacienți cu suferință hepatică criptogenetică, la care prevalența obezității, diabetului zaharat și steatoza hepatică extinsă peste 20% este semnificativ mai mare comparativ cu lotul de pacienți la care transformarea malignă a fost consecința infectării virale sau consumului de alcool (23).

Hepatocarcinomul dezvoltat pe fond de steatohepatită nonalcoolică cu progresie spre fibroză severă și ciroză pune uneori probleme de diagnostic diferențial cu nodulii cirofici sau displazici, dat fiind că multe dintre formele tumorale sunt bine diferențiate (11,24). Celulele componente pot prezenta, ca și în cazul steatohepatitei, o încărcare grasă și glicogenică importantă, corpi Mallory, aspecte similare celor de balonizare celulară și septuri fibroase. Celulele tumorale au însă de obicei un raport nucleocitoplasmatic mai mare și fibrele din componența septurilor sunt de tip reticulic (25).

Posibile mecanisme de apariție a carcinogenezei hepatice la pacienții obezi:

Mecanismele responsabile de apariția carcinomului hepatic la pacienții obezi nu sunt încă descifrate complet. Cu toate că activitatea regenerativă anarhică proprie cirozei hepatice, indiferent de etiologia acesteia, predispune la dezvoltare tumorală și deși cercetătorii par să se fi pus de acord cu privire la rolul încărcării grase a ficatului ca *primum movens* pentru o afectare hepatică severă ce determină apariția malignității – dat fiind că cele mai multe dintre cazurile de malignizare ce au la bază steatohepatita nonalcoolică nonvirală au apărut după dezvoltarea cirozei ca etapă intermediară – există posibilitatea ca apariția hepatocarcinomului să fie influențată și de o serie de factori aparținând anomaliilor metabolice legate de obezitate, ce operează independent de existența și evoluția cirozei (25).

Pe lângă această cale patogenică există o serie de studii efectuate pe animale de experiență sau pe loturi restrânse de pacienți care semnalează apariția unor alte modificări induse la nivelul ficatului de simpla prezență a excesului de țesut gras. Mărirea relativă a masei hepatice comparativ cu masa corporală totală nu este explicabilă numai prin acumulare lipidică, dar și prin creșterea activității de proliferare hepatocitară, cuplată cu inhibiția proceselor de apoptoză (26). Expansiunea celulelor progenitoare ovale este probabil o formă de compensare a îmbătrânirii replicative a hepatocitelor mature (27,28), stimulată prin formarea în exces a radicalilor liberi de oxigen și procese necontrolate de peroxidare lipidică. Acestea se datorează stressului oxidativ crescut în steatohepatita nonalcoolică, condiție morbidă datorată sindromului X metabolic (29). Aceiași radicali liberi de oxigen pot induce *mutații la nivelul zestrei genomice generatoare de celule tumorale*, ulterior dezvoltarea acestora fiind favorizată de dezechilibre existente între secreția de

factori pro- și antiapoptotici și de producția anormală a unor factori de creștere și citokine, precum TGF și TNF (29).

Alți autori citează ca potențiale mecanisme patogenice suplimentare hiperinsulinismul secundar insulinorezistenței, ce ar putea determina prezența unor niveluri crescute de IGF (insulin-like growth factor), cu rol de favorizare a proceselor de mitogeneză, precum și creșterea estrogenilor circulanți în contextul obezității, factor de risc deja stabilit pentru formarea de adenoame hepatice (25,30).

Rezultatele acestor prime publicații referitoare la mecanismele prin care obezitatea își exercită efectul de favorizare a carcinogenezei hepatice necesită însă confirmare și extindere prin studii ulterioare, atât de tip experimental cât și mai ales pe loturi mai largi de pacienți.

Deși legătura dintre obezitate și apariția hepatocarcinomului este deja documentată ca

reală, sunt necesare cercetări ulterioare pentru elucidarea unor probleme de patogeneză și tratament. După cum am menționat, mecanismele care induc malignizarea sunt doar bănuite și cer în viitor aprofundare, completare și dovezi suplimentare; eficiența măsurilor preconizate actualmente pentru tratamentul steatohepatitei în ceea ce privește reducerea riscului de apariție a carcinomului hepatic nu a fost încă studiată, după cum nu este încă definit raportul cost/beneficiu al screening-ului malignizării hepatice în cazul pacienților la care steatohepatita a progresat spre fibroză severă și ciroză (29). Cercetările anilor următori vor aduce o lumină nouă asupra acestor chestiuni și – prin intermediul lor – o mai bună cunoaștere a direcțiilor evolutive, prognostice și terapeutice ale afectării hepatice din obezitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Ciocan M, Graur M. Epidemiologia obezității. În: Graur M. *Obezitatea*. Iași: Ed. Junimea, 2004, 1-14.
2. Mihai B. Obezitatea și cancerul. În: Graur M. *Obezitatea*. Iași: Ed. Junimea, 2004, 315-330.
3. Schapira DV, Clark RA, Wolff PA et al. Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer* 1994; 74: 632-639.
4. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C et al. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 847-854.
5. Moller H, Mellemegaard A, Lindvig K, Olsen J. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 344-350.
6. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
7. Adami HO, Chow WH, Nyren O et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996; 89: 317-318.
8. Wideroff L, Gridley G, Melekmjaer L et al. Cancer incidence in a population based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1360-1365.
9. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460-468.
10. Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perillo RP. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002; 36: 150-155.
11. Ratzu V, Bonyhay L, Di Martino V et al. Survival, liver failure and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002; 35(6): 1485-1493.

12. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36: 1349-1354.
13. Festi D, Colecchia A, Sacco T, Bondi M, Roda E, Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Ob Rev* 2004; 5: 27-42.
14. Graur M. Complicațiile hepatice ale obezității. În: Graur M. *Obezitatea*. Iași: Ed. Junimea, 2004, 331-342.
15. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; 107: 450-455.
16. Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24(4): 349-362.
17. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 356-1362.
18. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121: 91-100.
19. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeated liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40: 820-826.
20. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-669.
21. Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000; 32: 689-692.
22. Bugianesi E, Leone N, Vanni E et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-140.
23. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10: S69-S73.
24. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37: 1202-1219.
25. Suriawinata A, Fiel MI. Liver pathology in obesity. *Semin Liver Dis* 2004; 24(4): 363-370.
26. Yang SQ, Lin HZ, Hwang J, Chacko VP, Diehl AM. Hepatic hyperplasia in noncirrhotic fatty livers: is obesity-related hepatic steatosis a premalignant condition? *Cancer Res* 2001; 61: 5016-5023.
27. Yang S, Koteish A, Lin H, Huang J, Roskams T, Dawson V, Diehl AM. Oval cells compensate for damage and replicative senescence of mature hepatocytes in mice with fatty liver disease. *Hepatology* 2004; 39: 403-411.
28. Roskams T, Yang SQ, Koteish A et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol* 2003; 163: 1301-1311.
29. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi AM. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1): S97-S103.
30. Gonzalez L, Blanc JF, Sa Cunha A et al. Obesity as a risk factor for hepatocellular carcinoma in a noncirrhotic patient. *Semin Liver Dis* 2004; 24(4): 415-419.

Adresă pentru corespondență:

Dr. Cristina Lăcătușu
Spitalul Clinic de Urgență "Sf. Spiridon" Iași
Clinica Diabet și Boli de Nutriție
B-dul Independenței nr. 1, 700101, Iași, Romania

RECENZII

CREȘTEREA EXTREMĂ A TENSIUNII INTRASELARE LA PACIENȚII CU APOPLEXIE TUMORALĂ HIPOFIZARĂ: RELAȚIE CU FUNCȚIA HIPOFIZARĂ. Studiile ultimului deceniu au permis înțelegerea mecanismului hipopituitarismului la pacienții cu adenoame hipofizare mari. S-a demonstrat că mecanismul dominant al hipopituitarismului în acest caz este reprezentat de întreruperea și compresiunea vaselor portale și a tije pituitare de către creșterea lentă a adenomului. Hiperprolactinemia medie asociată cu deficitul altor hormoni hipofizari la pacienții cu macroadenoame susține acest mecanism. Același lucru este susținut și de refacerea funcției hipofizare după adenomectomie la pacienții cu hipopituitarism preoperator. Întrucât recâștigarea funcției hipofizare după adenomectomie este adesea incompletă, s-a postulat că necroza ischemică a unor porțiuni din hipofiza anterioară s-ar putea produce ca urmare a diminuării fluxului sangvin prin vasele portale. Această explicație este în acord cu constatarea că numai o parte din fluxul sangvin este asigurat de vasele porte, în timp ce sângele arterial provine din surse adiționale. Studii recente ale autorilor aduc suport suplimentar pentru mecanismul fiziopatologic al hipopituitarismului la pacienții cu macroadenoame. S-a demonstrat rolul dominant al presiunii intraselare crescute în patofiziologia hipopituitarismului la pacienții cu macroadenoame hipofizare. S-a demonstrat că presiunea intraselară este crescută în special la pacienții cu macroadenoame, hipopituitarism și cefalee. Strânsa corelație dintre valorile prolactinei serice și presiunea intraselară este un suport adițional pentru rolul dominant al acesteia din urmă în fiziopatologia hipopituitarismului la pacienții cu macroadenoame. Creșterea tumorii într-un spațiu selar rigid determină o creștere a presiunii intraselare, o diminuare a fluxului sangvin prin vasele porte, care are drept consecință scăderea presiunii perfuziei tisulare. Diminuarea fluxului sangvin prin vasele porte determină scăderea eliberării hormonilor hipotalamici în hipofiza anterioară și, de asemenea, în zonele de necroză ischemică din regiunile unde fluxul sangvin scade la valori critice datorită limitării surselor arteriale. Creșterea tumorii hipofizare este în general lentă și se asociază cu o modulare continuă a șei turcești, rezultând o creștere progresivă a volumului acesteia. Creșterea lentă a tumorii explică nu numai mărirea graduală a șei ci și, probabil, o creștere a fluxului sangvin arterial în hipofiza anterioară. Acest mecanism ar putea explica menținerea viabilității celulelor hipofizare în ciuda reducerii fluxului sangvin portal. Mecanismul adaptativ descris, postulat a fi prezent la pacienții cu macroadenoame cu dezvoltare lentă, nu este aplicabil în cazul unei creșteri rapide a conținutului intraselar și a presiunii interselare. Apoplexia tumorală hipofizară reprezintă un exemplu unde infarctizarea hemoragică a adenomului hipofizar poate determina o creștere rapidă a conținutului intraselar. Neurochirurgii descriu adesea o extensie a conținutului intraselar sub presiune la pacienții operați la puțin timp după un eveniment apoplectic. Nu există în literatură date privind măsurarea presiunii intraselare la pacienții cu apoplexie tumorală puțin după debutul simptomelor. În studiul de față autorii au măsurat presiunea intraselară la pacienți cu apoplexie tumorală hipofizară care au fost explorați chirurgical în prima săptămână de la începutul episodului. Au postulat că presiunea intraselară ar putea fi puternic crescută puțin după apoplexia tumorii hipofizare și că acest fapt determină hipopituitarism și grade variabile de necroză ischemică a hipofizei anterioare. Folosind concentrațiile prolactinei serice ca marker a viabilității celulelor hipofizei anterioare, au postulat că un nivel normal sau crescut a acesteia la prezentare ar putea prezice recâștigarea sau menținerea funcției hipofizare la pacienții cu apoplexie tumorală hipofizară. Au fost studiați 13 pacienți cu apoplexie tumorală hipofizară, cărora li s-a făcut decompresie chirurgicală în prima săptămână de la debutul simptomului. Presiunea intraselară arata valori mari (în medie 47 mm Hg) iar valorile prolactinei erau în general scăzute (media 3,5 μg/l). S-a notat o corelație inversă între presiune și valorile serice ale PRL. La 7 dintre cei 13 pacienți s-a notat o recuperare parțială sau menținerea funcției hipofizare postoperator. Acești 7 pacienți aveau valori mai mari ale PRL ($9,3 \pm 7,4$ μg/l) și mai scăzute ale presiunii intraselare ($35,9 \pm 7,3$ mm Hg) decât valorile de la ceilalți 6 pacienți la care hipopituitarismul a persistat postoperator ($1,6 \pm 0,6$ μg/l și respectiv $55,8 \pm 2,4$ mm Hg). Valorile mici ale nivelului PRL la pacienții cu apoplexie tumorală sugerează că necroza ischemică a antehipofizei rezultă ca o consecință a creșterii externe și bruște a presiunii intraselare. O PRL normală sau crescută în prezența unui macroadenom non-PRL secretor indică prezența unor celule pituitare viabile și un prognostic bun în ceea ce privește redobândirii funcției hipofizare postoperator. (D.H. Zayour, W.R. Selman, B.M. Arafah. Extreme Elevation of Intracellular Pressure in Patients with Pituitary Tumor Apoplexy: Relation to Pituitary Function. *J. Clin. Endocrinol.*, 2004, 89: 5649-5654).

E. Zbranca

OBEZITATEA, FICATUL GRAS NONALCOOLIC ȘI HEPATITA VIRALĂ C

Andreea Brumaru*, Cătălina Mihai*, Cristina Cijevschi Prelipcean*, E. Zbranca**

* Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași

** Clinica de Endocrinologie

U.M.F. "Gr. T. Popa", Iași

Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) represents a spectrum of liver lesions which consist of isolated hepatic macrovesicular steatosis at one end and steatohepatitis at the other. Many clinical studies have established a strong relationship between insulin resistance and NAFLD. The NAFLD represents the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. Hepatic steatosis is frequently seen in subjects with HVC. The association of HVC and steatosis seems to be genotype-specific. The concomitant presence of NAFLD and HVC contributes to the progression of fibrosis, decreases the virologic response rate to antiviral therapy and possibly increases the risk of hepatocellular cancer. Weight reduction leads to decrease in steatosis and liver enzymes and also improves the response rate to antiviral therapy and hepatic fibrosis.

Rezumat

Ficatul gras nonalcoolic (NAFLD) cuprinde un spectru de leziuni hepatice ce se întinde de la steatoza macroveziculară izolată la steatohepatită. Studiile clinice au stabilit o relație certă între insulino-rezistență și ficatul gras nonalcoolic. NAFLD reprezintă manifestarea hepatică a sindromului metabolic. Steatoza hepatică se întâlnește frecvent la pacienții cu hepatită virală C. Asocierea HVC și steatoză pare să fie genotip specifică. Prezența concomitentă a HVC și NAFLD implică fibroză hepatică severă, scăderea răspunsului la tratamentul antiviral și creșterea riscului de carcinom hepatocelular. Scăderea în greutate duce la ameliorarea steatozei și a enzimelor hepatice și îmbunătățește răspunsul la tratamentul antiviral și fibroza hepatică.

Importanța problemei

Bolile hepatice în general și hepatita virală C în particular reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, a cărei prevalență este în creștere. Steatoza hepatică, întâlnită frecvent la subiecții cu hepatită virală C, s-a dovedit recent un marker important care influențează progresia bolii hepatice precum și răspunsul virusologic la tratamentul antiviral. Steatoza face parte din manifestările ficatului gras nonalcoolic, o cauză frecventă de morbiditate în populația generală (1).

Definiție și date epidemiologice

Ficatul gras nonalcoolic (Nonalcoholic Fatty Liver Disease- NAFLD) reprezintă un spectru de leziuni hepatice care apar la indivizi ce nu consumă alcool, sau consumă în cantități ce nu sunt considerate dăunătoare pentru ficat (<20 g/zi). Acest spectru se întinde de la steatoza hepatică macroveziculară izolată la steatohepatită. Steatohepatita (nonal-

coholic steatohepatitis - NASH) este caracterizată de prezența balonizării celulare, a corpiilor Mallory, a inflamației și a fibrozei predominant pericelulară (2).

Adevărata prevalență și incidență a ficatului gras nonalcoolic nu este cunoscută. Ca diagnostic histologic NASH reprezintă 7-11% din biopsiile hepatice în Statele Unite sau Canada, și doar 1.2% din biopsiile hepatice în Japonia (3). Studiile populaționale bazate pe metode imagistice și pe prezența unor enzime hepatice anormale nu pot pune cu acuratețe diagnosticul de ficat gras nonalcoolic și nu pot face diferența între steatoza hepatică și steatohepatită.

Prevalența NAFLD este cu certitudine legată de greutatea corporală. În timp ce 10-15% din populația generală are steatoză hepatică, la obezi procentul se ridică la 80%. Cifrele corespondente pentru steatohepatită sunt de 3-4% în populația generală și 15-20 % în

populația obeză. Legătura dintre obezitate și NAFLD o reprezintă insulino-rezistența și sindromul metabolic.

Ficatul gras nonalcoolic a fost găsit la toate grupele de vârstă, cu prevalență maximă între 40 și 60 de ani. Studii recente demonstrează că bărbații sunt afectați în egală măsură cu femeile.

Este ficatul gras nonalcoolic o trăsătură specifică a hepatitei virale C?

Se pune problema dacă asocierea steatozei cu hepatita virală C este întâmplătoare sau infecția virală contribuie la dezvoltarea steatozei. S-a observat o prevalență crescută a steatozei hepatice în populația infectată cu genotipul 3 al HVC. În cazul acestui genotip steatoza pare să fie un efect citopatic indus de virus. În contrast, datele privind populația infectată cu genotipul 1 sugerează lipsa unei asocieri specifice între steatoza hepatică și hepatita virală C. În acest caz prezența ficatului gras non alcoolic este legată în principal de prezența concomitentă a sindromului metabolic(4).

Tabel nr.1

Criterii pentru sindromul metabolic-două sau mai multe din următoarele:

Obezitate abdominală
Hipertrigliceridemie > 150 mg/dl
HDL scăzut: <40 mg/dl la bărbați; < 50 mg/dl la femei
Tensiune arterială crescută (> 130/ 85 mm Hg)
Glicemie a jeun crescută (>110 mg / dl)

Insulino rezistența și sindromul metabolic-impactul asupra NAFLD și HVC

Bazele fiziologice și biochimice ale insulinorezistenței

Funcția tesutului adipos este să depoziteze sau să mobilizeze lipidele. Aceasta este modulată de adipocitokine (polipeptide active produse de țesutul adipos ce acționează prin mecanisme endocrine, paracrine sau

autocrine), neuronii adrenergici, insulina, hormonii de contrareglare(5).

Obezitatea este o condiție fiziopatologică în care excesul caloric duce la creșterea lipogenezei, în timp ce țesutul adipos răspunde la depozitarea crescută de grăsimi prin lipoliză excesivă, mediată de citokinele ce induc insulino rezistență(6). Crește astfel eliberarea de acizi grași liberi în circulație. O primă consecință este acumularea lor în mușchiul striat, unde alterează capacitatea unor transportori de a prelua glucoza, scăzând astfel clearance-ul glucozei(7). În ficat acumularea de acizi grași liberi duce la utilizarea scăzută a glucozei și favorizează producerea de glucoză prin glicogenoliză și gluconeogeneză, crescând producerea hepatică de glucoză, precum și încărcarea sistemică cu glucoză. Pancreasul răspunde prin creșterea secreției de insulină, hiperinsulinemia fiind o altă trăsătură cheie a insulino rezistenței, care va duce în timp la scăderea toleranței la glucoză și în final la apariția diabetului (8).

Insulino rezistența și inflamația cronică

Atât inflamația cronică (prin citokine ca TNF α , interleukine) afectează sensibilitatea la insulină, cât și insulinorezistența poate perpetua inflamația. O consecință a insulinorezistenței este favorizarea fibrozei în stările inflamatorii cronice, prin adipokine proinflamatorii și fibrogenice (9).

În hepatita virală C s-a demonstrat corelația direct proporțională între gradul de insulino rezistență și cel al fibrozei.

Insulinorezistența are de asemenea efecte favorizante în transformările neoplazice. Hiperinsulinemia și factorii de creștere insulin-like au rol în proliferarea celulară. În acest context, subiecții cu hepatită virală C și diabet zaharat au un risc crescut de a dezvolta carcinom hepatocelular (10).

Insulino-rezistența și geneza NAFLD

Geneza steatozei hepatice

Steatoza macroveziculară este consecința acumulării trigliceridelor în ficat. Trigliceridele se formează fie prin reesterificarea acizilor grași liberi proveniți din dietă sau lipoliză periferică, fie prin esterificarea cu glicerol a acizilor grași sintetizați de novo (lipogeneza de novo). Trigliceridele împreună cu apolipoproteina B100 formează VLDL (11).

Insulino-rezistența provoacă lipoliză crescută și crește astfel cantitatea de acizi grași liberi livrați către ficat, crescând esterificarea acestora în trigliceride și riscul de acumulare a trigliceridelor (12).

S-a demonstrat de asemenea o creștere a lipogenezei de novo la pacienții cu NASH, sub influența hiperinsulinemiei. Alte mecanisme posibile ale acumulării hepatice de grăsimi ar putea fi defecte în formarea VLDL sau ale oxidării mitocondriale a acizilor grași (13).

Geneza steatohepatitei

Atât NAFL cât și NASH se asociază cu insulino-rezistența, dar apariția NASH necesită o durată și o severitate crescută a insulino-rezistenței, precum și existența unor anomalii fiziopatologice adiționale. Ipoteza celor “două lovituri” susține ca prim pas existența insulino-rezistenței ce duce la apariția steatozei hepatice, a doua etapă fiind reprezentată de dezvoltarea unei anomalii intrahepatice ca răspuns la prima lovitură sau prezentă în mod independent. Multiplele defecte posibile (mitocondriale, ale peroxizomilor, ale sistemului citocromului P 450, supraîncărcarea cu fier) au ca numitor comun stresul oxidativ, datorat fie producerii crescute de radicali liberi de oxigen, fie apărării antioxidante scăzute(14).

Insulino-rezistența și oxidarea acizilor grași liberi duc la formarea de radicali liberi de oxigen, potențând stresul oxidativ. Întrucât s-au descoperit anomalii mitocondriale la subiecții cu steatohepatită, se pre-

supune ca mitocondria este sediul principal al formării de radicali liberi de oxigen în NASH (15). Alte căi metabolice implicate în formarea RO sunt căile NADPH oxidazei, lipo-oxigenazei și ale cicloxigenazei(5).

Mecanismele celulare care duc la balonizarea celulară și la formarea corpiilor Mallory nu sunt complet cunoscute. Inflamația apare ca o consecință a lezării celulei hepatice iar fibroza hepatică este rezultatul activării celulelor stelate de către citokinele inflamatorii (16).

Rolul fierului în patogeneza NASH este controversat. Studiile experimentale arată că supraîncărcarea cu fier duce la alterarea metabolismului oxidativ mitocondrial, injurie și moarte celulară, având un posibil rol și în peroxidarea lipidelor și fibrogenza din NASH (17).

Cum punem diagnosticul de NAFLD la pacientul cu HVC?

Parametrul esențial care va fi evaluat este steatoza hepatică. Pentru a considera prezentă boala ficatului gras nonalcoolic la un pacient cu hepatită virală C este necesar ca mai mult de 25% din hepatocite să conțină grăsimi vizibile. Acest lucru nu este valabil la genotipul 3 al HVC, în care steatoza apare ca o consecință directă a infecției virale (18).

Inflamația lobulară și portală este o trăsătură nespecifică, ce caracterizează ambele condiții patologice. Balonizarea celulară este întâlnită predominant în steatohepatită. Corpii Mallory nu apar în hepatita virală C pură, indicând prezența NASH sau a hepatitei alcoolice, pentru diagnosticul steatohepatitei fiind necesară excluderea atentă a consumului de alcool(19). Fibroza în NASH este pericelulară și predominant centrolobulară, în HVC fiind în principal portală(20).

Diagnosticul de NASH la subiecții infectați cu VHC genotipul 1 necesită așadar prezența steatozei semnificative, a corpiilor Mallory și a fibrozei în zona 3 pericelulară.

Impactul clinic al HVC asupra NAFLD

Dacă în cazul HVC genotip 1 steatoza este asociată cu factorii de risc preexistenți (sindromul metabolic), în cazul genotipului 3 steatoza pare să fie un efect citopatic al infecției virale. Mecanismele de apariție a steatozei hepatice la subiecții cu HVC sunt numeroase. S-a demonstrat că proteinele virale pot interfera cu încorporarea trigliceridelor în VLDL(21).

În marea majoritate a infecțiilor cu genotip 1 prezența sindromului metabolic asociat duce la dezvoltarea NAFLD.

Impactul clinic al NAFLD asupra HVC

Efectele NAFLD asupra fibrozei din HVC

Progresia fibrozei în HVC este accelerată de o serie de factori ca: sexul masculin, consumul de alcool, coinfecția cu HIV, diabetul zaharat de tip 2, obezitatea. S-a demonstrat recent că și steatoza hepatică contribuie la progresia fibrozei (22,28). Prezența în plus a corpilor Mallory, a balonizării celulare și a fibrozei pericelulare se asociază cu un grad mai avansat de fibroză decât steatoza singură. Stresul oxidativ, considerat "a doua lovitură" în patogeneza NASH, se corelează ca magnitudine și locație cu stadiul și localizarea fibrozei. Terapia antioxidantă (vitamina E) la pacienți refractari la tratamentul cu interferon a dus la diminuarea fibrozei, demonstrând rolul stresului oxidativ în evoluția hepatitei virale C.

Un alt factor ce se corelează cu stadiul fibrozei în HVC este insulinorezistența. Obezitatea are efecte nefavorabile asupra evoluției infecției cu virusul C, perpetuând procesul fibroinflamator și diminuând răspunsul la tratamentul antiviral (23).

Efectele NAFLD asupra răspunsului la tratamentul antiviral

Obezitatea și prezența NAFLD scad răspunsul la tratamentul antiviral al HVC. Mecanismele incriminate țin de biodisponi-

bilitatea scăzută a interferonului la pacienții obezi, prezența steatozei hepatice (factor de predicție negativă) și posibila alterare a funcțiilor imune în obezitate (24).

Implicații terapeutice

Efectul terapiei antivirale asupra NAFLD

Efectul terapiei cu interferon asupra steatozei este diferit în funcție de genotipul viral. În timp ce în infecția cu genotipul 3 eradicarea virală duce la ameliorarea steatozei hepatice (25), tratamentul cu interferon în infecția cu genotipul 1 poate determina creșterea trigliceridelor serice și accentuarea steatozei, prin mecanisme încă neelucidate. Totuși nu există date care să indice agravarea fibrozei asociată cu NASH prin terapia antivirală.

Efectul tratamentului NAFLD asupra terapiei antivirale

Este cunoscut că obezitatea este un factor negativ de predicție al răspunsului la tratamentul antiviral (26). Studii pilot au demonstrat că scăderea în greutate la pacienții cu HVC este însoțită de o ameliorare a steatozei, a biochimiei hepatice și a fibrozei, observație ce rămâne a fi confirmată de studii mai ample (27).

De reținut

-  Hepatita virală C și NAFLD sunt boli hepatice frecvente, a căror asociere indică prezența concomitentă a sindromului metabolic, în special la pacienții infectați cu genotipul 1.
-  Infecția cu genotipul 3 se asociază în mod independent cu steatoza hepatică.
-  Prezența NAFLD crește riscul de fibroză hepatică severă și de eșec al terapiei antivirale în HVC.
-  Trialuri clinice în curs de desfășurare cercetează dacă scăderea în greutate și ameliorarea steatozei hepatice vor îmbunătăți rata de răspuns antiviral și fibroza hepatică.

BIBLIOGRAFIE:

1. Charlton M. Nonalcoholic fatty liver disease: a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Dec;2(12):1048-58.
2. Ramesh S, Sanyal A.J. Hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease, *Seminars in liver disease*, 2004 Nov;24(4),399-410.
3. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies, *J Hepatol*. 2005 Jan;42(1):132-8.
4. Hwang SJ, Lo JC, Chu CW. Hepatic steatosis in chronic hepatitis C virus infection: prevalence and clinical correlation, *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:190-95.
5. Moseley RH. Progress in understanding the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease, *Hepatology*. 2005 Jan;41(1):204-6.
6. Marchesini G., Bugienesi E, Forlani G. Nonalcoholic fatty liver , steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-923.
7. Hallsten K, Yki-Jarvinen H, Peltoniemi P. Insulin and exercise stimulated skeletal-muscle blood flow and glucose uptake in obese men. *Obes Res* 2003;11:257-265.
8. Suriawinata A, Fiel MI. Liver pathology in obesity, *Semin Liver Dis*. 2004 Nov;24(4):363-70.
9. Dandona P. The link between insulin resistance syndrome and inflammatory markers. *Endocr Pract* 2003;9(suppl 2):53-57.
10. Reginbeau JM, Colombat M, Mognol P, et al. Obesity and diabetes as risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10(suppl 1):S69-S73.
11. Randle PJ, Garland PB, Hales CN. The glucose fatty acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-789.
12. Haque M, Sanyal AJ. The metabolic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol* 2002;16: 709-731.
13. Gawrieh S, Opara EC, Koch TR. Oxidative stress in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis and antioxidant therapies, *J Investig Med*. 2004 Dec;52(8):506-14.
14. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001;121:710-723.
15. Caldwell SH, Swerdlow RH, Khan EM. Mitochondrial abnormalities in non alcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol*. 1999;31:430-434.
16. Banner BF, Savas L, Zivny J. Ubiquitin as a marker of cell injury in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Pathol* 2000; 114:860-866.
17. Younossi ZM, Gramlich T, Bacon BR, et al. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999;30:847-850.
18. Rubbia-Brandt L, Fabris P, Paganin S, et al. Steatosis affects chronic hepatitis C progression in a genotype specific way. *Gut* 2004;53:406-412.
19. Sanyal AJ. American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123:1705-1725.
20. Contos MJ, Sanyal AJ. The clinicopathology spectrum and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Adv Anat Pathol* 2002; 9:37-51.
21. Perlemuter G, Sabile A, Letteron P et al. Hepatitis C virus core protein inhibits microsomal triglyceride transfer protein activity and very low density lipoprotein secretion: a model of viral-related steatosis. *FASEB J* 2002; 16: 185-194.
22. Cholet F, Noursbaum JB, Richecoeur M et al. Factors associated with liver steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28:272-278.
23. Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass reduction index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-1219
24. Lam NP, DeGuzman LJ, Pitak D, Layden TJ. Clinical and histologic predictors of response to interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C viral infection. *Dig Dis Sci* 1994;39:2660-2664.

25. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HVC genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-1364.
26. Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, et al. Worsening of steatosis is an independent factor of fibrosis progression in untreated patients with chronic hepatitis C and paired liver biopsies. *Gut* 2003;52_288-292.
27. Hickman IJ, Clouston AD, MacDonald GA, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:89-94.
28. Westin J, Nordlinder H, Lagging M, Norkrans G, Wejstal R. Steatosis accelerates fibrosis development over time in hepatitis C virus genotype 3 infected patients. *J Hepatol* 2002;37:837-842.

Adresă pentru corespondență:

Dr. Andreea Brumaru

Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie

B-dul Independenței nr. 1, 700101, Iași, Romania

RECENZIE

EFECTELE TERAPIEI CU ANDROGENI ASUPRA ȚESUTULUI ADIPOS ȘI METABOLISMULUI LA BĂRBAȚII ÎN VÂRSTĂ. Vârsta înaintată se însoțește de creșterea incidenței unor probleme medicale serioase ca boala coronariană, accidentele vasculare cerebrale, diabetul zaharat, probleme vasculare periferice. Motilitatea deficitară, acumularea centrală a țesutului adipos și pierderea masei musculare contribuie la aceste riscuri ; se adugă frecvența mai mare a fracturilor osoase spontane și postcădere cu pierderea independenței; acumularea centrală, la nivel visceral a țesutului adipos se asociază cu creșterea riscului de HTA, rezistență la insulină, sdr dislipidemic, fibrinoliză deficitară, toate acestea fiind cumulate în așa numitul sdr metabolic. Autorii articolului ridică ipoteza prin care terapia androgenică la bărbații în vârstă va descrește semnificativ masa grasă abdominală (viscerală și subcutanată) și țesutul adipos apendicular (subcutanat și intramuscular) și ar îmbunătăți markerii sdr metabolic. În acest scop au efectuat un studiu placebo controlat pentru evaluarea efectelor tratamentului cu un androgen anabolizant - oxandrolonul-asupra masei grase, slabe, forței musculare, funcțiilor fizice etc. Studiul s-a desfășurat pe 3 luni. Au fost incluși 32 pacienți cu vârste cuprinse între 60 și 87 ani cu un BMI $28.1 \pm 3.4 \text{ kg/m}^2$ care au primit oxandrolon 20 mg/zi (n=20) sau respectiv placebo. Oxandrolonul reduce grăsimea totală, tronculară și apendiculară (determinare DXA); grăsimea viscerală diminuează de asemenea (determinare RMN). Sensibilitatea la insulină se ameliorează sub oxandrolon (prin determinarea indexului de control al sensibilității insulinice cantitative). Pierderea de grăsime (totală și subcutanată) a fost mai semnificativă la cei ce prezentau un nivel bazal inițial mai scăzut al testosteronului. La 12 luni de la întreruperea tratamentului se menține cam 83% din reducerea generală de masă grasă obținută, dar și la nivelul troncular și al extremităților. În concluzie terapia androgenică produce o reducere semnificativă și durabilă a masei grase cu ameliorarea parametrilor sensibilității la insulină. În timpul tratamentului HDL-colesterolul scade cu $0.49 \pm 0.21 \text{ mmol/l}$, iar LDL-colesterolul crește cu $0.57 \pm 0.67 \text{ mmol/l}$, efecte ulterior reversibile. Astfel, terapia cu un androgen ce nu afectează în sens negativ profilul lipidic poate fi benefică pentru anumite componente ale sdr metabolic la bărbatul vârstnic, supraponderal cu concentrații scăzute ale testosteronului. (Todd Schroeder, Ling Zheng, Michelle Ong, Carmen Martinez, Carla Flores, Yolanda Stewart, Collen Azen, Fred Sattler : Effects of androgen therapy on adipose tissue and metabolism in older men in *J Clin Endocrinol Metab* 89(10) : 4863-4872)

Maria Christina Ungureanu

ASPECT CLINIQUE ET DIAGNOSTIQUE DES NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES MULTIPLES

Aurora Miloș, Ioana Zosin

Clinique d'Endocrinologie, L'Université de Médecine et Pharmacie « V. Babeș » Timisoara

L'Équipe des collaborateurs:

Mihaela Vlad¹, Marina Curt¹, Ioana Natalia Milos¹, M. Coculescu²,
Monica Gheorghiu², Marioara Cornianu³, Ileana Matei³, D. Bordoș⁴,
H. Herman⁵, Doina Piciu⁶, Maria Mogosanu⁷, A. Tutelca⁷

1. Clinique d'Endocrinologie, UMPH. Timisoara; 2. L'Institut D'Endocrinologie
« C.I.Parhon » Bucarest; 3. Département d'Anatomopathologie, UMPH. Timișoara;
4. Clinique de Chirurgie 2, UMPH. Timișoara; 5. Clinique d'Urologie, UMPH. Timișoara;
6. Département de Radiothérapie, Institut d'Oncologie Cluj – Napoca;
7. Département de Radiologie, UMPH. Timișoara

Résumé

Les Néoplasies Endocriniennes Multiples (NEM) sont de 2 types: NEM-1 et NEM-2, le dernier subdivisé en NEM-2A et NEM-2B. Le gène associé à la transmission héréditaire des NEM-1 a été identifié sur le chromosome 11q13 qui code une protéine dénommée « menine ». Les variantes NEM-2 présentent des mutations du proto-oncogène RET, codant une tyrosine-kinase membranaire, qui est situé dans la région centromérique du chromosome 10. On présente 4 cas : 2 cas de la même famille avec NEM-1 et 2 cas avec NEM-2. Les cas avec NEM-1 sont avec hyperparathyroïdie, adénome hypophysaire, des lésions digestives de type Zollinger-Ellison. Les cas avec NEM-2 présentent des phéochromocytomes bilatéraux et des carcinomes médullaires thyroïdiens. Pour l'un des cas, les tests génétiques ont identifié NEM-2A avec une mutation sur le codon 634, exon 11 du gène RET, qui produit le changement de cystéine en tryptophane. NEM confronte le clinicien avec le diagnostic des lésions multiples, focales, qui nécessitent une multitude des tests de laboratoire, des études imagistiques, des réévaluations périodiques et des tests génétiques familiaux.

Rezumat

Neoplaziile Endocrine Multiple (NEM) sunt de două tipuri: NEM-1 și NEM-2 care cuprinde NEM-2A și NEM-2B. Gena responsabilă de transmiterea ereditară a NEM-1 a fost identificată pe cromozomul 11q13 care codează o proteină numită „menină”. Variantele NEM-2 prezintă mutații ale proto-oncogenei RET care codează o tyrozine-kinază membranară și care este situată în regiunea centromerică a cromozomului 10. Sunt prezentate 4 cazuri, dintre care 2 ale aceleiași familii cu NEM-1 și alte două cu NEM-2. Cazurile cu NEM-1 asociază hiperparatiroidism, adenom hipofizar, leziuni digestive de tipul sindromului Zollinger-Ellison. Cazurile cu NEM-2 prezintă feocromocitoame bilaterale și carcinoame medulare tiroidiene. La un caz testele genetice au identificat NEM-2A cu mutație la nivelul codonului 634, exon 11 a genei RET care produce schimbarea cysteinei în tryptophan. NEM confruntă clinicianul cu diagnosticarea unor leziuni multifocale care necesită multiple teste de laborator, studii imagistice, reevaluări periodice și testare genetică familială.

Les Néoplasies Endocriniennes Multiples (NEM) sont de 2 types :

NEM de type 1 (ancien syndrome de Wermer) et NEM de type 2 subdivisé en 2A et 2B (respectivement ancien syndrome de Sipple, syndrome de Gorlin).

NEM 1 et NEM 2 partagent un certain nombre d'aspects communs (fig.1). Elles sont des affections rares, héréditaires, de transmission autosomique dominante. L'expression de la maladie est extrêmement variable: d'un cas

à l'autre et, au sein d'une même famille, d'un sujet atteint à l'autre.

L'expression fonctionnelle des cellules endocrines est également variable, avec une potentialité plurisécrétoire, une dissociation possible entre la sécrétion hormonale et les effets cliniques et biologiques. La découverte d'une NEM implique une enquête et un suivi familial. Dans NEM1 les atteintes prédominantes concernent: les parathyroïdes, le pancréas, l'hypophyse. Dans Nem 2A on trouve

cancer médullaire de la thyroïde (CMT), phéochromocytome, hyperparathyroïdie. Dans NEM 2B on trouve CMT, phéochromocytome,

neurofibromatose cutanéomuqueuse, habitus marfanoïde (tab. 1).

Tab.1 - Les affections caractéristiques pour NEM-1, NEM-2A et NEM 2B

AFFECTION	NEM-1	NEM-2A	NEM-2B
Adénomes de la parathyroïde	>90%	25%	Rare
Cancer endocrine du pancréas	30 – 75%	-	-
Adénome hypophysaire	50 – 65%	-	-
Cancer médullaire de la thyroïde	-	>90%	>90%
Phéochromocytome	-	50%	60%
Neurofibromatose cutanéomuqueuse/habitus marfanoïde	-	-	100%

On présente quelques cas qui sont en évidence du service d'Endocrinologie de

Timisoara, ayant une Néoplasie Endocrinienne Multiple.

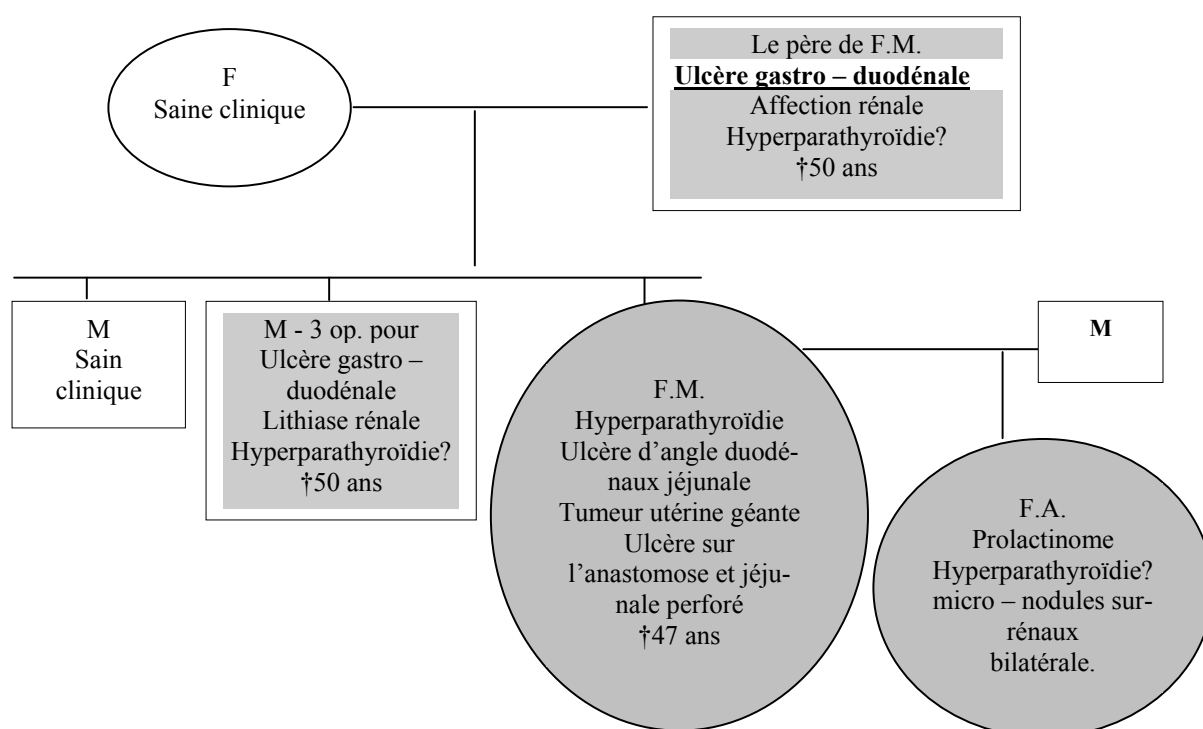


Fig.1 - Une famille avec une pathologie de type NEM –1

Dans l'image (fig.1) nous présentons une famille avec des lésions des glandes parathyroïdes, de l'hypophyse antérieure, des tissus neuro – endocrines gastro – entéro – pancréatique et de la corticosurrénale.

La patiente F.M. présentait une hyperparathyroïdie, des lésions suggestives pour une tumeur neuro – endocrine de localisation digestive, possible duodénale – pancréatique,

tumeur utérine géante. Sa fille F. A. présentait un prolactinome, une hyperparathyroïdie et de micro- nodule surrenalien bilatéral.

Le père et le frère de F. M., ayant des lésions suggestives pour hyperparathyroïdie, sont décédés à 50 ans. Les informations sont obtenues par anamnèse.

Pour F. M., le début de la maladie c'est si-tue à 31 ans avec lithiase rénale bilatérale ré-

cidivante, (1979, fig. 2), hypercalcémie, hypophosphorémie et hypercalciurie déterminées par l'hyperparathyroïdie. Cet aspect a été constant pendant 5 ans (tab. 2).

En 1979, on extirpe une parathyroïde gauche d'un aspect hyperplasique. L'hyperparathyroïdie a continué.

En 1980, la scintigraphie parathyroïdienne avec seleniumétionine a relevé une zone de captation supérieure à l'articulation sterno-claviculaire droite, suspecte d'une formation parathyroïdienne.

En 1983 on a pratiqué une intervention chirurgicale pour un ulcère d'angle duodéno-jéjunal, pénétrant dans le mésentère et avec des sténoses.

L'association d'une gastrite avec pseudo-poliposes multiples gastro-duodénales et des douleurs abdominales évoquait une tumeur neuro-endocrine avec localisation digestive, possible duodéno-pancréatique.

Nous n'avons pas eu les moyens d'investigation nécessaires pour confirmer cette supposition (Fig. 3).

En 1984, les radiographies ont mis en évidence des multiples formations tumorales kystiques prédominantes développées au niveau de l'humérus, l'omoplate et le tibia, ainsi une

fracture du fémur consolidé par une tige (Fig. 4a, 4b, 4c, 4d).

Une nouvelle intervention chirurgicale a extirpé une parathyroïde ectopique (sur la clavicule droite) avec aspect de dégénérescence kystique. Pourtant, l'hyperparathyroïdie a continué.

En 1987, devant la persistance de l'hyperparathyroïdie, une dissection du cou a été pratiquée avec l'exérèse d'un adénome parathyroïdien d'un diamètre de 2 cm qui était situé entre l'œsophage et la colonne cervicale.

Dans l'intervalle 1987 – 1991 elle avait une évolution favorable avec la remission des paramètres biologiques et des signes cliniques d'hyperparathyroïdie (5a, 5b).

En 1996, elle présentait une tumeur utérine géante, des ulcères perforés sur l'anastomose postopératoire et jéjunale antérieure. Elle est décédée en postopératoire.

En 1989, la maladie de la fille, F.A., a débuté à 17 ans avec un syndrome aménorrhée-galactorée déterminé par un prolactinome avec extension supra-sellaire qui intéresse prédominant le versant gauche de la selle, inclut l'artère cérébrale moyenne gauche et dépasse postérieurement les apophyses clinoides postérieures (Fig. 6).

Tab. 2 - La patiente F.M.: Les valeurs de calcémie, phosphorémie, calciurie et phosphaturie déterminées par l'hyperparathyroïdie

	Ca sanguin v.n. = 4,5 – 5,5 mEq/l	P sanguin v.n. = 3,5 – 4,5 mg%	Ca urinaire v.n. = 100 – 200 mg/24h	P urinaire v.n. = 400 – 800 mg/24h
1979	6,6 mEq/l 6,9 mEq/l	2,52 mg% 2,71 mg%	153 mg/24h 447 mg/24h	214 mg/24h 868 mg/24h
I 1980	6,5 mEq/l	2,82 mg%	198 mg/24h	836 mg/24h
I 1981	5,6 mEq/l	3,41 mg%	210 mg/24h	532 mg/24h
IX 1981	6,4 mEq/l	2,96 mg%	208 mg/24h	528 mg/24h
IX 1982	6,2 mEq/l	2,95 mg%	153 mg/24h	768 mg/24h
III 1983	5,7 mEq/l	2,36 mg%	204 mg/24h	782 mg/24h
IV 1984	6,5 mEq/l	3,13 mg%	208 mg/24h	991 mg/24h



Fig. 2
*Patiente F.M. ;
 Lithiase
 rénale bilatérale*



Fig. 3
*Patiente F.M. ; Baryum
 passage: gastrite et
 pseudo-polipose
 gastro-duodénale*



Fig. 4a+4b+4c
*Patiente F.M. ; Des formations tumorales kystiques au
 niveau de l'humérus, l'omoplate et le tibia.*



Fig. 4d
*Patiente F.M.
 Une fracture du fémur
 consolidée d'une tige*



Fig. 5a+5b
*Patiente F.M. ; La
 diminution des
 lésions kystiques
 osseuses après
 l'opération
 d'adénome para-
 thyroïdien*

Après 6 semaines de traitement avec Bromocriptine 30 mg/jour, on observe au CT une réduction de 50% du volume antérieur et la disparition à peu près complète de la tumeur entra-sellaire. Entre 1990 et 2004, pendant le traitement avec Bromocriptine, on a pratiqué des contrôles répétés d'imagerie avec CT ou RMN qui confirment la diminution du prolactinome avec une dimension constante de 0,5/0,3 cm (fig. 7a).

Le dosage hormonal montre des titres élevés de la prolactine (Tab. 3) et des titres bas des gonadotropes (Tab. 4)

Le dosage des hormones thyroïdiennes relève une hypothyroïdie qui est corrigée par traitement substitutif (Tab. 5). La fonction cortico-surrénalienne était normale (Tab. 6).

En 2000 elle présentait une hypercalcémie modérée avec hypophosphorémie avec des valeurs de la PTH qui restaient à la limite supérieure de la normale (Tab.7).

La tomographie computerisée (fig. 7b) ne mettait pas en évidence des formations tumorales suggestives pour un adénome parathyroïdien.

La thyroïde était normale. Pour la loge de thymus on avait mis en évidence un reste thymique. On observait un aspect micro-nodulaire surrénalien bilatéral.

En 2003 la scintigraphie des parathyroïdes (SestaMIBI-99mTc), (fig. 8) relève une accumulation du radiotraceur qui est située en dessous du pôle inférieur du lobe thyroïdien droit avec une intensité augmentée et, sur l'étude tardive, on observe une petite accumulation de radio-traceur située parathyroïdien gauche, probablement un autre petit adénome parathyroïdien supérieur gauche.

On a discuté la nécessité d'une intervention chirurgicale pour les parathyroïdes.

Les deux cas présentait une pathologie de type NEM –1 mais, on n'a pas eu la possibilité de faire le teste génétique.

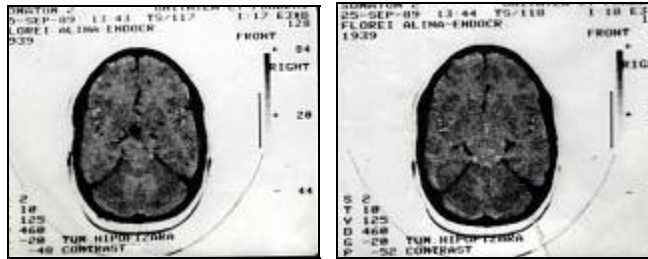


Fig.6
Patiente F.A. ; CT – Tumeur hypophysaire avec extinction suprasellaire.

Tab. 3 - Les valeurs de PRL plasmatique de la patiente F.A.

PRL	1988	1989	1990	1991	1994	1997	2000	2001	2002	2003
v.n. = 2 – 25 ng/ml	100 ng/ml	1413 2,8 ng/ml	1,29 ng/ml	196 ng/ml	10,15 ng/ml	52 ng/ml			102 86,24 ng/ml	94,3 ng/ml
v.n. = 64 – 395 µUI/ml						2281 µUI/ml	1517 µUI/ml	1006 µUI/ml	1086 µUI/ml	

Tab. 4 - Les valeurs des FSH et LH de la patiente F.A.

	1989	1990	2000	2002
FSH v.n. = 1,38 – 9,5 mIU/ml	1,10 mIU/ml	3,00 mIU/ml	1,38 mIU/ml	1,84 mIU/ml
LH v.n. = 0,833 – 15,5 mIU/ml	2,70 mIU/ml	5,75 mIU/ml	0,000 mIU/ml	0,000 mIU/ml

Tab. 5 - Les valeurs des TSH, FT4 et FT3 de la patiente F.A.

	2000	2002	2003
TSH v.n. = 0,34 – 5,6 µUI/ml	0,82 µUI/ml	1,83 µUI/ml	1,59 µUI/ml
FT4 v.n. = 10 – 28,2 pmol/l	7,93 pmol/l	9,83 pmol/l	8,9 pmol/l
FT3 v.n. = 4,26 – 8,1 pmol/l			4,84 pmol/l

Tab. 6 - Les valeurs de cortisol plasmatique de la patiente F.A.

	1989	1990	2000	2002
Cortisol plasmatique	7,21 µg/dl v.n. = 5-25 µg/dl	9,69 µg/dl v.n. = 5-25 µg/dl	972 mmol/l v.n. = 240 – 608 mmol/l	13,3 µg/dl v.n. = 5-25 µg/dl

Tab. 7 - Les valeurs de calcémie, phosphorémie, calciurie, phosphaturie et PTH de la patiente F.A.

	Ca sanguin v.n. = 8,4-10,5 mg%	P sanguin v.n. = 2,5-4,5 mg%	Mg sanguin v.n. = 1,6-2,3 mg%	Ca urinaire v.n. = 100-200 mg/24h	P urinaire v.n. = 400-800 mg/24h	PTH v.n. = 6-50 pg/ml
IV 2000	11 mg% 11,2 mg%	2,1 mg% 2,3 mg%	2,2 mg%	112 mg/24h	730 mg/24h (D=1500 ml/24h)	45,1 pg/ml
I 2002	10,2 mg%	2,7 mg%	2 mg%			
II 2002	10,4 mg% 11,0 mg%	3 mg% 2,1 mg%		221 mg/24h	800 mg/24h (D=1300 ml/24h)	
VIII 2002	9,8 mg%	2,6 mg%	1,72 mg%			
IX 2002	10,2 mg% 10,4 mg%	2,7 mg% 3 mg%	2 mg% 2,1 mg%			
XII 2002	11 mg%	2,1 mg%				
V 2003	10,6 mg%	2,7 mg%	2,2 mg%			



Fig. 7a, 7b – Patiente F.A. ; CT cerebrale et cervicale: le prolactinome est diminué de volume durant le traitement par Bromocriptine. Ne sont pas visibles des formations tumorales dans la région des parathyroïdes.

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1) représente la forme principale avec prédisposition héréditaire à des tumeurs du pancréas endocrine et des tissus neuro – endocrines diffus à localisation thymique et bronchique. Ces lésions sont associées, chez la majorité des patients, à une hyperparathyroïdie primaire par hyperplasie et/ou adénome, adénomes anté – hypophysaires, tumeurs corticosurrénales, carcinoïdes, syndrome de Zollinger – Ellison (SZE) et des atteintes non endocrines plus rares.

Cette affection présente une transmission autosomale dominante de pénétrance complète. Les tumeurs du pancréas endo-

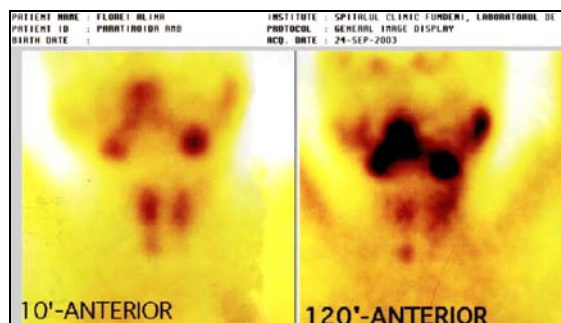


Fig. 8 – Patiente F.A. ; Scintigraphie parathyroïdienne: une accumulation du radiotraceur situé au niveau du pôle inférieur du lobe thyroïdien droit et parathyroïdien gauche, possible adénome parathyroïdien.

crine sont le plus souvent des gastrinomes, à l'origine d'un syndrome de Zollinger – Ellison, des insulinomes, plus rarement des glucagonomes et des VIPomes.

L'affection des parathyroïdes est pratiquement constante dans les NEM1. L'hyperparathyroïdie peut être latente, a symptomatique.

Le gène associé à la transmission héréditaire des NEM I a été identifié sur le chromosome 11q13. Il code pour une protéine, dénommée Menine (fig.9).

C'est un gène suppresseur de tumeur et les mutations décrites, très variables d'une famille à une autre, peuvent comporter des mutations ponctuelles ou des délétions.

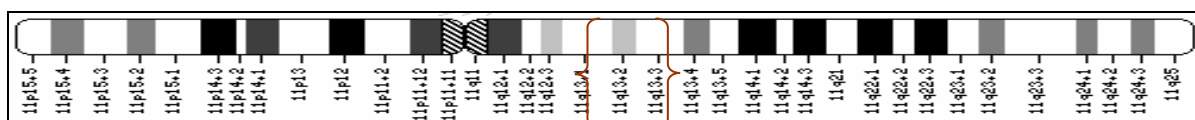


Fig. 9 - NCBI, Human Genom Resource, Microsoft Internet Explorer: Le chromosome 11

Un grand fragment d'ADN qui correspond à la région 600 – kb a été isolé totalement de cette séquence. Un de ces gènes, maintenant nommé NEM1, a subi une mutation dans la plupart des familles étudiées.

Dans certaines tumeurs, adénomes parathyroïdiens, tumeurs hypophysaires, on retrouve des mutations somatiques des 2 allèles du gène de la Menine, conformément au modèle de Knudson (décrit en 1971) sur l'existence d'un double événement (germi-

nal + somatique) dans la genèse de ces tumeurs.

Tout cela impliquera l'attitude suivante: - devant une tumeur évoquant une NEM I, la recherche des anomalies intra-tumorales du gène de la Menine s'impose - devant un individu porteur d'une NEM I authentifiée par mutation/délétion du gène de la Menine, l'enquête familiale, visant à déterminer les sujets au risque, sera fondée sur la mise en

évidence au niveau germinale d'une anomalie de structure du gène de la Menine.

Nous présentons une autre famille dont le sujet index est une femme S.V. de 44 ans

ayant un phéochromocytome bilatéral et un carcinome médullaire thyroïdien (Fig.10).

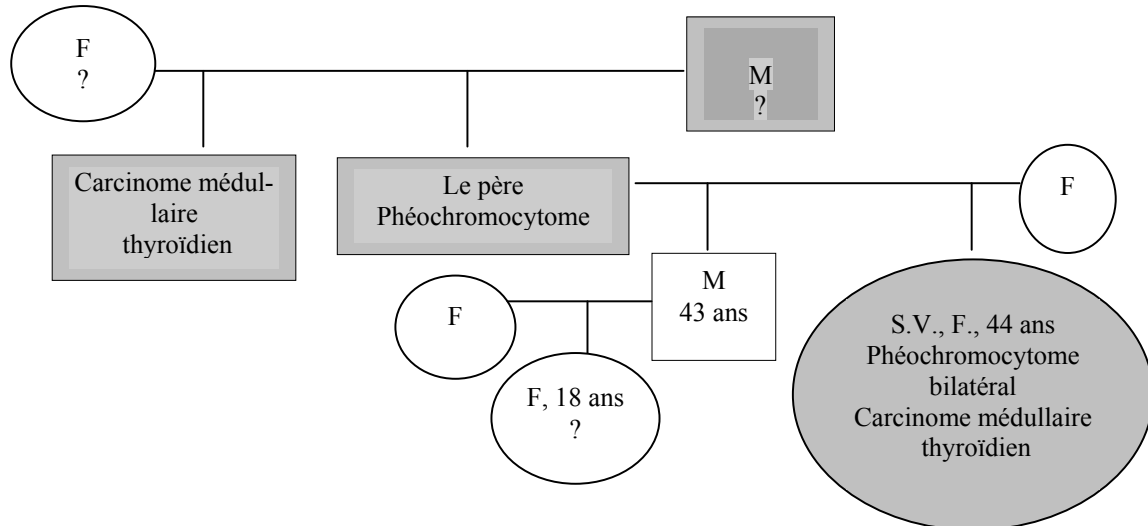


Fig. 10 - L'arbre généalogique d'une famille avec pathologie de type NEM-2

Son père avait un phéochromocytome. Le frère de son père présentait un carcinome médullaire thyroïdien. Les autres membres de la famille se portent apparemment bien. Elle n'a pas des enfants. La patiente présentait une hypertension artérielle paroxystique (un maximum de 215/95 de mmHg), céphalée, tachycardie, sueurs.

L'échographie avait mis en évidence une formation tumorale de 7/6 cm au pôle rénal supérieure. Le rein droit présentait l'image d'un calcul de 2,5 cm. Le rein gauche était normal.

L'acide vanil-mandélique était modérément élevé = 14 mg/24h (v. n. = 1 – 11 mg/24h). Une intervention chirurgicale a été pratiquée: surrénalectomie + rénalectomie droite et l'examen histopathologique est un phéochromocytome (Fig.11)

Une réévaluation faite 4 ans après mettait en évidence:

- Échographie thyroïdienne: formation nodulaire du lobe thyroïdien droit hyperéchogène, imprécisément délimitée, avec un

halo, mesurant 26/22/20 mm

- Scintigraphie thyroïdienne (^{99m}Tc – pertechnetate) - Thyroïde dans une position normale, d'une fixation inhomogène bilatérale. Nodule froid au niveau du lobe thyroïdien gauche.

- CT abdominale: Surrénale gauche de 5/3/2,5 cm, structure homogène.

- Acide vanilmandélique normal = 7,33 mg/24h (v.n. = 1,0 – 11 mg/24h); FT3, FT4 – valeurs normales

Une thyroïdectomie totale a été pratiquée. Au niveau du lobe thyroïdien droit, elle présentait une tumeur de 3/3/2cm, ferme, dure, adhérente; au niveau du lobe thyroïdien gauche une formation de 2/2 cm ferme, dure, adhérente. On a trouvé une adénopathie sur le tracé de la jugulaire et medio basale.

L'examen hysto – pathologique (Fig.12) a confirmé un carcinome médullaire sous forme de nodules sur le fond d'un goitre anisofolliculaire. La tumeur était délimitée d'une capsule mince, conjonctivo – fibreuse,

irrégulière, qui, dans quelques zones, dépassait la capsule et infiltrait les tissus environnants. Le stroma présentait de l'amyloïde. Au niveau de l'adénopathie on trouvait deux nodules de type carcinome médullaire et un nodule lymphatique avec une métastase massive carcinomateuse.

Le contrôle biologique postopératoire relevait: TSH = 34,9 μ IU/ml (v.n. = 0,4 – 4 μ IU/ml); Calcitonine = 636 pg/ml (v. n.< 13pg/ml); Antigène carcinoémbrionnaire = 105,9 ng/ml (v.n.< 4,6 ng/ml); Calcium sérique = 9,3mg% (v.n. = 8,5 – 10,5 mg%); Phosphore sérique = 4,2 mg% (v. n. = 3,5 – 4,5 mg%); CT cervico – médiastinale: - ablation totale de la glande thyroïde. Aspect normal du reste de la région cervico - médiastinale (Fig. 13).

Une thérapie substitutive avec LT4 125 μ g /jour a été débutée.

Le contrôle hormonale sous traitement substitutif après 4 mois trouvait des valeurs normales de la TSH et FT4, Tg < 0,2 ng/ml (v. n.< 55ng/ml); Calcitonine = 494 pg/ml

(v.n.< 13pg/ml); Acide vanilmandélique = 12, 50 mg/24h (v. n. = 1,0 – 11 mg/24h)

CT- abdominale: Au niveau de la surrenale gauche formation de 3/3 cm, d'un contour net, suggestive pour un phéochromocytome (Fig. 14).

On a pratiqué une surrenalectomie gauche et le diagnostic hysto-pathologique phéochromocytome (Fig. 15).

L'IRM de control ne retrouvait plus de formations tumorales cervicales, et confirmait un thoraciques (Fig. 16a, 16b) mais, malheureusement, on a observé une formation suspecte de récidence du phéochromocytome au niveau de la loge surrenalienne droite (Fig. 17a, 17b) qui n'avait pas été vue sur les images antérieures; Calcitonine = 791 pg/ml (v.n. < 13pg/ml); Acide vanilmandélique = 9,9 mg/24h (v. n. = 1,0 – 11 mg/24h)

Ce cas présente une association pathologique de type NEM 2. Il est difficile à dire s'il est un NEM type 2A ou 2B sans un test génétique.

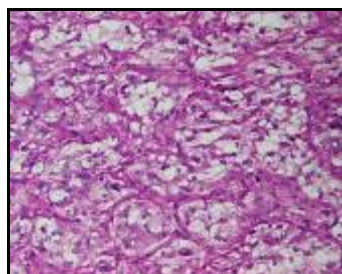


Fig. 11
Patiente SV ; Ex. hysto-
- pathologique :
Phéochromocytome

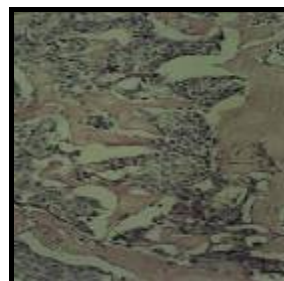


Fig. 12
Patiente SV ; Ex.
hysto – pathologique:
Carcinome médullaire

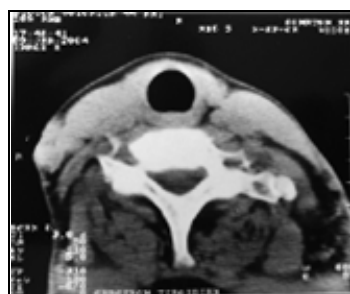


Fig. 13 - Patiente SV ; CT cervical: -ablation totale de la glande thyroïde.

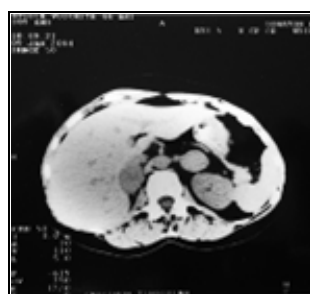


Fig. 14 - Patiente SV; CT- abdomen: La glande surrenale gauche présente une formation de 3/3 cm, suggestive pour un phéochromocytome

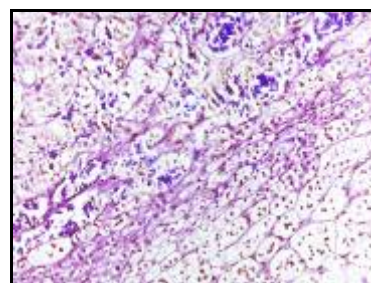


Fig. 15 - Patiente SV; Ex. hysto-pathologique: Phéochromocytome

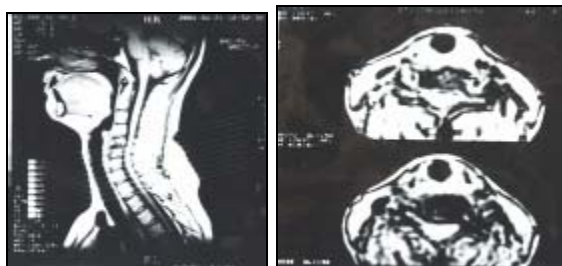


Fig. 16a+16b - Paciente SV ; RMN: ne présente pas de formations tumorales cervicales et thoraciques



Fig. 17a+17b - Paciente SV ; RMN: Une formation suspecte de récidence de phéochromocytome

Nous présentons un troisième cas index, celui d'une femme de 47 ans, ayant un

phéochromocytome bilatéral et un carcinome médullaire thyroïdien (Fig. 18).

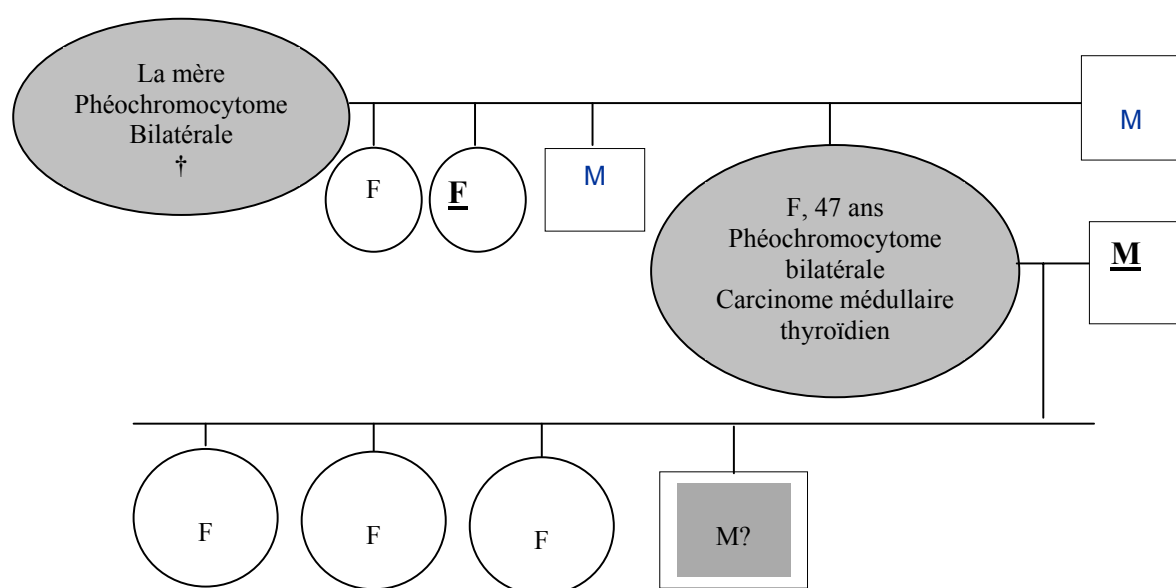


Fig. 18 - Une famille avec une pathologie de type NEM-2A

Sa mère avait phéochromocytome bilatéral. Elle n'avait pas été d'accord avec l'opération pour le deuxième phéochromocytome et elle a décédé. Notre patiente avait deux sœurs et un frère apparemment sains. Elle avait aussi quatre enfants: trois filles et un garçon, eux aussi bien portants.

En 1991, à l'âge de 35 ans elle a été opérée par surrénalectomie droite pour un phéochromocytome (Fig. 19). On n'a pas eu des données préopératoires.

Après 12 ans, en décembre 2003 elle présentait: des épisodes d'hypertension artérielle paroxystique, céphalées, tachycardie, sueurs. L'acide vanilmandélique était élevé.

À l'échographie, on a observé une formation tumorale de 6/4 cm, au niveau du pôle rénal supérieur, l'hypo échogène inhomogène.

CT abdominale (Fig. 21a, 21b) relève une masse tumorale localisée au dessus du pôle rénal supérieur gauche avec des zones liquidiennes et des zones de nécroses interne.

Elle a été opérée: surrénalectomie gauche avec l'exérèse d'une tumeur d'un diamètre d'environ 7 cm.

À l'examen histopathologique, on a diagnostiqué un phéochromocytome (Fig. 21a, 21b).

Deux mois plus tard, la CT relèvait des nodules dans les deux lobes thyroïdiens, sans adénopathies latéro – cervicales bilatérales. La trachée avait aspect normal (Fig.22a, 22b).

À l'intervention chirurgicale, on a extirpé la thyroïde. L'exploration de la loge cervicale n'a pas identifié des adénopathies latéro-cervicales ou supraclaviculaires. Les glandes parathyroïdes avaient des dimensions et d'aspect macroscopique normaux. Au niveau du médiastin supérieur on avait trouvé des ganglions d'une dimension sous 1cm et une consistance élastiques.

Ex. hysto – pathologique: carcinome médullaire (Fig. 24a) d'une stroma riche, homogène de type de amyloïde avec des zones de calcification et des zones de nécrose tumorale. L'immuno-hysto-chimie (IHC): réaction Calcitonine + (Fig. 23b).

Le contrôle postopératoire de la Calcitonine relève une concentration modérément élevée = 25 pg/ml (v.n. < 13 pg/ml).

Pour cette patiente, on a eu la possibilité de lui faire le teste génétique.(Fig.24)

Elle présentait une mutation sur le codon 634 du gène RET qui produit le changement de cysteine en tryptophane. Cette mutation sur le codon 634 de l'exon 11 plaide pour un NEM 2A.

Cette mutation est la plus commune : plus de 95% des mutations présentes dans les familles avec NEM 2A se situent sur le codon 634 de l'exon 11.

Les testes génétiques pour les trois filles de cette patiente sont négatives pour MEN 2. Le teste pour l'enfant de sexe masculine n'a pas été faite.

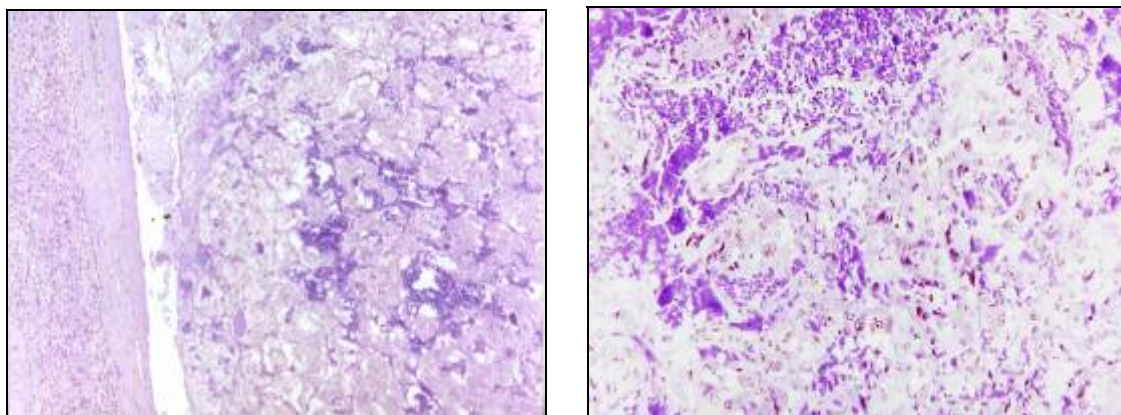


Fig. 19 - *Patiente ZE ; Ex. hysto - pathologique: Phéochromocytome*

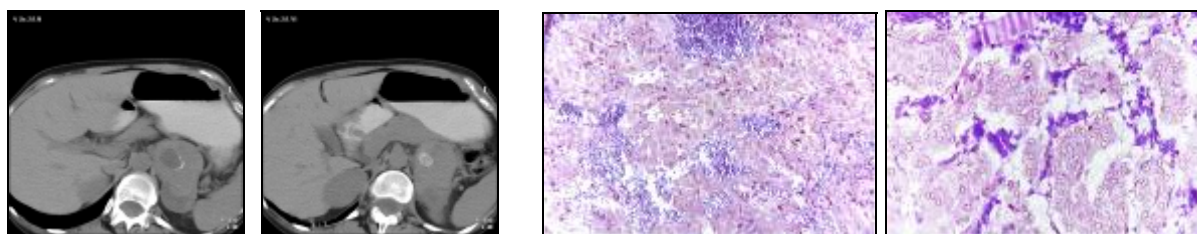


Fig. 22a+20b - *Patiente ZE ; CT abdomen: une masse tumorale sur le pôle rénale gauche*

Fig. 21a, 21b - *Patiente ZE ; Ex. hysto-pathologique: Phéochromocytome*

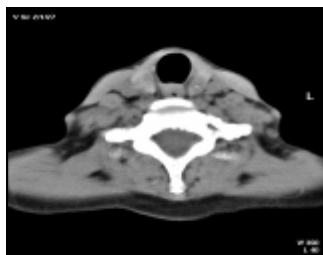


Fig. 22a+22b - Patiente ZE ; CT: des nodules dans les deux lobes thyroïdiens. Il n'y pas d'adénopathies latérales – cervicales bilatérales. La trachée est d'aspect normal

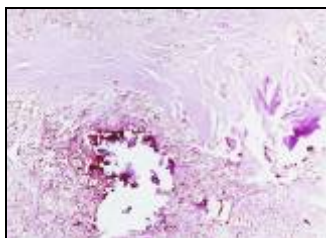


Fig. 23a
Patiente ZE
Ex. hysto-
pathologique:
Carcinome
médullaire

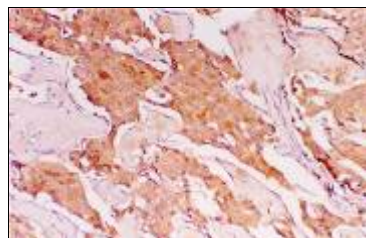


Fig. 23b
IHC:
réaction
Calcitonine +

Resultat av mutationsanalys, Genetik lab L5:03 KAROLINSKA SJUKHSET

Z. E., f., 47 years

Gen	Resultat DNA	Resultat protein
RET	[1902C>G]+[Wt]	C634W

Kommentar: The patient has a mutation of codon 634 in the RET gene causing an exchange of cysteine to tryptophane. This mutation has previously been described as a cause of MEN 2.
Magnus Nordenskjöld, STOCKHOLM

Fig. 24. - Patiente ZE. Résultat de la recherche génétique

Les trois variantes de la NEM2 (NEM2A, NEM2B et FMTC) sont liées à des mutations ponctuelles faux-sens du proto-oncogène RET, codant une tyrosine-

kinase membranaire. Le gène RET a une localisation différente de celle présumée pour les NEM I. Il se situe dans la région centromérique du chromosome 10 (fig.25).

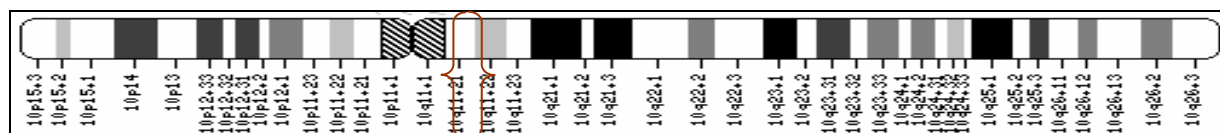


Fig. 25 - NCBI, Human Genom Resource, Microsoft Internet Explorer: Le chromosome 10

Les mutations associées à la NEM2A et au FMTC affectent principalement le domaine riche en cystéines impliqué dans l'auto - dimerisation de la molécule sous l'influence des ligands naturels de RETS.

Un certain nombre d'autres mutations modifient les domaines d'activité de la tyrosine kinase. Dans la NEM2B, plus de 95% des mutations identifiées à ce jour affectent le codon 918 dans le domaine tyrosine-kinase, mutation qui modifie la spécificité de substrat du récep-

teur. En NEM 2A: plus de 95% des mutations présentes dans les familles se situent sur le codon 634 de l'exon 11. En ce cas, il est important de chercher systématique des phéochromocytomes. Parmi le 5% restantes quelques cas ont des mutations en 618 ou 620 sur l'exon 10. Ces mutations concernent la région extra-membranaire du récepteur RET, celle qui, riche en cystéine, est impliquée dans la liaison avec son ligand. En NEM 2B, pratiquement 100 % des cas, ayant ou non une histoire familiale

connue sont porteurs d'une mutation unique, localisée dans l'exon 16, codon 918.

Dans les formes familiales de CMT isolé: plus de 60 % des familles ont une mutation spécifique siégeant dans des localisations diverses: exons 10-11-13 ou 14.

CONCLUSIONS

1. Les néoplasies endocriniennes multiples confrontent le clinicien à l'existence de maladies familiales cancéreuses, pluri-focales, impliquant la détection d'autres membres atteints dans la famille.

2. Une multitude d'explorations biologiques et para cliniques pour le diagnostic s'impose.

3. Le traitement est complexe et implique des interventions chirurgicales multiples et réévaluation périodique.

4. Il est nécessaire d'explorer tous les membres d'une famille.

5. Il est nécessaire d'informer les patients de l'enquête génétique.

6. En Roumanie, il n'y a pas des règlements en ce qui concerne le problème.

BIBLIOGRAPHIE SELECTIVE :

1. Calender A., Cadiot G., Mignon M., Consortium Européen sur les 'Multiple Endocrine Neoplasia' (ECM) Version 2.0 – septembre 1999 – soumise à validation à l'AG du GENEM de décembre 1999 Groupe d'Etude des Néoplasies Endocriniennes Multiples, (GENEM)
2. Calender A., Cadiot G., Mignon M., L'identification du gène de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1): conséquences sur la prise en charge des tumeurs neuro – endocrines du pancréas Hépat – Gastro. Volume 5, Numéro 2, 83-5, mars - avril 1998, Editorial
3. Argawal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppener C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC, et al., Germline mutations of the MEN 1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. Hum. Mol. Genet. 1997; 6: 1169-1175
4. Conte B. Devolx, Patricia Niccoli – Sire et le Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines – Cancer Médullaire de la Thyroïde, Rev. Roum. D'Endoc., vol. 3, no. 2, 2004, 29 – 36
5. Caloghera C., Bordos D., Zosin Ioana, Milos Aurora, Varcus Fl., Chirurgia tiroidei si a paratiroidelor, Ed. Mirton, Timișoara, 1996
6. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR et al., Positional cloning of the gene for Multiple Endocrine Neoplasia type 1. Science 1997; 276: 404-407
7. Guliana J. M., Néoplasies Endocriniennes Multiples, 1998, Microsoft Internet Explorer
8. National Center for Biotechnology Information, Human Genom Resources, Microsoft Internet Explorer
9. The European Consortium on MEN 1 Identification of the Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN 1) gene. Hum. Mol. Genet. 1997; 6: 1177 – 1183
10. The European Consortium on MEN 1. Definition of the minimal MEN 1 candidate area based on a 5-Mb integrated map of proximal 11q13. Genomics 1996; 37: 354 – 365

Adresa de corespondență

Dr. Aurora Miloș
Clinica Endocrinologie, Spitalul Județean,
Bd. Iosif Bulbuca, nr.156, 1900 Timișoara,
E-mail: auroramilos@yahoo.com

STUDIUL COMPARATIV AL METABOLISMULUI OSOS LA PACIENȚII CU HIPERTIROIDISM ȘI HIPOTIROIDISM AUTOIMUN

Mihaela Tătaru-Abagiu*, M. Bistriceanu**, Mihaela Popescu**, Iulia Bistriceanu**

*Spitalul Clinic Municipal Filantropia

**Clinica de Endocrinologie, UMF Craiova

Abstract

The aim of the study is the investigation of bone metabolism by determination of bone mineral density and the biochemical markers of bone turnover in patients with autoimmune thyroid dysfunction and comparison the changes which appear in hyperthyroidism and in hypothyroidism. The study group include 49 patients, 23 diagnosed with Graves-Basedow disease, 20 with Hashimoto thyroiditis and 6 with primary autoimmune myxedema. Biochemical markers of bone turnover was: osteocalcin, serum alkaline phosphatase, phosphorus, calcium, urinary calcium excretion and urinary hydroxiprolin. We evaluated the bone mineral density by ultrasound densitometry of the calcaneus or by DEXA (dual energy X-ray absorptiometry) at lumbar bone. The bone metabolism was altered in patients with hyperthyroidism and we notice a improvement after administration of the antithyroid drugs for an year. The evaluate of bone mineral density in thyroid dysfunctions is important to diagnose in time the osteoporosis and avoid the risk of bone fractures.
Key words: hyperthyroidism, hypothyroidism, bone mineral density.

Rezumat

Scopul studiului este evaluarea metabolismului osos prin determinarea densității minerale osoase și a markerilor biochimici ai turnover-ului osos la pacienții cu disfuncție tiroidiană de cauză autoimună, comparând modificările apărute în hipertiroidism și în hipotiroidism. Lotul studiat cuprinde 49 de pacienți, 23 diagnosticați cu boală Graves-Basedow, 20 cu tiroidită Hashimoto și 6 cu mixedem primar autoimun. Markerii biochimici ai turnover-ului osos pe care i-am urmărit au fost: osteocalcina, fosfataza alcalină, fosfatemia, calcemia, calciuria și hidroxiprolina urinară. Aprecierea densității minerale osoase s-a efectuat prin osteodensitometria cu ultrasunete la nivelul calcaneului sau prin DEXA la nivelul coloanei lombare. Metabolismul osos a fost afectat în cazul hipertiroidismului, dar administrarea antitirodienelor de sinteză a permis ameliorarea acestuia după 1 an. Aprecierea densității minerale osoase este utilă în cazul afecțiunilor tiroidiene pentru a putea diagnostica la timp osteoporoza, evitând astfel riscul apariției fracturilor.
Cuvinte cheie: hipertiroidism, hipotiroidism, densitatea minerală osoasă.

INTRODUCERE

Homeostazia osoasă presupune activitatea normală a celulelor osoase, care în condițiile influențelor adecvate ale hormonilor și vitaminelor, mențin în echilibru rata proceselor de formare și resorbție osoasă.

În diverse situații patologice, datorită tulburărilor secreției hormonilor care controlează homeostazia osoasă, se dereglează raportul formare-resorbție osoasă, cu scăderea masei osoase și apariția osteoporozelor. (4, 6)

Clasificările obișnuite împart osteoporozele în primare, consecința proceselor de involuție și secundare, din care fac parte cele datorate unor boli endocrine, metabolice, nutriționale, genetice.

În prelucrarea osului este implicată o mixtură care cuprinde hormonii secretați de mai multe glande endocrine: calcitropi, sexuali,

glucocorticoizi, tiroidieni, hormonul de creștere; ca urmare, disfuncțiile tiroidiene pot determina apariția osteoporozelor secundare. (1, 6, 7)

Autoimunitatea tiroidiană a devenit un domeniu care s-a extins considerabil, studiile dovedind faptul că mare parte din patologia glandei tiroide este generată autoimun. Mecanismele imune implicate în spectrul larg al bolilor tiroidiene sunt prezente atât în hipertiroidism cât și în hipotiroidism.

Termenul de boli autoimune tiroidiene definește un grup de situații caracterizate prin prezența anticorpilor antitiroidieni în circulație și țesuturi, imunitate mediată prin limfocitele T, infiltrat limfoplasmocitar în tiroidă, asocierea cu alte boli autoimune, predispoziția genetică (anumite tipuri de HLA), agregarea fa-

mială, iar în cazul tiroiditei Hashimoto, probele experimentale pe animale.

Cele mai frecvente afecțiuni autoimune tiroidiene sunt boala Graves-Basedow și tiroidita Hashimoto. În boala Graves, procesul autoimun determină producerea de anticorpi tiroidieni stimulatori care activează receptorii TSH cu apariția hipertiroidismului, în timp ce în tiroidita Hashimoto sau în mixedemul primar autoimun, rezultatul este instalarea hipotiroidismului datorită efectului distructiv al răspunsului imun. (3, 13, 14, 15)

Hipertiroidismul este considerat ca o cauză secundară de osteoporoză, excesul hormonilor tiroidieni stimulând turnover-ul osos în favoarea resorbției osoase, acest lucru fiind indicat de markerii resorbției osoase care sunt crescuți de 3-8 ori față de normal, markerii formării osoase având valori ridicate într-o proporție mult mai mică.

Pierderea excesivă de minerale prin eliminările urinare crescute de calciu, fosfor și hidroxiprolină, determină demineralizarea osoasă și ocazional fracturi patologice.

Deoarece hormonii tiroidieni sunt necesari pentru dezvoltarea normală a oaselor, lipsa lor înaintea instalării pubertății afectează sever creșterea liniară.

La adulți, deficitul hormonilor tiroidieni duce la scăderea ratei de formare și resorbție osoasă, cu diminuarea excreției urinare de calciu. Nivelurile serice ale parathormonului sunt frecvent crescute, asociate cu un grad de rezistență periferică la acțiunea acestuia. Nivelul seric al 1,25-dihidrocolecalfiferolului este de asemenea ridicat. (1, 2, 3, 9, 15)

MATERIAL ȘI METODE

Studiul cuprinde un total de 49 pacienți, din care: 23 (17 femei și 6 bărbați) diagnosticați cu boală Graves-Basedow, 20 pacienți (18 femei și 2 bărbați) având tiroidită Hashimoto și 6 (3 femei și 3 bărbați) cu mixedem primar autoimun.

Menționăm că toate femeile se aflau în perioada de premenopauză, fiind cunoscut faptul

că deficitul hormonal care apare la menopauză favorizează instalarea osteoporozei.

La pacienții cu tiroidită cronică autoimună, disfuncția tiroidiană întâlnită a fost hipotiroidismul. Ca urmare, lotul bolnavilor cu hipertiroidism a inclus pe cei având boală Graves-Basedow, iar grupul pacienților cu hipotiroidism a cuprins atât tiroidita cronică autoimună, cât și mixedemul primar autoimun.

Diagnosticul s-a formulat pe baza anamnezei, examenului clinic general și a investigațiilor paraclinice.

Pentru studiul structurii și funcției tiroidiene au fost efectuate: determinarea valorilor TSH-ului, FT₄, ecografia tiroidiană cu sondă liniară de 7,5 MHz și Doppler color, evaluarea nivelurilor anticorpilor antitiroperoxidază (ATPO), anticorpilor antitiroglobulină, anticorpilor antireceptor TSH (TRAb), ecografia și tomografia computerizată de orbită (la pacienții diagnosticați cu boală Graves-Basedow).

Pacienților din lotul studiat li s-au efectuat fie osteodensitometrie cu ultrasunete la nivelul calcaneului (la 59,18% pacienți), fie DEXA (absorbție duală cu raze X) la nivelul coloanei lombare (la 40,82% pacienți), precum și determinări ai markerilor biochimici ai turnover-ului osos: calcemie, calciurie, magnezieemie, fosfatemie, fosfataza alcalină, hidroxiprolina urinară, osteocalcina.

REZULTATELE STUDIULUI

La pacienții cu hipertiroidism autoimun calcemia a fost crescută la 17,39%, fosfatemia la 8,69%, calciuria la 34,78%, fosfataza alcalină la 30,43%, osteocalcina la 52,17%, hidroxiprolina urinară la 65,21%.

Osteodensitometria efectuată la 19 pacienți cu hipertiroidism a evidențiat osteopenie la 42,10% și osteoporoză la 21,05%, iar în cazul efectuării DEXA (la 10 pacienți cu hipertiroidism autoimun), osteopenia a fost prezentă la 40%, iar osteoporoza la 10%.

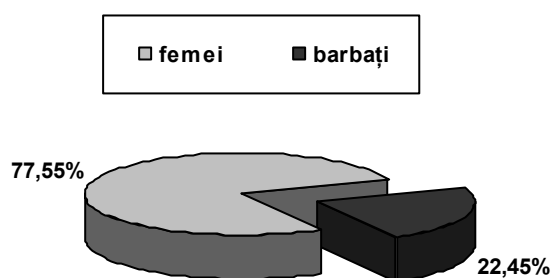


Fig. 1
Repartiția pe sexe a pacienților cu hipertiroidism și hipotiroidism autoimun

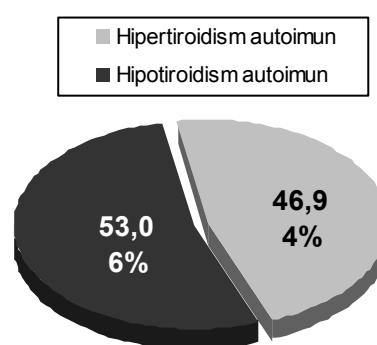


Fig. nr. 2
Reprezentarea grafică a frecvenței hipertiroidismului și hipotiroidismului autoimun la pacienții din lotul studiat

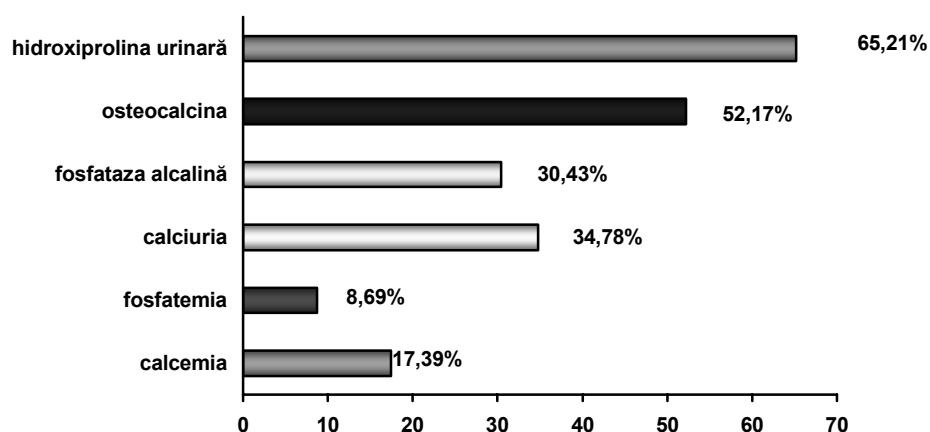


Fig. 3 - *Modificările markerilor turnover-ului osos la pacienții cu hipertiroidism autoimun*

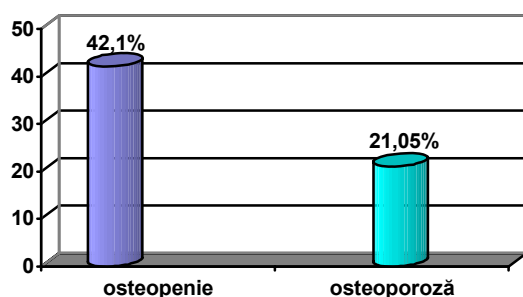


Fig. 4 - *Frecvența modificării densității minerale osoase la osteodensitometria cu ultrasunete în cazul pacienților cu hipertiroidism autoimun*

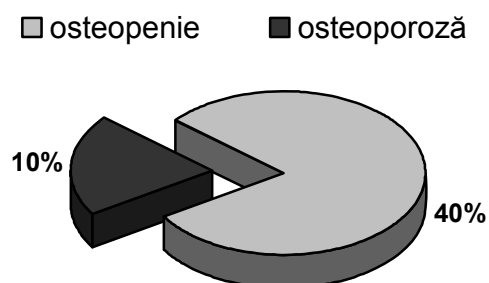


Fig. 5 - *Frecvența modificărilor densității minerale osoase determinate prin DEXA la pacienții cu hipertiroidism autoimun*

Tratamentul cu antitiroidiene de sinteză de tip Carbimazol 5 mg sau Thyrozol 5 mg în doze variabile, adaptate la valorile hormonilor tiroidieni și ale anticorpilor antitiroidieni, a fost administrat în cazul pacienților cu hipertiroidism autoimun timp de 1 an. După această perioadă, s-a reevaluat osteocalcina, precum și osteodensitometria cu ultrasunete sau DEXA. S-a constatat normalizarea osteocalcinei în procent de 82,60%, a osteodensitometriei la 83,33% și a DEXA la 80%.

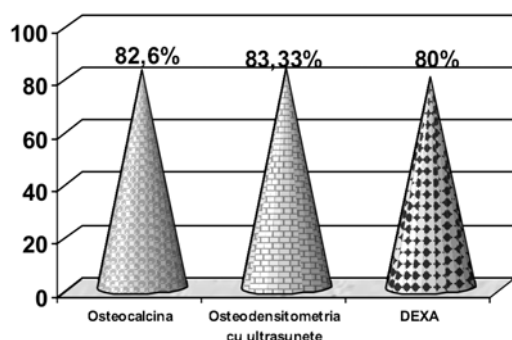


Fig. 6 - Evoluția sub tratament a modificărilor metabolismului osos la pacienții cu hipertiroidism autoimun.

Pacienții cu tiroidită Hashimoto și mixedem primar autoimun au avut valori normale ale osteodensitometriei. Nivelul fosfatazei alcaline a fost scăzut la 42,30%, iar al osteocalcinei la 50%.

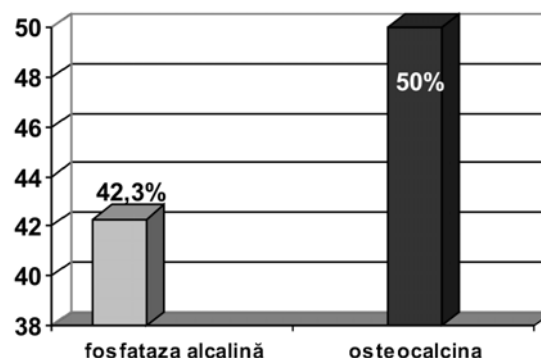


Fig. 7 - Modificările fosfatazei alcaline și osteocalcinei în cazul pacienților cu tiroidită Hashimoto

Calcemia, fosfatemia, hidroxiprolina urinară și eliminările urinare de calciu au fost sub normal la un procent redus de pacienți.

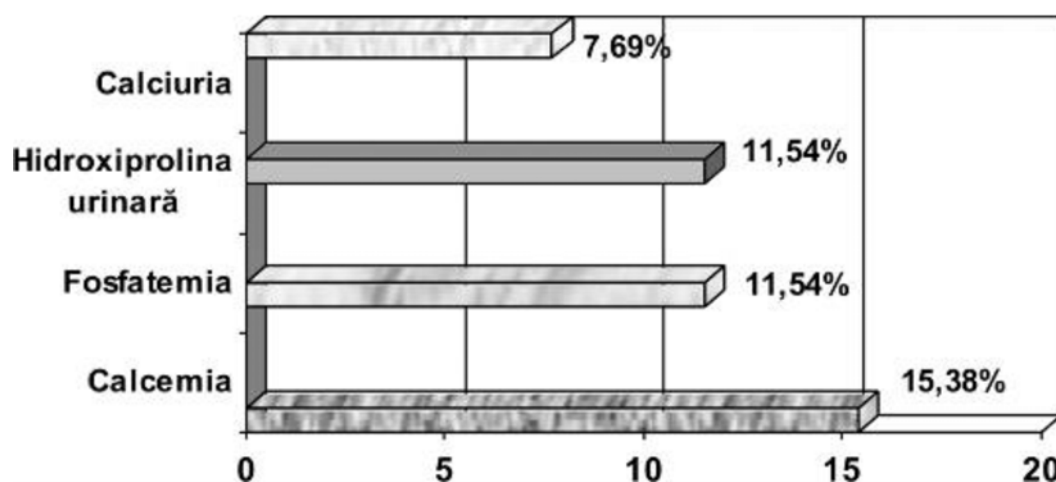


Fig. 8 - Valorile markerilor biochimici ai turnover-ului osos la pacienții cu tiroidită Hashimoto

Administrarea tratamentului de substituție cu hormoni tiroidieni a evidențiat normalizarea nivelului seric al osteocalcinei la 38,46%.

DISCUȚII

Dintre pacienții cu hipertiroidie, 60-80% au boală Graves. Riscul cel mai mare este la femei între 40-60 ani, raportul femei/bărbați

fiind de 5 –10/1. Bărbații fac boala la vârste mai înaintate decât femeile, având un grad mai sever al disfuncției tiroidiene și forme mai grave ale oftalmopatiei. (14, 15)

În studiul prezentat, raportul femeii/ bărbat este de 2,8/1, deoarece au fost incluse doar femeile aflate în premenopauză, dar în cadrul lotului total de pacienți diagnosticați cu boală Graves-Basedow în perioada în care s-a efectuat cercetarea, raportul a coincis cu datele din literatură.

Modificările de laborator cel mai frecvent întâlnite au fost: creșterea nivelului T_3 și FT_4 , supresia TSH-ului, anticorpii anti-receptor TSH pozitivi, creșterea radioiodo-captării, ceea ce s-a descris și în celelalte studii de specialitate. (1, 3, 15)

Tiroidita Hashimoto este în prezent una dintre cele mai des întâlnite disfuncții tiroidiene, determinările serice ale anticorpilor antitiroidieni (antitiroperoxidază și antitiroglobulină) și punctia biopsie (care evidențiază infiltratul inflamator limfoplasmocitar), făcând-o mai ușor de diagnosticat.

Tiroidita Hashimoto este probabil cea mai comună cauză de hipotiroidism cu sau fără gușă, cauza majoră de gușă la copii și adulții tineri și cauza cea mai frecventă de mixedem idiopatic, care reprezintă un stadiu final al tiroiditei Hashimoto, cu distrucția totală a glandei tiroide.

Diverși autori remarcă frecvența de 15-20 de ori mai mare la femei comparativ cu bărbații, apariția în special între 30-50 ani, putând fi întâlnită însă la orice vârstă, chiar și la copii. (3, 13)

În cercetarea efectuată, raportul femeii/ bărbat a fost de 9/1, datorită introducerii în studiu doar a femeilor aflate în perioada premenopauzală, însă incidența tiroiditei Hashimoto a fost mult mai mare la femei, aproximativ 94%, majoritatea având vârste cuprinse între 45-60 ani.

Mixedemul primar autoimun apare în special la femei, raportul femeii/bărbat fiind

de 4-7/1 și se întâlnește la 1-8% din populație. Vârsta debutului este cuprinsă între 40-60 ani, dar se poate instala la orice vârstă, chiar și la nou-născuți S-a emis ipoteza că afecțiunea reprezintă stadiul final al unei tiroidite autoimune nedepistată și asimptomatică. (3, 15)

Deoarece vârsta debutului bolii este mai înaintată, nici în acest caz procentul repartiției pe sexe nu corespunde cu datele de specialitate, fiind studiate doar femeile în premenopauză.

Glanda tiroidă nu este de obicei palpabilă în mixedemul autoimun. Nivelurile FT_4 și T_3 sunt reduse, TSH-ul este crescut, RIC este foarte scăzută, iar examenul ecografic relevă o tiroidă mică, hipoecogenă. (15) Aceleași caracteristici au fost întâlnite și în cazul studiului nostru.

Deoarece hormonii tiroidieni controlează homeostazia osoasă, modificările secreției acestora determină tulburări ale echilibrului normal dintre procesele de formare și resorbție osoasă, ca urmare putându-se instala osteopenia sau osteoporoza.

În hipertiroidism, turn-overul osos este accelerat în favoarea resorbției osoase, rata resorbției fiind corelată cu nivelul hormonilor tiroidieni.

Excesul hormonilor tiroidieni induce alterări ale masei osoase cu diminuarea acesteia prin:

- turnover osos crescut
- balanță calcică negativă
- alterarea componentei proteice.

Creșterea turnover-ului osos este reflectată de valorile ridicate ale markerilor biochimici ai formării osoase (fosfataza alcalină și osteocalcina) și ai resorbției osoase (hidroxiprolina urinară). (1, 2, 5, 8) Am remarcat în studiul efectuat, mărirea nivelului fosfatazei alcaline la 30,43% dintre pacienți și a osteocalcinei la 52,17%, procentele concordând cu datele din literatura de specialitate.

Procesul de remodelare osoasă este dependent de activitatea celulelor osoase și se află sub control hormonal, astfel că frecvența de activare a ciclurilor de remodelare este crescută în hipertiroidism. Intervalul de timp dintre formarea și mineralizarea osoasă este scurtat, ceea ce determină diminuarea grosimii stratului de osteoid.

Datorită excesului de hormoni tiroidieni, cantitatea de os trabecular este redusă, iar porozitatea corticală este crescută.

Hipertiroidismul influențează metabolismul calcic prin scăderea absorbției intestinale a calciului, datorită creșterii motilității intestinale și diminuării hidroxilării renale a 25 OH vitaminei D3, prin creșterea eliminărilor renale de calciu, prin reducerea formării de calcitriol produsă de supresia parathormonului (ca urmare a hipercalcemiei, hiperfosfatemiei inhibiției directe a 1 alfa-hidroxilazei renale de către hormonii tiroidieni) și prin creșterea resorbției osoase. (5, 8, 12) Am găsit valori crescute ale calciuriei la 34,78% din pacienți, fapt confirmat și de alți autori.

Statusul catabolic din perioada de hipertiroidism se inversează după câteva luni de tratament cu antitirodine de sinteză, instalându-se statusul anabolic, acest lucru fiind susținut de datele histomorfometrice și biochimice. (10, 11) Și în studiul nostru am constatat ameliorarea densității minerale osoase și a osteocalcinei serice în procente semnificative după 1 an de tratament.

Îmbunătățirea densității minerale osoase după tratamentul hipertiroidismului nu este neapărat asociată cu restabilirea calității osului, deci se poate menține riscul instalării fracturilor, în special de șold. Deoarece turnoverul osos se menține crescut un timp și după începerea tratamentului hipertiroidismului, sunt necesari câțiva ani pentru ca mineralizarea secundară cu formarea de os nou să fie completă. (10, 11)

Hipotiroidismul nu produce schimbări importante în metabolismul calciului. Se

asociază cu reducerea atât a activității osteogenetice cât și a celei osteolitice, dar deoarece calcificarea osteoidului este normală, cantitatea de os cortical și spongios este crescută.

În hipotiroidism modificările osoase și ale metabolismului calciului sunt inverse celor produse în hipertiroidism, dar de obicei nu creează probleme clinice.

Fosfataza alcalină, hidroxiprolina urinară și osteocalcina sunt scăzute, calciuria este diminuată, absorbția calciului este crescută (existând tendința unui bilanț calcic pozitiv), nivelul fosfatemiei și reabsorbția tubulară a fosfaților sunt reduse. (3, 13, 15)

În cercetările metabolismului osos efectuate de noi la pacienții cu hipotiroidism, cel mai frecvent afectată a fost osteocalcina serică, ea fiind scăzută la 50% din pacienți. Procentul este puțin mai mare decât cel evidențiat de alți autori. Valorile hidroxiprolinei urinare, calcemiei, calciuriei au fost scăzute la un număr redus de pacienți în cadrul studiului nostru.

Deci, hipotiroidismul nu produce modificări semnificative în metabolismul calciului, dar se asociază cu reducerea atât a activității osteogenetice cât și a celei osteolitice.

CONCLUZII

Este importantă evaluarea metabolismului osos la pacienții cu hipertiroidism sau hipotiroidism autoimun, datorită riscului instalării osteoporozei.

Hipertiroidismul se asociază cu creșterea turn-overului osos și a eliminărilor urinare de calciu, putând genera osteoporoză secundară.

Creșterea valorii osteocalcinei serice și diminuarea densității minerale osoase se întâlnesc într-un procent semnificativ în cadrul lotului de pacienți cu hipertiroidism autoimun.

Tratamentul hipertiroidismului cu antitirodine de sinteză ameliorează modificările metabolismului osos după 1 an, nefiind ne-

cesară asocierea terapiei specifice osteoporozei.

În hipotiroidism, turn-overul osos este scăzut, cu ușoară creștere a densității osoase, calciuria nu este semnificativ influențată, în

schimb osteocalcina are valori reduse, care se redresează destul de frecvent în urma tratamentului de substituție cu hormoni tiroidieni.

BIBLIOGRAFIE

1. Akalin A, Colak O, Alatas O, Efe B. 2002. Bone remodelling markers and serum cytokines in patients with hyperthyroidism. Clin Endocrinol, 57, 125-129
2. Engler H, Oettli RE, Riesen WF. 1999. Biochemical markers of bone turnover in patients with thyroid dysfunctions and in euthyroid controls: a cross-sectional study. Clin Chim Acta, 289, pg. 159-172
3. Greenspan Francis S, Gardner David G. Basic & Clinical Endocrinology, 6-th edition, 2001, pg. 80-92, 227-233, 235-237, 240-260
4. Gurlek A, Gedik O. 1999. Effect of endogenous subclinical hyperthyroidism on bone metabolism and bone mineral density in premenopausal women. Thyroid, 9, pg. 539-543
5. Jodar R, Munoz-Torres M, Escobar-Jimenez F, Quesada-Charneco M, Lund del Castillo JD. 1997. Bone loss in hyperthyroid patients and in former hyperthyroid patients controlled on medical therapy: influence of etiology and menopause. Clinical Endocrinology, 47, pg. 279-285
6. Karga H, Papapetrou PD, Korakovouni A, Papandroulaki F, Polymeris A, Pampouras G. Bone mineral density in hyperthyroidism. Clin Endocrinol, vol. 61 (4), 2004, pg. 466-472
7. Kisakol G, Kaya A, Gonen S, Tunc R. Bone and calcium metabolism in subclinical autoimmune Hyperthyroidism and Hypothyroidism. Endocrine Journal, 2003, 50(6), pg. 657-661
8. Koutras DA. 1999. Subclinical hyperthyroidism. Thyroid, 9, pg. 311-315
9. Kumeda Y, Inaba M, Tahara H, Kurioka Y, Ishikawa T, Morii H, Nishizawa Y. 2000. Persistent increase in bone turnover in Graves patients with subclinical hyperthyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 85, pg. 4157-4161
10. Nagasata S, Sugimoto H, Nakamura T, Kusaka I, Fujisawa G, Sakuma N. 1997. Antithyroid therapy improves bony manifestations and bone metabolic markers in patients with Graves thyrotoxicosis. Clin Endocrinol, 47, pg. 215-217
11. Pantazi H, Papapetrou PD. 2000. Changes in parameters of bone metabolism during therapy for hyperthyroidism. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 85, pg. 1099-1106
12. Vestergaard P, Mosekilde L. 2003. Hyperthyroidism, bone mineral and fracture risk. A metaanalysis. Thyroid, 13, pg. 585-593
13. Weetman AP. Chronic autoimmune thyroiditis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner & Ingbar the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pg. 721-732
14. Weetman AP. Graves disease. N Engl J Med 2000, nr.343, pg. 1236-1248
15. Wilson Jean D, Foster Daniel W. Williams Textbook of Endocrinology, 9-th edition 1998, pg. 398-408, 420-490

Adresa de corespondență

Dr. Mihaela Tătaru, Spitalul Clinic Municipal Filantropia,
Disciplina de Endocrinologie, strada C. Brâncuși nr. 3, Craiova, jud. Dolj
Tel. 0251/418013, telefon mobil: 0722637522,
Adresă de e-mail: mihaela.tataru@myx.net

OSTEOPOROZA, METABOLISMUL MINERAL ȘI STNFR-55 (SERUM SOLABLE TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR P55) ÎN CIROZA VIRALĂ. Osteoporoza este una dintre complicațiile cirozei hepatice. Mecanismele acestei complicații nu sunt complet elucidate. Unele studii au notat o reducere a funcțiilor osteoblastice la alcoolicii cu sau fără ciroză hepatică. La pacienții cu ciroză virală nebăuitori s-a notat o creștere a rezorbției osoase și osteoporoză cu turnover crescut. Patogenia osteoporozei asociate bolii hepatice virale rămâne necunoscută. La bolnavii cu boală hepatică cronică s-au descris valori crescute ale mai multor citokine: IL-1, IL-6 și TNF. Ca și alte citokine, TNF α s-a dovedit un agent potent rezorbtiv osos, ce stimulează osteoclastogeneza și activează osteoclastele, fiind demonstrate că TNF și alte citokine sunt agenți conzotori în pierderea osoasă din deficitul estrogenic. Boala hepatică și secreția de citokine poate iniția și perpetua pierderea osoasă la acești pacienți. TNF α își exercită funcțiile sale biologice legându-se pe receptori specifici de la suprafața celulară. Au fost identificați și clonați doi receptori TNFR₂ pur să moduleze funcțiile biologice ale TNF α după un pattern agonist/antagonist. Măsurarea sTNFR₂ în ser oferă unele avantaje comparate cu cuantificarea directă a TNF α . Autorii au studiat 40 de pacienți consecutivi cu ciroză virală, fără antecedente de consum de alcool și 29 voluntari sănătoși. Au măsurat BMD prin metoda DXA la nivel lombar și col femoral. Pacienții cu ciroză virală prezintă un BMD scăzut (exprimat prin scor Z) la ambele nivele. Caracteristicile STNR-55 și a deoxypyridinolinei, marker biologic al rezorbției osoase, au fost semnificativ mai mari la pacienții osteoporotici decât la cei fără osteoporoză. Valorile serice ale STNFR-55 corelează invers cu BMD la nivel lombar și col femural și pozitiv cu deoxypyridinolina urinară. Concluzia autorilor – concentrațiile serice mari ale STNFR-55 joacă un rol în patogeneza pierderii osoase asociate cirozei virale și probează creșterea rezorbției osoase în relație cu valorile mari ale STNFR-55. (J.L. Gonzales-Calvin, G. Gallego-Rojo, R. Fernandez-Perez, F. Casada-Caballera, E. Ruiz-Escolano, E.G. Olivares. Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Serum Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor p55 in Viral Cirrhosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89: 4325-4330)

E. Zbranca

ALTERĂRI ÎN DINAMICA SECRETORIE A CORTISOLULUI LA FETELE ADOLESCENTE CU ANOREXIE NERVOASĂ ȘI EFECTELE ASUPRA METABOLISMULUI OSOS. S-a demonstrat anterior de către aceiași autori că adolescentele cu anorexie nervoasă au densitate minerală osoasă asociată cu un turnover osos scăzut. La adulții cu această afecțiune s-a constatat o hipercortisolemie și s-a emis ipoteza că aceasta ar fi un factor ce explică pierderea osoasă. Dinamica secretorie a cortisolului și influența acesteia asupra metabolismului osos nu a fost studiată la adolescenții cu anorexie nervoasă. Autorii au studiat această dinamică a secreției de cortisol la 23 de fete cu anorexie nervoasă și 21 de adolescente sănătoase de vârste și maturitate comparabile. Recoltarea pentru dozare a sângelui s-a făcut timp de 12 ore în timpul nopții, din 30 în 30 de minute. S-a determinat cortisolul liber urinar (CLU) și creatinina la toți subiecții. S-a calculat suprafața corporală. S-au determinat markerii turnoverului metabolic osos: procolagenul tip 1, osteocalcina, N-telopeptidul. Pacientele cu anorexie nervoasă au fost urmărite prospectiv timp de 1 an, iar cele ce au câștigat în greutate (creșterea BMI cu 10%) au fost studiate din nou. La adolescentele cu anorexie nervoasă s-a constatat o medie semnificativ mai mare a cortisolului și a ai altor parametri dinamici ai secreției acestuia față de adolescentele sănătoase. Totuși, secreția bazală a cortisolului nu diferă la cele 2 grupuri. Și CLU era semnificativ mai mare la grupul anorexicilor. A fost notată o corelație inversă între concentrațiile cortisolic și măsurătorile statusului nutrițional (BMI, masa grasă, leptina, insulina, IGF-1). Încărcarea cu glucoză suprimă nivelul cortisolic la adolescentele sănătoase, dar nu și la cele cu anorexie nervoasă. Recăștigul ponderal a determinat o descreștere semnificativă a numărului pulsurilor secretorii. La pacientele cu anorexie nervoasă s-a notat o corelație inversă puternică între nivelul cortisolului și cel al markerilor formării osoase (osteocalcină și peptidul C-terminal al procolagenului tip 1). La martore valorile cortisolic nu prezic nivelul markerilor turnoverului osos. Adolescentele cu anorexie nervoasă au concentrații serice de cortisol și valori ale CLU semnificativ mai mare decât cele sănătoase. Această concentrație crescută de cortisol este consecința creșterii frecvenței pulsurilor secretorii. Hipercortisolemia apare a fi consecința directă a subnutriției și se asociază cu o scădere a markerilor formării osoase. Așadar, valorile cortisolic crescute din anorexia nervoasă pot contribui la scăderea densității osoase observată la adolescentele având această patologie, prin scăderea formării osoase. (M. Misra, K.K. Miller, C. Almazan, K. Ramaswamy, W. Lapcharoensap, A. Klibanski. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89:4972-4980).

E. Zbranca

NEOPLAZIE ENDOCRINĂ MULTIPLĂ TIP IIB UN CAZ CU DIAGNOSTIC TARDIV

Cristina Ghervan*, Anca Cosma*, E. Neagoe**, Doina Piciu**, Liliana Resiga**,
Alina Șovrea***, Ileana Duncea*

*Clinica Endocrinologie U.M.F. "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca,

**Institutul Oncologic "Ion Chiricuță" Cluj-Napoca

*** Disciplina Histologie, UMF Cluj-Napoca

Abstract

Background: Multiple endocrine neoplasia (MEN) type IIB is a genetic disorder caused by RET protooncogene mutations, localized in the pericentromeric region of chromosome 10. MEN IIB can be inherited in an autosomic dominant manner, or arises from spontaneous de novo mutations in as many as 50% of affected individuals. Manifestations of MEN IIB include medullary carcinoma of the thyroid (MCT), pheochromocytoma, marfanoid habitus, mucosal neuromas and ganglioneuromatosis of bowel. MCT is the most common manifestation of MEN IIB and also dominates the clinical course of patients affected by the disease, behaving more aggressively than within MEN IIA or familial medullary carcinoma. **We report the case of a 21 years old woman with a typical phenotype of multiple endocrine neoplasia type IIB diagnosed only when the MCT was in a metastatic stage.** The patient was hospitalized several times, during childhood and puberty, for significant gastrointestinal problems (abdominal pain and recurrent diarrhea), delayed growth and delayed puberty, but the suspicion of MEN IIB syndrome was not evoked, despite the presence of mucosal neuromas conferring a typical appearance to the face. At age 17 she was diagnosed with a nodular goiter and treated with thyroid hormones during three years, until large cervical lymph nodes developed. At the moment of the diagnosis she had bilateral MCT, cervical and mediastinal adenopathy and a severe diarrhea. Total thyroidectomy with lymphadenectomy was performed, followed by two reinterventions for lymph nodes recurrences and finally she had external radiotherapy on the cervical and mediastinal region. The level of calcitonin diminished after each treatment, but has never reached normal values. Each time, this diminution was accompanied by the temporary disappearance of diarrhea suggesting a pathogenically significance. Despite all the treatments she had, the prognosis is very poor. **In conclusion,** early diagnosis of MEN IIB, which could be made by recognition of the typical clinical appearance, is of special importance because of the poor prognosis of MCT.

Key words: multiple endocrine neoplasia type IIB, medullary carcinoma of the thyroid, late diagnosis.

Rezumat

Introducere: Neoplazia endocrină multiplă (MEN) tip IIB este un sindrom genetic produs de mutații ale protooncogenei RET localizată în zona centromerică a cromozomului 10. Sindromul MEN IIB poate fi moștenit, prin transmitere autosomal dominantă sau poate apărea sporadic, prin mutații de novo, la aproximativ 50% dintre pacienții afectați. Elementele sindromului MEN IIB sunt: medulocarcinom tiroidian (MCT), feocromocitom, habitus marfanoid, neurinoame mucoase și ganglioneuromatoză intestinală difuză. MCT este cea mai frecventă manifestare a MEN IIB și determină în mare parte evoluția și prognosticul, având un comportament mai agresiv decât atunci când survine în cadrul MEN IIA sau a medulocarcinomului familial. **Prezentăm cazul unei paciente de 21 de ani, cu fenotip caracteristic pentru MEN IIB, care a fost diagnosticată numai când MCT era în stadiul de metastaze ganglionare.** Pacienta a fost internată de mai multe ori, în decursul copilăriei și adolescenței, pentru tulburări gastro-intestinale recurente (dureri abdominale și diaree), retard în creșterea staturală și în sexualizarea pubertară, dar suspiciunea de MEN IIB nu a fost evocată, deși prezenta din copilărie neurinoame la nivelul buzelor pleoapelor și limbii, dând faciesului un aspect caracteristic. La 17 ani a fost diagnosticată cu o gușă nodulară și a fost tratată timp de trei ani cu tiroxină, timp în care gușă nodulară a crescut și a apărut adenopatie laterocervicală. În momentul diagnosticului prezenta localizare bilaterală de MCT, adenopatie cervicală și mediastinală și un sindrom diareic sever. S-a efectuat tiroidectomia totală cu limfadenectomie, urmată de două reintervenții pentru recidive ganglionare, și, în final, radioterapie externă la nivelul regiunii cervicale și mediastinale. Nivelul calcitoninei a scăzut după fiecare intervenție, scădere însoțită de remisiunea temporară a sindromului diareic, ceea ce sugerează intervenția patogenetică a hipersecreției de calcitonină în tulburările de tranzit intestinal. În ciuda tratamentului complex, prognosticul pacientei este rezervat. **In concluzie,** diagnosticul precoce al sindromului MEN IIB, diagnostic posibil datorită aspectului clinic caracteristic, este esențial în vederea unei intervenții terapeutice eficiente, având în vedere agresivitatea evoluției MCT.

Cuvinte cheie: neoplazie endocrină multiplă tip IIB, medulocarcinom tiroidian, diagnostic tardiv.

INTRODUCERE

Neoplazia endocrină multiplă tip IIB (MEN IIB) este un sindrom genetic în cadrul căruia se asociază: medulocarcinom tiroidian

(MCT), neurinoame mucoase multiple, feocromocitom, habitus marfanoid și tulburări gastro-intestinale. Este un sindrom genetic, cu transmitere autosomal dominantă și penetranță

de peste 80% la purtătorii genei defecte. Se estimează că 50% dintre cazuri sunt familiale și 50% sunt cazuri sporadice, survenite datorită unei mutații „de novo” [8]. Frecvența relativ mare a cazurilor sporadice trebuie însă privită cu circumspecție, deoarece analiza genetică nu a fost realizată în toate familiile pacienților.

În ultimii ani s-au făcut progrese importante privind înțelegerea patogenezei acestui sindrom. Defectul genetic implicat în sindromul MEN IIB este o mutație a protooncogenei RET, localizată în zona pericentromerică a cromozomului 10. Protooncogenul RET codifică sinteza proteinei RET, proteină cu un singur pasaj transmembranar, care face parte din receptorul pentru factorul neurotropic al celulelor derivate din linia glială (GDNF) (fig.1). Proteina RET este exprimată într-o multitudine de celule cu

origine din creasta neurală și pare să aibă un rol important în organogeneză. Este exprimată într-o linie de celule neuroectodermale care dau naștere celulelor C din tiroidă și medulosuprarenalei. De asemenea, este exprimată în sistemul nervos autonom enteric [20]. Șoarecii transgenici care au knockout pentru gena RET prezintă absența ganglionilor mienterici din plexurile submucoase ale intestinului gros și subțire (ceea ce, în patologia umană corespunde bolii Hirschsprung) precum și diferite tipuri de malformații genito-urinare. Unele mutații ale protooncogenei RET determină proliferarea excesivă a plexurilor enterice, rezultând ganglioneuromatoză intestinală [20]. În același timp, șoarecii transgenici purtători ai mutației M918T dezvoltă hiperplazie a celulelor C și MCT [1].

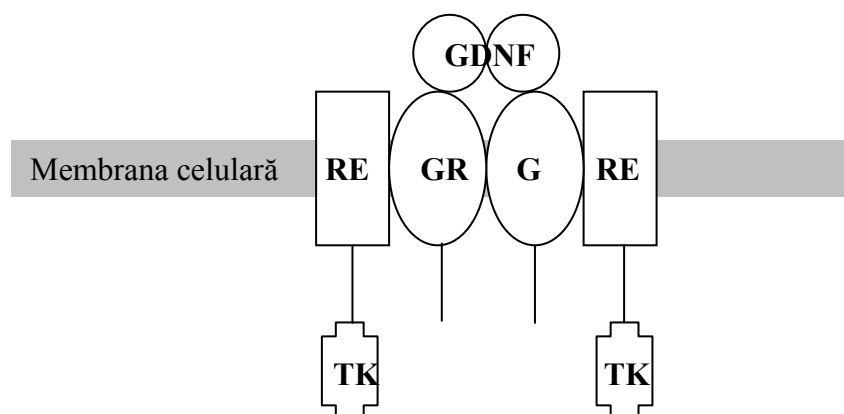


Fig.1 - Structura complexului receptor pentru GDNF (factorul neurotrofic al celulelor de origine glială). Pentru ca receptorul să devină activ este necesară cuplarea a două componente α , care au legat deja substratul, cu două componente RET, care materializează mesajul, prin cuplarea capătului lor intracelular cu tirozinkinaza.

(RET= proteina RET, GR= componenta α a receptorului GDNF, TK= tirozinkinaza).

Din punct de vedere structural, proteina RET are un domeniu extracelular, juxta-membranar, bogat în molecule de cisteină. Aceste molecule par să aibă un rol frenator asupra receptorului. Înlocuirea uneia dintre moleculele de cisteină cu un alt amino-acid are ca efect amplificarea activității recepto-

rului, ceea ce va determina o proliferare mai intensă a celulelor implicate. Acest mecanism este responsabil de sindromul MEN IIA. În sindromul MEN IIB este afectat domeniul intracelular al proteinei, și anume domeniul de legare a tirozinkinazei [8]. Alterarea domeniului intracelular este produsă de muta-

ții punctiforme în exonul 16 al protooncogenei RET [25]. Cea mai frecventă anomalie a domeniului intracelular, este înlocuirea metioninei din poziția 918 cu triptofan, regăsită la 95% dintre pacienți, dar și alte înlocuiri au fost descrise: arginina 883 cu fenila-

lanina, valina 804 cu metionina [16], etc (fig.2). De asemenea, s-a demonstrat existența unor mutații secvențiale, atât în zone codante cât și necodante la pacienții cu sindrom MEN IIB fără mutație “clasică” [11].

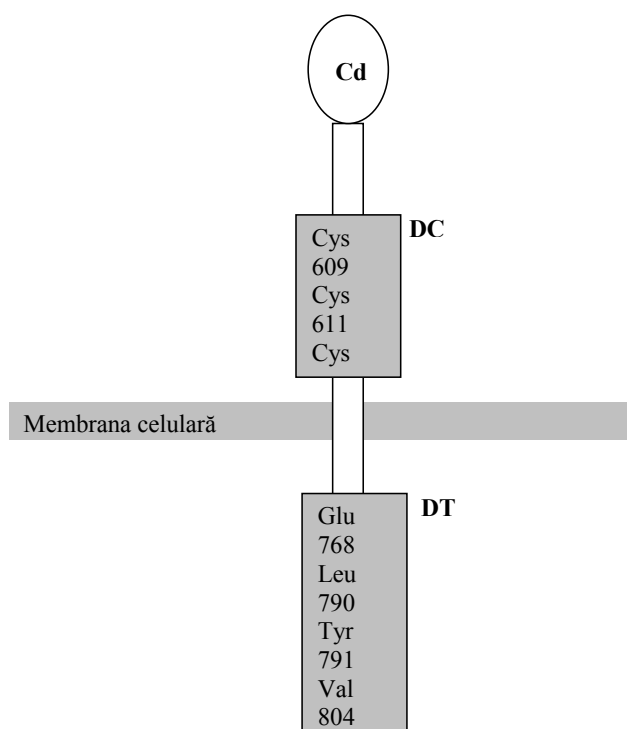


Fig. 2 - Poziția amino-acizilor înlocuiți în structura moleculei proteinei RET în sindromul MEN II. (Cd = Cadherină, DC= domeniu bogat în molecule de cistină, DTK = domeniul de legare a tirozinkinazei).

Aceste modificări de structură ale domeniului tirozinkinazic determină o modificare a afinității pentru substrat, afinitate care se extinde la familiile Src și Abl de tirozinkinaze intracitoplasmice, activând și amplificând căi care sunt în stânsă legătură cu creșterea și multiplicarea celulelor care exprimă aceste tirozinkinaze [8]. Studii in vitro, privind expresia genetică a celulelor care exprimă proteina RET mutantă, au indicat activarea a 10 gene codând proteine cu rol în creșterea celulară, progresia tumorală și invazie (ciclina, cathepsinele B și L, cofilina, integrina $\alpha 6$, staniocalcina1, etc), precum și reprimarea expresiei a 8 gene impli-

cate în supresia tumorală (colagen tipI, lizil-oxidaza, anexina1, metaloproteinaza 3 inhibitoare a matricei celulare, etc) [28]. Aceste mecanisme explică creșterea celulară anormală a liniilor celulare care exprimă proteina RET.

Tabloul clinic este întâlnit în forma sa completă doar în 50% din cazuri. În formele incomplete, cel mai frecvent se asociază neurinoamele mucoaselor cu MCT-ul.

Ordinea cronologică obișnuită a apariției elementelor sindromului este:

Neurinoamele mucoase – sunt prezente încă din primele luni de viață – se prezintă sub forma unor mici noduli alb-gălbui sau rozați,

de consistență fermă, nedureroși, care interesează: buzele, marginea anterioară a limbii, marginile pleoapelor, determinând îngroșarea pleoapelor și răsfrângerea înafară a pleoapelor inferioare. Prezența neurinoamelor mucoase dă faciesului un aspect caracteristic, identificând indivizii afectați de sindromul MEN IIB, permițând intervenția terapeutică precoce, deoarece preced în timp manifestarea clinică a MCT și a feocromocitomului. Din păcate, uneori dismorfismul caracteristic este remarcat dar nu este corect interpretat decât după diagnosticarea celorlalte elemente ale sindromului [6,7,19].

Piramida nazală este uneori lărgită

Habitus marfanoid cu extremități lungi și gracile și hiperlaxitate articulară.

Modificările gastrointestinale, datorate ganglioneuromatozei difuze intestinale, sunt prezente din primii ani de copilărie. Din punct de vedere clinic, se manifestă prin: constipație, diaree, megacolon — determinând retard în creșterea staturo-ponderală. Un studiu publicat în 2002 pe 28 pacienți cu sindrom MEN IIB indică faptul că 93% dintre aceștia au prezentat simptome digestive sugestive, debutate cu 1-24 de ani înaintea diagnosticului. Flatulența cu distensie abdominală a fost prezentă la 86% dintre pacienți, subponderea în copilărie la 64%, durerile abdominale recurente la 54%, constipație sau diaree la 43%, dificultăți la înghițire la 39%, iar vărsăturile « inexplicabile » la 14%. Mai mult, 29% dintre acești pacienți suferiseră intervenții chirurgicale abdominale pentru sindrom ocluziv [4]. Datorită penetranței mari a simptomelor digestive în sindromul MEN IIB [9,24], în ultimii ani, biopsia rectală a fost propusă ca și examinare screening la copiii cu tulburări cronice de tranzit intestinal. Evidențierea hiperganglionezei cu ocazia biopsiei rectale pledează cu mare probabilitate pentru sindromul MEN IIB [15,27].

Pubertatea întârziată, prezentă la o bună parte dintre pacienți, are probabil ca și cauză subponderea în copilărie.

Medulocarcinomul tiroidian este diagnosticat cel mai frecvent în decada a doua de viață, adesea multicentric, evoluând spre metastazare ganglionară. Din punct de vedere clinic se prezintă ca formațiune nodulară tiroidiană (uneori bilaterală), dură, frecvent însoțită de adenopatie. Ecografia tiroidiană are o sensibilitate destul de bună (79-89%) în diagnosticul MCT: hipoecogenitatea nodulului, prezența unor microcalcificări, absența haloului periferic și prezența fluxului sanguin intranodular, par să fie elemente caracteristice [21]. Desigur, în fața oricărui nodul tiroidian cu aceste caracteristici, se impune dozarea calcitoninei, ale cărei valori crescute semnează etiologia.

Comparativ cu medulocarcinomul tiroidian sporadic, cu cel familial, sau cu cel din cadrul sindromului MEN II A, medulocarcinomul din sindromul MEN IIB este forma cu evoluția cea mai agresivă. De altfel, prognosticul de viață al acestor bolnavi este dat de stadiul în care a fost diagnosticat MCT-ul [12, 22, 27,14].

Feocromocitomul — este diagnosticat cel mai frecvent în decada a treia de viață. Tabloul clinic clasic este cel al unei hipertensiuni arteriale cu ascensiuni paroxistice. Dar, frecvent, feocromocitomul din cadrul sindromului MEN IIB este asimptomatic, ceea ce indică necesitatea monitorizării excreției urinare a catecolaminelor, sau a derivaților lor metoxilați. Explorarea morfologică, prin CT și/sau scintigrafie cu MIBG, are scopul de a confirma diagnosticul, evidențiind în același timp caracterul unilateral sau bilateral al leziunii. Un studiu publicat în 1995 pe 26 pacienți cu feocromocitom în cadrul sindromului MEN IIB a indicat o medie de vârstă de 32,4 ani cu limitele 15-41 de ani. În 25,1% dintre cazuri, feocromocitomul a fost diagnosticat înainte de MCT, în 40,2%

dintre cazuri ulterior diagnosticului MCT și în 34,7% simultan cu MCT. 67,8% dintre cazuri au fost bilaterale și doar 4% maligne. În ceea ce privește mortalitatea, în 64% dintre cazuri ea s-a datorat feocromocitomului iar în 23,1% dintre cazuri medulocarcinomului tiroidian [17].

Trebuie remarcat faptul că penetranța feocromocitomului nu este decât de 50% în cadrul sindromului MEN IIB, așa că, în ansamblul bolnavilor, mortalitatea prin MCT o depășește cu mult pe cea prin feocromocitom.

Modificările oculare Deși nu sunt incluse în “tabloul clasic” al sindromului MEN IIB, tot mai multe studii subliniază existența lor. Alături de neurinoamele conjunctivale, nervii corneeni proeminenți (evidențiați prin biomicroscopie) sunt expresia ganglioneuromatozei, fiind prezenți la majoritatea acestor bolnavi, uneori fiind chiar “semnul de apel” al sindromului [12,5,26,23]. De asemenea, metastazele de MCT la nivelul coroidelor par să nu fie o raritate [12,23].

Penetranța fenotipică a diferitelor elemente ale sindromului este:

- Medulocarcinom tiroidian 100%
- Feocromocitom 50%
- Habitus marfanoid 75%
- Neurinoame ale mucoaselor 100%
- Ganglioneuromatoza intestinală 93%

Expresia fenotipică diferită de la un pacient la altul pare a se datora unor mutații diferite. Cel mai rău prognostic o are mutația M918T, datorită unei maxime agresivități a MCT [32]. Există studii care indică faptul că, chiar și în cazul MCT sporadic, 23-68% dintre pacienți prezintă mutații somatice ale protooncogenei RET la nivelul celulelor tumorale [29]. Cea mai frecventă (50%) este mutația M918T, iar prezența ei influențează negativ evoluția și prognosticul medulocarcinomului tiroidian sporadic [33].

Diagnosticul sindromului MEN IIB poate fi formulat în două moduri: fie pornind de la elemente ale tabloului clinic (situație întâlnită mai ales în cazurile sporadice), fie prin screening genetic (la rudele pacienților deja diagnosticați).

În primul caz, tratamentul vizează rezecția medulocarcinomului tiroidian și a metastazelor sale ganglionare și la distanță, lucru care este rareori posibil. Un studiu publicat în 2002 indică faptul că, dintre 18 pacienți operați pentru MCT în cadrul MEN IIB, doar 3 aveau calcitonina nedozabilă postoperator (echivalând cu o rezecție completă) [14]. Stadiul tardiv al diagnosticului, este în cea mai mare parte responsabil de imposibilitatea ablației complete. În plus, medulocarcinomul tiroidian este puțin sensibil la chimioterapie sau la radioterapia externă, ceea ce subliniază și mai mult importanța factorului “timp” pentru prognosticul acestor bolnavi.

Diagnosticarea feocromocitomului impune suprarenalectomia. În cazul localizării inițiale unilaterale se practică suprarenalectomie unilaterală, deși 12% dintre acești bolnavi au dezvoltat feocromocitom și la nivelul suprarenalei contralaterale. În aceste condiții, unii autori susțin utilitatea suprarenalectomiei bilaterale din prima etapă [17] urmată de tratament substitutiv pentru tot restul vieții. Feocromocitomul nu este principalul element periclitant pentru viața bolnavilor, decât în rarele cazuri maligne, sau în cazul unor complicații survenite anterior sau în timpul tratamentului chirurgical.

În cazul rudelor pacienților diagnosticați, screening-ul genetic se face prin tehnici bazate pe PCR (Polimerase Chain Reaction). Aceste tehnici sunt capabile să identifice prezența mutațiilor cunoscute din protooncogena RET [2,3]. În caz de diagnostic pozitiv, se impune tiroidectomie profilactică, cât mai curând. Deoarece s-a constatat prezența MCT la persoanele purtătoare de mutație a genei RET

chiar și la câteva săptămâni după naștere, majoritatea autorilor indică efectuarea tiroidectomiei sub vârsta de 6 luni [25,14,22,10]. Chiar și în aceste condiții, toți pacienții purtători ai mutației 918, prezentau focare de MCT bilateral la examenul histopatologic al piesei de tiroidectomie profilactică [25,22]. Dozarea calcitoninei trebuie abandonată ca și criteriu de “urmărire” preoperatorie a pacienților, deoarece s-au evidențiat și leziuni de MCT bilateral cu valori normale ale calcitoninei [24].

Dozarea calcitoninei devine deosebit de importantă postoperator, când “pozitivarea” ei este un semnal pentru recidiva tumorală locală sau la distanță [14]. În aceste cazuri, cea mai sensibilă metodă pentru diagnosticul localizării recidivei este scintigrafia cu Octreotid marcat, capabilă de a identifica țesutul tumoral chiar și în cazurile în care nu a fost identificat la CT [13]. Chiar și după tiroidectomia profilactică, recidiva tumorală survine la 20% dintre cazuri, ceea ce impune monitorizarea clinică și mai ales hormonală (calcitonină, catecolamine) a acestor bolnavi.

Prognosticul în cazurile diagnosticate precoce, prin screening genetic, și care au beneficiat de tiroidectomie profilactică, este bun. Totuși, recidiva MCT fiind posibilă, iar apariția feocromocitomului probabilă, este necesară monitorizarea anuală prin dozare de calcitonină și catecolamine urinare, pentru a putea interveni eficient.

În cazurile cu MCT clinic manifest, prognosticul este rezervat. Majoritatea autorilor, sunt de acord cu faptul că stadiul MCT la diagnostic este factorul cu cea mai mare influență asupra prognosticului [12,22,14]. Recidiva tumorală postoperatorie, în aceste cazuri este estimată la 60% iar supraviețuirea la 10 ani nu depășește 50% [18]. Datorită mării agresivități, a lipsei de sensibilitate la radioterapia externă și la chimioterapie, medulocarcinomul tiroidian este responsabil, în cele mai multe cazuri, de decesul bolnavilor.

PREZENTARE DE CAZ

Pacienta B.A. M. 21 ani, a fost internată în Clinica Endocrinologie Cluj-Napoca în perioada 5.09.2002-25.09.2002, prezentând o formațiune tumorală cervicală stângă, însoțită de adenopatie satelită multiplă, laterocervical și supraclavicular stâng. Asociat, prezenta dismorfism facial, dominat de prezența unor formațiuni nodulare care deformau buzele, limba și marginile pleoapelor (fig.3), precum și tulburări de tranzit intestinal, constând în 5-6 scaune diareice/zi. Pacienta era internată într-un serviciu chirurgical în vederea colecistectomiei, deoarece sindromul diareic recurent pe care îl prezenta a fost considerat ca fiind produs de o litiază biliară. În acest serviciu, s-a constatat prezența formațiunii cervicale însoțită de adenopatie și s-a solicitat consultul endocrinologic.



Fig. 3 - Prezența neurinoamelor mucoase la nivelul buzelor, limbii și pleoapelor inferioare.

Istoricul bolii

Dismorfismul facial (absent la ceilalți membri ai familiei) a fost remarcat încă din copilărie, fără a se stabili însă diagnosticul.

De asemenea au fost prezente episoade recurente de tulburare de tranzit intestinal, caracterizate prin dureri abdominale și scaune diareice, care au dus la retard în ritmul creșterii staturo-ponderale.

În 1999 s-a prezentat la medic pentru apariția unui mic nodul cervical stâng. Se pune diagnosticul de gușă nodulară și este tratată frenator cu Tiroxină (50 $\mu\text{g}/\text{zi}$) timp de trei ani. În acest interval, nodulul continuă să crească, apărând și alți noduli laterocervical stâng și supraclavicular stâng.

Episoadele diareice s-au agravat ca frecvență și durată în ultimul an, fiind însoțite de greață și dureri abdominale. Se prezintă la medic și, în urma investigațiilor, se evidentiază o litiază biliară pentru care se indică colecistectomia.

Examenul clinic evidentiază o pacientă cu o dezvoltare staturo-ponderală normală: 54 Kg/155 cm, BMI 22 Kg/m², cu sexualizare normală. Faciesul prezintă dismorfism caracterizat prin prezența unor formațiuni nodulare cu dimensiuni cuprinse între 2 și 6 mm, dure, nedureroase care interesează buzele, marginile limbii și marginile pleoapelor superioare și inferioare. La nivel latero-cervical stâng este prezentă o formațiune nodulară ovalară, de aproximativ 5 cm în axul lung, dură, nedureroasă, mobilă cu deglutiția, care pare să aparțină lobului tiroidian stâng. Sunt prezente, de asemenea, mai multe formațiuni rotunde, bine delimitate, nedureroase, situate supraclavicular stâng și laterocervical stâng, având diametre cuprinse între 1 și 4 cm: fără semne de denutriție sau deshidratare, având în vedere tulburările digestive care persistau de mai multe luni. Nu prezenta alte modificări patologice.

În urma anamnezei și examenului obiectiv, diagnosticul clinic de suspiciune a fost de Sindrom MEN II B. Diagnosticul era susținut de asocierea:

- neurinoame mucoase,

- formațiune tumorală cervicală însoțită de adenopatie – interpretată, în acest context, ca și cancer medular tiroidian –

- tulburări digestive, care păreau să aibă două componente: o tulburare de fond, prezentă din copilărie (datorată probabil ganglioneuromatozei intestinale) agravată recent, posibil datorită unui nivel mare al calcitoninei secretată de tumora tiroidiană.

Investigațiile paraclinice efectuate în vederea confirmării diagnosticului clinic, precum și a diagnosticului diferențial au evidențiat:

1. Ecografia tiroidiană:

Hipertrofia ambilor lobi, cu structură neomogenă. La nivelul lobului tiroidian drept se evidențiază o formațiune nodulară, imprecis delimitată, măsurind 3,8 ml, situată în jumătatea superioară a lobului, având structură inomogenă, predominant hipoecogenă, prezentând imagini de calcifieri milimetrice (fig. 4).



Fig. 4 - Examinare ecografică a lobului tiroidian drept – secțiune longitudinală. Nodul parenchimos, situat în treimea superioară a lobului, imprecis delimitat, inomogen, izo și hipoecogen, cu multiple microcalcificări.

Lobul tiroidian stâng este ocupat aproape în totalitate de o mare formațiune nodulară cu structură parenchimotoasă, izo și hipoecogenă, cu multiple mici imagini de calcifieri, diseminate în toată masa sa. (fig. 5). Nodulul

măsoară 39,2ml. Vascularizația formațiunilor nodulare tiroidiene este prezentă atât perinodular cât și intranodular, cu aspect neregulat (fig. 6).



Fig. 5 - Examinare ecografică a lobului tiroidian stâng – secțiune longitudinală. Nodul parenchimos care ocupă aproape în totalitate lobul tiroidian stâng, imprecis delimitat, inomogen, izo și hipoeogen, cu multiple mirocalcificări în toată masa sa.



Fig. 6 - Examinare ecografică doppler color a lobului tiroidian stâng – secțiune longitudinală. Nodul descris în figura 5, prezintă vascularizație marginală și intranodulară de tip neregulat.

Supraclavicular stâng se evidențiază două formațiuni parenchimoase rotunde, cu structură asemănătoare cu cea a nodulului descris la nivelul tiroidei, având diametrul maxim de 22mm (fig.7). Alte 4 formațiuni nodulare asemănătoare sunt prezente la nivelul lanțului ganglionar jugular superior stâng.



Fig. 7- Examinare ecografică doppler color a regiunii supraclaviculare. Adenopatie metastatică: formațiune nodulară ovalară care vine în contact cu vena subclaviculară stângă, având o structură inomogenă, identică cu cea a nodulilor tiroidieni descriși, și vascularizație intranodulară neregulată.

2. Scintigrafia tiroidiană

Lobul tiroidian drept cu dimensiuni de aproximativ 5,5 cm în axul lung, cu structură relativ omogenă, prezintă la polul superior o formațiune nodulară hipofixantă.

Lobul tiroidian stâng este schițat scintigrafic prin polul inferior, restul fiind ocupat de o formațiune nodulară necaptantă (fig. 8)

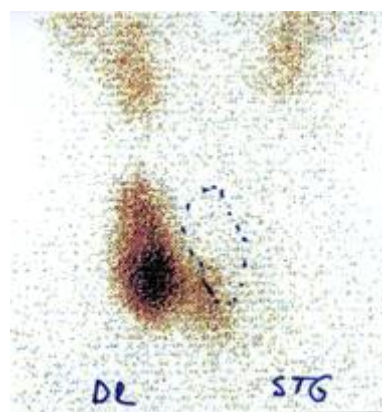


Fig. 8 - Scintigrafie tiroidiană cu tehneciul evidențiind hipocaptare în treimea superioară a lobului drept și absența captării în cele 2/3 superioare ale lobului stâng.

3. Puncția-biopsie cu ac subțire

Evidențiază numeroase celule tumorale maligne cu caracter nediferențiat.

4. Dozări hormonale

Dozarea calcitoninei nu a fost disponibilă din motive tehnice.

T4, T3 - valori normale

5. Investigații pentru alte tumori din cadrul sindromului MEN II B

Pentru feocromocitom: VMA = 11 mg/dl (v.n. 4-20 mg/dl), ecografia abdominală nu relevă modificări tumorale ale suprarenalelor, excluzând feocromocitomul, dar evidențiază litiază veziculară și sindrom de joncțiune pielo-ureterală stângă.

Pentru hiperparatiroidism (element extrem de rar în MEN IIB): Ca = 9 mg/dl, Ca-urie = 149mg/24h, PTH = 23 pg/ml (17-73 pg/ml), osteodensitometrie scor T : - 1,4 DS, exclud hiperparatiroidismul.

6. *Ancheta familială* : părinții, fratele și sora nu prezintă neurinoame, nici formațiuni nodulare tiroidiene (clinic și ecografic). Dozarea de calcitonină nu a fost disponibilă, nici testele genetice de evidențiere a mutațiilor caracteristice la nivelul protooncogenei RET.

Diagnosticul final formulat a fost de cancer tiroidian (suspiciunea de medulocarcinom menținându-se datorită asocierii cu neurofibromatoza, în ciuda rezultatului puncției citologie, care pleda pentru un carcinom anaplastic).

În data de 30.09.2002 se efectuează tiroidectomie totală cu limfadenectomie stângă în serviciul de oncologie IOCN Cluj-Napoca.

Rezultatul examenului histo-patologic indică: Carcinom medular cu stromă amiloidă pozitivă în colorație Roșu-Congo (fig.9); în marcaje IHC cromogranina este intens pozitivă pe celulele tumorale (fig.10) ceea ce stabilește diagnosticul de medulocarcinom tiroidian. Procesul tumoral depășește capsula lobului drept prezentând noduli tumorali în fragmentele de țesut adipos și mușchi striat adiacente. Sunt prezenți emboli tumorali limfatici și venoși. Din cei 7 ganglioni extirpați toți prezintă metastaze tumorale, 4 cu depășirea capsulei.

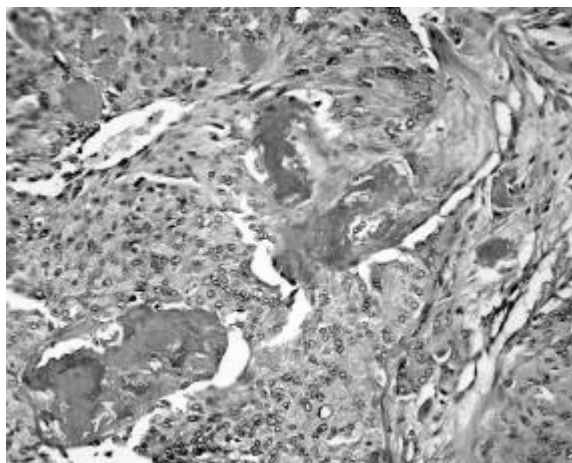


Fig. 9 - Secțiune la parafină a unui fragment din nodulul tiroidian stâng. Colorația Roșu Congo evidențiază depozite de amiloid caracteristice medulocarcinomului tiroidian.

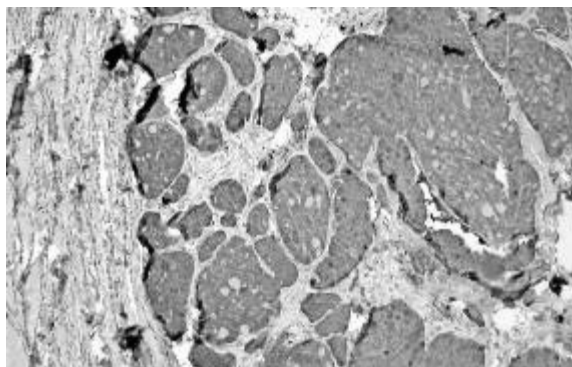


Fig. 10 - Secțiune la parafină a unui fragment din nodulul tiroidian stâng. Imunohistochimie care pune în evidență cromogranina A la nivelul celulelor tumorale.

Evoluția postoperatorie a fost bună, episoadele diareice au remis.

În 22.10.2002 - Internare în secția Medicină Nucleară - IOCN

Antigenul carcino-embriionar (CEA) = 40,04 ng/ml (v.n.<4,6) Tiroglobulina = 114 ng/ml (v.n.<10)

Scintigrafia evidențiază: rest fixant la nivelul lojei tiroidiene.

Radiografia pulmonară evidențiază: adenopatii laterocervicale stângi și adenopatii hilare.

Se decide administrarea unei doze terapeutice de ^{131}I de 60mCi.

5.11.2002 - Reinternare. Se decide administrarea unei noi doze terapeutice de ^{131}I de 50mCi.

11.11.2002-Reinternare IOCN

CEA = 95,22 ng/ml (în creștere), Calcitonina >729,25 pg/ml (v.n.0-5), în condițiile tiroidectomiei totale, atestă prezența unor metastaze tumorale.

Reintervenție chirurgicală: se excizează numeroase adenopatii situate pe lanțul superior al jugularei stângi și supraclavicular stâng.

EHP: 4 din 6 ganglioni jugulari superiori izolați conțin metastaze. Fragmentele de țesut conjunctiv conțin depozite amorfe (mai probabil amiloid) și celule maligne de MCT, precum și emboli intralimfatici. Doi din trei ganglioni supraclaviculari stângi izolați prezintă metastaze cu aceeași structură.

13.01.2003-Control oncologic clinic: T0. Adenopatie latero-cervicală dreaptă înaltă. Latero-cervical stâng fără adenopatie

Investigații

TSH = 0,073mcU/ml (sub tratament cu 125 mcg Tiroxină)

CEA = 8,56 ng/ml (scădere marcată după reintervenție)

Ecografia abdominală: Ficat cu ecostructură omogenă, colecist cu imagine hiperecogenă de calcul biliar; rinichi, pancreas ecografic normale.

7.04.2003 Control endocrinologic - se reduce doza de Tiroxină la 100 mcg-zi, se recomandă dozarea calcitoninei având în vedere reapariția sindromului diareic. Calcitonina = 1647 pg/ml (în creștere marcată), CEA = 9,52 ng/ml

Control oncologic - clinic: adenopatie laterocervicală dreaptă.

CT abd - adenopatii multiple cu diam. < 0,5 cm în jurul vaselor mari, ficat omogen. Probe hepatice normale.

19.05.2003 Ecografie abd și cervicală: microadenopatie peripancreatică cu aspect nespecific. Litiază colecistică. În rest, organe abdominale normale. Adenopatie în aria perisubmandibulară și în fosa supraclaviculară stângă. Aspectul limfonodulilor sugerează recidiva.

19.08 - 15.09 2003 Radioterapie externă (Cobaltoterapie)

- doză totală 48 Gy pe regiunea tiroidiană

- doză totală 40 Gy pe ganglionii latero-cervicali superiori, mijlocii și inferiori, bilateral.

Calcitonina = 939 pg/ml (în scădere) – însoțită de ameliorarea sindromului diareic. ACE = 13,50 ng/ml (în ușoară creștere).

9.10.2004 Control oncologic TO, Fără adenopatie palpabilă. Examenul CT al gâtului, toracelui și abdomenului nu identifică adenopatie tumorală sau determinări secundare. Totuși, calcitonina 2163 pg/ml. Starea generală a pacientei este bună, dar persistă 3-4 scaune diareice/zi.

DISCUȚII

Nerecunoșterea neurinoamelor mucoase, evidente încă din copilărie, nici de către pediatri și nici mai târziu de către endocrinologi, a determinat întârzierea diagnosticului până într-o fază în care, în ciuda eforturilor terapeutice complexe, prognosticul vital al pacientei este redus. Dacă sindromul MEN IIB ar fi fost evocat, conduita normală impunea tiroidectomia profilactică în copilărie, mai ales în condițiile în care dozarea calcitoninei nu era disponibilă. Penetranța MCT în cadrul sindromului MEN II B este de 100% [25], iar vârsta la care apar primele focare de MCT este foarte mică [22].

Nici în momentul când nodulul tiroidian a devenit clinic manifest nu s-a ridicat suspiciunea de MCT, pacienta fiind tratată frenator

cu 50 µg Tiroxină/zi, timp de trei ani. Eficacitatea tratamentului frenator al unui nodul tiroidian trebuie apreciată în 3, maximum 6 luni. Un nodul tiroidian parenchimos, care continuă să crească sub tratament frenator, este foarte suspect de a fi malign, necesitând investigații suplimentare și, cu mare probabilitate, tratament chirurgical.

Tulburările digestive, care au precedat cu cel puțin 10 ani apariția clinică a MCT, au fost interpretate ca tulburări banale (în condițiile în care pacienta a fost spitalizată de două ori pentru gravitatea și recurența lor și pentru retardul staturo-ponderal secundar). În acest caz, simptomele digestive cumulează mecanisme patogenetice complexe: pe de o parte ganglioneuromatoza intestinală, responsabilă de simptomele digestive polimorfe prezente din copilărie, iar pe de alta, nivelul mare al calcitoninei responsabil de episoadele diareice frecvente din ultimii 4-5 ani. Dovada intervenției acestui din urmă mecanism, este dispariția episoadelor diareice după cele două intervenții chirurgicale, în paralel cu scăderea nivelului calcitoninei, și reapariția lor în paralel cu creșterea calcitoninei. De fapt, se pare că nu secreția de calcitonină în sine este responsabilă de această accelerare a tranzitului, ci secreția tumorală de prostaglandine E2 și F2, secreție care, din punct de vedere cantitativ evoluează în paralel cu secreția de calcitonină [30].

O altă particularitate a pacientei prezentate constă în localizarea bilaterală a MCT, localizare frecventă în cazurile familiale și rară în cazurile sporadice. Acest caz pare să fie un caz sporadic, prin mutație « de novo », deoarece nici unul dintre membrii familiei nu prezintă stigmat de MEN IIB. Sigur, în absența diagnosticului genetic, această încadrare este probabilă, dar nu sigură. Prognosticul supraviețuirii nu este însă diferit în cazurile sporadice față de cele ereditare [31].

De asemenea, la această pacientă, din tabloul sindromului MEN IIB lipsea habitusul marfanoid.

Monitorizarea evoluției acestui caz vizează depistarea determinărilor secundare ale MCT. În prezent acestea nu sunt evidențiabile prin metodele imagistice disponibile, dar cu mare probabilitate există, având în vedere nivelul mare al calcitoninei. Scintigrafia cu Octreotid marcat, capabilă să depisteze asemenea determinări secundare, nu este deocamdată disponibilă. Un aspect încurajator este relevat în ultimele studii : un nivel crescut al calcitoninei nu este incompatibil cu o supraviețuire de lungă durată, în condițiile în care determinările secundare nu sunt depistabile clinic și imagistic [18].

Un alt element care necesită monitorizare este apariția feocromocitomului. Deoarece, adeseori feocromocitomul din sindromul MEN IIB este asimptomatic, monitorizarea clinică este insuficientă. Dozarea anuală a catecolaminelor urinare sau a derivaților lor metoxilați, va permite surpinderea momentului apariției lui și sancțiunea terapeutică.

CONCLUZII

Prezentarea acestui caz, chiar dacă se referă la o patologie rară, are scopul de a sublinia importanța diagnosticului precoce la pacienții cu sindrom MEN IIB. Diagnosticul este ușor de evocat dacă dismorfismul facial, realizat de prezența neurinoamelor mucoase, este recunoscut și corect interpretat. Există și alte elemente care pot conduce la diagnostic: tulburările de tranzit intestinal recurente și « inexplicabile » sau evidențierea la biomicroscopie a nervilor corneeni proeminenți. Iar diagnosticul și tratamentul chirurgical precoce sunt esențiale pentru prognosticul vital al acestor bolnavi.

BIBLIOGRAFIE

1. Acton DS, Velthuyzen D, Lips CJ, Hoppener JW. Multiple endocrine neoplasia type 2B mutation in human RET oncogene induces medullary thyroid carcinoma in transgenic mice. *Oncogene*, 2000, 19(27), 3121-5.
2. Bugalho MJ, Domingues R, Sobrinho L. The minisequencing method: a simple strategy for genetic screening of MEN 2 families. *BMC Genet.* 2002, 31;3(1), 8-21.
3. Calender A, Giraud S, Schuffenecker I, Lenoir GM, Gaudray P, Courseaux A, Porchet N, Aubert JP, Zhang CX. Genetic testing in presymptomatic diagnosis of multiple endocrine neoplasia. *Horm Res*, 1997, 47(4-6), 199-210.
4. Cohen MS, Phay JE, Albinson C, DeBenedetti MK, Skinner MA, Lairmore TC, Doherty GM, Balfe DM, Wells SA Jr, Moley JF. Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg*, 2002, 235(5) 648-54.
5. Eter N, Klingmuller D, Hoppner W, Spitznas M. Typical ocular findings in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2b syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 239(5):391-4, 2001.
6. Frank K, Raue F, Gottswinter J, Heinrich U, Meybier H, Ziegler R. Importance of early diagnosis and follow-up in multiple endocrine neoplasia (MEN II B). *Eur J Pediatr*, 1984, 143(2), 112-126.
7. Fukaya H, Suzuki C, Yasuta H, Ohtani I. Temporal bone findings in multiple endocrine neoplasia type 2B. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000, 257(5), 273-285.
8. Gardner DG Multiple Endocrine Neoplasia in *Basic and Clinical Endocrinology* ed Greenspan FS, Gardner DG, Lange medical Books, 2004, 829-841.
9. Grobmyer SR, Guillem JG, O'Riordain DS, Woodruff JM, Shriver C, Brennan MF. Colonic manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2B: report of four cases. *Dis Colon Rectum*, 1999, 42(9), 1216-1229.
10. Hassett S, Costigan C, McDermott M, Fitzgerald RJ. Prophylactic thyroidectomy in the treatment of thyroid medullary carcinoma. Age for surgery? *Eur J Pediatr Surg*, 2000, 10(5), 334-346.
11. Igaz P, Patocs A, Racz K. Novel sequence variants of the genes associated with the multiple endocrine neoplasia syndromes 1 and 2. Analysis by an "in silico approach." *J Endocrinol Invest*, 2002, 25(7), 609-613.
12. Koh LK, Francis IC, Kappagoda MB, Hooper MJ, Filipic M. Multiple endocrine neoplasia type two B. A case report with light and electron microscopic and immunohistochemical correlation. *Aust N Z J Ophthalmol*, 1995, 23(4), 343-50.
13. Krausz Y, Rosler A, Guttman H, Ish-Shalom S, Shibley N, Chisin R, Glaser B. Somatostatin receptor scintigraphy for early detection of regional and distant metastases of medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Nucl Med* 1999, 24(4), 256-60.
14. Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, Laplanche A, Bidart JM, Schlumberger M, Baudin E. Medullary thyroid carcinoma as part of a multiple endocrine neoplasia type 2B syndrome: influence of the stage on the clinical course. *Cancer*, 2002, 94(1), 44-50.
15. Mahaffey SM, Martin LW, McAdams AJ, Ryckman FC, Torres M. Multiple endocrine neoplasia type II B with symptoms suggesting Hirschsprung's disease: a case report. *J Pediatr Surg*, 1990, 25(1), 101-113.
16. Miyauchi A, Futami H, Hai N, Yokozawa T, Kuma K, Aoki N, Kosugi S, Sugano K, Yamaguchi K. Two germline missense mutations at codons 804 and 806 of the RET proto-oncogene in the same allele in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B without codon 918 mutation. *Jpn J Cancer Res*, 1999, 90(1), 1-15.

17. Modigliani E, Vasen HM, Raue K, Dralle H, Frilling A, Gheri RG, Brandi ML, Limbert E, Niederle B, Forgas L, et al. Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. The Euromen Study Group. *J Intern Med*, 1995, 238(4), 363-377.
18. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Delvox B et al Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998, 48, 265-273.
19. Ohyama T, Sato M, Murao K, Kittaka K, Namihira H, Matsubara S, Imachi H, Yamauchi K, Takahara J. A case of multiple endocrine neoplasia type 2B undiagnosed for many years despite its typical phenotype. *Endocrine*, 2001, 15(2), 143-156.
20. Ponder BA The phenotypes associated with ret mutations in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. *Cancer Res*, 1999, 1;59(7 Suppl), 1736-1741.
21. Saller B, Moeller L, Gorges R, Janssen OE, Mann K. Role of conventional ultrasound and color Doppler sonography in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2002, 110(8), 403-417.
22. Sanso GE, Domene HM, Garcia R, Pusiol E, de M, Roque M, Ring A, Perinetti H, Elsner B, Iorcansky S, Barontini M. Very early detection of RET proto-oncogene mutation is crucial for preventive thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2 children: presence of C-cell malignant disease in asymptomatic carriers. *Cancer*, 2002, 94(2), 323-330.
23. Shields JA, Shields CL, Perez N. Choroidal metastasis from medullary thyroid carcinoma in multiple endocrine neoplasia. *Am J Ophthalmol*, 2002, 134(4), 607-619.
24. Smith VV, Eng C, Milla PJ. Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut*, 1999, 45(1), 143-6.
25. Spinelli C, Puccini M, Bertocchini A, Lima M, Pacini F, Miccoli P. [Prophylactic total thyroidectomy in children and adolescents with genetic mutations in the RET-protooncogene.] *Pediatr Med Chir*, 2002, 24(1), 53-67.
26. Tomida I, Rohrbach JM, Zierhut M, Dralle H. [Conjunctival neuromas and prominent corneal nerve fibers as diagnostic indication of multiple endocrine disease] *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2001, 218(6), 463-5.
27. Torre M, Martucciello G, Ceccherini I, Lerone M, Aicardi M, Gambini C, Jasonni V. Diagnostic and therapeutic approach to multiple endocrine neoplasia type 2B in pediatric patients. *Pediatr Surg Int*, 2002, 18(5-6), 378-83.
28. Watanabe T, Ichihara M, Hashimoto M, Shimono K, Shimoyama Y, Nagasaka T, Murakumo Y, Murakami H, Sugiura H, Iwata H, Ishiguro N, Takahashi M. Characterization of gene expression induced by RET with MEN2A or MEN2B mutation. *Am J Pathol*, 2002, 161(1), 249-256.
29. Wiench M, Kwasniewski M, Gubala E, Wygoda Z, Pawlaczek A, Oczko M, Jarz [Proto-oncogene RET somatic mutations in medullary thyroid carcinoma] *Wiad Lek*, 2001, 54 (Suppl 1), 415-21.
30. Williams ED, Karim SM, Sandler M Prostaglandin secretion by medullary carcinoma of the thyroid: a possible cause of the associated diarrhea. *Lancet*, 1968, 1, 22-23.
31. Wygoda Z, Wloch J, Gubala E, Wiench M, Jarzab B. Results of treating medullary thyroid carcinoma: the differences between sporadic and inherited forms. *Wiad Lek*, 2001, 54 (Suppl 1), 422-31.
32. Yip L, Cote GJ, Shapiro SE, Ayers GD, Herzog CE, Sellin RV, Sherman SI, Gagel RF, Lee JE, Evans DB. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg*, 2003, 138(4), 409-416.

33. Zedenius J, Larsson C, Bergholm U, Bovee J, Svensson A, Hallengren B, Grimelius L, Backdahl M, Weber G, Wallin G. Mutations of codon 918 in the RET proto-oncogene correlate to poor prognosis in sporadic medullary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995, 80(10), 3088-90.

Adresa de corespondență

Dr. Cristina Ghervan

Clinica de Endocrinologie, U.M.F. "Iuliu Hațieganu"

Str. Pasteur nr. 3, Cluj-Napoca, Romania

RECENZIE

HIPOTIROIDISM SUBCLINIC SPONTAN LA PACIENȚI PESTE 55 ANI: ANALIZĂ A EVOLUȚIEI NATURALE ȘI FACTORII DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA UNEI INSUFICIENȚE TIROIDIENE MANIFESTE. Hipotiroidismul subclinic se caracterizează prin insuficiență tiroidiană moderată, cu valori serice de T_4 și T_3 normale, dar cu nivele moderat crescute ale TSH. Prevalența hipotiroidismului subclinic nu este neglijabilă în populația generală. La vârstnici aceste constatări au o relevanță mai mare deoarece valorile TSH cresc cu vârsta. Studii epidemiologice arată o prevalență a hipotiroidismului manifest la vârstnici între 0,9-5,9%, iar cea a hipofuncției tiroidiene subclinice între 14-18,2%. Hipotiroidismul subclinic este mai frecvent la sexul feminin. Prevalența TSH-ului crescut este de 16% la bărbați și 21% la femeile de peste 74 de ani, într-un studiu recent (Canaris și colab, 2000). Semnificația creșterii ușoare a valorilor TSH este incertă. Unele studii observaționale au arătat că hipotiroidismul subclinic se asociază cu anomalii ale profilului lipidic, disfuncție endotelială, ateroscleroză aortică și infarct de miocard. Se discută mult în privința managementului adecvat al acestor pacienți. Există doar informații limitate asupra evoluției naturale a acestei stări și nu s-au făcut studii ținute asupra evoluției spontane a hipotiroidismului subclinic la bătrâni. Identificarea vârstnicilor cu risc mare de progresie spre hipotiroidism manifest este importantă pentru a putea începe fără întârziere terapia de substituție. Autorii au întreprins studiul de față având ca obiectiv să urmărească cursul natural al hipotiroidismului subclinic la pacienții de peste 55 de ani fără boli tiroidiene în antecedente. Au dorit să cuantifice incidența hipotiroidismului manifest și să evalueze factorii de risc ce duc la această stare. Au urmărit 107 pacienți (93 femei și 14 bărbați) de peste 55 ani cu hipotiroidism subclinic, fără antecedente tiroidiene. Durata de urmărire a fost de 6-72 luni (medie 31,7 luni), cu determinări repetate de TSH și FT_4 . Incidența hipotiroidismului manifest a fost de 9,91 cazuri la 100 de pacienți – ani la întreaga populație și de 1,76, respectiv 19,67 și 73,47 cazuri la 100 pacienți – ani la pacienții cu valori inițiale ale TSH între 5,0–9,9 – 10,0–14,9 și 15,0–19,9 mU/l. Analiza Kaplan-Meier arată că dezvoltarea hipofuncției tiroidiene definitive a fost legată semnificativ de prezența simptomelor de hipotiroidism, anticorpi tiroidieni pozitivi, valori mai scăzute ale FT_4 și crescute ale TSH la momentul bazal. Analiza statistică multivariată Cox a arătat că singurul factor semnificativ pentru progresia spre hipotiroidism manifest a fost concentrația TSH. Concluzia autorilor: TSH-ul seric este factorul predictiv cel mai puternic pentru urmărirea hipotiroidismului subclinic la pacienții peste 55 ani. Pacienții cu valori mediu crescute ale TSH au o rată scăzută a incidenței hipotiroidismului manifest. La acești pacienți se recomandă monitorizarea clinică și biochimică. (J.J. Diez, P. Iglesias. Spontaneous Subclinical Hypothyroidism in Patients Older than 55 Years: An Analysis of Natural Course and Risk Factors for the Development of Overt Thyroid Failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89: 4890-4897)

E. Zbranca

**MANAGEMENTUL DIABETULUI ZAHARAT DE TIP 2
 REZUMAT DUPĂ GHIDUL ASOCIAȚIEI AMERICANE A
 ENDOCRINOLOGILOR CLINICIENI (AACE) (publicat în 2005)
 MANAGING DIABETES MELLITUS TYPE 2 – VERSION 3.1**

Subiecții cu risc crescut pentru diabet au vârsta de cel puțin 30 de ani și următorii factori de risc:

- antecedente heredocolaterale de DZ
- sunt supraponderali ($BMI > 25 \text{ kg} / \text{m}^2$) sau obezi ($BMI > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$);
- boli coronariene sau cardiovasculare;
- hipertensiune arterială;
- sedentarism;
- nivele crescute de trigliceride, scăzute de HDL sau ambele situații
- diabet gestational;
- sindromul ovarelor polichistice;
- modificarea glicemiei plasmatice a jeun ($100 - 125 \text{ mg} / \text{dl}$) sau alterarea toleranței la glucoză ($\geq 140 \text{ g} / \text{dl}$, $< 200 \text{ mg} / \text{dl}$) la 2 ore după ingestia a 75 g glucoză;
- sunt de etnie Latină, Hispanică, Afroamericană, Americano-Asiatică, Americană

DZ tip 2 reprezintă o afecțiune heterogenă și poligenică determinată de disfuncția celulelor beta și de rezistența la insulină. Pacienții cu DZ tip 2 se prezintă cu:

- ✓ simptome clasice de poliurie, polidipsie, pierdere neexplicată în greutate și cu o valoare întâmplătoare a glicemiei mai mare de $200 \text{ mg} / \text{dl}$, SAU
- ✓ două valori întâmplătoare ale glicemiei $\geq 200 \text{ mg} / \text{dl}$, SAU
- ✓ două valori ale glicemiei a jeun. $\geq 126 \text{ mg} / \text{dl}$, SAU
- ✓ glicemia la 2 ore după ingestia a 75 g de glucoză $\geq 200 \text{ mg} / \text{dl}$

D Z tip 2 se poate trata adecvat prin :

- ✓ Dietă, exercițiu, sau / și agenți antidiabetici orali
- ✓ Poate necesita tratament insulinic pentru atingerea nivelurilor glicemice optime
- ✓ În mod obișnuit nu dezvoltă cetoacidoză dacă nu a fost necesară instituirea insulinoterapiei

Terapia DZ trebuie individualizată pentru a:

- o Optimiza controlul glicemiei, al TA, și colesteroliei;
- o Reduce frecvența efectelor adverse medicamentoase;
- o Scade riscul complicațiilor diabetice;

Educarea pacientului diabetic este cheia succesului terapeutic și necesită extinderea cunoștințelor bolnavului despre DZ tip 2.

CONTROLUL GLICEMIC

Detreminarea HbA_{1C} :

- ✓ Cel puțin de 2 ori pe an pentru pacienții cu un control glicemic stabil și eficient;
- ✓ Cel puțin de patru ori pe an pentru pacienții a căror terapie a fost modificată sau care au un control glicemic nesatisfăcător.

NIVELELE NORMALE ALE GLICEMIEI

HbA_{1C}	A JEUN	2h POSTPRANDIAL
4 – 6 %	60 – 100 mg/dl	< 140 mg/dl

NIVELELE OPTIME ALE GLICEMIEI

HbA_{1C}	A JEUN / PREPRANDIALA	2h POSTPRANDIAL
< 6.5 %	< 110 mg/dl	< 140 mg/dl

ALGORITM TERAPEUTIC INIȚIAL

Glicemia a jeun 126 – 200 mg/dl
Valoare întâmplătoare a glicemiei 200-300 mg/dl
Simptome moderate sau absente
Corpi cetonici absenți
Fără patologie acută

Dietă
Exercițiu fizic

6 – 8 săptămâni

Scop neatins

Glicemia a jeun 200-300 mg/dl
Valoare întâmplătoare a glicemiei
> 300 mg/dl
Simptome minime

Inceperea terapiei HIPOGLICEMIANTE ORALE

Glicemie a jeun >300 mg/dl
Pierdere semnificativă în greutate poliurie,polidipsie
Corpi cetonici 2+ sau cetoacidoză diabetică,status
hiperosmolar
Afecțiune acută severă sau intervenție chirurgicală

Începerea INSULINOTERAPIEI

Metformin

- ✓ Pacient obez;
- ✓ Funcție renală / hepatică normală;
- ✓ Absența afecțiunilor acute;
- ✓ creatinină < 1.4 (femei)
 < 1.5 (bărbați)
- ✓ ≥ 80 ani dacă funcția renală nu este redusă

Adaptarea dozelor după 3-6 luni: intensificarea dietei și a exercițiului fizic.

Considerarea terapiei combinate utilizând doze submaximale de antidiabetice orale (vezi tabelele 1 și 2).

Glicemie a jeun > 110 mg/de sau glicemie 2h > 140 mg/de sau HbA_{1c} > 6.5% se intensifică intervențiile prin:

- ✓ Automonitorizare glicemică;
- ✓ Ameliorarea dietei și a exercițiului fizic;
- ✓ Reconsiderarea terapiei antidiabetice orale combinate;
- ✓ Insulinoterapie.

Inhibitori de α glucozidază

- ✓ Când hiperglicemia post-prandială este patternul predominant;
- ✓ în absența bolilor gastro-intestinale.

Tiazolidindione

- obezitate abdominală,sindrom metabolic
- fără afecțiuni hepatice, fără insuficiență cardiacă clsc III-IV NYHA
- teste hepatice normale inițial și monitorizate la fiecare 2 luni in primul an
- dacă apare edem se scad dozele și / sau se adaugă diuretic
- se pot administra în siguranță în cazul bolilor renale

TABELUL NR. 1 - ANTIDIABETICE ORALE			
GENERICE		DOZE	COMENTARII
Sulfonilureice de generația a doua			
glyburide (DIABETA, MICRONASE)	inițial	1,25 - 5 mg / zi, într-o priză	se administrează o dată pe zi cu micul dejun sau masă principală dozele mai mari de 10 mg vor fi divizate în două prize
	maxim	20 mg divizat în 1-2 prize	
glyburide micronizat (GLYNASE)	inițial	0,75 - 3 mg / zi într-o priză	se administrează o dată pe zi cu micul dejun sau masă principală
	maxim	12 mg divizat în 1-2 prize	
glipizide (GLUCOTROL)	inițial	2,5 - 5 mg / zi într-o priză	se administrează o dată pe zi cu 30 min înainte de micul dejun sau masă pricipală; dozele mai mari de 15 mg vor fi divizate in 2 prize
	maxim	40 mg divizat în 2 prize	
glimepiride (AMARYL)	inițial	1 - 2 mg / zi într-o priză	se administrează o dată pe zi cu micul dejun sau masă principală
	maxim	8 mg pe zi într-o priză	
Bigoanide (se administreaza doza inițiala care se creste progresiv)			
metformin (GLUCOPHAGE)	inițial	500 mg - 850 mg de două ori pe zi	se administrează cu mesele principale
	maxim	2550 mg / zi divizate în trei prize	
(GLUCOPHAGE XR)	inițial	500 mg în fiecare seară	dozele se cresc cu 500 mg /săptămână au o tolerabilitate gastrointestinală mai bună decât metformin-ul cu acțiune ime- diată; dacă nu se obține un control glicemic bun se poate administra in 2 prize
	maxim	2000 mg / zi într-o priză	
glyburide si metformin (GLUCOVANCE)	inițial	1,25 mg / 250 mg 1-2 prize / zi	dozele inițiale nu vor fi mai mari decât dozele de metformin sau glyburide deja administrate; cresterea dozelor se va face la interval de 2 săptămâni
	maxim	20 / 2000 mg pe zi	
Inhibitori de a Glucozidaza (se începe cu doze mici care vor fi crescute progresiv)			
acarbose (PRECOSE)	inițial	25 mg de 2 ori / zi	se administrează la începutul fiecărei mese principale; dozele vor fi cres- cute progresiv
	maxim	100 mg; 50 mg (≤ de 60 kg) de 2 ori / zi	
miglitol (GLYSET)	inițial	25 mg de 2 ori / zi	se administrează la începutul fiecărei mese principale; dozele vor fi cres- cute progresiv
	maxim	100 mg 2 ori / zi	
Tiazolidindione (inițial se verifică testele hepatice; acestea vor fi monitorizate la fiecare 2 luni in primul an; nu se administrează in caz de ICC			
cls III-IV NYHA; se monitorizează apariția edemelor)			
rosiglitazone (AVANDIA)	inițial	4 mg în patru prize sau 2 mg în 2 prize	se administrează fără legatură cu mesele
	maxim	8 mg în patru prize sau 4 mg în 2 prize	
rosiglitazone si metformin (AVANDAMET)	inițial	2 mg / 500 mg de 2 ori / zi	se administrează la mese
	maxim	4 mg / 1000 mg de 2 ori / zi	
pioglitazone (ACTOS)	inițial	15 sau 30 mg in 4 prize	se administrează fără legatură cu mesele
	maxim	45 mg in 4 prize	

Meglitinide si derivați de aminoacizi (secretagoge cu acțiune scurtă)				
repaglinide (PRANDIN)	inițial	0,5 mg de 2 ori / zi	pacienți varstnici, care nu au fost tratați anterior cu hipoglicemiante cu HbA1c < 8 %	
	maxim	1 - 2 mg de 2 ori / zi	pacienți tratați anterior cu hipoglicemiante, HbA1c > 8 %	
nateglinide (STARLIX)	inițial	120 mg de 2 ori / zi	se administrează cu 15-30 min înainte de fiecare masă	
	maxim	120 mg de 2 ori / zi	se administrează cu 1-30 min înainte de fiecare masă	

TABELUL 2 - OPȚIUNILE DE TERAPIE ORALA IN DZ TIP 2

Clasa de medicamente	Mecanismul primar	Efecte secundare posibile	Monitorizare	Comentarii
Sulfonilureice	Stimulează eliberarea de insulină	Hipoglicemie Creștere în greutate	Glicemie a jeun la 2 săpt. A1c la 3-6 luni	Reducerea A1c cu 1-2% Răspuns în platou după ce a fost atinsă jumătate din doza maximă La vîrstnici preferabil glipizide sau glimepiride
Biguanide	Inhibă eliberarea hepatică a glucozei	Diaree dependentă de doză(de regulă auto-limitată în 7- 10 zile) Acidoză lactică la pacienți cu funcție renală alterată	Creatinina serică la inițiere, apoi periodic Glicemie a jeun la 2 săpt. A1c la 3-6 luni	Reducerea A1c cu 1-2% O mai mică creștere în greutate decît la sulfonilureice sau tiazolidindione; poate apărea scădere în greutate; ajută la limitarea creșterii în greutate în terapie combinată Doza maximă eficientă 2g/zi Cind:Creatinina serică>1,5mg/dL(bărbați) și > 1,4mg/dL(femei), terapie medicamentoasă pt ICC, afectare hepatică, alcoolism
Inhibitori de α glucozidază	Întîrzie absorbția carbohidraților, scăzînd astfel glicemia postprandială	Diaree dependentă de doză, dureri abdominale, flatulență	A1c la 3-6 luni Glicemie postprandială	Reducerea A1c cu 0,5 -1% Administrare imediat înainte de masă Creștere prudentă a dozei pt. evitarea efectelor sec. gastro-intestinale Daca apare hipoglicemie, trebuie utilizata glucoza
Tiazolidindione	Crește sensibilitatea la insulină	Edem Creștere in greutate ICC(rar)	TGO, TGP la inițierea tt., apoi la fiecare 2 luni în primul an, apoi periodic Semne de supraîncărcare volemică	Reducerea A1c cu 0,7 – 1,75% Scăderea glicemiei poate să nu fie evidentă în primele 4 săpt; maxima eficacitate a dozei ar putea să nu fie evidentă în primele 4-6 luni Contraindicații: TGP>2,5xN, afecțiune hepatică, alcoolism, ICC cl III/ IV NYHA
Meglitinide	Stimulează eliberarea de insulină	Hipoglicemie	Glicemie a jeun la 2 săpt. A1c la 3-6 luni Glicemie postprandială	Reducerea A1c cu 1,7 – 1,9%; terapie primară Utilizat în mod obișnuit pt adm. în schemă bazal - bolus

- după evaluarea inițială, tt. cu pioglitazone necesită a fi monitorizat doar periodic dupa recomandarea clinicianului
- glicemia postprandială recomandată să fie <140mg/dL la 2 h

TABEL 3 - OPȚIUNILE DE TERAPIE CU INSULINA ÎN DZ TIP 2

Trebuie avută în vedere continuarea terapiei cu agenți hipoglicemianți per os când se inițiază insulinoaterapia.

Terapia inițială	Glargine 10U sau 0,1 – 0,15 U/kg Înainte de culcare(sau oricând)	NPH sau Lente 0,1 – 0,15U/kg Înainte de culcare, înainte de micul dejun	NPH sau Lente de 2 ori pe zi 0,1 – 0,15 U/kg Înainte de culcare, înainte de micul dejun	Raport fix 70/30 sau 75/25 0,1 – 0,15U/kg Înainte de micul dejun sau înainte de cină	Raport fix 70/30 sau 75/25 de 2 ori pe zi 0,1 – 0,15U/kg înainte de micul dejun sau înainte de cină
Monitorizare	Glicemie a jeun	Glicemie a jeun	Glicemie a jeun, glicemie înainte de cină	Dacă se adm. înainte de micul dejun, monitorizarea se face înainte de masa de prânz și înainte de cină; dacă se adm. înainte de cină, monitorizarea se face la culcare și dimineața a jeun	Glicemie a jeun, înainte de masa de prânz, înainte de cină, înainte de culcare
Ajustare	După nevoie	După nevoie	După nevoie	După nevoie	După nevoie
Intensificare	adăugare înaintea meselor a unei doze de ins rapidă sau ultra -rapidă	Adăugare AM a dozei de NPH sau Lente	Adăugare înaintea meselor a unei doze de ins rapidă sau ultra –rapidă sau modificarea raportului fix	Adăugarea celei de a 2 insuline în raport fix înainte de micul dejun sau înainte de cină	Schimbare la NPH de 2 ori pe zi sau glargine ca nivel bazal și ajustarea dozelor de ins. rapidă și ultra – rapidă dinaintea meselor după nevoie

- Glargine și Ultralente nu trebuie amestecate cu alte insuline. Dacă Lente e amestecată cu alta insulină, trebuie folosită imediat.
- Administrați Lispro mix 75/25(Humalog Mix 75/25) cu 15 min înainte de masă. Administrați Aspart Mix 70/30(Novolog Mix 70/30) la 15 min de la începerea mesei. Monitorizați glicemiile înainte de următoarea masă și la culcare.
- Insulinele R și mixturile conținând insuline R trebuie administrate cu 30 de minute înainte de mese. Monitorizați glicemiile înainte de următoarea masă și la culcare.

TABEL 4 - FARMACOCINETICA INSULINELOR UMANE ȘI ALE ANALOGILOR

	Debut	Vîrf de acțiune	Durata acțiunii	Mixturi disponibile în pen
Ins ultrarapide				50NPH/50R
Aspart (NovoLog)	5 -15 min	1 h	4 – 5 h	70NPH/30R
Lispro (Humalog)	5 -15 min	1 h	4 -5 h	70NPH/30 A
Ins rapide				75NPH/25 L
Regular	0,5 – 1h	2-4 h	6 -10 h	
Ins intermediare				
NPH	1-3h	5-7h	10 -20h	
Lente	1-3h	4-8h	10-20h	
Ins cu act. lunga				
Ultralente	2-4h	protracted	16 -20h	
Bazal				
Glargine(Lantus)	1-2h	plat	24h	

- Timpul de intrare în acțiune poate varia la diferiți pacienți sau între dați diferite de administrare la același pacient.
- Dacă Lente este amestecată cu altă insulină, trebuie utilizată imediat.
- Glargine și Ultralente nu trebuie amestecate cu alte insuline.

Modulul de management al HTA

Măsurări TA:

- dacă $TAs \geq 130$ mmHg sau $TAd \geq 80$ mmHg, măsurați din nou tensiunea într-o altă zi;
- măsurați TA în ortostatism pentru a evidenția neuropatia autonomă
- investigați stilul de viață, dieta și exercițiul fizic

Clasificarea tensiunii arteriale

	<i>Sistolică</i>	<i>Diastolică</i>
Optim	<120mmHg și	< 80mmHg
Normal	<130mmHg și	< 85mmHg
Normal crescut	130 – 139mmHg sau	85 – 89 mmHg
Hipertensiune	>140mmHg sau	> 90mmHg

Ținta terapiei antihipertensive în DZ

	<i>Sistolică</i>	<i>Diastolică</i>	<i>Tratament</i>
Ținta	<130mmHg	<80mmHg	
	130 – 139mmHg	80 – 89mmHg	Stil de viață și comportamental/ dietă (max. 3 luni) Dacă ținta nu este atinsă, se inițiază terapie medicamentoasă
	≥ 140 mmHg	≥ 90 mmHg	Stil de viață și comportamental + terapie medicamentoasă

Terapia medicamentoasă

Inițial:

- inhibitori de enzimă de conversie
- blocați ai R pt angiotensină
- β blocante
- diuretice

În hipertensiunea cu microalbuminurie sau cu albuminurie :

- inhibitori de enzimă de conversie
- blocați ai R pt angiotensină
- blocante ale canalelor de calciu nondihidropiridinici(ca o completare)

Control inadecvat al valorilor tensionale sau intoleranță medicamentoasă pentru antihipertensive

- adăugați una/ mai multe medicamente, creșteți doza pentru medicamentul inițial sau înlocuiți un medicament: pot fi necesare 3 sau mai multe medicamente inclusiv diuretic)
- investigați complianța, greutatea, consumul de alcool, factorii de stress, problemele medicale; sfătuiți modificarea stilului de viață
- evaluați posibilele cauze de HTA secundară

Educarea pacientului

- creșteți complianța pacientului la tratament
- reduceți aportul de sodiu la 2300mg
- recomandați exercițiu fizic 30 de min pe zi, 3- 5 zile pe săptămână

Modulul de îngrijire al vederii

Examinare oculară anuală care include:

- examenul fundului de ochi
- determinarea acuității vizuale
- pe baza examinării și a istoricului, determinați frecvența reevaluărilor și necesitatea adresării la medicul oftalmolog(eventual specialist în patologie retiniană)

Frecvența examinărilor trebuie să crească dacă retinopatia progresează. Dacă apare pierderea vederii, este necesară adresarea către servicii specializate în reabilitarea și îngrijirea cecității.

Educarea pacientului

- necesitatea examinării oculare periodice
- complianță pentru programul de urmărire
- relația dintre controlul glicemic și riscul de retinopatie
- semnificația unor noi simptome vizuale

Modulul de neuropatie

Evaluare anuală:

- evidențierea simptomelor relevante pentru disfuncție nervoasă periferică și autonomă
- explorați: - 1. simțul vibrator
2. sensibilitatea epicritică
3. sensibilitatea monofilament
4. disfuncția autonomă(ex. variațiile intervalului R- R cu respirația)
- pe baza examinării și a istoricului, determinați frecvența urmăririi și necesitatea adresării la un neurolog

Modulul de îngrijire al piciorului diabetic

Evaluare anuală a riscului apariției piciorului diabetic

- neuropatie periferică cu pierderea senzației protective(testare cu monofilament)
- dovezi ale creșterii presiunii(eritem, hemoragii sub calus)
- deformări osoase și modificări ale integrității pielii(în special între degete și sub extremitățile metatarsienelor)
- boală vasculară periferică(scăderea sau absența pulsului la a. pedioase, istoric de claudicație)
- antecedente de ulcerare sau amputație
- pe baza examinării și a istoricului, determinați frecvența urmăririi și necesitatea adresării către specialistul în picior diabetic

Dacă riscul este scăzut, se tratează astfel:

- probleme privind unghiile sau calusul: adresați-vă specialistului în picior diabetic
- leziuni minore sau răni: dacă nu se vindecă în 4 săptămâni, adresați-vă specialistului din domeniu

Educarea pacientului

- controlul glicemic și dezvoltarea neuropatiei
- factori de risc și managementul acestora
- monitorizarea zilnică și îngrijirea piciorului

- încălțăminte adecvată(interzicerea circulației fără încălțăminte)
- oprirea fumatului și a complicațiilor vasculare

Modulul cardio-vascular

Toți pacienții trebuie considerați ca avînd echivalent de boală coronariană, fără distincție între cei ce au sau nu afectare doar cardiacă și/sau vasculară periferică

Evaluarea anuală a factorilor de risc, pe baza istoricului și a simptomatologiei

- EKG, teste de efort
- evaluarea pulsatilității arterelor periferice clinic și paraclinic
- profilul lipidic a jeun
- pe baza examinării și a istoricului, recomandați o urmărire mai frecventă, utilizarea unor teste mai extensive și apreciați necesitatea adresării la un specialist

Riscul de boală coronariană sau cardiovasculară

Risc	LDL	HDL	Trigliceride
mare	$\geq 130\text{mg/dL}$	$< 35\text{mg/dL}$	$\geq 400\text{mg/dL}$
moderat	100 - 129mg/dL	35 – 45mg/dL	200 – 399mg/DL
scăzut	$< 100\text{mg/dL}$	$> 45\text{mg/dL}$	$< 200\text{mg/dL}$
ținta	$< 100\text{mg/dL}$; $< 70\text{mg/dL}$ la pacienții cu risc crescut	$> 40\text{mg/dL}$ (barbati) $> 50\text{mg/dL}$ (femei)	$< 150\text{mg/dL}$

Tratamentul dislipidemiei diabetice

Inițiere cu SSV sau SSV +terapie medicamentoasă	Ținta LDL	Ținta non - HDL
$\text{LDL} \geq 100\text{mg/dL}$	$< 100\text{mg/dL}$; eventual $< 70\text{mg/dL}$	$< 150\text{mg/dL}$

SSV – schimbarea stilului de viață

	Terapia recomandată	Efectul asupra lipoproteinelor		
		LDL	HDL	TG
Hipercolesterolemie	Monoterapie cu statine Statine +inhibitor al absorbției de lipide (ezetimibe) sau +rezine (colestipol, colestiramina, colesvelam)	↓↓	↔↑	↔↓
		↓↓	↑	↓
		↓↓	↔	↑
Hipertrigliceridemie	Control glicemic agresiv +monoterapie cu fibrati (feno-fibrat, gemfibrozil) sau +niacin dacă HDL e scăzut	↓↔↑	↑	↓↓
		↓	↑↑	↓
Dislipidemie mixtă	Control glicemic agresiv +doze mari de statine sau +statine și fibrati sau +statine și doze mici de niacin (1000 – 1500mg)	↓↓	↔↑	↓↓
		↓↓	↑	↓↓
		↓↓	↑↑	↓↓

Rezinele nu se vor folosi în hipertrigliceridemie semnificativă.

Folosiți combinații la pacienții cu dislipidemie refractară și LDL semnificativ crescut. Folosiți combinațiile cu prudență, monitorizând markerii pentru miozită și pentru afectare hepatică.

Monitorizați glicemia în cursul terapiei cu niacin.

Dislipidemia se poate ameliora prin îmbunătățirea controlului glicemic.

Educarea pacientului

- optimizarea controlului glicemic
- consum <7% grăsimi saturate în dietă
- întreruperea fumatului
- exercițiu fizic timp de 30 de min pe zi, 3-5 zile pe săptămâna

Controlul anual pentru albuminurie

- evaluarea raportului albumină/ creatinină; dacă raportul e crescut, se repetă testul
- cauze de teste potențial fals pozitive:
 - exercițiu fizic important recent
 - menstruație
 - infecții ale tractului urinar
- dacă există microalbuminurie:
 1. confirmare printr-un al 2-lea test; dacă se confirmă, trebuie determinat clearance –ul de creatinină
 2. optimizarea controlului glicemic
 3. optimizarea controlului tensiunii arteriale
 4. inhibitor de enzimă de conversie sau blocant al R de angiotensină (sub monitorizarea K pentru hiperkalemie)
 5. dacă există macroalbuminurie sau o scădere a clearance –ului creatininei, adresare către nefrolog

Educarea pacientului

- controlul glicemic
- controlul tensiunii arteriale(<130/80 mmHg)
- scădere în greutate
- reducerea aportului de sare și de alcool
- exercițiu fizic

*Claudia Miron
Șarolta Plăcintă*

VITAMINA D₂ ESTE MAI PUȚIN EFECTIVĂ DECÂT VITAMINA D₃ LA OAMENI. Se consideră în general că vitaminele D₂ și D₃ sunt echivalente la specia umană. Deficitul de vitamină D este o problemă frecventă la vârstnici și unii bolnavi. Majoritatea oamenilor își acoperă necesarul de vitamină D prin expunerea la soare și, într-o mai mică măsură, din alimente și suplimente alimentare. Cei cu risc de deficit de vitamină D sunt oamenii cu slabă expunere la soare și/sau aport alimentar redus. Vârstnicii reprezintă grupul cu risc deoarece odată cu vârsta scade nivelul 7-dehidrocolesterolului în piele și capacitatea producerii de vitamină D. Hipovitaminozele D se asociază cu o creștere a parathormonului (PTH), creșterea turnoverului osos, osteoporoză, osteomalacie histologică și creșterea riscului de fractură, în cazuri severe cu osteomalacie clinică. Deficitul de vitamină D este în creștere, este recunoscut și tratat de către medici, iar ghidurile terapeutice și ofertele disponibile sunt limitate. Aportul recomandat în SUA este de 200 UI/zi până la 50 de ani, de 400 UI/zi până la 70 de ani și de 600 UI/zi ulterior. Se pare că aceste valori nu sunt atinse la cea mai mare parte a subiecților. În plus aceste valori se referă atât la ergocalciferol (vit. D₂) cât și la cholecalciferol (vit. D₃). Încă de prin anii 1930 se consideră că vit. D₂ și D₃ ar avea efecte egale la oameni. Această confuzie s-a bazat în special după biodozările antirahitice. Odată cu introducerea dozării 25-hidroxi vitaminei D și considerării concentrației sale ca indicator funcțional al statusului vitaminei D, a devenit importantă reevaluarea problemei echivalenței între vit. D₂ și D₃. Doar puține studii au comparat cele 2 vitamine prin metode analitice moderne. Puținele studii disponibile indică o eficacitate mai mare a vit. D₃. Pe piața americană predomină preparatele de ergocalciferol. Medicii au constatat că o administrarea acestuia (per os sau i.m.) produce efecte slabe sau neglijabile ale valorilor 25-OH-D. Nu era clar dacă această constatare este consecința unor stări morbide sau a lipsei echivalenței între D₂ și D₃. Scopul studiului de față a fost tocmai acela de a evalua potența celor 2 preparate. S-a administrat câte o singură doză de 50,000 UI din respectivii calciferoli la 20 de bărbați voluntari sănătoși și s-a urmărit timp de 28 de zile nivelul lor și a 25-OH-D. Ambii calciferoli produc o creștere similară a concentrațiilor serice a vitaminei administrate, indicând o absorbție echivalentă. Ambii produc o creștere inițială a valorilor serice ale 25-OH-D după primele 3 zile, dar 25-OH-D continuă să crească la subiecții testați cu D₃ cu un peak la 14 zile, în timp ce 25-OH-D scade rapid la cei testați cu D₂ și nu diferă la 14 zile de valorile bazale. Per ansamblu studiul arată că potența vitaminei D₂ este mai mică decât o treime față de vit. D₃. Sunt necesare noi studii, atât pentru standardizarea metodelor de testare a 25-OH-D cât și pentru probarea superiorității preparatelor de vitamină D₃ disponibile pentru uz clinic, precum și a dozelor optime de recomandat (L.A.G. Armas, B.W. Hollis, R.A. Heaney. Vitamin D₂ Is Much Less Effective than Vitamin D₃ in Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004, 89: 5387-5391).

E. Zbranca

DIFERENȚE RURAL VERSUS NONRURAL ÎNTRE BMC, BMD VOLUMETRICĂ ȘI MĂRIMEA OSOASĂ: STUDIU POPULAȚIONAL. Există numeroase lucrări privind riscul mai mic de fractură printre populația rurală versus cea urbană. Puține studii, totuși, au investigat diferențele rural versus urban în ceea ce privește conținutul mineral osos (BMC) sau a densității minerale osoase (BMD), iar aceste studii au comparat numai media BMD între regiuni geografice definite ca fiind rurale sau urbane, dar nu s-au bazat pe stilul de viață individual. Diferențele în privința activității fizice și aportul alimentar de calciu și vitamină D au fost propuse a fi explicații privind diferențele BMD și riscului de fractură, deși multe dintre studii nu au măsurat aceste variabile. În ciuda relativ bunei predictibilități a riscului de fractură prin măsurările BMD, studiile nu au raportat influența stilului de viață asupra mărimii osoase și geometriei pe secțiuni transversale, care sunt predictor cel puțin la fel de importanți pentru riscul de fractură. Autorii au raportat anterior o mai mare BMD și un volum osos mai

mare pentru femeile membre ale unei comunități (Hutterite Brethvea) și au speculat că acesta a fost rezultatul unui aport mai mare de calciu sau a nivelului activității fizice comparativ cu populația generală. Huteriții sunt un grup religios anabaptist care cred în traiul comunal izolat și agricultura de autosuficiență. Scopul studiului de față a fost cel de a determina dacă există diferențe în BMC, BMD, mărimea osului și geometria pe secțiuni transversale printre populațiile hutterită, rurală (non hutterită) și nonrurală din Dakota de Sud și dacă aceste diferențe pot fi explicate prin diferențe între forța musculară, nivelul de activitate fizică sau aportul de calciu sau vitamină D. Aceste măsurători nu fuseseră făcute în studiile anterioare ale autorilor. Ipoteza de la care au plecat a fost aceea că dacă diferențele în stilul de viață, a masei osoase, a mărimii și geometriei sunt un rezultat al forței musculare, activității sau diferențelor nutriționale, populațiile hutterită și rurală ar trebui să aibă o masă osoasă mai mare comparativ cu populațiile nonrurale. Studiul a cuprins 1189 indivizi: 504 hutteriți rurali (188 bărbați), 349 indivizi rurali (184 bărbați; peste 75% femei) și 336 indivizi nonrurali (nu locuiseră nicio dată la ferme; 134 bărbați) cu vârste între 20-66 ani. Urmărind diverșii parametri ai constantelor urmărite, autorii constată că stilul de viață rural duce la un BMC mai mare la unele nivele osoase, dar nu la toate. Influența stilului de viață este mai evident asupra mărimii osoase decât asupra BMD, atât la femei cât și la bărbați. Diferențele stilului de viață privind aportul de calciu și vitamine, activitatea fizică și forța musculară nu explică diferențele populaționale în ceea ce privește BMC, BMD și mărimea osoasă. (B. Specker, T. Binkley, N. Fahrenwold. Rural versus nonrural differences in BMC, volumetric BMD and bone size: a population-based cross-sectional study. *Bone*, 204, 3, 1389-1398)

E. Zbranca

TUMORI CUTANATE LA PACIENȚII CU NEOPLAZIE ENDOCRINĂ MULTIPLĂ TIP I (MEN 1) ȘI GASTRINOAME. STUDIU PROSPECTIV AL FRECVENȚEI ȘI DEMONSTRAREA UNUI CRITERIU CU ÎNALTĂ SPECIFICITATE PENTRU MEN1. Neoplazia endocrină multiplă este o afecțiune ereditară caracterizată prin apariția de tumori ale glandelor paratiroide, ale pancreasului endocrin și ale adenohipofizei. Marea majoritate a cazurilor apar în context familial. Deși cei mai mulți pacienți prezintă hiperparatiroidism, diagnosticul poate fi dificil deoarece o proporție semnificativă se prezintă cu alte endocrinopatii, poate lipsi istoricul familial și alte manifestări ale MEN1 pot fi ușoare. Recent leziuni cutanate multiple ca angiofibroamele și colagenoamele au fost raportate frecvent la pacienți cu MEN1 și a fost propus ca descoperirea lor să sugereze diagnosticul de MEN1. Scopul acestui studiu a fost o evaluare prospectivă a frecvenței, sensibilității și specificității a diferite leziuni cutanate pentru MEN1, la 110 pacienți cu gastrinoame, cu sau fără MEN1. Toți pacienții au fost evaluați hormonal și funcțional pentru determinarea statusului MEN (48 au avut MEN1, 62 fără MEN1), evaluați dermatologic și imagistic. Angiofibroamele și colagenoamele au fost mai frecvente la pacienții cu MEN1 (64% vs. 8% și 62% vs. 5%, $p<0,0001$) și au fost multiple în 77-81% din pacienții cu MEN1. Prezentul studiu, incluzând leziuni dermatologice, a fost realizat deoarece în anul 1997 au fost raportate la 32 pacienți cu MEN1 angiofibroame faciale în 81% din cazuri, colagenoame în 72%, pete "cafea cu lapte" în 38%, lipoame în 34%, macule hipopigmentate în 6%. În mai mult de 50% din cazuri au fost descoperite 5 sau mai multe angiofibroame, ceea ce a arătat specificitatea acestor leziuni pentru MEN1, deși înainte erau considerate leziuni specifice pentru scleroza tuberoasă și a demonstrat că un screening dermatologic poate fi util în evaluarea prezenței MEN1. În cadrul prezentului studiu lipoamele au apărut în 17% din cazuri; alte leziuni cutanate incluzând pete „cafea cu lapte” sau hiperplazia gingivală care au fost raportate anterior la pacienți cu MEN1

nu au avut frecvență crescută în actualul studiu. Leziuni cutanate frecvente ca nevi atipici, carcinoame bazocelulare, carcinoame scuamocelulare nu au fost, de asemenea, mai frecvente. Angiofibroamele sau colagenoamele (unice sau multiple) au avut sensibilitate de 50-65% și specificitate de 92-100%. Prezența acestor leziuni cutanate nu s-a corelat cu vârsta, durata bolii sau alte caracteristici MEN1. Criteriul combinat pentru angiofibroamele multiple (mai mult de 3) și colagenoame a avut cea mai mare sensibilitate – 75% și specificitate de 95%. Acest criteriu a avut o sensibilitate mai mare decât boala pituitară și adrenală și este comparabil cu hiperparatiroidismul în câteva studii ale pacienților cu MEN1 prezentând gastrinoame. Acest criteriu ar trebui să aibă suficientă specificitate pentru a fi util clinic. (Cutaneous tumors in patients with Multiple Endocrine Neoplasm type 1(MEN1) and gastrinomas. Prospective study of frequency and development of criteria with high sensitivity., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89(11): 5328-36, 2004)

Daniela Brânzei

-

Prof. dr. IOANA ZOSIN – premiul de excelență Medic.ro, 2004

Editura Press Pro International, Ministerul Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate și Colegiul Medicilor din România, în parteneriat cu companiile Sicomed, Ozonc și Cogedim au organizat, în premieră națională, ediția I a manifestării intitulate “Premiile de excelență Medic.ro”.

Evenimentul își propune să recompenseze persoanele, societățile și instituțiile care au adus o contribuție semnificativă în domeniul medical și al sănătății din România, la finalul fiecărui an. Premiile s-au acordat câștigătorilor în cadrul a două secțiuni distincte: Secțiunea Științifică Medicală, care include 17 ramuri ale medicinei, și Secțiunea Socială, care include 7 categorii pentru contribuții deosebite aduse la dezvoltarea sistemului de sănătate din România.

Pentru Secțiunea Științifică Medicală la specialitatea “Endocrinologie” câștigătoarea a fost doamna Prof. dr. Ioana Zosin.



Amintim câteva date din impresionantul curriculum vitae al doamnei profesor.

Titlul științific: Doctor în științe medicale” 1981 (conducător – Acad. Prof. St. Milcu)

Membru:

- Societatea Română de Endocrinologie, vicepreședinte
- Societatea Română de Neuroendocrinologie
- Societatea Germană de Endocrinologie
- Societatea Maghiară de Endocrinologie
- Asociația Oamenilor de Știință
- EFES (European Federation of Endocrinological Sciences)
- Societatea Română de Osteoporoză
- International Society of Endocrinology

Specializări și calificări:

- Bursa DAAD- Germania, 1992.
- Schimburi de experiență: Austria, Elveția, Germania

Experiența acumulată în alte programe naționale / internaționale:

- Iodul și patologia tiroidiană (Comisia Europeană Bruxelles) – coordonator - 1993 - 1995
- Epidemiological studies of thyroid disease in geological different regions of Romania (Swiss National Science Foundation) – coordonator - 1996 - 1998
- Morfofuncționalitatea tiroidiană în timpul sarcinii în relație cu aportul de iod (CNCISIC) – coordonator - 1997 - 1999

Alte mențiuni

- conducător de doctorat: din 2002
- mențiune națională pentru studii de imunologie în endocrinologie: 1985
- speaker EFES (2002-Debreceen, 2004-Praga)
- membru în colectivul de redacție al unor reviste de specialitate
- secretar științific UMF: 1990-1992
- prodecan: 1992-1996

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ

MONOGRAFII

1. Spasmofilia adultului (în colaborare, sub coordonarea Gr. Lungu); ED.FACLA, Timișoara, 1982.
2. Rinichiul și sarcina (în colaborare, sub coordonarea C. Zosin); ED. FACLA, Timișoara, 1985
3. Tratat de Endocrinologie Clinica, vol. I (în colaborare, sub coordonarea St. M. Milcu); ED. ACADEMIEI ROMANE, București, 1992
4. Chirurgia tiroidei și paratiroidelor (în colaborare, sub coordonarea C. Caloghera); ED. MIRTON, Timișoara, 1996
5. Compendiu de endocrinologie clinică / Kompendium der klinischen Endokrinologie; Ioana Zosin, P. Bottermann; ED. EXCELSIOR, Timișoara, 1996
6. Medicul salvării (în colaborare, sub coordonarea I. Branea); ED.MIRTON, Timișoara, 1997
7. Ghid diagnostic și terapeutic în afecțiunile tiroidiene / Leitfaden für Diagnose Und Behandlung der Schilddrüsenerkrankungen; ED. MIRTON, Timișoara, 1999
8. Bolile endocrine în practica medicului de familie (în colaborare, sub coordonarea I. Branea); ED. UNIVERSITAS COMPANY S.A., București, 1999

CURSURI DIDACTICE

1. Curs de endocrinologie clinică (în colaborare); LITO IMT, 1979
2. Curs de endocrinologie clinică (în colaborare); LITO IMT, 1987
3. Curs de endocrinologie pentru studenții Facultății de Stomatologie; LITO IMT, 1990
4. Curs de endocrinologie clinică (în colaborare); LITO UMFT, 1998

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE = 135

PREȘEDINTELE CELUI DE -AL XII – LEA CONGRES NAȚIONAL AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE ENDOCRINOLOGIE CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ
TIMIȘOARA 13 - 16 OCTOMBRIE 2004

Felicitând-o în numele tuturor cititorilor Revistei Române de Endocrinologie și Metabolism, o asigurăm pe d-na Prof. Dr. Zosin Ioana de stîmă și prețuirea noastră.

Prof. Dr. E. Zbranca,
Redactor Șef al Revistei Române de Endocrinologie și Metabolism

Rezumatul ședinței din luna Ianuarie a secției București a SRE **22 Ianuarie 2005 – Amfiteatrul Coltea**

Ședința este deschisă de *Prof. Dr. Mihail Coculescu*. Prof. Dr. E. Zbranca, past-president al SRE este invitat în prezidiu. El felicită pe organizatori pentru reluarea tradiției ședințelor lunare ale secției București a SRE și propune ca discuțiile lucrărilor să fie publicate în RREM de la Iași, în numărul 2 pe 2005.

Prof. Dr. Mihail Coculescu “ Se reia tradiția ședințelor SRE așa cum au fost ele organizate de Prof. Constatin Parhon și de Prof. Ștefan Milcu, la Spitalul Coltea din București, în centrul orașului, ca să poată participa cât mai multă lume, atât endocrinologi dar și medici din alte specialități. În acele timpuri, Institutul era considerat undeva în afara orașului, Piața Universității și Spitalul Coltea reprezentau centrul. Cum tema propusă pentru prima dezbatere este complexă, ea a fost organizată împreună cu Societatea Română de Senologie; a fost invitată și Fundația ”Renașterea”, organizație neguvernamentală care se ocupă și de educația femeilor în vederea depistării și prevenirii cancerului de sân”.

Reamintește noua conducere a SRE și propune ca temele ce se vor prezenta lunar la ședințe să fie de endocrinologie clinică și practică curentă. Ca loc de desfășurare ele vor fi ținute atât în București (în ultima zi de marți a fiecărei luni, Amfiteatrul Coltea) cât și în toate Centrele universitare și împreună cu alte societăți medicale (senologie, ginecologie, farmacologie și altele) .

Ordinea de zi a acestei ședințe a fost:

1. Prezentarea conferinței de consens (Bethesda 2005) asupra criteriilor de diagnostic în cancerul mamar în țări cu resurse limitate .

Prof. Dr. Mihail Coculescu, Institutul de Endocrinologie, București

2. Responsabilitatea endocrinologilor și a oncologilor față de pacienții cu noduli mamari.

Dr. Carmen Tudorache medic endocrinolog , Institutul Oncologic București

3. Sarcina după 60 de ani. Punctul de vedere al unui endocrinolog – geriatru.

Dr. Tudora Șuloc, medic endocrinolog, Institutul de Geriatrie „Ana Aslan”, București

4. Particularitățile unui contract cadru cu Casa de Asigurări pentru endocrinologii din teritoriu.

Dr. Dan Perețianu, medic endocrinolog, Președintele Camerei Federative a Medicilor

1. Prezentarea conferinței de consens (Bethesda 12-15 Ianuarie 2005) asupra criteriilor de diagnostic în cancerul mamar în țări cu resurse limitate .

Prof. Dr. Mihail Coculescu
În România – Cancerul de sân reprezintă 22% din totalul de cancere nondepistate/an și 17% mortalitate este prin cancer la femei.

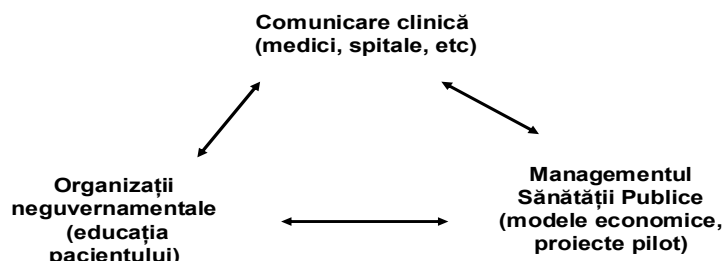
Diagnosticul:

- Diagnosticul morfopatologic este absolut necesar înainte de a prescrie tratamentul
- Mastectomia nu trebuie folosită pentru a preciza diagnosticul
- Diagnosticul morfopatologic va precede operația, fiind realizat pe baza:
 - FNAB (biopsie ac subțire);
 - CMB (biopsie minimală);
 - SB (biopsie chirurgicală standard).
- Mamografia este esențială. Ultrasonografia o suplinește parțial

- Receptorii estrogeni și progesteron trebuie determinați în mod curent.

Inițiative globale în anul 2005 :

Relații între organizații



2. Dr. Carmen Tudorache medic endocrinolog la Institutul Oncologic București:

“Responsabilitatea endocrinologilor și a oncologilor față de pacientele cu noduli mamari.”

În îngrijirea pacientelor cu noduli mamari în toate etapele este necesară colaborarea dintre oncolog și endocrinolog. **1) În etapa de diagnostic** oncologul va preciza diagnosticul nodulului mamar iar endocrinologul va preciza diagnosticul etiopatogenic. **2) În etapa tratamentului: tumorile maligne** sunt tratate cu tratament oncologic specific; pentru **tumorile benigne** cu risc de malignizare sau tumorile a căror natură este incertă, se recomandă intervenția chirurgicală ca primă măsură terapeutică. În toate cazurile de noduli mamari benigni la care s-a practicat sau nu excizia chirurgicală se recomandă tratament endocrinologic. **3) În etapa de dispensarizare**, controlul periodic al pacientei va fi făcut de endocrinolog și de oncolog.

Discuții:

I: Prof. Dr. Mihail Coculescu: Care este strategia imagistică pentru depistarea cancerului de sân ?

R: Dr. A. Lesaru (Președintele Societății Române de Imagistică a Sânului): din punct de vedere imagistic există reguli simple:

- la femeile sub 30 ani, pentru orice nodul palpabil se face ecografie; dacă există o suspiciune, este necesară mamografia (chiar dacă femeia are doar 20 de ani).
- pentru femei peste 30 de ani, se poate începe cu mamografie.

Prof. Coculescu invită pe Prof. Dr. Ioan Lascăr (vicepreședintele Societății de plasticie de sân) să răspundă la întrebarea: vin pacientele la operații de reconstituire a sânului ?

R: Prof. Lascăr: Prin prisma incidenței cancerului de sân, implicarea mai multor specialiști deci abordarea interdisciplinară, este foarte bună. În partea finală a intervenției în cancerul de sân ceea ce contează este **calitatea vieții**. Acest concept de CALITATE A VIEȚII este din ce în ce mai vehiculat și de apreciat. Amputațiile parțiale sau totale determină un handicap și au impact psihologic important. Majoritatea femeilor operate de cancer de sân sunt negativ influențate de aspectele vieții globale (sociale și profesionale), din aceasta cauză este obligația tuturor specialiștilor implicați în cancerul de sân să îndrume femeia către medicul plastician. Comunicarea interdisciplinară este foarte importantă în stabilirea unei strategii complexe. Desigur că lipsa comunicării între pacienta operată de cancer de sân și medicul plastician se datorează și lipsei de bani. Casa Națională de Asigurări nu acoperă aceste costuri, în timp ce în țările dezvoltate ele sunt acoperite de Casă. De aceea sunt necesare eforturi comune, ale tuturor specialiștilor implicați să convingă și Casa Națională să susțină costurile necesare acestor intervenții.

Prof. Dr. G. Peltecu (Sp. Filantropia):

Consensul de la Bethesda a încercat o armonizare a nivelelor de soluționare a cancerului de sân de la cele mai înalte până la cele mai joase. Ținând seama de existența acestor nivele este nevoie de sensibilizarea populației pentru un consult cât mai frecvent al femeii. Întrebarea este cine va face acest consult ?

1. Primii implicați sunt așa numiții “health care providers” adică: medicul de familie asistentele sociale, asistentele medicale, fundațiile. Cum 1 din 8 femei poate face cancer de sân, depistarea în masă este cea mai importantă; aici un rol foarte serios îl are comunicarea prin mass media. La Congresul de la Bethesda au participat și epidemiologi care au spus că din punctul lor de vedere nu pot fi examinate atâtea femei pe zi.
2. Al doilea lucru important este formarea de specialiști în imagistica sânelui.
3. Gestionarea datelor: în România nu există un registru de tumori în spitale și cu atât mai mult centralizare pe orașe. Există o bună comunicare cu Institutul Oncologic București, se lucrează la registrul de tumori dar nu există unul pe plan național .

Deci vorbim de o muncă de echipă iar societățile profesionale trebuie să conștientizeze acest lucru. Acțiunea trebuie să înceapă de sus în jos .

Prof. M. Coculescu: În diverse stadii ale cancerului de sân, oncologii prescriu tratamente hormonale eficiente bazate pe prezența receptorilor pentru estrogeni și/sau progesteron. Dar pentru displazia mamară (mastoza chistică) benignă? Pot face endocrinologii mai mult decât menținerea nivelurilor normale de hormoni periferici? Lipsa unor cercetări clinice populaționale (adica dovezi concrete că un tratament endocrin face bine sau nu) face ca problema nodulilor benigni să rămână teoretică. În studiul WHI (woman health initiative) tratamentul cu progesteron plus estradiol s-a dovedit mai riscant decât tratamentul doar cu progesteron.

Dr. B. Cupcencu (Institutul de Endocrinologie, București): Există o diferență între dorința noastră de a face ceva și reacția pacientelor cu noduli mamari benigni. Sunt unele femei care dacă află că ar putea face un cancer de sân, nici nu se mai prezintă la medic pentru control. Astfel trebuie amplificate preocupările educației studenților de la medicină la nivelul ultimilor ani de facultate. Tinerii medici nu sunt pregătiți pentru examinarea corectă a sânelui și chiar dacă examinează nu știu să interpreteze ceea ce găsesc; de asemenea, colegii din rețea nu știu să interpreteze o mamografie.

Multe tinere până la 20 de ani vin la consult deja după 2-3 intervenții chirurgicale pe glanda mamară. Aspectele hormonale legate de patologia benignă sunt foarte importante iar diverse tratamente au răspuns diferit la femei. Aici este un element nou, legat de polimorfismul genetic.

3. Sarcina după 60 de ani. Punctul de vedere al unui endocrinolog – geriatru.

Prof. M. Coculescu (București): anunță ca Doamna Dr. Teodora Soloc, medic endocrinolog la Institutul de Geriatrie „Ana Aslan”, București care ar fi trebuit să prezinte această problemă a avut rețineri considerând că în acest moment subiectul este ținut de mass media și depășește cu mult cadrul medical.

La Congresul de neuroendocrinologie experimentală de la Geneva (2004) a participat la deschidere și Ministrul Educației din Cantonul Geneva care a spus participanților “Este bine ca sunteți oameni de știință, dar trebuie să faceți și educația populației”. Astfel înaintea referendumului pentru introducerea fertilizării in vitro (în Elveția consultarea populației se face prin referendum la nivelul fiecărui canton), în cantonul Geneva s-a început prin popularizarea acestei probleme în ziare dar care au exagerat pericolele fertilizării in vitro. Deși populația acestui canton este dintre cele mai educate, propunerea a fost respinsă în urma referendumu-

lui. Dar una este ceea ce se discută între specialiști și alta în mass media. În urma unei discuții cu Prof. B. Marinescu s-a convenit pentru luna martie o ședință comună a Societății de Ginecologie și Societății de Endocrinologie, pe aceasta temă.

Dr. Dan Perieteanu, medic endocrinolog (Președintele Camerei Federative a Medicilor): A venit pregătit cu răspunsul legislativ legat de afirmația Ministerului Sănătății : “nu este o culpă medicală, este o greșeala morală”. După parerea lui, nu este nici una nici alta. “Pacientul are dreptul 100% de a decide și de a-l obliga pe medic să facă ceea ce vrea el”. În JAMA (2002) au fost publicate cazuri din SUA cu femei între 60-63 de ani care au născut după fertilizarea in vitro.

Conf. Dr. Aurelian Grigorescu medic endocrinolog (Univ. ” Titu Maiorescu ”)

Aceasta performanță din Romania va folosi științei, în general. Întrebarea care o pune este: mama face ce vrea cu corpul ei ? Acel făt , dacă este, trebuie să fie în simbioza cu mama.

Prof. M. Coculescu (București): Zona pe care nu o cunoaștem cu adevărat este raportul făt/mamă și importanța relației între fondul genetic și mediu.

Conf. Dr. Aurelian Grigorescu medic endocrinolog (Univ. ” Titu Maiorescu ”)

Influența este făt/ mamă dar și mamă/ făt (de ex. la Olimpiada de la Melbourne, 12 din medaliatele cu aur erau însărcinate și, dintre ele, jumătate erau rusoaice!). Componenta genetică este iarăși importantă: dacă luăm în considerație doar trisomia 21, vârsta mamei în acest caz poate influența fătul.

Prof. Dr. Florin Grigorescu (Montpellier)

Într-adevăr relația făt/ mamă este foarte importantă și bine studiată din punct de vedere fiziopatologie-genetica-etopatologie. Iar trisomia 21 nu este de luat în considerație deoarece concepția s-a făcut înaintea, apoi a fost implantat mamei de peste 60 de ani. În Franța există un Comitat de Etică care ar fi dezbătut acest caz pentru că problema care se pune nu este strict de cadru juridic ci etica medicala este cea în cauză.

Prof. M. Coculescu (București): Remarcă că un francez, Claud Bernard în “Introducere în Medicina Experimentală” a spus: ”Pe om se poate face orice studiu dacă acesta nu îi face rău dar duce la progresul cunoașterii pentru menținerea sănătății sau combaterea bolilor”.

Prof. Dr. Florin Grigorescu (Montpellier): “ Și eu remarc că s-au schimbat multe de atunci.”

Înainte de următoarea prezentare se propune ca ședințele SRE să aibă cel mult 2 teme, 4 fiind prea multe. Propunerea sa a fost consemnată.

4. Particularitățile unui contract cadru cu Casa de Asigurări pentru endocrinologii din teritoriu

Este prezentata de *Dr. Dan Perețianu, medic endocrinolog, Președintele Camerei Federative a Medicilor*

*Realizat/editată:
Mariana Purice
Secretar SRE
București, 14.02.2005*

Rezumatul ședinței din luna Februarie a secției București a SRE **22 Februarie 2005 – Amfiteatrul Coltea**

Cea de-a doua Reuniune Lunară a secției București a Societății Române de Endocrinologie a fost organizată împreună cu Societatea Română de Farmacologie pe 22 februarie 2005. În cadrul reuniunii având drept tematică „*Medicația endocrină la dispoziția practicianului*” au fost prezentate patru lucrări, urmate de dezbateri utile. Invitarea unui specialist de la Comisia pentru Strategia medicamentului - dr. Juchiri a avut scopul de a sensibiliza autoritățile asupra problemelor, multe dintre ele presante cu care se confruntă practicianul endocrinolog.

Conferențiar dr. Simona Fica (UMF „Carol Davila”) a prezentat lucrarea „*Dificultăți în practica endocrină datorate medicației actuale endocrine în România*”. Au fost abordate două aspecte: medicația cu viză endocrină existentă actualmente în România și modalitățile de compensare. A fost subliniată existența unui număr foarte redus de medicamente gratuite (hormon antidiuretic, hormonii tiroidieni) și faptul că unele medicamente de largă utilizare în endocrinologie sunt compensate pentru afecțiuni de altă natură dar nu beneficiază de aceasta facilitate pentru bolile endocrine (bromocriptina, carbonatul de litiu dexametazona, solumedrolul). Singura patologie care beneficiază de compensări substanțiale și în consecință de o mai mare accesibilitate este cea destinată profilaxiei și tratamentului osteoporozei. O serie de medicamente extrem de costisitoare nu au regim compensat (cabergolina, somatostatina, xenical, reductil, gonadotropi). Lipsesc complet din România propiltiouracilul, percloratul de potasiu, ACTH cu acțiune rapidă destinat testelor specifice, inhibitorii biosintezei de steroizi și preparatele de testosteron injectabile cu acțiune prelungită. Propunerile avansată în finalul expunerii au vizat largirea listei de medicamente compensate și gratuite și demararea demersurilor pentru achiziționarea de androgeni cu acțiune prelungită și ACTH cu acțiune rapidă. În cadrul discuțiilor s-a remarcat lipsa pentagastrinei, a fentolaminei, fenoxibenzaminei, MIBG care limitează posibilitățile de explorare în practica endocrinologică.

În expunerea sa intitulată „*Substituția cu testosteron oral*”, dr. Radu Rotarus a prezentat inițial cvasi exhaustiv preparatele de testosteron existente pe piața mondială de medicamente, a insistat asupra preparatelor cu aplicare pe mucoasa bucală, sublinguală și percutană. În cadrul discuțiilor a fost subliniată necesitatea achiziționării unui număr mai mare de preparate androgenice eficiente, cu atât mai mult cu cât se profilează tot mai clar rolul androgenilor ca terapie anti ageing.

Profesor dr. Ion Fulga a abordat o problemă relativ puțin cunoscută de practicieni, cea a medicamentelor „orfane” în prezentarea „*Reglementări privind medicația „orfană” în România*”. Aceste medicamente se adresează unor boli rare și în consecință unui număr foarte restrâns de bolnavi. Aceasta face ca problema medicamentelor „orfane” să fie una pur economică în sensul că raportul crescut între costul tratamentului per bolnav și frecvența bolii respective este mai mare, costul medicamentului este mai mare. Forurile naționale (FDA) sau internaționale EMEA – Agenția Europeană pentru Evaluarea Medicamentului au stabilit multiple facilități firmelor producătoare pentru a încuraja cercetarea și distribuirea respectivelor medicamente (exclusivitate comercială pentru o perioadă de 10 ani, asistență la întocmirea dosarului de autorizare și asistență la procesul de autorizare, finanțarea cercetării

științifice pentru medicamentele „orfane”. Se acceptă ca asigurările sociale să suporte costurile foarte mari pentru aceste medicamente, însă aceste reglementări rămân sunt variabile de la o țară la alta. A fost subliniat faptul că în țara noastră au fost făcuți pași importanți pentru reglementarea situației medicamentelor „orfane” dar situația multora nu este complet stabilită și se impun reglementări suplimentare în care rolul principal revine endocrinologilor.

În lucrarea sa „*Aspecte legate de achiziția și distribuția medicamentului endocrin în România*” dr. Anca Dalea a prezentat medicația care se adresează patologiei tiroidiene și necesitatea achiziționării de noi preparate din aceasta categorie.

Orientată deopotrivă asupra unor probleme de ordin teoretic și practic, cea de-a doua Reuniune lunară a secției București a Societății Romane de Endocrinologie a reprezentat un moment deosebit de instructiv pentru practicieni.

Voichița Mogoș

Fifth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis.
Roma-Italy/ Cavalieri Hilton/
16-19 march, 2005.

Congres annuel de l' ALFEDIAM – Association de langue française pour l'étude DU DIABETE ET DES maladies metaboliques.
LYON 2005
Lieu du congres- Palais des congres de Lyon.
Du 22 au 26 mars.

16th Novo Nordisk Symposium on Growth hormone and Endocrinology.
TBA 1-2 april 2005.

24th Joint Meeting of the British Endocrine societies.
Harrogate, UK. 04-07 april 2005.

The 12th World Congress on Human Reproduction
Venue: Giorgio Cini Foundation, Venice, Italy
Runs from 4/14/2005 to 4/17/2005.

2nd Rocky Mountain Metabolic Syndrome Symposium
Venue: Adam s Mark Hotel, Denver, United States
Runs from 4/29/2005 to 4/29/2005

3rd International Conference on Children's Bone Health.
Venue: Hilton Sorrento Palace Hotel , at Sorrento.(Italy).
May 11-14, 2005.

48es JOURNEES INTERNATIONALES D'ENDOCRINOLOGIE CLINIQUE
Paris, 19-20 mai 2005.

AACE 14th ANNUAL MEETING and CLINICAL CONGRESS in WASHINGTON, DC.
18-22 mai, 2005.

Al II-lea CONGRES NATIONAL DE GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICA cu participare internationala.
19-21 mai, 2005.Constanta, Romania.

Cel de-al 31-lea CONGRES DE DIABET, NUTRITIE SI BOLI METABOLICE.
24-27 mai, 2005, Timisoara, Romania.

First Educational EUGOGO course on Graves' Orbitopathy.
Venue; Sun Beach Hotel, Agia Triada, Thessaloniki, Greece.
Runs from 5/26/2005 to 5/27/2005.
6th Puberty Conference
26-28 may, 2005. Evian, France.

87th ANNUAL MEETING. Focus: Pathways to Discovery and Practice.
ENDO 2005 – SAN DIEGO 4-7 JUNE.

Simpozion Național de Neuropsihoendocrinologie
Eforie Nord, 9-11 iunie 2005.

2nd Joint Meeting of the European Calcified tissue Society and the International Bone and Mineral so.

Venue: Geneva, Switzerland.

Runs from 6/25/2005 to 6/29/2005.

Meeting : Advances in the molecular Pharmacology and Therapeutics of Bone Disease 6-7 iuly 2005 and

International Symposium on Paget's Disease ; 8-9 iuly 2005

OXFORD, UK.

7th European Congres of Endocrinology

3-7 september 2005 Goteborg, Sweden.

ESPE/ LWPES 7th Joint Meeting Paediatric Endocrinology

Lyon, France

21-24 September, 2005.

16th Annual Meeting of the Orthopaedic Trauma Association(OTA).

Ottawa, Canada.

21-23 October 2005.

The 11th World Congress on the Menopause.

Venue: Buenos Aires, Argentina.

Runs from 10/18/2005 to 10/22/2005.

13th INTERNATIONAL THYROID CONGRES

Buenos Aires , Argentina.

October 30- November 4, 2005.

8th Congress of the European Society For Sexual Medicine.

Copenhagen, Denmark

4-7 december, 2005.

ASEAN FEDERATION OF ENDOCRINE SOCIETIES Congress

Philippine International Convention Center

Manila, Philippines

7-10 december, 2005.

CURSURI ORGANIZATE ÎN CENTRUL UNIVERSITAR IAȘI

Boli osoase endocrino-metabolice – curs pentru supraspecializare (modul I – 24-25-26.03.2005; modul II – 26-27-28.05.2005; modul III – 10.2005; modul IV – 11.2005).

Sexologie medicală – curs pentru supraspecializare.

Pentru informații telefonați la 0721234906.

Menopauza : fiziologie, complicații și tratament (15.03 – 15.05.2005) - 1 zi/săptămână.

Ultrasonografie în endocrinologie (1 – 31.05.2005) - 1 zi/săptămână.

Asistentul medical și patologia endocrino-metabolică (10 –11.2005) - 1 zi/săptămână