

**A. COPCEA**

# **DIABET, NUTRITIE SI BOLI METABOLICE**

**-2009-**

## **CUPRINS**

1. Metabolismul intermedier si energetic al glucidelor, lipidelor si proteinelor [pag 3]
2. Tulburarile echilibrului hidro-electrolitic si acido-bazic[pag 10]
3. Insulina, biosinteza, secretie, mecanism de actiune.[pag 11]
4. Istoria naturala si stadializarea diabetului zaharat.[]ag 13]
5. Diabetul zaharat – diagnostic si clasificare.[pag 14]
6. Diabetul zaharat – epidemiologie, forme clinice.ppag 16]
7. Diabetul zaharat tip 1 si tip 2 – etiopatogeneza.[pag 18]
8. Abordarea diabetului in practica medicala – principii si strategia generala.[pag 20]
9. Tratamentul nefarmacologic in diabetul zaharat.[pag 21]
10. Educatia in diabetul zaharat – principii, obiective, evaluare.[pag 22]
11. Tratamentul cu insulina in diabetul zaharat.[pag 23]
12. Tratamentul cu preparate orale in diabetul zaharat.[pag 26]
13. Cetoacidoza diabetica.[pag 32-38]
14. Coma diabetica hiperosmolara si acidoza lctica.[pag 32-38]
15. Hipoglicemiiile.[pag 39]
16. Retinopatia diabetica – screening, diagnostic, management.[pag 41]
17. Nefropatia diabetica – screening, diagnostic, management.[pag 45]
18. Neuropatia diabetica – screening, diagnostic, management.[pag 49]
19. Picioarul diabetic – screening, diagnostic, management.[pag 57]
20. Riscul si patologia cardiovasculara in diabetul zaharat.[pag 66]
21. Diabetul zaharat la grupe speciale (gravide, copii, varstnici).[pag 78]
22. Managementul clinic al diabetului zaharat pre-, intra- si postoperator.[pag 91]
23. Obezitatea – diagnostic, clasificare, epidemiologie.[pag 93]
24. Obezitatea – etiopatogeneza.[pag 96]
25. Managementul obezitatii.[pag 97]
26. Obezitatea – factor de risc in patologie.[pag 102]
27. Dislipidemiile – nozologie, screening, diagnostic.[pag 104-106]
28. Dislipidemiile – etiopatogeneza. [pag 104-106]
29. Managementul dislipidemilor. [pag 104-106]
30. Sindromul X metabolic.[pag 107]
31. Evaluarea si managementul riscului cardiovascular.[pag 109]
32. Hiperuricemiiile – diagnostic, tratament.[pag 110]
33. Hemocromatoza – diagnostic, tratament.[pag 111]
34. Boala Wilson – diagnostic, tratament.[pag 112]
35. Porfiriile – diagnostic, tratament.[pag 113]
36. Erorile inascurte ale metabolismului intermedier – diagnostic, tratament.[pag 114]
37. Principiile alimentatiei sanatoase, comportamentul alimentar.[pag 116]
38. Principii de dietoterapie.[pag 124]
39. Tulburari de nutritie, tulburari de comportament alimentar.[pag 128]
40. Alimentatia parenterala.[pag 131]
41. Principii de gastrotehnice.[pag 132]
42. Principiile studiului epidemiologic.[pag 133]

## **METABOLISMELE INTERMEDIARE**

Metabolismul cuprinde reacțiile chimice de dezasamblare a moleculelor complexe (catabolism), proces ce eliberează energie, și reacțiile chimice de asamblare a moleculelor complexe pornind de la molecule simple (anabolism), proces consumator de energie. Energia pentru reacțiile anabolice provine din catabolism. Energia poate fi stocată în celule ca ATP. În celule ATP poate fi degradat în ADP și fosfat, proces ce furnizează energie, și invers, ATP poate fi sintetizat din ADP și fosfat, cu ajutorul energiei provenite din catabolism. Procese catabolice sunt: digestia alimentelor, eliberarea de energie din depozitele de grasime. Procese anabolice sunt: sinteza de proteine, replicarea ADN-ului. Aproape toate organismele au ca sursă de energie glucoza. O definitie a metabolismelor intermediare este: ansamblul proceselor de utilizare și transformare a substantelor de origine exogena în substraturi energetice și în "materiale de construcție" proprii organismului.

### **I. METABOLISMUL GLUCIDELOR**

Cantitatea totală de glucide din organism este de 0.3% din greutatea corpului, cea mai mare parte (2/3) sub forma de glicogen. Principalul lor rol este energetic, glucoza (un carbohidrat simplu) fiind combustibilul preferat de majoritatea organelor, prin urmatoarele particularități: cantitate mare de energie și produsi netoxici prin metabolizare, difuzie facilă în tesuturi, furnizare de oxigen necesar contractiei musculare. Glucidele ce provin din alimentatie sunt degradate în tubul digestiv pana la monozaharide, care pot fi absorbite. Glucoza urmează, sub control hormonal/metabolic precis, fie cai catabolice (glicoliza) fie cai anabolice (stocare sub forma de glicogen sau trigliceride).

**1. GLICOLIZA** are ca scop final furnizarea de energie. Ea constă în degradarea glucozei în acid piruvic, care fie intră în ciclul Krebs, și lantul respirator la organismele aerobe (furnizând 38 molecule ATP pentru fiecare molecule de glucoza) fie ia calea fermentării, la organismele anaerobe, rezultând acidul lactic, care poate fi transformat în glicogen. Punctul de pornire al ciclului Krebs (sinonime glicoliza aerobă, ciclul acizilor tricarboxilici, ciclul acidului citric) este acetil-CoA provenită fie din piruvat, fie din alte substraturi: acizii grasi (prin beta-oxidare) sau aminoacizii cetogeni. Pe de altă parte acetil-CoA este precursorul colesterolului, acizilor grasi și corpilor cetonici. Fluxul glicolitic depinde de încarcarea energetică a celulei, etapa limitanta a vitezei glicolizei fiind sinteza de fructozo-1,6-difosfat (a carui sinteza înseamnă că reacțiile vor decurge într-un singur sens, cel al glicolizei). Enzimele care regleză glicoliza sunt hexokinaze, fosfofructokinaza, și piruvatkinaza. Hexokinazele determină "sechestrarea" glucozei sub forma de glucozo-6-fosfat, care nu poate difuza prin membrana ca și glucoza. Fosfofructokinazele sunt inhibate de ATP, acetil CoA sau citrat (care semnalează abundenta produsilor ciclului Krebs) sau ioni H<sup>+</sup> care apar în acidoza lactică, mecanism prin care se previne întregul consum al glucozei. În toate aceste situații, se semnalează că energia necesara a fost furnizată, astfel încât glicoliza nu este necesată în continuare.

**2. SINTEZA DE GLICOGEN** are loc in principal la nivel hepatic si muscular, in perioadele cu nivele crescute de glucoza. Pentru a nu competitiona cu celelalte organe, care preiau glucoza si o pastreaza in celule, prin fosforilare, cu ajutorul hexokinazelor, ficatul dispune de un tip particular de hexokinaza, numita hexokinaza D sau glucozinaza, enzima care, spre deosebire de celelalte hexokinaze, nu este inhibata de produsul sau final. Astfel, sinteza de glicogen nu are loc in perioadele in care glucoza este putin disponibila, ci in perioadele in care abunda: postprandial. Glicogenul reprezinta o forma eficienta de stocare, fiind un polimer de glucozo-6-P, pliat pentru a nu creste presiunea osmotica. Sinteza de glicogen este stimulata de insulina.

**3. GLICOGENOLIZA** are loc prin reactii inverse sintezei de glicogen, si are ca finalitate eliberarea de glucoza. Glicogenoliza este stimulata de glucagon si epinefrina, hormoni eliberati ca raspuns la nivelele scazute de glicemie, si inhibata de insulina. Degradarea glicogenului se realizeaza sub reglarea a 3 enzime: glicogen fosforilaza, enzima de debransare, si fosfoglucomutaza.

**4. GLUCONEOGENEZA** este sinteza de glucoza din compusi neglucidici, si apare atunci cand rezervele hepatice de glicogen tind sa se epuizeze: inanitie, efort fizic intens si prelungit, ingestie de alcool, regim sarac in glucide, in perioade interprandiale ce depasesc 7-8 ore. In conditii normale, gluconeogeneza apare in efortul fizic, din necesitatea reutilizarii lactatului muscular sau a glicerolului provenit din trigliceridele din tesutul adipos. Gluconeogeneza se desfasoara in ficat, rinichi si muschi, ultimele doua folosind-o pentru nevoile proprii si neputand elibera glucoza in fluxul sanguin. Transformarea acidului lactic in glucoza si glicogen se numeste ciclul Cori, proces inceput la nivelul muschiului (glucoza -> acid lactic) si continuat la nivelul ficatului (acid lactic -> glucoza -> glicogen). Gluconeogeneza din proteine are in principal loc sub forma ciclului glucoza-alanina. Alanina produce prin dezaminare acid piruvic. Gluconeogeneza din lipide porneste in principal de la glicerol, rezultat din lipoliza de la nivel muscular, hepatic si adipos, care este metabolizat in dihidroxiacetofosfat, un intermediar al glicolizei.

Reglarea hormonalala a metabolismului glucidic implica doi hormoni cu actiuni antagonice. Insulina (secretata la glicemii mari) stimuleaza preluarea glucozei de catre muschi, sinteza de glicogen si trigliceride (in tesutul adipos), inhiba gluconeogeneza si degradarea glicogenului. Glucagonul (secretat la glicemii mici) are efecte opuse: in ficat stimuleaza degradarea glicogenului si absorbtia aminoacizilor gluconeogenetici; inhiba sinteza de glicogen si stimuleaza lipoliza.

**5. CALEA PENTOZELOR** se desfasoara in special in tesuturi in care lipogeneza si sinteza de hormoni steroizi sunt intense: tesutul adipos, glanda mamara in lactatie, ficatul, corticosuprarenalele, dar nu si in muschi. Exista o corelatie energetica avantajoasa pentru celula intre calea pentozelor si glicoliza. Pentozele furnizate sunt necesare biosintezei nucleotidelor si acizilor nucleici. Anumite deficiente ale enzimelor caii pentozelor duc la sindrom Wenike Korsakoff (transketolaza), hemoliza (deficitul de G-6-fosfatdehidrogenaza).

## II. METABOLISMUL LIPIDELOA

Lipidele au rol structural (membrane), energetic (necesar zilnic sau rezerve: trigliceride), roluri biologice (solubilizeaza vitamine, participa la coagulare, imunitate, transmitere sinaptica etc.).

### 1. METABOLISMUL TRIGLICERIDELOA

Trigliceridele sunt esteri ai glicerolului cu acizi grasi, dintre care cei mai importanti sunt acidul palmitic, stearic si oleic. Exista doua cai in metabolismul trigliceridelor: calea exogena si calea endogena.

**Calea exogena.** Triglyceridele ingerate sunt hidrolizate in jejun sub actiunea lipazei pancreatici rezultand acizi grasi si glicerol, si monoglyceride. Din monoglyceride si acizi grasi se resintetizeaza triglyceridele la nivel intestinal, calea principala fiind calea beta-monogliceridica. Triglyceridele sunt apoi combinate cu colesterol, fosfolipide si cu o apoproteina, constituind chilomicronii. In sinteza chilomicronilor sunt implicate apolipoproteinele apo A, solubile, care pot fi transferate in HDL, si apolipoproteina structurala B48 (care nu poate fi eliminata in catabolismul chilomicronilor). Chilomicronii intra in plasma prin ductul toracic, unde primesc alte doua apolipoproteine solubile: apo C si apo E de la HDL.

**Calea endogena.** Triglyceridele endogene sunt sintetizate in ficat si, in mai mica masura, in tesutul adipos. Sinteza hepatica este rapida, creste in inanitie si efor fizic, si scade postprandial, cand intervine biosinteza TG in tesut adipos, utilizand alta cale, calea glicerolfosfatului (si nu calea beta-monogliceridica, ca in cazul TG exogene). Acizii grasi pot proveni din sinteza hepatica de novo, din plasma (ca atare sau din remnantii de chilomicroni, VLDL). VLDL precursori contin apolipoproteina structurala apo B100, si apoproteine C si E, care continua sa fie adaugate la nivel plasmatic.

**Degradarea** chilomicronilor si VLDL se face de catre lipoproteinlipaza (LPL), care elibereaza acizi grasi liberi (AGL) cu rol energetic (muschi) sau de depozit (TG in tesut adipos si ficat) sau de resinteza a lipoproteinelor (ficat). O activitate normala a LPL presupune o durata de viata de 10 minute pentru chilomicroni respectiv de 9 ore pentru VLDL. Remnantii de VLDL, rezultati din actiunea LPL, sunt saraci in TG, dar sunt bogati in colesterol, provenit din HDL, pe calea CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein). Calea CETP intervine fie in aterogeneza, fie in transportul revers al colesterolului prin HDL, nivelele inalte de HDL indicand un transport revers eficace, in scopul limitarii aterogenezei. Atat VLDL, cat si remnantii de VLDL si particulele LDL sunt aterogene. Insulina este implicata in metabolismul TG prin sinteza de TG, AG si lipoproteine, captare de AGL, scazand nivelul triglyceridelor sanguine. Activitatea LPL endoteliale este scazuta in diabet, si crestuta de insulina/ADO echilibrare glicemica, fenofibrat. Activitatea LPL din diferite tesuturi (adipos, muscular) difera in functie de statusul alimentar, si continutul in macronutrienti (in conditii postprandiale activitatea LPL este crestuta in tesutul adipos, in timp ce in post este crescute in tesutul muscular, dirijand astfel preluarea triglyceridelor/acizilor grasi ca forma de energie imediata sau de depozit.

## **2. METABOLISMUL COLESTEROLULUI**

Metabolismul colesterolului cuprinde o latura anabolica: absorbtia intestinala si sinteza hepatica, si o latura catabolica: convertirea colesterolului in acizi biliari. Aproximativ 1 g de colesterol este absorbit zilnic, intrand in structura chilomicronilor (turnoverul colesterolului este de 1 g la 24 ore). Biosinteza colesterolului se face pornind de la acetil-CoA (acetatul activ), in ficat, colesterolul fiind eliberat sub forma de VLDL in circulatie (continand 20% colesterol, 60% trigliceride, si alte fosfolipide). In circulatie, VLDL se imbogatesc in colesterol furnizat de HDL, convertindu-se initial in LDL (40% colesterol), care are rolul de a furniza colesterol diferitelor tesuturi. Receptorii LDL se gasesc in toate celulele, eliberand colesterol necesar structurii membranelor, sintezsei de saruri biliare, steroizi etc. Recunoasterea particulelor LDL se face de catre tesuturi cu ajutorul apolipoproteinei B100 care intra in componitie LDL. LDL colesterolul poate fi preluat inclusiv de ficat, inchizand astfel un circuit al colesterolului: sinteza, circulatie, preluare hepatica. VLDL sintetizate contin doar apo-B100, insa in plasma se adauga apo-C si apo-E provenite de la HDL. Apo-E are rolul de a permite ficatului preluarea particulelor de VLDL scindate de lipoproteinlipaza si transformate in remnanti VLDL (numiti si IDL, de provenienta endogena), alaturi de resturile chilomicronice provenite din calea exogena. In cazul in care resturile VLDL nu sunt preluate de ficat, acestea se transforma in LDL, redand apo-E catre HDL. Astfel, particulele IDL au o viata scurta, transportand colesterolul fie catre ficat (cu ajutorul apo-E provenite de la HDL), fie catre tesuturi, sub forma de LDL. Preluarea hepatica a colesterolului din resturile chilomicronice inhiba sinteza de novo a colesterolului, prin inhibitia HMG-CoA-reductazei. La randul sau, HDL are rolul de a transporta colesterolul de la tesuturile extrahepatice catre ficat, pentru catabolism. HDL contine ca si componenta majoritara apo-A1, si nu contine apo-B. HDL-colesterolul este sintetizat sub forma nativa de ficat si intestin, si se transforma in HDL matur sub actiunea LCAT (lizolecitin-colesterol-acil-transferaza), enzima care are rolul de a extrage colesterolul din interstitii. HDL mature transporta colesterolul catre ficat pe calea IDL (sub actiunea CETP).

## **3. LIPOPROTEINELE**

Lipoproteinele sunt forma de transport a grasimilor. In componenta acestora intra colesterol, triglyceride si fosfolipide in diferite proportii, alaturi de apolipoproteine. Principalele lipoproteine sunt:

1. Chilomicronii, proveniti din alimentatie, contin predominant triglyceride alimentare, principala apoproteina este apo-B48
2. VLDL provin din ficat si intestin, si contin predominant triglyceride endogene, apo-B100, C si E; migreaza electroforetic in banda pre-beta
3. IDL provin din VLDL, contin in proportie mai mica triglyceride (dupa actiunea LPL), si o proportie mai mare de colesterol (35% fiecare), apo B-100, C si E
4. LDL provine din IDL, contine predominant colesterol(40%), apo-B100, migreaza in banda beta
5. HDL provine din ficat si intestin, contine predominant colesterol; apo-A1 si A2. Migreaza in banda alfa.

### **Hiperlipoproteinemiile (clasificarea Fredrikson):**

Tip I: hiperchilomicronemie; hiper-TG-emie severa

Tip IIa (hipercolesterolemia): hiper-LDL; hipercolesterolemie, TG normale

Tip IIb (hiperlipidemia mixta): hiper-LDL si VLDL; hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie usoara

Tip III (disbetalipoproteinemia): hiper-IDL; hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie moderate

Tip IV: hiper-VLDL (sau hipertrigliceridemia pura); hipertrigliceridemie severa, hipercolesterolemie usoara

Tip V: hiper VLDL si chilomicroni

### **Apolipoproteine:**

Apo-A1: componenta majora a HDL; deficitul in apo-A1 conduce la hipo-HDL-emie (exemplu: boala Tangier, mutatia Apo-A1 Milano); nivelele scazute de apo-A1 sunt aterogenice.

Apo-B. Apo-B100: componenta VLDL, IDL, LDL, lipoproteine de origine hepatica; sintetizata in ficat. Apo-B48: componenta a chilomicronilor; sintetizata in intestin. Nivelele crescute de apo-B sunt aterogenice.

Apo-C si E sunt transferate intre HDL si alte lipoproteine: LDL, VLDL, sau chilomicroni

Apo-C I inhiba CETP

Apo CII: activeaza LPL

### **Enzime:**

*Lipoproteinlipaza* (LPL): scindeaza trigliceridele din chilomicroni si VLDL: are ca cofactor apo-C II; actioneaza la nivel endotelial; deficitul de LPL conduce la hipertrigliceridemie (tip I Fredrickson). Fenofibratul si insulina activeaza LPL.

*CETP* (colesterol-ester-tranfer protein) transfera colesterolul intre diverse lipoproteine (VLDL, LDL, HDL). Hiperactivarea CETP (exemplu: prin acidul elaidic) este aterogena. CETP este inhibata fiziologic de apo CI; farmacologic: torcetrapib, inhibitor CETP (in scopul cresterii HDL) a crescut mortalitatea.

*LCAT*: (lizolecitin-colesterol-acid-transferaza) esterifica colesterolul, permitand sechestrarea acestuia in HDL.

## **4. METABOLISMUL ACIZILOR GRASI**

Acizii grasi provin din surse exogene (alimentatie) sau endogene (lipoliza trigliceridelor). Lipoliza consta in degradarea trigliceridelor in glicerol (care intra in glicoliza) si acizi grasi (care sunt beta-oxidati, dupa activarea sub forma de acil-CoA). Beta-oxidarea conduce in final la degradarea totala a acizilor grasi cu numar par in acetil-CoA, care poate fi complet oxidata in ciclul Krebs sau convertita in corpi cetonici, sursa de energie pentru muschi, inima, sau creier (in perioadele de post). Sinteza acizilor grasi se realizeaza in ficat si tesutul adipos, pornind de la acetil-CoA, in perioadele de abundenta a acesteia. Calea urmata este reversul lipolizei (beta-oxidarii).

**5. CETOGENEZA** reprezinta o modalitate alternativa de furnizare a energiei in absenta glucozei si a rezervelor de glicogen. Ea se declanseaza atunci cand nivelele de glucoza sunt scazute (post sau alimentatie cu nivel scazut de carbohidrati) sau cand glucoza nu poate fi utilizata (diabet zaharat). Cetogeneza are ca finalitate producerea corpilor cetonici: acetona, acetoacetatul si beta-hidroxibutiratul, molecule ce pot fi folosite ca sursa de energie de muschi, inima si creier. Sinteza corpilor cetonici porneste de la acetil-CoA, produs final al beta-oxidarii acizilor grasi. Acetil-CoA este metabolizata in mod normal pe calea ciclului Krebs (ciclul aerob al acizilor tricarboxilici). Excesul de acetil-CoA initiaza cetogeneza in cazul unei capacitatii scazute de procesare in ciclul Krebs, sau in cazul absentei unor intermediari. In cazul diabetului, defectul metabolic este nivelul scazut de oxaloacetat (care este folosit in gluconeogeneza), astfel incat intrarea in ciclul Krebs (condensarea acetil-CoA cu oxaloacetatul) nu are loc. Cetogeneza porneste de la condensarea a 3 molecule de acetil-CoA, formand HMG-CoA (intermediar comun in cetogeneza si in sinteza colesterolului). HMG-CoA este clivata in acetoacetat si 1 molecule de acetil-CoA, acetoacetatul fiind distribuit in tesuturi, unde este oxidat, obtinandu-se in final acetil Co-A. Daca acetoacetatul nu este oxidat in tesuturi, el da nastere celorlalți 2 produsi: acetona si beta-hidroxibutiratul. Activarea cetogenezei depinde de disponibilitatea carbohidratilor: in cazul in care nivelul de carbohidrati este corespunzator, glucoza este utilizata ca sursa de energie, pe calea ciclului Krebs; in cazul excesului de carbohidrati, acetil-CoA ia calea sintezei acizilor grasi (ca forma de stocare a energiei); in caz de lipsa a carbohidratilor, acizii grasi sunt beta-oxidati pana la acetil-CoA, care ia, in acest caz, calea cetogenezei (neputand intra in ciclul Krebs, datorita absentei oxaloacetatului, folosit in gluconeogeneza).

### **III. METABOLISMUL PROTEINELOR**

Cuprinde degradarea digestiva a proteinelor in aminoacizi, sinteza proteinelor din aminoacizi, sau intrarea in alte lanturi metabolice: ciclul Krebs, ciclul ureogenetic, gluconeogeneza, in scopul obtinerii de energie, de alte substante, sau in scopul eliminarii.

#### **1. METABOLISMUL AMINOACIZILOR**

Aminoacizii ajung prin degradarea proteinelor alimentare sau endogene sau prin sinteza endogena intr-un fond comun de aminoacizi, utilizat in numeroase procese metabolice.

Prin *decarboxilarea* aminoacizilor rezulta amine biogene: catecolaminele si hormonii tiroidieni (din tirozina), serotonină (din triptofan), histamina (din histidina), GABA (din acidul glutamic); adrenalina si noradrenalina

Prin *dezaminare* are loc eliminarea moleculelor de amoniac, rezultand cetoacizi. Acesteia intra, alaturi de cetoacizii rezultati din glicoliza si din beta-oxidarea acizilor grasi, intr-un fond comun, de unde pot lua diverse cai: ciclul Krebs (cu oxidare completa, si eliberare de energie), gluconeogeneza (parcurgand invers etapele glicolizei), cetogeneza, ciclul ureic.

Prin *transaminare* are loc transferul gruparii amino la un cetoacid, rezultand un  $\alpha$ -cetoacid corespunzator; acceptorul de amine este de obicei  $\alpha$ -cetoglutaratul, care este convertit la glutamat. Intr-o mai mica masura, acceptor este oxaloacetatul (rezultand acid aspartic) sau piruvatul (rezultand alanina, proces care are loc in muschi)

**2. CICLUL ALANINEI** reprezinta o modalitate de transport a azotului de la muschi la ficat. Muschiul preia aminoacizii, pe care ii dezamineaza la alfa-cetoacizi, rezultand energie si grupare amino. Aceasta este transferata pe piruvat, rezultand alanina, care este eliberata in circulatie, fiind preluata de ficat. In ficat alanina regenereaza piruvatul folosit in gluconeogeneza, rezultand glucoza ce ajunge din nou la muschi, putand fi folosita ca sursa de energie, sau oxidata in piruvat, pentru un nou ciclu al alaninei (piruvatul fiind disponibil pentru o noua preluare de grupare amino si reluarea ciclului).

### **3. CICLUL UREEI**

Ratiunea ciclului ureei este eliminarea amoniacul (provenit din dezaminare) sub forma netoxica: uree. Amoniacul poate fi detoxificat si prin transformarea in glutamina (in ficat si creier). Ciclul ureic are loc in ficat si rinichi, si porneste de la condensarea amoniacului cu CO<sub>2</sub>. Rezulta succesiv: ornitina, citrulina, si acid arginin-succinic (prin condensarea citrulinei cu acidul aspartic, provenit din ciclul Krebs). Acidul arginin-succinic se scindeaza in arginina, care reia ciclul ureic prin transformarea in ornitina, si acid fumaric care intra in ciclul Krebs, parcurgand 2 etape: transformarea in oxaloacetat si, succesiv, acid aspartic. Acidul aspartic se condenseaza din nou cu citrulina, reluandu-se ciclul ureic. Astfel ciclul ureic este interconectat cu ciclul Krebs, ratiunea fiind consumul de energie pentru generarea ureei, energie provenita din ciclul Krebs. Un produs al ciclului ureic, acidul fumaric intra in ciclul Krebs, il parcurge pana la nivel de acid aspartic (via oxaloacetat), care reintra in ciclul ureic.

### **4. GLUCONEOGENEZA SI CETOGENEZA DIN AMINOACIZI**

O mare parte din aminoacizi pot participa la sinteza de glucoza, altii la sinteza de lipide (aa. Cetogeni), ambii sunt atat glucogenici cat si cetogenici. Aceste procese au loc prin transformarea aminoacizilor in acid piruvic, acetyl-CoA sau intermediari ai ciclului Krebs.: alfa-cetoglutarat, acid fumaric, acid oxalacetic.

### **5. BILANTUL AZOTAT**

Din totalul proteinelor din organism, 30-50% sunt in continua miscare. Secventele anabolice si catabolice trebuie sa fie in perfect echilibru: pe de o parte secventele input: alimentatie, sinteza de novo a aminoacizilor, degradarea proteinelor, pe de alta parte secventele output: degradarea aminoacizilor, incorporarea in proteine, biosintiza altor produsi. Ecuatiile pentru aproximarea bilantului azotat pornesc de la echivalenta:

. 1 g azot = 2.14 g uree = 6.25 g proteine (proteinele avand 16% azot). Aproximativ 2 g azot/24 ore se elimina prin transpiratie sau fecale. Bilantul azotat reprezinta diferența dintre aporturi si pierderi, el este pozitiv atunci cand predomina anabolismul, sau negativ atunci cand predomina catabolismul. O modalitate de calcul a balantei azotate este:

Bilant azotat = g proteine ingerate \* 16/100 – g uree urinara/2.14 + 2.

Nevoile de azot se estimeaza la 150-250 mg/kg/zi (respectiv 0.9 – 1.5 g proteine/kg/zi).

## **TULBURARILE ECHILIBRULUI HIDRO-ELECTROLITIC SI ACIDO-BAZIC**

### **-NOTIUNI GENERALE SI DIAGNOSTIC-**

pH-ul arterial normal este de  $7.4 \pm 0.05$ . Alcaloza este definita de un pH peste 7,45 (fiind severa peste 7,6), iar acidoza este definita de un pH sub 7,35 (fiind severa sub 7). Valoarea normala a bicarbonatului arterial este de 24 mEq/l. Presiunea CO<sub>2</sub> normala este de 40 mmHg  $\pm 2$  (arteriala) respectiv 46 mmHg  $\pm 4$  (venoasa). Urmatoarele notiuni definesc valori anormale pentru paCO<sub>2</sub>: hipercapnie (valori peste normal), hipocapnie (valori sub normal), hipoventilatie (pa CO<sub>2</sub> > 45 mmHg), hiperventilatie (PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg). Potasiul creste cu 0,5 mEq/l pentru fiecare scadere cu 0,1 a pH-ului.

#### **Evaluarea de baza a echilibrului acido-bazic:**

Evaluarea parurge 3 pasi: pH, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>. Pasul urmator este determinarea PaCO<sub>2</sub>. Daca acesta este normal, se exclud acidoza sau alcaloza respiratorie. Urmeaza pasul 3: determinarea HCO<sub>3</sub>. Un bicarbonat sub 24 mmHg si un pH sub 7,35 indica acidoza metabolica.

#### **Interpretarea analizelor de laborator:**

pH: 7.35 – 7.45 = normal

**pH < 7.35 = acidoza**

pH > 7.45 = alcaloza

PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg = acidoza respiratorie

PaCO<sub>2</sub> < 35 mmHg = alcaloza respiratorie

**HCO<sub>3</sub><24 mmHg = acidoza metabolica**

HCO<sub>3</sub>>28 mmHg = alcaloza metabolica

Exces de baze alcaline: de la -2 la +2; valoarea de 0 corespunde la HCO<sub>3</sub> = **26** mmHg; astfel HCO<sub>3</sub> de 24 corespunde la **BE = -2**, iar HCO<sub>3</sub> de 28 corespunde la BE de +2

GAP anionic: Na – (Cl + HCO<sub>3</sub>)

#### **Compensarea echilibrului acido-bazic**

Compensarea porneste de la modificarea acelei componente (PaCO<sub>2</sub> sau HCO<sub>3</sub>) care NU a fost initial influentata. Spre exemplu acest tablou: pH: 7.33, PaCO<sub>2</sub>: 33 mmHG, HCO<sub>3</sub> = 18 mmHg reprezinta o acidoza metabolica compensata. pH-ul si bicarbonatul foarte scazut indica acidoza metabolica; respirator, aceasta este compensata prin hiperventilatie, in scopul de a elimina excesul de H<sup>+</sup>, astfel incat PaCO<sub>2</sub> scade sub limita normala de 35.. Invers, rinichiul poate compensa o tulburarea de echilibru acido-bazic respiratorie. Spre exemplu tabloul pH=7.34, PaCO<sub>2</sub>=68, HCO<sub>3</sub>=35 indica o acidoza respiratorie compensata renal.

## **[INSULINA [BIOSINTEZA, SECRETIE, MECANISM DE ACTIUNE].**

**Insulina** este un hormon polipeptidic (51 aminoacizi) secretat de celulele  $\beta$  pancreaticice, cu principal rol in mentinerea homeostaziei glicemice. Secretia de insulina este continua, corespunzand unei insulinemii de 10-12 mU/ml, in faza bazala, numita postabsorbtiva (inclusiv postul nocturn), cu o crestere de 5 ori prin stimulare fiziologica, in faza postprandiala. Pe parcursul zilei, aproximativ 50% din insulina este secretata in conditii bazale (la glicemii cvasinormale) cealalta 50% fiind secretata postprandial, cantitatea totala secretata fiind de 1 mg, adica 50 UI. Glucoza este principalul stimul al secretiei de insulina, alti stimuli fiind: aminoacizi (arginina), hormoni incretinici, (si sulfonilureice). Insulina ajunge la ficat prin vena porta, unde este utilizata in proportie de 50%, restul de 50% fiind utilizata in celelalte tesuturi insulino-dependente: muschiul si tesutul adipos. In aceste organe, insulina exercita rolurile specifice: transferul intracelular al glucozei si aminoacizilor, sinteza glicogenului/inhibarea glicogenolizei, sinteza trigliceridelor/inhibarea lipolizei si cetogenezei, sinteza proteinelor, ADN/scaderea catabolismului proteic. Functia principală a insulinei, transportul transmembranar de glucoza, se exercita prin intermediul transportorilor de glucoza (GLUT), in principal GLUT-4, majoritar in celulele insulinosensibile. Familia GLUT cuprinde si alti transportori: GLUT-1 (ubiocuitar, realizeaza transportul glucozei independent de insulina, in conditii bazale), GLUT-2 (present in celule  $\beta$  –unde asigura cuplarea stimулului glicemic cu secretia – si hepatocite), GLUT-3 (SNC, eficienta maxima in captarea glucozei), GLUT-5 (transportorul pentru fructoza, non-insulinodependent), GLUT 6..8.

**Biosintetiza insulinei** porneste de la transcriptia ribozomala a preproinsulinei, (gena proinsulinei, cr. 11), urmata de scindarea acesteia in proinsulina (in reticulul endoplasmic) si transportul in aparatul Golgi, unde proinsulina este scindata in insulina (51 aa) si peptid C (33 aa), continue in vezicule numite granule imature. Insulina cristalizeaza, iar in prezenta Zn, cristalele se gasesc sub forma de hexameri, constituind granulele mature (avand in centru un atom de Zn). Granulele mature contin si alte molecule, precum amilina (37 aa). Biosintetiza insulinei dureaza ~ 2ore. Granulele formeaza mai multe pool-uri: granulele gata sa fie secrete (submembranar, eliberate prin stimulare fara consum de energie), granulele care necesita pregatire (aflate in vecinata, necesitand energie pentru exocitoza), si granulele citoplasmatice (aflate in miscare spre membrana, in citoschelet).

**Secretia de insulina** are loc prin exocitoza veziculelor de insulina, si urmeaza (dupa injectarea i.v. de glucoza) un model cu 2 faze, o faza precoce (5-10 minute), in care se secreta ins. depozitatata, insulinemia creste brusc pana la ~150  $\mu$ UI/ml, revenind brusc pana la nivele un pic mai mari decat nivelul de pornire), urmata de o faza tardiva (cateva ore), in care se secreta ins. nou sintetizata, insulinemia creste in 30-45 minute pana la 150-160  $\mu$ UI/ml, unde se mentine in platou. Daca nu se inregistreaza alte aporturi alimentare, insulinemia scade treptat in 2 ore pana la nivelul de baza. Functie de glicemie, secretia de insulina are loc de la glicemii de 80 mg/dl si este maxima la glicemii peste 300 mg/dl. Atat secretia bazala cat si cea stimulata sunt pulsatile, existand 2 tipuri de oscilatii: rapide (la 6-13 minute) si mai ample (la 90-120 minute). In diabetul zaharat, in fazele preclinice dispar variatiile pulsatorii ale insulinei, precum si faza precoce a raspunsului. Ulterior apar modificari si in faza tardiva a secretiei.

*Mecanismul* secretiei de insulina are la baza exocitoza Ca-dependenta a granulelor secretorii. Glucoza patrunde in celula  $\beta$  prin transportorul GLUT-2, prin glicoliza genereaza ATP, care determina inchiderea canalelor de K ATP-dependente. Consecutiv scade electronegativitatea intracelulara, se deschid canalele de Ca, se declanseaza depolarizarea. In timpul depolarizarii, celula raspunde si la arginina (efect major la concentratii mari de glucoza cand canalele de K sunt inchise). Canalul de K poate fi de tip Kir 6.1 (in celule musculare netede vasculare si astrocite) sau Kir 6.2 (prezent in majoritatea celulelor). Fiecare canal de K este asociat cu un receptor pentru sulfonilureice (SUR), de tip SUR 1 (in celula  $\alpha$  si  $\beta$  pancreatică, in celulele intestinale care secreta GLP-1 si in neuroni), SUR2A (musculatura scheletica si cardiaca) si SUR2B (celulele musculare netede).

Rolurile insulinei (via receptor insulinic, glicoproteina cu activitate de tirozin-kinaza) sunt: sinteza proteica in toate celulele (pornind de la preluarea aminoacizilor), sinteza lipidelor in ficat, tesut adipos si musculatura scheletica, inhiband lipoproteinlipaza; inhibitia gluconeogenezei in ficat si rinichi.

*Insulinele* utilizate in practica au fost sau sunt:

- insulina amorfă (pana in 1925), inlocuita de insulina cristalina (purificata)
- insulina porcina (difera prin 1 aa) si insulina bovina (difera prin 3 aa de i. umana)
- insulina umana: biosinteza utilizand E.Coli, sau semisinteza pornind de la i. porcina
- insulina +protamina (o proteina bazica) +Zn; insulina protaminata neutra (NPH)
- insulinele cu Zn (fara protamina): insuline lente/semilente/ultralente
- insulinele premixate: insulina cristalina umana + NPH (amestecul insulinelor rapide umane cu alte preparate cu Zn nefiind posibil)
- analogii rapizi: lispro (inversia lizinei cu prolina, din pozitiile B29-B28, favorizeaza disociata rapida in monomeri, in tesutul subcutanat; aspart) (inversia prolinei din pozitia B28 cu acid aspartic favorizeaza respinderea moleculelor si limitarea asocierilor), glulizin (substitutia asparaginei din B3 cu lizina, si a lizinei din B29 cu un acid glutamic conduce la disocierea rapida in tesutul subcutanat si absorbtia rapida)
- analogii lenti: glargin (substitutia glicinei din A21 cu asparagina, si adaugarea a 2 arginine in B30 si a 2 molecule de Zn decaleaza punctul izoelectric spre pH neutru, insulina fiind mai putin solubila si cu absorbtie intarziata); detemir (eliminarea treoninei din B30, si acilarea lizinei din B29 cu un acid gras, acidul miristic permite legarea reversibila la albumina prin intermediul acizilor grasi, crescand stabilitatea hexamerilor si favorizarea formarii dihexamerilor)
- premixatele cu analogi contin: lispro si NPL (neutral protamine lispro in loc de NPH); si biasp = insulina aspart protamina cristalina.

Principiul analogilor: anumite modificari de aminoacizi implicati in formarea de dimeri si ulterior hexameri permit prelungirea actiunii prin cresterea stabilitatii dimerilor si hexamerilor (analogii lenti), sau scurtarea actiunii prin impiedicarea dimerizarii in tesutul subcutanat, si meninterea insulinei in starea monomerica, forma activa cu difuzie imediata (analogii rapizi). Se menajeaza aminoacizii implicati in legarea de receptor.

## **ISTORIA NATURALA SI STADIALIZAREA DIABETULUI ZAHARAT**

**Diabetul tip 1.** Istoria naturala a diabetului tip 1 consta in 4 etape preclinice (normoglicemie), si etapele clinice (hiperglicemie). Etapa 1 consta in predispozitia genetica (HLA DR3/DR4 de pe cromozomul 6), pe fondul careia survin factori precipitanti (virali, toxici, alimentari) (etapa 2) care declanseaza procesul autoimun (etapa 3). In aceasta etapa are loc declinul masei beta-celulare, indicatorii imunologici sunt prezenti. Etapa 4 consta in reducerea semnificativa a masei beta pancreatici si in alterarea functionalitatii celulelor beta. Efectuarea TTGO poate identifica pierderea fazei precoce a raspunsului insulinosecretor, si estima probabilitatea evolutiei spre DZ (peste percentila 10, fara cresterea marcata a anticorpilor, probabilitatea evolutiei spre DZ este mica in urmatorii 3 ani). Etapa 5 se caracterizeaza prin instalarea diabetului clinic manifest. In aceasta etapa, peste 80% din masa beta-celulara a fost distrusa, urmand ca in urmatorii 10 ani distractia sa fie completa (etapa 6). In faza clinica a DZ 1 poate fi constatata o perioada de remisiune de cateva luni: luna de miere. Durata totala a evolutiei preclinice a DZ1 este de ordinul anilor. Fazele evolutive ale DZ tip 1 pot fi rezumate in : 1. predispozitie 2.declansare 3.autoimunitate 4.disfunctie beta preclinica 5. diabet clinic. Evolutii asemantatoare pot fi constatate in diabetul LADA (diabet autoimun cu debut tardiv) sau in diabetul tip 1B (nonautoimun/idiopathic).

**Diabetul tip 2.** Pe fondul susceptibilitati genetice (poligenica) intervin factori de mediu , in principal legati de stilul de viata. Defectul rezultat consta in insulinorezistenta si/sau alterarea insulinosecretiei. Stadiile DZ 2 cuprind normoglicemia acompaniata de factori de risc pe fond de susceptibilitate (glicemie<110) urmata de pre-diabet (glicemie bazala modificata 110-125) sau scaderea tolerantei la glucoza (glicemie la 2 ore 140-200), si de diabet clinic manifest. In aceasta etapa, hiperglicemia se agraveaza progresiv, prin alterarea secretiei/sensibilitatii la insulina, si evolutia naturala este catre complicatiile cronice si handicap.

**Diabetul gestational** evolueaza cel mai frecvent prin restaurarea tolerantei la glucoza, dar printr-un risc crescut de a dezvolta DZ tip 2 (50% in urmatorii 25 de ani). Alte evolutii pot semnifica un diabet tip 2 relevat de sarcina (in care hiperglicemia persista dupa sarcina), sau un tip 1 cu debut in timpul sarcinii. Reversibilitatea diabetului gestational rezulta din mecanismul acestuia: cresterea necesarului de insulina, hormono-indusa (mecanism absent dupa nastere).

**Diabetul specific.** Istoria naturala difera in functie de tipul de diabet.

In ansamblu, istoria naturala a diabetului cuprinde 2 stadii: normoglicemie si hiperglicemie, si 2 substadii ale hiperglicemiei: pre-diabet si diabetul. Acesta poate fi stadializat in etapele non-insulino-necesitante, insulino-necesitante pentru control si insulino-necesitante pentru supravietuire. Etapele disglicemiei pot fi reversibile. DZ tip 1 cuprinde toate etapele, restul tipurilor putand evolua pana la stadiul de insulinoterapie pentru control.

## **DIAGNOSTICUL SI CLASFICIAREA DIABETULUI ZAHARAT**

**Diagnosticul DZ** se face conform criteriilor OMS 1999/ADA 2008: glicemie a jeun  $\geq$  126 mg/dl sau glicemie ocazionala  $\geq$  200 mg/dl si simptome de hiperglicemie sau glicemie  $\geq$  200 mg/dl la 2 ore in cadrul TTGO cu 75 g glucoza. Oricare din cele 3 criterii, in contextul hiperglicemiei inechivoce sau prezenta oricarui criteriu la 2 evaluari in zile diferite pun diagnosticul de DZ.

**Diabetul gestational** se diagnosticeaza, in absenta acestor criterii, prin intrunirea unor criterii specifice: 2 valori peste valorile prag pentru TTGO efectuat cu 100 g sau 75 g (criteriile ADA/Carpenter-Coustan pt.100g: 95 a jeun, 180 la o ora, 155 la 2 ore, 140 la 3 ore; sau criteriile ADA pt. 75g: primele 3 valori). TTGO cu 100 g se realizeaza la gravidele care la screeningul cu 50 g glucoza (test o'Sullivan) au glicemia peste 140 mg/dl sau 130 mg/dl la o ora. Alternativ, TTGO cu 75 g se poate efectua si fara screening, folosind criteriile ADA (cu 199 sau 75 g). Aceste abordari sunt orientate catre persoanele considerate la risc. Utilizarea universală intr-un timp a criteriilor OMS, ce presupune 1 valoare din 2 pozitiva (126 a jeun, 140 la 2 ore), ar supradiagnostică DG. In Franta se utilizeaza testarea universala in 2 timpi: O'Sullivan cu prag 130 mg/dl efectuat la prima vizita prenatala (in sarcinile cu factori de risc) sau in saptamana 24-28 (in sarcinile fara factori de risc), urmat de TTGO cu 100 g (Carpenter/Coustan) daca testul este pozitiv. Daca testul O'Sullivan este negativ la prima vizita, se refac in saptamana 24-28. Daca TTGO este negativ la prima vizita, nu se mai refac. Factorii de risc in Franta sunt: varsta $>$ 30, IMC $>$ 27, antecedente de macrosomie, preeclampsie, hidramnios, glicozurie, malformatii congenitale, moarte fetala; antecedente familiale de diabet. ADA recomanda testarea riscului la prima vizita prenatala la toate sarcinile, exceptand sarcinile care intrunesc toate criteriile urmatoare: varsta $<$ 25, greutate normala, lipsa antecedentelor familiale de diabet, lipsa antecedentelor personale de tulburari ale metabolismului glucidic, de antecedente obstetricale, lipsa apartenentei la o rasa/etnie cu risc crescut. Spre deosebire de Franta, ADA recomanda ca in cazul TTGO negativ, sa se refaca screeningul in saptamana 24-28.

**Tipul de diabet** nu poate fi stabilit intotdeauna la debut, desi exista criterii care orienteaza diagnosticul in favoarea tipului 1 (markerii de autoimunitate pozitivi, ketoacidoză, nivelele scazute de peptid C, prezenta unor boli autoimune asociate), a tipului 2 (varsta, obezitatea, absenta autoimunitatii, absenta argumentelor pentru alte tipuri de diabet, raritatea ketoacidozei, antecedentele de DG, asocierea unor boli precum hipertensiunea, dislipidemia, antecedentele heredo-colaterale de diabet), sau a tipurilor specifice (varsta, antecedentele heredo-colaterale, bolile asociate, contextul aparitiei diabetului).

**Clasificarea** diabetului zaharat în vigoare (OMS/ADA2008) cuprinde 4 tipuri de diabet:  
I. DZ tip 1 (subtipuri 1A, autoimun, și 1B, idiopatic); II. DZ tip 2 III. Alte tipuri specifice  
IV. Diabet gestational.

**Tipurile specifice de diabet** sunt:

- A. Defecțe genetice ale *functiei beta*: MODY3 (HNF-1 $\alpha$ ), MODY2(glucokinaza), MODY1(HNF-1 $\alpha$ ), MODY4(IPF-1), MODY5(HNF1 $\beta$ ), MODY6 (NeuroD1), diabetul mitocondrial, altele
- B. Defecțe genetice în *actiunea insulinei*: insulinorezistență tip A, leprechaunism, sdr. Rabson-Mendenhall, diabet lipoatrophic, altele
- C. Boli ale *pancreasului exocrin*: pancreatita, trauma/pancreatectomie, neoplazie, fibroza chistică, hemocromatoza, pancreatopatia fibrocaculoasa etc.
- D. *Endocrinopatii*: acromegalie, sindrom Cushing, glucagonom, feocromocitom, hipertiroidism, somatostatinom, aldosteronom, altele
- E. Indus de *substante chimice/medicamente*: Vacor, pentamidina, acid nicotinic, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, diazoxid, agonisti beta-adrenergici, tiazide, dilantin, alfa-interferon, altele
- F. *Infectii*: rubeola congenitală, citomegalovirus, altele
- G. *Forme atipice de diabet imuno-mediat*: sindromul ‘stiff-man’, Ac anti-receptor de insulina, altele
- H. *Alte sindroame genetice asociate uneori cu diabetul*: sindrom Down, Klinefelter, Turner, Wolfram, ataxia Friedreich, coreea Huntington, sindromul Lawrence-Moon-Biedl, distrofia miotonica, porfiria, sindrom Prader-Willi, altele

## **DIABETUL ZAHARAT – EPIDEMIOLOGIE SI FORME CLINICE**

**Epidemiologie.** Pe plan mondial, diabetul afecteaza peste 250 milioane persoane, dintre care peste 50 milioane insulinotratate. La acestea se adauga un procent de 8.2% de persoane cu GBM. In Romania prevalenta in populatia generala este de ~4.2% (prevalenta din cele mai scazute in Europa). In 2005 erau inregistrate 450.000 persoane cu diabet, numarul real fiind probabil aproape 1 milion. Dintre acestea, ~90% reprezinta tipul 2. Diabetul tip 1 are in Romania o incidenta mica: 3/100.000 (Epidiab, 1990, grupa de varsta 0-14 ani). Diabetul are un impact epidemiologic, biologic, socio-profesional, economic, politic deosebit de important. Este a 5-a cauza de mortalitate, explicand ~5% din totalul deceselor (pondere subevaluata datorita modalitatii de completare a certificatelor de deces). In cadrul diabetului, 50-80% din mortalitate se datoreaza bolilor cardiovasculare. Chiar la diagnosticul diabetului, afectiunile asociate sunt prezente intr-o pondere mare: HTA ~50%, dislipidemii ~50%, suprapondere/obezitate ~90%, boli aterosclerotice ~33%. Economic, diabetul consuma 5-10% din bugetele de sanatate in tarile dezvoltate. Politic, se recunoaste prin rezolutia ONU din 2006 amenintarea globala a unei boli neinfectioase cu consecinte devastatoare. Pe perioada urmatoare se estimeaza o crestere a numarului cazurilor de diabet pe plan mondial (cu ~50% pana in 2025) (cu ~50% pana in 2025).

**Forme clinice.** Prezentarea clinica a diabetului zaharat este heterogena. Principalele 2 tipuri de diabet (tip 1 si tip 2) au caracteristici generale distincte, prezentate in tabel (dupa Guja)

Tabel 1. Caracteristici generale DZ tip 1 si DZ tip 2

Particularitate	DZ tip 1	DZ tip 2
Ereditate	Concordanta 30-50% la gemeni identici?	Concordanta 90-100% la gemeni identici?
Baza genetica	Cromozom 6 / grupele HLA	IR sau deficit de secretie
Semne de autoimunitate	De obicei prezente	Absente
Mecanism patogenic	Scaderea masei β si secretei	Scaderea lenta a masei β
Varsta la debut	Mai ales < 40	Mai ales > 40
IMC	scazut	Mai ales crescut (80%)
Insulinemie	Scazuta	Crescuta
Glucagon	Crescut, supresibil la insulina	Crescut, nesupresibil
Simptomatologia -debut	Zgomotoasa	Atenuata, poate lipsi
Perioada prediagnostică	Scurta(zile-sapt)	Lunga (luni-ani)
Tendinta la cetoza	Marcata	Absenta
Tratament oral	Ineficient	Eficient

**Tipuri specifice de diabet:** diabetul MODY are in general un debut in copilarie, cu hiperglicemie usoara, la un copil/tanar fara obezitate, si cu istoric de diabet pe 3 sau mai multe generatii. Nu necesita insulina pentru supravieturie. Caracteristici – in tabelul 2.

Tabel 2. Caracteristici MODY comnparativ cu DZ tip 2

<b>Particularitate</b>	<b>MODY</b>	<b>DZ tip 2</b>
Genetica	Monogenic	Poligenic
Varsta la debut	Adolescent/adult tanar (<25)	Adult/varstnic
Mortalitate	De obice mica	Mare
Afectare a 3 generatii	Frecventa	Foarte rara
Obezitate	Rara	Foarte frecventa
Patogenie	Defect beta fara IRezistenta	Defect beta cu IRezistenta
Transmitere	Monogenica,AD,penetranta>80%	Poligenica,penetranta10-40%

*Diabetul LADA* are debut sub 50 ani la persoane cu IMC<25, fara cetoacidoza, dar cu markeri de autoimunitate, si istoric personal/familial de boli autoimune. Progresia diabetului devine in cativa ani asemanatoare cu a DZ1.

*Diabetul instabil (brittle diabetes)* se caracterizeaza prin oscilatii glicemice mari (hiperglicemii alternate cu hipoglicemii in perioade scurte de timp) datorate unor dezechilibre endocrine, unor cause infectioase, psihosociale, sau este atribuit unui tratament necorespunzator. Dintre complicatiile unui diabet necorespunzator tratat la tanar se numara: infantismul diabetic si tulburarile de sexualizare (tulburari de crestere, amenoree), sindromul Mauriac (statura mica <1.50, incarcare hepatica, obezitate cushingoida)

*Diabetul gestational* se datoreaza unei cresteri a necesarului insulinic indus hormonal, la care pancreasul nu face fata. Diabetul gestational se manifesta printr-un profil glicemic particular [...], si se asociaza cu riscuri pentru mama (preeclampsie) sau fat (macrosomie, hipoglicemie sau tulburari respiratorii in perioada neonatala).

## **ETIOPATOGENEZA DIABETULUI ZAHARAT TIP 1 SI TIP 2**

**Etiopatogeneza DZ 1.** DZ tip 1 apare prin deficit al secretiei de insulina datorat distractiei cvasi-complete si selective a celulelor-beta pancreaticice, mediate autoimun (tip 1A) sau non-autoimun (tip 1B). Patogenia presupune o susceptibilitate genetica, in care un rol important il joaca regiunea HLA de pe bratul scurt al cr.6, cele mai predispozante tipuri fiind HLA DQ2 si DQ8 (30-50% din susceptibilitate), si regiunea genei insulinei de pe cromozomul 11 (10-15% din susceptibilitate). Procesul autoimun este initiat de triggeri din mediu, fapt sustinut de concordanta mica pentru DZ1 la gemenii identici (30-50%). Acestea pot fi virali (enterovirusuri – in special Coxsackie B3 si B4, retrovirusuri, virusul urlian, rubeolic) sau alimentari (consumul de lapte de vaca in primele luni de viata, carenta neonatala de vit. D, alimentele sau apa cu continut ridicat in nitrati. Mecanismul ar putea fi mimetismul molecular sau modificarile structurale ale proteinelor celulelor beta. Factorii imunologici implicant in atacul autoimun, mediat de limfocitele T, sunt anticorpii anti-celule insulare (ICA, prezenti in proportie de 70-80% la debul), anti-insulina (IAA, 50-70%), anti GAD (70-80%), indreptati asupra enzimei GAD (prezenta in celulele beta, SNC si testicule) si anti-IA-2 (60-70%), indreptati impotriva unei familii de proteine tirozin-fosfataza-like, PTP. Detectarea anticorpilor poate semnifica implicarea acestora ca agresori sau ca martori. Acestea pot avea si importanta predictive, fiind prezenti ani de zile inaintea debutului clinic al DZ. Stadiile evolutiei DZ tip 1 sunt astfel: 1. susceptibilitate, 2. interventia factorilor de mediu, 3. atacul autoimun – insulita, compensate metabolic 4. debutul deficitului metabolic, respectiv scaderea raspunsului insulinosecretor constatat prin TTGO, cresterea glicemiei la nivele de GBM, 5. instalarea diabetului, cand >80% din masa beta-celulara a fost distrusa si 6. distractia cvasi-totala a celulelor beta. In evolutia diabetului tip 1 poate interveni ‘luna de miere’ (20-50% din cazuri in Romania), o perioada de remisie tranzitorie, totala (glicemii normale fara insulina) sau parciala (glicemii normale sub doze<0.5 UI/kgc sau <50% din necesarul initial). Există factori predictivi pentru o remisie mai lungă, în principal sexul masculin și absența anticorpilor, dar și greutatea normală, debutul tardiv, absența cetoacidozei la diagnostic, echilibrarea rapidă și prelungită, peptid C detectabil la 3-6 luni, doze mici de insulina la finalul primei spitalizări. Mecanismul exact al instalării remisiei nu este cunoscut, dar el presupune secretie reziduală de insulina. Mai multe ipoteze sunt propuse: recuperarea glucotoxicitatii, proliferarea celulară sub insulinoterapie, “reducerea” limofcitelor T, prezenta unei mase beta mai mari la nivelul diagnosticului.

**Etiopatogeneza DZ 2.** DZ 2 apare prin 2 mecanisme: deficit insulinosecretor si insulinorezistenta, prezente in proportie variabila. Predispozitia genetica (pentru ambele componente) este mai bine exprimata decat in tipul 1 (concordanta mare, 80-90% la gemeni identici), insa mai putin cunoscuta. Transmiterea este poligenica, nemendeliana. Un singur locus este recunoscut pentru predispozitia pentru DZ2: gena CAPN10, (cr. 2) ce codifica o proteaza din familia calpainelor. Alte gene posibil implicate sunt genele ce codifica PPAR $\gamma$ , subunitatea Kir6.2 a canalului K-ATP, si TCF-4. Riscul pentru DZ este 5-10% in populatia generala, 40% daca un parinte are diabet, 70% daca ambii parinti. Factorii de mediu actioneaza in principal prin cresterea rezistentei la insulina: sedentarismul, factorii ce conduc la exces ponderal (alimentatia), obezitatea abdominala/viscerala, substante chimice (pesticide), medicamente diabetogene (diuretice, beta-blocante, cortizonice, hormoni, antiinflamatoare), stresul (mai degraba ca factor declansator). Clasic, patogenia DZ2 debuteaza cu insulinorezistenta post-receptor, urmata de hiperinsulinism, (ce compenseaza initial insulinorezistenta). Hiperinsulinismul devine relativ (insuficient pentru a mentine euglicemia), secretia de insulina scadand in timp odata cu declansarea DZ 2 (respectiv cu distrugerea a aproximativ 50% din masa beta celulara). Hiperinsulinismul constata ar putea fi in fapt un exces de pro-insulina, ce mascheaza deficitul de insulina (intrucat se determina prin aceleasi metode). Fazele precoce ale diabetului cuprind numeroase defecte patogenice: hiperinsulinism, hiperproinsulinemie, disparitia caracterului pulsator al insulinosecretiei, scaderea si apoi disparitia (de la 140-180 mg/dl) a fazei precoce, intarzierea raspunsului beta-celular (alterarea functiei de senzor), insulinorezistenta hepatica si musculara, scaderea numarului/activitatii GLUT-4, scaderea consumului glucozei, cresterea productiei hepatice de glucoza.

*Deficitul insulinosecretor* deriva din diminuarea masei beta (posibil prin cresterea amiloidului, derivat din amilina si fibroza, afectand in special regiunile bogate in celule beta: corpul si coada pancreasului), diminuarea raspunsului insulinosecretor (anomaliiile caracterului oscilator, raspunsului la glucoza – pierderea fazei precoce), cresterea concentratiei proinsulinei.

*Insulinorezistenta* manifestata in tesutul adipos conduce la lipoliza si eliberarea de acizi grasi liberi (AGL) care ajunsi in circulatia porta induc insulinorezistenta hepatica (manifestata prin cresterea productiei de glucoza) si in circulatia generala, prin care ajung in muschi, unde intra in competitie cu glucoza, scazand consumul acestora (insulinorezistenta musculara), si in pancreas, unde stimuleaza nefiziologic celula beta, care creste productia de proinsulina (insulinorezistenta pancreatică) si creste sinteza de TG care conduc la apoptoza celulei prin intermediul NO. Insulinorezistenta reprezinta un mecanism patogenic comun in obezitatea viscerala, sindrom metabolic, diabet tip 2. Cresterea AGL plasmatici este urmata de sinteza de trigliceride, implicate in insulinorezistenta prin ‘lipotoxicitate’

Urmare a celor 2 deficite apare hiperglicemia a jeun (datorita cresterii productiei hepatice de glucoza, prin gluconeogeneză si glicogenoliza, procese inhibate in mod normal de insulina) si hiperglicemia postprandiala, datorata in parte supresiei inadecvate a productiei de glucoza (1/3) cat mai ales (2/3) insulinorezistentei, in principal musculara.

## **ABORDAREA DIABETULUI ZAHARAT IN PRACTICA MEDICALA – PRINCIPII SI STRATEGIA GENERALA**

Ingrijirea persoanelor cu diabet se face conform “triadei ingrijirii” (DMS): Diagnostic si evaluare, Management clinic (programele TEME – Terapie, Educatie, Monitorizare, Evaluare), Suport (POLE = Psihosocial, Organizatoric, Legislative, Economic). In practica, aplicarea triadei ingrijirii se face in doua etape: abordarea initiala si abordarea continua.

Componentele *abordarii initiale* sunt: 1. evaluarea comprehensiva, diagnosticul si stabilirea obiectivelor 2. managementul clinic 3. Suportul. Evaluarea comprehensiva cuprinde istoricul (inclusiv disfunctie erectila), ex. obiectiv (inclusiv palparea tiroidei), ex. paraclinice (inclusiv TSH, screeningul bolii celiace in DZ1), evaluare psiho-sociala. Diagnosticul cuprinde: diagnosticul de boala, diagnosticul riscului cardiovascular (factori de risc, sindrom metabolic, risc, stratificare), diagnosticul complicatiilor si comorbiditatilor. Obiectivele pe termen scurt sunt: control glicemic ( $A1c < 7\%$ , preprandiale 90-130, postprandiala  $< 180$ ), tensional ( $< 130/80$ ), lipidic ( $LDL < 100$ ,  $TG < 150$ ,  $HDL > 40$ ), ponderal (mentinere, daca G normala, sau scadere cu 10% in primul an, daca suprapondere sau obezitate), plachetar (aspirina), optimizare psihosociala. {e termen lung: preventirea complicatiilor/comorbiditatilor, optimizarea calitatii vietii, psiho-sociala. Managementul cuprinde terapia (OSV, farmacoterapie, terapie comportamentală), Educatie (aderenta, competenta, acomodare), Monitorizare, Evaluare. *Abordarea continua* cuprinde aceleasi elemente ale triadei (evaluare, management, suport). Evaluarea comprehensiva cuprinde reluarea anamnezei, ex. obiectiv (inclusiv TA ortostatism), ex. paraclinice (ochi, picior, cardiovascular, ex. urina, microalbuminurie  $> 1/\text{an}$ , glicemie  $> 1/\text{luna}$  sau automonitorizare, profile optional sau prin automonitorizare,  $HbA1c > 1-2/\text{an}$ , ideal 4/ $\text{an}$ , dozare cetonurie daca glicemie  $> 250$ , profil lipidic  $> 1/\text{an}$ , la 3-6 luni la cei cu dislipidemie controlata, 4-6 sapt pana la atingere obiective).

*Strategia generala* a managementului clinic (TEME) consta intr-o abordare precoce, intensiva, multifactoriala si individualizata. Decizia farmacoterapiei urmeaza modelul PREDARE: Pregatirea pacientului, Decizie, Actiune, Rezultate, si se desfasoara in 3 etape: initiere/titrare/mentinere. Genericele trebuie sa intruneasca criteriile farmacodianmice, cinetice si de bioechivalenta. In concluzie, farmacoterapia in cadrul triadei ingrijirii e conditionata de triada cunoasterii (pacient, medicament, ghiduri) si trebuie sa atinga triada eficeintei (control multifactorial, preventirea complicatiilor, ameliorarea calitatii vietii).

## **TRATAMENTUL NEFARMACOLOGIC AL DIABETULUI ZAHARAT**

Tratamentul nefarmacologic al DZ (optimizarea stilului de viata) este compus din:

***Terapia medical-nutritională*** trebuie individualizată.

***Calorii.*** Persoanelor cu supraponderă sau obezitate li se recomandă scadere ponderală; până la 1 an pot fi eficiente regimurile hipocalorice fie sărate în hidrati (<130 g/zi, cât este RDA pt glucide), fie hipolipidice.

***Glucide.*** Consumul total de glucide trebuie monitorizat, un beneficiu modest poate fi obținut utilizând indexul glicemic. Alimentele continând zahar pot fi înlocuite cu alte tipuri de glucide, sau, dacă sunt adăugate, compensate cu insulină sau ADO, evitând excesul caloric. Consumul de fibre trebuie încurajat, la fel ca pentru populația generală.

***Lipide.*** Se recomandă un consum de grăsimi saturate<7% din calorile totale, minimizarea consumului de acizi trans, un aport de colesterol alimentar<200 mg/zi. Se recomandă consumul a 2-3 portii de peste pe săptămână.

***Proteine.*** Proteinele trebuie consumate în proporția recomandată obisnuit: 15-20%. Proteinele nu pot fi folosite pentru a preveni hipoglicemie nocturnă.

***Micronutrientii.*** Nu se indică suplimentarea cu vitamine/minerale.

***Alcoolul.*** Persoanele care consumă alcool trebuie să-si limiteze aportul la 2 portii/zi pt bărbați, respectiv 1 portie/zi pt femei (1 portie = 15 g alcool = 350 ml bere sau 150 ml vin sau 45 ml tărie). Aceasta trebuie consumat cu mâncare, pentru a reduce riscul de hipoglicemie la persoanele tratate cu insulină/secretagogue. Consumul moderat de alcool per se nu modifică glicemia. Abstinența se recomandă în: dependență, sarcina, boli hepatice, pancreatita, neuropatie avansată, hipertrigliceridemie severă.

***Activitatea fizică.*** Se recomandă minim 150 minute/săptămână de activitate aerobă moderată (50-70% din frecvența maximă), iar în absența contraindicațiilor exerciții de rezistență de 3 ori/săptămână. În parte, fiecare tip de activitate contribuie similar la ameliorarea insulinosensibilității, iar împreună efectul este aditiv. Se contraindica activitatea fizică în cetoza (poate fi accentuată), retinopatie proliferativă sau ne-proliferativă severă (crește riscul hemoragiei în vitros sau dezlipirii de retina), neuropatii severe (risc de leziuni, infectii, Charcot), neuropatie autonomă (mecanisme multiple). Desi activitatea fizică crește acut albuminuria, nu se recomandă restricții la persoanele cu nefropatie. Persoanele tratate cu insulină/secretagogue trebuie să-si suplimenteze glucidele înaintea unei activități fizice dacă glicemia este<100 mg/dl.

***Fumatul.*** Se recomandă abstinenta.

***Intervenții psihosociale.*** Evaluarea și urmarirea psihosocială cuprind: atitudinea asupra bolii, așteptările legate de tratarea, starea afectivă, calitatea vietii, resursele financiare, sociale, emotionale, istoricul psihiatric. În caz de aderență scăzută, se recomandă screeningul pentru depresie, anxietate, tulburări de comportament alimentar, tulburări cognitive. Screeningul pentru depresie este pozitiv dacă răspunsul este afirmativ la cel puțin o întrebare din următoarele 2: “în ultima lună ati avut sentimente suparatoare de tristete, depresie sau lipsă de speranță?”, “în ultima lună, v-a deranjat lipsa de interes sau de placere în a efectua diverse activități?”.

## **EDUCATIA IN DIABETUL ZAHARAT**

Educatia (DSME, Diabetes Self-Management Education) este procesul continuu care faciliteaza cunoasterea, indemanarea si abilitatea autoingrijirii diabetului. Ea include nevoile, scopurile si experienta de viata a persoanei, si trebuie ghidata dupa evidente. Obiectivele generale ale educatiei sunt: sustinerea luarii deciziilor in cunostinta de cauza, a comportamentelor de autoingrijire, rezolvare a problemelor, si colaborare activa cu personalul medical, in scopul imbunatatirii rezultatelor tratamentului, starii de sanatate si calitatii vietii.

*Recomandarile ADA 2008* pentru educatie sunt: 1) efectuarea educatiei conform Standardelor Nationale (mai jos), la diagnostic si la nevoie; 2) modificarea comportamentului de autoingrijire este rezultatul principal urmarit de educatie, acesta trebuie masurat si monitorizat ca parte a educatiei; 3) abordarea problemelor psihosociale 4) rambursarea. Educatia este o metoda cost-eficienta de optimizarea a controlului metabolic, de preventie si tratare a complicatiilor, si de imbunatatire a calitatii vietii. Evidentele care sustin beneficiile educatiei sunt imbunatatire unor parametri precum: HbA1c, greutatea, calitatea vietii. Efectele sunt mai bune cand interventiile dureaza mai mult, si cand pacientii beneficiaza de suport. Atat educatia individuala cat si cea de grup sunt considerate eficiente.

*Standardele Nationale* pentru educatie sunt redactate/revizuite la fiecare 5 ani de catre o echipa ('Task Force') fondata in 2006, al carei nucleu este constituit de ADA si AADE (American Association of Diabetes Educators). 10 standarde sunt publicate in ghidurile ADA 2007. Acestea se refera la structura entitatii responsabile de educatie (1-4), la procesul de educatie propriu-zis (5-8), si la rezultatele educatiei (9, 10). Astfel, referitor la structura se recomanda documentarea echipei, stabilirea obiectivelor, procedurilor (1), prezenta consilierilor externi (2), determinarea nevoilor si identificarea reurselor (3), desemnarea unui coordonator (4). Procesul de educatie trebuie condus de 1 sau mai multi educatori certificati sau cu experienta recenta si educatie continua (5), pe baza unui curriculum scris (6), cu evaluari si redactari de planuri individuale (7), si cu un plan de urmarire personalizat (8). Rezultatele trebuie masurate individual cu tehnici corespunzatoare (9) si propuneri scrise pentru imbunatatirea educatiei trebuie redactate (10).

Cele 9 arii care trebuie acoperite de educatie, si a caror importanta individuala trebuie stabilita sunt: 1) descrierea bolilor si a optiunilor de tratament; 2) alimentatia; 3) activitatea fizica; 4) tratamentul farmacologic; 5) monitorizarea glicemiei si a altor parametri, si interpretarea lor; 6) preventirea, detectarea si tratarea complicatiilor acute; 7) -//- complicatiilor cronice; 8) dezvoltarea unor strategii individuale psihosociale; 9) -//- pentru modificari ale comportamentului si starii de sanatate. Comportamentele de autoingrijire cuprind: activitatea fizica, alimentatia, urmarea tratamentului, monitorizarea, rezolvarea probelmelor, reducerea riscului de complicatii acute sau cronice, aspecte psihosociale.

*Evaluarea pacientului* in vederea unei educatii corespunzatoare trebuie sa cuprinda istoricul medical, varsta, influentele culturale, convingerile si atitudinile legate de boala, cunostintele despre diabet, aptitudinile de autoingrijire, dorinta de a invata, cunostintele despre sanatate, limitarile fizice, suportul familial, si statusul financiar.

## **TRATAMENTUL CU INSULINA IN DIABETUL ZAHARAT**

Tratamentul cu insulina asigura supravietuirea in DZ tip 1, si controlul glicemic in DZ tip 2 si gestational. Tipurile de insuline comerciale sunt: insuline prandiale: cu actiune rapida (analogii rapizi) sau scurta (insulinele cristaline sin. regular). insuline bazale: intermediara (NPH) sau cu actiune lunga (analogii lenti), si combinatii ale acestora: insuline bifazice (premixate) umane sau bifazice cu analogi. Profilul de actiune (debut/peak/durata efectiva) in functie de tipul de insulina este prezentat in *tabelul 1*.

Tabel 1. Farmacodinamica insulinelor comerciale

<b>TIPUL DE INSULINA</b>	<b>DEBUT</b>	<b>PEAK</b>	<b>DUR.EFECTIVA</b>
Rapida (analogi rapizi)	5-15 min	30 min – 1 ora	3-4 ore
Cu actiune scurta (regular)	30 min-1 ora	2-3 ore	3-6 ore
Intermediara (NPH)	2-4 ore	6-10 ore	10-16 ore
Cu act. lunga (analogi lenti)	2-4 ore	-	20-24 ore
Bifazice umane	30 min-1 ora	2 peakuri coresp.	10-16 ore
Bifazice cu analogi	5-15 min	2 peakuri coresp.	10-16 ore

**Farmacocinetica si farmacodinamie.** (\*cinetica=absorbtie, distributie etc. = ce face corpul medicamentului; \*dinamica=ce face medicamentul corpului). Odata administrate subcutanat (sub forma de monomeri si polimeri, dintre care predomina hexamerii, 75%), insulinele se dizolva, disociaza pana la stadiul de monomeri, apoi difuzeaza prin peretele capilar in circulatia generala. Tendinta naturala a monomerilor este de a se asocia, formand dimeri, tetramerii si hexameri, neabsorbabili (tendinta manifestata si in tesutul subcutanat, dupa administrare, constituind astfel ‘primul depozit de insulina’). Anularea acestei tendinte naturale prin impiedicarea dimerizarii/hexamerizarii permite absorbtia rapida a monomerilor (analogi rapizi) iar prin stabilizarea dimerilor/hexamerilor permite absorbtia lenta (analogi lenti). Insulina se absoarbe diferit in functie de zona administrarii (cel mai repede jumatatea superioara a abdomenului, urmata de brate, apoi coapse, fese), profunzime (intramuscular se absoarbe mai repede), temperatura locala (crescuta -> creste absorbtia, spre exemplu in bai calde), mobilizarea zonei (absorbtie crescuta cu masajul zonei sau la efort fizic). Datorita numerosilor factori care intervin, absorbtia este variabila, coeficientul de variatie fiind de 25% intraindividual, 50% interindividual, variabilitate mai mare in cazul insulinelor bazale. In circulatia generala, insulinile circula liber sau legate de anticorpi IgG policlonali, constituind un ‘al doilea depozit’ (44% din insulinele umane). Rata de injumatatire a insulinei in plasma (T 1/2) este scurta, de 3-5 minute. Degradarea si excretia insulinelor exogene se produce mai ales la nivelul ficatului (60-80%) si in proportie mai mica la nivelul rinichilor (10-20%).

**Schemele de insulinoterapie** utilizate in practica sunt multiple. O varianta de denumire a regimurilor (Hancu) este B1a=bazal seara (a de la adormire), B1b=bazal dimineata (b de la breakfast), C1=o premixata dimineata, C2=2 premixate, C3a=se separa intai premixata de seara, rezulta: P+B – P – B; C3b=se separa premixata de dimineata in 2 rapide, rezulta: P – P – P+B; C3c=regimul bazal bolus cu 2 bazale, in care dimineata si seara se folosesc premixatele: P+B – P – P+B; C4a=regimul bazal bolus cu o bazala seara: P – P – P – B; C5=5 injectii: 2 bazale, 3 prandiale. (P=prandial, B=bazal).

**Obiective glicemice.** Cele mai larg acceptate obiective glicemice sunt: HbA1c<7%, (obiectiv rezonabil) sau HbA1c<6.5% (obiectiv optim); preprandiale: 70-130, postprandiale<180. Obiective glicemice particulare:

-in diabetul gestational (conform celui de-al IV-lea workshop pt DG): preprandial  $\leq$  95, la 1 ora  $\leq$  140, la 2 ore  $\leq$  120. Pregestational se recomanda HbA1c<6.5%.

-la copii/adolescenti (conform ADA 2008): 0-6 ani: HbA1c: 7.5-8.5%, 6-12 ani: HbA1c<8%, 13-19 ani: HbA1c<7.5%

-la varstnici: (conform VA-DoD): absenta comorbiditatilor, speranta de viata>15 ani: HbA1c<7%; comorbiditati majore sau complicatii microvasculare avansate sau speranta de viata<5 ani: HbA1c<9%. Alte situatii: HbA1c <8%.

Interpretarea obiectivelor glicemice tine cont de anumite particularitati: la HbA1c mai mari de 9.3%, glicemia bazala conteaza in proportie de 60%, iar la HbA1c sub 7.3% glicemile postprandiale contribuie cu 70%. In ansamblu, corespondenta intre media glicemilor si HbA1c, conform ADA2008 este: 135 (6%) – 170 (7%) – 205 (8%) – 240 (9%) etc.

**Modalitati de initiere/titrare.** Regimurile bazale se pot initia cu 0.2-0.5 UI/kgc, seara sau dimineata, titrand cu 2-4 UI la 3-7 zile. Glargina se poate titra cu 2 UI la 3 zile, pentru o medie a ultimelor 2 valori peste 120 (sau peste 100). Detemir se poate titra cu 3 UI la 3 zile. In DZ tip 1 se initiaza cu 0.5-0.7 UI/kgc. Insulinele prandiale se pot administra in doze de 0.03-0.15 UI/kgc/masa, sau 1 UI la 10 g HC + corectie (1 UI la 20-30 mg/dl peste obiectiv). In context de basal bolus, bazala se poate administra in doza de 0.2-0.25 UI/kgc, mentionand o proportie intre prandiale si bazale de 60-40%. Premixatele se pot initia cu 10-12 UI la cina sau 5-10 UI in 2 administrari. In tip 1, regimul cu 2 premixate poate cuprinde insulina totala distribuita 2/3 dimineata cu 1/3 seara, cu o proportie a rapidei de 33% dimineata si de 50% seara. In administrarea insulinei se poate modifica si intervalul dintre injectiile prandiale si mese. Pt insuline regular: 30 min la glicemii 80-140, 45 min la glicemii mai mari, 15 minute la glicemii mai mici. Pentru analogi: imediat inaintea mesei la glicemii normale, cu 15 minute inainte la glicemii mai mari; in timpul mesei sau dupa la glicemii mai mici (<80). In cazul pompelor de insulina, doza totala anteroiora se scade cu 20-25%, distibuita initial in 50% rata bazala, 50% bolusuri. Se poate estima "factorul de sensibilitate la insulina", respectiv 1 UI insulina scade glicemia cu 1800/doza totala zilnica pt analogi, sau 1500/doza totala zilnica pt regular, precum si corespundenta dintre 1 UI si cantitatea de HC pe care o acopera, respectiv: 500/doza totala insulina/zi pentru analogi, 450/doza totala insulina/zi pentru regular. In diabetul gestational, se initiaza cu 0.4 UI/zi, insulina bazala NPH, iar rapide umane sau Novorapid sau Humalog.

**Consensul ADA/EASD** privind titrarea insulinei in diabetul tip 2 recomanda:

- Initierea cu NPH seara, sau analog lent dimineata sau seara, 10 UI sau 0.2 UI/kg
- Verificarea glicemiei a jeun zilnic, si titrarea dozei, tipic cu 2 UI la 3 zile pana cand glicemiile a jeun sunt in obiective (70-130 mg/dl), sau cu 4 UI la 3 zile daca glicemia este >180 mg/dl
- Daca apar hipoglicemii sau glicemie a jeun<70 mg/dl, se reduce doza de seara cu 4 UI sau cu 10% din doza (varianta care reprezinta mai multe unitati)
- Daca HbA1c dupa 2-3 luni este <7%, se continua regimul, verificand A1c la fiecare 3 luni
- Daca HbA1c dupa 2-3 luni este  $\geq 7\%$ , si glicemia a jeun este in obiective (70-130), atunci se verifica glicemiile inainte de mese: dimineata, pranz, seara
- In functiile de rezultatul la profilul cu 3 preprandiale, se adauga a doua injectie de insulina astfel: daca glicemia este crescuta inainte de pranz, se adauga rapida la micul dejun; daca glicemia inainte de cina este crescuta se adauga rapida la pranz sau NPH dimineata; daca glicemia inainte de culcare este crescuta, se adauga rapida inainte de cina
- Se reverifica HbA1c dupa 3 luni. Daca A1c este<7% se continua regimul
- Daca HbA1c >7%, se reverifica glicemiile preprandiale, si se adauga rapide sau NPH, ca in pasul precedent. Daca A1c continua sa fie  $>7\%$  se verifica postprandialele la 2 ore si se ajusteaza insulinele prandiale.

## **TRATAMENTUL CU PREPARATE ORALE IN DIABETUL ZAHARAT**

**Antidiabeticele orale** apartin claselor: biguanide, sulfonilureice, meglitinide, tiazolidindione, inhibitori de alfa-glucozidaza, incretine (analogi de GLP-1 si inhibitori de DPP-4) si combinatii ale acestora. Principalul obiectiv recunoscut in tratamentul DZ este atingerea obiectivelor glicemice, respectiv: 7% (conventional); prep 70-130(pp<180) conform ADA 2008., sau 6.5% (intensiv); prep 100(pp<140) conform IDF 2005/2007. Daca se obtine ameliorarea hiperglicemiei, se obtine si reducerea riscului de complicatii, indiferent de modalitatea folosita (UKPDS nu a demonstrat superioritatea niciunei dintre metodele de scadere a glicemiei evaluate: insulina, metformin, sulfonilureic). Caracteristicile claselor de antidiabetice orale sunt prezentate in tabelul 1.

**Tabel 1. Caracteristici ale claselor de ADO (adaptat dupa consens ADA/EASD 2009)**

CLASA/ Medicament	↓ A1c (monoter)	Avantaje	Dezavantaje
METFORMIN	1-2%	Neutru pe greutate	-EA gastroint, -CI in insuf renala
SULFONILUREE	1-2%	Efect rapid	-Crestere in greutate -Hipoglicemii (glibenclamid)
TIAZOLIDINDIONE	0.5-1.4%	-Ameliorarea p.lipidic (pio) si -↓ riscului de IM (potential; pio)	-Retentie, IC -Fracturi -Risc ↑ de IM (potential; rosi)
AGONIST GLP-1	0.5-1%	Scadere in greutate	-injectabil 2/zi -EA gastroint frecvente -scump -siguranta nu este stabilita pe termen lung
INH. DE ALFA GLUCOZIDAZA	0.5-0.8%	Neutru pe greutate	-EA gastroint frecvente -dozaj 3/zi -scump
MEGLITINIDE	0.5-1.5%	Efect rapid	-Crestere in G -dozaj 3/zi -Hipoglicemii -Scump
INHIBITOR DPP-4	0.5-0.8%	Neutru pe greutate	-siguranta nu este stabilita pe termen lung

**Caracteristicile** fiecarei clase sau reprezentant sunt prezentate in continuare.

*Metforminul* actioneaza prin combaterea insulinorezistentei, prin mecanisme incomplet cunoscute (cresterea activitatii tirozinkinazei de la nivelul receptorilor de insulina, cresterea legarii insulinei de receptori, cresterea sintezei de glicogen, cresterea numarului si activitatii transportorilor GLUT-4). Aceste mecanisme conduc la: scaderea gluconeogenezei hepatic, inhibarea lipolizei in tesutul adipos, cresterea captarii musculare a glucozei (fiecare din acestea este influentat in proportie de 20-30%); indirect amelioreaza functia beta-celulara, prin diminuarea gluco- si lipotoxicitatii. Eliminarea este renala in proportie de 90%. Se poate initia conform ADA/EASD cu 500, 850 sau 1000 mg/zi (in ultimul caz in 2 prize), titrand dupa o saptamana la 850 respectiv 1000. Doza maxima este 2500-3000, dar eficienta maxima cu minim de Radv este de 2000/zi. La copii de 10-16 ani se poate initia cu 1000 mg/zi (in 2 prize) putand creste la max. 2000mg/zi. Contraindicatii: creat>1.4 respectiv 1.5 sau clearance 40-60 ml/min (eliminarea este aproape exclusiv renala; produsul Glucophage CI este CI la Clearance<60 ml/min). Studii recente citate in consensul ADA/EASD considera metforminul sigur la clearance al creatininei>30 ml/min. Alte contraindicatii sunt: cetoacidoza, afectiuni acute susceptibile sa altereze functia renala (deshidratare, infectii grave, soc, administrarea de produse de contrast iodate), boli acute sau cronice care pot determina hipoxie tisulara (insuficienta cardiaca, respiratorie, infarctul miocardic recent, soc), insuficienta hepatocelulara, alcoolismul sau intoxiciatia etanolica acuta, alaptarea. Principalul efect advers posibil este acidoză lactică, complicatie rara dar grava, manifestata prin dispnee, dureri abdominale si hipotermie urmate in lipsa tratamentului de coma. Diagnosticul acestea se face pe baza urmatoarelor elemente: pH scazut, acidemie lactică peste 5 mmol/l, o crestere a GAP-ului anionic si a raportului lactat/piruvat. Precautii in administrare exista la varstnici (din cauza riscului crescut de insuficienta renala, in special la initierea tratamentelor cu antihipertensive /diuretice, AINS). In cazul examinarilor cu produse de contrast iodate si a interventiilor chirurgicale, metforminul se intrerupe cu 2 zile inainte, si se reia la 2 zile dupa, verificand functia renala. Efectele secundare frecvente (>1/100) sunt: perturbarea gustului, simptome gastrointestinale (motiv pentru care se recomanda administrarea in cursul sau dupa mese). Efectele secundare foarte rare (<1/10.000 sau cazuri izolate) sunt: acidoză lactică, diminuarea absorbtiei vitaminei B12, perturbarea bilantului hepatic, reactii cutanate.

*Sulfonilureicele* (SU) stimuleaza secretia de insulina, atat in prezenta cat si in absenta glucozei, actionand asupra receptorului pentru sulfonilureice (SUR1), una din cele 2 subunitati ale canalului de K ATP dependent (cealalta este subunitatea Kir 6.2). Determina depolarizare, deschiderea canalelor de Ca, cu influx consecutiv, stimulare a secretiei si exocitoza granulelor de insulina. SU actioneaza si extrapancreatic, respectiv la nivelul miocardului (receptor Kir 6.2-SUR2A), muschilor netezi (receptor Kir 6.2-SUR2B). Actiunea la nivelul receptorilor SUR2 este nefavorabila, prin anularea mecanismului de protectie antiischemica numit "preconditionare ischemica". Din punct de vedere al actiunii asupra SUR2, exista mai multe categorii de SU: SUR1 selective (gliclazid), SUR1 neselective (glibenclamid). Glimepiridul are afinitate scazuta asupra SUR2. Alte efecte extraancreatice ale SU sunt descrise pentru gliclazid si glimepirid (antiagregante, antioxidant). Din punct de vedere al structurii, SU se clasifica in SU de generatia I (tolbutamid, clorpropamid), generatia II (ceilalți). Unii considera glimepiridul drept SU de generatia III, datorita actiunii asupra unei subunitati diferite (SURX).

Excretia sulfonilureicelor se realizeaza in diferite proportii renal/biliar. In ordinea descrescatoare a eliminarii renale (si astfel a riscului de acumulare): Glucotrol XL (80%) > Diaprel MR (75%) > Amaryl (60%) > Maninil (50%) > Glurenorm (5%). Restul eliminarii este biliara. SU sunt indicate la glicemii <250-300 mg.dL, la glicemii mai mari fiind ineficiente, efect numit "insuficienta primara", explicata prin deficit insulinosecretor sau glucotoxicitate. In timp apare ocazional "insuficienta secundara" explicata fie prin controversata "epuizare" a celulei beta prin stimulare, fie prin progresia naturala a bolii. Comparativ cu metforminul si rosiglitazona, SU (respectiv glibenclamidul), determina scaderea cea mai rapida a glicemiei, insa mentinerea controlului glicemic pe o perioada mai mica decat celelalte (ADOPT: mentinere glibenclamid < metformin < rosiglitazona, in monoterapie). Caracteristici ale diferitelor SU sunt prezentate in tabelul 2.

**Tabelul 2. Caracteristici ale SU**

NUME	DOZA uzuala	DOZA maxima
Maninil 1.75/3.5(glibenclamid micronizat)	Intre 1 tb de Man1.75 si 2 tb de Man 3.5	Maninil 3.5 1-1-1
Diaprel 80 mg (gliclazid)	1-4 tb/zi	Diaprel 80 1-2-1
Diaprel MR 30 mg (gliclazid MR)	1-2 tb/zi	Diaprel MR 4-0-0
Amaryl 1,2,3 mg (glimepirid)	1-4 mg/zi	Amaryl 3 mg: 2-0-0
Glucotrol XL 5,10mg (glipizid GITS)	2.5-20 mg/zl	Glucotrol XL10 2/zi
Glurenorm 30 mg (gliquidona)	1/2 – 4 tb/zi	Glurenorm 30 1-2-1?

Efectele secundare ale SU sunt: hipoglicemiile (mai frecvente la Maninil, Glucotrol XL, mai reduse la Amaryl si Diaprel), cresterea in greutate (~2-3 kg in UKPDS), simptome gastrointestinale, reactii cutanate, hematologice (anemie, trombo, leucopenie, hepatobiliare, imune (anemie hemolitica), hiponatremie (Amaryl)). Contraindicatiile SU sunt: DZ tip 1, cetoacidoză, infectii severe, insuficienta hepatica sau renala severa (se indica insulinoterapia), sarcina, alaptarea. Din punct de vedere renal, contraindicatiile sunt: creatinina>2 mg/dL, sau clearance <30. Diaprel MR se poate administra la clearance 20-80 ml/min. Din punct de vedere al clasificarii KDOQI, insuficienta renala severa este considerata de la un clearance < 30 ml/min. Conform ADA/EASD 2009, beneficiile SU sunt evazi-maximale la jumata din doza maxima.

*Meglitinidele* mai exact analogii de meglitinida (nucleu non-SU al glibenclamidului) sunt insulinosecretagoge non-sulfonilureice, cu durata scurta de actiune. Mecanismul este dependent de glucoza, iar actiunea are loc tot prin legarea inalt selectiva de SUR1, intr-un loc diferit de SU. Glinidele (repaglinida, Novonorm, derivat de acid benzoic, si nateglinida, Starlix, derivat de fenilalanina, mai putin potent) difera de SU (structural, farmacologic) desi actioneaza prin mecanisme similare. Ele sunt rapid absorbite, iar eliminarea este predominant biliara (90%). Riscul de hipoglicemie este mai mic sau similar cu SU. Tratamentul are avantajul flexibilitatii. Doze pana la 4 mg/masa, 16 mg/zi. Interactiuni datorate P450 (gemfibrozil). Pret mai mare decat SU sau metformin. Contraindicatiile sunt aceleasi ca ale SU.

*Tiazolidindionele* sunt agonisti PPAR $\gamma$ , ce actioneaza prin ameliorarea insulinosensibilitatii periferice (ficat, muschi, tesut adipos). In tesutul adipos, sunt postulate 2 mecanisme: unul dependent si unul independent de adiponectina. Ele actioneaza si la nivel pancreatic, prin mecanisme necunoscute, si induc prezervarea masei beta-celulare. Sunt indicate in monoterapie sau asociere cu alte clase, inclusiv insulina. Contraindicatiile sunt insuficienta cardiacă congestivă NYHA III-IV (si I, II pentru rosi), antecedentele unui sindrom coronarian acut (pt. rosi), alcoolismul, boala hepatică activă (transaminaze  $> 3 \times N$ ). Fiind eliminate exclusiv hepatic, insuficienta renală nu constituie o contraindicație. Efectele secundare sunt hepatotoxicitatea, retentia hidrica, creșterea în greutate (retentie hidrica, redistribuție a tesutului adipos dinspre visceral înspre subcutanat), anemia, fracturi. Împun monitorizarea afecțiunile cu risc de insuficientă cardiaca. Consensusul ADA/AHA (2003) defineste factorii de risc pentru IC la persoanele tratate cu TZD: antecedentele de IC, IMA, boala coronariană, HTA, HVS, valvulopatii, varsta  $> 70$ , durata diabetului (!), edeme sau tratament cu diuretice de ansa, insulinoterapia, IRC (creatinina  $> 2$ ). Atitudinea se modulează în funcție de etiologia edemelor, toleranța, simptome de IC, fractie de ejectie etc. (de ex. se continua TZD dacă s-a dovedit că edemele au alta proveniență (AINS, blocante de Ca, insuficientă venoasă) și nu există simptome/semne de insuficientă cardiaca.. Consensusul ADA/EASD nu recomandă rosiglitazona. În România sunt comercializate rosiglitazona (Avandia 4 mg), pioglitazona (Actos 15,30,45 mg) și combinații cu metformin (rosi: Avandamet 1/500, 2/500, 2/1000, 4/1000; pio: Competact 15/850).

*Inhibitorii de alfa-glucozidaza.* (IAG) Sunt medicamente ce scad glicemia postprandială, prin acțiune intestinală. Ele inhibă competitiv și reversibil alfa-glucozidazele, (mai exact glucomamilaza și zaharaza, și mai puțin maltaza), enzime din marginea în perie care au rolul fiziologic de a degradă produsii de digestie a amindonului și dizaharidele cu excepția lactozei. Nedigerate, aceste resturi oligozaharidice trec în colon, unde sunt hidrolizate și absorbite (din fermentarea produsă prin acțiunea bacteriilor colice rezultând și efectele secundare frecvente, prezente la pana la jumătate din pacienti: meteorism, flatulentă, diaree). Deși întarzie absorbtia glucidelor, nu produc malabsorbție sau denutritie, dar pot interfera cu absorbtia altor medicamente (metformin, glibenclamid, TZD, alte clase) fără impact terapeutic major. Clasa este reprezentată de acarboza (o pseudotetrazaharida, Glucobay 50,100), miglitol și vogliboza (ultimele 2 nedisponibile în România). Se indică în monoterapie sau terapie combinată (inclusiv cu insulina), titrand de la 25 mg/zi pana la maxim 100 x 3/zi, administrate la începutul lunii. Efectul nu este direct proporțional cu doza, diferind de la persoana la persoana. Contraindicatiile sunt: bolile inflamatorii cronice ale colonului (Crohn, RUH), alte boli intestinale, ciroza hepatică, IR severă (Creat  $> 2$ ), ketoacidoză. Efectele secundare sunt în principal simptomele gastrointestinale. Alte efecte rezultă din interacțiuni medicamentoase (reducerea eficienței tiazidelor, corticosteroizilor, contraceptivelor orale, hormonilor tiroidieni, blocantilor de calciu, altele). Prin acțiunea lor, IAG scad glicemia postprandială, nu modifică glicemia bazală, și nu produc hipoglicemii. Ele nu sunt incluse în algoritmul ADA/EASD datorită: eficienței scăzute de scădere a A1c (0.5-0.8%), prețului (similar cu meglitinidele, respectiv mai mare decât Metfo și SU, dar totuși mai mic decât TSD), administrării în prize multiple.

**I n c r e t i n e l e.** Sunt medicamente ce actioneaza prin cresterea insulinosecretiei glucozo-mediate (postprandiale), suprimarea secretiei pancreaticce de glucagon, si incetinirea golirii gastrice, efecte fiziologice ale hormonilor intestinali incretinici (GLP-1, secretat de celulele L intestinale si GIP), dar diminuate la pacientii cu DZ2 ca si consecinta a hiperglicemiei. Termenul de ‘incretine’ provine de la “intestinal secretion of insulin”, iar efectul incretinic se defineste prin cresterea mai mare a secretiei de insulina la administrarea de glucoza per os comparativ cu glucoza intravenos. Clasa denumita generic ‘incretine’ cuprinde mai multe clase diferite de ADO, respectiv: agonisti de GLP-1 (exenatid), inhibitori de DPP-4 (sitagliptin), analogi de GLP-1 (liraglutid, inca necomercializat in Romania).

*Agonistii de GLP-1* sin. incretinomimetice (exenatida, Byetta 5,10 µg) sunt analogi sintetici ai substantei exendin-4, prezenta in saliva sopalrei Gila Monster, care prezinta omologii cu GLP-1 uman (ei nu sunt analogi de GLP-1). Ei sunt rezistenti la actiunea DPP-4 (care inactiveaza rapid hormonii incretinici umani). Exenatida scade glicemia postprandiala, fara a produce hipoglicemie, creste satietatea, scade productia de glucagon, incetineste golirea gastrica, creste fractia de ejectie cardiaca post-infaret, si, experimental, are efecte benefice pe celula beta (inducerea proliferarii si diferentierii, ameliorarea insulinosecretiei, inhibarea apoptozei). Din mecanismul de actiune rezulta si efectele secundare, in principal gastrointestinale (pana la 45% din pacienti): greata, varstaturi, diaree, dar si efectele benefice (scaderea ponderala, 2-3 kg in 6 luni, doar partial explicata de simptomele digestive). Nu s-a stabilit daca aparitia pancreatitiei acute raportata la pacienti tratati cu exenatid este o coincidenta sau un efect secundar. Byetta se indica in asociere dubla cu metformin, SU sau TZD, sau tripla, cu metformin si SU, sau metformin si TZD. Singurele contraindicatii sunt DZ tip 1 si hipersensibilitatea la produs. Se administreaza injectabil, cu dispozitiv preumplut, disponibil in 2 modele in functie de doza (5 sau 10), asemanator insulinei. Doza este de 5 micrograme de 2 ori pe zi, cu 60 minute inainte de masa, si se poate creste, in general dupa o luna si in functie de raspunsul terapeutic, la 10 micrograme de 2 ori pe zi. Efectele secundare apar mai ales la inceputul tratamentului si se estompeaza in timp. Consensul ADA/EASD 2009 include GLP-1 la categoria ‘less well validated’, deci ca optiune a doua, alaturi de TZD. Scaderea asteptata a A1c este de 0.5-1.0%, avantajul il constituie scaderea ponderala, iar dezavantajele: administrarea cu 2 injectii/zi, ES gastrointestinale, pretul, si nedocumentarea sigurantei pe termen lung.

*Inhibitorii de DPP-4* (sitagliptina, Januvia 100 mg) potenteaza efectul GLP-1 si GIP, prin inhibarea enzimei DPP-4, crescand insulinosecretia mediata de glucoza si inhiband secretia de glucagon (fară a produce hipoglicemie). Desi sunt considerate selective, prezenta unei susceptibilitati mai mari pentru infectiile de cai superioare, si prezenta enzimelor inrudite in sistemul imun ridica suspiciunea interferentei cu sistemul imun. Januvia se administreaza o data pe zi, indiferent de masa. Nu exista alte contraindicatii decat hipersensibilitatea la produs. Posibilele efecte secundare sunt cefaleea si IACRS. Un alt avantaj (pe langa absenta hipoglicemiei) este neutralitatea pe greutate. Insa datorita efectului scazut pe A1c (0.5-0.8%), pretului si nedокументarea sigurantei pe termen lung, inhibitorii de DPP-4 nu sunt cuprinsi in algoritmul ADA/EASD, ci sunt mentionati la “alte terapii” alaturi de acarboza si meglitinide.

### **Prescrierea ADO beneficiaza de ghiduri terapeutice.**

*Consensul ADA/EASD 2009* mentioneaza trei grupe de terapii in diabetul tip 2: validate (“well-validated”): pasul 1: activitatea fizica si metformin, pasul 2: sulfoniluree sau insulina; mai putin validate (“less-well validated”): tiazolidindionele si agonistii de GLP-1, si alte terapii: inhibitorii de alfa-glucozidaza, glinidele, inhibitorii DPP-4, si pramlintidul – analog de amilina nedisponibil in Romania. Algoritmul cupinde 2 grupe (“tier 1 si tier 2”, corespunzand terapiilor validate si mai putin validate) si 3 pasi. Urmand algoritmul, pasul 1 este in toate situatiile OSV si metformin, la diagnostic, urmat de un pas 2 care poate cuprinde terapiile validate sau mai putin validate, si un pas 3 comun care cuprinde OSV+metformin+insulinoterapie intensiva. In functie de pasul 2, se pot stabili urmatoarele posibilitati de tratament:

- (validat): pas 1 (metformin) -> metformin +insulina bazala ->pas 3
- (validat): pas 1 (metformin) -> metformin + sulfonilureic -> pas 3
- (validat): pas 1 (metformin) -> metformin + sulfonilureic -> metformin + insulina bazala (!fara sulfonilureic) -> pas 3
- (mai putin validat): pas 1 (metformin) -> metformin+pioglitazona->metformin+pioglitazona+SU sau metformin+insulina bazala ->pas 3
- (mai putin validat): pas 1 (metformin) -> metformin + agonist GLP-1 -> metformin + pioglitazona + SU sau metformin+insulina bazala ->pas 3.

Acelasi consens aloca un algoritm pentru insulinoterapie si un algoritm pentru titrarea metforminului.

*Consensul ADA/EASD 2006* (cu update 2008 pentru TZD) cuprinde 5 pasi, stabiliti in functie de situarea HbA1c fata de obiectivul de 7%. Din algoritm rezulta mai multe posibilitati:

- Met -> Met + SU -> Met + SU + TZD -> Ins. intensiva + Met +/- TZD
- Met -> Met + SU -> Met + SU + Ins bazala -> intensificare ins -> Ins intensiva + Met +/- TZD
- Met -> Met + TZD -> Met + TZD + SU -> Met + TZD + SU + Ins bazala -> Ins. intensiva + Met +/I TZD
- Met -> Met + Ins bazala -> Ins. intensiva + met +/I TZD.

*Farmacoterapia modulara si algoritmica* este un concept nou (Hancu, 2008) in care posibilitatile sunt multiple, in functie de 4 trepte ale A1c (7-9%, 8-9%, 8.5-10% si >10%) si cuprinde diverse combinatii ale tratamentelor, respectiv 8 module, precizate ca atare (alaturi de precizarea sub forma de sageti a pasilor efectivi, reprezentati de trecerea de la un modul la altul, numita transmodulare). Algoritmul este complex si cuprinde posibilitati numeroase de intensificare/modificare a terapiei (spre exemplu sistarea SU si introducerea TZD). Cele 8 module prezentat in algoritm sunt 4 de terapie orala: (1) Met, (2) Met + SU (3) Met + TZD (4) Met+SU+TZD; si 4 de insulinoterapie: (5) Ins bazala+Met +/- SU/TZD; (6) Ins basal-plus + Met +/- TZD; (5) Ins basal-plus 2 + Met +/- TZD (6) Ins basal-bolus + Met +/- TZD. Trecerea de la modulele de terapie orala poate fi succesiva sau se poate sari (urmand sagetile) in functie de nivelele A1c. Din algoritm se deduce ca la initierea insulinei bazale, sulfonilureicul poate fi pastrat sau nu (+/-). Conceptia difera de ADA/EASD 2009, care mentioneaza indicatia de reducere a dozei apoi de oprire a SU, sau direct oprire. Conform ADA/EASD 2009 tripla terapie “nu este preferata” initierii insulinei, desi este precizata in algoritm ca atare (la less validated).

## **CETOACIDOZA DIABETICA SI COMA HIPERSOSMOLARA**

Crizele hiperglicemice (ADA 2003) sunt cetoacidoza diabetica (CAD, engl. DKA) (consecinta a deficitului absolut sau relativ de insulina) si starea hiperglicemica hiperosmolara (SHH, engl. HHS). Acestea se manifesta prin tulburari ale metabolismului glucidic, lipidic, protidic, hidroelectrolitic, potential fatale (mortalitate <5% in CAD, ~15% in SHH). CAD si SHH prezinta asemanari (patogenice, clinice) si deosebiri (gradul de acidoză sau deshidratare, aspecte clinice)

**Patogenie.** Un lant patogenic comun rezulta din deficitul de insulina si cresterea hormonilor de contrareglare. In acest context sunt afectate metabolismul proteic si glucidic: catabolism proteic cu cresterea gluconeogenezei, cresterea glicogenolizei, scaderea utilizarii glucozei, toate conducand la hiperglicemie. Consecutiv apar glicozuria, depletia hidrica si de Na, deshidratarea (ce determina hiperosmolaritate) pana la stadiile de insuficienta renala functionala, ce accentueaza hiperglicemia. In final, apar coma hiperosmolara sau cetoacidoza. Diferentele in patogenie se datoreaza gradului de insulinopenie. Deficitul absolut (CAD) determina intr-o prima etapa cresterea lipolizei, a acizilor grasi liberi -AGL si corpilor cetonici (sinteza mitocondriala crescuta, din AGL), si scaderea rezervei alcaline, ulterior cetoacidoza; in paralel cresterea trigliceridelor prin cresterea AGL, si cresterea substratului pentru neoglucogeneza (AGL), intrand in lantul patogenic comun, prin hiperglicemie. Deficitul relativ (SHH) determina toate manifestarile lantului comun, insa in general nu determina cetogeneza si acidoză (insulina este suficienta pentru a inhiba cetogeneza). In ambele situatii diureza osmotica se insoteste de pierdere de Na, K si alti electroliti.

**Notiuni necesare in interpretarea examenelor biologice.** In vederea unei interpretari corecte a examenelor de laborator sunt necesare urmatoarele notiuni:

-*pH-ul* arterial scazut sub 7.3 semnifica acidoză. In cetoacidoza nu este necesara dozarea pH-ului arterial, pH-ul venos fiind la fel de util, cu mentiunea ca valorile sunt cu 0.03 mai mici decat in recoltarea arteriala (venos 7.28 corespunde la arterial 7.31). Acidoză se considera severa la valori <7.0.

-*Na*. Sodiul este principalul cation extracelular. In determinarea Na in cetoacidoza trebuie tinut cont de faptul ca atat hiperglicemia cat si cresterea trigliceridelor ( prezente in CAD) conduc la o falsa hiponatremie. De aceea, in interpretare se apeleaza la formula de corectare a Na (formula Katz). Na corectat = Na masurat + 1.6 pentru fiecare 100 mg/dl peste 100 mg/dl. [Na corectat = Na masurat + 1.6 \* (glicemie mg/dl – 100)/100]. Astfel daca Na masurat este de 151 mmol/l si glicemia este de 600 mg/dl, atunci Na corectat este 151 + 1.6 x (600-100)/100, adica 159. Valorile crescute ale Na corectat semnifica de fapt deshidratare intracelulara. Valorile normale ale natremiei sunt: 135-145 mmol/l.

-*K*. Potasiul este principalul cation intracelular. In acidoză, la fiecare scadere a pH-ului cu 0.1, potasiul creste cu 1 mmol/l. Exemplu: daca pH scade de la 7.4 (normal) la 7.2, atunci K creste de la 4 la 6 mmol/l. In CAD, principalul pericol este hipokaliemia, ce poate duce la tulburari de ritm. Semnele ECG de hipokaliemie sunt: alungirea intervalului QT, diminuarea amplitudinii undei T, aparitia undei U. K normal: 3.5 – 5 mmol/l.

-*HCO3*. Scaderea HCO3 semnifica, alaturi de pH scazut, acidoză metabolica. In CAD bicarbonatul scade sub 18 (CAD usoara), sub 15 (CAD moderata) pana la sub 10 (CAD severa). Nivelele de HCO3 sunt urmarite alaturi de pH si glicemie pentru a declara remisia cetoacidozei (valoarea peste 18 a HCO3 este necesara).

*-Osmolaritatea si osmolalitatea.* Reprezinta concentratia particulelor osmotic active pe litru de solvent (osmolar...) sau pe kg de solvent (osmolal...). Osmolalitatea este un parametru mai fiabil (de exemplu nu depinde de temperatura). Osmolalitatea se poate măsura sau se poate calcula, prin mai multe metode, explicand astfel diferențele în valorile normale. O modalitate de calcul, recomandată și de ADA, pentru osmolalitatea efectivă este:  $2 \times \text{Na} (\text{mmol/l}) + \text{glicemie} (\text{mg/dl}) / 18$ . În această formulă, hiperosmolalitatea efectivă este definită de o valoare peste 320 mOsm/kg. De exemplu dacă glicemie este 360 și Na este 155, atunci osmolalitatea efectivă este de  $310 + 360/18$ , adică 330. O metodă alternativă presupune includerea ureei în formulă: Osmolalitate (mOsm/kg) =  $2 \times \text{Na} + \text{glucoza} (\text{mg/dl}) / 18 + \text{Uree} (\text{mg/dl}) / 2.8$ . O altă metodă include potasiul: Osmolalitate efectivă (mOsm/kg) =  $2 \times \text{Na} + \text{glucoza} (\text{mg/dl}) / 18 + 2 \times \text{K}$ . Această metodă nu poate fi folosită în hiperglicemii, datorită fiabilității scăzute prin dinamica potasiului.

*-GAP-ul anionic.* Reprezintă diferența dintre cationi și anioni. Formula generală este:  $(\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ . Un GAP anionic mare acompaniază în general acidozele metabolice, în care scade  $\text{HCO}_3$ , utilizat pentru compensare. Un alt tip de acidoză, acidozele hiperclorémice sunt în consecință cu GAP anionic mic. Semnificația unui GAP anionic crescut în cetoacidoză rezidă nu doar din creșterea acestuia prin consum de  $\text{HCO}_3$  (specific acidozelor metabolice) dar și prin contribuția corpilor cetonici, anioni care cresc GAP-ul. În cazul cetoacidozei, din formula se exclude potasiul, datorită variatiilor. Astfel formula devine: GAP anionic =  $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$ . Valoarea acestuia este în cazul acidozei patologice crescută, peste 10 mEq în CAD usoara, și peste 12 mEq în acidoză moderată și severă.

*-Corpii cetonici.* În cetoacidoză predomina beta-hidroxibutiratul (75%). ADA recomandă pentru urmarirea trat. CAD dozarea cetonemiei, respectiv a beta-HB (și nu a cetonuriei urinare, metodă cu nitroprusiat, care determină acetoacetatul). Argumente: cetonemia se normalizează mai repede ca cetonuria; în cursul tratamentului, beta-HB se transformă în acetoacetat, indicând fals accentuarea cetozei dacă se folosește determinarea urinara cu nitroprusiat.

**Diagnostic.** Criteriile de diagnostic pentru CAD și SHH nu sunt absolute, însă anumite manifestări pot apărea în ambele (spre exemplu: osmolaritate crescută în CAD, sau cetonemie în SHH etc.). În general, criteriile care diferențiază cele 2 crize hiperglicemice sunt: pH ( $<7.30 \rightarrow$  CAD,  $>7.30 \rightarrow$  SHH), bicarbonatul ( $<15$  în CAD,  $>15$  în SHH), cetonuria (pozitivă în CAD), osmolalitatea ( $>320$  în SHH), GAP anionic ( $>10-12$  în CAD). Conform ADA, diagnosticul cetoacidozei cu 3 grade (usoara, moderată, severă) și SHH sunt prezentate în tabel.

**Tabel. Criterii de diagnostic pentru CAD și SHH**

	CETOACIDOZA			SHH
Parametru	Usoara	Moderata	Severa	
GLICEMIE		$>250$		$>600$
pH	$<7.3$	$7.0 - 7.25$	$<7.0$	$>7.3$
Bicarbonat	$<18$	$<15$	$<10$	$>15$
Cetone (ser + U)		Pozitive		usor+
Osmolalitate efectivă		Variabilă		$>320$
GAP anionic	$>10$	$>12$	$>12$	Variabil
Tulb. neurologice	Vigil	Vigil/dezorient	Stupor/comă	Stupor/comă

**Diagnosticul diferential.** Cuprinde cetoacidoza alcoolica (cetoza; glicemie mai frecvent normala/scazuta), cetoza de infometare (cetonurie fara glicoziuri; HCO<sub>3</sub> nu scade sub 18), acidoza lactică (DD dificil, intrucat si in acidoza lactică creste beta-HB, GAP anionic crescut de corpi cetonici si de lactat; contextul sugereaza diagnosticul: oligurie, deshidratare moderata, hipoxie severa), intoxicii. Diagnosticul diferential intre CAD si SHH - mai sus. Pentru SHH pledeaza varsta inaintata, contextul (infectie, corticoetarpie), deshidratarea importanta, si celelalte modificari de laborator care exclud CAD (pH>7.3, bicarbonat > 15)

**Factori precipitanti si tablou clinic.** Cel mai frecvent factor precipitant al crizelor hiperglicemice este reprezentat de infectii.

-CAD apare prin carenta absoluta la debutul diabetului, la intreruperea insulinoterapiei (voluntara, obstruarea cateterului pompei de insulina etc.), sau din cauze medicamentoase (pentamidina, hidantoina, tacrolimus), sau prin carenta relativa in infectii, traumatisme, IMA, AVC, chirurgie, sarcina nesupravegheata, medicamente (corticoizi, beta-mimetice), disfunctii endocrine (hipertiroidism, feocromociton, hipercorticism). Tabloul clinic poate cuprinde tulburari de constienta pana la tablou de coma (10% din cazuri: coma calma, cu areflexie, fara semne focale), tulburari digestive – greturi, varsaturii, dureri abdominale; polipnee/respiratie Kussmaul, deshidratare, crampe, hipotermie (prin acidoza si vasodilatatie periferica), deshidratare extracelulara (tahicardie, hipotensiune, pliu cutanat) sau intracelulara (sete, uscaciunea mucoasei bucale, hipotonie globilor oculari). Aceste manifestari sunt in general precedate de cetoza fara acidoza(cateva zile), cu sindrom poliuro-polidipsic, simptome digestive legate de cetoza, halena de acetona.

-SHH apare mult mai rar decat CAD (raport 1:7 – 1:10), in general la varstnici, si are un prognostic mai sever, explicat cel mai adesea prin comorbiditati. Mortalitatea precoce se poate produce prin infectie, soc, sau boala de baza, iar cea tardiva (>72 ore) prin edem cerebral, trombembolii sau iatrogen. Factorii declansatori coincid cu ai CAD, la care se adauga varsta, dementa, tratamentul non-insulinic, medicamente (beta-blocante, diuretice, corticoizi) etc. In general debutul este rapid, sub influenta unui factor declansant, care contribuie in principal la negativarea bilantului hidric (subestimarea nevoilor hidrice, alterarea sensatiei de sete). Particularitatea SHH o constituie deshidratarea extrema, cu migrarea hidroelectrolitica dinspre sectorul intracelular spre cel extracelular, cu deficit lichidian de ansamblu de 9-12 litri, scadere in greutate rapida >5kg. Tabloul clinic cuprinde faza de instalare de cateva zile, cu hiperglicemie si deshidratare, si faza de coma cu tulburari neurologice de tip stupor/coma, nu rar cu semne focale (convulsii), hipertermie, hipotensiune arteriala pana la colaps apoi soc. Se pare ca varsta este singurul factor independent care prezice mortalitatea in SHH.

**Tratament.** In ambele crize hiperglicemice, tratamentul urmareste urmatoarele obiective: rehidratarea, scaderea glicemiei (insulina), corectia deficitelor electrlitice, tratamentul bolii precipitante, si preventia recurentei. Toate acestea presupun o monitorizare corespunzatoare. Tratamentul urmeaza principii comune in CAD si SHH, dar cuprinde si particularitati legate de deficitul absolut de insulina din CAD, de deshidratarea majora din SHH etc.

Liniile de tratament cuprind: terapia cu fluide, insulina, potasiul, si, in anumite situatii bicarbonatul si fosfatul.

*Fluidele* se administreaza pentru a corecta deficitul hidric (mai mare in SHH). Se incepe cu ser fiziologic SF (0.9% NaCl), 1 litru – 1 litru 1/2 in prima ora. (corespunzand la 15-20 ml/kg/ora). In situatii de soc se impune: monitorizare hemodinamica (soc cardiogen) sau administrare de SF 0.9% 1 l/ora + solutii coloidale. Daca exista hipotensiune moderata, se continua cu evaluarea Na corectat. Daca Na corectat este scazut se continua cu SF 0.9%, in ritm de 300 ml pana la 1 litru/ora (4-14 ml/kg/h), in functie de hidratare. Daca Na corectat este normal sau crescut, se recurge la SF hipoton 0.45%, in acelasi ritm. La atingerea glicemiei de 250 mg/dl in CAD si de 300 mg/dl in SHH, se adauga a doua linie de perfuzie cu glucoza 5% (in paralel cu SF 0.45%), in ritm de 150-250 ml/ora, cu insulina in functie de glicemie, pentru a o mentine la 150-200 mg/dl respectiv 250-300 mg/dl, pana la declararea remisiei CAD respectiv SHH (mai jos). Administrarea fluidelor trebuie sa corecteze deficitul in primele 24 de ore, urmarind o scadere a osmolalitatii sub 3 mOsm/kgH<sub>2</sub>O/ora (~ nu mai mult de 12 mOsm in 4 ore). Ea nu trebuie sa fie prea rapida, pentru a nu precipita edemul cerebral (in special la copii): se recomanda un ritm de 10-20 ml/kg/h in prima ora (echivalent 700-1400 ml in prima ora), si nu mai mult de 50 ml/kg in primele 4 ore (echivalentul pentru adulti este de 3.5 litri in 4 ore, corespunzand la 1 litru in prima ora + maxim 800 ml/ora in urmatoarele 3 ore). (ADA). O varianta simplificata (Grimaldi) este: in absenta patologiei cardiovasculare: SF 0.9% 1 – 1.5 litri in prima ora, apoi 0.5 – 1 litru in urmatoarele 2 ore in CAD. In SHH (Grimaldi), rehidratarea se poate realiza astfel: 1 l de SF 0.9% in prima ora, apoi: 500 ml/ora (2 litri in 4 ore) daca deshidratarea este usoara, 750-1000 ml/ora (3-4 litri in 4 ore) daca deshidratarea este mai severa. Urmeaza intre orele 4 si 8 continuarea cu SF 0.9% sau 0.45% (aparent aceleasi beneficii), in ritm de 250-500 ml/ora, respectiv 1-2 litri intre orele 4-8. In total: 1 (initial, ora 0) + 2-4 (orele 1-4) + 1-2 (orele 5-8) = 4-7 litri in primele 9 ore. Simplificat si urmand recomandarile: 6-10 litri in prima zi, din care jumatare (3-5 litri) in 8 ore.

*Insulinoterapia.* Terapia cu insulina se incepe atat in CAD cat si in SHH daca K>3.3. Desi studiile nu dovedesc beneficiul, la adulti, in majoritatea protocoalelor, tratamentul este initiat cu un bolus de 0.15 UI/kgc (exceptand copiii, la care acest bolus nu se recomanda). Tratamentul se continua cu administrare i.v. prin pompa, in doza de 0.1 UI/kg/ora (respectiv 5-10 UI/ora) pana la glicemia de 250 mg/dl (in CAD) sau de 300 mg/dl (in SHH). In CAD tratamentul cu insulina se continua pana la remisia CAD (mai jos), cand se incepe tratamentul subcutanat. Debitul de insulina trebuie adaptat astfel incat scaderea glicemiei sa fie de 50-70 mg/dl pe ora. Daca nu se atinge acest ritm de scadere, se dublaaza debitul la fiecare ora. In CAD, dar nu si in SHH, insulina se poate administra, alternativ, pe ruta subcutanata sau intramusculara (in SHH nu se recomanda acest tip de administrare datorita deshidratarii severe si in consecinta a alterarii absorbtiei insulinei). In administrarea s.c.. sau i.m., se administreaza un bolus de 0.4 UI/ora, jumatare i.v. si jumatare i.m. sau s.c. (spre exemplu la 70 kg: 14 UI IV si 14 UI i.m sau s.c.), ulterior 0.1 UI/kg.ora s.c. sau i.m. (de exemplu 7 UI s.c. sau i.m./ora). Daca ritmul de scadere de 50-70 mg/dl nu este atins, se recomanda administrarea orara de insulina i.v., in doza de 10 UI/ora. Odata atinsa glicemia tinta (150-200 pt CAD, 250-300 pt SHH), insulina se administreaza impreuna cu glucoza 5% si SF 0.45, pentru a mentine glicemia in limitele acestea, pana la remisia CAD sau SHH (i.v. in doza de 0.05-0.10 UI/kg/ora, de exemplu: 7 UI/ora – in ambele; sau s.c. in CAD, 5-10 UI s.c. la 2 ore).

*Potasiul* se administreaza pentru a compensa depletia totala de potasiu, prezenta in ciuda constatarii frecvente a unei hiperpotasemii usoare sau severe, si are rolul de a preveni hipokaliemia ce poate aparea in cursul tratamentului. Substitutia cu K se initiaza la valori sub 5.5 mmol/l, si se administreaza cu fiecare litru de fluid pentru a mentine K seric intre 4-5 mEq/l, in doza de 20-30 mEq/litru. Pentru a compensa si deficitul de fosfat, se recomanda ca 1/3 din K sa fie sub forma de fosfat de K, restul de 2/3 fiind KCl. In cazul in care CAD debuteaza cu hipokaliemie, se initiaza substitutia cu K, si abia cand K seric depaseste 3.3 mEq/l se initiaza insulinoterapia (pentru a evita riscul de aritmie, stop cardiac sau pareza muschilor respiratori). In general deficitul de potasiu este de 3-5 mEq/kg in CAD si de 4-6 mEq/kg in SHH. K trebuie masurat la 1-2 ore in primele 5 ore, ulterior la 4-6 ore. Grimaldi recomanda 1-2 g K la 1 litru de fluid de rehidratare (1 g de potasiu are 13 mmol -> deci Grimaldi recomanda 13-26 mmol/l = mEq/l). In cazul solutiei de KCl utilizata in practica (solutie 7.46%), 10 ml de solutie KCl contin 10 mmol K (7.46 g K la 100 ml inseamna 0.746 g la 10 ml adica  $0.76 \times 13 = 10$  grame K).

*Biucarbonatul.* Singura indicatie a bicarbonatului este persistenta unui pH<7 si a unui nivel seric de bicarbonat < 10 dupa 1 ora de reanimare (Grimaldi). In protocolul ADA, se poate administra NaHCO<sub>3</sub> izotonice 50 mmol/ora la pH<7, monitorizand K. Bicarbonatul induce risc de hipokaliemie, dar si de hipoxie, acidoză paradoxala a sistemului nervos etc.

**Remisia** CAD este declarata cand glicemia este <200, bicarbonatul > 18 mEq/l si pH venos > 7.3 (remisia acidozei). In general insulina se administreaza i.v. si pana la disparitia cetozei, chiar daca aceasta nu este considerata criteriu de remisie a cetoacidozei. Remisia SHH este declarata odata cu disparitia obnubilarii (patient "mentally alert") si a hiperosmolaritatii (respectiv cand osmolaritatea scade sub 315 mOsm/kg).

**Complicatiile tratamentului** sunt hipoglicemia (datorata insulinei), hipokaliemia (datorata insulinei sau bicarbonatului), hiperglicemia (datorata intreruperii tratamentului), acidoză hipercloremică tranzitorie (fara GAP anionic, intrucat clorul din perfuzii inlocuieste ketoanionii), edemul cerebral. Edemul cerebral (EC) se caracterizeaza prin alterarea conșientei, céfalee, manifestari neurologice rapid instalate: convulsii, incontinenta, bradicardie (atat de rapizi incat edemul papilar poate sa nu fie observat). Mecanismul de aparitie ar putea fi osmotic, cauzat de scaderea prea rapida a osmolaritatii plasmei. Pentru a preveni EC se recomanda scaderea cu cel mult 3 mOsm/kg/ora a osmolalitatii efective, si utilizarea glucozei la glicemii de 250 (CAD) sau 250-300 (SHH) (glucoza este osmotic activa). Alte complicatii pot fi: hipoxemia, edemul pulmonar acut (favorizat de gradientul alveolo-capilar crescut) etc.

**Complicatiile** evolutive ale CAD si SHH sunt potential severe. CAD favorizeaza infectiile (urinare, respiratorii), favorizate de deshidratare. In acest sens, se evita montarea sondelor urinare cu exceptia comei sau necesitatii cuantificarii diurezei. O complicatie aparte a CAD este mucormicoza, infectie oportunistă a tesutului cerebral, manifestata initial prin sinusita acuta cu rinoree muco-sanguinolenta la pacienti imunodeprimati (dintre care 50-75% au imunitatea deprimata prin acidoză/cetoacidoză). Complicatiile hematologice rezulta din tulburările de coagulabilitate, in mod special in hiperosmolaritate care determina un profil asemanator coagularii disseminate intravasculare, putand conduce la complicatii trombo-embolice. Preventia consta in administrarea de heparine cu greutate moleculara mica. Complicatiile digestive pot fi:

gastrita hemoragica, pancreatita acuta (10-15% din cetoacidoze, frecvent asociata hipertrigliceridemiei). Pancreatita acuta poate fi greu diagnosticata in cetoacidoza, intrucat amilazele si lip azele pot creste si in absenta pancreatitei. Diagnosticul poate fi luat in considerare daca exista macar un criteriu: hiperamilazemie  $> 3 \times N$ , hiperlipazemie  $> 3 \times N$ , sau trigliceride  $> 1000 \text{ mg/dl}$ . Complicatiile *SHH* sunt cele datorate evolutiei naturale: colaps, insuficiente multiviscerale prin debit scazut, infectii (de decubit, infectii pulmonare asociate cu tulburarile de constienta), complicatii tromboembolice, frecvente, mai rar rabdomioliza. Complicatiile iatogene sunt colapsul (datorat unei insulinoterapii prea agresive, neasociata cu o corectie corespunzatoare a depletiei de Na, si cu efectul fiziologic al insulinei de introducere a glucozei in celule, si concomitent a deplasarii apei din sectorul extracelular in cel intracelular, scazand volemia eficace), edemul cerebral, infectiile, hipoglicemiile, hemoliza intravasculara (intotdeauna iatrogena, prin rehidratarea cu cantitati prea mari de solutie hipotona).

## ACIDOZA LACTICA

Acidoza lactică este cauza cea mai frecventă de acidoza metabolică. Ea apare în cele mai multe situații în condiții de hipoxie tisulară, prin hiperproductie de lăctat (acidoza anaerobică, tipul A) dar și în condiții care predispusă la deficit de utilizare (acidoza aerobică, tipul B). Tipul A cuprinde situațiile cu hipoxie: insuficiență cardiacă, respiratorie, renală, ischemia regională etc. În tipul B se incadrează și acidoza din diabet și alte boli (B1), acidoza asociată tratamentului cu biguanide sau inducă de alte substanțe (B2) sau cea datorată unor deficiențe enzimatiche (B3). Severitatea acidozei lactice nu se datorează lăcatului crescut (produs netoxic in sine) ci situației care a generat-o. În fapt lăcatul este un metabolit benefic, utilizat ca și combustibil în mușchi scheletici, miocard, rinichi și alte tesuturi. În efortul fizic sau anaerobioza lăcatul este utilizat pentru producerea de energie, și, mai mult, în recuperarea din ischemie sau hipoxie este utilizat preferențial față de glucoza (mecanisme adaptative). Reacția lăcat-piruvat este bidirectională, piruvatul putând fi generat din lăcat (și putând fi oxidat în ciclul Krebs, aerob) sau piruvatul putând fi convertit în lăcat (în anaerobioza), care poate fi utilizat periferic după retranșare în acid piruvic.

**Diagnosticul** acidozei lactice se evoca pornind de la semne clinice nespecifice – sugerând acidoză (coma, tahipolipnee/respirație Kussmaul, astenie musculară, dureri abdominale, hipotermie), și se realizează prin obiectivarea acidozei ( $\text{pH} < 7.35$ ) și a creșterii lăcatului arterial peste  $5 \text{ mmol/l}$ . În acidoza lactică se acumulează lăcat, și se modifică raportul fiziologic lăcat:piruvat (10:1) în sensul creșterii acestuia la 20-30:1. Odată stabilit diagnosticul, trebuie identificată cauza. Intrucât biguanidele au fost asociate acidozei lactice (istoric, prin constatarea mai multor cazuri de acidoza lactică sub fenformin, biguanida retrasa de pe piata, dar și clinic: prin posibilitatea apariției acidozei lactice datorată metforminului), s-au definit “acidoza lactică inducă de metformin” sau “acidoza lactică independentă de metformin”. Primul termen a fost deseori folosit impropriu, prin nedemonstrarea relației cauzale, și prin supraevaluarea implicării metforminului (acidoza lactică putând în fapt apărea la persoane tratate cu metformin, dar nu datorită metforminului). În orice caz, insuficiența renală și tratamentul cu metformin conferă risc crescut de acidoza lactică, potentat de eliminarea aproape exclusiv renală a metforminului. Astfel, metforminul impune precauții/contraindicări legate de insuficiența renală. De asemenea, situațiile asociate cu risc de hipoxie sau insuficiența renală contraindica sau impun precauții. Un consens european din 2000 precizează necesitatea supravegherii funcției renale, mai frecventă în cazul varșnicilor, precum și indicația de a săpa metforminul cu 48 ore înainte de intervenție chirurgicală sau injecție de produs de contrast iodat, urmand să fie reluat după 48 de ore, tinând cont de funcția renală.

**Prognostic și tratament.** Prognosticul sever (mortalitate ~50%) este legat de cauza precipitanta și de absența unui tratament specific. Acidoza lactică în cursul tratamentului cu metformin are un prognostic mai bun decât cea nelegată de metformin (Grimaldi). De altfel acumularea izolată de metformin nu a inducă niciodată acidoza lactică letală. Tratamentul acidozei urmează reguli generale, cu mențiunea că acest tip de acidoză nu raspunde la numeroase clase terapeutice: bicarbonat, vasodilatatoare, vasocronstrictoare, inotrope pozitive etc. În cazul în care există acumulare de metformin, aceasta beneficiază de hemodializă, care însă trebuie utilizată cu precauție, intrucât hiperlactatemia per sé nu reprezintă un pericol, ci un mecanism de adaptare. Concentrația de lăcat are semnificație prognostică.

## **HIPOGLICEMIILE**

**Definitie si diagnostic.** Hipoglicemie este definita de ADA ca o valoare a glicemiei < 70 mg/dl. Absenta consensului pentru definirea unei valori prag de la care se vorbeste de hipoglicemie (spre exemplu in ghiudul IDF 2005 nu se precizeaza valoarea prag pentru hipoglicemie) rezulta din diferitele praguri fiziologice: pragul de declansare a contrareglarii / aparitie a simptomelor autonome (65-70 mg/dl) si pragul de aparitie a simptomelor neuroglicopenice (50-55 mg/dl). Mai mult, aceste praguri se pot modifica in timp la aceeasi persoana: ele scad odata cu recurenta hipoglicemiei. Indiferent de criteriul considerat, triada Whipple (1938) ramane baza diagnosticului hipoglicemiei: 1. simptome de hipoglicemie; 2. o valoare scazuta a glicemiei plasmatic (neprecizata) si 3. disparitia simptomelor dupa administrarea de glucoza. Diagnosticul de hipoglicemie este insotit de precizarea gradului de severitate: usoare, moderate, severe (Veresiu). Hipoglicemiile usoare, cu simptome autonome, pot fi corectate de pacient. Cele moderate, cu manifestari autonome si neuroglicopenice, ce necesita de cele mai multe ori interventia externa si severe, cu pierderea cunostintei, convlusii si coma, care necesita administrare de glucagon sau glucoza intravenos. In conceptia larga (Grimaldi) hipoglicemii sunt moderate (nu necesita interventia unei persoane din exterior) sau severe (necresa interventia unei persoane din exterior). Si in aceasta conceptie, hipoglicemii severe pot fi “moderat-severe” (interventia externa este corectarea orala) sau “foarte severe” (interventia externa este administrarea de glucoza/glucagon).

**Fiziopatologie.** Hipoglicemia in diabet este doar iatrogena, si apare in special la pacientii insulinotrati. La persoanele fara diabet, hipoglicemie nu apare deoarece secretia de insulina scade odata cu scaderea glicemiei. La persoanele cu diabet sunt afectate si celelalte 2 linii de aparare contra glicemiei: glucagonul (care intervine initial) si catecolaminele (care intervin dupa glucagon). Secretia de glucagon scade cu timpul. Secretia de catecolamine este in DZ scazuta si intarziata (adică declansata de praguri mai mici de glicemie), alterari tipice in DZ tip 1 vechi. Defectul raspunsului catecolaminic este principalul mecanism al ‘sindromului de hipoglicemie nesenzizata’ (HN) (eng. hypoglycemia unawareness syndrome). Factorii de risc pentru HN sunt: durata lunga a DZ, valoarea scazuta a HbA1c, episoade recurente de hipoglicemie, neuropatia autonoma. Evitarea hipoglicemiei cateva saptamani conduce la ameliorarea perceptiei hipoglicemiei.

**Tablou clinic.** Simptomele hipoglicemiei pot fi vegetative (de alarmă: transpiratii, tremor, palpitatii, greata), neuroglicopenice (ameteli, confuzie, tulb. comportamentale, de vorbire, cefalee, convlusii, coma) sau alte simptome: foame, tulburari de vedere, frisoane. Coma hipoglicemica apare in general la glicemie < 20 mg/dl, si se caracterizeaza prin: instalare rapida, precedata se simptome autonome/neuroglicopenice, cu tegumente umede si hipertensiune (invers fata de CAD), tahicardie, convlusii: coma agitata (invers decat CAD = coma linistita, profunda).

**Tratamentul** in hipoglicemiile fara pierderea cunostintei consta in glucoza (15-20 grame) sau orice glucide care contin glucoza (tinand cont ca adaugarea proteinelor nu are niciun efect de preventie a hipoglicemiei, iar adaugarea lipidelor poate intarzia si prelungi raspunsul) Glicemia se verifica dupa 10 minute, si, daca se constata in continuare hipoglicemie, se repeta administrarea de glucoza. Odata glicemia normalizata, se recomanda o gustare/masa pentru a preveni recurenta. Hipoglicemiile severe (ce necesita asistenta, adica hipoglicemiile cu confuzie sau pierderea cunostintei) se trateaza cu glucagon, de catre orice persoana din anturaj (ADA). Glucagonul se administreaza in doza de 0.5-1 mg, sc sau im (0.5 mg la copii sub 25 kg sau sub 6-8 ani, in rest 1 mg). Daca starea de constienta nu reappeare dupa 10 minute, se indica glucoza i.v. Intrucat glucagonul actioneaza prin glicogenoliza, el nu este eficient in situatiile in care depozitele de glicogen sunt epuizate: post, hipoglicemia cauzata de consumul de alcool, anorexie, emaciere. De asemenea, glucagonul nu este indicat in hipoglicemia indusa de sulfonilureice, intrucat el stimuleaza productia endogena de insulina. Efectele secundare ale glucagonului sunt greata, varstaturile si cefaleea.

**Situatii particulare.** Hipoglicemia indusa de *sulfonilureice* poate fi severa si prelungita, in special la varsnitci, in insuficienta renala, hepatica, malnutritie, alcoolism. In acest caz tratamentul cuprinde perfuzii de glucoza 10-20%. Aceste hipoglicemii nu se trateaza cu glucagon. Hipoglicemiile aparute sub monoterapie cu *metformin* impun cautarea altor cauze. Hipoglicemiile la pacientii care au in schema de tratament *acarboza* nu se corecteaza cu zahar, ci cu glucoza. Hipoglicemiile in tratamentul cu *meglitinide* sunt mai rare decat in tratamentul cu sulfonilureice. *Tiazolidindionele*, *inhibitorii de DPP-4* si *agonistii de GLP-1*, ca si metforminul, nu dau hipoglicemii prin mecanismul lor de actiune, dar in asociere cu insulinosecretagogue riscul de hipoglicemie este crescut.

## **RETINOPATIA DIABETICA**

Retinopatia diabetica (RD) este o complicatie microvasculara specifica a diabetului, afectand ochiul alaturi de alte afectiuni nespecifice diabetului, dar care au o frecventa mai mare sau o aparitie mai precoce la persoanele cu diabet: glaucom, cataracta. RD este asimptomatica in stadiile precoce, insa in stadiile avansate devine simptomatica: scaderea acuitatii vizuale pana orbire. RD poate aparea impreuna sau fara edem macular diabetic (DME, diabetic macular edema; EM=edem macular), considerat la randul sau o complicatie microvasculara a diabetului, si, in acelasi timp o manifestare clinica a RD (el putand aparea asociat oricarui stadiu al RD). EM nu este inclus in clasificarile RD.

**Epidemiologie.** RD este cauza principala a cecitatii la categoria de varsta 20-74 ani, ea explica 12% din cazurile noi de cecitate anual. La pacientii cu diabet, prevalenta RD este proportionala cu durata DZ (studiu WESDR -Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy- gaseste o prevalenta de 25% la 5 ani crescand proportional pana la 80% la 15 ani in DZ 1).

**Fiziopatologie.** RD este caracterizata progresiv prin: cresterea permeabilitatii vasculare (RD neproliferativa usoara), obiectia de capilare (RD neproliferativa moderata si severa), si neovascularizatie (RD proliferativa). RD proliferativa se poate complica cu hemoragie in vitros si dezlipire de retina. In oricare din stadii poate aparea EM, caracterizat prin ingrosarea retinei datorata surgerilor vasculare. La fiziopatologia RD contribuie: hiperglicemia, hiperlipidemia, hipertensiunea. Modificarile ce rezulta sunt: modificarile structurale ale celulelor endoteliale, pierderea pericitelor -celule conjunctive ce sustin capilarele (modificarile precoce in RD), alterarea barierii hemato-retiniene, cu acumulare de lichid extracelular (modificarile precoce in EM), ingrosarea membranei bazale, leucostaza, contribuind la ocluzia capilara (modificarile din stadiile mai avansate). Ocupia capilara determina ischemia, care stimuleaza neovascularizatia caracteristica RD proliferativa (prin intermediul factorilor de crestere precum VEGF=vascular endothelial growth factor). Vasele neoformate sunt fragile, putand determina hemoragii in vitros, si sunt insotite de modificarile fibroase care pot tractiona retina pana la producerea de dezlipire de retina. Modificarile vizibile la examinari sunt microanevrisme (apar singure in RD usoara, sau insotite de alte manifestari in celelalte stadii), dilatarile venoase (venous beading – trad. “perle”), hemoragii retiniene, edem retinian, exsudate dure; neovascularizatie, hemoragie vitreeana sau preretiniana. Aceste modificarile sunt incluse in clasificarea clasificarii internationale a RD si definesc diferitele stadii ale RD. Edemul macular se caracterizeaza prin ingrosare retiniana si exsudate dure, care in functie de localizare determina severitatea acestuia (severitatea crescand odata cu apropierea acestor modificarilor de centrul maculei). Mecanismele prin care hiperglicemia este implicata in aparitia retinopatiei, dar si a celorlalte complicatiile microvasculare (nefropatie, neuropatie) sunt comune, si implica: hiperactivarea calii poliol (cu cresterea activitatii aldozo-reductazei, si acumularea de sorbitol concomitant cu scaderea continutului de mioinozitol), acumularea produsilor de glicare avansati (AGE, proveniti din compusii Amadori rezultati din interactiunea non-enzimatica dintre glucide si proteine), hiperactivarea proteinkinazei C (PKC, prin activarea indusa de DAG, diacilglicerol, produs excesiv in diabet prin hidrolizarea produsilor fosfatidil-; dar si prin stres oxidativ), stresul oxidativ si producerea de radicali liberi (ROS, reactive oxygen species) care influenteaza toate celelalte mecanisme. RD apare in general inaintea ND.

**Diagnostic.** Diagnosticul de RD si EM se stabileste pe baza fotografiei retininene cu dilatare (standard de aur), a oftalmoscopiei directe (utilizata in special pentru screening) sau a angiografiei cu fluoresceina (utilizata in special in stadiile avansate si pentru stabilirea tratamentului). Fiecare dintre aceste metode are avantaje si dezavantaje: fotografia retiniana este scumpa, poate detecta modificari amenintatoare asupra vederii mai bine decat oftalmoscopia si EM mai putin bine decat oftalmoscopia (aceste doua metode fiind privite astfel ca 2 metode complementare), fotografia retiniana poate fi analizata prin telemedicina; angiografia este invaziva, scumpa, si este superioara fotografiei doar in detectarea EM (utilizarea fiind restransa la determinarea tehnicii de fotocoagulare avuta in vedere pentru tratamentul EM). Diagnosticul presupune identificarea si localizarea modificarilor patologice de la nivelul retinei:

- microanevrisme* = apar prin cresterea permeabilitatii peretelui arteriolar sau capilar, determinand exinderea sub forma de "sac"; vizibile sub forma de puncte rosii
- hemoragii punctiforme sau petesiale* = semnifica prezenta sangelui la nivelul retinei; distinctia de microanevrisme este bazata pe marime (hemoragiile fiind mai mari) si este de multe ori subiectiva.

Celelalte modificari apar in general la ani de zile fata de primele.

-*exudatele dure* (engl. hard exudates) = apar prin scurgerea lipidelor sau proteinelor; apar ca arii alb-galbui cu margini bine determine (ascutite), deseori stralucitoare

-*exudatele moi* (engl cotton-wool spots) = apar prin ischemie focala care determina microinfarcte ale fibrelor nervoase; apar ca pete albe "pufoase" (contur sters)

-*edemul macular* = rezulta din scurgeri vasculare: edemul focal din microanevrisme, edemul difuz din microanevrisme, capilare si arteriole, prin distrugerea barierei hematoretininenene. El se vizualizeaza sub forma unei ingrosari a retinei, exsudate dure dispuse sub forma de inele. Ingrosarea retinei nu poate fi constatata la oftalmoscopia directa, (ar putea fi evaluata prin fotografii cu rezolutie mare, sau prin alte metode), dar ar putea fi sugerata de disparitia reflexului macular, constatarea unei spatieri intramaculare sau prezenta exudatelor dure, in context de scadere a acuitatii vizuale.

-*edemul macular clinic semnificativ* se defineste (conform ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) prin oricare din urmatoarele criterii: Ingrosare retiniana cu o suprafata cel putin cat macula, ajungand la mai putin de 1 diametru de centrul maculei; ingrosare retiniana sau exudate dure cu ingrosare retiniana la mai putin de 500 µm de centrul maculei.

-*neovasele*: sunt vase subtiri observate de obicei la grana sa intre retina vascularizata/nevascularizata, cel mai frecvent de-a lungul arcadelor vasculare si a capului nervului optic (papila).

Edemul macular este considerata prezent daca exista ingrosare retiniana sau exudate tari la polul posterior, si absent daca nu exista acestea (S.Iancu). Criteriul de diagnostic este: ingrosare retiniana la distanta de mai putin de 2 diametre de papila fata de centrul maculei. Edemul macular clinic semnificativ (EMCS) este definit mai sus. Stadializarea EM este prezentata in tabelul 1.

**Tabel 1. Stadializarea edemului macular**

Nivel de severitate	Semne la oftalmoscopia directa (pol posterior)
EM usor	Ingrosare sau exudate tari departe de macula
EM moderat	-// - in apropierea maculei dar nu afecteaza centrul
EM sever	-// - care cuprind centrul maculei

**Clasificarea** internationala a retinopatiei diabetice cuprinde 5 nivele de severitate, corespunzand la modificari constatate la oftalmoscopia directa (tabel 1):

**Tabel 1. Clasificarea retinopatiei diabetice**

Nivel	DIAGNOSTIC	MODIFICARI LA OFTALMOSCOPIA DIRECTA
1	Fara RD aparenta	Fara anomalii
2	RD neproliferativa usoara	Microanevrisme fara alte modificari
3	RD neproliferativa moderata	Microanevrisme si alte modificari, dar care nu corespund la RDN severa
4	RD neproliferativa severa	Fara semne de RD proliferativa, dar cel putin un criteriu din urmatoarele: a) mai mult de 20 hemoragii intraretiniene in fiecare din cele 4 cadrane b) "beading" (perlaj) venos in cel putin 2 cadrane c) anomalii importante ale microvascularizatiei in cel putin 1 cadran
5	RD proliferativa	Cel putin 1 semn din urmatoarele: a) neovascularizatie b) hemoragie preretiniana sau in vitros

Edemul macular: mai sus

**Evolutie naturala.** Retinopatia este o boala cu progresie neliniara (se pot constata chiar regresii ale unor semne). In fiziopatologie sunt implicate hiperglicemia, hiperlipidemia si hipertensiunea, iar prezenta/evolutia sunt corelate cu durata diabetului. Anumite conditii pot accelera evolutia de la un stadiu la altul: pubertatea, sarcina, hiperglicemia, hipertensiunea si chirurgia cataractei.

**Screening.** Screeningul retinopatiei este justificat de caracterul asimptomatic al bolii inainte de stadiile avansate. Se recomanda in DZ tip 1 in primii 5 ani de la diagnostic, in DZ tip 2 la diagnostic, iar in cazul programarii sarcinii: preconceptional si in trimestrul I. In DZ gestational nu se recomanda screening. Nu se recomanda screening sub 10 ani, (ci la pubertate). Odata demarat, screeningul trebuie efectuat cel putin o data pe an, mai frecvent daca se constata progresia RD, sau mai rar (la 2-3 ani) dupa unul sau mai multe examene normale.

**Tratament.** Preventia progresiei se poate realiza prin control metabolic, lipidic, tensional. Tratamentul efectiv se adreseaza fazelor avansate/severe ale bolii, respectiv: RD neproliferativa severa, RD proliferativa, edem macular. In aceste etape, tratamentul se realizeaza cu scopul reducerii riscului de pierdere a vederii. Modalitatile de tratament sunt: fotocoagularea laser (FCL) si vitrectomia. FCL se adreseaza atat RD cat si EM. In RD, FCL panretiniana realizeaza ablatia zonelor ischemice, astfel se reduce inductia formarii de neovase. In EM, FCL limiteaza surgerile (leakage). FCL efectuata corespunde tipului de EM: FCL focala (tindind microanevrisme, respectiv EM focala) sau sistematizata ("grid", tindind zone de afectare difusa – EM difuz). Vitrectomia la nivelul pars plana se indica in hemoragia vitreeana nerezolutiva sau in tractionarea retinei. Aceste tratamente trebuie repeatate in timp.

**Terapii potentiale.** Se adreseaza cailor patogenetice. Inhibitorii de aldozo-reductaza (sorbinil, tolrestat), inhibitorii formarii de produsi avansati de glicozilare (aminoguanidina), inhibitorii proteinkinazei C si ai VEGF (ruboxistaurin) si antioxidantii (tocoferol), analogii de somatostatina (ocretotid), anticorpii anti VEGF (bevacizumab, ranibuzumab), corticoizii impantabili (dexametazona, flucinolon, triamcinolon) sunt astfel de terapii. Anumite antihipertensive (lisinopril, candesartan) au dovedit anumite beneficii in tratamentul RD. Aspirina in doze mari nu a incetinit progresia RD, insa a redus progresia aparitiei microanevrismelor, in stadii precoce. Din studierea legaturii dintre aspirina si RD s-a desprins totusi concluzia ca aspirina nu este contraindicata in RD.

### **Alte notiuni de oftalmologie.**

**Acuitatea vizuala** (AV) masoara vederea centrala si se determina cu ajutorul optotipului. Ea se determina ca raport intre distanta de la care persoana examinata vede bine fata de distanta de la care ar trebui sa vada. Daca se citeste optotipul de la 5 metri, si se vede primul rand (care normal se vede de la 5 metri) atunci acuitatea este 5/5 deci normala; daca citeste de al 5 metri un rand care ar trebui vazut de la 25 metri, atunci acuitatea este 5/25, sau transformat 2/10. Pe optotip poate fi marcat in dreptul randului o fractie “1/10”, 4/10 etc semnificand AV. Folosind alte scale, AV normala semnifica “acelasi unghi vizual”, adica 10/10, 40/40 etc. In functie de randul vazut clar, acuitatea poate fi : 4/10, 15/50 etc. Transformand in sistem de la 1 la 10, se declara cecitate daca acuitatea este < 1/10 (sau la americani <20/200 la ochiul cel mai bun este “legal blindness”). “Dublarea unghiului vizual” este o masura a scaderii acuitatii vizuale.

**Glucomul.** Este o afectiune cauzata de cresterea presiunii intraoculare, cu afectarea nervului optic. Presiunea intraoculara normala este 10-21 mmHg (media: 16 mmHg) si poate fi masurata prin tonometrie. Masurarea in mai multe ocazii a unei presiuni intraoculare peste 21 mmHg, concordanta cu alte 2 examinari (camp vizual si vizualizarea oftalmoscopica a nervului optic) este un element de diagnostic pentru glaucom (sunt necesare mai multe masuratori, intrucat exista variatii ale presiunii intraoculare inclusiv cu postura sau pe parcursul zilei). Hipertensiunea intraoculara nu este sinonima cu glaucomul (poate exista in absenta afectarii nervului optic sau campului vizual), dar este un factor de risc pentru acesta. Invers, exista glaucom cu presiune intraoculara normala (dar exista afectarea nervului optic si a campului vizual specifice glaucomului). Manifestarile clinice ale glaucomului acut (cu unghi inchis) sunt: durere oculara, vedere neclara (cu halouri in jurul lumini), greata, si chiar durere abdominala; clinic se constata ochi rosu, pupila dilatata areactiva. Situatiiile in care pupila se dilata reprezinta factori de risc pentru glaucom acut (inclusiv vizionarea filmelor la cinema sau dilatarea pentru examen de fund de ochi). Glaucomul cu unghi deschis are debut insidios, se manifesta prin pierderea progresiva a vederii periferice (vedere ‘in tunel’), cu presiune intraoculara crescuta, si fara halouri in jurul luminilor, daca presiunea nu este mult crescuta.

## **NEFROPATIA DIABETICA**

Nefropatia diabetica este o complicatie microvasculara a diabetului, care apare dupa retinopatia diabetica, in general la >10 ani de evolutie a diabetului. Ea se caracterizeaza prin proteinurie si/sau scaderea ratei de filtrare glomerulara (RFG). Diagnosticul de nefropatie diabetica presupune actualmente diagnosticarea bolii cronice de rinichi (termen actual pentru IRC), confrom KDOQI (tabel 1), si atribuirea acesteia diabetului zaharat. In conceptia veche (Mogensen), IRC reprezenta doar ultimul stadiu (al 5-lea) al nefropatiei diabetice (tabel 2).

**Tabel 1. Stadiile bolii cronice de rinichi (KDOQI)**

Stadiu	Descriere	RFG (ml/min/1.73)
1	Afectare renala* cu RFG normala sau crescuta	≥ 90
2	Afectare renala* cu scadere usoara a RFG	60-89
3	Scadere moderata a RFG	30-59
4	Scadere severa a RFG	15-29
5	Insuficienta renala terminala ('failure')	<15 sau dializa

\*afectare renala: orice anomalie sau marker al anomalilor renale, inclusiv anomalii ale unor teste sanguine sau urinare, sau imagistice

**Tabel 2. Clasificarea Mogensen a nefropatiei diabetice (1983)**

Std.	Descriere	Denumire Alternativa	Manifestari clinice
1	Hipertrofie si hiperfunctie renala, datorate cresterii presiunii intraglomerulare		-
2	Ingrosarea membranei bazale (vizibila prin punctie)		-
3	Albuminurie crescuta pagologic, de obicei cu RFG crescut; ingrosare a membranei bazale si expansiune mezangiala; scleroza glomerulara	ND incipienta	Microalbuminurie
4	Macroalbuminurie, cu RFG crescut (precoce), normal sau scazut sub 100 (intermediar) sau sub 70 (avansat); TA crescuta; retentie azotata (IRC) din stadiile intermediar si avansat	ND clinic manifesta	Macroalbuminurie
5	Obstructie glomerulara aproape totala; eliminarea de albumina poate scadea	ND cu IRC	Deteriorare progresiva

**Fiziopatologie.** ND este o boala glomerulara, caracterizata succesiv prin: expansiune mezangiala (indusa de hiperglicemie), urmata de ingrosarea membranei bazale si in final de scleroza glomerulara (datorata hipertensiunii intraglomerulare). Scleroza poate fi nodulara (noduli Kimmelstien-Wilson, patognomonici pentru ND, constituiti din depuneri glicoproteice, PAS pozitive) sau, mai frecvent, difusa (cu obstructie de capilar si fibroza). Cauza acestor modificari este insuficient cunosuta, insa pare a implica mecanisme metabolice: AGE (cu depuneri conducand la cresterea matricii extracelulare), activarea proteinkinazei C si consecutiv a citokinelor (TGF-beta, VEGF), si hemodinamice: cresterea permeabilitatii vasculare.

**Diagnostic.** Doua elemente sunt folosite pentru diagnosticarea ND: excretia de albumina si rata filtrarii glomerulare (mai jos). Pentru diagnosticul ND, constatarea unei excretii crescute a albuminei este necesara pentru diagnostic, nu insa si scaderea RFG. Diagnosticul parurge mai multi pasi (ghidul KDOQI):

*Pas 1.* Screening-ul: la 5 ani de la diagnosticul DZ 1 sau la diagnosticul DZ 2. Acesta cuprinde masurarea raportului albumina/creatinina ACR, masurarea creatininei si estimarea RFG. Screeningul se efectueaza annual daca este negativ. Daca este pozitiv, se trece la pasul 2.

*Pas 2.* Stabilirea nivelului albuminuriei. In absenta infectiei urinare, dozarea raportului albumina/creatinina trebuie repetata de 2 ori, in urmatoarele 3-6 luni. Pentru a stabili diagnosticul, este necesar ca 2 din cele 3 determinari sa corespunda nivelului de microalbuminurie ( $30-300 \text{ mg albumina / g creatinina urinara}$ ) sau macroalbuminurie ( $>300 \text{ mg/g}$ )

*Pas 3.* Atribuirea micro/macroalbuminuriei diabetului. La majoritatea pacientilor, se stabileste diagnosticul de nefropatie diabetica in oricare din urmatoarele 3 situatii:

- a) macroalbuminurie
- b) microalbuminurie + retinopatie diabetica
- c) microalbuminurie + DZ tip 1 mai vechi de 10 ani

Urmatoarele situatii impun cautarea altor cauze decat nefropatia diabetica:

- a) absenta retinopatiei diabetice
- b) RFG scazuta sau in scadere rapida
- c) proteinurie in crestere rapida sau sindrom nefrotic
- d) hipertensiune refractara
- e) prezenta sedimentului urinar activ (rezenta de hematii, leucocite, resturi celulare etc.)
- f) semne sau simptome ale unei alte boli sistemice
- g) scadere cu  $>30\%$  a RFG dupa initierea unui IEC sau BRA (blocant de receptor de angiotensina)

*Microalbuminuria* (tabel 3) se defineste in ghid prin raport albumina/creatinina ( $30-300 \text{ mg/g}$ ), metoda de referinta datorata evitarii variatiilor de concentrare a urinii. Alte metode sunt: determinarea microalbuminuriei prin test calitativ (dipstick de albumina, sau dipstick albumina/creatinina aplicate de preferinta pe mostre de urina de dimineata, sau, ca alternativa acceptabila, pe mostre de urina la ore intamplatoare) urmata obligatoriu de cel putin o masuratoare cantitativa (si apoi de diagnosticarea proteinuriei/albuminuriei persistente, daca sunt pozitive cel putin 2 masuratori cantitative la interval mai mare de 1-2 saptamani). Intr-o alta conceputie (Guja), microalbuminuria poate fi diagnosticata pe cel putin 2 valori pozitive in interval de 6 saptamani.

**Tabel 3. Definitii ale anomalilor excretiei albuminei**

Categorie	Esantion (mg/g creatinina)	Colectie pe 24 ore	Colectie minutata ( $\mu\text{g/minut}$ )
Normoalbuminurie	$<30$	$<30$	$<20$
Microalbuminurie	$30-300$	$30-300$	$20-200$
Macroalbuminurie	$>300$	$>300$	$>200$

Confirmarea microalbuminuriei este necesara deoarece există situații care dă rezultat fals-pozitiv pentru microalbuminurie: infectiile urinare, secretia vaginala abundentă, hiperglicemia importantă, efortul fizic, febra, ortostatismul prelungit, insuficiența cardiaca, hipertensiunea importantă. Microalbuminuria nu este un marker specific diabetului, ea aparând în diabet zaharat, hipertensiune, și alte boli glomerulare.

RFG se estimatează fiabil prin ecuațiile Cockcroft-Gault sau MDRD. Ecuația Cockcroft-Gault este: RFG (ml/min) =  $(140 - \text{varsta}) * \text{Greutatea (kg)} / 72 * \text{creatinina (mg/dl)}$ . La femei valoarea obținută se înmulțește cu 0.85. KDOQI nu recomandă măsurarea clearance-ului pe 24 de ore decât în situații speciale: vegetarieni, suplimente de creatină, amputații, malnutriție, amiotrofie; în evaluarea stării de nutriție sau nevoii de dializă.

#### *Proteinuria – mai jos (anexă)*

**Screening.** Se recomandă evaluarea anuală a excretiei de albumina începând cu diagnosticul DZ 2 sau la 5 ani de la diagnosticul DZ 1. Indiferent de nivelul albuminei, trebuie măsurată anual creatinina și estimată RFG.

**Epidemiologie și istorie naturală.** ND afectează 20-40% din pacienții cu diabet. Stadiul de microalbuminurie poate fi reversibil, însă progresia de la microalbuminurie la macroalbuminurie indică o mare probabilitate de evoluție spre boala terminală (ESRD, end-stage renal disease) – respectiv în 4-10 ani. Din pacienții cu ESRD, 30-40% sunt diabetici (SUA).

**Tratament.** Intervențiile terapeutice din ND au ca scop asigurarea unei protecții maxime a rinichiului, și incetinirea/oprirea evoluției bolii. Obiectivele tratamentului sunt astfel: controlul glicemiei, TA, proteinuriei, lipidelor, anemiei, dezechilibrului hidro-electrolitic. Conform KDOQI, intervențiile care s-au dovedit eficiente în incetinirea progresiei sunt: controlul glicemic, controlul tensional, și utilizarea IEC sau BRA. Alte intervenții nu s-au asociat concludent cu reducerea progresiei: restricția proteinelor din dieta, terapia hipolipemiantă și corectia anemiei. Recomandările ADA în tratamentul ND sunt (împreună cu nivelul de evidență):

-Utilizarea IEC și BRA la pacienti cu microalbuminurie (și macro) (A): IEC în DZ tip 1 cu orice grad de albuminurie (A), IEC și BRA în DZ tip 2 cu microalbuminurie(A), BRA în DZ tip 2, HTA, macroalbuminurie și insuficiența renala (definită prin creatinina > 1.5 mg/dl); înlocuirea unei clase cu cealaltă în caz de intoleranță (E);

-reducerea aportului proteic la 0.8 – 1.0 g/kgc în stadiile timpurii ale IRC, și la 0.8 g/kgc (B);

-monitorizarea creatininei și potasiului atunci când sunt folosite IEC, BRA sau diuretice (E), datorită riscului de IRA sau hiperkaliemie; -monitorizarea albuminuriei pentru evaluarea progresiei bolii și răspunsului la tratament (E)

-trimiterea la un nefrolog experimentat în situațiile următoare: diagnostic incert, sediment urinar activ, absență retinopatiei, declin rapid al RFG, dificultăți de tratament sau boala avansată (B) (KDOQI recomandă trimiterea la nefrolog la RFG < 30 ml/min)

Atunci când RFG este <60 ml/min se recomandă screeningul complicatiilor IRC: anemie, malnutriție, boala osoasă; de asemenea, se recomandă vaccinarea pt hepatita B atunci când există probabilitatea progresiei către ESRD. În cadrul educatiei trebuie menționată posibilitatea dializei.

*Controlul TA.* HTA poate fi o complicatie a ND, in special in DZ tip 1. Obiectiv: TA<130/80 mmHg sau 125/75 mmHg daca exista proteinurie > 1 g/24 ore sau creatinina peste valoarea normala (?). IEC si BRA [...]. Diureticele de prima intentie sunt tiazidele. Anticalcicele se prescriu impreuna cu IEC sau BRA, sau in locul lor daca nu sunt tolerate. Beta-blocantele [...].

*Controlul glicemiei.* Obiectiv: A1c<7%. Metforminul este contraindicat la creatinina>1.5 la barbati/1.4 la femei. Sulfonilureicele trebuie evitate la creatinina > 2mg/dl. Meglitinidele pot fi utilizate in IR. TZD pot fi indicate, reduc albuminuria, inflamatia, si matricea mezangiala, dar trebuie precautie datorita riscului de edeme si insuficienta cardiaca. Insulinoterapia este tratamentul de electie.

*Controlul lipidic.* Obiectiv: LDL<100 mg/dl, <70 (optional). Se indica statine, dar nu in absenta unei indicatii cardiovasculare (respectiv nu pentru insuficienta renala in sine).

*Tratamentul anemiei.* Anemia se defineste prin Hb<12 la barbati si femei postmenopauza respectiv Hb<11g.dl conform criteriilor KDOQI2000/EBPG2004 (European Best Practice Guidelines), valorile KDOQI 2006 fiind mai mari: (13.5 si 12). Anemia datorata distrugerii eritrocitelor este hiperproliferativa, in timp ce anemiile datorate alterarii eritropoiezii sunt hipoproliferative. Acestea se pot datora disfunctiilor ce afecteaza diferite nivele ale eritropoiezii: eritropoietina, vitamina B12 si acidul folic, fierul, inflamtagia. In IRC, productia de eritropoietina (EPO) (avand sediul in cortexul renal) este alterata. Mai mult, in IRC exista inflamtagie, care afecteaza atat eritropoieza precoce (EPO dependenta) cat si cea tarzie (dependenta de fier), prin citokine inflamatoare care induc inclusiv productia hepatica de hepcidina, o substanta care inhiba absorbtia intestinala a fierului si eliberarea fierului din macrofage. Prin aceste mecanisme, anemia inflamatorie este hipoproliferativa, si asemanatoare deseori anemiei feriprive. Tratamentul anemiei din IRC se face cu ESA (stimulatori ai eritropoiezii), care sunt agonisti ai receptorilor pentru eritropoietina. Exista 3 ESA: epoetin alfa (Eprex), epoetin beta (Neorecormon) si darbepoetin alfa (Aranesp). Simultan cu eritropoietina trebuie prescris tratament cu fier. Prospectul Eprex precizeaza ca tratamentul se prescrie la Hb<11, RFG sub 30, daca s-au exclus alte cauze ale anemiei si exista un echilibru optim al fierului pentru eritropoieza (feritina >200, Sat Tf peste 20%), avand ca tina o Hb de 11-12 g/dl.

*Controlul dezechilibrelor electrolitice.* Hipernatremia: diuretice de ansa. HiperK: chelatori. HiperP: carbonat de calciu sau chelator ne-calcic: sevelamer (Renagel). Renagel se administreaza de obicei impreuna cu Ca si 1-25-OH-vitamina D3 (pentru preventia evolutiei osteoporozei renale).

*Anexa.* Proteinuria nu este sinonima cu albuminuria. Ea poate cuprinde pierdere de albumine (DZ, HTA, boli glomerulare) sau globuline cu greutate moleculara mica (boli tubulo-interstitiale). Afectarea tubulara presupune, spre deosebire de cea glomerulara, cresterea beta-2-microglobulinei. Daca excretia de albumina este mare (>500-1000 mg/g creatinina) atunci monitorizarea progresiei ND se poate face prin monitorizarea proteinuriei. Pentru screening, oricare metoda calitativa – dipstick (proteinurie sau albuminurie) este acceptabila, dar trebuie urmata de o dozare cantitativa. Determinarile seriate confirmă caracterul persistent al albuminuriei, care, in fazele initiale, este intermitenta.

## **NEUROPATHIA DIABETICA**

Neuropatia diabetica (ND) este o complicatie microvasculara a diabetului. Termenul de ‘neuropatie diabetica’ reuneste numeroase disfunctii ale sistemului nervos periferic somatic sau vegetativ, atribuite diabetului. Detectarea si tratamentul neuropatiei se justifica prin prezenta simptomelor (ce pot afecta calitatea vietii, de exemplu durere, disfunctie erectila, gastropareza), si a riscurilor pe care le presupune prezenta neuropatiilor (ulceratii-amputatii, mortalitate crescuta in neuropatia autonoma cardiaca etc). Cele mai frecvente forme de neuropatie diabetica sunt: polineuropatia periferica senzitivo-motorie cronica simetrica, engl. DPN (distal polyneuropathy) si neuropatiile autonome.

**Definitii/clasificari.** Exista numeroase clasificari ale neuropatiilor diabetice. Dintre acestea, se pot folosi: clasificarea Thomas (farmacoterapia DZ), (tabel 1), ADA (adaptata dupa Thomas) (tabel 2), Neurodiab/EASD (tabel 3).

**Tabel 1. Clasificarea Thomas a neuropatiei diabetice (1997) (4 tipuri)**

TIPURI	SUBTIPURI	CARACTERISTICI
ND rapid reversibila	-	N. hiperglicemica
ND generalizate simterice	Cronica periferica senzitivo-motorie	
	Acuta senzitiva	
	Vegetativa	Anomalii pupilare, n. cardiaca, vasomotorie (hipoTA ortostatica), digestiva (gastropareza, diaree/constipatie etc.), uro-genitala (disfunctii vezicale, sexuale), hipoglicemiile neanuntate, disfunctii sudorale
ND focale si multifocale	N. craniene	
	N. toraco-lombare	Radiculopatii
	N. focale ale mb,	n. median, cubital, femuro-cutanat
	N. proximale motorii	Amiotrofia
N. frecvent asociate ND	Polineuropatia cronica inflamatorie demielinizanta (CIDP)	Deficit simetric sau asimetric, progresiv; aspect electrofiziologic tipic; proteine↑ in LCR
	N. de compresiune	Compr. la nivelul canalului carpien sau tarsian

**Tabel 2. Clasificarea ADA (adaptata dupa Thomas ) 2 tipuri**

TIPURI	SUBTIPURI/CARACTERISTICI
PNP simetrice generalizate	Senzitiva acuta, cronica senzitivo-motorie, autonoma
ND focale si multifocale	Craniale, truncale, de membru, proximale (amiotrofia), CIDP coexistente

**Tabel 3. Clasificarea si stadializarea ND periferice (PNP) (Neurodiab/EASD)**

STADIU		CRITERII DE DIAGNOSTIC
Fara PNP clinica	<b>Stadiul 0</b>	Nicio anomalie
	<b>Stadiul 1</b>	Fara semne si simptome, dar anomalii la teste electrofiziologice
PNP clinica	<b>Stadiul 2:</b>	Semne si/sau simptome
	-dureroasa cronica	-dureri, -reducerea/absenta sensibilitatii, reducerea/absenta ROT
	-dureroasa acuta	-durere difusa (inclusiv truncale), hiperestezie, in special in contex de initiere de tratament -semne minore sau absente
	-nedureroasa cu reducerea/absenta sensibilitatii	-fie lipsa simptomelor, fie simptome de “deget mort”, amorteli -reducerea/absenta sensibilitatii, reducerea/absenta ROT
Complicatii tardive ale PNP	<b>Stadiul 3</b>	-Ulceratii -Deformari neuropate (Charcot) -Amputatii netraumatice

**Definitie.** Definitia San Antonio a ND: “afectiune neurologica, clinica sau subclinica, afectand SN somatic sau vegetativ, care se manifesta la pacientii cu diabet, in absenta altor cauze”. Intrucat ND este reprezentata in 90% de PNP (mai exact DPN =polineuropatia periferica cronica simetrica senzitivo-motorie), ADA prezinta definitia PNP diabetice: “simptome si/sau semne de disfunctie a nervilor periferici la persoanele cu diabet, dupa excluderea altor cauze”. Tot ADA (ghiduri ADA 2008) precizeaza ca desi este un diagnostic de excludere, rareori sunt necesare investigatii complexe in acest scop. Dupa Veresiu, DZ poate afecta si SN central (???, fara referinta, Farmacoterapia). [Observatie AC: SNC=creier, maduva spinarii. Sistemul nervos periferic cuprinde toate celelalte structuri, inclusiv nervi cranieni, radacinile nervilor din canalul medular]. Termenul de PNP nu este sinonim cu neuropatia diabetica, intrucat nu cuprinde neuropatia vegetativa, mononeuropatiile etc. (AC)

**Diagnostic.** Diagnosticul PNP este un diagnostic clinic, (bazat pe simptome si semne) si presupune excluderea altor cauze (deficit de B12, hipotiroïdism, insuficienta renala, paraproteinemie, toxic/iatrogen, HIV, boala vasculara, scadere ponderala/cancer, sifilis etc.). Simptomele pot fi: durere (de obicei distala, exacerbata noaptea), arsuri, intepaturi, senzatie de curent electric, durere profunda, parestezii, allodinie = durere la stimul nedurerosi). Semnele presupun examinarea cu: ac, dispozitiv pentru sensibilitate termica, diapazon, monofilament, si testarea reflexului ahilian. Prezenta a cel putin 2 teste pozitive detecteaza PNP cu o sensibilitate de 87%. In plus, testul cu monofilament (lipsa perceptiei) si cel cu diapazon (scaderea perceptiei vibratiilor) prezic ulcerele. Dupa Veresiu, sunt necesare cel putin 2 criterii clinice: simptome, ex.obiectiv, teste semicantitative pentru sensibilitate (?) (vezi si fiziopatologie).

*Istorie naturala si screening: mai jos.*

**Fiziopatologie.** Patogeneza ND este multifactoriala (ADA). Dupa Avignon/Bonnel, fiziopatologia ND cuprinde: microangiopatia (afectarea vasa nervorum), factori metabolici - determinati de hiperglicemie-: hiperactivarea caii poliol (conducand la cresterea sorbitolului, scaderea mioinozitolului), glicarea non-enzimatica a proteinelor (mielina, tubulina, neurofilamente) si stresul oxidativ (radicali liberi), si alterarea factorilor neurotrofici (NGF, IGF, neurotrofina 3). Aceste modificari conduc la leziuni reversibile (scaderea conducerii nervoase, ischemie endoneuronala) sau ireversibile (demielinizare, afectare vasculara). In functie de fibrele nervoase atinse, apar simptomele/semnele neuropatiei (tabel 4). De mentionat ca tipul fibrei nervoase este in raport cu rolul neuronului senzitiv. Fibrele pot fi A sau C, A=groase, mielinizate, C=subtiri/mici, nemielinizate. Exista 3 subtipuri de fibre A: alfa, beta, delta (din ce in ce mai subtiri), responsabile de sensibilitatea proprioceptiva (alfa si beta), vibratoare si presionala/tactila profunda (beta) sau pentru obiecte ascunse (delta). Fibrele C sunt responsabile de sensibilitatea termica. In functie de grosime, se disting fibrele groase (A alfa si A beta) si fibrele subtiri (A delta si C).

**Tabel 4. Tipul fibrelor nervoase afectate, simptomele rezultante, si teste de evaluare**

SENSIBILITATEA AFECTATA	FIBRE	MANIFESTARI	TEST CLINIC
<b>ATINGERE SENZITIVA</b>			
Tactila superficiala	Groase (A $\alpha$ si A $\beta$ )	Hipoestezie	Testul cu vata
Tactila profunda*	Groase (A $\alpha$ si A $\beta$ )	Amorteli	Monofilament
Vibratorie*	Groase A $\beta$	↓ Perceptiei pozitiei halucelui	Diapazon
Termica la rece	Subtiri A $\delta$	↓ Perceptiei frigului	Termoda rece
Termica la cald	Subtiri C	↓ Perceptiei caldurii	Termoda calda
Dureroasa	Subtiri (A $\delta$ si C)	Dureri, alodinie, hiper/hipo-estezie Hiper/hipo-algezie	Testul cu acul (“pique-touche”)
<b>ATINGERE MOTORIE</b>			
Functie motorie	Groase A $\alpha$	Fatigabilitate Atrofii muschi mici Deformari ale degetelor de la picioare (ciocan, gheara “griffe”) Deformari ale picioarelor (plat, hiperexcavat)	↓ ROT ↓ Viteze de conducere ↓ Amplitudine PA Amprenta picior/goniometrie
<b>ATINGERE AUTONOMA</b>			
Functie sudoripara	Mici C	Uscaciune - fisuri	Inspectie
Functie neurovasculara	Mici C	Vasodilatatie arteriala os (fragilitate) Vasodilatatie venoasa (edeme, piele rosie, calda)	Rx osos (hipertransparenta)

\* sensibilitatea profunda cuprinde: tactila profunda si vibratoare

**Tablou clinic.** Difera in functie de tipul neuropatiei.

**Neuropatii generalizate.**

*Neuropatia acuta senzitiva:* este rara; simptome cu debut acut, in context de dezechilibru glicemic (cetoacidoza) sau modificare acuta a echilibrului glicemic (“nevrita insulinica”), simptome intense exacerbante nocturn, cu putine semne clinice

*Neuropatia cronica senzitivo-motorie.* Poate fi asimptomatica (50% din cazuri), sau poate avea simptomele mai sus descrise. Se pot constata semnele mai sus descrise (dintre acestea, testarea celor 2 tipuri de sensibilitatea profunda fiind deosebit de importanta, intrucat poate prezice aparitia ulcerelor: sensibilitatea tactila profunda (monofilament) sau vibratorie (diapazon)).

*Neuropatia autonoma (NA).* Poate afecta numeroase organe. Simptomele clinice majore sunt: cardiovascular (tahicardia de repaus, intoleranta la effort, hipotensiunea ortostatica, disfunctie neurovasculara), digestive (gastropareza, constipatia), uro-genitale (disfunctia erectila), dermatologice (disfunctie sudomotorie), si metabolice (diabetul instabil, sindromul de hipoglicemii nesesizante – “hypoglycemic autonomic failure”). Manifestarile clinice si tratamentele potențiale sunt prezentate mai jos. Dintre NA, cea mai importanta si cu consecinte potențial grave este neuropatia autonoma cardiaca (NAC), care poate limita activitatea fizica, sau poate predispușe la evenimente cardiovasculare in timpul efortului. De asemenea, moartea subita si ischemia miocardica silentioasa au fost atribuite NAC.

**Tabel 5. Manifestare clinica / Teste / Tratamente (dupa Boulton)**

1. Intoleranta la effort / Analiza variabilitatii HR, scintigrafie cu Thaliu / Adaptare progresiva la effort, IEC, Beta-blocante
2. Hipotensiune posturala, ameteli, sincope / Testarea hipotensiunii posturale (>30 mmHg cu simptome; adaptare inadecvata a frecventei, adica RR la 30 batai / la 15 batai nu este >1.03) / Ciorapi elastici, clonidina, octreotid, fludrocortizon
3. Gastropareza, glicemii haotice / Bariu; alte metode de studiere a golirii gastrice / Mese mici si frecvente; prokinetice (metoclopramid, domperidon, eritromicina)
4. Disconfort abdominal., satietate precoce, greata, balonare / Endoscopie, manometrie, electrogastrograma / Antibiotice, antiemetice, scopolamina, enzime pancreatiche etc.
5. Constipatie / Endoscopie / Diete bogate in fibre, laxative osmotice, prokinetice
6. Diaree / - / Restrictie de fibre, gluten si lactoza; anticolinergice, colestiramina, clonidina etc.
7. Disfunctie erectila / Variabilitate HR, index presiune peniana/brahiala, tumescenta nocturna / Trat. psihologic, inhibitori de fosfo-diesteraza, prostaglandine injectabile etc.; uscaciune vaginala / - / lubrifianti
8. Retentie sau incontinenta urinara / Cistograma, ecografie / betanecol, sondaj
9. Anhidroza sau hipersudoratie / testul de sudoratie, testare reflex sudomotor / emolienti, scopolamina, toxina botulinica, vasodilatatoare
10. Vedere incetosata, adaptare defectuoasa la lumina ambienta / pupilometrie, variabilitate HR / atentie la sofatul nocturn
11. Percepție viscerală alterată / - / atentie la recunoasterea formelor atipice de infarct.

### ***Neuropatii focale si multifocale.***

*Mononeuropatiile* la nivelul membrelor sunt in ordinea descrescatoare a frecventei: median (6% din toate ND), ulnar (2%), radial (0.6%). Neuropatiile nervilor cranieni sunt extrem de rare (0.05%).

*Compresiile* (entrapment) sunt frecvente, pana la 33% din pacienti. Afecțează nervul ulnar, median (median = sindromul de canal carpien), peroneal, medioplantar. De asemenea, stenoza canalului medular (spinal stenosis) este frecventa, și trebuie deosebita de radiculopatii și amiotrofie. Tratament: decompresie.

*Amitrofia*. Se manifestă ca durere neuropată severă, slabiciune musculară unică sau bilaterală, atrofie în zona proximală a coapselor.

*CIDP* (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy) și *stenoza de canal spinal* trebuie suspectate dacă durerea este severă și progresivă, predominant motorie. Caracteristicile CIDP în tabelul 1.

**Screening.** Se recomandă screeningul pentru PNP la diagnosticul DZ 1 și DZ 2, ulterior anual, folosind teste clinice simple. Rareori se recomandă teste electrofiziologice. Screeningul pentru neuropatie autonomă se recomandă la diagnosticul DZ tip 2 și la 5 ani de la diagnosticul DZ tip 1. Rareori se indică testări speciale.

**Tratament.** Tratamentul include: preventie, tratamente patogenice și tratamente simptomatice.

*Prevenția* constă în măsuri care au ca scop prevenirea sau încetinirea progresiei ND. ADA recomandă (chiar în ciuda putinelor dovezi): control glicemic, control lipidic, evitarea fumatului și a consumului excesiv de alcool. Educația specifică și incaltamintea specială sunt recomandate. De asemenea, se recomandă evitarea factorilor de risc pentru ND sau ulcerării (tabel 6)

**Tabel 6. Factori de risc pentru aparitia și progresia ND, și pentru aparitia ulceratiei neuropate.**

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. FR pentru dezvoltarea/progresia ND: dezechilibru glicemic, oscilații glicemice, fumat, consum crescut de alcool, status socio-economic scăzut, insuficiența renala                                                                                                            |
| 2. FR pentru ulcerării neuropate: pierderea sensației dureroase, fumat, consum crescut de alcool, status socio-economic scăzut, incaltamine, igiena deficitara, lipsa de educatie specifica, ulceratii sau amputatii in antecedente, ACO, scaderea sensibilitatii vibratoriilor. |

**Tratamentele patogenice.** Singurul tratament patogenic prezent pe piața mondială este epalrestat, în Japonia. Restul tratamentelor eficiente și în curs de evaluare prin RCT sunt: fidarestat și AS-3201 (inhibitori de aldozoreductazăza), acidul alfa-lipoic (antioxidant), IEC și analogii de prostaglandina (anti-ischemie neuronală). În România există o situație particulară: indicația și chiar suportarea de către sistemul de sănătate a două produse din clasa "tratamente patogenice ale PNP": acid alfa lipoic (compensare 50% în 2009) și de benfotiamina (compensare 100% în 2009), în lipsa unor dovezi științifice acceptate internațional. Benfotiamina este un posibil tratament patogenic (crește activitatea transketolazei, o enzima care contracarează unele consecințe ale stresului oxidativ). Tratamentele patogenice testate până în prezent sunt prezentate în tabelul 7.

**Tabel 7. Tratamente ale ND bazate pe mecanisme presupuse patogenice**

DEFECT PATOGENIC	TRATAMENT POTENTIAL	OBIECTIVUL TRAT.
Hiperactivarea caii poliol	Inhibitori de aldozo-reductaza (sorbinil*, tolrestat*, fidarestat, epalrestat)	Scaderea concentratiei de sorbitol la nivelul nervilor
Scaderea mioinozitolului	Mioinozitol*	Cresterea concentratiei de mioinozitol
Stres oxidativ	Acid alfa-lipoic	Scaderea radicalilor liberi
Hipoxie nervoasa	Vasodilatatoare (IEC, analogi de prostaglandina)	
Cresterea proteinkinazei C	Inhibitorii de proteinkinaza C (ruboxistaurin)	Cresterea fluxului sanguin la nivelul nervilor
Scaderea peptidului-C	Peptid C	Cresterea fluxului sanguin la nivelul nervilor
Scaderea troficitatii nervoase	NGF (nerve growth factor)*	Regenerare, crestere nervoasa
Scaderea metabolismului acizilor grasi cu lant lung	Acetil-carnitina*	Scaderea acumularii de AG cu lant lung
Scaderea sintezei de acid gama-linoleic (GLA)	Acid gama-linolenic*	Cresterea metabolismului AG esentiali
Cresterea produsilor de glicare (AGE)	Aminoguanidina*	Scaderea AGE

\* retrase, sau ineficiente, sau echivoce

*Tratamentele simptomatice.* In tratamentul simptomatic sunt incluse si echilibrarea glicemica, evitarea fluctuatiilor glicemice extreme. Numeroase tratamente si-au dovedit eficienta in RCT, insa doar 2 sunt licentiate specific pentru durerea din PNP diabetica dureroasa: pregabalin (Lyrica) si duloxetin (Cymbalta). Un algoritm pentru PNP simptomatica (Boulton) cuprinde in ordine: echilibrare glicemica, antidepresive triciclice, anticonvulsivante, opoide, alte tratamente. In orice etapa se pot asocia tratamente nonfarmacologice, topice sau fizice: acupunctura, capsaicina, patch-uri etc.. Tratamentele simptomatie din PNP sunt rezentate in tabelul 8.

**Tabel 8. Tratamente simptomatice in durerea neuropata (Veresiu)**

<b>1.ANTIDEPRESIVE.</b> Antidepresive triciclice: amitriptilina (25-150 mg/zi); inhibitori selectivi ai recaptarii serotoninei: paroxetin (40 mg/zi); inhibitori ai recaptarii serotoninei si noradrenalinei: duloxetin (60-120 mg/zi)
<b>2.ANTICONVULSIVANTE.</b> Gabapentin (300-3600 mg/zi), pregabalin (300-600 mg/zi), carbamazepin (200-600 mg/zi)
<b>3.OPIOIDE.</b> Tramadol (100-200 mg/zi), oxicodona (10-100 mg/zi)
<b>4.ANTIARITMICE.</b> mexiletin, lidocaina
<b>5.ANTAGONISTI AI RECEPTORILOR NMDA:</b> dextrometorfan, memantin
<b>6.APPLICATII LOCALE:</b> capsaicina, isosorbid-dinitrat, lidocaina.

**ANEXA.** Scoruri pentru evaluarea neuropatiei diabetice.

**A. TOTAL NEUROPATHY SCORE (TNS)**

Se calculeaza ca suma NSS (evaluare senzitiva, Neurologic Symptome score) + NIS (evaluare motorie, Neurologic Impairement Score). NSS cuprinde 22 intrebari, cu raspuns 0 sau 1, scor 0-22. NIS cuprinde 36 de evaluari, cu raspuns 0 sau 1, pentru dreapta sau stanga (7 pentru nervi cranieni, 24 pentru muschi, 5 pentru reflexe). Scor: 0-72?. NIS+NSS = TNS.

**Interpretare TSS**

0	Fara neuropatie
1-9	Neuropatie usoara
10-19	Neuropatie moderata
>20	Neuropatie severa

**B. NEUROPATHY SIMPTOM SCORE (NSS).**

CRITERIU	SCOR
Simptome: Arsuri, amorteli sau furnicaturi	2
Simptome: Oboseala, crampe sau durere	1
Aceste simptome apar la nivelul picioarelor	2
-// - la nivelul zonelor distale ("calves")	1
-// - in alte zone	0
Momentul zilei: exacerbare nocturna	2
-// - zi si noapte	1
-// -doar ziua	0
-// -trezesc pacientul din somn	1
Dispar la mers	2
-// -ortostatism	1
-// -asezare/intindere la orizontala	0

**Interpretare NSS**

3-4	Sимптомы легкие
5-6	Sимптомы умеренные
7-9	Sимптомы тяжелые

**C. DIABETIC NEUROPATHY SCORE (DNS).** Cuprinde 4 intrebari.

1. Suntetu instabil la mers? (nevoie de control vizual, mai ales noaptea, mers "de betiv", lipsa contactului cu solul)
2. Simtiti arsuri, durere sau sensibilitate la nivelul picioarelor? (noaptea in repaus, nelegat de mers, excludand claudicatia intermitenta)
3. Simtiti furnicaturi la nivelul picioarelor? (in repaus, sau noaptea, distal>proximal, distributie in soseta/manusa)
4. Aveti zone amortite la nivelul piciorului? (distal>proximal, soseta/manusa)

**Interpretare DNS**

0	PNP absenta
1-4	PNP prezenta

#### D. SCORUL TORONTO SI TORONTO MODIFICAT.

Scorul Toronto. Cuprinde 6 simptome (scor 0/1 pentru absent/prezent), 5 teste (scor 0/1 pentru normal/anormal) si 2 reflexe (scor 0/1/2 pentru normal/redus/absent). Scor rezultat: 0-15. Scorul Toronto Modificat cuprinde aceleasi 6 simptome (scor 0/1/2/3) si aceleasi 5 teste (scor 0/1/2/3). Scor 0-33.

#### Scorul Toronto

SIMPTOME	TESTE	REFLEXE
1. Durere	1. Testul cu ac	1. Genunchi
2. Amorteli	2. Testul pt. temperatura	2. Glezna
3. Furnicaturi	3. Atingere usoara	
4. Slabiciune	4. Vibratii	
5. Ataxie	5. Simtul pozitiei	
6. Simptome membre sup.		
0=absent	0=normal	0=normal
1=prezent	1=anormal	1=redus
		2=absent

#### Scorul Toronto Modificat

SIMPTOME	TESTE
1. Durere	1. Testul cu ac
2. Amorteli	2. Testul pt. temperatura
3. Furnicaturi	3. Atingere usoara
4. Slabiciune	4. Vibratii
5. Ataxie	5. Simtul pozitiei
6. Simptome membre sup.	
0=absent	0=normal
1=prezent, nu afecteaza [...]	1=sensibilitate redusa la degetele de la picioare
2=prezent, afecteaza starea de bine, nu si activitatile	2=sensibilitate redusa mai sus de degete, dar sub glezna
3=prezent, afecteaza starea de bine si activitatile	3=sensibilitate redusa deasupra gleznei

**Interpretare.** Scorul Toronto este utilizat pentru evaluarea simptomelor de la o etapa la alta in studii, pentru evaluarea tratamentului etc.). Scorul Toronto modificat a fost creat deoarece medicamentul in studiul caruia s-a aplicat (inhibitor de aldozo-reductaza) a influentat simptomele si testele, dar nu a influentat reflexele.

## **PICIORUL DIABETIC**

In sens larg, termenul de picior diabetic reuneste toate afectiunile piciorului rezultate ca o consecinta a diabetului. In sens concret, acest termen se refera la spectrul variat de afectiuni care pot predispuze la ulceratii si, uneori, la amputatii: neuropatie, arteriopatie, infectii. Practic, intreaga problematica a piciorului diabetic se refera la leziunile piciorului, in mod particular la ulceratii.

**Riscul de ulceratie.** Elementul comun al tuturor viziunilor asupra piciorului diabetic este definirea riscului de ulceratie. In acest sens, numeroase conceptii sunt definite: definirea si gradarea riscului de ulceratie, dupa criterii simple de screening (Rith-Najarian, validat de IWGDF) (tabel 1), definirea factorilor predispozanti, precipitanti si de perpetuare (Jeffcoate, preluat de Veresiu) (tabel 2), sau definirea celor 3 factori majori ai "gangrenei": neuropatia, arteriopatia si infectia (Targoviste, Lichiardopol, Guja). Luate separat, antecedentele de ulceratie cresc riscul pentru o noua ulceratie de 3 ori, neuropatia periferica de 2.3 ori, iar arteriopatia de 1.8 ori.

**Tabel 1. Gradele de risc podologic -International Working Group on Diabetic Foot**

Grad 0	Fara neuropatie
Grad 1	Neuropatie
Grad 2	Neuropatie + deformari sau arteriopatie
Grad 3	Antecedente de ulceratii

**Tabel 2. Etiopatogeneza leziunilor piciorului dupa Jeffcoate (preluat de Veresiu)**

FACTORI PREDISPOZANTI	CARE REDUC REZISTENTA la agresiune	Macroangiopatia (ACO)
		Microangiopatia
		Neuropatia autonoma
FACTORI PRECIPITANTI	CARE CRESC PROBABILITATEA agresiunii	Neuropatia motorie
		Neuropatia senzitiva
		Reducerea mobilitatii articulare
		Alte complicatii ale DZ
FACTORI DE PERPETUARE		Leziunile tegumentare
		Traumatismele
		Cicatrizarea intarziata
		Infectia
		Intarzirea diagnosticului si tratamentului

Conform ADA, se definesc situatii cu risc crescut de ulceratie/amputatie:

<b>Risc crescut de ulceratii/amputatii</b>	<b>Risc crescut de amputatii</b>
Vechime DZ>10 ani	Neuropatie cu pierderea sensibilitatii protective
Sex masculin	Biomecanica alterata, semne de hipertensiune (eritem, hemoragie sub calus), deformari osoase
Dezechilibru glicemic	Arteriopatie (pulsuri pedioase scazute/absente)
Complicatii retiniene, nefrologice sau CV	Antecedente de ulcer sau amputatie Patologie unghiala severa

**Epidemiologie.** Riscul unui pacient de a face o ulceratie pe durata vietii este de 15-25%. Prevalenta leziunilor variaza intre 2-20%. Riscul unei amputatii este de 15-40 ori mai mare la diabetici comparativ cu nediabeticii de aceeasi varsta. De asemenea, diabetul este la baza a 40-50% din amputatiile netraumatice. Majoritatea amputatiilor sunt precedate de ulceratii ale picioarelor. In ce priveste ulceratiile, 80% din cei cu ulceratii au neuropatie diabetica. Costurile legate de ulceratii/amputatii sunt de asemenea imense. Amputatiile au un prognostic nefast, rata de supravietuire fiind similara cu cea din unele cancere (supravietuirea la 3 ani dupa o amputatie este 50-60%).

**Fiziopatologie.** Se descriu mai multe mecanisme patogenice. O viziune simpla este: neuropatie + deformari + trauma (succesiv) = ulceratie (Veresiu).

**Piciorul neuropat.** Mai multe lanturi patogenice sunt posibile in geneza ulceratiilor/infectiilor avand la baza neuropatia:

1. neuropatie senzitiva -> alterarea sensibilitatii proprioceptive -> modificarea punctelor de presiune -> calus -> mal perforant -> ulceratie -> infectie
2. neuropatie senzitiva -> trauma indolora -> ulceratie -> infectie
3. neuropatie motorie -> atrofie de interososi, modificarea raportului flexori/extensori -> deformari -> modificarea punctelor de presiune -> similar cu 1.
4. neuropatie autonoma -> cresterea fluxului sanguin -> crestere a rezorbtiei osoase -> microfracturi -> dizlocare articulara -> osteoartropatie Charcot -> modificarea punctelor de presiune -> similar cu 1.
5. neuropatie autonoma -> scaderea sudoratiei -> hiperkeratoza -> fisuri -> infectii
6. Se adauga: hiperglicemie -> infectii
7. Abstenta descarcarii de presiune -> infectii

**Piciorul ischemic.** Diabet -> Macroangiopatie (arterioscleroza = ingrosare a peretelui pana la mediocalcinoza, + ateroscleroza); + traumatism (sau embolie de colesterol) -> plaga ischemica -> (in conditii de hipoxie si aport nutritiv scazut la nivelul plagii) gangrena -> suprainfectie (gangrena umeda)

**Geneza ulceratiei tipice (mal perforant)** (dupa Grimaldi): predispozitia la ulceratie rezulta din combinatia neuropatie/hiperpresiune. Neuropatia este de cele mai multe ori necesara pentru aparitia ulceratiei (in alte afectiuni cu hiperpresiune, spre exemplu poliartrita reumatoida, pacientul evita din cauza durerii mersul pe zonele de hiperpresiune). La nivelul zonelor de hiperpresiune (localizata la nivelul proeminentelor osoare) apare hiperkeratoza, care actioneaza ca un corp strain, determinand, prin forte de presiune si forfecare, aparitia unei ulceratii si a unei colectii lichidiene sub calus, care se suprainfecteaza dand nastere unui abces. Calusul se fisureaza spre exterior, predispunand la suprainfectare. Aceasta afecteaza planurile profunde, dand nastere la mal perforant.

**Alta modalitate de descriere a fiziopatologiei** (Veresiu). Initial actioneaza factorii predispozanti, care nu sunt niciodata suficienti pentru a produce ulceratia. Factorii precipitanti produc ulceratia propriu-zisa (leziuni tegumentare datorate cel mai adesea incaltamintei, traumatisme) apoi factorii de perpetuare mentin stadiul de ulceratie (cicatrizarea intarziata, infectia – consecinta a ulceratiei, si intarzierea diagnosticului/tratamentului).

**Clasificarea ulceratiilor.** Exista 2 clasificari ale ulceratiilor folosite pana in prezent: clasificarea Wagner (mai veche) si clasificarea Texas (care o inlocuieste). (tabel 3)

**Tabel 3. Clasificările Wagner și Texas pentru ulceratiile piciorului**

WAGNER		TEXAS			
GRAD	Semnificatie	GRAD	Semnificatie	Std	Semnificatie
<b>0</b>	Antecedent de mal perforant	<b>0</b>	Antecedente de ulceratie cicatrizata	<b>A</b>	Fara ischemie,fara infectie
<b>1</b>	Ulceratie superficiala	<b>1</b>	Ulceratie superficiala	<b>B</b>	Infectie
<b>2</b>	Atingerea tendoanelor, aponevrozelor, capsulelor	<b>2</b>	Atingerea tendoanelor, aponevrozelor, capsulelor	<b>C</b>	Ischemie
<b>3</b>	Osteita	<b>3</b>	Atingere osoasa sau articulara	<b>D</b>	Infectie si ischemie
<b>4</b>	Gangrena limitata	-			
<b>5</b>	Gangrena extensiva	-			

TEXAS = memo: ASTA: antecedente, superficiala, tendoane, articulatii/oase

**Tablou clinic.** Se disting doua tipuri de ulceratii: neuropata si ischemica. Caracteristicile sunt prezентate comparativ in tabelul 4.

**Tabel 4. Caracteristici ale leziunilor neuropate si ischemice**

Caracteristica	NEUROPATHY	ISCHEMIA
Localizare	Zone de presiune (planta anterioara – haluce, metatars) -Zone intinse (tipic)	Zone de frecare: partea laterală a piciorului, haluce, calcii -Intindere variabila
Pulsuri	Prezente, uneori ample	Reduse/absente
Piele	Piele seaca, cu hiperkeratoza la nivelul zonelor de presiune, cu sensibilitati diminuate/abolite, relativ calda; frecvent deformari	Fina, lucioasa, rece, cianotica, rosie decliv, pilozitate redusa, unghii groase cu onicomicoza
Durere	Absenta	Prezenta
Semne locale in caz de infectie	Evidente	Reduse
Necroza	De obicei absenta/limitata (zone de granita) Gangrena umeda (tipic)	Apare repede ; extensiv (fara zone de limitare a gangrenei) Gangrena uscata (tipic)
Risc de amputatie	Mai mic	Mai mare

Tabloul clinic poate cuprinde semne de gravitate a leziunilor: semne generale (febra, frisoane, stare septică), semne inflamatoare sau septice (surgere purulenta, contact osos, plaga profunda, edem, eritem, mirost fetid), semne locale extensive (edem de membru, erizipel, celulita, fasciita necrozanta).

**Diagnostic.** Diagnosticul de ‘picior diabetic’ nu există. Se diagnostichează separat fiecare din afecțiunile incluse în termen:

-*Ulceratie*: leziune în toată grosimea tegumentului, care patrunde până la nivelul dermului.

-*Gangrena*: necroza continuă a tegumentului și structurilor subiacente (muschi, tendoane, articulații sau oase).

-*Neuropatia*: diagnostic clinic. Pentru riscul de ulceratii: anexa.

-*Arteriopatia cronica obliteranta*: diagnosticul poate fi sugerat de simptome: claudicatia intermitenta (durere la nivelul fesei, gambei sau piciorului care apare la mers, și dispare în 10 minute de la oprirea efortului) este simptomul cel mai caracteristic (sensibilitate buna, dar specificitate mică, respectiv absența ei nu exclude diagnosticul). Stadiulizarea ACO în funcție de distanța de apariție a claudiactiei (indice de claudicatie, IC) este prezentată în tabelul 5. Durerea ameliorată de pozitia decliva este un alt simptom. O durere persistenta ( $>2$  săptămâni) sau ulceratie/gangrena + presiune sistolică în gamba  $< 50$  mmHg sau la haluce  $< 30$  mmHg definesc ischemia critică. Diagnosticul continuu cu semnele arteriopatiei, dintre care diminuarea pulsului periferic este cel mai sensibil. Determinarea indicei gamba-brat reprezintă o metodă de screening/diagnostic larg răspândită (tabelul 6). Arteriopatia este sugerată și de alte semne clinice (tabel 4).

**Tabel 5. Clasificarea Leriche-Fontaine a ACO**

STADIU	CARACTERISTICI
I	Fara simptome
II	Claudicatie intermitenta
IIA	IC $>200$ m
IIB	IC $<200$ m
III	Durere de decubit
IV	Tulburari trofice

**Tabel 6. Diagnosticul ACO pe baza indicelui gamba-brat (IGB)**

IGB	INTERPRETARE
0.9 – 1.3	Normal
$<0.9$	ACO
$<0.6$	ACO/Ischemie critică
$>1.3$	Artere incompresibile (mediocalcinoza), nu se poate exclude ACO

Particularitățile ACO la diabetici sunt: sex ratio M:F de 2:1 (fata de raportul general de 10:1), apariția mai precoce, mai frecventă, mai grava, mai distală, cu interesarea mai frecventă a vaselor mai mici)

-*Alte boli arteriale*. Arterita diabetica cuprinde modificări macrovasculare (ACO și arterioscleroza), și microvasculare. Arterioscleroza este o ingrosare a peretilor arteriali, produsa prin glicooxidarea matricii, denervare simpatica și defect de metaloproteinaze, evoluand spre scleroza și mediocalcinoza. Este mai frecventă la varșnici, diabetici, și în caz de insuficiență renala. Microangiopatia nu poate explica singura tulburările trofice, însă poate produce furt vascular, rezistența arterială crescută, reducerea răspunsului hiperemic produs de traumatisme, procese ce o definesc ca și “calea finală comună” în geneza leziunilor.

*-Deformarile si modificarile biomecanice..* Deformarile degetelor sunt: degete in ciocan, degete in forma de gheara, hallux valgus. Deformarile piciorului sunt: picior plat, picior hiperexcavat. Un tip aparte de deformare apare in osteoartropatia Charcot: piciorul plat cubic (cadere a boltei plantare, cu proeminenta osoasa la mijlocul piciorului, in partea interna). Reducerea mobilitatii articulare apare frecvent in DZ (30%), si se datoreaza glicarii colagenului, (avand ca si consecinta scaderea elasticitatii), ingrosarii pielii si structurilor periarticulare. Deformarea din cheiroartropatia diabetica (flexie permanenta a unuia sau mai multor degete de la mana) se recunoaste prin ‘semnul rugaciunii’ (imposibilitatea de a alinia perfect mainile). Limitarea mobilitatii articulare la nivelul piciorului se coreleaza cu cheiroartropatia, semnaland o afectare generalizata a articulatiilor in diabet.

*-Leziunile cutanate/unghiale.* In general ulceratia precede infectia (suprainfectia). Exista putine cazuri in care ulceratia este declansata de o infectie: fisurile suprainfectate si micoza interdigitala. Onicomicoza apare mai frecvent la pacientii cu diabet, si predispune la suprainfectii bacteriene. (diagnostic si tratament: anexa)

*-Diagnosticul infectiei.* Diagnosticul infectiei asociate unei ulceratii este clinic. Daca exista semne generale sau secretie purulenta, sau cel putin 2 semne locale (eritem, caldura, tumefiere, durere), se pune diagnosticul de ulceratie suprainfectata. Criteriile de severitate a infectiei sunt: afectarea sistemica, profunzimea, si perfuzia sanguina. Prelevarea la nivelul fundului ulceratiei evidențiaza de obicei mai multi germeni, numarul crescand cu profunzimea si gradul de ischemie. Dintre acestia, unii reprezinta colonizarea, altii infectia, uneori diferenta fiind mai greu de facut. Incriminati pentru infectie sunt de obicei cocci gram-pozitivi (la pacienti nefratați anterior cu antibiotice), sau polimicrobiene, cu bacterii gram-negative si anaerobe (in celelalte situatii). Cel mai frecvent sunt gasiti la nivelul plagilor: cocci Gram+ (Stafilococcus Aureus, stafilococi Coagulazo-neg, Streptococi). Dintre acestia, stafilococii coagulazo-negativi reprezinta bacterii comensale, deci pot fi mai greu incriminati (provin frecvent prin contaminare) (tabel 9) Infectiile pot imbraca numeroase aspecte: abces, flegmon, osteita, erizipel, celulita, fasciita necrozanta (anexa).

**Screening.** Screeningul se refera la identificarea afectiunilor asociate cu risc crescut: neuropatie, arteriopatie, modificari structurale sau de biomecanica, si modificari cutanate. ADA recomanda examen anual de picior, pentru a identifica piciorul “la risc inalt”. Prezenta afectiunilor ce predispune la risc impune o evaluare mai frecventa: neuropatie: la 6 luni, neuropatie + ACO sau deformari: la 3 luni, antecedente de ulceratii sau amputatii: la 1 luna. (corespunzand gradarii riscului pentru ulceratii/amputatii (tabel 1). ADA recomanda pentru screeningul initial: inspectie, testarea cu monofilamentul, palparea pulsurilor si evaluarea IGB daca exista simptome de ACO. Masurarea IGB ca metoda de screening (consens ADA) trebuie realizata la persoanele peste 50 de ani, sau la cele sub 50 de ani daca au si alti factori de risc pentru ACO: fumat, hipertensiune, dislipidemie, vechime a diabetului peste 10 ani. Screeningul pozitiv trebuie urmat de evaluare vasculara si interventii terapeutice. Screeningul periodic (intervalele de mai sus) trebuie sa cuprinda inspectia vizuala la fiecare vizita la pacientii cu neuropatie.

**Tratament.** Cuprinde tratamentul factorilor de risc, si tratamentul ulceratiei constituite. Tratamentul factorilor de risc cuprinde tratamentul arteriopatiei, neuropatiei, modificarilor biomecanice, afectiunilor dermatologice predispozante (ex. onicomicoza), la care se adauga interventiile adresate factorilor precipitanti, respectiv evitarea leziunilor tegumentare si traumatismelor (in special educatia) (tabel 7)

**Tabel 7. Principii de tratament (dupa Veresiu)**

TINTA	Afectiune	Tinte	Medicamente/interventii
Factori de risc	ACO	Control glicemic, A1c<7% Control tensional Control lipidic, LDL<100 Terapie antiplachetara Claudicatia intermitenta Ischemie critica	Antihiper-glicemianti Anti HTA (inclusiv betablocante, in abs. isch. Critice) Statine Aspirina, clopidogrel Pentoxifilin, sulodexid, cilostazol (inh. de PD3) Angioplastie, by-pass
	Neuropatie	Control glicemic Caii patogenice Simptomatice (durere) Neuropatia autonoma	Thiogamma, Milgamma Andidepresive, anticonvulsivante, altele -nimic legat de picior-
	Deformari	Normalizarea presiunii	Incaltaminte speciale, orteze
	Micoze	Eradicarea micozei	Terbenafina (Lamisil), tratamente locale
	DZ	Reducerea riscului	Educatie (cele 10 porunci)
F.precipitanti	Leziuni teg	Reducerea riscului	Educatie
	Traumatisme	Reducerea riscului	+incaltaminte speciale
F de perpetuare	Cicatrizare intarziata Infectie	->trat ulceratiei	
ULCERATIA CONSTITUITA	Ulceratie	Debridare, pansament, decarcare de presiune	
	Infectie	Antibioterapie: <i>Infectii usoare</i> , moderate: Augmentin, Cefalexin, chinolone, clindamicina, eritromicina <i>Infectii severe</i> : ampicilina+sulbactam, clindamicina+chinolone, vancomicina+metronidazol+aminozide, imipenem	

O alta viziune asupra tratamentului este prezentata in tabelul 8.

**Tabel 8. Interventii terapeutice in ulceratii (adaptat dupa Grimaldi)**

ULCERATII NEUROPALE	ULCERATII ISCHEMICE
Descarcarea de presiune	Spitalizare (descarcare de presiune, tratament local zilnic, preventia trombozelor, cresterea TA la ~160 mmHg, tratamentul edemelor, anemiei etc.)
Tratament local: spalare cu ser fiziologic, debridare, comprese in functie de profunzime si stadiul cicatrizarii, produse speciale (factori de crestere, substitute cutanate, inactivatori de proteaze*)	Revascularizare arteriala (pontaj distal, angioplastie)
Antibioterapie (emprica sau adaptata)	Debridarea zonelor ischemice (gest de ultima intenție!)
Chirurgia osteitei (doar la piciorul neuropat, fara arterita severa, sau dupa revascularizatie in cazul piciorului ischemic)	Rezectie osoasa (interventie de rezerva!) Amputatie (dupa evaluarea posibilitatilor de revascularizare)
Echilibrare glicemica	

\*proteazele sunt mult mai abundente la diabetici decat la non-diabetici cu plagi similare, si contribuie la scaderea TFG beta, responsabil de migrarea fibroblastilor si cicatrizare (cu alte cuvinte, proteazele au efect nefast in cicatrizare)

**Tabel 9. Germeni responsabili de infectie si tratamente corespunzatoare (Grimaldi).**

FREVENTA	CLASA	GERMEN	ANTIBIOTICE TINTITE
Cei mai frecventi	Coci Gram +	Stafilococ Aureu	Penicilina M
		Stafilococ coagulazo-neg	-
		Streptococi	Aminopenicilina
Frecventi	Enterococi	Enterobacter, Serratia	Fluorochinolone sau Betalactamine (combinante intre ele sau cu aminozide)
	Bacili Gram -	Proteus, Escherichia, Klebsiela, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa	
Asociati cu alti germeni	Anaerobi	Clostridium (inf. Usoare) Bacteroides (inf. necrozante)	
Nepatogeni uzual	diverse	Pseudomonas Stafilococ coagulazo-neg Corinebacterii	Nu sunt tinte ale antibioterapiei!
	Diverse bacterii multirezistente	Stafilococ aureu meti-R Pseudomonas aer. multiR	Piperacilina+tazobactam/ Imipenem+cilastatina + aminozid sau glicopeptid

**Tratamentul infectiei.** (Grimaldi) Indicatia de antibioterapie depinde de semnele locale si generale.

1. Plagi fara aspect de inflamatie: nu se indica antibiotic
2. Plagi cu semne inflamatorii moderate, fara semne generale: antibioterapie dupa antibiograma
3. Plaga cu semne septice (puroi), inflamatorii extensive (celulita) sau ischemie sau semne generale: antibioterapie empirica\*
4. Plaga cu semne de osteita: antibioterapie dupa antibiograma

\**Antibioterapia empirica.* In cele mai multe situatii se recomanda Augmentin (difuzie osoasa moderata, dar toxicitate scazuta). Augmentin contine amoxicilina (o aminopenicilina) si inhibitor de beta-lactamaza. Doza: 1.2 g la 12 ore, in caz de infectii severe se poate creste frecventa la 8 sau 6 ore. In prezenta semnelor de gravitate (celulita, semne generale) se indica spitalizare, si se indica tratament i.v. cu Augmentin + aminoglicozid (adaptat la clearance, de preferinta 1 injectie la 24 de ore). In caz de osteita sau artrita, se indica utilizarea posologiilor maximale.

*Durata.* In cazul infectiilor fara osteita, nu exista consens. In general 2-3 saptamani. In cazul infectiilor cu osteita: 4-6 saptamani i.v. in osteita acuta, 3 luni in osteita cronica, mai putin in caz de rezectie chirurgicala (permite reducerea duratei pana la 2 saptamani)

#### **ANEXA 1. Total disability score (adaptat). (riscul de ulceratii)**

TEST	INTERPRETARE	SCOR stangul	SCOR dreptul	TOTAL ambele
Diapazon (haluce)	Se percep vibratiile	0	0	
	Nu se percep vibratiile	1	1	
Instrument pt. temperatura	Distinge cald/rece	0	0	
	Nu distinge cald/rece	1	1	
Test cu acul (haluce)	Simte intepatura	0	0	
	Nu percep ca intepatura	1	1	
Reflex ahilean	Prezent	0	0	
	Prezent cu amplificare	1	1	
	Absent	2	2	
<b>TOTAL</b>		<b>5</b>	<b>5</b>	<b>10</b>

Un scor total > 6 prezice riscul de ulceratii

## **ANEXA 2. Infectiile piciorului diabetic. .**

1. *Onicomicoza* este mai frecventa in diabet, si reprezinta un factor de risc pentru infectii bacteriene severe (celulita, erizipel, osteomielita). Forma cea mai frecventa este onicomicoza subunghiala disto-lateralala, care debuteaza cu grefarea subunghiala a ciupercii, urmata de reactia locala a organismului care consta in ingrosarea unghiei, in tentativa de a elimina factrul patogen. Invazia progreseaza inspre zonele proximale. Onicomicoza trebuie diferenziata de onicodistrofia traumatica sau din insuficienta circulatorie (ACO), de alte afectiuni unghiale (psoriazis), diagnosticul fiind facut prin prelevare, care ideal contine si fragment unghial si subunghial (prelevarea poate fi facuta cu unghiera). Onicomicoza trebuie tratata. Tratamentul de electie este cu terbinafina (Lamisil), per os 250 mg 1/zi, 12 saptamani (dublu ca durata fata de afectarea mainilor, 6 saptamani). Alte tratamente antifungice moderne: itraconazol, fluconazol (Diflucan) sunt preferabile moleculelor vechi (griseofulvina, ketoconazol). Itraconazol (?in Rom) are avantajul actiunii extinse asupra levurilor oportuniste (infectii denumite mixte). Diflucan are dezavantajul necesitatii unui tratament prelungit. Tratamentul sistemic poate fi completat de tratament local: amorolfina (Loceryl) (?in Rom).

2. *Osteita*. Se diagnosticheaza daca exista ulceratie si cel putin alte 3 criterii din urmatoarele: celulita, cultura pozitiva, contact osos, aspect radiologic compatibil, biopsie osoasa pozitiva. Osteomielita poate fi acuta (durere osoasa, de obicei fara febra sau adenopatii regionale) sau cronica (localizare frecventa intre degetele de la picioare si plantar; durere prezenta sau absenta). Germeni responsabili in osteomielita cronica: Streptococi A si B, bacili aerobi Gram-, Bacteroides etc. In osteomielita acuta, se constata leucocitoza, VSH usor crescut. In osteomielita cronica, se constata VSH foarte crescut, trombocitoza. Aspectul radiologic in osteomielita cronica este intotdeauna patologic, insa in osteomielita acuta modificarile apar dupa 10-14 zile. In schimb, CT/RMN osos ('bone scan') devine anormal in 24 ore.

3. *Celulita*. Este infectia bacteriana a dermului si tesutului subcutanat, cu germeni prezenti uzual pe piele (coci Gram+: stafilococ aureu, streptococi). Aspecte clasice de infectie: caldura, roseata, ingrosare + durere, ce pot fi asociate cu limfangita (streptococ A) sau bule (Stafilococ auriu). In cazul celulitei nu se constata ulceratie! Celulita superficiala este infectia cea mai usor tratabila si cu prognosticul cel mai bun. Tratamentul de electie este cu beta-lactamine (amoxicilina) (Augmentin 500-850 mg, 2/zi). In caz de stafilococ meti-R, se pot indica Biseptol, doxicicilina, clindamicina.

4. *Fasciita necrozanta*. Este o forma severa de infectie extensiva a tesuturilor moi (o posibilitate de evolutie severa a celulitei). Exista 3 tipuri de fasciita necrozanta: tip I indusa de traumatism sau chirurgie, tip II, fasciita cu Streptococ grup A ("flesh-eating bacterial infection"), si tip III: gangrena gazoasa (miocenezoza cu Clostridium). Mortalitatea este de 25%. Tratamentul este medical (antibiotice, oxigenoterapie hiperbara si imunoglobuline i.v.) si chirurgical.

## **RISCUL SI PATOLOGIA CARDIOVASCULARA IN DIABETUL ZAHARAT**

### **FACTORI DE RISC**

**Riscul cardiovascular** este discutat in alta parte. Identificarea factorilor de risc ramane elementul cheie al evaluarii riscului cardiovascular. Factorii majori de risc cardiovascular sunt prezentati in tabelul 1. Semnele afectarii organelor tinta (JNC-7) sunt prezentate in tabelul 2.

**Tabel 1. Factori major de risc cardiovascular (JNC-7 si ATP-III)**

JNC-7	ATP-III (nu cuprinde LDL Col)
Hipertensiunea	Hipertensiunea
Fumatul	Fumatul
Obezitate (IMC>30)	-
Sedentarismul	-
Dislipidemia	HDL scazut (<40)
Diabetul zaharat	Diabetul zaharat sau alti echivalenti de risc
Microalbuminuria sau RFG<60 ml/min	-
Varsta>55 pt barbati, >65 pt femei	Varsta>45 pt barbati, >55 pt femei
Boala cardiovasculara prematura la rudele de gradul 1 (barbati<55, femei<65 ani)	Boala cardiovasculara prematura la rudele de gradul 1 (barbati<55, femei<65 ani)

\*echivalenti de risc coronarian: alte forme de boala aterosclerotica (ACO, anevrism de aorta abdominala, boala carotidiana simptomatica), diabet, asocieri multiple de factori de risc care confera un risc>20% in 10 ani dupa scorul Framingham

**Tabel 2. Afectarea organelor tinta (JNC-7)**

JNC-7
Inima: Hipertrofie ventriculara stanga
Angina, infarct miocardic in antecedente
Revascularizatie coronariana in antec.
Insuficienta cardiaca
Creier: AVC sau AIT
Rinichi: IRC
ACO
Retinopatie

Pentru pacientii cu diabet, 3 metode de estimare a riscului cardiovascular sunt validate: softul Framingham, softul UKPDS risk engine, si softul Diabetes PHD (Personal Health Decisions, sinonim: modelul Arhimede).

*Sindromul metabolic.* Definit dupa criteriile NCEP ATP-III, sindromul metabolic este un predictor inferior fata de scorul Framingham pentru boala cardiovasculara (BCV), fapt demonstrat de studiul San Antonio. Sindromul metabolic, indiferent de definitie (ATP III sau IDF 2005) pare sa nu fie un bun predictor, mai mult pare sa nu semnifice nimic in plus fata de componentelete sale. Mai mult, ADA recomanda ca diagnosticul de sindrom metabolic sa nu fie luat in considerare la pacientii cu diabet zaharat.

Dintre factorii de risc luati in discutie in ghidurile internationale, o atentie aparte o au hipertensiunea arteriala si dislipidemile.

### Hipertensiunea arteriala.

**Patogenie.** HTA este de 3 ori mai frecventa in DZ. Legatura dintre HTA si risc CV/boli CV este sustinuta de numeroase aspecte: HTA si DZ dau un risc aditiv pentru ateroscleroza, HTA este privita ca si complicatie a nefropatiei in DZ tip 1; HTA si nefropatia se agraveaza reciproc (cerc vicious); HTA este un factor de risc pentru complicatiile micro si macrovasculare; HTA creste riscul de evenimente CV si mortalitate (incepand cu 115/75, riscul dublandu-se cu fiecare crestere de 20/10 mmHg – pentru sistolica/diastolica).

**Diagnostic.** Conform JNC-7, hipertensiunea arteriala se diagnosticheaza la valori  $\geq 140/90$  mmHg. Ghidul precizeaza pentru persoanele cu diabet tinta de  $<130/80$  mmHg, insa nu specifica faptul ca valoarea reprezinta o valoare diagnostica. ADA2008 preia altfel viziunea JNC-7, afirmand ca la persoanele cu diabet, HTA se diagnosticheaza de la 130/80 mmHg, citand JNC-7. Ghidul ESC/EASD 2007 nu precizeaza valoarea diagnostica, ci doar valoarea tinta  $<130/80$ . Diagnosticul si stadiile HTA conform JNC-7 si ESC-2007 sunt prezентate in tabelul 3. ADA 2008 precizeaza, in plus, ca riscul de boli cardiovasculare si mortalitate creste incepand cu valoarea de 115/75 mmHg.

**Tabel 3. Diagnosticul si stadializarea HTA conform ESC 2007 si JNC-7\*.**

ESC-2007			JNC-7		
CATEGORIE	TAS	TAD	CLASIFICAREA TA	TAS	TAD
OPTIMA	<120	<80	NORMALA	<120	<80
NORMALA	120-130	80-85	PRE-HTA	120-140	80-90
NORMAL-INALTA	<b>130-140</b>	<b>85-90</b>			
HTA grad 1	<b>140-160</b>	<b>90-100</b>	HTA stadiul 1	<b>140-160</b>	<b>90-100</b>
HTA grad 2	<b>160-180</b>	<b>100-110</b>	HTA stadiul 2	>160	>100
HTA grad 3	>180	>110			
HTA sistolica izolata	>140	<90			

\*pentru usurinta lecturii am inlocuit 120-129 cu 120-130; cu BOLD sunt figurate nivelele de la care este definit noul stadiu; Conform ESC: grad 1=usoara, grad 2=moderata, grad 3=severa. Aceste ghiduri nu precizeaza criterii speciale de diagnostic pentru DZ (spre deosebire de ghidul ADA 2008)

### Tratament.

**Obiective.** Conform ADA 2008, scaderea Tad sub 80 este bine documentata (clasa B), in schimb scaderea sub 130 a TAS este mai putin documentata (clasa C) fata de valoarea de 140. Avand in vedere acestea, precum si alte criterii, ghidurile propun diferite tinte pentru TA (tabelul 4).

**Tabel 4. Tinte pentru TA la pacientii cu DZ**

ESC/EASD 2007	ADA/AHA 2007	IDF 2005	JNC-7 2004	ADA 2008
<130/80	<130/80	<130/80	<130/80	<130/80
<125/75 la pacienti cu boala coronariana si renala (prot>1g/24h)				
<130/80, dar >110/65 in sarcina				

**Tratament.** Ghidul ESC/EASD 2007 recomanda utilizarea unui inhibitor al sistemului renina-antiogensina-aldosteron (IEC sau sartan, clasa I A), datorita beneficiilor renale, metabolice sau pe mortalitate. Utilizate ca prima linie, urmatoarele clase au beneficii documentate: IEC, diuretice, beta-blocante (BB), blocante de canale de calciu (CaB). Studii citate: HOT, UKPRS, LIFE, ALLHAT, ASCOT.

Ghidul ADA 2008 recomanda: initierea tratamentului farmacologic de la TA 140/90 (A), sau de la 130/80, dupa maxim 3 luni de tratament nefarmacologic (E). Tratamentul trebuie sa cuprinda IEC sau ARB (angiotensin-receptor blocker) (daca o clasa nu este tolerata, atunci cealalta), la care se adauga tiazida (la RFG>50) sau diuretic de ansa (RFG<50) (E). La utilizarea acestor medicamente este necesara monitorizarea functiei renale si a potasiului (E). La gravide, toate acestea sunt contraindicate, se indica: diltiazem, labetalol, clonidina, metildopa sau prazosin.. Medicamentele considerate eficiente in HTA sunt IEC, ARB, BB, diuretice si CaB.

### **Dislipidemiile.**

**Patogenie.** Dislipidemia este de 3 ori mai frecventa in DZ, si este mai frecventa la femei. Dislipidemia din DZ este caracterizata prin hiper-TG-emie, hipo-HDL-emie, cu LDL crescut sau normal, dar constituit din mai multe particule mici si dense (aterogene). Si lipoproteinele bogate in TG “par a fi aterogene” (AHA/ADA 2007). Formula de ESC/EASD 2007, dislipidemia din DZ se caracterizeaza si prin acumularea de remnanti bogati in colesterol, de asemenea aterogeni. Hipo-HDL-emia si hiper-TG-emia sunt componente ale sindromului metabolic. Conform ESC/EASD, LDL crescut si HDL scazut sunt factori de risc importanti (clasa I A).

**Diagnostic.** Alt subiect

**Tratament.** Obiectivele pentru dislipidemie sunt din cele mai diverse in functie de sursa. Totusi cel mai larg recunoscute sunt: LDL<100, TG<150, HDL>40 la barbati/50 la femei (tabelul 5). Alte tinte sunt precizate la tratamentul dislipidemilor (ATP III).

**Tabel 5. Obiective lipidice si initierea tratamentului in DZ.**

OBIECTIV	ESC/EASD 2007	ADA 2008
<b>LDL-Col</b>	<70-77 daca exista BCV  -30-40% daca nu exista BCV	<100 (optional <70) <100, daca nu exista BCV -40% daca nu se pot atinge
<b>TG</b>	neprecizat (<177 daca LDL este in target)	<150
<b>HDL-Col</b>	neprecizat	>40 (B), >50 (F)
<b>Col TOTAL</b>	Neprecizat (<135, mentionat la LDL)	neprecizat
<b>Initiere statine pt. LDL</b>	Indiferent de LDL, daca BCV De la Col total de 135, daca nu exista BCV	Indiferent de LDL, daca BCV De la 40 de ani + cel putin un factor de risc
<b>Initiere trat. Pt. TG</b>	>177, cu statine, crescand doza	>200, cu statine/combinatii avand ca obiectiv non-LDL<130 >500 cu fibrat/niacin inainte de LDL

Toate ghidurile recomanda statinele ca prima linie. Alte clase (fibrati, acid niacinic) sunt mentionate cu avantajele si dezavantajele potențiale.

**Alti factori de risc.** *Diabetul* in sine creste de 2 ori riscul de infarct miocardic si AVC, complicand astfel conceptul de “preventie primara in diabet” (fiind vorba de o boala cu risc deja crescut). Diabetul induce modificari ale coagulabilitatii/fibrinolizei (alaturi de sindromul metabolic, insulinorezistenta) neprecizate ca atare in ghiduri, insa abordate terapeutic prin terapie antiplachetara. *Sedentarismul, alimentatia necorespunzatoare, supraponderea, fumatul* sunt alti factori de risc carora li se adreseaza tratamentul.

**BOALA CARDIOVASCULARA (BCV).** Desi ghidul AHA/ADA mentioneaza “afectiunile CV asociate diabetului” (coloana 2), el nu aloca capitole aparte. In schimb, ghidul ESC/EASD aloca la capitolul “management of cardiovascular diseases” urmatoarele capitole: boala coronariana, insuficienta cardiaca, aritmii: fibrilatia atriala si moartea subita, boala vasculara periferica, accidentul vascular, bolile critice.

**Tabel 6. Boli cardiovasculare carora li se adreseaza preventia primara din diabet**

GHIDUL ESC/EASD 2007 (Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases)	GHIDUL AHA/ADA 2007 (Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from AHA and ADA)
Boala coronariana	Boala coronariana
Insuficienta cardiaca	Insuficienta cardiaca congestiva
AVC si alte boli cerebro-vasc (AIT)	AVC
ACO (boala vasculara periferica)	ACO
Aritmiile (inclusiv FiA si moartea subita)	Cardiomiopatia
Starile critice (critical illness)	-

**Patogenie.** Afectiunile cardiovasculare sunt o rezultanta atata a afectarii vasculare din diabet (microangiopatie, macroangiopatie) cat si a altor mecanisme patogenice (de exemplu hipercoagulabilitatea) sau a afectiunilor/factorilor de risc ce se asociaza frecvent cu diabetul: hipertensiune, dislipidemii.

**Microangiopatia.** Este o afectarea difusa, generalizata, a capilarelor si arteriolelor mici ( $<150 \mu\text{m}$ ). Mecanismele microangiopatiei sunt bine descrise, in raport cu mecanismele patogenetice ale hiperglycemiei (hiperactivarea caii poliol, produsii avansati de glicozilare, activarea proteinkinazei C etc.). Complicatiile microangiopatice tipice sunt retinopatia si nefropatia. Microangiopatia este implicata in cardiomiopatia diabetica (boala intrinseca a muschiului cardiac, diferita de boala coronariana care implica vase mari – macroangiopatie)

**Macroangiopatia** este definita de Targoviste ca afectare a vaselor mari ( $>1 \text{ mm}$ ). Ea se asociaza si cu alterarea vaselor medii ( $>0.1 \text{ mm}$  diametru) si mici ( $<0.1 \text{ mm}$  diametru). Ea asociaza doua mecanisme: ateroscleroza (mai precoce si mai accelerata in DZ) si arterioscleroza (scleroza generalizata a peretilor arteriali, indiferent de calibrul, datorata in mare parte glicarii proteinelor structurale, in particular colagenul). Complicatiile macroangiopatice ale diabetului coincid cu afectiunile atherosclerotice clasice: ACO, infarct etc.

### **Boala coronariana (cardiopatia ischemica).**

**Patogenie.** Diabetul ocupa o pondere importanta a pacientilor cu sindroame coronariene acute (45%) (angina instabila, infarct cu sau fara supradenivelare de ST). De notat prevalenta mai mare a ischemiei miocardice silentioase. Exista diferente de prognostic, si particularitati de diagnostic in DZ (pondere mai mare a ischemiei miocardice silentioase, manifestari atipice ale ischemiei, frecventa mai mare a infarctului miocardic nedureros. Boala coronariana este o afectare macrovasculara, mai grava la diabetici decat la nediabetici prin modificari datorate microangiopatiei (disfunctie endoteliala, ingrosarea membranei bazale cu alterarea eliberarii oxigenului catre miocard) sau altor cauze metabolice: stare procoagulanta si hiperagregabilitate plachetara.

**Diagnostic.** Poate fi realizat urmand 2 algoritmuri (Dragomir):

1. Pacient asimptomatic: ECG normal si <1 FR -> control periodic; boala periferica, modificari ST-T minore sau 2 FR -> test ECG de effort; sechela IM, ischemie pe ECG, modificari ECG nespecifice -> scintigrama sau ecografie de stres
2. Pacient simptomatic: angina instabila sau severa, sau angina si/sau ICC post infarct sau ischemie certa pe ECG -> coronarografie; angina atipia cu ECG normal si cel putin 2 FR -> test ECG de effort, scinti/eco de stres; angina atipica si ECG nespecific -> scinti/eco de stres.

**Semne ECG:** (AHA) Ischemie: QT prelungit, T hipervoltat (ischemie subendocardica), unde T inversate (ischemie subepicardica = transmurala). Leziune: subdenivelare ST (leziune subendocardica), supradenivelare ST (leziune subepicardica). Infarct: Unda Q patologica (durata>40 msecunde, in orice derivatie in afara de DIII si aVR), sau subdenivelare de ST si anomalii ale undei T, fara unda Q (ambele modificari trebuie sa fie acompaniate de cresterea enzimelor, pentru a diagnostica infarct)

**Sindroamele coronarine acute.** Se clasifica clinic in functie de prezenta supradenivelarii ST si a markerilor serici. Astfel un sindrom coronarian acut cu supradenivelare de ST si markeri este infarct miocardic (cu unda Q sau non Q), iar fara supradenivelare de ST si markeri este angina instabila (markeri negativi), sau infarct miocardic (cu unda Q sau non Q). Markerii serici cu valoare pentru necroza miocardica sunt: troponinele (detectate in sange, sunt intotdeauna patologice; incep sa creasca la 3 ore, se mentin 5-10 zile troponina I, 7-10 zile troponina T), CK si CK-MB (CK-MB patologica la valori de 2 ori peste val. normala; creste la 4-8 ore, maxim la 24 ore, normalizare la 72 de ore), mioglobina, LDH. Interpretarea acestora tine cont de numeroase aspecte particulare: CK-MB si troponinele nu indica mecanismul distractiei cardiace, putand creste si in alte afectiuni: miocardite, traumatism etc, astfel ele trebuie considerate ca criteriu diagnostic doar daca exista context clinic de ischemie miocardica; CK este fals crescuta in afestiuni muskulare toxicante alcoolica, diabet, efort fizic intens etc.

-*Infarctul miocardic* se diagnostica conform OMS pe baza a cel putin 2 criterii din 3: 1) istoric de durere toracica de tip ischemic 2) modificari evolutive ECG si 3) cresterea markerilor serici cardiaci de 2 ori fata de normal si cu dinamica specifica. Clasificarea infarctului in functie de momentul producerii: infarct miocardic acut = primele 7 zile (supraacut=primele minute), recent (7-28 zile), vechi (>28 zile de la debut).

*Angina pectorala de efort* se clasifica, conform CCS (Canadian Cardiology Society) in 4 clase (tabelul 7).

**Tabel 7a. Clasificarea anginei pectorale de efort (CCS)**

clasa	CARACTERISTICI
I	<b>Fara angor la activitati obisnuite</b> (angina apare la eforturi violente sau prelungite)
II	<b>Limitare minima a activitatii fizice obisnuite</b> (mers sau urcare rapida a scarilor, mers pe teren accidentat, mers/urcare de scari dupa o masa, sau in frig sau contra vantului, sau cu stres emotiv sau dupa trezire dimineata; mersul mai mult de 2 latimi de casa in teren plat, urcarea a mai mult de un etaj in ritm normal)
III	<b>Limitare marcata a activitatii fizice obisnuite</b> (mers 1-2 latimi de casa pe teren plat, urcarea unui etaj in ritm normal)
IV	<b>Disconfort la orice activitate fizica</b> (inclusiv angor de repaus)

Angina instabila se clasifica dupa clasificarea Braunwald (tabel 7b)

**Tabel 7b. Clasificarea anginei instabile (Braunwald)**

Severitate	Caracteristici
I	<b>Angor sever de novo, sau crescendo</b> fara durere in repaus (IA, IB, IC)
II	<b>Angor de repaus subacut</b> (angor de repaus in luna precedenta, dar fara manifestari in ultimele 48 de ore) (IIA, IIB, IIC)
III	<b>Angor de repaus acut</b> (angor de repaus de mai putin de 48 de ore) (IIIA, IIIB T pozitiv sau T negativ, adica cu troponine + sau cu troponine -, IIIC)
A	Prezenta unei patologii extracardiaci care intensifica ischemia <b>(angor instabil secundar)</b>
B	Absenta unei patologii cardiaci care sa intensifice ischemia <b>(angor instabil primar)</b>
C	Angor in context de infarct miocardic acut la mai putin de 2 saptamani <b>(angor instabil post-infarct)</b>

**Tratament.** Interventiile terapeutice in boala coronariana prezinta aspecte comune si aspecte particulare pacientilor cu diabet (tabelul 8). Preventia secundara (la pacienti cu cardiopatie ischemica documentata) este comuna pacientilor cu sau fara diabet (tabelul 9).

**Tabel 8. Interventii terapeutice in boala coronariana (dupa ESC/EASD 2007)**

INTERVENTII GENERALE	PARTICULARITATI DZ
Tromboliza	Aduce beneficii mai mari in DZ
Revascularizare	<ul style="list-style-type: none"> <li>-in cardiopatie ischemica, in general, se prefera by-passul (CABG)</li> <li>-daca se realizeaza PTCA electiva, se indica inhibitori de GP IIb/IIIa</li> <li>-daca se realizeaza PTCA cu stent, se prefera stenturile DES (drug-eluting stents)</li> <li>-in IMA se prefera PTCA (PCI); by-passul este rezervat unor situatii speciale</li> </ul>
Medicatie antiischemica:	<ul style="list-style-type: none"> <li>-beta-blocante;</li> <li>-nitrati si anticalcice doar ca trat. Simptomatic</li> <li>-antiplachetare si antitrombotice</li> <li>-IEC</li> </ul>
-	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Beneficiile terapiei antiplachetare sunt mai mici la pacientii cu diabet</li> <li>-dozele de aspirina sunt mai mari pentru aceeasi supresie a tromboxanului A2</li> <li>-clopidogreul are efect protector mai bun decat aspirina</li> </ul>
Preventie secundara	Echilibrare glicemica (orice modalitate, conform DIGAMI-2). Nu se recomanda glucoza-insulina-K
	-

**Tabel 9. Obiective in preventia secundara la pacienti cu boala coronariana si DZ (dupa ghidul ESC/EASD 2007)**

TINTA INTERVENTIEI	OBIECTIVE
Tensiune arteriala	<130/80 (<125/75 in caz de I Renala cu prot>1g/24h)
Control glicemic	A1c<6.5%, a jeun<108, postprandiale<135 la DZ2, <160 in DZ1
Control lipidic	Col T<175, LDL<70, HDL>40(B)/46(F), TG<150, ColT/HDL<3
Fumat	Oprire obligatorie
Activitate fizica	>30-45 min/zi
Control ponderal	IMC<25, sau scadere cu 10% a greutatii la supraponderali/obezi; CA<94 cm(B) / 80 cm(F)
Alimentatie	Sare<6g/zi, Grasimi saturate<10% (din total Cal), Trans<2%, polinesaturate omega-6: 4-8%; omega-3: 2 g acid linolenic/zi si 200 mg acizi grasi cu lant foarte lung/zi

## **Insuficienta cardiaca.**

**Patogenie.** Asocierea DZ-insuficienta cardiaca (IC) este puternica, prevalenta IC fiind de 4 ori mai frecventa in DZ (12% vs. 3%) Incidenta IC este de 2 ori mai mare la barbati, si de 5 ori mai mare la femeile cu DZ (Framingham). Fiecare din cele 2 elemente este factor de prognostic agravant pentru cealalta. Insuficienta cardiaca este cel mai frecvent datorata disfunctiei ventriculului stang prin cardiopatie ischemica. La diabetici, insuficienta cardiaca are o mortalitate crescuta, chiar dupa corectarea pentru toate celelalte afectiuni (boala coronariana, HTA; Framingham), argument in favoarea existentei unei entitati particulare: cardiomiopatia diabetica (boala miocardica cu disfunctie sistolica/diastolica fara afectare de coronare, deci fara cardiopatie ischemica), la care contribuie microangiopatia, neuropatia autonoma, si factori metabolici.

**Diagnostic.** Diagnosticul IC nu este standardizat, IC fiind un sindrom clinic larg, cu numeroase cauze potentiiale. Criteriile sunt clinice: simptome (dispnee, oboseala), semne (edeme), si paraclinice, in sensul obiectivarii unei disfunctii sistolice ( $FE < 40\%$ ) sau diastolice (indici specifici). Ghidul ACC/AHA pentru evaluarea si managementul insuficientei cardiace (2001) defineste 4 stadii ale riscului sau IC manifeste (tabel 9). Clasificarea functionala a IC (NYHA) cuprinde de asemenea 4 stadii (tabel 10)

**Tabel 9. Stadiile insuficientei cardiace (ACC/AHA).**

ST.	DESCRIERE	AFECTIUNI (exemple)
A	Risc inalt de IC (fara anomalii structurale sau functionale; fara semne sau simptome de IC)	Diabet zaharat, HTA, BCI (boala coronariana ischemica), istoric de medicamentatie cardiotoxică sau consum de alcool; istoric personal de artrita reumatoida, istoric familial de cardiomiopatie
B	Boala cardiaca (structurala) fara semne sau simptome de IC	HVS sau fibroza VS; dilatatie sau hipocontractilitate de VS; boala valvulara; infarct in antecedente
C	Boala cardiaca (structurala) si simptome de IC (in prezent sau in antecedente)	Dispnee sau oboseala datorate disfunctiei sistolice a VS; pacienti asimptomatici dar in tratament pentru simptome de IC prezente anterior
D	Boala cardiaca (structurala) avansata si simptome intense de IC in repaus in ciuda terapiei maximale (necesitand interventii specializate)	Spitalizari frecvente pentru IC, tratament iv la domiciliu, asistenta circulatorie mecanica etc.

**Tabel 10. Clasificarea functionala a IC (NYHA)**

Clasa	CRITERII
I	<b>Asimptomatica</b> (acitivitatea fizica normala nu provoaca disconfort – oboseala, palpitatii, dispnee)
II	<b>Disconfort moderat</b> (simptome in context de activitate fizica normala, dar nu si in repaus)
III	<b>Disconfort major</b> (simptome in context de activitate fizica mai mica decat obisnuita;nu si in repaus)
IV	<b>Disconfort permanent</b> (simptome accentuate de esforuri minime; pot fi prezente in repaus)

Exista si o clasificare a insuficientei cardiaice in faza acuta a infarctului miocardic (tabelul 11). Alte clasificari sunt: clasificarea stenozelor coronare (tip A=risc scazut, B=risc moderat, C=risc crescut), clasificarea TIMI a fluxului coronar la coronarografie (TIMI 0...3); scala Borg pentru evaluarea simptomelor cardiaice (0=absolut deloc...10=maxim) etc.

**Tabel 11. Clasificarea Killip-Kimball a insuficientei cardiaice din infarctul miocardic acut**

Clasa	CRITERII
I	Fara raluri crepitante la baza, fara galop
II	Raluri crepitante la baza sau galop
III	Raluri crepitante pe mai mult de 1/2 de camp pulmonar; frecvent edem pulmonar
IV	Soc cardiogenic

**Tratament.** Tratamentul traditional al IC se aplica si la diabetici: diuretice, IEC (sau ARB) si beta-blocante. Recomandarile ESC/EASD sunt:

-Pentru disfunctia ventriculara stanga, cu sau fara simptome de IC se recomanda IEC ca prima linie

-ARB au efecte similare cu IEC si pot fi utilizati ca alternativa sau in combinatie cu IEC

-Beta-blocantele sunt medicatie de prima linie: metoprolol, bisoprolol, carvedilol

-Diureticile de ansa sunt indicate in caz de simptome datorate retentiei; antagonistii aldosteronului sunt indicati in IC severa, alaturi de IEC, BB si celelalte diuretice. "sunt preferate diureticile de ansa datorita neutralitatii metabolice"(Veresiu).

### Aritmiile: fibrilatia atriala si moartea subita cardiaca.

**Patogenie.** DZ este un factor de risc pentru fibrilatia atriala. Atat diabetul cat si fibrilatia atriala sunt factori de risc pentru AVC.

**Tratament.** Aspirina si anticoagulante se indica la fel ca pentru nedиabetici (anticoagulante: INR 2-3). Se indica cuantificarea riscului de AVC in FiA, si in functie de acesta se indica sau nu anticoagulant. Factorii care determina riscul de AVC la pacientii cu fibrilatie atriala sunt: diabetul, hipertensiunea, boala coronariana, insuficienta cardiaca, varsta ( $>75$  ani), antecedentele de AVC sau AIT. Evaluarea riscului de AVC se poate face cu scorul Framingham, sau cu CHADS2, un scor care a identificat cel mai bine pacientii la risc inalt (care contine 5 criterii din cele 6, respectiv toate in afara de boala coronariana).

### Arteriopatia cronica obliteranta.

**Patogenie.** Este una din cele 2 componente ale bolii vasculare periferice la diabetici, alaturi de mediocalcinoza (manifestare drecventa a diabetului). Leziunile de ACO apar mai distal decat la nedиabetici (la nivel popliteu sau mai distal).

**Diagnostic.** Diagnosticul de ACO este sugerat de simptome (claudicatie, ischemie critica) si semne, si trebuie sustinut de o masuratoare obiectiva (IGB).  $IGB < 0.9$  sustine diagnosticul de ACO,  $IGB < 0.5$  sau  $Tas < 55$  mmHG pun diagnosticul de ischemie critica, daca exista durere de repaus, ulceratie sau gangrena. Explorarea anatomica de electie este eco-Doppler, arteriografia fiind indicata doar atunci cand se are in vedere interventie. Pentru evaluarea microcirculatiei se poate folosi masurarea transcutanata de oxigen.  $IGB > 1.3$  semnifica mediocalcinoza

**Tratament.** Ghidul ESC/EASD recomanda urmatoarele:

- Aspirina in doze mici (75-250 mg/zi) – tuturor pacientilor cu DZ si boli CV
- ACO: clopidogrel sau heparina cu greutate mica pot fi avute in vedere
- Ischemia critica se trateaza prin revascularizatie, atunci cand este posibil; ca alternativa, la pacientii la care nu se indica revascularizarea, tratamentul alternativ este reprezentat de tratamentul i.v. cu prostaciclina.

Revascularizarea se face, de preferinta, prin by pass cu vena safena, sau prin angioplastie percutana (pentru stenoze scurte in segmente proximale, deasupra genunchiului). Claudiactia severa reprezinta o indicatie de revascularizare daca claudiactia este severa (“disabling”) si leziunile sunt proximale.

### **Accidentul vascular cerebral.**

**Patogenie.** AVC este de cel putin 2 ori mai frecvent la persoanele cu DZ (dupa ajustarea pentru alti factori). Relatia hiperglicemie-AVC este mai putin documentata decat hiperglicemie-infarct. AVC este de obicei ischemic. AIT poate prezice un AVC in urmatoarele 90 de zile, cu probabilitate mai mare in primele zile.

**Diagnostic.** AVC este un deficit neurologic vascular cu durata >24 ore sau fatal. AIT este un deficit neurologic reversibil in <24 ore. AIT reprezinta o indicatie de consult neurologic urgent, intrucat riscul de AVC este foarte mare (maxim la 72 de ore). Diagnosticul este sugerat de semne clinice, si trebuie confirmat imagistic. 2 instrumente sunt recomandate de ghidul NICE pentru evaluarea clinica: FAST si ABCD. Testul “FAST” (Facial, Arm, Speech Test) reprezinta un criteriu de screening pentru AVC sau AIT, si consta in evaluare faciala (poate zambi? Sunt cazute gura sau ochii?), a bratelor (poate ridica ambele brate?), si a vorbirii (poate intelege? Poate vorbi clar?). Scorul ABCD este un scor prognostic care evalueaza riscul de AVC dupa un AIT: A=age (>60 ani, 1pct), B=Blood pressure (TA la prezentare >140/90, 1 pct), C=clinic (slabiciune unilaterală, 2 pct, tulburari de vorbire fara slabiciune, 1 pct), D=Durata simptomelor (>60 minute, 2 pct, 10-60 min 1 pct), la care se adauga Diabetul (1 pct). Un scor >4 inseamna risc crescut pentru AVC si impune administrarea de aspirina 300 mg/zi si indrumarea pentru consult neurologic de specialitate. Examenul imagistic trebuie efectuat imediat in urmatoarele situatii: indicatie de tromboliza sau anticoagulant, tratament anticoagulant in curs, tendinta la hemoragie, constienta afectata (Glasgow<13), simptome progresive sau fluctuante, edem papilar, febra, “neck stiffness”, cefalee intensa. Scala Glasgow este prezentata in tabelul 12.

**Tabelul 12. Scala Glasgow pentru coma**

<b>Deschidere ochilor</b>	<b>Raspuns verbal</b>	<b>Raspuns motor</b>
Spontan=4	Orientat=5	La comanda=6
La comanda verbala=3	Raspunde dar confuz=4	La durere, cu scop=5
La durere=2	Raspunsuri nepotrivite=3	Retragere la durere=4
Deloc=1	Cuvinte neinteligibile=2	Flexie spastica (decorticare)=3
	Deloc=1	Extensie rigida (decerebrare)=2
		Deloc=1

1...8=coma (afectare severa), 9-12=afectare moderata, 13-15=-afectare usoara

**Tratament.** Tratamentul AVC acut, tratamentul la diabetici se trateaza la fel ca la nedиabetici. Tromboliza este eficienta in primele 3-4 ore, dar se insoteste de risc hemoragic. Tratamentul conservator consta in supravegherea functiilor vitale, optimizarea circulatiei si parametrilor metabolici (inclusiv glicemie), recuperare neurologica precoce. In prima zi, TA trebuie scazuta doar daca este peste 220/120 mmHg, si nu trebuie scazuta cu mai mult de 25% in prima zi.

**Preventia** AVC presupune control tensional, lipidic, glicemic, si tratament antiplachetar. Tratamentul HTA poate fi facut cu orice medicament, iar folosirea inhibitorilor SRAA poate aduce beneficii suplimentare. Tratamentul antiplachetar se indica atat in preventia primara cat si secundara, si consta in aspirina (75-250 mg/zi), clopidogrel (in caz de intoleranta la aspirina), aspirina+dipiridamol (in caz de AVC recurrent), dar nu aspirina+clopidogrel (niciun beneficiu, dar risc hemoragic crescut). In caz de AVC sub tratament, se indica schimbarea tratamentului antiplachetar.

**Tratamentul cu aspirina in DZ.** Exista divergente intre viziunea europeana si cea americana in ce priveste utilizarea aspirinei. Aspirina in diabet a fost testata doar in studiul ETDRS (retinopatie), in care 650 mg/zi au fost administrate 5 ani si nu au avut niciun efect semnificativ pe mortalitate, IM nefatal, AVC nefatal (de unde s-a tras concluzia ca "aspirina nu este contraindicata in retinopatie"). Alta metaanaliza pe 140.000 de subiecti a aratat beneficii in populatia generala, dar nu la diabet. De aceea, diabetul este considerat o stare de "rezistenta la aspirina" (explicata prin "up-regulated vascular inflammatory-thrombogenic state"). Concluzia "evidence-based" este ca aspirina nu se justifica in preventia primara in DZ, daca nu exista alti factori de risc.

**ADA 2008** recomanda aspirina (75-162 mg/zi) in urmatoarele situatii:

- Preventie secundara, la pacientii cu diabet si boala cardiovasculara
- Preventie primara la pacienti cu risc crescut, inclusiv varsta>40 ani SAU factori aditionali (BCV in familie, HTA, fumat, dislipidemie, albuminurie).

Nu se recomanda aspirina:

- sub 30 ani (lipsa dovezilor beneficiului)
- sub 21 ani: risc de sindrom Reye

(in timp ce ESC/EASD 2007 recomanda aspirina in preventia primara a AVC, in rest precizeaza ca "indicatiile sunt aceleasi ca la nedиabetici")

**Concluzie:** folosirea redusa a aspirinei constatata in practica nu este de condamnat, avand in vedere dovezile in sensul "rezistentei la aspirina" si lipsa dovezilor de eficienta in diabet.

**ANEXA. Tratamente antiplachetare, antitrombotice.**

CATEGORIA	MEDICAMENT	MECANISM
ANTIAGREGANTE (aspirina)	acid acetil-salicilic (Aspenter75,...100)	Inhiba activarea plachetara, prin blocarea ciclooxygenazei, scazand astfel productia de tromboxan A2 (activator fiziologic)
(tienopiridine)	clopidoagrel * (Plavix 75 mg)	Inhiba selectiv activarea receptorului pentru ADP, si, astfel, activarea complexului GpIIb/IIIa ADP-dependenta
(tienopiridine)	Ticlopidina* (Ticlid)	Inhiba legatura ADP-dependenta dintre fibrinogen si membrana plachetara
(dipiridamol)	dipiridamol (Persantine, Fr.)	Antiagregant, coronarodilatator
(inhibitori IIb/IIIa)	eptifibatid (Integrilin), inj	Inhibitor de receptor IIb/IIIa, previne legarea fibrinogenului, a factorului von Willebrand si altor liganzi de receptorul glicoproteic IIb/IIIa
ANTITROMBOTICE (sin. anticoagulante) (cumarinic)	Acenocumarol (Sintrom 4 mg)	Antivitamina K, inhiba activarea factorilor II, VII, IX, X, si a proteinelor C si S
(cumarinic)	Warfarina (Coumadine Fr.)	idem
(deriv. de indandiona)	Fluindiona (Previscan Fr.)	idem
(Hep. nefractionata)	Heparina sodica	Se fixeaza pe antitrombina III, crescandu-I de 1000 de ori activitatea; activeaza factorul X si alti factori ai coagularii
(Hep. cu GM mica)	Dalteparina (Fragmin), nadroparina, enoxaparina (Clexan)	Au actiune disociata anticoagulanta (anti Xa) si antitrombinica (anti IIa) in diferite proporzii: (Xa/IIa = 2.5 pentru dalteparina, 3.6 pentru enoxaparina)

## **DIABETUL LA GRUPE SPECIALE: GRAVIDE, COPII, VARSTNICI**

### **DIABETUL LA GRAVIDE**

Diabetul la gravide cuprinde diabetul gestational (“diabetul” apare în sarcina) sau diabetul preexistent, peste care se suprapune sarcina.

**Diabetul gestational.** (DG). Este scaderea tolerantei la glucoza detectată prima dată în timpul sarcinii, cu posibile implicații mai ales fetale (macrosomie, moarte intrauterină, anomalii congenitale; în perioada neonatală: macrosomie, hipoglicemie, icter, sindrom de detresa respiratorie, policitemie, hipocalcemie) și mai puțin materne (hipertensiune până la preeclampsie). Totuși, rata complicațiilor este mică, macrosomia, cea mai frecventă complicație, întâlnindu-se la doar 20-30% din toate sarcinile cu diabet gestational. Prevalența diabetului gestational este estimată la 4-7% din totalul sarcinilor, în funcție de criterii (după criteriile stabilite de Fourth International Workshop Conference on Gestational DM, prevalența este mai mare, 7%). Diabetul gestational are implicații pe termen lung atât asupra mamei (risc de diabet zaharat) cât și copilului (risc de obezitate, sau scaderea tolerantei la glucoza în perioada de tanar/adult).

**Diagnostic.** Diagnosticul diabetului gestational parcurge mai multe etape (de la 1 la 3).

1. *Stabilirea riscului..* Are loc la prima vizită prenatală, și constă în stabilirea riscului de diabet gestational (tabel 1). În funcție de risc, se parcurg sau nu următoarele etape: screeningul și, în funcție de rezultatul screeningului, diagnosticul.

**Tabel 1. Categoria de risc pentru apariția DG.**

RISC INALT	RISC MEDIU	RISC SCAZUT
<b>Cel putin 1 criteriu:</b>	<b>Nu se indeplinesc criteriile nici pentru risc inalt, nici pentru risc scazut.</b>	<b>Toate criteriile:</b>
Obezitate importantă		G și creștere ponderală normală
DZ la rude de grad 1		Fără DZ la rude de grad 1
Istoric de intol. la glucoza		Fără istoric de intol. la gluc.
Copil macrosom în antec.		Fără antec. obstetricale patologice
Glicozurie în prezent		Varsta<25
		Etnie cu risc scazut (caucaziieni etc.)

2. *Screeningul.* Se realizează (în funcție de risc) în momentele indicate în tabelul 2. El constă în administrarea a 50 g glucoza, și măsurarea glicemiei la o oră. O valoare peste 140 mg/dl (identifică 80% din DG) sau 130 mg/dl (90%) se consideră pozitivă, și trebuie urmată de diagnostic (TTGO cu 75 sau 100 de grame). O valoare negativă în cazul sarcinilor cu risc înalt trebuie urmată de reluarea testului în săptămâna 24-28.

**Tabel 2. Momentul de realizare a screeningului pentru DG.**

CATEGORIA DE RISC	IMEDIAT (prima consultatie in sarcina)	IN SAPTAMANA 24-28
<b>INALT</b>	<b>DA</b>	<b>Daca initial nu s-a diagnosticat DG</b>
<b>MEDIU</b>	<b>NU</b>	<b>DA</b>
<b>SCAZUT</b>	<b>NU</b>	<b>NU</b>

3. *Diagnosticul.* Diagnosticul se realizeaza prin TTGO cu 75 g, sau 100 g, interpretate diferit fata de TTGO clasic (tabelul 3). La acest criteriu, se adauga criteriile generale de diagnostic pentru diabet ( $>126$  a jeun,  $>200$  la 2 ore in orice moment), si atunci se pune diagnosticul de diabet tip 1 sau tip 2 (diagnosticul differential tinand cont de contextul clinic, care are putea indica posibilitatea unui DZ tip 2 preexistent si revelat de sarcina, sau paraclinic: prin evidențierea anticorpilor specifici DZ tip 1) (vezi si diag.. DZ)

**Tabel 3. TTGO diagnostic in sarcina: interpretare**

	<b>TTGO cu 75 g</b>	<b>TTGO cu 100 g</b>
A jeun	>95	>95
La 1 ora	>180	>180
La 2 ore	>155	>155
La 3 ore	-	>140
<i>Daca sunt pozitive cel putin 2 valori, la oricare din cele 2 teste, se diagnostica diabet gestational.</i>		

**Etiopatogenie.** DG pare a fi consecinta unei insulinorezistente postreceptor, indusa hormonal, cu maxim in saptamana 26 (estradiol, hCS, cortizol) – 32 (progesteron), dintre acestea potentialul diabetogen fiind slab pt estradiol, moderat pentru hCS, foarte puternic pentru cortizol, si puternic pentru progesteron. Secretia de insulina nu poate compensa aceasta insulinorezistenta, situatie denumita DG. In alta conceptie (Targoviste) nu se poate vorbi de insulinorezistenta, ci doar de un necesar mai mare de insulina, indus hormonal, avand ca scop sintezele necesare dezvoltarii fatului. Oricare din variante explica reversibilitatea DG odata cu nasterea (in afara situatiilor de diabet preexistent sau revelat de sarcina). Testarea prin TTGO la  $>6$  saptamani dupa sarcina poate obiectiva normalizarea tolerantei la glucoza. Totusi riscul de DZ tip 2 ramane de 50% pentru urmatorii 25 ani de la sarcina-index.

**Tratament.** Tratamentul are ca obiectiv mentinerea unor glicemii cat mai aproape de normal, in scopul evitarii complicatiilor fetale sau materne. Obiectivele stabilite la 4-th Int. Workshop on GD sunt prezентate in tabelul 4.

**Tabel 4. Obiective glicemice in DG**

Momentul determinarii	Glic (sg integral)	Sg capilar (ADA/citat de Roman)	5-th international Workshop Conference on DG
HbA1c	<7	<7	<7
A jeun	<95	<105	90-100
Postprandial - 1 ora	<140	<150	<140
Postprandial - 2 ore	<120	<130	120-127

Tratamentul consta in dieta, iar daca dieta nu poate mentine glicemii in obiectivele de mai sus, se indica insulina. Dieta consta in: aport caloric de 30-32 kcal/kgc la normoponderale, 25 kcal/kgc la supraponderale/obese, cu carbohidrati  $<40\%$  din aportul caloric total. Se recomanda carbohidrati cu indice glicemic mic (tabel 5). Indulcitorii necalorigeni pot fi folositi in cantitati moderate. Insulinele ce pot fi folosite in sarcina sunt: NPH (initial 0.4 UI/kgc), Novorapid si Humalog. Nasterea se recomanda in saptamana 38, in absenta altor indicatii. DG nu este o indicatie in sine pentru cezariana.

**Urmărire.** Daca toleranta la glucoza este normala postpartum: la 3 ani; daca exista IFG sau IGT, urmarire anuala (ADA).

Contraceptia trebuie realizata cu estro-progestative (si nu progestativa exclusiv, pentru ca amplifica de 3 ori riscul de DZ) sau dispozitive intrauterine cu cupru. Sarcina trebuie planificata, pentru a evita hiperglicemia la inceputul sarcinii.

**Tabel 5. Exemple de alimente in functie de categoria de indice glicemic**

<b>IG MARE (55-110)</b>	<b>IG MEDIU (40-50)</b>	<b>IG MIC (&lt;35)</b>
Glucoza (100) Bere (110),	Suc de morcovi (40), de grapefruit (45)	
Cartofi prajiti (100) Cartofi fierți (70)		Fasole, mazare verde (35)
Mamaliga, orez, paste fainoase (70)		Iaurt (35)Lapte (30), Rosii (30)
Paine alba (85)	Paine integrală de secără (45)	
Zahar, Coca-cola, Ciocolata (70)		Ciocolata neagră (25)
Musli (65)	Cereale integrale fără zahar (45)	
Inghetată, miere (60)		
Pepene galben, banana (60)	Struguri (45)	Mere, portocale (35), cirese, capsuni (25)
Pizza (60)		

**Diabetul preexistent sarcinii.** Este indicat ca preconceptional, si pe tot parcursul sarcinii (in mod particular in primele 9 saptamani) controlul glicemic sa fie optim: Ac<6.5% in DZ tip 1, intrerupere ADO si insulinoterapie eficienta in DZ tip 2.

## DIABETUL LA COPII

Diabetul la copii poate fi tip 1 (majoritatea), tip 2, alte tipuri.

**Diabetul tip 1.** DZ tip 1 la copil nu este o forma particulară de DZ tip 1. Totuși există anumite particularități la copil în ce privește simptomatologia, prezenta bolilor autoimune asociate, complicațiile diabetului la această varsta (creștere, metabolism calcic), tratamentul. Aspectelor medicale li se adaugă aspectele psihologice și de educație, deosebit de importante.

**Diagnostic.** Criteriile de diagnostic sunt cele generale pentru diabet, cu mențiunea că pentru diagnosticul DZ tip 1 este rareori nevoie de repetarea glicemiei sau de efectuarea TTGO, întrucât simptomele evocatoare + o glicemie la nivel diagnostic, sunt suficiente. Un rol important în diagnosticul DZ tip 1 în au anticorpilor (ICA, antiGAD, IA2 și IAA), a căror prezență confirmă originea autoimună, și, mai mult, are valoare prognostică (asociindu-se pozitiv cu rapiditatea distructiei celulei-beta în urmatorii ani, și astfel cu probabilitatea mai mică a apariției lunii de miere). Mai mult, anticorpii pot diferenția în 2 categorii copiii cu hiperglicemie tranzitorie: o categorie sunt cei care vor dezvolta DZ tip 1, cealalta nu va dezvolta niciodată.

**Tablou clinic.** Debutul la copii este semnalat de simptomele tipice (poliuria este de departe cea mai frecventă), dar, surprinzător, durerea abdominală (simptom atipic) este frecventă (23%). Frecvența simptomelor este: poliurie > scadere ponderala > obosalea > dureri abdominale > modificări ale caracterului > altele (inclusiv afectiuni febrile 20%!).

-Cetoacidoza este frecventă și manifestă inaugurala, și poate surveni în orice moment, favorizată de factori precum: episoadele infectioase, educația deficitară (în special omisiunea insulinei în cazul anorexiei din infectii acute). România (zona București, citat de Grimaldi) are incidenta cea mai mică și rata cea mai mare de cetoacidoza în studiul EURODIAB.

-Edemul cerebral este cauza cea mai frecventă de mortalitate în DZ 1 a tânărului (inclusiv moartea în pat la domiciliu), și este asociat clasic modificărilor osmotice din cursul tratamentului cetoacidozei. El se manifestă prin céfalee, bradicardie și hipertensiune, se confirmă prin CT/RMN și trebuie tratat intensiv (manitol 20%, 2.5 ml/kg în 15 minute, repetat la fiecare ora dacă este necesar). S-ar parea că edemul cerebral nu este doar o consecință a tratamentului, el fiind prezent uneori și la debutul cetoacidozei (Grimaldi).

Hipoglicemia are o incidentă progresiv descrescătoare cu varsta, fiind frecventă la 0-4 ani (55 episoade/100 pacienti-an), scăzând la aprox. jumătate după varsta de 5 ani (30 episoare/pacient-an). De asemenea, hipoglicemiile nocturne sunt de 2 ori mai frecvente sub 5 ani. Frecvența hipoglicemii scade cu 20% pentru fiecare creștere a HbA1c cu 1%. Hipoglicemii pot afecta dezvoltarea neuropsihică a copilului.

-Alte particularități ale diabetului la copil sunt legate de modificările sensibilității la insulina odată cu maturizarea sexuală, abilitatea autoingrijirii, vulnerabilitatea neurologică la hipoglicemii.

**Complicatii.** Complicatiile subacute ale diabetului sunt alterarea cresterii si dezvoltarii, metabolismului calcic/osos, redoarea articulara.

-*Tulburarile de crestere* se coreleaza cu dezechilibrul glicemic, si sunt mai putin frecvente in prezent decat in trecut, cand se descria sindromul Mauriac: (retard staturoponderal, inaltime<1.50, obezitate cushingoida (facio-tronculara), hepatomegalie importanta (infiltrare glicogenica si lipidica), la care se asocia de obieci infantilismul genital (in prezent acest sindrom nu se mai intalneste in tarile civilizate). La copilul diabetic este frecventa scaderea IGF-1, cresterea STH, explicand tulburarile de crestere. Totusi aceste modificari apar si in alte boli. De asemenea, in caz de tulburari de crestere si dezvoltare trebuie facut screeningul pentru hipotiroidism si boala celiaca.

-*Metabolismul calciului* este afectat prin absenta cresterii 1,25-OH-D3, care ar trebui sa aiba loc fiziologic in pubertate, dar in diabet nu apare datorita carentei de insulina si IGF-1. Totusi, anomaliiile rezultante sunt minore (mineralizarea osoasa este normala).

-*Redoarea articulara* (RA) este complicatia cea mai frecventa si precoce a DZ tip 1, si se coreleaza bine cu complicatiile microvasculare ( prezenta RA semnaleaza un risc de 3 ori mai mare de complicatii microvasculare). RA consta in ingrosarea si rigiditatea tesutului conjunctiv periarticular, si apare in special la maini, incepand cu degetul mic, si progresiv afectand celelalte degete. Prevalenta RA a scazut in timp (de la 30% in 1978 la 7% in prezent) probabil datorita ameliorarii ingrijirii.

**Afectiuni asociate.** Bolile autoimune sunt mai frecvente la copiii cu DZ tip 1 decat la ceilalți, in cadrul sindroamelor poliglandulare autoimune tip II sau III (tabel 6)

**Tabel 6. Poliendocrinopatii (sindroame poliglandulare)**

TIP I	TIP II	TIP III
CANDIDOZA CRONICA	BOALA ADISSON (100%)	TIROIDITA +
Boala Addison	Tiroidita autoimuna (70%)	DIABET, Boala celiaca, Sarcoidoza (IIIa)
Hipoparatiroidism	DIABET (50%)	Anemie Biermer (IIIb)
Alte manifestari considerate minore (inclusiv DZ)	Insuficienta gonadica, altele	Vitiligo, alopecia (IIIc)

Diagnosticul acestor afectiuni implica determinarea anticorpilor specifici (tabel 7).

**Tabel 7. Anticorpi de pot fi prezenti in sindroamele poliglandulare**

Afectiune/organs	Anticorpi
Diabet tip 1a –autoimun (celule beta)	ICA, antiGAD, IA2, IAA
Boala Addison (insuficienta corticosuprarenala)	21-hidroxilaza
Tiroidita Hashimoto (hipotiroidism autoimun mai v)	Tireoglobulina*, Ac. anti-tiroid peroxidaza*
Boala Basedow (hipertiroidism autoimun)	Receptori pentru TSH
Boala celiaca (intestin subtire)	Ac. transglutaminaza*, Ac anti-endomisium* Ac antigliadina
Anemie Biermer (stomac)	Factor intrinsec
Insuficienta gonadica (celule steroide)	17-hidroxilaza 20-22 desmolaza
Vitiligo (melanocite)	Tirozinaza

\*dozarea acestora este recomandata de ADA 2008 la diagnosticul DZ tip 1 (primii doi) sau la aparitia simptomelor (ultimii doi)

*-Afectiunile tiroidiene autoimune* sunt afectiunile cel mai frecvent asociate cu diabetul, insa consecintele clinice (in special hipotiroidism, sau hipertiroidism) nu sunt foarte frecvente. ADA recomanda dozarea ambilor anticopi (tiroglobulina, Ac anti tiroid peroxidaza) la diagnostic, si dozare la 1-2 ani a TSH la toti copii cu diabet echilibrat. Daca TSH este anormal, se indica dozarea free T4. Hipotiroidismul subclinic creste riscul de hipoglicemie sau retard de crestere. Hipertiroidismul poate induce dezechilibr glicemic.

*-Boala celiaca* poate fi cauza unui retard de crestere sau unei osteoporoze la pacientii cu DZ tip 1. Simptomele bolii sunt: diaree, scadere ponderala sau crestere inadecvata, durere abdominala, obosseala cronica, malnutritie datorata malabsorbtiei, hipoglicemii inexplicate sau imprevizibile. Odata aparute simptomele, ADA recomanda dozarea Ac anti-endomisiali sau antitransglutaminaza (anticorpii antigliadină fiind considerati nespecifici). Rezultatul pozitiv impune consult gastroenterologic (diagnosticul fiind pus ideal prin biopsie intestinala). Tratamentul consta regim strict, cu excluderea completa a glutenului (fara produse din grau, orz, ovaz, secara, implicit fara produse care contin faina de grau in componitie: unele branzeturi, mezeluri, inghetata, iaurt cu fructe, ness, ketch-up, mustar, altele). Alte surse (Grimaldi) recomanda screeningul la diagnosticul diabetului si apoi la 2-3 ani daca screeningul initial este negativ.

*-Boala Addison* (insuficienta suprarenala cronica) este rara, insa poate avea consecinte severe (insuficienta suprarenala acuta, potential fatala in absenta tratamentului). Dozarea anticorpilor anti-suprarenala si dozajul ACTH sunt indicate in caz de hipoglicemii frecvente si inexplicabile la pacienti cu anticorpi anti-tiroida pozitivi (Grimaldi). Diagnosticul de boala Addison, sugerat de semne/simptome (dureri muskulare, scadere in greutate, hipoglicemii, greata-varsaturi-diaree, hipotensiune –ortostatica, pofta crescuta pentru sare, depresii) se poate realiza prin test scurt la ACTH (patologic daca cortizolul nu creste la 30 minute dupa administrarea ACTH), test lung la ACTH, sau testul inducerii hipoglicemiei cu insulina (patologic daca secretia de cortizol nu creste ca raspuns la hipoglicemie).

#### **Complicatii si afectiuni asociate.**

*-Retinopatia diabetica.* Screening: dupa varsta de 10 ani, daca vechimea diabetului este de 3-5 ani. Ulterior: annual, sau mai rar. Tratament de specialitate.

*-Nefropatia diabetica.* Screening: dupa varsta de 10 ani daca durata diabetului este >5 ani. ADA recomanda dozarea raportului microalbumina/creatinina, din mostra intamplatoare (indiferent de moment). Inca 2 dozari pozitive (microalbuminurie persistenta) impun tratament cu IEC

*-Hipertensiunea arteriala.* Se defineste la copii ca valoare a TA sistolice sau diastolice constant peste percentila 95 pentru varsta, sex si inaltime, sau peste 130/80 mmHg (se ia in considerare pragul cu valori mai mici). Tratamentul de prima linie este cu IEC. ADA defineste si tensiunea “normal-inalta”, adica valori intre percentila 90 si 95, care impun tratament nonfarmacologic

*-Dislipidemii.* In functie de antecedentele familiale de hipercolesterolemie (Col total >240) sau eveniment CV sub 55 ani, sau antecedente necunoscute (!) profilul lipidic se indica dupa varsta de 2 ani, in conditii de echilibru glicemic. In absenta antecedentelor, screeningul se indica dupa varsta de 10 ani, ulterior anual (daca este anormal) sau la 5 ani (daca LDL<100). Tratament: dieta; + statina dupa 10 ani, daca LDL>160 sau LDL>130 si 1-2 FR aditionali. Obiectiv: LDL<100

**Tratament.** Obiectivele glicemice sunt mai putin stricte decat la adulti, si difera in functie de varsta. La 0-6 ani atat riscul cat si vulnerabilitatea pentru hipoglicemie sunt foarte mari, obiectivul este cel mai lax ( $A1c < 8.5\%$ ). Obiectivul A1C de  $< 8\%$  pentru varsta 6-12 ani se explica prin riscul relativ scazut de complicatii ale diabetului inainte de pubertate, si prin riscul de hipoglicemie. La adolescenti si adulti tineri (13-19 ani) obiectivul A1c este de  $< 7.5\%$ . avand in vedere riscul de hipoglicemie, dar si implicatiile diabetului in dezvoltarea somatica si psihica. Sunt rezonabile si obiectivele  $< 7\%$  daca sunt obtinute fara hipoglicemii excesive. Obiectivele sunt si mai laxe in cazul hipoglicemiilor frecvente sau nesesizate.

**Tabel 8. Obiective glicemice in DZ tip 1**

Varsta	Preprandial	La culcare /noaptea	HbA1c
0-6 ani (copii mici si prescolari)	100-180	110-200	7.5 – 8.5%
6-12 ani (scolari)	90-180	100-180	<8%
13-19 (adolescenti si adulti tineri)	90-130	90-150	<7.5%

Modalitatile de tratament nu sunt standardizate. Dupa Grimaldi, tratamentul cel mai prescris este cu 2 premixate (de obicei premixate 30/70, administrate 2/3 dimineata si 1/3 seara). Doza este in general de 0.8 UI/zi prepubertar, ulterior 1.2-1.6 UI/zi la pubertate, cand se trece de obicei la cel putin 3 injectii pe zi. Desi populare, regimurile basal-bolus sau cu pompa de insulina se pare ca nu aduc beneficii suplimentare fata de regimurile cu 2-3 injectii. Beneficiile pompei se vad la putini copii, acestia apartinand de obicei varstei prescolare ( $< 7$  ani) (Grimaldi).

*Pompele de insulina* (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion) (tabel 10) reprezinta o modalitate particulara de tratament, cu indicatii restranse, si beneficii strict legate de motivatia si capacitatea utilizarii acestora. Avantajele si dezavantajele pompelor de insulina sunt prezентate in tabelul 9.

**Tabel 9. Avantajele si dezavantajele pompelor de insulina (de pe site-ul ADA)**

AVANTAJE	DEZAVANTAJE
Eliminarea injectiilor de insulina	Risc de cetoacidoza in caz de desprindere a cateterului, in cateva ore
Acuratete mai buna in livrarea insulinei	Pret
Beneficii glicemice: ameliorarea frecventa a HbA1c, oscilatii glicemice mai mici, reducerea riscului de hipoglicemie severa	Necesa spitalizare/ instructie
Sugerarea dozei de insulina	
Flexibilitate, cresterea calitatii vietii, Posibilitatea activitatii fizice fara consumul unor cantitati mari de carbohidrati	

(Conform furnizorului LVL medical Strasbourg, exista 4 profile de pacienti cu indicatie de pompa: copii sau adulti cu nevoi mici de insulina, pacienti cu probleme de vedere, pacienti cu nevoi mari de insulina, si straini sau pacienti cu educatie precara)

Conform ghidului NICE, indicatiile pompei sunt:

1. Initiere in DZ tip 1 la adulti sau copii peste 12 ani, in urmatoarele conditii:
  - tentativa de obtinere a unei HbA1c in obiective se soldeaza cu hipoglicemii invalidante (hipoglicemii recurente, imprevizibile, acompaniate de anxietate privind recurrenta, sau alterare semnificativa a calitatii vietii
  - HbA1c ramane crescuta (>8.5%) in ciuda unui tratament cu injectii multiple (implicit analogi lenti) bine condus ("high level of care")
2. Initiere in DZ tip 1 la copii sub 12 ani, in urmatoarele conditii:
  - Injectiile multiple sunt considerate nepractice sau nepotrivite SI
  - la varsta de 12-18 ani se va face tentativa de conversie pe injectii multiple
3. Continuarea terapiei cu pompa in urmatoarele conditii:
  - imbunatatire sustinuta a echilibrului glicemic sustinut (scaderea HbA1c)
  - scaderea semnificativa a numarului hipoglicemiei (obiectivul se stabileste in acord cu medicul curant).

**Tabel 10. Pompe de insulina**

PRODUCATOR	MODELE
MEDTRONIC	Minimed 508* Paradigm 512, Real-time MMT 522 Paradigm 712*, Real-time MMT 722*
ROCHE DIAGNOSTICS	Accu-Check Spirit* Accu-Check D-Tron+
SMITHS	Cozmo
ANIMAS	IR 1200, 2020

\* = modele existente pe piata romaneasca

**Tabel 11. Caracteristici tehnice comparative la 2 dintre pompele din Romania**

Caracteristica	PARADIGM 712	ACCU CHEK SPIRIT
Insulina recomandata de producator	umana sau analog*	neprecizat
Volumul rezervorului	300 UI	315 UI
Cresterea debitului de baza	0.05 UI	0.1 UI
Bolus maxim	25 UI	25 UI
Catetere	Specifice, detasabile	diverse modele (are adaptor Luer/Lock)
Baterie	baterie AAA 1/luna	baterie AA /reincarcabila
Meniu, alarma sonora si vibratie	Da	Da
Etanseatate	Rezista la imersia accidentală (IPX7)	Rezista pana la o ora in apa (IPX8)
Memorie	Bolusuri, total cotidian, alarme	Bolusuri (ultimele 30), total cotidian, debite temporare
Scheme memorate	3	5
Debite programabile/24 ore	48	24
Ecran luminos	Nu	Da
Protectie pentru activarea involuntara a pompei	Nu	Da
Telecomanda	Da	Nu

*Insulina utilizata pentru pompe.* Desi se indica “insulina rapida”, rareori se precizeaza tipul insulinei indicat pentru pompa (umana sau analog). Tipul de insulina recomandat este controversat, insa documentarea este mai buna pentru analogi, in particular Humalog. Superioritatea insulinei monomerice (analog) fata de insulina umana, in ce priveste hipoglicemiile sau HbA1c ar justifica folosirea analogilor. Pompa Accu-Check D-Tron ofera posibilitatea inserarii directe a cartusului de Humalog. Restul pompelor necesita extragerea insulinei din continatorul original si transferul in rezervorul pompei.

*Insulinoterapia prin pompa.* Respecta principiul basal-bolus, prin furnizarea unui debit de insulina pe tot parcursul zilei (“rata bazala”), si a unor bolusuri pentru mese sau corectie. Debiturile se stabilesc in functie de automonitorizare. Se calculeaza doza totala anterioara, care va coincide cu doza totala administrata prin pompa, cu exceptia situatiei in care se face conversie de pe insulina umana pe analogi, cand se scade 20%. Odata stabilita doza, se stabileste proportia de insulina bazala (40-50%) si bolusuri (50-60%). Proportia de insulina bazala rezultata se imparte la 24, obtinand rata bazala, adaptata orar in functie de evolutie, tinand cont inclusiv de fenomenul dawn (necesar mai mare de insulina in a doua parte a noptii).

*Regula lui 1800/500.* Stabilirea factorului de sensibilitate la insulina si indicele insulina/carbohidrati pot fi stabilite urmand regulile propuse de dr. Paul Davidson din Atlanta (cu mentiuni speciale in ce priveste pompele). Diferentele dintre insulinele umane si analogi constau intr-o corectie mai mare data de analogii rapizi (cifra mai mare pentru analogi in aplicarea regulei 1800/1500) si printr-o doza mai mica de analog pentru aceeasi cantitate de carbohidrati, respectiv acoperirea unei cantitati mai mari printr-o unitate (se alege cifra mai mare in aplicarea regulii 500/450). Cu alte cuvinte, regula este de 1500/450 pentru umane, si 1800/500 pentru analogi.

**Tabel 12. Stabilirea capacitatii de corectie a glicemiei si de acoperire a hidratilor de carbon pentru 1 UI de insulina (regula lui 1800/1500 si regula lui 500/450)**

FACTOR DE SENSIBILITATE LA INSULINA (corectia glicemica la 1 UI insulina, in mg/dl)	RAPORTUL INSULINA/CARBOHIDRATI Cantitatea de HC(g) acoperita de 1 UI insulina
1500 / DZT (Insuline rapide umane)	450 / DZT (Insuline rapide umane)
1800 / DZT (Analogi rapizi)	500 / DZT (Analogi rapizi)
<i>DZT=doza zilistica totala de insulina</i>	

Pentru corectii se poate tine cont si de “regula insulinei neutilizate”, si anume in fiecare ora se utilizeaza 30% din insulina (Veresiu, probabil referitor la insulinele umane rapide, care contin dimeri, a caror scindare in monomeri pentru absorbtie dureaza, spre deosebire de analogii rapizi care contin doar monomeri, si pot fi absorbiti/utilizati imediat).

Tipurile de diabet prezентate in continuare sunt forme de diabet “non tip 1” la copil, ce insumeaza toate ~5% din toate cazurile de diabet la copil: diabet neonatal, MODY, mitochondrial, tip 2. Diabetul neonatal si MODY sunt reunite actualmente sub termenul “forme monogenice de diabet”, contrar formelor poligenice (DZ tip 1 si tip 2).

**Diabetul neonatal.** Este o forma rara, nonautoimuna de diabet, ce apare in primele 6 luni de viata, si dispare dupa 1 an (diabet neonatal tranzitor, 50-60%, DNNT) sau se mentine (diabet neonatal permanent, 40-50%, DNNP). Dintre cazurile de DNNP, aproape jumate sunt explicate prin mutatii ale canalului Kir 6.2. Mai multe sindroame clinice de diabet neonatal permanent sunt descrise (tabel 13).

**Tabel 13. Forme clinice de diabet neonatal tranzitor sau permanent**

Anomalie genetica	Forma clinica	Manifestari asociate diabetului
Anomalii ale Cr. 6*	DNNT	Macroglosie
Kir 6.2*	DNNT (10%), DNNP (90%)	Retard de dezvoltare, epilepsie, cetoacidoza
EIF2AK3	DNNP: sindrom Wolkott-Rallison	Displazie epifizara, altele
FOXP3	DNNP: sindrom IPEX	Enteropatie, altele (mortalitate precoce)
IPF-1, HNF-1 $\beta$	DNNT	Afectare renala in mutatii HNF-1 $\beta$
Glucokinaza	DNNP	

\*mutatiile cele mai frecvente, anomaliiile cromozomului 6, urmate de Kir 6.2

In afara de implicatiile diagnostice, implicatiile terapeutice sunt deosebit de importante in diabetul rezultat din mutatiile Kir 6.2, intrucat aceasta forma de diabet raspunde la sulfonilureice (glibenclamid, 0.5 mg/kg/zi pana la 1 mg/kg/zi, respectiv doze mult mai mari decat la adult, de exemplu 20 mg/zi la un copil de 20 de kg).

**Diabetul MODY.** 6 forme de MODY sunt descrise pana in prezent, si prezente in clasificarea OMS la “tipuri specifice de diabet, defecte genetice ale functiei beta-cellulare”. Principalele caracteristici ale diabetului MODY sunt prezентate in tabelul 14. Toate formele de MODY se transmit autozomal dominant, astfel incat sunt prezente pe cel putin 3 generatii. Diferenta fata de tipul 1 este absenta cetoacidozei in lipsa tratamentului cu insulina, iar fata de tipul 2: varsta<25 de ani la diagnostic, incarcatura familiala, inclusiv pe 3 generatii, absenta obezitatii. MODY 2 si MODY 3 sunt de departe cele mai frecvente forme.

**Tabel 14. Caracteristicile diabetului MODY**

Tip	Defect	Aspecte clinice	Tratament
MODY 2	glucokinaza	Hiperglicemie moderata (setarea la un alt nivel al glicemiei, datorita afectari senzorului celulei beta: glucokinaza); cresterea sintezei hepatice de glucoza; risc minim de complicatii cronice;	Dieta (de electie) Eventual SU, metformin, insulina
MODY 3	HNF-1 $\alpha$	Hiperglicemie moderat/severa, complicatii microvasculare frecvente, severe; sensibilitate foarte buna la insulina, dar secretia scade in timp. Adenoame hepatice	SU (de electie) In timp: insulina
MODY 1	HNF-4 $\alpha$	Rar	SU (de electie)
MODY 4	IPF-1	Foarte rar	
MODY 5	HNF-1 $\beta$	Mai frecvent; afectare renala	
MODY 6	NEUROD1	Descriis la cateva familii	

**Diabetul mitocondrial.** Diabetul mitocondrial, clasificat alaturi de MODY la “tipuri specifice de diabet, anomalii ale functiei celulei beta”, este un diabet ce asociaza manifestari extrapancreatice, datorat unei mutatii punctuale in AND micocondrial (3243A>G). Se manifesta prin insulinosecretie redusa prin mecanism non-autoimun, cu insulinosensibilitate normala. Cea mai frecventa forma de diabet mitocondrial este MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness), ce imbraca doua forme: MIDD1 asemanator DZ tip 1 (diabet insulinodependent de la debut, cu debut mai precoce, in medie la 30 de ani, frecvent cu cetoacidoza), si MIDD2 asemanator DZ tip 2 (diabet cu debut mai tardiv, in medie la 39 de ani, asociat mai frecvent cu exces ponderal, ce devine insulinonecesitant in ~11 ani). Manifestarile extrapancreatice sunt: surditatea neurosenzoriala (90%), distrofia maculara retiniana (85%), miopatie si cardiomiopatie (20-45%). Alte manifestari sunt: retinopatie usoara, nefropatie severa, afectare neurologica si neuropsihiatrica in cadrul sindromului MELAS (mai jos) sau altele -Mutatia caracteristica diabetului mitocondrial apare si in sindromul MELAS (care apare cu sau fara diabet), sindrom sever caracterizat prin encefalomiopatie mitocondriala, acidoza lctica, si pseudo-accidente vasculare cerebrale (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes). Mutatii mitocondriale apar si in alte afectiuni asociate cu diabet (sindrom Wolfram, sindrom Pearson) sau nu (sindrom MERRF, sindrom Kearns-Sayre).

**Diabetul tip 2 la copii.** Diagnosticul diabetului tip 2 la copil presupune excluderea altor forme de diabet. Aparitia DZ tip 2 la varste tot mai mici se coreleaza cu cresterea ratei obezitatii, sedentarismului etc. Mecanismele de aparitie a DZ tip 2 la copil sunt similare cu cele ale adultului, si presupun in general obezitate. Semnele de insulinorezistenta (acanthosis nigricans) sunt mult mai frecvente decat la adult. Argumentele in favoarea diagnosticului de tip 2 la copil sunt prezentate in tabelul 15. (dupa Grimaldi). In general debutul DZ tip 2 la aceasta categorie se inregistreaza in perioada pubertara, asociata cu insulinorezistenta. De mentionat ca cetoacidoza sau cetonuria nu exclud diagnosticul.

**Tabelul 15. Criterii diagnostice pentru diabetul tip 2 la copii.**

ELEMENTE PREZENTE	ELEMENTE ABSENTE
Obezitate	Anticopri
Antecedente familiale de DZ tip 2	Haplotipuri HLA specifice DZ tip 1
Sex feminin	
Perioada pubertara	
Semne clinice de insulinorezistenta: PCOS, acanthosis nigricans	
Semne biologice de rezistenta la insulina: insulinemie/peptid C detectabile	
Insulinoterapia nu este vitala	

**Tratament.** Dieta, metformin (de la varsta de 10 ani, 1000-2000 mg/zi), sulfonilureice (glimepirid), meglitinide, inhibitori de alfa-glucozidaza.

**Alte forme de diabet.** Sindrom Wolfram (DIDMOAD): diabet insipid, diabet zaharat, atrofie optica, surditate.

## DIABETUL LADA

Diabetul LADA (Latent Autoimmune Diabetes of Adults) zis si diabetul 1,5 (Roman) este o forma de diabet recunoscuta de un grup de experti OMS, care asociaza trasaturi comune atat DZ tip 1 (varsta, autoimunitate) cat si tip 2 (varsta, asocierea cu obezitate, dislipidemii). In raport cu asemanarile, se vorbeste despre LADA tip 1 si tip 2. Criteriile de diagnostic pentru LADA sunt prezентate in tabelul 16. Diabetul LADA este progresiv, evoluand spre deficit absolut de insulina, similar DZ tip 1. De aceea LADA este vazut ca DZ tip 1 cu evolutie lenta. In UKPDS, 10% din pacientii diagnosticati cu DZ tip 2 aveau markeri de autoimunitate, asociati cu scaderea intervalului pana la insulinoterapie. Totusi, nu exista consens cu privire la acest tip de diabet (nentionat in ghidurile ADA 2008).

**Tabel 16. Criterii de diagnostic pentru LADA.**

CRITERII PRINCIPALE	CRITERII ACCESORII
Varsta>30 ani	HLA DQ81 *0303 si/sau 0201
Absenta cetoacidozei la diagnostic	
Tratament non-insulinic >6 luni	
Anticorpi anti-GAD65	

*Tratamentul* este asemanator diabetului tip 2 (initial), ulterior tip 1, cu mentiunea rezervelor privind sulfonilureicele (epuizare) sau metforminul (riscul de cetoacidoza) (dupa Roman).

## DIABETUL VARSTNICULUI

Este diabetul prezent la persoane peste 65 de ani (preexistent, sau nou diagnosticat, situatie in care se vorbeste despre "adevaratul diabet zaharat al varstnicului").

**Etiopatogenie.** Metabolismul glucidic, secretia si actiunea insulinei prezinta particularitati odata cu inaintarea in varsta: scaderea tolerantei la glucoza (dar mentionarea glicemiei a jeun), cresterea rezistentei la insulina (prin scaderea masei muskulare si cresterea masei grase, deficitul sintezei de GLUT-4), excesul de pro-insulina, alterarea pulsatilitatii secretiei insulinei; incetinirea absorbtiei glucozei alimentare, scaderea metabolismului intracelular al glucozei.

**Tablou clinic.** Simptomatologia tipica poate fi atenuata sau poate lipsi (cu varsta creste pragul renal pentru glucoza, sensatia de sete este alterata), in schimb pot exista simptome nespecifice (confuzie, denutritie, incontinenta) sau diabetul poate fi revelat de o complicatie (coma, AVC). Anumite sindroame clinice sunt specifice varstnicului cu diabet zaharat (tabel 17)

**Tabel 17. Sindroame clinice specifice varstnicului cu diabet zaharat (Serban)**

SINDROM	MANIFESTARI
Casexia neuropata diabetica	Scadere ponderala, depresie, neuropatie perif. dureroasa
Amiotrofia diabetica	-aproape exclusiv la barbati
Otita maligna externa cu Pseudomonas aeruginosa	Afectiune rare, dar ce apar cel mai frecvent la varstnicii cu diabet zaharat
Necroza papilara	idem
Afectiuni buloase intradermale; limitari dureroase ale articulatiei umarului	
Hipotermia accidentală	

**Diagnostic.** Se face urmand criteriile generale, cu mentiunea ca TTGO nu se recomanda la varstnici (reproductibilitate scazuta – 65%, nevalidarea in hiperglicemie a jeun sau simptome).

**Tratament.** Particularitatile tratamentului tin de riscuri (patologie asociata, posibilitati de autoingrijire) si perspective (speranta de viata). Obiectivele glicemice sunt prezentate in tabelul 18. Obiectivele glicemice sunt strict legate de obiectivele generale, care cuprind si calitatea vietii (absenta simptomelor, administrarea tratamentelor).

**Tabel 18. Obiective glicemice la varstnici**

	Glicemie a jeun	G. PostPr.	Categoria tinta
Hb A1c	<126	<200	Pacienti autonomi, fara polipatologie
	<180	<250	Pacienti fragili, cu polipatologie
<7%		Speranta de viata>10 ani in prezenta C.m. sau Speranta de viata>15 ani in absenta C.m	
<8%		Speranta de viata 5-10 ani in prezenta C.m. sau Speranta de viata 10-15 ani in absenta C.m	
<9%		Speranta de viata < 5 ani	

C.m. = complicatii microvasculare

Anumite particularitati ale tratamentului trebuie avute in vedere la varstnici

-*Inhibitorii de alfa-glucozidaza* intrunesc cateva din criteriile cele mai importante la aceasta categorie: absenta riscului de hipoglicemii, siguranta utilizarii. Dezavantajele sunt pretul, administrarile multiple, ES gastrointestinale frecvente

-*Metforminul* se administreaza cu prudenta dupa 80 de ani; este contraindicat la creatinina>1.5 (B) sau 1.4 (F) sau clearance<60

-*Sulfonilureicele* mai indicate sunt cele care expun mai putin la hipoglicemii: gliclazid, glimepirid (au si avantajul pastrarii preconditionarii ischemice); SU sunt contraindicate la clearance < 30 ml/min

-*Meglitinidele* au avantajul unui risc mai mic de hipoglicemii

-*Insulina* are avantajul lipsei contraindicatiilor. Indicatiile sunt cele clasice (tip 1, tip 2 cu esec al Ado, contraindicatii pentru ADO) la care se adauga indicatii geriatricce: denutritia severa (limiteaza marja terapeutica a ADO), prezenta bolilor asociate sau instabile (ce pot creste probabilitatea efectelor secundare ale ADO), incapacitatea gestionarii tratamentului cu Ado. Insulinoterapia definitiva se indica in DZ tip 2 cu scadere ponderala marcata si progresiva, insuficienta hepatica, insuficienta renala cronica (creatinina>1.5), iar insulinoterapie temporara in afectiuni acute (infarct, infectii, come diabetice) sau in interventii chirurgicale.

## **MANAGEMENTUL DIABETULUI PRE-, INTRA- SI POSTOPERATOR**

**Patogenie.** Interventia chirurgicala reprezinta o stare de stres, caracterizata prin doua mecanisme principale: secretia hormonilor de contrareglare (cortizol, epinefrina, glucagon si STH), si insulinorezistenta de stres (IRS). IRS este in principal musculara, si apare in particular prin actiunea inhibitorie a TNF $\alpha$  asupra tirozinkinazei din compozitia receptorului de insulina. Insulinorezistenta musculara are caracter adaptativ, orientand glucoza catre tesuturile in care preluarea glucozei este non-insulinodependenta si intacta, asa cum sunt majoritatea tesuturilor implicate in apararea antiinfectioasa. Pretul IRS este proteoliza musculara si neoglucogeneza. Alta situatie potential implicata este postul, cu efecte diferite. Hiperglicemia poate aparea si la diabetici, dar ea semnifica totusi un deficit de secretie (o adaptare normala la IRS ar presupune o secretie adevarata) ce poate fi secundar (inhibitia secretiei insulinei de catre catecolamine) sau primar (situatia se reevaluateaza dupa interventie). In orice caz, insulinopenia majoreaza catabolismul proteic de stres. Daca agresiunea se prelungeste, se constata de obicei o normalizare a glicemiei (fie prin inhibitia enzimei PEPCK a neoglucogenezei de catre IL-6, fie prin reducerea transportului glucozei prin GLUT-2, fie prin cresterea utilizarii glucozei). Astfel, se creeaza premisele pentru hipoglicemie, mai probabila daca exista afectiune hepatica sau denutritie.

**Monitorizare.** In reanimare, determinarea glicemiei este pe acelasi plan cu marii parametri: status hemodinamic, functie ventilatorie, temperatura corporala, diureza.

**Obiective.** Exista argumente teoretice pentru combaterea hiperglicemiei, dar si impotriva normalizarii acestora (tabelul 1).

**Tabel 1. Argumente si contraargumente pentru scaderea/normalizarea glicemiei**

EFFECTE ALE HIPERGLICEMIEI CE JUSTIFICA INTERVENTIA	ARGUMENTE CONTRA NORMALIZARII GLICEMIEI
-Deficit energetic (prin glicozurie)	Risc de hipoglicemie (consecinte mai grave in conditii de reanimare)
-Hiperosmolaritate, deshidratare si dezehilibre electrolitice (hiponatremie, hipokaliemie, hipofosfatemie)	Un grad de hiperglicemie ar putea fi utili tesuturilor bogate in mononucleare (implicate in aparare)
-Hipervascozitate si risc de tromboza	Introducerea unui tratament normoglicemiant presupune monitorizare mai intensa
-Alterarea functiei RMN (in caz de hiperglicemie cronica)	
-Sintesa de radicali liberi (stres oxidativ)	
-Favorizarea cresterii microorganismelor (infectie)	

Evidentele arata ca normalizarea glicemiei aduce beneficii substantiale (reduce aproape la jumatate mortalitatea, septicemia). Testarea rolului glicemiei versus insulinei in sine a condus la surpriza ca dozele de insulina mai mari s-au asociat cu o mortalitate mai mare (si alt hormon anabolizant, STH, a avut aceleasi consecinte nefaste), in schimb legatura principală pare a fi cu glicemia: un posibil prag peste care creste mortalitatea fiind 145 mg/dl. Obiectivele glicemice mai larg acceptate sunt prezentate in tabelul 2.

**Tabel 2. Obiective glicemice perioperator**

PREOPERATOR*	INTRAOPERATOR	POSTOPERATOR
<180 (a jeun)	110-180	-
<230 (postprandial)		

\*Glicemii peste aceste limite impun echilibrare si amanarea interventiei; temporizare 6-8 ore in caz de hiperglicemie severa, cetoacidoza sau stare hiperosmolara.

**Riscul complicatiilor postoperatorii.** (tabel 3.) Anesteticele folosite in anestezia generala pot influenta glicemia, in timp ce anestezia peridurala nu.

**Tabel 3. Riscuri perioperatorii induse de diabet si complicatiile sale**

COMPLICATII ALE DIABETULUI	RISCURI INDUSE
Hiperglicemie	Cresterea morbiditatii perioperatorii
Anomalii ale tesutului conjunctiv	Dificultati in intubatie
Neuropatie autonoma cardiaca (+macroangiopatie)	Stop, ischemie, instabilitate hemodinamica
Neuropatie autonoma gastrica	Regurgitare – inhalare de lichid gastric
Neuropatie autonoma urinara	Infectii urinare
Anomalii ale functiei neutrofilelor	Infectii
Macro, microangiopatie, neuropatie	Escarce, dificultati de cicatrizare
Nefropatie	Eliminare deficitara a produselor iodate

Adaptarea tratamentului inainte de operatie este prezentata in tabelul 4.

<sup>1</sup>fara notiune de urgență, metforminul fiind eliminat în 12 ore după ingestie

<sup>2</sup>au o durată de acțiune extrem de lungă, nu are niciun sens intreruperea preoperatorie

\*în funcție de tipul interventiei (minora: alimentația este posibilă în următoarele 4 ore, majora: alte situații); intreruperea medicației orale poate necesita insulina în DZ tip 2.

**Tratament.** *Preoperator:* tabel 4. *Postoperator:* insulinoterapie basal-bolus (Roman).

*Intraoperator* DZ tip 2 controlat și interventie minora nu necesita insulina. DZ tip 1 sau 2 necontrolat, sau interventii majore și anestezie generală impun administrare de glucoza, și insulina, separat sau impreuna. În DZ tip 2 se poate administra insulina pe seringomat, adaptat în funcție de glicemie (monitorizată la 1-4 ore), și perfuzii de glucoza: 2 litri de glucoza 10% în 24 ore, sau 4 litri de glucoza 5% în 24 de ore în cazul în care alimentația nu este posibilă 48 de ore. La insulinizarea bazala (seringomat) se pot adăuga bolusuri subcutanat, sau de preferință intravenos (din motive de absorbtie previzibila). În DZ tip 1, tratamentul cu insulina se face în mod continuu. Se recomanda glucoza-insulina-potasiu, în proporția: 500 ml glucoza 10% + 16 UI (+/- 4 UI) insulina + 10 mmol K, 80 ml pe ora (perfuzia merge în 6 ore, în absența alimentației) intreruptă la 30-60 minute după reluarea alimentației. (ghidul pentru tratamentul perioperator al DZ tip 1).

**Tabel 4. Intreruperea sau continuarea tratamentelor antidiabetice preoperator**

CLASA	INTRERUPERE*
Sulfonilureice cu duata scurta; repaglinida	In ziua operatiei
Sulfonilureicele cu durata lunga	Cu 2-3 zile inainte
Metformin	Cu 2 zile inainte <sup>1</sup>
Inhibitorii de alfa-glucozidaza	Nu
Tiazolidindione	Nu <sup>2</sup>
Insuline bazale	Nu
Insuline prandiale	In ziua operatiei

## **OBEZITATEA – EPIDEMIOLOGIE, DIAGNOSTIC, CLASIFICARE**

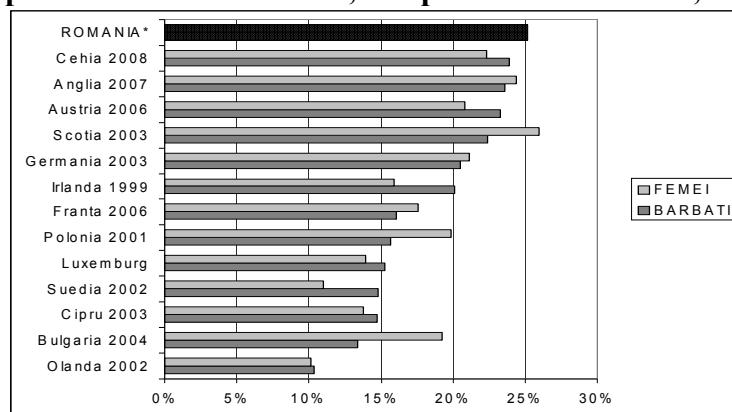
**EPIDEMIOLOGIE.** Obezitatea (Ob) este boala metabolica cu cea mai mare raspandire, declarata epidemie de catre OMS. In zona Europeană, estimarile pentru 2010 sunt de 150 milioane adulti si 15 milioane copii. Obezitatea este responsabila pentru 80% din cazurile de DZ tip 2, 55% din HTA, si 35% din boala coronariana ischemică<sup>1</sup>. Aceste afectiuni cauzeaza 1 milion de decese anual, supraponderea (Sp) si obezitatea explicand 1 deces din 13. Trendul este ascendent. In Europa, prevalenta obezitatii este de 10-25% la barbati si 10-30% la femei. In majoritatea tarilor, peste 50% din populatie este supraponderala sau obeza. Prevalenta obezitatii este mai mare la femei in mai mult de jumata din tarile eueopene (22 din 36), in timp ce supraponderea este mai frecventa la barbati, in toate tarile. Prevalenta in Romania nu este specificata in ghidul EASO. Doua studii documenteaza prevalenta obezitatii si supraponderii in Romania (tabel 1). Din cele 2 studii ar rezulta o prevalenta in jur de 25%, adica cea mai mare din Europa? (tabel 2). IASO furnizeaza doua seturi de date din Uniunea Europeană (UE 27 tari), masurate si autoraportate (self-reported), Romania fiind inregistrata la “self reported” cu o prevalenta a obezitatii de 7.7% pentru barbati, 9.5% pentru femei (8.6% pentru populatia adulta), si combinat suprapondere+obezitate 45.8% barbati, 38.1% femei, pentru anul 2000.

**Tabel 1. Date disponibile privind epidemiologia SP si Ob in Romania**

SURSA	Suprap.	Obezitate	Sp + Ob
Studiu Urziceni	22.8%	25.2%	48%
Studiu ? (Guja) (5 jud.: CJ, DJ, IS, GL, SV)	34.6%	24.7%	59.3%
IASO/IOTF Self-reported (2000) Barbati	38.1%	7.7%	45.8%
IASO/IOTF Self-reported (2000) Femei	28.6%	9.5%	38.1%

Situatia raportata de IASO, provenita din masuratori, impreuna cu ipotetica pozitie a Romaniei sugerata de studiul Urziceni sunt prezentate in figura 1.

**Figura 1. Prevalenta obezitatii in Europa (A.Copcea, adaptat dupa IASO, date provenite din masuratori, comparativ cu Romania, studiul Urziceni)**



\*prevalenta raportata in studiul Urziceni

Dupa situatia raportata de ghidul EASO, tarile cu cea mai mare prevalenta cumulata a obezitatii si supraponderii sunt Albania, Grecia si Croatia.

**DIAGNOSTIC.** Obezitatea este o boala caracterizata prin exces de tesut adipos, ce se diagnostica in practica prin evidențierea unui indice de masa corporala (IMC) mai mare sau egal cu 30 kg/m<sup>2</sup> (singurul criteriu standardizat, OMS 1997), indice care se coreleaza cu cantitatea de tesut adipos (tabel 1). Acest criteriu de diagnostic este universal acceptat si utilizat, in ciuda faptului ca legatura dintre IMC si tesutul adipos nu este liniara (la acelasi IMC, proportia de tesut adipos este variabila, de exemplu mai mica la persoane cu masa musculara mare, sau mai mare la persoane cu masa musculara redusa, de exemplu varstnici). Obezitatea se clasifica in 3 grade (OMS 1997), alte clasificari adaugand si alte categorii (de exemplu IMC>50=obezitate supramorbida).

-La copii, obezitatea este in general definita prin IMC peste percentila 95 pentru varsta si sex, sau peste 30 (exista mai multe seturi de definitii: CDC, IOTF, OMS), si supraponderea intre percentilele 85-95.

**Tabel 1. Categorii de IMC (OMS,1997)**

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	CATEGORIE
<18.5	Subpondere
18.5-24.9	Normopondere
25.0-29.9	Suprapondere (OMS: preobezitate)
30.0-34.9	Obezitate grad 1
35.0-39.9	Obezitate grad 2
≥ 40	Obezitate grad 3

Desi IMC este folosit ca si criteriu de diagnostic, si alti parametri sunt utilizati in definitia obezitatii sau tipului de obezitate (tabelul 2).

**Tabel 2. Alte definitii ale obezitatii sau formelor de obezitate**

CRITERIU	Valoare limita		Semnificatie (/diagnostic)
	BARBATI	FEMEI	
Circumferinta abdominala (cm)	>94 <sup>1</sup>	>80 <sup>1</sup>	Obezitate abdominala <sup>2</sup>
Indice talie-sold	>1.0	>0.85	Obezitate abdominala
Tesut adipos	>25%	>35%	Obezitate

1. Pentru europeni

2. Definitia IDF. Sinonime: obezitate androida, viscerală, in forma de mar, obezitate tronculara

**Clase de risc.** Obezitatea abdominala se asociaza cu risc cardiovascular crescut (spre deosebire de obezitatea subcutanata). OMS defineste doua categorii corespunzand riscului metabolic crescut (tabelul 3 si 4)

**Tabel 3. Gradele de risc ale obezitatii in functie de CA**

CRITERIU	Valoare limita		Semnificatie (/risc)
	BARBATI	FEMEI	
Circumferinta abdominala (cm)	>94	>80	Risc crescut
	>102	>88	Risc foarte crescut

**Tabel 4. Gradele de risc ale obezitatii in functie de CA si IMC (OMS/Geneva)**

<b>Diagnostic (bazat pe IMC)</b>	<b>Risc (bazat pe CA, in cm, in functie de sex B/F)</b>	
	CA≤102 (B) , ≤88 (F)	CA>102 (B), >88 (F)
Subpondere, normopondere	-	-
Suprapondere	Crescut	Inalt
Obezitate grad 1	Inalt	Foarte inalt
Obezitate grad 2		Foarte inalt
Obezitate grad 3		Etrem

**CLASIFICARE.** Dupa criteriile de mai sus (grad, indicat de IMC, distributia tesutului adipos, indicata de CA si ITS, si risc, corespunzator cu circumferinta abdominala).

## **OBEZITATEA: ETIOPATOGENEZA**

**FACTORI DE RISC.** Etiopatogeneza obezitatii este complexa si multifactoriala. Factorii implicați în apariția obezitatii sunt prezentati în tabelul 1.

**Tabel 1. Factori de risc/cauzali ai obezitatii**

Ghidul EASO	HANCU (Manual de DZ pentru MF)
Biologici (genetici si epigenetici)	Genetici (25-75%)
Comportamentali	Fiziologici: sarcina, lactatie, menopauza
Sociali	Endocrini si hipotalamici (rar): hipotiroïdism, boala Cushing, PCOS, tumori hipotalamice
De mediu (inclusiv stresul): alimentatia hipercalorica, cresterea portiilor, sedentarismul, tulburările de comportament alimentar)	Stil de viață nesanatos: alimentatie hipercalorica, bogată în grăsimi și dulciuri concentrate, consum de alcool, sedentarism, stres (psihosocial, profesional)
	Medicamente: anticoncepționale, antidepresive triciclice, corticoterapie, insulina, sulfonilureice
	Factori determinanți ai obezitatii abdominale: genetic, alcoolul, fumatul, factori hormonali

**MECANISME.** Mecanismul unic al obezitatii consta în dezechilibrul dintre aportul energetic și cheltuiala energetică, de diferite cauze. 1 kg de tesut adipos provine din 7000 de kilocalorii, respectiv un exces de 230 kilocalorii/zi timp de o luna sau 80 kilocalorii/zi timp de 3 luni. Excesul energetic este stocat sub forma de acumulare de trigliceride în adipoci, care suferă modificări structurale (hipertrofie, hiperplazie, inflamație) și funcționale (modificări ale secreției adipokinelor).

## **MANAGEMENTUL OBEZITATII**

**OBIECTIVE.** Managementul obezitatii urmareste scaderea ponderala, reducerea riscurilor legate de obezitate si tratamentul afectiunilor asociate sau al complicatiilor, precum si preventia cresterii ponderale. Obiectivele se stabilesc individual, cat mai realist, si se stabilesc pe termen lung. EASO recomanda o scadere ponderala de 5-15% in 6 luni, sau de 20% sau mai mult, in cazul unui IMC>35. Urmarirea este necesara (boala este cronica), si are ca obiective preventia recastigului ponderal (si a obezitatii ciclice), monitorizarea riscurilor si tratamentul co-morbiditatilor. Obezitatea ciclica este mai frecventa la femei si creste riscul de HTA, dislipidemie, boala veziciei biliare, depresie.

O modalitate mai complexa de stabilire a obiectivelor rezulta din stabilirea clasei de risc, urmand urmatoarei pasi (dupa Hancu)

1. Calcularea IMC
2. Prima corectie a IMC, adaugand puncte in functie de circumferinta (0, 2 sau 4)
3. A doua corectie a IMC, adaugand puncte (0,1, sau 3) in functie in functie de evolutia ponderala dupa 18 ani, raport Col/HDL, TA, glicemie, apnee in somn, probleme osteoarticulare
4. Punctele se adauga efectiv la IMC, rezultand o alta cifra "IMC corectat"
5. IMC corectat se interpreteaza astfel: IMC corectat: 25-29 = clasa de risc scazut, 30-34=clasa de risc moderat, >35=clasa de risc crescut.

In functie de clasa de risc a obezitatii (evaluata prin calculul IMC corectat), se stabilesc obiectivele pe termen scurt (tabel 1), respectiv un ciclu de scadere-mentinere de 6-9 luni. Se indica mentinerea noii greutati timp de 2 ani, reluand apoi ciclurile scadere-mentinere pana la IMC<25.

**Tabel 1. Obiectivele ponderale pe termen scurt in functie de clasa de risc a obezitatii**

<b>CLASA DE RISC</b>	<b>OBIECTIVE PONDERALE</b>
Scazut	Mentinere; eventual scadere cu 5%
Moderat	Scadere ponderala ~10%
Crescut	Scadere ponderala 10-20% sau mai mult daca IMC>40

**INTERVENTII TERAPEUTICE.** Interventiile terapeutice in obezitate sunt dieta, farmacoterapia si chirurgia. Indicatiile acestor interventii sunt prezentate in tabelul 2.

**Tabel 2. Modalitati de tratament (de discutat cu pacientul) (dupa ghidul EASO)**

<b>Diagnostic</b>	<b>CA&lt;94(B), &lt;80(F)</b>	<b>CA≥94(B), ≥80(F)</b>	<b>Comorbiditati</b>
Suprapondere	D	D	D±F
Obezitate grad 1	D	D±F	D±F
Obezitate grad 2	D±F	D±F	D±F±C
Obezitate grad 3	D±F±C	D±F±C	D±F±C

D=dieta, F=farmacoterapie, C=chirurgie

Cu alte cuvinte, farmacoterapia se indica din stadiul de suprapondere daca exista comorbiditati, si chirurgia din stadiul de obezitate grad 2 cu comorbiditati. Invers, farmacoterapia nu este indicata in obezitatea grad 1, daca circumferinta abdominala indica un risc redus (CA<94 cm la barbati, <80 la femei).

**DIETA.** EASO recomanda ancheta alimentara, atat pentru evaluarea de catre medic, cat si pentru pacient, care prin aceasta metoda poate identifica perceptia asupra comportamentului alimentar (cognitie) cat si tiparul alimentatiei (comportament).

Recomandarile generale sunt: alimentatie sanatoasa, cresterea consumului de cereale si fibre, fructe si legume, inlocuirea lactatelor si carnurilor bogate in grasimi cu produse similare sarace in grasimi

Modalitatatile de interventie sunt prezentate ca indicatii generale sau specifice (tabel 3).

**Tabel 3. Indicatii generale si specifice privind dieta in obezitate**

INDICATII GENERALE	INDICATII SPECIFICE
Reducerea densitatii calorice	Restrictie calorica individualizata*
Micsorarea portiilor	Se prefera dieta hipocalorica clasica
Evitarea gustarilor intre mese	Eventual dietele cu incarcatura glic. mica**
Luarea micului dejun	Eventual interventia unui dietetician
Evitarea mancarii noaptea	Scaderea cu 15-30% a aportului uzual
Reducerea episoadelor de 'binge eating'	Pot fi folosite tabele
	Se poate estima aportul la 25 kcal/kg * G act.
	Se indica reducerea cu 600 kcal/zi(2 kg/luna)

\*tinand cont de obiceiurile nutritionale, activitatea fizica, co-morbiditati si tentative anterioare de scadere in greutate; \*\*incarcatura glicemica (glycemic load)=(continut in hidrati) x (indice glicemic)

*Algoritmul EASO* pentru evaluarea si managementul supraponderii si obezitatii cuprinde urmatorii pasi:

1.Determinarea IMC si CA

2.Daca  $IMC > 25$ , si  $CA > 94/80$ , atunci trebuie evaluate:simptome (si cauze), comorbiditati, riscuri, stil de viata (alimentatie, activitate fizica), comportament alimentar, depresie sau tulburari afective, stres cronic prisocial, beneficiile potențiale ale scaderii ponderale asupra sanatatii, motivarea schimbării si barierele pentru scadere ponderala

3.Stabilirea obiectivelor (5-15% din greutate sau 0.5-1 kg/saptamana), si indicatii privind stilul de viata

4. Management: intensitatea interventiei depinde de nivelul de risc (stabilit in functie de IMC si CA, tabel 2) si de beneficiile potențiale. Interventiile sunt: dieta (reducerea aportului caloric cu 500-1000 kcal), activitate fizica (30 minute de activitate moderata, 3-5 zile/saptamana crescut eventual la 60 minute in majoritatea zilelor), terapii comportamentale, farmacoterapie (la  $IMC > 30$  sau  $IMC > 27$  si factori de risc), chirurgie bariatrica ( $IMC > 40$  sau  $IMC > 35 +$ factori de risc) – aceasta presupune monitorizare pe viata.

6. Daca s-au atins obiectivele, se indica mentinere si preventia recastigului ponderal: monitorizarea greutatii, IMC, CA, intarirea masurilor de alimentatie sanatoasa si activitate fizica, abordarea altor factori de risc

7. Daca nu s-au atins obiectivele, se reia evaluarea de la pasul 2, sau se indica consult de specialitate, in urmatoarele situatii: boli complexe ce nu pot fi urmarite in ingrijirea primara sau secundara, necesitatea evaluarii cauzelor obezitatii, esecul tratamentului standard, necesitatea unei interventii specializate de tip dieta sever hipocalorica, posibilitatea chirurgiei bariatrice.

*Dietele hipocalorice* recomandate in general sunt cele de-600 kcal (de exemplu dieta de 1400-1600 la un obez cu IMC=32 cu un consum zilnic estimat la 2100 kcal/zi. Sistematizarea dietelor hipocalorice in functie de nivel este prezentata in tabelul 4.

**Tabel 4. Diete hipocalorice (EASO)**

DENUMIRE	kcal/zi	CARACTERISTICI
Diete hipocalorice echilibrate (HBD, hypocaloric balanced diets)	>1200	Indicate in majoritatea situatiilor
Diete hipocalorice (LCD, low calorie diet)	800-1200	Dieta este formata din substitute nutritionale (meal replacement) Risc de deficiente in micronutrienti, esec
Diete sever hipocalorice (VLCD, very low...) (diete lichide)	<800	Pot fi prescrise in cadrul unui program complex, selectiv, pentru putin timp. Contraindicate la copii, adolescenti, gravide, femei in perioada de lactatie, varstnici. Risc de deficiente in micronutrienti, esec
Diete de substitutie	oricare	Constau in inlocuirea unei sau 2 portii cu dieta sever hipocalorica

Dietele hipocalorice pot fi stabilite pornind de la estimarea ca 1 kg de tesut adipos reprezinta 7000 de kilocalorii. Dieta cu -500 kcal se poate indica in suprapondere (conduce la o scadere de 0.5-1 kg/sapt, 5-10 kg in 3 luni), dieta cu -1000 kcal se indica la pacienti cu risc crescut si foarte crescut. Alte diete pot fi: dieta de 1200-1300 kcal/zi, reducerea la jumata, dietele foarte hipocalorice (<800 kcal/zi) (Hancu). Reducerea trebuie realizata pe seama grasimilor, dulciurilor concentrate. Se indica si reducerea consumului de sare.

**ACTIVITATEA FIZICA.** Are numeroase efecte benefice: creste consumul caloric, promoveaza scaderea adipozitatii abdominale si cresterea masei musculare, atenuaza scaderea adaptativa a metabolismului bazal, scade TA, imbunatatesta toleranta la glucoza si profilul lipidic, forma fizica ("fitness"), complianta la dieta, mentinerea greutatii, starea de bine si stima de sine, reduce anxietatea si depresia.

**FARMACOTERAPIA.** Se recomanda la cei cu IMC>30 sau IMC>27 si co-morbiditati (HTA, DZ tip 2). Eficacitatea trebuie evaluata dupa 3 luni: daca scaderea ponderala este satisfacatoare (>5% la nedisabetici, >3% la disabetici), tratamentul trebuie continuat. Altfel, trebuie intrerupt. Alegerea medicamentului nu beneficiaza de evidente pentru selectarea pacientilor potriviti, exceptand situatiile in care sunt contraindicate (tabel 5). In Europa sunt disponibile 3 medicamente: sibutramina, orlistat si rimonabant.

**Tabel 5. Caracteristici ale medicamentelor utilizate in tratamentul obezitatii**

	<b>SIBUTRAMINA</b>	<b>ORLISTAT</b>	<b>RIMONABANT</b>
Den comerciala	<b>Reductil 10,15</b>	<b>Xenical 120</b>	<b>Acomplia 20</b>
Mecanism	Inhiba recaptarea serotoniniei si noradrenalinei -> creste satietatea si metabolismul bazal	Inhiba lipaza gastro-intestinala, si astfel absorbtia a 30% din grasimi	Inhiba receptorii canabinoizi CB1, si astfel apetitul, creste adiponectina, scade lipogeneza si insulinorezistenta
Contraindicatii	boli psihice sau impreuna cu tratamente psihiatriche, boala coronariana confirmata (!), HTA necontrolata ( $>145/90$ mmHg); glaucom, sarcina, alaptare	Malabsorbtie, colestaza	Tratament antidepresiv curent /in antec. insuf renala, hepatica severa
Efecte secundare	Uscaciunea gurii, inapetenta, constipatie, insomnie, vertij, greturi	Steatoree, accelerarea tranzitului, flatulenta	Accelerarea depresiei
Aministrare	1/zi, dimineata	3/zi, la mese; se omite la mesele fara grasimi	-
Eficienta	-2-4 kg/sapt	-1kg/luna	-1kg/luna
Altele	Nu are efecte euforizante, psihostimulante sau euforice	Se poate administra cu alool Scade glicemia, LDL-colesterolul si trigliceridele	Tulburari psihiatriche majore + eficienta redusa -> retras de pe piata UE in 2006

**TERAPIA COGNITIV-COMPORTAMENTALA** include automonitorizare (ancheta alimentara), controlul comportamentului alimentar si al stimulilor, tehnici de relaxare, strategii cognitive etc.

**SUPORTUL PSIHOLOGIC.** Presupune identificarea problemelor psihologice/psihiatriche si interventiile specifice

**CHIRURGIA BARIATRICA.** Se indica la pacienti in varsta de 18-60 ani, cu IMC>40 sau >35 si comorbiditati asupra carora chirurgia poate aduce beneficii. IMC luat in considerare poate fi cel actual, sau un IMC anterior. De prima alegere sunt tehnicile laparoscopice. Tehnicile utilizate in prezent sunt prezentate in tabelul 6.

**Tabel 6. Tehnici de chirurgie bariatrica**

<b>PROCEDURI RESTRICTIVE (limitarea alimentatiei)</b>	<b>PROCEDURI ANTI-ABSORBTIVE (limitarea absorbtiei)</b>
Inel gastric ajustabil (AGB, adjustable gastric banding)	Diversia biliopancreatica
By-pass gastric proximal	Tehnici combinate: diversie biliopancreatica plus by-pass gastric distal
Gastrectomie “in maneca” (“sleeve gastrectomy”)	

In ordinea descrescatoare a eficientei, interventiile sunt:

Diversie biliopancreatica > Diversie biliopancreatica+bypass gastric distal > bypass gastric proximal > gastrectomie in maneca > inel gastric. In aceeasi ordine descresc si riscurile.

## OBEZITATEA -FACTOR DE RISC IN PATOLOGIE

Riscurile induse de obezitate sunt prezентate în tabelul 1.

**Tabel 1. Riscuri induse de obezitate (ghidul EASO).**

<b>METABOLICE:</b>	Diabet zaharat	<b>URINARE</b>	Incontinenta
	Insulinorezistenta	<b>OSTEOARTRITA</b>	Genunchi
	Sindrom metabolic		Art. de sustinere
	Hiperuricemie/guta	<b>GASTROINT.</b>	Boala v. biliare
<b>CARDIOVASC.</b>	HTA		NAFLD/NASH
	Boala coronariana		Reflux G-E
	Insuf. C. Congestiva		Hernie
	AVC	<b>REPRODUCTIVE</b>	PCOS
<b>RESPIRATORII</b>	Tr.embolism venos		Hirsutism
	Astm		Infertilitate
	Hipoxemie		Tulb. Menstruale
	S.Apnee in somn		Diabet gestational
<b>CANCERE</b>	S.Pickwick		HTA, preeclampsie
	Esofag	<b>DIVERSE</b>	Macrosomie
	Intestin subtire		Malformatii fetale
	Colon		Distocie (cezariana)
	Rect		HTA intracraniana
	Ficat		Proteinurie
	Vezica biliara	<b>PSIHO-SOCIALE</b>	Sindrom nefrotic
	Pancreas		Limfedem
	Rinichi		Compl. anesteziei
	Leucemie		Boala periodontala
	Mielom multiplu		Low self-esteem
	Limfom		Anxietate/depresie
	Endometrial		Stigmatizare
	Col uterin		Discriminare
	Ovar		
	San		
	Prostata		

Alte riscuri (după Hancu), absente din tabelul 1 sunt prezентate în continuare:

MECANICE	METABOLICE	Mecanice și metabolice
Lumbago	Dislipidemii	Dispnee
Intertrigo	Boli aterosclerotice	Varice și hemoroizi
Accidente profesionale	Prediabet	Artroze
Accidente rutiere	(litiaza biliara)	Transpiratii
Edem și celulita		
Dehiscenta plagilor		
Constipație, disconfort abd.		

Riscurile induse/asociate cu obezitatea abdominala sunt prezentate in tabelul 2 (Hancu)

**Tabel 2. Conditii asociate cu obezitatea abdominala**

<b>BARBATI</b>	<b>FEMEI</b>
Cardiopatie ischemica	Infarct si angina pectorala
Diabet tip 2	Diabet tip 2
AVC	AVC
HTA	Ovar polichistic
Artroze	Guta (?)
Ulcer gastroduodenal	Litiaza biliară (renala?)
Apnee in somn	Cancer uterin
	Hirsutism, dismenoree
	Probleme psihosociale

Principalele categorii de complicatii si asocieri morbide sunt (Hancu):

1. Bolile cardiovasculare (obezitatea este factor de risc coronarian independent)
2. Hipertensiunea arteriala (HVS se asociaza cu IMC)
3. Diabetul zaharat (risc de DZ de 40 de ori mai mare la IMC 30 fata de 22)
4. Dislipidemii (cele clasice, inclusiv scaderea HDL tip 2, cresterea LDL fenotip B – adica particule mici si dense, hiperlipidemia postprandiala etc.)
5. Sindromul metabolic
6. Cancerele (mamar, uterin si ovarian, ca urmare a dezechilibrului dintre estrogeni si progesteron, in sensul excesului estrogenilor; prostata; colon si rect)
7. Patologie digestiva (litiaza biliară, steatoza hepatica, hermia hiatala, inghinala, ombilicala, hemoroizi), osteoarticulara (lumbago acut si cronic, coxartroza, gonartroza), obstetricala, ginecologica si endocrina (tulburari de ciclu menstrual, infertilitate, hirsutism; macrosomie fetala, defect de tub neural; diabet gestational, hipertensiune, cezariana frecventa; raspuns redus la prolactina, scaderea STH, perturbarea h. sexuali – hiperandrogenism la femei, eliminare crescuta a cortizolului)
8. Alte complicatii: insuficienta venoasa, tromboza profunda; insuficienta respiratorie, apnee in somn; celulita, limfedem, intertrigo, micoze; incontinenta urinara; risc anestezic, dehiscenta plagilor
9. Scaderea calitatii vietii (prin cele dinainte, plus probleme de insertie sociala, profesionala, familiala si stari depresive)

## **DISLIPIDEMILE**

**DIAGNOSTIC.** Conform ATP III (2001), hipercolesterolemia totala este definita de o valoare peste 240 mg/dl (cu valoare de granita 200-239, si valoare de dorit <200), hipo-HDL-emia de o valoare < 40 mg/dl (valorile peste 60 reprezentand HDL-ul crescut), si hipertrigliceridemia de o valoare a TG peste 200 (cu valoare de granita 150-199), severa peste 500. ATP III defineste valori granita si pentru LDL, considerat crescut la valori peste 160 mg/dl, foarte crescut peste 190, optim sub 100. Valorile intermediare sunt definite ca: peste valoare optima (100-130), sau crestere borderline (130-160).

Clasificarea veche a hiperlipoproteinemiilor (Friedricksen) cuprindea 5 categorii (in paranteza modificarile din clasificarea actuala): tipul I –chilomicroni (hiper-TG-emie), tipul IIA – LDL (Hiper-Col-emie), tipul IIB – LDL si VLDL (hiperlipidemie mixta), tipul III - IDL (hiperlipidemie mixta), tipul IV – VLDL (hiper-TG-emie) si tipul V - VLDL si chilomicroni (hiper-TG-emie). Dupa Hancu 1996, se definesc hipercolesterolemiile severe prin valori > 300 mg/dl, si hipertriglyceridiile prin valori > 400 mg/dl, in cazul hiperlipidemii mixte luandu-se in considerare modificarea cea mai severa.

A doua etapa a diagnosticului cuprinde definirea clasei de risc. O modalitate consta in folosirea diagramelor Euro 98 (Hancu), definind riscul ca scazut, moderat, sau crescut (>20%). ATP III utilizeaza stratificarea riscului conform scorului Framingham, definind riscul ca scazut (<10%), moderat (10-20%) sau crescut (>20% sau echivalent de boala coronariana), corespunzand probabilitati unui eveniment coronarian pe termen scurt (urmatorii 10 ani), insa nu o include in diagnostic ci in strategia terapeutica (in stabilirea obiectivelor). Calcularea riscului reprezinta o metoda de evaluare de rezerva dupa numararea factorilor de risc, nefiind necesara in anumite situatii (de exemplu diabet, care este un echivalent de boala coronariana, deci riscul este >20%, sau, invers, hiper-LDL-colesterolemie izolata fara alti factori de risc, situatie corespunzand la 0-1 factori de risc, si la un risc <10%). Factorii de risc luati in calcul in ATP III sunt: fumatul, hipertensiunea (TA  $\geq$  140/90 sau tratata medicamentos), hipo-HDL-emia (<40), istoricul familial de boala coronariana prematura (rude de grad 1 de sex masculin <55 ani, feminin <65 ani), si varsta ( $\geq$  45 ani pt barbati, 55 ani pt femei). HDL  $\geq$  60 este considerat un factor de risc “negativ” (in prezenta acestuia, se scade un factor de risc din calcul). Un factor de risc aparte luat in considerare in ghidul ATP III este sindromul metabolic, definit prin asocierea a cel putin 3 din 5 factori de risc: obezitatea abdominala (peste 102 cm la barbati, 88 cm la femei), trigliceride crescute > 150 mg/dl, HDL colesterol scazut (<40 mg/dl la barbati, <50 mg/dl la femei), HTA ( $\geq$ 130/85 mmHg) si hiperglicemie a jeun ( $\geq$  110 mg/dl). Definirea sindromului metabolic are implicatii in stabilirea obiectivelor tratamentului.

O forma aparte de dislipidemie este dislipidemia aterogena din diabetul zaharat, definita prin hipercolesterolemie de granita, hipertrigliceridemie si hipo-HDL-emie. Aceasta forma se caracterizeaza prin prezenta particulelor LDL mici si dense.

**SCREENINGUL** pentru dislipidemii este recomandat incepand de la varsta de 20 ani, prin efectuarea unui profil lipidic a jeun, o data la 5 ani. Profilul cuprinde colesterolul total, LDL, HDL, si trigliceridele). Identificarea oricarei forme de dislipidemie trebuie sa fie urmata de screeningul pentru alte afectiuni: diabet, hipotiroidism, boli hepatice, renale. Estimarea riscului cardiovascular dirijeaza mai departe atitudinea terapeutica.

**NOZOLOGIE.** Dislipidemiile sunt modificarile cantitative sau calitative ale lipidelor sanguine. Hiperlipidemiile definesc cresterea colesterolului sau trigliceridelor, iar dislipidemiile se referă la hiperlipidemie + hipo-HDL-emie (Hancu). Valorile normale sunt o medie statistică populatională corespunzând celei mai mici mortalități/morbidități cardiovasculare. Obiectivele terapeutice însă sunt individuale, în funcție de riscul cardiovascular global. Clasificarea Asociației Europene de Ateroscleroză utilizează următoarele nivele pentru limita inferioară: hipercolesterolemie de granita (de la 190), moderată (de la 250), severă (de la 300), hipertrigliceridemie moderată (de la 180), severă (de la 400), hiperlipidemii mixte (combinat): denumite prin valoarea patologică cea mai mare. Clasificarea Fredericksen (1967, revizuită de OMS în 1970) nu se mai folosește (presupunea lipidograma în gel de agaroză, metoda laborioasă cu puține implicații practice). Fiecare formă de dislipidemie poate fi: primară, secundară sau sporadică. Formele secundare de dislipidemii: la etiopatogeneza. Importanța dislipidemilor constă în riscul cardiovascular induș de majoritatea dislipidemilor, și de riscul de pancreatita acută în hipertrigliceridemii severe. Riscul cardiovascular se poate evalua prin numărarea factorilor de risc majori (mai sus), dar și prin alți factori de risc, legați de stilul de viață (obezitatea, sedentarismul, alimentația pro-aterogenă), sau factori moderni: ateromatoza subclinică, lipoproteina(a), homocisteina, factori protrombotici sau proinflamatori. Factorii moderni ("emerging") nu influențează categoric obiectivele de LDL.

## ETIOPATOGENEZA

*Factorii de risc* ai dislipidemilor sunt: stilul de viață nesanatos (...), factori genetici, sindromul metabolic, precum și alte afecțiuni ce determină dislipidemii secundare. Factorii de risc pentru scaderea HDL-colesterolului sunt: obezitatea abdominală/sindromul metabolic, DZ dezechilibrat, IRC, tratamentul cu beta-blocante, tiazidice, progestageni; factori genetici. Dislipidemii secundare apar în: sindromul nefrotic, tratamentul cu tiazide, progestageni (toate), DZ necontrolat, IRC (hiper-TG, mixta), sarcina, colestaza, porfirie, hipotiroidism (hiper-Col).

*Mecanismele patogene* implicate în hiperlipidemii sunt: creșterea sintezei lipoproteice, diminuarea catabolismului lipoproteic, și alte mecanisme complexe. Creșterea sintezei apare ca urmare a dietei hiper-calorice/lipidice/colesterolice bogată în glucide simple, care determină creșterea fluxului de AGL spre ficat, cu creșterea sintezei de VLDL (și consecutiv IDL și LDL). Scaderea catabolismului apare în scaderea activității lipoproteinlipazei (hipertrigliceridemie), scaderea/absenta receptorilor LDL (hipercolesterolemie), anomalii ale Apo-E (hiperlipidemie mixtă severă, cu IDL). Dislipidemile aterogene sunt asociate cel mai adesea sindromului metabolic, mecanismul constând în hipertrigliceridemie (datorată insulinorezistenței, ceea ce conduce la scaderea activității LPL); consecutiv rezultând creșterea numărului de particule LDL mici și dense (aterogene) și de HDL mici și dense (ineficiente în transportul colesterolului).

*Caile reglatoare* cuprind în principal alimentația și exercitiul fizic. Colesterolul alimentar, lipidele saturate și trans inhibă receptorii LDL hepatici, crescând astfel colesterolul. Lipidele saturate și trans cresc sinteza de trigliceride. Lipidele mononensaturate și polinesaturate cis reduc Col. Obezitatea inhibă LPL, crește sinteza de TG. Alcoolul crește sinteza de VLDL (TG). Ex. Fizic stimulează LPL.

## MANAGEMENTUL DISLIPIDEMIILOR

Managementul dislipidemilor porneste de la evaluarea riscului cardiovascular. In functie de acesta, se stabilesc obiectivele pentru LDL-colesterol, tinta primara a tratamentului (ATP III). Obiectivele sunt: <100 in caz de boala coronariana sau echivalent\*; <130 in caz de factori de risc multipli (cel putin 2) si < 160 in caz de 0-1 FR. Sindromul metabolic reprezinta o a doua tinta a tratamentului. In hipertrigliceridemiile moderate, principalul obiectiv ramane scaderea LDL, obiectivul secundar fiind colesterolul non-HDL. Cele doua interventii terapeutice utilizate sunt: optimizarea stilului de viata si farmacoterapia.

*OSV. Dieta hipolipidica* se instituie cand valoarea LDL depaseste obiectivele, si poate fi prescrisa singura pentru situatiile cu LDL pana la 30 mg/dl mai mare decat obiectivul, daca riscul este <10%. ATP III recomanda urmatoarele interventii: reducerea aportului de grasimi saturate la <7% din caloriile totale, consumul scazut de grasimi trans; grasimi polinesaturate pana la 10% si mononesaturate pana la 20% din totalul caloric, colesterolul alimentar < 200 mg/zi, si un consum de fibre de 20-30 g/zi. Structura recomandata: G:55% (50-60), L: 30 (25-35), P: 15%. Consumul crescut de grasimi polinesaturate poate ajuta la scaderea TG si cresterea HDL la persoanele cu sindrom metabolic. *Activitatea fizica* recomandata este, pentru majoritatea situatiilor, mersul pe jos 30-60 minute/zi

*Tratamentul farmacologic* adresat in principal scaderii LDL-colesterolului cuprinde statinele si rezinele (colestiramina), scaderii TG: fibratii, iar ca alternativa, in toate situatiile, acidul nicotinic. In hiperlipidemii mixte prima linie poate cuprinde statine sau fibrati. Formele severe de hipercolesterolemie pot beneficia de asocierea statina-colestiramina. In cazul hipertrigliceridemiei severe, prima optiune o reprezinta fibratii. Principalele clase utilizate in Romania sunt statinele si fibratii, celelalte terapii avand efecte secundare ce le limiteaza utilizarea: efecte gastrointestinale, scaderea absorbtiei unor medicamente, cresterea TG (colestiramina), efecte gastrointestinale, congestie faciala, hiperglicemie, hiperuricemie, hepatotoxicitate (acidul nicotinic). *Statinele* pot avea ca efecte secundare miopatie si cresterea enzimelor hepatic. Contraindicatiile sunt bolile hepatic active, sarcina si alaptarea. Contraindicatiile relative cuprind administrarea concominta a unumitor medicamente: fibrati (risc crescut de miopatie), ciclosporina, macrolide, antifungice. *Fibratii* au ca efecte secundare manifestari digestive, miopatie, cresterea efectului anticoagulantelor. Sunt contraindiciati in insuficienta hepatica, renala, colecistopatii, sarcina.

\*echivalent de risc coronarian = alte forme clinice de boala aterosclerotica (ACO, anevrismul aortei abdominale, boala carotidiana simptomatica), diabetul, sau factori de risc multipli care confera un risc de boala coronariana > 20% in 10 ani. (ATP III)

## **SINDROMUL METABOLIC**

Sindromul metabolic este o constelatie de factori de risc de origine metabolica sau un factor de risc ‘multiplex’ (ATP III), asociati cu un risc crescut pentru boala cardiovasculara si diabet zaharat tip 2. Acesti factori de risc sunt dislipidemia aterogena, hipertensiunea arteriala, hiperglycemia, statusul protrombotic si statusul proinflamator. Principalii doi factori cauzali sunt obezitatea abdominala si insulinorezistenta (IDF 2005). Dincolo de riscul cardiometabolic, persoanele cu sindrom metabolic sunt predispuse la alte afectiuni, in mod particular sindromul ovarelor polichistice, steatoza hepatica, litiaza biliară, astm, tulburari de somn si anumite forme de cancer.

**Criteriile de diagnostic (IDF 2005)** pentru sindromul metabolic sunt:

- criteriu obligatoriu: obezitate centrala (definita, pentru europeni, printr-o circumferinta abdominala  $\geq 94$  cm pentru barbati si  $\geq 80$  cm pentru femei, cu valori specifice pentru alte grupuri etnice),  
plus oricare 2 dintre urmatoarele 4 criterii:
  - hipertrigliceridemie  $\geq 150$  mg/dL, sau tratament specific pentru aceasta anomalie lipidica
  - hipo-HDL-colesterolemie  $< 40$  mg/dL pentru barbati si  $< 50$  mg/dL pentru femei, sau tratament specific pentru aceasta anomalie lipidica
  - hipertensiune arteriala: TA sistolica  $\geq 130$  sau TA diastolica  $\geq 85$  mm Hg, sau tratament pentru hipertensiune diagnosticata anterior
  - glicemie a jeun  $\geq 100$  mg/dL, sau diabet zaharat tip 2 diagnosticat. Pentru valori ale glicemiei peste 100 mg/dL, un TTGO (test de toleranta orala la glucoza) este recomandat, dar nu este necesar pentru a defini prezenta sindromului.

**Criteriile OMS (1999),**

- criteriu obligatoriu: prezenta diabetului zaharat, a scaderii tolerantei la glucoza, a glicemiei bazale modificate sau a insulino-rezistentei; +2 din 4 criterii suplimentare:
  - tensiune arteriala:  $\geq 140/90$  mmHg
  - dislipidemie: trigliceride (TG):  $\geq 150$  mg/dl si/sau HDL-colesterol  $\leq 35$  mg/dl (barbati),  $\leq 39$  mg/dl (femei)
  - obezitate centrala: indice talie sold  $> 0.90$  (barbati);  $> 0.85$  (femei), si/sau IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>
  - microalbuminurie: albuminurie  $\geq 20$  mg/min sau raport albumina/creatinina  $\geq 30$  mg/g

**Criteriile NCEP ATP III (2001).** 3 din urmatoarele 5 criterii definesc S.Met (aceleasi ca IDF, difera doar cut-off pentru circumferinta si glicemie).

- obezitate centrala: circumferinta abdominala :  $\geq 102$  cm or (barbati),  $\geq 88$  (femei)
- Trigliceride  $\geq 150$  mg/dl
- HDL-Colesterol  $< 40$  mg/dL (barbati),  $< 50$  mg/dL (femei)
- tensiune arteriala  $\geq 130/85$  mmHg
- glicemie a jeun  $\geq 110$  mg/dl.

In prezent, Asociatia Cardiologilor Americani, precum si NHLBI mentin criteriile NCEP ATP III, cu modificarea valorii prag pentru glicemia a jeun de la 110 mg/dl la 100 mg/dl.

**Situatii particulare.** Pentru varste  $< 16$  ani se recomanda definirea obezitatii abdominale ca valori peste percentila 90 pentru circumferinta. Sub 10 ani nu se poate diagnostica Smet. Pentru 10-16 ani, pentru HDL se considera valoarea  $< 40$  mg/dl indiferent de sex. Peste 16 ani se folosesc criteriile de la adulti.

**Tratament.** Odata diagnosticat Smet, se impune evaluare cardiovasculara extensiva (“full”), si interventie (IDF). Interventia primara consta in promovarea stilului de viata sanatos, inclusiv: restrictie calorica moderata (tinta: -5-10% din greutate in primul an), cresterea moderata a activitatii fizice, modificarea calitativa a alimentatiei. Interventia secundara se aplica persoanelor considerate la risc inalt de boala cardiovasculara, la care OSV nu este suficiente, si ar consta in medicatie pentru Smet (nedisponibila, din cauza necunoasterii mecanismelor patogenice comune) si in medicatie pentru componentele sindromului.

*Dislipidemia aterogena* are ca tinte principale: scaderea trigliceridelor (dar si scaderea apo-B si colesterolului non-HDL), cresterea HDL, reducerea LDL. Optiunile sunt: fibratii, statinele, sau combinatia (combinatie “complicated by side effects”).

*Hipertensiunea* ( $>140/90$  mmHg) trebuie tratata conform ghidului JNC7. La pacientii cu diabet, tratamentul trebuie introdus de la  $130/80$  mmHg. Nu exista tratament de electie pentru HTA la persoane cu sindrom metabolic. Desi IEC si sartanii prezinta unele avantaje la persoanele cu diabet, se considera actualmente ca beneficiile rezulta din scaderea tensiunii indiferent de agentul folosit.

*Hiperglicemie si insulinerezistenta.* Urmatoarele terapii sunt mentionate de IDF ca terapii potentiiale, conform studiilor: metformin, tiazolidindione, acarboza, orlistat.

## **EVALUAREA SI MANAGEMENTUL RISCOLUI CARDIOVASCULAR**

**Riscul cardiovascular** poate fi estimat evaluand factorii de risc sau biomarkerii. Factorii de risc cardiovascular sunt stilul de viata pro-risc (alimentatie, sedentarism, consum crescut de alcool, fumat), HTA, dislipidemiile, diabetul, sindromul metabolic si insulinorezistenta/hiperinsulinismul, obezitatea abdominala, microalbuminuria, fibrilatia atriala. Biomarkerii sunt parametri masurabili care pot prezice/stratifica riscul, necesari pentru diagnostic si utili in monitorizarea progresiei bolii/raspunsului la tratament. Biomarkerii riscului CV sunt proteina C reactiva cu specificitate crescuta ( $>3\text{mg/dl}$ ), anemia ( $\text{Hb}<12\text{ g/dl}$ ), disfunctia erectila, NASH, depresia, stresul psihosocial, indicele gamba-brat  $<0.9$ , ingrosarea intima-media carotidiana, scorul de calcificare arteriala si rigiditatea arteriala (Nita). Studiile au adus numeroase progrese privind cuantificarea riscului CV. Studiul Interheart a analizat impactul factorilor de risc asupra aparitiei infarctului miocardic acut, identificand 9 factori care explica 90% din risc: raportul apoB/apoA1 crescut, fumatul, DZ, HTA, obezitatea abdominala, factorii psihosociali, sedentarismul, consumul regulat de alcool, consumul de fructe si legume. Studiul lui Haffner din 1998 a conchis ca persoanele cu DZ tip 2 au acelasi risc cu persoanele fara diabet dar cu boala cardiovasculara, postuland ca diabetul tip 2 este echivalent de risc coronarian. Sindromul metabolic, redefinit in 2005, reprezinta de asemenea un factor de risc cardiovascular "multiplex". Alte studii au generat metode de calcul a riscului: Framingham, UKPDS, sau au fost concepute in acest scop: SCORE, modelul Archimedes.

**Evaluarea riscului.** *Scorul Framingham* cuantifica riscul la 10 ani pentru boala coronariana, utilizand 6 FR: sex, varsta, stare de fumator, colesterol total, HDL-colesterol, TA sistolica. Clasele de risc sunt: scazut ( $<10\%$ ), moderat (10-20%) si crescut ( $\geq20\%$ ). *Diagramele SCORE* cuantifica riscul la 10 ani pentru boala cardiovasculara fatala, utilizand 5 FR: sex, varsta, starea de fumator, colesterol total, TA sistolica. Clasele de risc sunt: scazut ( $<1\%$ ), moderat (1-5%), crescut ( $\geq5\%$ ), stratificate in 7 grade. Aceste diagrame sunt concepute diferit pentru tarile europene cu risc crescut si scazut, Romania facand parte din cele cu risc crescut. *Softul UKPDS* genereaza estimarea riscului de boala coronariana si AVC, precum si riscului de mortalitate prin aceste boli, la pacienti cu diabet zaharat tip 2, la intervale de timp stabilite de utilizator. Utilizeaza 10 FR: sex, varsta, stare de fumator, colesterol total, TA sistolica, HDL-colesterol, durata diabetului, HbA1c, prezenta fibrilatiei atriale, etnia. Clasele de risc sunt: scazut ( $<15\%$ ), moderat (15-30%), crescut ( $>30\%$ ). *Modelul Archimedes* sau softul diabetes PHD (personal health decisions) evalueaza riscul pentru diabet, infarct, AVC, IRC, retinopatie, complicatii la nivelul piciorului, pe baza a peste 20 de parametri. Ca alternativa la aceste metode, se pot folosi metode simple precum numararea factorilor de risc.

**Managementul riscului** CV consta in OSV (alimentatie anti-risc, exercitiu fizic, abandonarea fumatului, igiena somului), farmacoterapie (control glicemic, lipidic, ponderal, plachetar, sindrom metabolic) si eduactie.

## HIPERURICEMIILE – DIAGNOSTIC SI TRATAMENT

Acidul uric provine din metabolismul purinic endogen (2/3) si din purinele alimentare (1/3). 2/3 din acidul uric este eliminat renal, iar 1/3 intestinal. Hiperuricemia apare de obicei cand excretia renala este deficitara (hipoexcretie), dar poate aparea si prin hiperproductie (idiopatica, defecte enzimatiche specifice: sdr. Lesch-Nyhan) sau ambele. Ea este definita prin valori ale acidului uric peste 6 mg/dl (la femei) si peste 7 mg/dl (la barbati). O parte din pacienti (5%) dezvolta artrita, nefrolitiaza sau nefropatie urica. Hiperuricemia apare de obicei la barbati (90%), la femei aparand tipic dupa menopauza.

**DIAGNOSTIC.** Artrita acuta urica este o artrita microcristalina, tipic monoarticulara, afectand cel mai frecvent prima articulatia metatarso-falangiana (podagra). Manifestarile clinice constau in durere instalata brutal, tipic noaptea, dupa abuzuri alimentare sau de alcool, cu tumefiere si eritem, cu evolutie spontan regresiva in cateva zile-2 saptamani. Prezenta a 6 din 12 criterii clinice si paraclinice (dintre care hiperuricemia, inflamatie maxima in 24 ore, implicarea monoarticulara, eritemul, tumefierea si durerea articulatiei MTF I, culturile negative din lichidul articular) sustine diagnosticul. Criteriul sigur de diagnostic este evidențierea cristalelor de urat de sodiu in lichidul sinovial (microscop). Diagnosticul diferential cuprinde celulita, pseudoguta (artrita cu pirofosfat de calciu = condrocalcinoza), artritele septice, artritele seronegative (psoriazica, Reiter). Artrita acuta urica are la majoritatea pacientilor caracter recidivant, crizele ulterioare tinzand sa fie poliarticulare, mai intense si mai durabile. Artrita cronica (guta tofacee) survine dupa mai multe pusee acute, si se caracterizeaza prin atingere poliarticulara cu sinovite subacute, manifestandu-se prin reducerea mobilitatii articulare si durere presistenta. In aceasta faza se identifica tofii gutosi: depozite de urati la nivelul cotului, pavilionului urechii, articulatiilor, tendonului lui Achille. Diagnostic diferential: poliartrita reumatoidea, pseudoguta, artroze, artrite seronegative. Depozitele apar la peste jumatate din pacientii cu uricemii peste 11 mg/dl. Nefropatia urica poate imbraca 3 forme: litiaza urica (nephropatie obstructiva, prezenta la 25% din pacientii cu guta), nefropatie urica interstitiala acuta (similara nefritei tubulointerstitiale acute, datorata toxicitatii directe a cristalelor de acid uric) si nefropatie cronica (depunere de urati in interstitiu, cu fibroza si atrofie consecutive).

**TRATAMENT.** Tratamentul *artritei acute* cuprinde: AINS cu durata scurta de actiune (indometacin, 75 mg 2/zi), colchicina (1 mg la 2 ore pana la disparitia durerii, atingerea dozei de 6 mg sau aparitia efectelor secundare), sau, in caz de contraindicatii la acestea, glucocorticoizi intraarticulari. In atacul acut nu se indica hipouricemiante. Colchicina se administreaza profilactic in doza de 1 mg/zi in primele 3 luni dupa atac, pentru a preveni recaderile posibile la scaderea uricemiei cu hipouricemiante. Artrita cronica se trateaza profilactic cu colchicina (0.6 mg/zi) sau AINS (3 luni/an) si hipouricemiante (allopurinol 300 mg/zi). Hiperuricemia asimptomatica se trateaza doar la pacientii cu uricozurie >1100 mg/zi sau in hiperuricemia din sindroamele mielo-proliferative. Se pot administra uricozurice (probencid) sau inhibitori ai productiei de acid uric (allopurinol, inhibitor de xantin-oxidaza, 100-300 mg/zi sau adaptat la clearance, 200 sub 60 ml/min, 100 sub 20 ml/min), teoretic in functie de nivelul uricozuriei (<700 -> uricozurice, >700 allopurinol). Nefrolitiaza: allopurinol, alcalinizarea urinii. Nefropatia urica tumorala: rasburicaza (Fasturtec=urat oxidaza). Dieta reduce acidul uric cu max 1 mg/dl (dieta saraca in purine: proteine animale, carne de animal tanar, organe, fructe de mare + fara OH).

## **HEMOCROMATOZA**

**Hemocromatoza** este o afectiune genetica a adultului caracterizata prin absorbtie intestinala excesiva si supraincarcare cu fier a ficatului si a altor organe parenchimatoase: cord, pancreas, hipofiza, articulatii, piele. Neratata, boala conduce la complicatii potential fatale: ciroza hepatica, hepatom, insuficienta cardiaca, diabet zaharat. Boala, frecventa dar subdiagnosticata, are ca etiologie mutatiile genei HFE (cromozomul 6), se transmite autosomal recesiv, si apare mai frecvent (1,8:1) si mai devreme la barbati (51 vs. 66). Populatia caucaziana din arile nordice este cea mai afectata (1 caz la 300 de persoane).

**Tabloul clinic** cuprinde initial astenie (frecvent cu impotenta), cresterea transaminazelor si artralgii (metacarpofalangienele 2-3), ulterior (in cazul esecului diagnosticului si instituirii tratamentului) se dezvolta triada clasica "ciroza bronzata cu diabet". Hemocromatoza se complica frecvent cu ciroza si carcinom hepatocelular, afectiuni ce explica majoritatea deceselor. Alte manifestari sunt: cardiomiopatia, hipogonadismul cu impotenta (la barbati) sau amenoreea (la femei).

**Diagnosticul** porneste de la suspiciunea clinica si istoricul familial. Testele de laborator care sustin diagnosticul sunt cresterea saturatiei transferinei (testul cel mai specific) peste 60% la barbati respective 50% la femei, si cresterea feritinei serice (test mai putin specific) peste 300 µg/l la barbati si femei postmenopauza, respectiv 200 µg/l la femei inainte de menopauza. Confirmarea se face prin analiza genetica. Punctia hepatica nu este esentiala pentru diagnostic, dar furnizeaza date prognostice. Suspiciunea clinica si diagnosticul precoce pot imbunatati semnificativ prognosticul, prin inceperea tratamentului inainte de instalarea cirozei. Diagnosticul diferential cuprinde alte afectiuni cu supraincarcare in fier: ciroza hepatica alcoolica, hepatita cronica C, talasemile, anemiile sideroblastice, porfiria cutanea tarda, hipertransfuziile.

**Tratamentul** are ca obiective eliminarea excesului de fier si tratamentul simptomatic al complicatiilor. Regimul alimentar sarac in fier nu este indicat din cauza ineficientei, insa se recomanda evitarea suplimentelor de fier, vitaminei C, alcoolului, si consumul moderat de carne rosie sau fructe de mare. Principala interventie terapeutica consta in flebotomii, initial cu extragerea a 400-500 ml sange total/saptamana, pana la atingerea obiectivelor (feritina sub 50 µg/l, saturatie a transferinei sub 20%), in limita tolerantei (hemoglobina > 11 g/dl), urmata de flebotomii periodice (400-500 ml, o data la 1-3 luni). Flebotomiile sunt eficiente in regresia asteniei, hiperpigmentarii, hipertransaminazemiei, au eficienta inconstanta in artralgii, si ineficiente pentru impotenta, ciroza si carcinom hepatocelular. Tratamentul cu chelatori de fier (desferoxamina i.v. sau s.c.) este rezervat pentru cazurile rare de contraindicatie a flebotomiilor: anemii, insuficienta hepatocelulara. Tratamentul chirurgical se indica in boala hepatica terminala sau carcinom (transplant) sau in artropatia severa (artroplastie). Prognosticul afectiunii este indicat de prezenta sau absenta fibrozei/cirozei hepatice, pacientii fara fibroza importanta avand o speranta normala de viata sub tratament (flebotomii).

## **BOALA WILSON**

**Boala Wilson** este o boala genetica rara, caracterizata prin depunera excesiva de cupru in ficat, creier si alte organe. Boala este datorata mutatiei genei transportorului hepatic ATP7B de pe cromozomul 13, se transmite autosomal recessiv. In boala Wilson doua procese metabolice sunt deficitare: incorporarea cuprului in ceruloplasmina si excretia biliară de cupru. Ca si consecinta, cuprul se acumuleaza initial in ficat, ulterior este eliberat in circulatie si se depune in alte organe.

Boala Wilson (degenerescenta hepatolenticulara) se manifesta ca boala hepatica in copilarie si adolescenta (varf: 10-13 ani) si ca boala neuropsihiatrica la adultii tineri (varf 19-20 ani). Evolutia fulminanta este mai frecventa la femei (4:1) si consta in insuficienta hepatica, encefalopatie, coagulopatie potential fatala, in absenta transplantului hepatic. Disfunctia hepatica consta in hepatita cronica activa, ciroza sau insuficienta hepatica. Tulburarile neurologice principale sunt tremorul (sindrom parkinsonian sau pseudosclerotic) si distonia, acompaniate de obicei de tulburari psihiatrice: depresie, tulburari de personalitate. Manifestarile oftalmologice apar exclusiv in cazul afectarii neurologice si constau in formarea inelelor Kayser-Fleischer (considerate mai demult patognomonice). Alte manifestari sunt: musuloscheletale (osteopenie, artropatii), hematologice (anemie hemolitica), renale (tubulopatii), cardiace (cardiompatii, aritmii).

**Diagnosticul** bolii Wilson se pune prin evidențierea unui nivel scăzut de ceruloplasmina la pacienti cu tulburari neurologice si inele Kayser-Fleischer, sau la pacienti cu concentratie hepatica crescuta de cupru (dozata pe fragment de biopsie). Concentratia crescuta a cuprului urinar sustine diagnosticul, si poate fi folosita la urmarirea efectelor tratamentului.

**Tratamentul** consta in administrarea cronica de chelatori de cupru: D-penicilamina, (de electie) sau trientina. A doua linie de tratament consta in administrarea de zinc, care induce metalotioninele, determinand sechestarea cuprului in celulele intestinale. Regimul alimentar are ca scop reducerea aporturilor de cupru, si nu este eficient ca unica linie de tratament. Se recomanda ca alimentele bogate in cupru sa fie consumate limitat: ficat, ciocolata, nuci, ciuperci, fasole, mazare, fructe de mare. Transplantul hepatic este indicat in forme fulminante sau in forme cu agravare hepatica in ciuda unui tratament bine condus. Supravietuirea post-transplant este buna, iar tratamentul chelator nu mai este necesar. Urmarirea pacientilor cuprinde initial monitorizarea eficacitatii (excretie urinara, cupru liber seric) si a sigurantei tratamentului. Pe termen lung se recomanda urmarire anuala, cu exceptia situatiilor, nu rare, in care exista non-complianta la tratament, trigger major al manifestarilor hepatic fulminante.

## **PORFIRIILE**

**Porfiriile** sunt afectiuni monogenice cu transmisie autosomal dominantă sau recesivă caracterizate prin acumularea și excretia urinara crescută de porfirine sau precursori (acid delta-amino levulinic, ALA, și porfobilinogen, PBG). Fiecare dintre cele 7 forme de porfirie se datorează unei mutații genetice ce determină deficitul unei enzime implicate în biosinteza hem-ului. În cazul porfiriei acute intermitente (PAI, cea mai frecventă formă de porfirie), defectul PBG dezaminazei conduce la acumularea de porfobilinogen.

**Clasificarea** porfirilor se face în funcție de țesutul unde predomina defectul metabolic: porfirii hepatice (cu două subgrupe: porfirii hepatice acute și porfirii cutanate) și porfirii eritropoietice. Porfirile hepatice acute sunt: porfiria acuta intermitenta, coproporfiria ereditara și porfiria variegata. Porfirile cutanate sunt porfiria cutanata familială, porfiria cutanata sporadică, și porfiria hepato-eritropoietica. Porfirile eritropoietice sunt porfiria eritropoietica congenitală și protoporfiria eritropoietica.

Tabloul clinic al porfirilor difera în funcție de tipul afectiunii. În **porfirile hepatice acute** (dintre care face parte și PAI) tabloul clinic constă în crize acute neuroviscerale, constituite din 3 sindroame clinice: durere abdominală, tulburări neurologice (potențial fatale) și tulburări psihiatrice. Crizele acute sunt cel mai frecvent declansate de factori externi: medicamente, alcool, infectii, regimuri sever hipocalorice, stress. Diagnosticul crizelor acute se sustine prin creșterea ALA și PBG urinar. Tratamentul în urgență cuprinde perfuzii cu hidrati de carbon, analgezice morfinice și administrare IV de hemina (produsul Normosang = hemarginat). Porfirile **cutanate** (sporadică sau familială) se caracterizează prin manifestări cutanate: fragilitate, vezicule sau bule dureroase sau indolare, cu cicatrizare lenta și tulburări de pigmentare restante, afectând zonele expuse la soare. În aceste tipuri de porfirii lipsesc durerea abdominală, manifestările neurologice și psihiatrice. **Porfirile eritropoietice** se manifestă prin semne cutanate majore la care se pot adăuga pusee hemolitice grave (porfiria eritropoietica congenitală = boala Gunther) sau atingere hepatică severă (protoporfiria eritropoietica).

**Diagnosticul** se face prin dozajul porfirinelor în medii biologice (cel mai frecvent dozajul urinar al PBG sau ALA), în context sugestiv: istoric personal și familial, tablou clinic. În centre specializate se poate măsura activitatea enzimatică specifică fiecarui tip de porfirie.

**Tratamentul** cuprinde: tratamentul crizelor acute (administrare de hemina, analgezice, perfuzii de hidrati de carbon), preventia crizelor prin evitarea factorilor declansatori, în special medicamente (conform listelor autorizate cu medicamente considerate sigure sau la risc). În cazul pacientilor cu diabet, insulina și metforminul sunt considerate sigure, în schimb sulfoniureicele nu.

## **ERORI INASCUTE DE METABOLISM**

Sub termenul “erori innascute de metabolism” (EIM) se regasesc peste 1400 de afectiuni caracterizate prin blocarea unei cai metabolice, cu consecinte clinice specifice, rezultate fie din acumularea unui produs inaintea blocajului, fie prin deficitul unui produs după blocaj. EIM sunt afectiuni datorate, în general, defectului unei singure gene, iar transmiterea acestor afectiuni este cel mai frecvent autosomal recesivă.

**Categoriile** majore de EIM sunt:

1. Aminoacidopatii: fenilcetoneuria, homocistinuria, boala urinii cu miros de artar, tirozinemia congenitala, hiperglicemie non-cetozica
2. Afectiuni ale metabolismului glucidic: galactozemia, intoleranta ereditara la fructoza, deficitul de fructoz-1,6-difosfataza, si glicogenozele
3. Defectele oxidarii acizilor grasi: deficitul de acil-CoA dehidrogenaza, afectand acizii cu lant scurt, mediu sau lung.
4. Afectiuni ale ciclului ureic: citrulinemia, aciduria arginosuccinica si deficitul de ornitin-transcarbamila
5. Acidozele lactice primare, prin deficit de piruvat dehidrogenaza, piruvat carboxilaza, citocrom-oxidaza
6. Acidemii organice: acidemia metilmalonica sau propionica, deficite ale carboxilazelor
7. Bolile de stocare lizozomala: mucopolizaharidoza, boala Tay-Sachs, Niemann-Pick, Gaucher
8. Boli ale peroxizomelor: sindromul Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatala
9. Alte afectiuni: defecte ale steroidogenezei: hiperplazia adrenala congenitala, boli ale metabolismului metalelor: hemocromatoza neonatala, sindromul Menkes.

Cele mai frecvente IEM sunt: fenilcetonuria (PKU, prevalenta 1:15000), defectele oxidarii acizilor grasi (cea mai frecventa: MCAD, medium-chain CoA dehydrogenase deficiency, 1:15.000), aciduria metilmalonica (1:20.000), galactozemia (1:40.000), aciduria propionica (1:50.000), sindromul Zellweger (1:50.000), boala Gaucher (1:60.000).

**Manifestările clinice** pot fi digestive (varsaturi, alimentatie redusa cantitativ), respiratorii (tahipnee), neurologice (letargie, convulsii, hipotonie/hipertonia, stupor, coma). Uneori pot aparea mirosuri neobisnuite (în boala urinii cu miros de artar, fenilcetonuria, tirozinemie tip I). Aceste manifestari justifica screeningul metabolic, care identifica în general 3 anomalii majore: hiperamoniemia, acidoză metabolică și hipoglicemiile. Istoricul de consangvinitate, retard mental, debutul simptomatologiei odata cu intituirea alimentatiei sau schimbarea formulei pot sugera diagnosticul.

**Tratamentul** constă în corectarea urgentă a hiperamoniemiei, hipoglicemiei, acidozei; hidratare, administrare de glucoza; nutritie enterală/parenterală cu formule speciale. Anumite deficiente enzimatiche raspund la vitaminoterapie: Vit. B12 (aciduria metilmalonica), Vit. B1 (boala urinii cu miros de artar).

**FENILCETONURIA** rezulta din defectul fenilalanin-hidroxilazei, enzima responsabila de conversia fenilalaninei in tirozina. Acumularea fenilalaninei (fenilcetonuria netratata) conduce la tulburari neurologice (retard mental, epilepsie) si depigmentare. Un regim cu un aport controlat de fenilalanina permite pacientilor o viata normala. Femeile cu fenilcetonurie trebuie sa-si planifice sarcina, si sa urmeze un regim strict in perioada preconceptionala, in scopul reducerii riscului de malformatii intrauterine. Diagnosticul porneste de la screening neonatal (dozarea fenilalaninei plasmatici in ziua 3 de viata) urmat de diagnostic specific. Tratamentul consta in regim alimentar sarac in fenilalanina, regim mai strict in primii 10 ani de viata si in perioada preconceptionala. Proteinele naturale sunt inlocuite, intr-o anumita proportie, cu substitut proteic fara fenilalanina. (inclusiv formule speciale disponibile). Regimul pe termen lung consta in limitarea aportului de fenilalanina, in mod special a surselor principale: carne, orez, lapte.

**DEFICITUL DECARBOXILAZEI ACIL-CoA CU LANT MEDIU (MCAD deficiency)** este un defect de oxidare a acizilor grasi la nivel mitocondrial. Boala se manifesta prin episoade acute de hipoglicemie hypocetozica cu letargie/convulsii, aparute in context de infectii sau post, in general in primii 2 ani de viata, la copii altfel sanatosi. Diagnosticul se suspitioneaza pe baza unui profil urinar specific, iar tratamentul consta in perfuzia unor cantitati mari de glucoza, si eventual L-carnitina. Prognosticul este bun in cazul evitarii posturilor si a starilor catabolice.

**ACIDURIA METILMALONICA/HOMOCISTINURIA** este o acidurie organica datorata fie defectului metilmalonil-CoA-mutazei sau fie deficitului vitaminei B12 (se definesc astfel formele sensibile sau nu la vitamina B12). Manifestarea clinica principală este cetoacidoza. Debutul este in general in perioada natala, cu cetoacidoza, hiperamoniemie, deshidratare, dar exista si forme subacute, cu retard psihomotor, sau forme tardive cu come cetoacidozice recurente. Tratamentul consta in regim hipoproteic strict, la care se pot adauga carnitina, antibiotice (pentru a scadea productia de acid propionic), sau vitamina B12 (pentru formele responsive).

**GALACTOZEMIA** poate rezulta din 3 deficite enzymatice diferite ce conduc la acumularea galactozei. Boala se manifesta cu hipoglicemie, letargie/hipotonie, icter, coagulopatie. Tratamentul consta in regim fara lactoza (respectiv formule).

**BOALA GAUCHER** este datorata deficitului unei enzime lizozomale, beta-glucocerebrozidaza, ce conduce la acumularea substratului glucozilceramida in ficat, splina si maduva osoasa. Tipul 1 de boala Gaucher (non neurologic) este cel mai frecvent (celealte tipuri, 2 si 3, neurologice, reprezentand doar 5%). Boala provoaca hepatosplenomegalie, astenie, complicatii ososase, anomalii hematologice si biochimice (cresterea enzimei de conversie a angiotensinei, feritinei, fosfatazelor). Diagnosticul se face prin masurarea activitatii glucocerebrozidazei leucocitare. Tratamentul principal este substitutiv, cu enzima imigluceraza (Cerezyme<sup>®</sup>), cronic, perfuzabil (1 administrare la 2 saptamani). Linia a doua de tratament consta in miglustat (Zavesca<sup>®</sup>), tratament oral ce reduce productia de glicosfingolipide, medicament autorizat in circumstante exceptionale. Anumite complicatii ale bolii sunt ireversibile.

## PRINCIPIILE ALIMENTATIEI SANATOASE

Alimentatia sanatoasa este alimentatia care acopera optim nevoile calorice (cantitative) si nutritive (calitative). Estimarea acestor nevoi poate fi realizata in practica.

**NEVOILE CANTITATIVE.** Caloriile aduse prin alimentatie sunt utilizate in 3 procese: metabolism basal (sin. cheltuiala energetica de repausfunctii vitale si homeostazie: circulatia, respiratia, mentinerea temperaturii, activitatea sistemului nervos, pompe ionice etc.), actiune dinamic specifica (prelucrarea alimentelor, termogeneza facultativa) si activitatea fizica (voluntara sau involuntara – de exemplu controlul postural). Distributia acestor cheltuieli este prezentata in tabelul 1.

**Tabel 1. Ponderea cheltuielilor energetice**

Componenta	Procent din cheltuieli totale	Exemplu pt 2000 kcal in conditii de activitate usoara - functionari
Metabolism basal	50-80% (in general 70%)	1333 (66%)
Actiune dinamic specifica	~10 (in general 10%)	200 (10%)
Activitate fizica	10-50% (in general 20%)	466 (24%)

*In conditii de activitate usoara, aportul total (2000 kcal) este de 1,5 ori mai mare decat metabolismul basal (1333)*

**Estimarea necesarului caloric** se poate face prin mai multe metode.

1. *Ecuatiile Harris Benedict (1919).* (tabel 2). Estimeaza metabolismul basal (repaus), pornind de la greutatea actuala, inaltimea si varsta, si se aplica ideal la persoane normoponderale. Aceste ecuatii reflecta corelatia metabolismului basal cu greutatea si inaltimea, si scaderea metabolismului basal cu varsta. Diferentele intre sexe rezulta din diferenta compozitiei corporale (barbatii au mai multa masa musculara). Compozitia corporala influenteaza metabolismul basal in felul urmator: tesutul adipos este considerat activ doar in proportie de 25% (Mota, concordant cu formula din tabel), in timp ce restul tesuturilor sunt considerate active. De aici rezulta si inaplicabilitatea (larg recunoscuta) a formulelor Harris-Benedict la persoanele supraponderale sau obeze. Pentru a preveni aceasta problema, in cazul persoanelor obeze nu se introduce greutatea actuala si o greutate corectata, prin formula din tabel 2. Mai mult, aceste ecuatii au fost corectate in 1994 de Roza/Shizgal, rezultand Harris-Benedict modificat (difera cifrele din ecuatie).

**Tabel 1. Ecuatiile Harris-Benedict**

CATEGORIE	
Barbati	$MB(kcal/zi) = 66 + (13.7 * Greutate) + (5 * Inaltime) - (6.8 * varsta)$
Femei	$MB(kcal/zi) = 655 + (9.5 * Greutate) + (1.8 * inaltime) - (4.7 * varsta)$
Normoponderali	Se aplica G actuala
Supraponderali/obezi	Se aplica G corectat = G ideal + (G actual – G ideal) * 25% (1)
G ideal barbati	$GI = 50 + 0.75 (Inaltime[cm] - 150) + (Varsta - 20)/4$ (2)
G ideal femei	=GI barbati * 0.9

(1) = corectia Wilkens, (2)=formula societatii metropolitane New York

Odata calculat MB, pentru estimarea necesarului caloric total se folosesc alte metode (mai jos: adaugarea a 35/50/100 et%, sau, mai larg accepata a coeficientilor pentru activitatea fizica, febra, traumatisme etc. (tabel 2)

**Tabel 2. Indici pentru calculul cheltuielii energetice totale pornind de la MB (repaus) (Mota)**

INDICE	SITUATIA IN CARE SE APLICA	<b>Dupa Mota:</b>
1,0	Repaus	
1,2	Pacienti spitalizati	
1,3	Sedentarism (echivalent: +30%)	
1,5	Activitate foarte usoara (echivalent: + 50%): munca pe scaun, soferi, functionari, pensionari	
1,6-1,7	Activitate usoara: electricieni, ospatari)	
1,8-1,9	Activitate moderata: munca in picioare, agricultori, biciclisti	
2,0	Efort fizic mare (echivalent: +100%): majoritatea sportivilor, mineri, taitorii de lemn	
1,1-2,0	Hipertiroisism	
1,4-2,0	Arsuri, traumatisme	
1,5-2,0	Stari hipercatabolice	
1,13 +	Febra, se adauga 13% pentru fiecare 1 grad peste normal	
		<b>Dupa Black:</b>
1,375	Sedentarism	
1,56	Activitate fizica usoara	
1,64	Activitate fizica moderata	
1,82	Activitate fizica intensa	

2. *Ecuatiile Shofield.* Estimeaza MB (repaus) in functie de varsta si sex (tabel 3)

**Tabel 3. Ecuatiile Shofield pentru adulti (MB repaus, kcal/zi)** (adaptare Copcea dupa Simu)

VARSTA	BARBATI	FEMEI
<b>18-29 ani</b>	15,1 * Greutate + 695	14,9*Greutate + 489
<b>30-59ani</b>	11,6 * Greutate + 877	8,2 * Greutate + 849
<b>≥60 ani</b>	11,8 * Greutate + 590	9,0 * Greutate + 661

Dupa estimarea MB (repaus) se continua cu indicele de corectie pentru estimarea cheltuielii energetice totale.

3. *Metoda ADA 1994* estimeaza necesarul caloric total recomandat in functie de IMC si activitate

IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	ACTIVITATE	NECESAR CALORIC ZILNIC RECOMANDAT
<22	<b>neprecizat</b>	>35 kcal / kg G ideală
22-25	Sedentar	22 – 26 kcal / kg G ideală
	Moderat activ	26 – 31 kcal / kg G ideală
	Activ	31 – 35 kcal / kg G ideală
>25	<b>neprecizat</b>	<22 kcal / kg G ideală

Se poate estima un consum de 25 kcal/kg G ideală în repaus, ~30 kcal/kgc în activitate moderată, 35-40 kcal/zi munca fizica medie, 40-45 kcal/kg/zi: munca fizica grea (Mota). Metabolism bazal normal: 1 kcal/kgc/ora (24 kcal/kgczi).

Exemplificare estimare aport caloric total pentru adult, 31 de ani, 1.78, 71kg, IMC=22.4, activitate fizica moderata:

**Tabel 4. Exemplificare estimare aport caloric total/zi recomandat pentru adult de 31 ani, 1.78, 71 kg**

METODA	ESTIMARE MB	ESTIMARE Total kcal/zi	Observatii
Harris-Benedict	1723	2584	Indice de 1.5 aplicat
Shofield	1701	2551	Indice de 1.5 aplicat
ADA	-	2130	Aplicat 30 kcal/kg G actuala

Cheltuielile energetice legate de diverse activitati sunt prezentate in tabelul 5.

**Tabel 5. Cheltuieli energetice (adaptat dupa Mota, curs TM)**

ACTIVITATE FIZICA	Cheltuiala (kcal/ora)
Urcatul scarilor	1100
Mars in ritm rapid (10 km/ora)	650
Alergare (10 km/ora)	570
Inot	500
Efort fizic intens	450
Effort fizic moderat	290
Plimbare (6 km/ora)	200
Efort fizic usor	170
Stat in picioare/repaus	100
Stat intins dar treaz	77
Somn	65

Suplimentarea calorica recomandata in sarcina si alaptare este prezentata in tabelul 6 (dupa Simu)

**Tabel 6. Suplimentarea calorica indicata in sarcina si alaptare.**

PERIOADA	Suplimentare (kcal/zi)
Sarcina – trimestrul 1	0
Sarcina – trimestrul 2	+350
Sarcina – trimestrul 3	+450
Alaptare – primele 6 luni	+350
Alaptare – urmatoarele 6 luni	+400

Adaptarea nivelului caloric se face pentru fiecare individ in parte, tinand cont de greutate, activitate fizica, patologie, obiective etc.

**NEVOILE CALITATIVE.** Macronutrientii sunt trofinele calorigene (furnizeaza energie), in timp ce micronutrientii nu furnizeaza energie, dar contribuie la o buna functionare a organismului. Principalele clasificari sunt prezentate in tabelele 7-9

**Tabel 7. Compozitia alimentelor – clasificari si exemple (tabel parcial)**

<b>MACRONUTRIENTI</b>	<b>GLUCIDE</b>	<b>POLIZAHARIDE</b>	Amidon
			Glicogen
			Fiber
		<b>DIZAHARIDE</b>	Zaharoza
			Lactoza
		<b>MONOZAHARIDE</b>	Glucoza
			Frucoza
	<b>LIPIDE</b>	<b>SIMPLE</b>	Acizi grasi
		<b>COMPUSE</b>	Fosfolipide
			Lipoproteine
		<b>ALTE LIPIDE</b>	Colesterol
	<b>PROTEINE</b>	<b>COMPLETE</b>	Toti AA esentiali
		<b>PARTIAL COMPL.</b>	-1-3 AA esentiali
		<b>INCOMPLETE</b>	...
<b>MICRONUTRIENTI</b>	<b>VITAMINE</b>	<b>HIDROSOLUBILE</b>	B,C
		<b>LIPOSOLUBILE</b>	A,D,E,K
	<b>MINERALE</b>	<b>MACROELEMENTE</b>	Ca, P, Mg, Na, Cl, K, S
		<b>MICROELEMENTE*</b>	Fe, Cu, Zn, F, I, Cr, Se

\*in clasificarea Negrisanu, oligoelementele sunt: Iod, Crom, Seleniu...

**Tabel 8. Clasificarea acizilor grasi – exemple (Copcea)**

Clasificare	OMEGA-3	OMEGA-6	OMEGA-9
<b>MONO-nesaturati</b>	-	-	OLEIC, altii
<b>POLI-nesaturati</b>	ALA (alfa-linolenic)* EPA (eicosapentanoic) DPA (docosapentanoic)	LINOLEIC* ARAHIDONIC*	“Mead acid”
<b>TRANS (nesaturati)</b>	...	...	-ELAIDIC

\*acestia sunt cei 3 acizi grasi esentiali. Memo: linOLEIC e mai aproape de OLEIC, pentru ca omega-6 e mai aproape de omega-9.

**Tabel 9. Aminoacizi esentiali (sursa: National Academy Press)**

<b>F</b>	Fenilalanina & Tirozina
<b>I</b>	Izoleucina
<b>L</b>	Leucina
<b>L</b>	Liziona
<b>M</b>	Metionina & Cisteina
<b>T</b>	Treonina
<b>T</b>	Triptofan
<b>V</b>	Valina
<b>H</b>	Histidina

**Recomandari: macronutrienti.** Cantitatea minima necesara de macronutrienti este prezentata in tabelul 10.

**Tabel 10. Cantitatea minima de macronutrienti recomandata**

MACRONUTRIENT	CANTITATE MINIMA RECOMANDATA
PROTEINE	0.8 g/kg zi (56 g la 70 de kilograme)
LIPIDE: acid linoleic (n-6)	2% din totalul caloriilor (~4 g pentru 2000 kcal)
LIPIDE: acid linolenic (n-3)	0.5% din totalul caloriilor (~1 g pentru 2000 kcal)
GLUCIDE	160 g/zi*

\*minim 40 g pentru tesuturile care nu pot metaboliza acizii grasi: maduva spinarii si nervi periferici, eritrocite si leucocite, rinichi (medulara) si ochi; +minim 120 g pentru tesuturile care utilizeaza cu preferinta glucoza: creier

De aici se poate deduce ca la o persoana de 70 de kg, un minim calorice necesar pentru sanatate ar fi:  $0.8 * 70 * 4.1 + 160 * 4.1 = 885 \text{ kcal/zi}$ . Daca la acest nivel calorice adaugam 2% linoleic si 0.5% linolenic, minimul calorice rezultat este in jur de 900 kcal/zi. Aceste nivele calorice corespund cu definitia dietelor Very Low Hipocaloric Diets, sub 800 kcal/zi, care se pot prescrie in situatii foarte stricte.

Recomandarile generale privind structura in macronutrienti a dietelor sunt prezentate in tabelul 11 (Hancu)

**Tabel 11. Structura in macronutrienti a alimentatiei sanatoase (o zi) (Hancu)**

MACRONUTRIENT	RECOMANDARI
GLUCIDE	> 55 – 60% din total calorii
Fibre	27-40 g
Fibre solubile	> 6 g
Glucide concentrate	< 10% din total calorii
LIPIDE	< 30% din total calorii
saturate	> 1/3 din lipide
mononesaturate	~1/3 din lipide
polinesaturate	~1/3 din lipide
acid linoleic	> 1 g
colesterol	<300 mg
PROTEINE	10 – 15 % din total calorii
Proteine cu val. biologica mare	0.6 g/kg
Proteine cu val. biologica scazuta	0.75-0.80 g/kg
Proteine de origine animala	> 35%

Un alt model este stipulat de ghidul ADA 2008 (tabelul 12), si poate fi extrapolat la populatia generala. Alt model este prezentat in tabelul 13, si se adreseaza pacientilor cu diabet si boala coronariana (adaptat din European Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention). Alte recomandari se refera la raportul omega-6 / omega-3 (ideal 2/1 – 3/1). Energia furnizata de macronutrienti este de 4.1 kcal/g (glucide, proteine), 9.3 kcal/g (lipide). (lor li se adauga alcoolul: 7 kcal/g).

**Tabel 12. Recomandari nutritionale in diabet – ADA 2008**

<b>MACRONUTRIENT</b>	<b>RECOMANDARI</b>
<b>GLUCIDE</b>	Min 130 g (RDA*)
fibre	14 g/1000 kcal
<b>LIPIDE</b>	
saturate	<7% din total calorii
trans	minimizat
colesterol	<300 mg/zi
<b>PROTEINE</b>	15-20% din total calorii

\*recommended dietary allowance: minimul necesar pentru functionarea normala a organismului

**Tabel 13. Recomandarile Societatii Europene de Cardiologie pentru preventia CV**

<b>MACRONUTRIENT</b>	<b>RECOMANDARI</b>
<b>GLUCIDE</b>	-
<b>LIPIDE</b>	<30% din total calorii
saturate	<1/3 din lipide
trans	<2% din total calorii
polinesaturate omega-6 (linoleic)	4-8 g
polinesaturate omega-3 (linolenic)	>2g
Polinesaturate omega-3 cu lant f.lung (?)	>200 mg
<b>PROTEINE</b>	-

**Micronutrientii.** Sunt necesari functionarii normale. Minimul necesar, precum si manifestarile unui aport insuficient sunt prezentate in tabelul 14.

**Tabel 14. Micronutrientii: minimul necesar si manifestarile deficitelor**

	<b>Categorie</b>	<b>RDI</b>	<b>Manifestari ale deficitului</b>
<b>Na</b>	Macroelement	500-5000 mg	hidroelectrolitic/acidobazic
<b>K</b>	Macroelement	2000-5000 mg	hidroelectrolitic/acidobazic
<b>Ca</b>	Macroelement	800-1200 mg	neurologice, digestive, lipotimii
<b>P</b>	Macroelement	800-1200 mg	neuromusculare si scheletice, renale
<b>S</b>	Macroelement	1200 mg	osteoarticulare, dermatoze
<b>Fe</b>	<i>Microelement</i>	1000-1200 mg	anemie
<b>Mg</b>	Macroelement	300-400 mg	musculare, psihiatric, cardiace
<b>Zn</b>	Microelement	15 mg	retard de crestere, imune, alopecia, sexuale
<b>Cu</b>	Microelement	2 mg	anemie, neutropenie, oseoporoza
<b>Cr</b>	Microelement	50 -200 µg	intoler la glucoza, neuropatie perif
<b>Se</b>	Microelement	50 -200 µg	cardiomiotopatie, slabiciune musculara
<b>I</b>	Microelement	150 µg	hipotiroidism

**RDI=recommended dietary intakes**

**Tabel 15. Surse alimentare de minerale si vitamine (dupa Simu)**

<b>ALIMENT</b>	<b>Ca</b>	<b>Mg</b>	<b>K</b>	<b>Fe</b>	<b>Cu</b>	<b>I</b>	<b>Zn</b>	<b>Cr</b>	<b>Se</b>
Lactate+branzeturi	Da					Da			Da
Legume	Da	Da	Da	Da			Da	Da	Da
Fructe	Da	Da	Da				Da	Da	Da
Conserve de peste	Da								
Arahide		Da							
Nuci		Da	Da	Da					
Cacao, ciocolata		Da							
Cereale		Da		Da					Da
Carne		Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da	Da
Viscere		Da			Da		Da	Da	Da
Peste			Da		Da	Da	Da		Da
Paine neagra			Da					Da	
Fasole/mazare			Da					Da	
Ficat				Da					
Oua				Da		Da			
Bere								Da	

-Asocieri unice: cacao: Mg; bere:Cr

-Asocieri cu multe minerale: legumele si fructele, carnea

### Vitaminele.

**Tabel 16. Vitamine: surse alimentare**

<b>VIT.</b>	<b>NUME</b>	<b>SURSE</b>
<b>A</b>	Retinol	Ficat, Oua, Unt, Morcovi/legume, Fructe intens colorate
<b>B1</b>	Tiamina	Bere, Porc, Cereale
<b>B2</b>	Riboflavina	Ficat, Spanac/salata, Lactate
<b>B3</b>	Niacina	Ficat
<b>B5</b>	Pantotenic	Ficat
<b>B6</b>	Piridoxina	Lactate, Carne
<b>B7</b>	Biotina	Ficat
<b>B9</b>	Acid folic	Ficat, Spanac/salata, mazare/fasole, cereale
<b>B12</b>	Ciancobalamina	Ficat
<b>C</b>	Acid ascorbic	Fructe si legume proaspete
<b>D</b>	Calciferol	Ficat, Ulei de peste, Ou(galbenus), Unt/lapte/branza grasa
<b>E</b>	Tocoferol	Uleiuri vegetale, Cereale/telina
<b>K</b>	Filochinona	Ficat, Spanac/salata, ficat, carne, galbenus

A,D,E,K=hidrosolubile

**O DIETA ECHILIBRATA ACOPERA NECESSARUL DE MICRONUTRIENTI.**  
**Suplimentarea vitaminica/minerala nu este necesara in alimentatia sanatoasa.**

## **COMPORTAMENTUL ALIMENTAR**

Comportamentul alimentar normal presupune (Simu/Hancu):

- cantitati de alimente corespunzatoare nevoilor
- 3 mese principale si 2-3 gustari
- fara ciugulit intre mese
- repaus nocturn obligatoriu
- mic dejun obligatoriu
- ritm de alimentare lent, alimente bine mestecate
- fara apa in timpul mesei
- la mese atmosfera sa fie relaxata

Comportamentul alimentar patologic presupune abaterea de la acestea. Tulburările de comportament alimentar sunt prezentate la subiectul "tulburări de comportament alimentar".

## **PRINCIPII DE DIETOTERAPIE**

Dietoterapia este stiinta medicala care se ocupa cu tratamentul diverselor boli prin dieta. Ea are rol profilactic sau curativ. Orice dieta este o adaptare a alimentatiei sanatoase (echilibrata calorica si nutritiv)

**DIETA HIPOCALORICA.** Discutata la capitolul ‘obezitatea – tratament’. Doua variante sunt prezентate in continuare: varianta – 500 kcal/-1000 kcal (se elimina din alimentatia obsinuita un grup de alimente care insumeaza matematic 500-1000), precum si varianta dietei hipocalorice pe nivel 1200-1400 kcal (tabel 1 si 2)

**Tabel 1. Dieta hipocalorica minus 500/1000 kcal**

VARIANTA -500 KCAL	VARIANTA – 1000 KCAL (suplimentar:)
40 g paine	40 g paine
25 g zahar	50 g cartofi prajiti
40 g burduf	30 g cascaval
35 g parizer	25 g margarina
35 g smantana	25 g biscuiti

Fiecare dintre elementele din tabel reprezinta 100 kcal.

**Tabel 2. Model de dieta hipocalorica 1200 kcal**

MASA	ALIMENTE
Mic dejun	1 cana fulgi cereale 1 cana ceai cu indulcitor
Gustare 1	2 felii paine prajita
Pranz	1 supa legume, 100 g carne slaba/peste cu legume/zarzavat
Gustare 2	1 grapefruit, 1 cana iaurt
Cina	1 salata de cruditati /optional + 2 lingurite ulei 2 linguri de branza de vaca 1 felie paine prajita
Gustare 3	1 mar sau 1 portocala

Per ansamblu (cu aproximatie): 1 cana cereale (100 kcal), 100 g carne (150 kcal), 3 felii paine (300 kcal), 2 fructe (200 kcal), 1 cana iaurt (100 kcal), 2 lingurite ulei (100 kcal), 1 salata cruditati (100 kcal), 1 supa (150 kcal) = 1200 kcal

### **DIETA HIPOLIPIDICA.** Principiile dietei hipolipidice sunt:

- adaptarea aportului caloric in functie de necesitati si greutatea corporala;
- reducerea aportului caloric din lipide < 30%;
- scaderea lipidelor saturate la <1/3 din totalul lipidelor;
- lipidele mononesaturate si polinesaturate vor reprezenta baza aportului caloric (cate 1/3);
- scaderea aportului de colesterol la <300 mg/zi;
- cresterea aportului de glucide complexe;
- fiberle alimentare sa reprezinte 20-30 g/zi;
- glucidele simple sa reprezinte 10% din totalul caloric;
- cafea la filtru in cafea turceasca;
- in hipertrigliceridemii, evitarea ecesului de glucide si a alcoolului.

Sursele de colesterol alimentar sunt prezentate in tabelul 3.

**Tabel 3. Surse de colesterol alimentar**

ALIMENT	COLESTEROL (mg/100g)	g ALIMENT ce furnizeaza 300 mg colesterol/zi
Creier, rinichi	1746	17 g
Ficat	270	111 g
Galbenus de ou	211	142 g (4 oua)
Vitel	128	234 g
Vita, miel, porc	78	380 g
Pui, peste	72	416 g

Recomandarile pot fi structurate sub forma a 2 tipuri de alimente: de evitat/permise (tabel 4).

**Tabel 4. Recomandari nutritionale in dislipidemii (CDD Cluj, adaptat Copcea 2009)**

GRUPA	SE VOR EVITA:	PERMISE:
<b>GRASIMI</b>	Untura, slanina, margarina, unt in strat gros	Unt in strat subtire
<b>LACTATE</b>	Lapta integral	Lapte degresat
	Smanana, frisca	Iaurt degresat
	Branzeturi grase, fermentate; branza topita	Branza slaba de vaca
	Telemea de oaie, bivolita	Telemea de vaca, desarata
<b>CARNE</b>	Carne grasa(porc, vitel, miel, oaie)	Carne slaba (pasare, vita matura)
	Peste gras, fructe de mare	Peste slab
	Cremvursti, parizer, salam, carnati	Pastrama pui, curcan, vita, sunca
	Conserve de carne, ficat	Conserve de peste in suc propriu
<b>OUA</b>		2-3/sapt
Fr.oleaginoase	Alune, nuci, seminte, fistic	
Cereale		Cereale
Fructe, legume		Fructe si legume proaspete

**DIETA IN HIPERURICEMII.** Scopul este reducerea aportului de purine (substrat al productiei de acid uric), prevenirea complicatiilor (litiaza urica, artrita gutoasa acuta) (tabel 5). In prezent se considera ca reducerea aportului de purine este singura interventie dietetica in hiperuricemie, interventie mai putin drastica in contextul tratamentului eficient cu allopurinol.

**Tabel 5. Dieta in hiperuricemii (adaptat dupa Simu)**

OBIECTIV	INTERVENTIE
Scaderea productiei de acid uric	Evitarea urmatoarelor alimente bogate in purine: organe, carne de animal tanar (vitel, miel), sardine, caviar, mezeluri, ciuperci
Facilitarea eliminarii acidului uric	Evitarea alimentelor care ingreuneaza excretia acidului uric: alcool, grasimi; alimente ce contin acid oxalic: cacao, ciocolata, ketchup, spanac, afine/smochine
Preventia litiazei urica	Facilitarea diurezei (200 ml la trezire si culcare, hidratare 2l/zi, ape oligominerale si alcaline), alcalinizarea urinii (bicarbonat sau citrat de Na sau K, 5-6 g/zi)
Preventia artritei acute	Evitarea alimentelor asociate ce pot declansa atacul de guta: vin/bere/whiskey, crustacee/moluste, alimente fezandate,afumate, marinate, pateuri, conserve.
?	Dieta hipocalorica

### DIETA IN DENUTRITIE

Principiile dietei in denutritie (Mota) sunt:

- se porneste de la alimentatia curenta, si se adauga 500 calorii la 3-4 zile
- proteinele se cresc cu 5 g la 2, apoi 4, apoi 8 zile, pana la 2-2.5 g/kgc/zi, 150-200 g
- daca aportul era nul, in primele zile se administreaza 500 cal/zi, din care 30-40 g prot.
- se prefera proteinele cu valoare biologica mare (lapte, oua, carne)
- se indica 5-6 mese pe zi, pt a evita varstaurile, diareea, hipoglicemie
- se va prefera alimentatia orala, alimente reduse ca volum, diversificate treptat
- se indica alimente usor acidulate, pentru a stimula apetitul
- se indica suplimentarea cu saruri minerale si vitamine
- o realimentare corecta implica o diureza abundenta, cu mentinere a greutatii 5-7 zile, ulterior urmeaza o crestere rapida 5-7 kg

Posibile incidente ale realimentarii sunt:

- digesive (varstaturi, diaree)
- electrolitice (hipopotasemie, de cauza digestiva)
- viatminice (boala de realimentare, prin deficit de vitamine B, in cazul aportului ridicat si rapid)
- cardiace (insuficienta cardiaca, prin eliminarea redusa a Na)
- vitale (edem de realimentare, deces)

***Alimentatia enterală (Mota)***

-sonda nazogastrică (15 zile) sau gastrostoma  
-administrare la 3-4 ore, amestec de lapte, zahar, smantana, unt, apa, galbene de ouă, faina de malt sau amestec standard 1 kcal/ml

***Alimentatia parenterală***

\*subiect separat

**DIETA IN DIABET**

\*subiect separat: tratamentul nefarmacologic al DZ

## **TULBURARI DE NUTRITIE SI DE COMPORTAMENT ALIMENTAR**

Tulburarile nutritionale cuprind: malnutritia, obezitatea, tulburarile de comportament alimentar (anorexie, bulimie), tulburarile metabolismului vitaminelor.

**I. Tulburarile de comportament alimentar** sunt clasificate in 3 categorii: anorexie nervoasa, bulimie nervoasa, si alte tulburari de comportament alimentar.

### **DIAGNOSTIC**

**ANOREXIA NERVOASA** se diagnosticeaza pe baza a 4 criterii (DSM IV):

1. Refuzul mentinerii greutatii normale (peste minimul corespunzator varstei/inaltimii); <85% din greutatea asteptata
2. Frica intensa de a creste in greutate/de a se ingrassa, desi exista subponderea
3. Perceptie anormala a greutatii sau aspectului, sau impact negativ al perceptiei greutatii/formei asupra stimei de sine, sau negarea gravitatii greutatii scazute actuale
4. Amenoreea (absenta a 3 cicluri consecutive). Prezenta ciclului doar in conditii de administrare hormonală (estrogeni) se incadreaza in aceasta definitie.

**Tipurile de anorexie** nervoasa sunt:

1. Tipul restrictiv (absenta unui comportament de alimentatie compulsiva/epurare, adica absenta bulimiei)
2. Tipul purgativ (rezenta regula de comportamentului de binge-eating sau purgativ (voma auto-indusa, folosirea necorespunzatoare a laxativelor, diureticelor, medicatiei de epurare a tubului digestiv).

**BULIMIA NERVOASA** se diagnosticeaza pe baza a 5 criterii (DSM IV)

1. Episoade recurente de bulimie (binge-eating) caracterizate prin:
  - a) consumul intr-o perioada limitata de timp a unei cantitati de alimente net superioare comparativ cu ce ar consuma majoritatea persoanelor in aceleasi circumstante
  - b) prezenta sentimentului de pierdere a controlului, respectiv a sentimului de a nu se putea opri sau de a nu putea contrala ce sau cat mananca
2. Episoadea recurente de comportament compensator (care previn cresterea in greutate)
  - a) Varsaturile auto-induse
  - b) Folosirea laxativelor, diureticelor, spalaturilor
  - c) Postul
  - d) Activitatea fizica excesiva
3. Repetarea crizelor si comportamentelor compensatorii cel putin de 2 ori pe saptamana timp de 3 luni
4. Influenta excesiva a greutatii/formei corpului asupra stimei de sine
5. Aceste episoade nu apar exclusiv in timpul episoadelor de anorexie nervoasa.

**Tipurile de bulimie** nervoasa sunt:

1. Tipul purgativ: in timpul episodului curent de bulimie nervoasa, persoana a apelat regulat la laxative, diuretice, varsaturi auto-induse
2. Tipul non-purgativ: in timpul episodului curent, persoana a folosit comportament compensator, insa nu a apelat regulat la laxative, diuretice, varstauri auto-induse

## **ALTE TULBURARI DE COMPORTAMENT ALIMENTAR**

Se diagnosticheaza atunci cand nu sunt intrunite criteriile pentru anorexie sau bulimie. Criteriile sunt:

1. Sunt intrunite criteriile de anorexie nervoasa, insa ciclurile sunt prezente
2. Sunt intrunite criteriile pentru anorexie, insa, in ciuda unei scaderi ponderale semnificative, greutatea este in limitele normalului
3. Sunt intrunite criteriile de bulimie, insa episoadele sunt mai rare decat 2/sapt 3 luni
4. Pacientul are greutate normala insa apeleaza regulat la comportament compensator, chiar cand cantitatile de alimente sunt mici
5. Mestecarea indelungata si scuiparea, fara a inghiti, a unor cantitati mari de alimente.

*Binge-eating disorder* este TCA in care episoadele de bulimie (binge-eating) nu sunt acompaniate de comportamentul compensator care defineste bulimia nervoasa. !Obezitatea nu este considerata o tulburare de comportament alimentar. Alte TCA: supraalimentatia compulsiva, ortorexia etc.

## **ANOREXIA NERVOASA**

Boala afecteaza in general sexul feminin (9:1), rasa caucasiana, clasa socio-economica medie sau peste, varful de incidenta: 13-17 ani. *Terenul* cuprinde la nivel personal: o personalitate perfectionista sau obsesiva, cu stima de sine redusa, dependenta de anturaj-familie, la nivel familial: antecedente familiale de obezitate, TCA, depresie etc., educatie strcta, familie pragmatica, parinti autoritari preocupati de alimentatie; la nivel social: activitati cu implicatii asupra greutatii/aparentei (dans, gimnastica etc.). *Tabloul clinic* cuprinde manifestari psihiatricce, somatice sau ale comportamentului purgativ. Tulburarile psihiatricce: anorexia (debuteaza in general printre-un regim alimentar, cu diverse justificari), preocuparea obsesiva pentru alimente (ganduri cvasi-permanente legate de mancare, colectie de retete, gatitul, numararea caloriilor etc), tulburari ale vietii de relatie (dependenta excesiva de obiecte, manipularea parintilor-codependenta, lipsa vietii sexuale/investitiilor emotionale erotice), hiperactivitate motrice (in etapele ce preced izolarea socaluala) si intelectuala. Tabloul psihiatric trebuie sa nu cuprinda elemente de psihoză. Tabloul somatic cuprinde: scaderea in greutate (marasm in stadiul avansat), amenoree, hipogonadism, hipoestrogenism, osteopenie. Semnele comportamentului purgativ sunt: hipertrofia parotidiana, stomatite/parodontite, deshidratare extracelulara, hipokaliemie; manifestari ale medicatiei diuretice (deshidratare, diselectrolitemii, litiaza) sau laxative (deshidratare, acidoză metabolica prin pierdere de baze). *Complicatiile* cuprind: denutritia (si osteoporoza prin hipoestrogenie), hipokaliemia (semn de gravitate al comportamentelor purgative), complicatii psihiatricce (recadere, bulimie, depresie, sinucidere, alte adictii, tulburari anxiioase), si complicatiile sindromului purgativ: tulburari hidro-electrolitice (in special hipokaliemie), moarte subita, patologie stomatologica. Evolutie: 1/3 vindecare, 1/3 cronicizare, 1/3 evolutie severa. Mortalitate: 7%, in principal prin sinucidere/moarte subita. *Tratamentul* cuprinde realimentarea (orala de preferinta, enterală ca alternativa), psihoterapie, terapia cognitiv-comportamentală, tratamentul farmacologic: IPP pentru preventia hipokaliemiei (!), fluoxetina (Prozac), anxiolitice.

## BULIMIA NERVOASA

Boala afecteaza mai frecvent femeile (2,3: 1) caucaziene, de clasa medie sau peste, cu varsta 20-30 ani. *Terenul* cuprinde o personalitate si familie cu caracteristici similare anorexiei. Terenul medical cuprinde suprapondere in copilarie, pubertate precoce. *Tabloul clinic*. Manifestarile psihiatriche din crizele de bulimie sunt: prodrom (stress, nevoia impreioasa de a manca, lupta terminata cu resemnarea, imposibilitatea de a rezista: compulsia), acces propriu-zis (alimentatie frenetica, in general la finalul zilei, pe ascuns, cu alimente dense calorice ce promoveaza satietatea; sentimentul de pierdere a controlului este constant) si finalul/post-criza (vina, dezgust de sine, rusine, dureri abdominale; initial varsaturi provocate ulterior automatice). Alte manifestari ale bolii sunt: strategiile de control ponderal (varsaturi, diuretice, hormoni tiroidieni, post, exercitiu fizic intens), obsesiile alimentare (~anorexie), obsesii legate de greutate/imaginie (~anorexie, dar mai putin intense), cumparaturi intense (stocuri pentru criza urmatoare), izolare sociala (comportament mai impulsiv si mai antisocial decat in anorexie). *Tabloul somatic* cuprinde o greutate cel mai frecvent normala, spaniomenoree (cresterea treptata a intervalului intre cicluri). Semnele comportamentului purgativ (mai sus) – corespund folosirii unei cantitati mai mari de catartice, diuretice. *Complicatiile* psihiatriche sunt asemanatoare anorexiei. Complicatiile specifice acceselor bulimice sunt dilatarea, ruperea de stomac, pancreatita, aspiratia, constipatia, hemoroizii. *Tratamentul* este similar anorexiei. *Prognosticul* difera de al anorexiei. In bulimie mortalitatea este mica, dar prognosticul psihiatric este mai sever decat in anorexie.

### **II. Obezitatea (alte subiecte)**

**III. Subnutritia** cuprinde kwashiorkor (deficit de proteine in context de aport calorice adevarat), marasm (deficit mixt proteino-caloric), inanitie (forma extrema de marasm). [...]

### **IV. Tulburarile metabolismului vitaminelor**

In general deficitele sunt polivitaminice si insotesc subnutritia protein-calorica: malabsorbție, alcoolism, medicamente, hemodializa, alimentatia parenterală totala, tulburarile de comportament alimentar, boli metabolice congenitale. Excesele sunt mai frecvente decat carentele (!), in special excesul de vitamine A, B6 si D.

(v. alte subiecte)

## **ALIMENTATIA PARENTERALA**

Alimentatia parenterala reprezinta o modalitate de nutritie artificiala rezervata unor situatii particulare: tub digestiv nefunctional sau denutritii foarte grave. Ea reprezinta o alternativa mai scumpa si mai riscanta la alimentatia enterala, metoda de electie in cazul in care tubul digestiv este functional, inclusiv perioperator sau in caz de pancreatita acuta.

**Indicatiile** sunt: disfunctii ale tubului digestiv, boli inflamatorii cronice ale tubului digestiv, intestin scurt, sindroame de malabsorbție, arsuri severe, malformatii congenitale la nou-nascuti, afectiuni SNC cu tulburari de deglutitie/risc de aspiratie. Contraindicatiile sunt extrem de rare: inabordabilitatea sistemului venos.

**Preparatele** folosite in nutritia parenterală sunt: pungile ternare (continand in 3 compartimente diferite: aminoacizi, lipide si glucoza; amestecul se realizeaza in sectii) sau binare (aminoacizi si glucoza), care se folosesc impreuna cu adaus de lipide in functie de nevoi. Produsele de nutritie parenterală NU contin micronutrienti, acestia trebuie adaugati din prima zi. In cazul pacientilor instabili, in caz de agresiune sau pacienti aflati in reanimare, trebuie privilegiata folosirea pungii binare pe cateter central, adaugand aportul de lipide in functie de nevoie specifice. In toate celelalte situatii trebuie privilegiata folosirea pungilor ternare pe cateter central, suplimentand micronutrientii inca din prima zi. Preparatele “all-in-one” trebuie rezervate unor situatii de exceptie.

Glucidele reprezinta principala sursa de energie; solutii de glucoza de 5-15% pot fi administrare pe vena periferica, cele peste 20% doar in sistem central. Alternativ, se pot folosi fructoza, sorbitol, xilitol. Solutiile de aminoacizi trebuie sa contin 33-50% aminoacizi esentiali, intre 10-20% aminoacizi cu catena ramificata (leucina, izoleucina, valina). Emulsiiile lipidice reprezinta o sursa de energie alternativa, fiind folosite la pacienti cu intoleranta la glucoza sau hipercapnie. Pot fi administrate pe vene periferice. Exista emulsii cu acizi grasi cu catena medie, cu acizi grasi omega 9 (ulei de masline), omega-3 (ulei de peste), amestecuri de acizi grasi cu catena medie si lunga. Acestea li se adauga solutii electrolitice (1-3 pachete standard/zi), microelemente (1 pachet/zi), multivitamine (1 pachet/zi).

**Caile de administrare** sunt preferential sistemul venos central (jugulara interna si subclavie), si, alternativ, in situatii rare, sistemul venos periferic. Alte zone nu sunt indicate datorita riscului de tromboza, mare in cazul solutiilor hiperosmolare (cum sunt majoritatea preparatelor de nutritie parenterală).

**Complicatiile** principale sunt infectioase, prin contaminare intrinseca (din amestec) sau extrinseca (de cateter), metabolice (hiperglicemie/hipoglicemie, come; acidoză prin exces de aminoacizi, intoleranta la lipide, scaderea imunitatii), tulburari hidroelectrolitice, acidobazice (acidoze hiperclorémice), sindromul de realimentare (deficiente hidroelectrolitice, vitaminice), complicatii hepato-biliare (colestaza, steatoza).

## **PRINCIPII DE GASTROTEHNIE**

Gastrotehnia este ramura nutritiei care studiaza prepararea alimentelor. Prepararea culinara a alimentelor cuprinde 3 etape: cercetarea starii de salubritate, etapa preliminara (pregatirea alimentelor) si prelucrarea culinara propriu-zisa (tratamentul termic). Tratamentul termic contribuie la obtinerea unor proprietati organoleptice favorabile, insa apar si efecte nedorite: pierderea unor factori nutritivi hidrosolubili (glucide cu molecula mica, vitamine, minerale), distrugerea unor factori nutritivi sensibili la temperaturi ridicate (vit. A, C, E, tiamina, aminoacizi), formarea de compusi toxici (peroxizi, acizi grasi trans)

**Tehnicile de gastrotehnie** sunt : fierberea (de preferat introducerea alimentului in apa cloicotinda, proces care realizeaza un strat putin permeabil la suprafata, ce conserva substantele hidrosolubile in interior), inabusirea (fierberea in vaporii supraincalziti, tehnica cu timp de prelucrare scurt), prajirea (prepararea in grasime incinsa), frigerea (cu formare de crusta concomitent cu coacerea in interior), si coacerea (prepararea in aer cald, cuptor).

Gastrotehnia studiaza si transformarile suferite de diversele alimente in cursul prelucrarii termice. Preparatele culinare se obtin nu doar prin tratarea termica, ci si in asocierea diverselor alimente, rezultand preparate complexe: supe, ciorba, sosuri, gustari, salate, garnituri, budinci, sufleuri, fcripturi, aluaturi, deserturi. Ansamblul de preparate culinare consumate la o masa, intr-o zi sau intr-o saptamana, intr-o anumita ordine, alcatuieste un ansamblu numit meniu.

In functie de marimea ratiei zilnice, se recomanda o repartitie a caloriilor astfel: 15-20% diminetata, 40-45% la pranz, 15-20% seara, si 10% la gustari. Se recomanda servirea preparatelor stimulatoare ale apetitului la inceputul mesei (aperitive, intrari, supe).

## **PRINCIPIILE STUDIULUI EPIDEMIOLOGIC**

**Studiile epidemiologice** se clasifica in: experimentale (persoanele sunt subiect al unei expuneri sau unui tratament: RCT, studii de laborator, studii comunitare) si observationale (investigatorul studiaza aspectele "in natura"). Studiile observationale pot fi realizate fara grup de control (studii descriptive) sau cu grup de control (studii analitice). Studiile descriptive identifica prin statistica anumite tipare, si, corelat cu date de laborator, genereaza ipoteze, iar studiile analitice sunt concepute special pentru a testa ipotezele provenite in general din studiile descriptive.

**Studiile descriptive** cuprind in principal 3 tipuri: studiile de corelatie, prezentarile/seriile de caz(uri), si studiile transversale. *Studiile de corelatie* compara, tipic, expunerea cu efectul (boala sau mortalitate), generand masura acestei relatii: coeficientul de corelatie ( $r$ , valori normale intre -1 si 1). Aceste studii pot sugera o relatie cauzala (de exemplu: fumat-cancer), pot descrie relatia dintre elemente ale vietii si sanatatea, si pot evalua rezultatul politicilor sanitare. Avantajele acestui tip de studii sunt: pretul potential redus, disponibilitatea datelor, iar dezavantajele: abstenta informatiei despre nivelul expunerii, si imposibilitatea particularizarii la nivel de individ a unui efect observat la nivel de populatie. *Cazurile si seriile de cazuri*, in schimb, abordeaza problemele la nivel individual. Acestea reprezinta o pondere importanta a articolelor stiintifice (1/3). Seriile de cazuri pot semnala inceputul unei epidemii, pot genera ipoteze, sau pot identifica posibili factori cauzali (ce trebuie verificati prin studii analitice). Avantajele datelor rezultate sunt: posibilitatea identificarii unor noi boli sau factori de risc, iar dezavantajele: posibilitatea ca factorul de risc sa fie o coincidenta, asocierile sugerate fiind cel mult o ipoteza. *Studiile transversale* iau in calcul prezenta sau absenta expunerii si bolii, evaluate pentru fiecare subiect, astfel incat acesta sa poata fi inclus in unul din cele 4 grupuri (expunere prezenta, boala prezenta, expunere prezenta, boala absenta, ...). Studiile transversale se mai numesc studii de prevalenta (=numarul cazurilor prezente la momentul efectuarii studiului), ele nu iau in calcul incidenta (=numarul cazurilor noi, intr-o anumita perioada de timp). Intrucat prevalenta unei boli este in acelasi timp produsul dintre incidenta si durata bolii, datele provenite din astfel de studii indica si relatia dintre expunere si incidenta, precum si relatia dintre expunere si durata. Din studii rezulta comparatii – spre exemplu cati pacienti din cei expusi au facut boala si cati nu. Relatia prevalenta si incidenta poate genera si eroare (bias), spre exemplu un studiu facut intr-un anumit moment poate sa nu cuprinda cazurile grave, soldate cu deces. Astfel, in ansamblul lor studiile descriptive au urmatoarele avantaje: pot utiliza date disponibile, sunt mai ieftine/mai rapide, pot evalua bine prevalentele, si pot genera ipoteze. Dezavantajele sunt: imposibilitatea testarii unei ipoteze epidemiologice, lipsa grupului de comparatie, imposibilitatea de a realiza o legatura temporală, inutilitatea pentru boli rare, si posibilitatea erorii de selectie (selection bias) datorata refuzului de a intra in studiu, deceselor. Utilitatea studiilor descriptive in istoria medicinei este probata de numeroase progrese: spre exemplu descoperirea SIDA pornind de la frecventa mai mare a sarcomului Kaposi la barbatii tineri, sau a asocierii dintre contraceptivele in dozele mari cu carcinomul hepatocelular, pornind de la frecventa mare a acestuia in randul femeilor tinere.

**Studiile analitice** trebuie sa aiba validitate interna (sa nu aiba bias, adica eroare sistematica; sa nu fie influentate de sansa sau factori de confuzie) si externa (rezultatele obtinute sa poata fi generalizate). Factorii de confuzie (confounding) sunt in relatie atat cu expunerea cat si cu boala, si pot distorsiona adevarata asociere. *Studiile caz-control* tin cont de evaluarea mai buna dintre expunere si boala prin masurarea incidentei (nr de cazuri noi) decat a prevalentei (nr de cazuri la un moment dat), intrucat prevalenta poate subestima cazurile grave (cu deces la scurt timp dupa diagnostic), reflectand mai degrabă relația dintre expunere si supravietuire decat dintre expunere si apariția bolii. Cazurile control (folosite pentru comparatie) trebuie sa fie potențiale cazuri, adica persoanele respective sa fie susceptibile a face si ele boala respectiva). Studiile caz-control masoara rata sansei (odds-ratio), expunerii, in randul celor cu boala (case) comparativ cu cei fara boala (control). Spre exemplu sansa ca pacientii cu cancer laringian sa fi consumat alcool este de 4.89 mai mare decat sa nu fi consumat alcool (odds-ratio = 4.89). Selectarea unei perechi: "matching", adica a unui control cu caracteristici comune cu cazul, reduce riscul de eroare. Erorile ce pot aparea sunt: eroarea de selectie (selection bias), constand in diferenta dintre subiectii unui studiu si cei neinclusi in studiul unei boli (spre exemplu selectarea bolnavilor spitalizati pentru a analiza o anumita boala), eroarea de relatase (recall bias), constand in lipsa de acuratete a datelor. Avantajele acestui tip de studiu sunt posibilitatea studierii bolilor rare, loturile mai mici, raportul timp/eficienta, iar dezavantajele: imposibilitatea calculului incidentei, dificultatea alegerii subiectilor control, si expunerea la erori sistematice (bias). *Studiile de cohorta* urmaresc in timp un grup selectionat pe baza expunerii, studiind apariția bolii. Grupul de subiecti neexpusi trebuie sa difere de cei expusi doar prin factorul urmarit (de exemplu fumat) dar sa fie similar in ce priveste alti factori care ar putea influenta boala. Studiile de cohorta pot fi prospective (studiul este demarat la inceputul urmaririi pacientilor) sau retrospective (dupa ce pacientii au fost deja urmariti). Un exemplu de studiu retrospectiv este selectarea a doua grupuri: femei care foloseau contraceptive in urma cu 10 ani, si femei care nu foloseau, si studierea aparitiei bolii cardiace de-a lungul celor 10 ani. Erorile in aceste studii pot proveni din: neprezentarea pacientilor (spre exemplu daca un medicament afecteaza starea unor pacienti, care din acest motiv nu se prezinta, poate fi considerat bun pe baza datelor de la cei ce s-au prezentat, astfel incat medicamentul pare mai bun decat in realitate), din evaluarea bolii (comparatia dintre frecventa unei boli la o anumita grupa de populatie, care are acces mai bun la servicii medicale, cu populatia generala, care nu beneficiaza de aceleasi posibilitati). Studiile de cohorta genereaza urmatoarele masuri de asociere: risk-ratio (nr de cazuri noi de boala – incidenta cumulativa – la expusi supra numar de cazuri noi la neexpusi), analiza de supravietuire (timpul pana la diagnostic la expusi comparativ cu neexpusi), hazard ratio. Riscul relativ tine cont de frecventa bolii in absenta expunerii (spre exemplu cancerul de plaman la nefumatori, pentru a calcula riscul relativ al fumatorilor de a face cancer). Avantajele studiilor de cohorta sunt: posibilitatea studierii unor expunerii noi, evaluarii relatiei temporale dintre expunere si boala, calcularii incidentei, riscului, supravietuirii, evita eroarea analizei expunerii, evaluateaza diverse efecte ale expunerii, studiază mai bine evolutia naturală a unei boli după expunere. Dezavantajele sunt: pretul, ineficienta de studiu a bolilor rare, durata, pierderea subiectilor, schimbarea expunerii in timpul studiului, dificultatea evaluarii factorilor de confuzie. In rezumat: studiu de cohorta = de la expunere la boala, caz-control = de la boala la expunere, transversal = simultan.