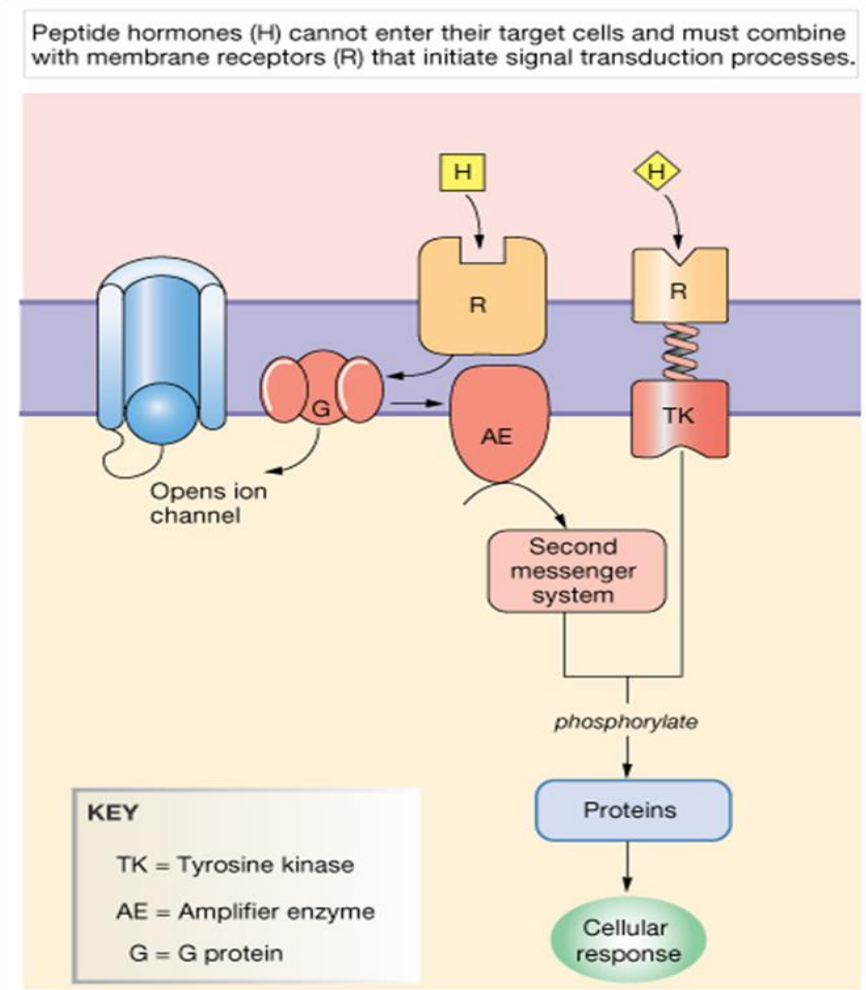
PREPARATELE HORMONALE

18.05.2021

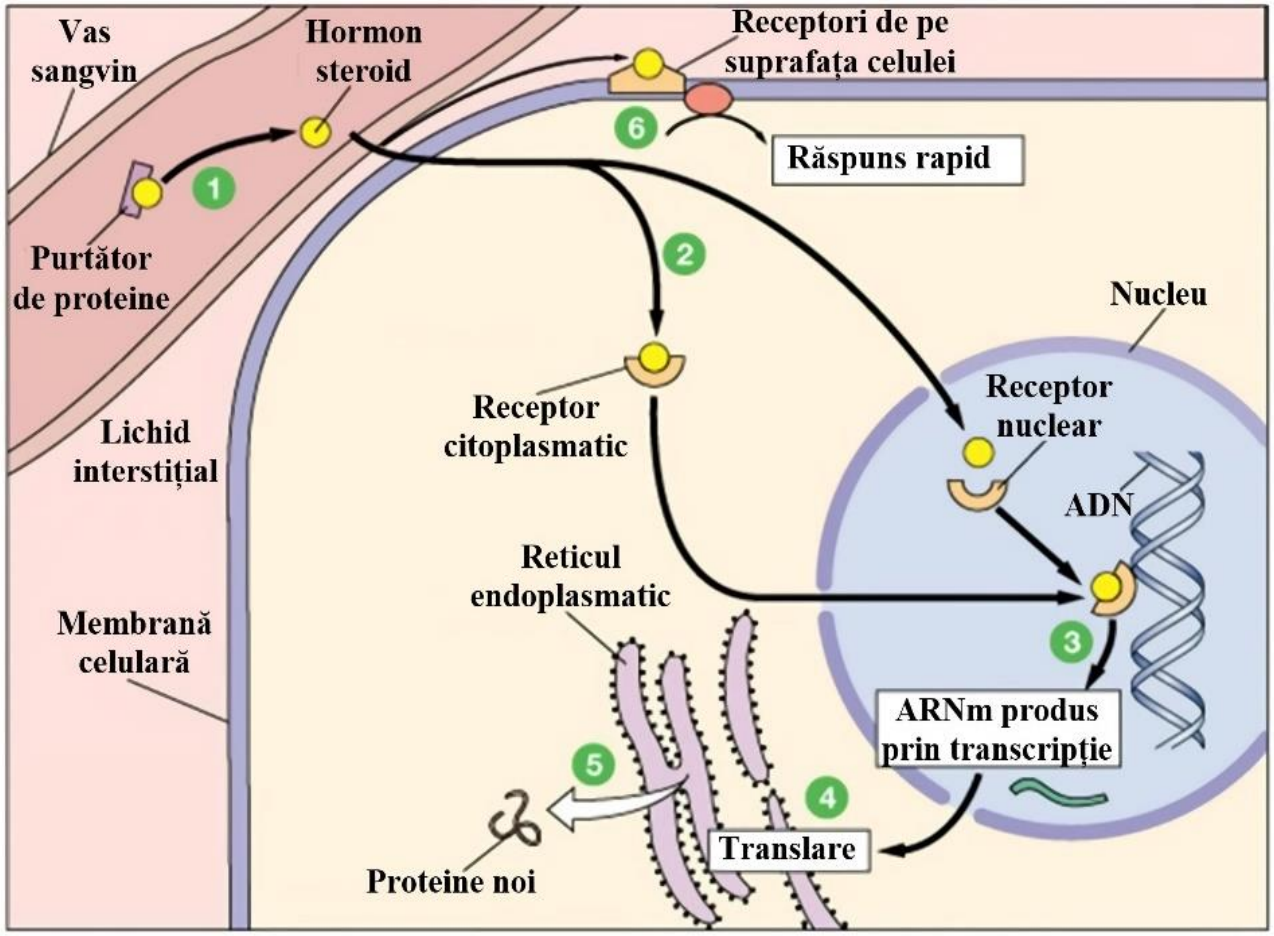
CLASIFICAREA DUPĂ MECANISMUL ACŢIUNII

I. **Polipeptide şi catecolamine** - greu penetrează în celulă, interacţionează cu receptorii de pe suprafaţa celulei, iniţiind activarea diferitor enzime ce contribuie la formarea mediatorilor secundari (AMPc, GMPc), majorarea permeabilităţii membranei pentru ionii de Ca2+ şi alţi metaboliţi



CLASIFICAREA DUPĂ MECANISMUL ACŢIUNII

I. **Steroide şi parţial preparatele glandei tiroide derivaţi de aminoacizi** – comparativ uşor penetrează în celulă, interacţionează cu receptorii citoplasmatici, pătrund în nucleu, modificând sinteza acizilor nucleici şi proteinelor cu transformări durabile ale metabolismului.



1. Majoritatea steroizilor hidrofobi sunt legați de purtătorii de proteine plasmatice. Doar hormonii sub formă liberă pot difuza în celula țintă;
2. Receptorii hormonilor steroizi sunt localizați în citoplasmă sau nucleu;
3. Complexul hormon-receptor se leagă de ADN și activează sau reprimă una sau mai multe gene;
4. Genele activate formează ARNm nou, care se deplasează în citoplasmă;
5. Translarea produce noi proteine pentru procesele celulare;
6. Unii hormoni steroizi se leagă de receptorii membranei care folosesc sistemele de mesageri secunzi pentru a crea răspunsuri celulare rapide;

Preparatele hormonale ale glandei tiroide

preparatele hormonale ale glandei tiroide:

- levotiroxina sodică (tiroxina, eutirox, tiro-4 etc);
- liotironina (triiodtironina, tiroton etc); tireoidina;)

Preparatul	Latenţa acţiunii, (ore)	Efectul clinic stabil, (zile),	Durata acţiunii (săptămâni)
Levotiroxina	12-14	10-15	2-3
Liotironina	4-8	1-2-3	1

Efectele

1. Intensifică creşterea şi dezvoltarea prin influenţa asupra proceselor metabolice în ţesuturi, formarea şi eliberarea hormonilor de creştere.

2. Influenţa asupra SNC. Hormonii tioridieni sunt indispensabili:

- **pentru dezvoltarea capacităţii intelectuale**
- **pentru sinteza mielinei prin influenţa la nivelul genelor.**
- **în cerebel sunt necesari pentru formarea lamininei, proteina matricii extracelulare ce reglează migrarea neuronilor;**

3. Influenţa asupra SCV.

- **în cord ↑ consumul de oxigen,**
- **efect inotrop, cronotrop, dromotrop şi batmotrop pozitiv**
- **↑ debitului cardiac, volumului sistolic şi presiunii arteriale.**
- **În hipertiroidism se dezvoltă hipertrofia miocardului,**
- **în hipotiroidism – miocardiodistrofia cu disfuncţia diastolică a ventricolului stâng.**

4. Influenţa asupra tubului digestiv. Preaparatele tiroidiene cresc secreţia de acid clorhidric şi pepsină, stimulează peristaltismul.

5. Influenţa asupra oaselor. Hormonii tiroidieni stimulează creşterea oaselor şi procesul de osteoliză.

Efectele

7. Influenţa asupra metabolismului bazal. Hormonii tiroidieni:

- **↑ consumul de oxigen şi metabolismul energetic al ţesuturilor şi organelor cu excepţia creierului, retinei, splinei, plămânilor, gonadelor.**
- **↑ metabolismul bazal (cu 60-100%) prin intensificarea fosforilării oxidative în celule şi activităţii enzimelor microzomiale.**
- **amplifică termogeneza cu acţiune calorigenă.**

8. Metabolismul lipidic. Hormonii tiroidieni:

- **stimulează trecerea colesterolului în acizi biliari cu ↓ hipercolesterolemiei**
- **Are loc captarea LDL de hepatocite**
- **↑ sensibilitatea ţesutului adipos cu stimularea lipolizei cu ↑ în hipertiroidism a concentraţiei acizilor graşi liberi în plasmă.**
- **posibil, reglează corelarea dintre beta-adrenoreceptori şi adenilatciclază în adipocite cu ↑ nivelului AMPc.**

9. Metabolismul proteic.

- **La doze mici ↑ sinteza proteinelor sau enzimelor,**
- **la doze mari ↑ dezaminarea cu instalarea unei balanţe azotate negative.**

Efectele

10. Metabolismul glucidic. Hormonii tiroidieni manifestă:

- **acţiune contrinsulară cu hiperglicemie prin mai multe mecanisme:**

a) dereglări la nivel postrecepţional în ficat şi ţesuturile periferice;

b) creşterea absorbţiei glucozei din intestin (în tireotoxicoză);

c) instalarea insulinorezistenţei (în hipertiroidism);

d) micşorarea rezervelor glicogenului în ficat şi ţesuturile periferice;

e) activarea gluconeogenezei;

f) dezvoltarea hieprinsulinemiei compensatorii.

La pacienţi se poate manifesta diabetul zaharat nediagnosticat sau creşte necesitate în insulină în diabet zaharat tip1.

Indicaţiile

A. pentru tratament de substituţie în:

- **hipotiroidism (primar, secundar şi terţiar);**
- **hipotiroidism congenital (cretinism);**
- **hipotiroidism nemanifest (ascuns –creşte doar TTH);**
- **tireoidita autoimună (boala Haşimoto) cu hipotiroidism;**
- **coma în mixedem;**
- **tireoidectomia totală în carcinom;**
- **tireotoxicoză (în remisie, după sau în tratament cu tiamazol, pentru preîntâmpinarea efectului lui de guşă).**

B. Cu scop de supresie în:

- **tireoidectomia parţială în guşa nodulară toxică;**
- **guşa difuză netoxică;**
- **guşa endemică,**
- **carcinom tiroidian,**
- **noduli funcţionali.**

Farmacocinetica

Absorbţia.

- **Preparatele tradiţionale ale levotiroxinei se - absorbţie diferită şi limitată (35 - 65%), iar cele contemporane – până la 80%(în duoden şi intestinul subţire).**
- **Alimentele ↓ biodisponinibilitatea preparatelor.**
- **În mixedemul grav absorbţia se ↓ marcat, de aceea, preparatele nu sunt efective la administrarea perorală şi se administrează i/v.**

Distribuţia.

- **În sânge levotiroxina şi liotironina se cuplează cu:**

- o globulină specifică (99 %), care are o afinitate mai mare şi mai stabilă pentru tiroxină.

- o prealbumină transtiretina ce fixează doar T_4 şi are o concentraţie mai mare ca globulina specifică.

- albuminele, ce posedă o afinitate redusă,

- apoproteinele lipoproteidelor cu densitatea mare (HDL).

- **Fracţia cuplată apără hormonii tiroidieni sau preparatele de metabolizare cu ↑ $T_{0,5}$.**
- **Concentraţia T_4 în sânge – 5-11 μg/100 ml, iar liberă – 1-2 ng/100ml (0,03%);**

  pentru T_3 constituie 95-190 ng/100 ml; iar liberă – 1,5 ng/100 ml (0,3%).

Farmacocinetica

Metabolismul.

- **Levotiroxina şi liotironina se metabolizează preponderent în ficat prin deiodare, dezaminare oxidativă şi conjugare.**
- **Levotiroxina se consideră o formă neactivă, care în ficat, precum şi ca excepţie în creier, inclusiv hipotalamus, se transformă în forma activă T_3**
- **Ţesuturile periferice utilizează liotironina din sînge.**
- **Trecerea T_4 în T_3 are loc sub acţiunea 5^1 – deiodinazei tip I (ficat, rinichi, glanda tiroidă), II (creier, hipofiză, muşchii scheletici, miocard) şi III (placentă, piele, creier – inactivează T_3).**

Eliminarea.

- **Se elimină prin bilă (În intestin conjugaţii parţial se hidrolizează şi mai departe participă în ciclul enterohepatic).**
- **$T_{0,5}$ al levotiroxinei – este de 7 zile la eutireoizi, 3 zile la hipertireoidieni, 14 zile la hipotireoidieni.**
- **$T_{0,5}$ al liotironinei – constituie 1-2 zile.**

Principiile de utilizare

Tratamentul de substituţie.

- **Levotiroxina este cel mai adecvat preparat pentru terapia de substituţie, deoarce activitatea ei este previzibilă, iar acţiunea destul de durabilă.**
- **Liotironina cu acest scop se foloseşte doar în cazul când e necesar un efect rapid (în coma hipotiroidiană) sau pregătirea pentru tratamentul cancerului tiroidian cu iod radioactiv.**
- **Însă se folosesc iniţial doze mai mici 25-50 µg/zi, treptat crescând doza la intervale de 2 săptămâni după necesitate până la eutireoză sau apariţia efectelor toxice.**
- **De obicei se recomandă nu mai mult de 200 µg/zi.**
- **La vârstnici, la hipertensivi şi la bolnavii cardiaci doza iniţială trebuie să fie de 2 ori mai mică (12,5-25 µg/zi) cu creşterea treptată sub controlul ECG şi tabloului clinic.**
- **În formele grave de hipotireoză, de asemenea se începe cu doze mai mici – 12,5 µg/zi – lent crescând doza.**
- **În hipotiroidismul secundar sau terţiar levotiroxina se asociază cu glucocorticoizi pentru preîntâmpinarea crizei adisonice.**
- **Pentru copii doza la kg / corp este mai mare ca la adulţi: sugari – 10-15 µg/kg; 6 luni – 1 an - 8-10 µg/kg; 1-5 ani- 6 µg/kg; 5-15 ani – 3-6 µg /kg.**
- **Liotironina poate fi prescrisă în doze de 50-75 µg/zi în câteva prize.**

Controlul eficacităţii tratamentului

- se efectuiază :

A. determinând conţinutul în sânge a:

-TSH (dacă nivelul lui este mai mare de 4 μU /ml, doza se creşte, dacă este mai mic de 1,5 μU /ml – doza se micşorează),

- T_4 (tiroxina liberă),

B. după tabloul clinic.

Preparatele antitiroidiene.

- **Preparatele ce dereglează sinteza hormonilor tiroidieni** (tioamidele)

  - metiltiouracil (tireostat I); propiltiouracil (tireostat II)

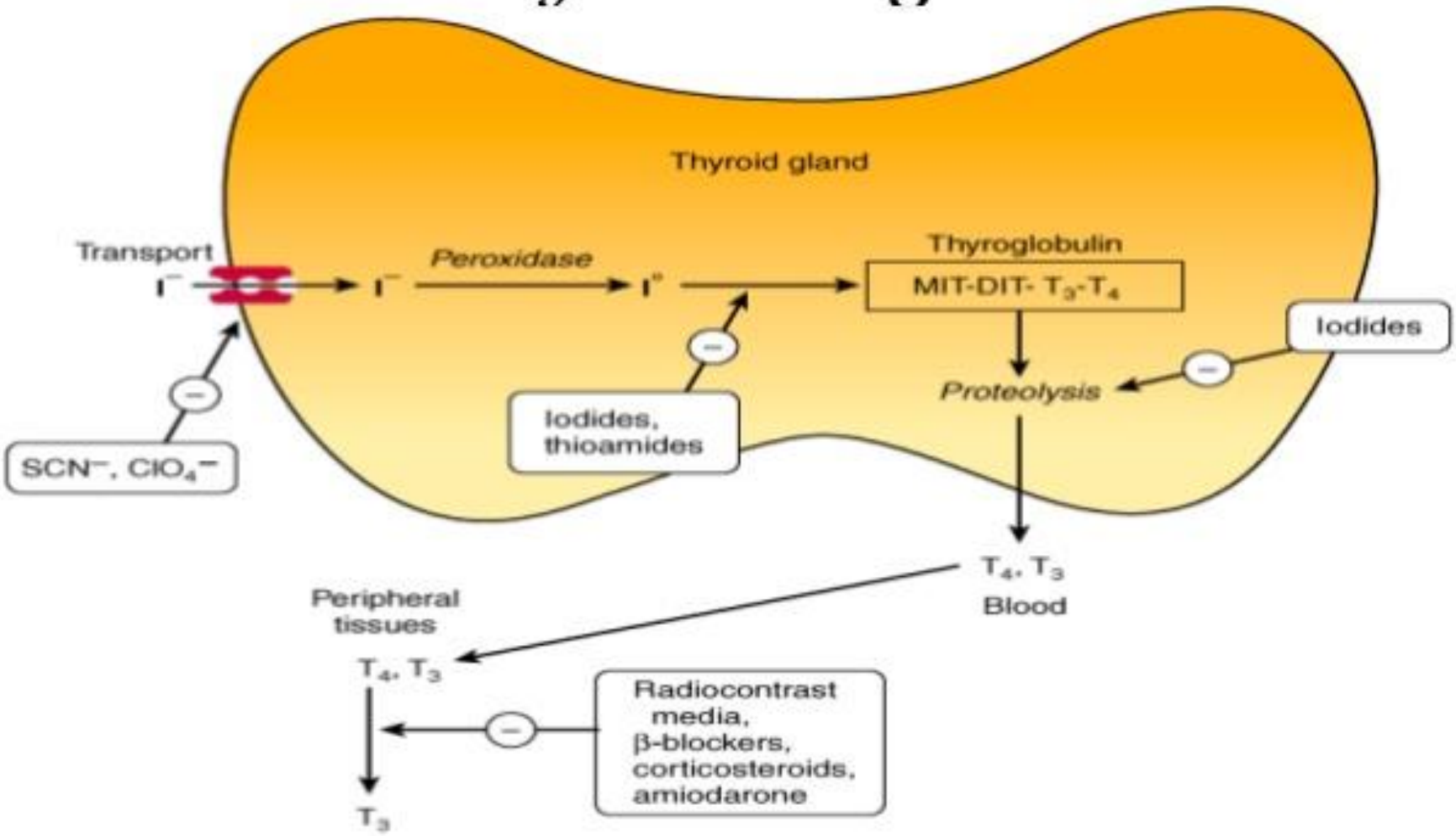
  - tiamazol (mercazolil, metimazol); carbimazol (neomercazol, neotireostat)
- **Preparatele ce inhibă captarea iodului de către glanda tiroidă**

  - percloratul de potasiu.
- **Preparatele care inhibă procesele de iodare şi eliberare a hormonilor tiroidieni:**

  - iodura de natriu şi kaliu, soluţia Lugol.
- **Preparatele care micşorează eliberarea hormonilor din glandă tiroida şi transformarea T_4 în T_3: Litiul carbonat, beta-adrenoblocatele (propranolol).** .
- **Preparatele care distrug foliculii glandei tiroide: Iodul radioactiv.**
- **Preparatele cu mecanisme variate:**

  - beta-adrenoblocatele (propranolol etc). Diltiazem

Mechanism of action of anti thyroid drugs



Source: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ: *Basic & Clinical Pharmacology, 11th Edition*: http://www.accessmedicine.com

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Preparatele ce dereglează sinteza hormonilor tiroidieni (tioamidele)

Indicaţile. Preparatele antitiroidiene din grupa tioamidelor sunt indicate în:

- guşa toxică difuză (boala Grawes - Basedow);
- pregătirea pentru intervenţie chirurgicală în caz de tirotoxicoză;
- pregătirea pentru tratamentul cu preparatele iodului;
- ca medicaţie adjuvantă a tratamentului radical al hipertiroidismului prin tiroidectomie sau prin iod radioactiv.

Reacţiile adverse

Agranulocitoza,

- **Cea mai gravă reacţie adversă, care la tiamazol este dozodependentă,**
- **în primele săptămâni sau luni de tratament, dar poate surveni şi mai târziu.**
- **dureri în gât şi febră - primele simptome ale agranulocitozei**
- **O neutropenie uşoară simptom al agranulocitozei incipiente,**
- **Suspendarea preparatelor contribuie la dispariţia agranulocitozei,**

Erupţia urtiformă, uneori hemoragică,

- **Cea mai frecventă reacţie adversă**
- **poate dispărea fără a suspenda tratmentul, iar uneori va fi necesară utilizarea H1-antihistaminicelor, glucocorticoizilor sau substituţia antitiroidienelor,**

Alte reacţii adverse pot fi:

- **dureri şi redoarea în articulaţii, parestezie, cefalee,**
- **greaţă, vomă, diaree,**
- **pigmentarea pielii şi alopecie.**

Rar se pot constata:

- **febra medicamentoasă, leziuni hepatice şi renale, hipotiroidismul,**

Farmacocinetica

Tioamidele:

- **absorbţie rapidă şi bună din intestin (20-30 min.)**
- **o cumulare selectivă în glanda tiroidă.**
- **penetrează placenta şi epiteliul glandei mamare.**
- **Propiltiouracilul se cuplează intens cu proteinele plasmatice, deaceea penetrarea lui prin bariere este limitată, ceea ce permite utilizarea la gravide şi în timpul lactaţiei.**
- **$T_{0,5}$ în plasmă este scurtă (2-6 ore), iar în glanda tiroidă - mai mare (7 ore – propiltiouracil şi 24-48 ore – tiamazol).**
- **Se metabolizează în ficat şi se elimină prin urină.**
- **Metabolitul activ al tiamazolului este carbimazolul.**

Preparatele care inhibă procesele de iodare şi eliberare a hormonilor tiroidieni.

- **Mecanismul de acţiune.**

- **Iodura de natriu şi kaliu , soluţia Lugol la doze peste 6 mg/zi pot bloca:**

a) captarea iodului,

b) sinteza iodtirozinelor,

c) procesul de eliberare a hormonilor tiroidieni

d) trecerea T_4 în T_3.

- **Indicaţiile. Iodurile se folosesc în:**

- **formele uşoare ale tirotoxicozei, suplimentar la tiamazol;**
- **cazurile grave pentru pregătirea către tiroidectomie;**
- **asociere cu antitiroidienele şi propranololul în crizele tirotoxice;**
- **protecţia glandei de afectarea cu iod radioactiv după realizarea stării de eutiroidie prin tioamide;**
- **radiaţie excesivă.**

Beta – adrenoblocantele

- **inițial erau utilizate în tratamentul hipertiroidismului prin capacitatea ↓ simptomele cardiovasculare (SNS).**
- **Actualmente se consideră că propranololul şi analogii lui inhibă trecerea T_4 în T_3 la periferie, posibil, prin blocarea 5^1-deiodinazei cu ↓ formării T_3.**
- **beta – adrenoblocantele se prescriu în caz de alergie la tioamide şi ioduri.**
- **Ele pot fi binevenite în criza tirotoxică pentru preîntâmpinarea sau jugularea tahicardiei, fibrilaţiei atriale şi hipertensiunii arteriale.**
- **În cazurile când sunt contraindicate beta – adrenoblocantele cu acest scop poate fi utilizat diltiazemul şi nu alte blocante ale canalelor de calciu.**
-

Principiile de dozare.

- **Tratamentul începe cu doze mari (20-60 mg/ zi tiamazol, 400-600 mg propiltiouracil sau metiltiouracil) la un interval de 4-8 ore până se obţine o remisie clinică (1,5-2 luni),**
- **apoi se trece la doze de întreţinere (2,5-10 mg/zi tiamazol, 50-150 mg/zi propiltiouracil) în 1-3 prize (o priză pentru tiamazol şi propiltiouracil şi 2-3 prize pentru metiltiouracil).**
- **Reducerea dozei se face lent (câte 5 mg tiamazol pe săptămână) pentru preîntâmpinarea tirotoxicozei.**
- **După un an de remisie stabilă la 20-30% pacienţi este posibilă suspendarea tratamentului.**
- **Preparatele sunt mai eficiente la persoanele tinere, în tirotoxicoza primar depistată şi cu glanda mică. Eficacitatea este mai mică la pacienţii cu glanda nodulară.**
- **Doza iniţială pentru tiamazol la copii constituie 10 mg/kg/zi, iar cea de întreţinere jumătate din doza de atac (maximă efectivă).**
- **În cazul metiluracilului doza eficace este de 2 mg/kg/zi la copiii peste 3 ani, care apoi se reduce în funcţie de răspunsul clinic.**

Controlul eficacităţii preparatului se efectuează după tabloul clinic şi determinarea T_4, iar la necesitate T_3, în sânge.

Antidiabeticele

I. După mecanism

1. preparatele de substituţie: - ***prepartele insulinei***

2. preparatele ce contribuie la eliberarea insulinei (secretagoge)

- ***derivaţii sulfonilureei : glibenclamida, glipizida, glimeperida, glicvidona,***
- ***meglitinidele : repaglinida, nateglinida***
- ***Incretinele: agoniştii GLP-1 – exenatid, liraglutid***
  inhibitorii DIP-IV – sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina

3. preparatele ce contribuie la utilizarea glucozei:

- ***biguanidele: metformina, metformina retard***
- ***Analogii amilinei - pramliptid***

4. preparatele ce inhibă absorbţia glucozei din intestin :

- ***tetrazaharidele: acarboza, miglitol***

5. preparatele ce cresc sensibilitatea celuleli-ţintă la insulină (sensitizatoare):

- ***tiazolidindionele: pioglitazon, balaglitazon, rivoglitazon roziglitazon***

6. preparatele ce inhibă metabolismul glucozei:

-tolrestat, - epalrestat

7. inhibitorii cotransportorului 2 sodiu-glucoză

- **gliflozinele:** dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina etc.;

8. Preparate combinate:

Glibomed şi glucovance(glibenclamidă+metformină);
Avandamet (mrtformină+roziglitazonă)
Avandaril (roziglitazon+glimeperidă)

Antidiabeticele orale înregistrate în Republica Moldova

- **Biguanidele: metformina (glucofag, siofor, insufor, metformina actavis, formetin, glifor, metfogamma);**
- **Sulfonilureicele: glimepirida (amaril, glimepirida,glisen, limeral, meglumid, oltar); gliclazida (diaprel, gliclazida MR, glucoton, gliclada); glibenclamida (glibenclamida, glibenclamida-zdorovie, maninil);**
- **Inhibitorii dihidropeptidazei-4 (IDPP-4) : vildagliptina (galvus); sitagliptina(januvia);**
- **Agoniştii peptidei glucagonului-1 (GLP-1): lixisenatida (lyxumia);**
- **Meglitinidele: repaglinida (insvada, novonorm, reneos);**
- **Combinaţii: metformina+glibenclamida (glibomet); metformina+sitagliptina (janumet); metformina+vidagliptina (galvusmet).**

Insulinele umane

1. ultrarapidă şi foarte scurtă (începutul - 5-15min; max. – 0,5-2 ore; durata – 2-5 ore):

- insulină lispro (humalog etc.) - insulină aspart (novorapid etc.)

2. rapidă şi scurtă (începutul -15-30min; max. – 1,5-2 ore; durata – 5-8 ore)

- insulina umană regular (solubilă) (humulin R, homorap, berlinsulin etc.)

3. intermediară (începutul – 0,5-3 ore; max. – 2-8 ore; durata – 10-24 ore)

- insulina umană izofan(protamin-zinc) (humulin NPH etc.)

- zinc- insulina umană (monotard HM etc.)

- ***Insuline bifazice***

- insulina umană regular solubilă mixată cu insulina umană izofan (humulin M2- M5, insulin mixtard etc.)

- insulină lispro mixată cu protamin lispro

- insulina aspart mixată cu protamin-insulină (NovoMix 30 etc.)

4. lentă şi durabilă (începutul – 2-6 ore; max. – 8-24 ore; durata – 24-36 ore)

-insulina zinc cristalină umană suspensie (ultratard HM etc.)

- insulină glargin - insulină detemir

Insulinele din bovine şi porcine

1. rapidă şi scurtă (începutul -15-30min; max. – 1,5-2 ore; durata – 5-8 ore)

- ***insulina injectabilă neutră (actrapid, berlinsulin etc.)***

2. intermediarea (începutul – 0,5-3 ore; max. – 2-8 ore; durata – 10-24 ore)

- ***insulina zinc suspensie amorfă (insulina semilente sau semilong)***
- ***insulina protofan (protofan, iletin NPH etc.)***
- ***insulina zinc compusă (iletin II, insulină lente sau long etc.)***
- ***insulina solubilă mixată cu insulina izofan suspensie (insulin mixtard etc.)***

3. lentă şi durabilă (începutul – 2-6 ore; max. – 8-24 ore; durata – 24-36 ore)

- ***insulină zinc cristalină suspensie (insulină ultralente, ultralong)***

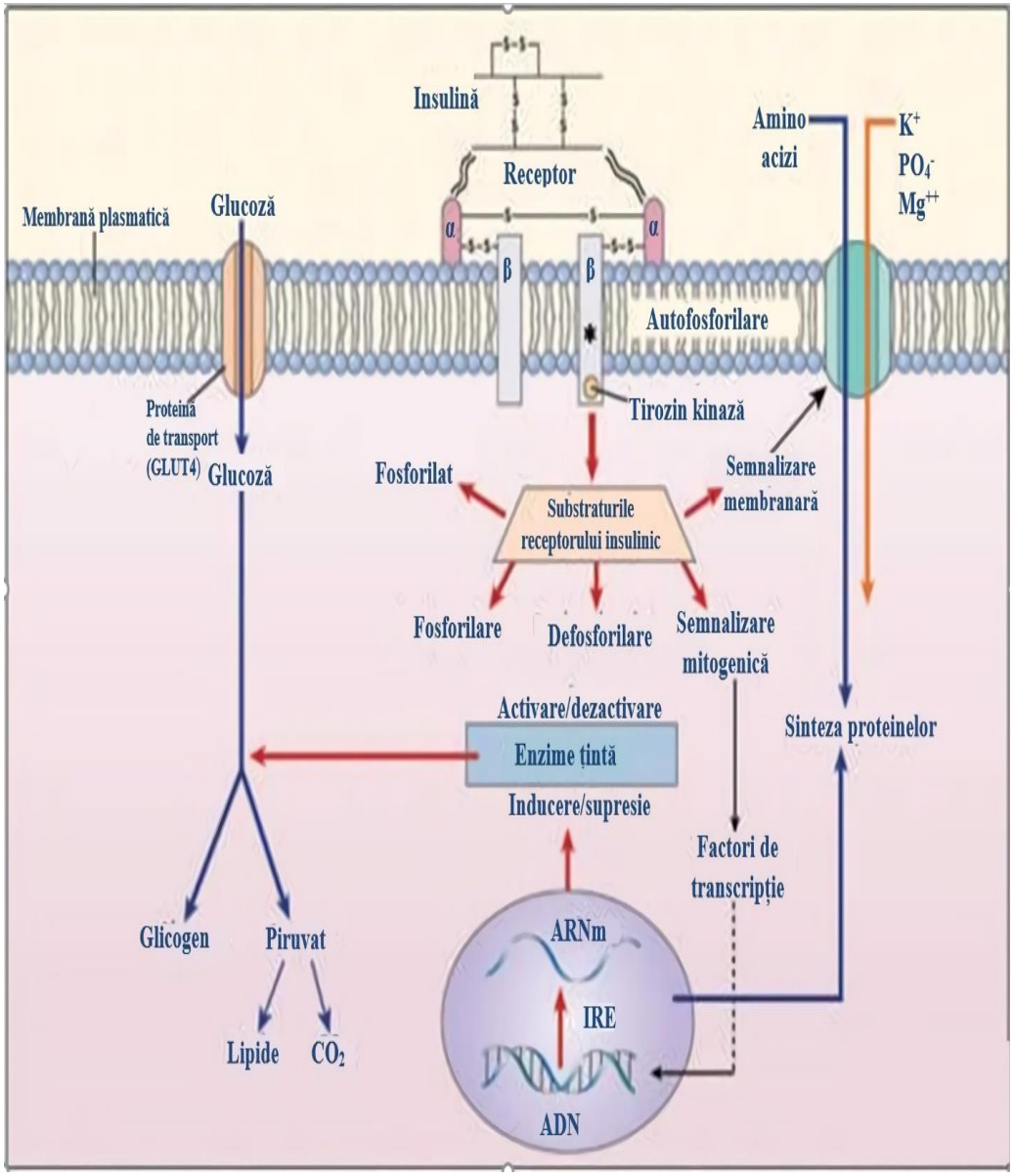
Mecanismul de acţiune al insulinei

La nivelul membranei

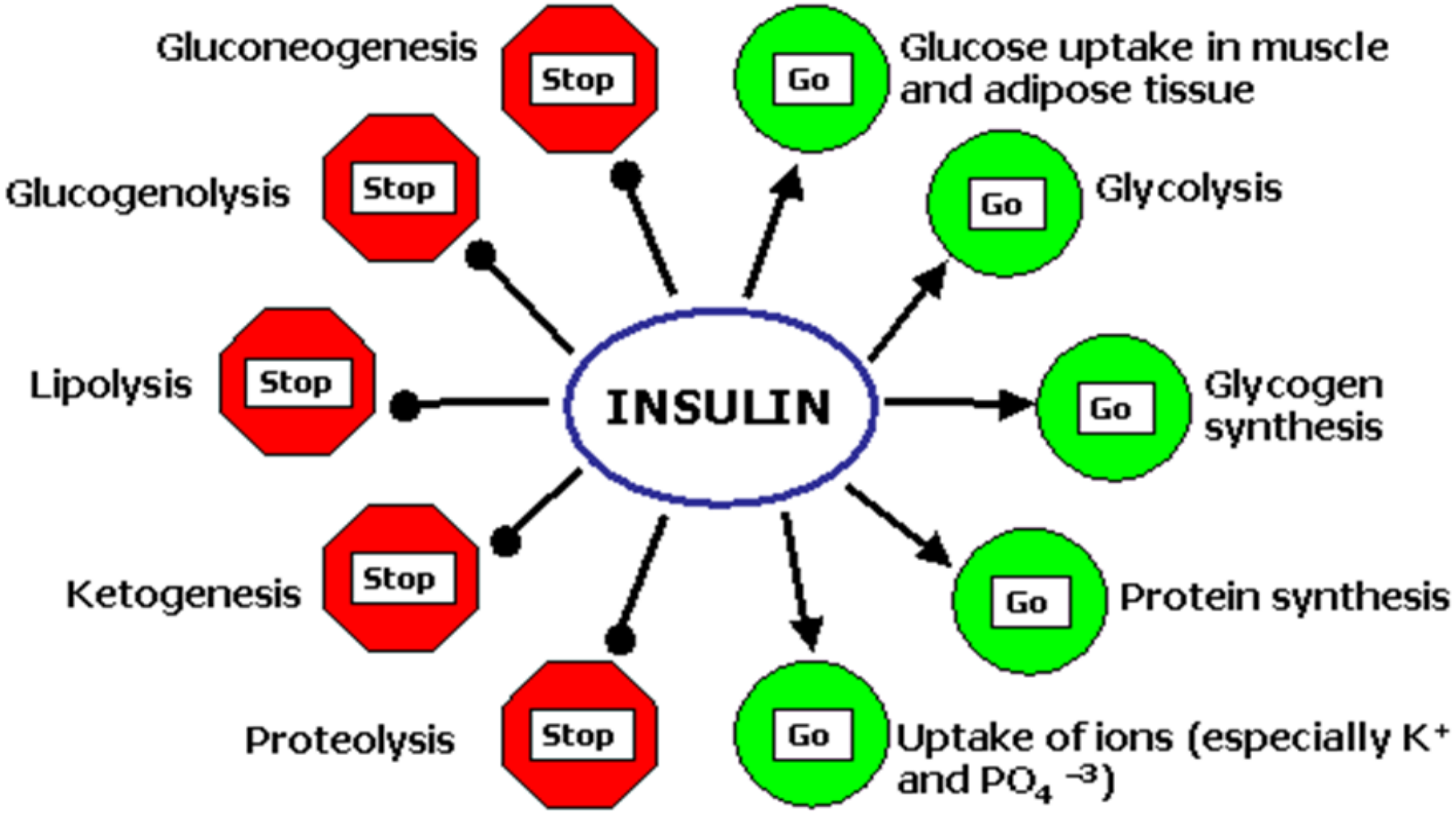
Insulina + receptorii membranari specifici (din ficat, muşchi, ţesutul adipos şi alte organe) → autofosforilarea resturilor de tirozină → activarea tirozinkinazei. → efectele intracelulare se realizează prin diferite substrate-mesageri (IRS-1, IRS-2, Shc, Grb2, SOS etc.) → activarea multor enzime intracelulare (GTP-aze, proteinkinaze, kinazele lipidelor etc.) şi realizarea acţiunilor metabolice.

Intracelular

Complexul insulină+receptor → în celulă prin endocitoză → se scindează. Receptorul se infiltrează înapoi în membrană, iar insulina, posibil, îşi exercită unele acţiuni intracelulare prin influenţarea captării aminoacizilor, translării şi alungirii lanţurilor peptidice, preîntâmpinării acţiunii sistemelor proteolitice, sintezei ADN şi ARN, mitogenezei şi multiplicării celulelor.



Actions of Insulin



Modified from Clinical Biochemistry, A. Gaw et al, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1995.

Insulin preparations

Rapid acting:
Insulin lispro, aspart or glulisine

Short acting:
Regular Insulin

Adapted from Nolte (2009)

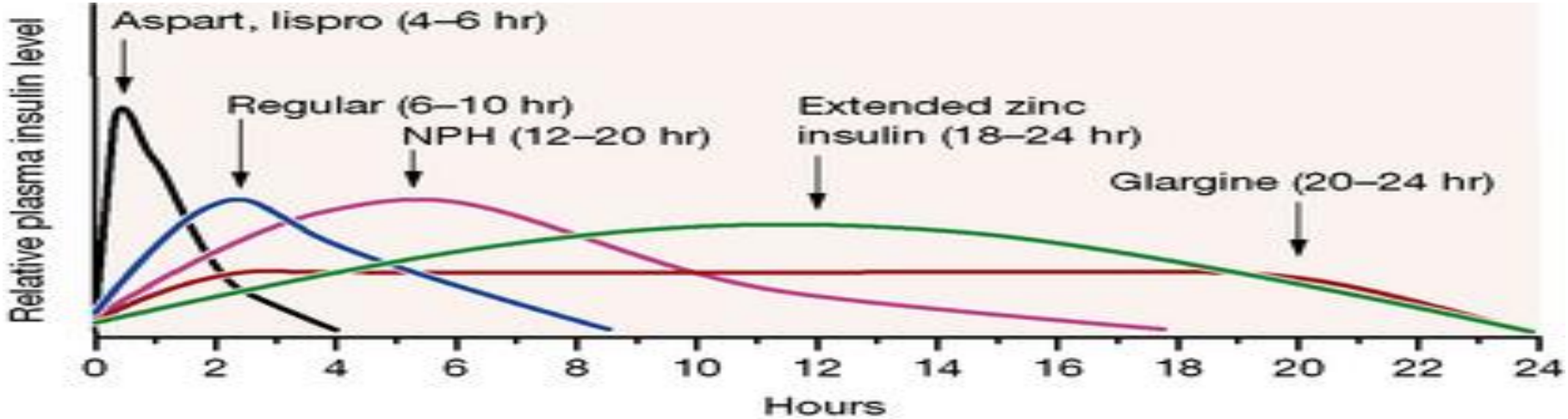
Intermediate acting:
NPH

Long acting:
Insulin detemir
Insulin glargine

Insulin Effect

0 5 10 15 20 25

Time (hours)



Indicaţiile insulinelor.

- **Absolute:**

- Diabet zaharat tip 1 (insulinodependent);

- Stări de precomă şi comă;

- Diabet zaharat în perioada de graviditate şi lactaţie;

- În caz de contraindicaţii pentru antidiabeticele orale.

- **Relative:**

- Diabet zaharat tip 2 insulinonedependent decompensat cu cetoacidoză;

- Diabet zaharat tip 2 cu complicaţiile sale;

- Diabet zaharat tip 2 cu caşexie;

- Infecţii grave, acutizarea maladiilor somatice; traume grave, intervenţii chirurgicale la bolnavii cu diabet zaharat tip 2.

insulinele umane

Pentru insulinele umane s-ar specifica următoarele indicaţii:

- **Alergie la insulinele din porcine şi bovine;**
- **Diabet de tip 1, primar depistat;**
- **Insulinorezistenţa (imunologică);**
- **Diabet zaharat cu lipodistrofii;**
- **Diabet zaharat labil;**
- **Diabet zaharat la gravide;**
- **Utilizarea temporară a insulinei în diabet zaharat tip 2.**
-

Principiile de dozare a insulinei

- **Pentru dozarea adecvată a insulinei este necesar să cunoaştem unele date fiziologice.**
- **Astfel, la un individ sănătos cu pondere normală se secretă 18-40 UA în 24 ore sau 0,2-0,6 UA/kg.**
- **Aproximativ 50% constituie secreţia bazală (cu o viteză de 0,5-1 UA/oră) şi 50% ca răspuns la administrarea hranei (la ingerarea glucozei viteza creşte până la 6 UA/oră).**
- **La obezi cu insulinorezistenţă, dar fără diabet zaharat, secreţia hormonului după masă se majorează de 4 ori.**
- **La bolnavii cu diabet zaharat tip1 necesitatea în insulină poate constitui 0,2-1 UA/kg (în mediu 0,5-0,7 UA/kg), în timp ce la cei cu obezitate poate ojunge până la 2 UA/kg.**
- **La pacienţii cu necesitate sub 0,5 UA/kg se estimează că este păstrată o oarecare secreţie a insulinei sau aceştea sunt mai sensibili la hormon datorită stării sale fizice bune.**
- **La bolnavii cu diabet, ca şi la indivizii sănătoşi, necesitatea în insulina bazală (necesară pentru neutralizarea glucozei produsă de ficat) constituie 40-60% din doza nictemerală, iar restul este destinată pentru insulina postprandială (administrată la fiecare masă pentru asimilarea produselor alimentare).**
- **Cel mai optimal se consideră administrarea insulinei conform ritmurilor biologice de secreţie (la mese).**
- **La un pacient cu diabet zaharat nou depistat doza iniţială de insulină se determină reeşind din calcul:**

- **0,2-0,6 UA/kg pentru adult, ce practic acoperă necesitatea fiziologică,**
- **la copii – 0,7-1 UA / kg;**
- **la gravide – 0,7-0,8 UA/ kg;**
- **în comă – 1 UA/kg.**

Reacţiile adverse ale insulinei

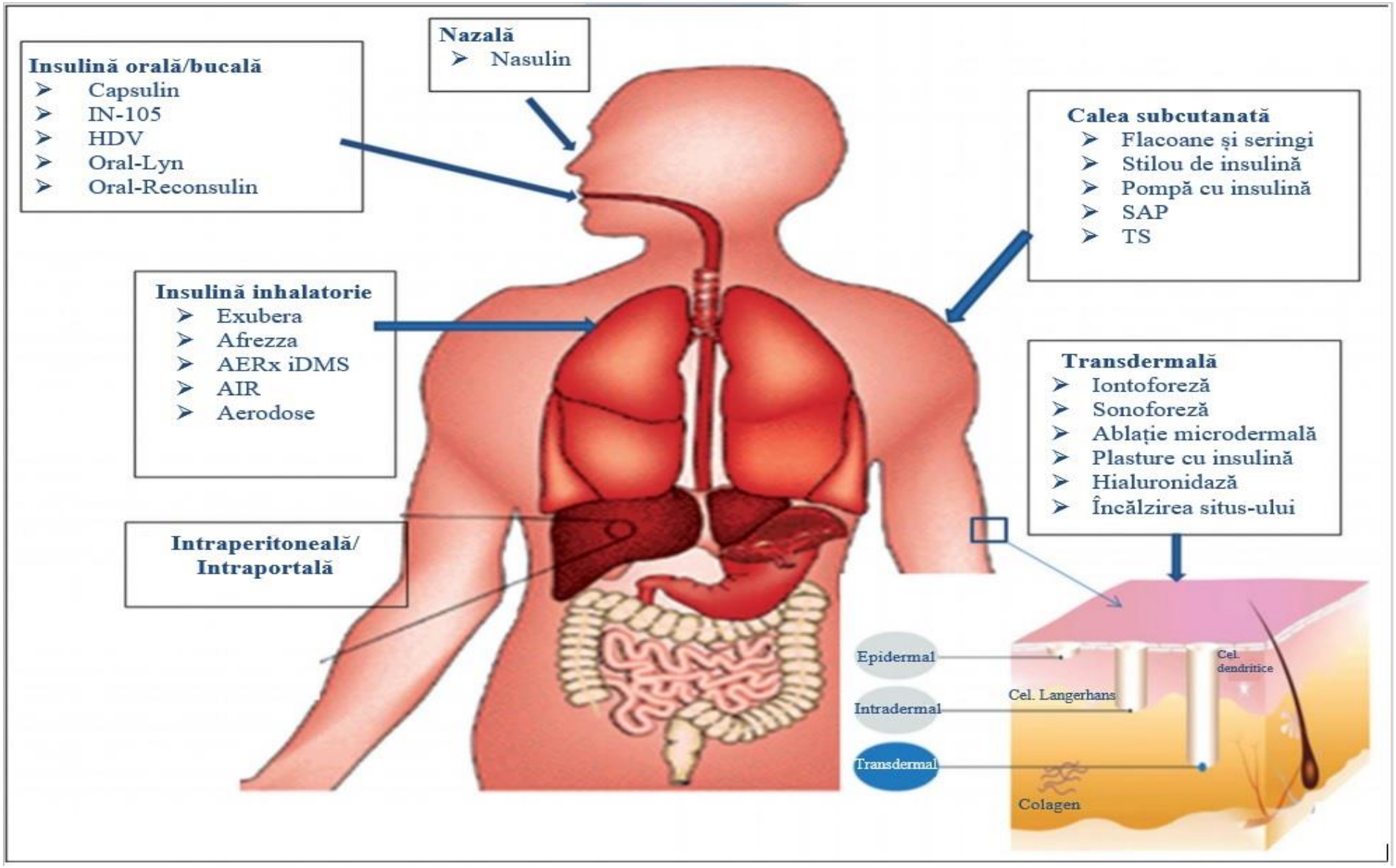
- **Reacţii hipoglicemice:** paliditate, amplificarea sudoraţiei, palpitaţii etc.
- **Fenomene neuroglicopenice:** senzaţie de rău, oboseală, teamă, iritaţie, vertij; apoi apar: greaţă, gastralgii, cefalee, tulburări de vedere, confuzie, stare de ebrietate, agresivitate. Se constată tahicardie, hipertensiune, sudoraţie, tremor, paloare → comă.
- **Lipoidodistrofie insulinică:** lipoatrofie;lipohipertrofie.
- **Anticorpogeneza antiinsulinică;**
- **Reacţii alergice locale şi generalizate:**

- prurit, induraţie, eritem;

- urticarie, angioedem, bronhospasm, detresa respiratorie secundară, edem laringian, colaps vascular, artralgii, şoc anafilactic (rar).

- **Edem insulinic;**
- **Abcese sau flegmoane;**
- **Efectul Somogy.**

Căile de administrare a insulinei



Nanoparticulele în elaborarea antidiabeticelor

Type of Delivery System	Loaded Bioactive/Drug	Administration Route	In vivo Effects
Insulin-loaded chitosan nanoparticles	Insulin	Oral	BSL reduction Prolonged effect Biodistribution (SPECT): stomach, small and large intestine, kidney, urinary bladder
Insulin-loaded alginate nanoparticles	Insulin	Oral	BSL reduction Prolonged hypoglycemic effect
Insulin-loaded dextran nanoparticles	Insulin	Oral	BSL reduction Prolonged hypoglycemic effect
Insulin-loaded PLGA nanoparticles	Insulin	Oral	BSL reduction Prolonged hypoglycemic effect
Insulin-loaded PLA nanoparticles	Insulin	Oral	BSL reduction Prolonged hypoglycemic effect biodistribution: spleen, kidney, liver, heart, lungs
Insulin-loaded PAA nanoparticles	Insulin	Oral	Only in vitro studies in Caco-2 cell line
Insulin-loaded nanoparticles containing CPP	Insulin	Oral	BSL reduction
Insulin-loaded inorganic nanoparticles and Insulin-loaded nanoparticles containing Eudragit®	Insulin	OralNasal	BSL reduction Maximal hypoglycemic effect No toxicity in Zebrafish
Insulin-loaded SLN	Insulin	Oral	BSL reduction
Liposomes	Insulin Metformin Calcein GLP-1	Oral	Hypoglycemic effect Enhance absorption of insulin Maximum oral bioavailability
Niosomes	Insulin Metformin Metformin Repaglinide Pioglitazone Gliclazide	Oral	Enhance insulin permeation Enhance bioavailability
Dendrimers	Human and bovine pancreatic insulin Calcitonin	Subcutaneous	Enhance glucoregulatory effects
Micelles	Lyophilized human and	Oral	Prevention of aggregation of insulin Enhance

Insulinele concentrate

Type of insulin	PK/PD profile*	
	Distinct	Similar
Short acting	U500 regular insulin	U200 lispro; U200 regular insulin
Long acting	U300 glargine	U200 degludec; U200 NPH insulin
Premixed		U200 30:70 insulin

*As compared to U100 version. PK/PD: Pharmacokinetic/ pharmacodynamics

Concentrated insulin	U200 degludec	U300 glargine	U200 lispro	U500 regular insulin
Type of insulin	Basal analogue	Basal analogue	Regular analogue	Basal + prandial combined
U-100 comparator	U100 degludec	U100 glargine	U100 lispro	U100 regular
Delivery device	Prefilled pen (3 mL)	Prefilled pen (1.5 mL)	Prefilled pen (3 mL)	Prefilled pen (20 mL); vial (30 mL)
Maximum dosage	160U	80U	120U	300U; 250U
Minimum increment	2U	1U	1U	5U; 5U
Timing of admin	Per EU label, any time of the day, preferably at the same time every day	Per EU & Indian label, any time of the day, preferably at the same time every day	With meals	30 min before meals 2-3 times/day
Efficacy*	Similar	Similar	Similar	Greater
Variability*	Less	Less	Similar	Less
Duration of action*	Similar	Greater	Similar	Greater
Risk of hypoglycemia*	Similar	Less	Similar	Greater
Risk of nocturnal hypoglycemia	Similar	Less	Similar	Greater

*As compared to U100 version

Antidiabeticele orale înregistrate în Republica Moldova

1) **Biguanidele: metformina** (glucofag, siofor, insufor, metformina actavis, formetin, glifor, metfogamma);
2) **Sulfonilureicele: glimepirida** (amaril, glimepirida,glisen, limeral, meglumid, oltar); **gliclazida** (diaprel, gliclazida MR, glucoton, gliclada); **glibenclamida** (glibenclamida, glibenclamida-zdorovie, maninil);
3) **Inhibitorii dihidropeptidazei-4 (IDPP-4)**: **vildagliptina** (galvus); **sitagliptina** (januvia);
4) **Agoniştii peptidei glucagonului-1 (GLP-1): lixisenatida** (lyxumia);
5) **Meglitinidele:** r**epaglinida** (insvada, novonorm, reneos);
6) **Combinaţii:**

- metformina+glibenclamida (glibomet);
- metformina+sitagliptina (janumet);
- metformina+vidagliptina (galvusmet).

Der. sulfonilureici

- **Generaţia I: tolbutamidă, clorpropamidă, tolazamidă, acetohexamidă;**
- **Generaţia II**

- glibenclamida, glipizida, glibornurida,

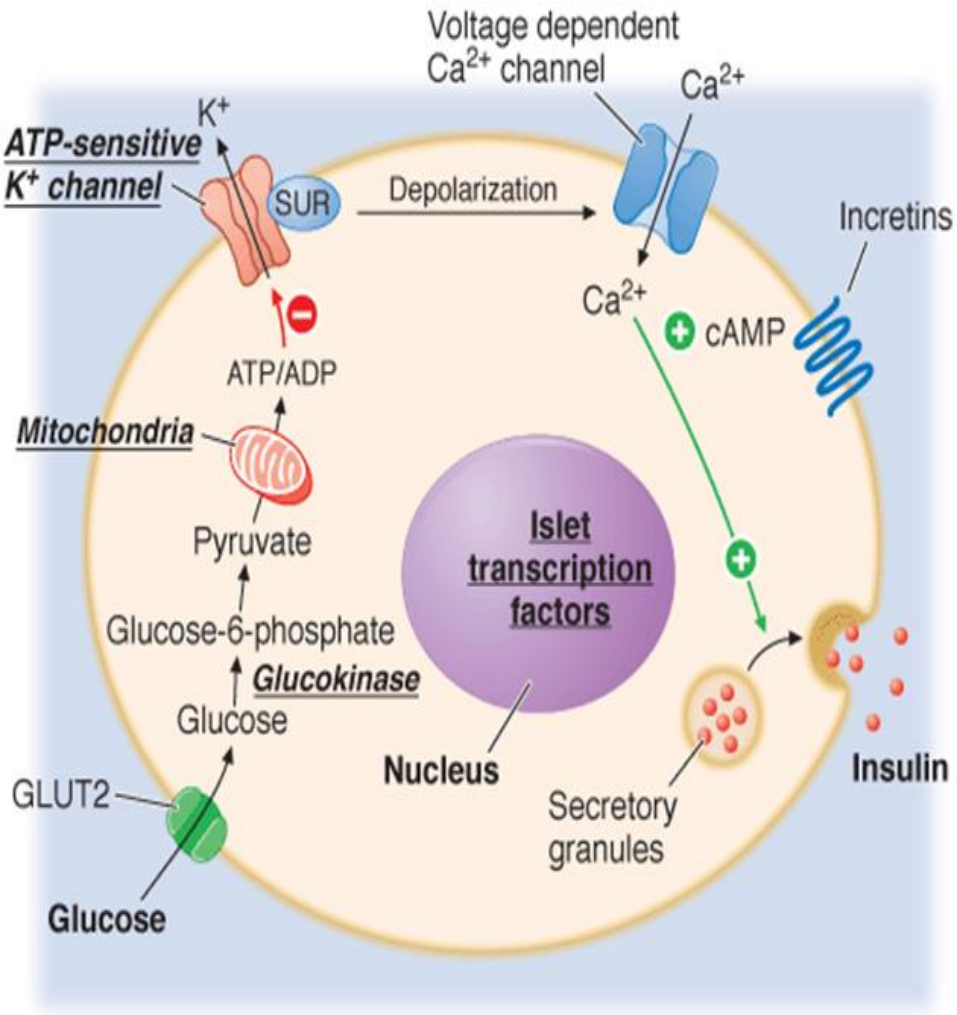
- gliclazida, gliquidona, glimepirida

A. Mecanism pancreatic:

- ***Stimularea secreţiei insulinei;***
- ***Creşterea eliberării somatostatinei;***
- ***Micşorarea secreţiei glucagonului.***

B.Mecanism extrapancreatic:

- ***Creşterea densităţii receptorilor insulinei***
- ***Stimularea sintezei transportorilor glucozei;***
- ***Inhibarea gluconeogenezei;***
- ***Majorarea sensibilităţii celuleor-ţintă la insulină***



Efectul hipoglicemiant

- SU pot ↓ hiperglicemia şi provoca o hipoglicemie.
- Efect benefic dacă este păstrată funcţia pancreasului;
- Mai efective la pacienţii cu masă corporală normală;
- Mai evident în hiperglicemie mică sau moderată;
- Dacă necesitatea în insulină este sub 40 UA/zi;
- Se obţine o reducere a glicemiei cu 20-30% a jejun;
- 5-10% din bolnavi fiecare an ulterior nu mai răspund suficient la sulfonilureice;
- Necesar controlul sistematic al glicemiei.

Alte efecte ale der. sulfonilureei

- **Antiagregant** (gliclazida, glipizida, glimeperida, glibenclamida);
- **Fibrinolitic** (glipizida, glibenclamida)
- **Antioxidant** (glimeperida, gliclazida):

- diminuarea stresului oxidativ;
- micşorarea proceselor de peroxidare a lipidelor;
- creşterea activităţii enzimelor antioxidante.

Indicaţiile der.sulfonilureici

- **Diabet zaharat tip II :**

- Pacienţii peste 35-40 ani;
- Formele uşoare şi moderate fără cetoacidoză;
- Preponderent cu masă corporală normală;
- Nu poate fi controlat prin dietă, exerciţii fizice;
- Asociere cu biguanidele;
- Asociere cu acarboza şi alte antidiabetice orale;
- Asociere cu insulina (doze ei depăşeşte 100 UA/zi)

Biguanidele

A. Acţiune extrapancreatică.

I. Sensibilizarea ţesuturilor periferice la insulină:

a) ***Potenţarea acţiunii insulinei;***

b) ***Creşterea afinităţii şi numărului receptorilor la insulină;***

c) ***Stimularea expresiei şi activităţii transportorilor glucozei (GLUT4);***

d) ***Stimularea activităţii tirozinkinazice a receptorilor insulinici;***

II. Reducerea formării glucozei în ficat prin:

a) ***Creşterea sensibilităţii hepatocitelor la insulină;***

b) ***Diminuarea gluconeogenezei;***

c) ***Inhibarea glicogenolizei;***

d) ***Normalizarea nivelului glucozei pe nemâncate.***

III. La nivelul intestinului:

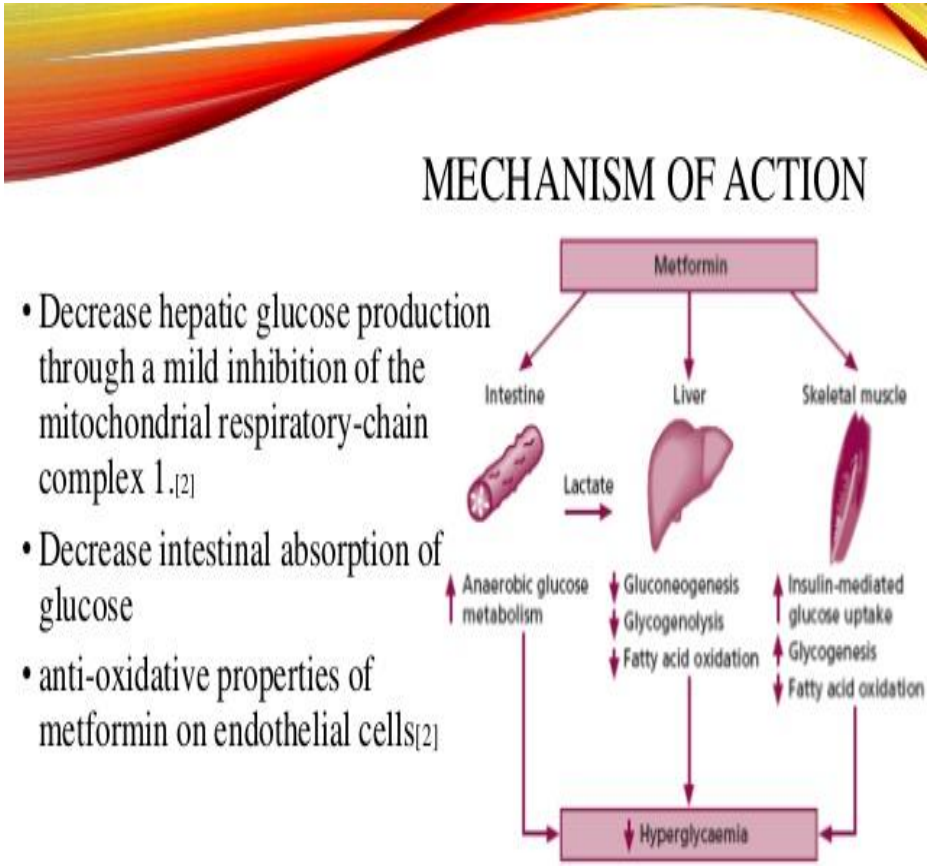
- ***↓ absorbţiei glucidelor ;***
- ***Favorizarea trecerii glucozei în lacatat în mucoasa intestinală şi absorbţia în sânge cu utilizarea în ficat;***

IV. În muşchi:

- ***Captarea glucozei cu oxidarea ei şi sinteza glicogenului***

V. Metabolismul lipidic:

- ***Intensificarea esterificării acizilor graşi;***
- ***Inhibarea lipolizei în ţesutul adipos.***



Biguanidele – eficacitatea clinică

Efectul hipoglicemiant

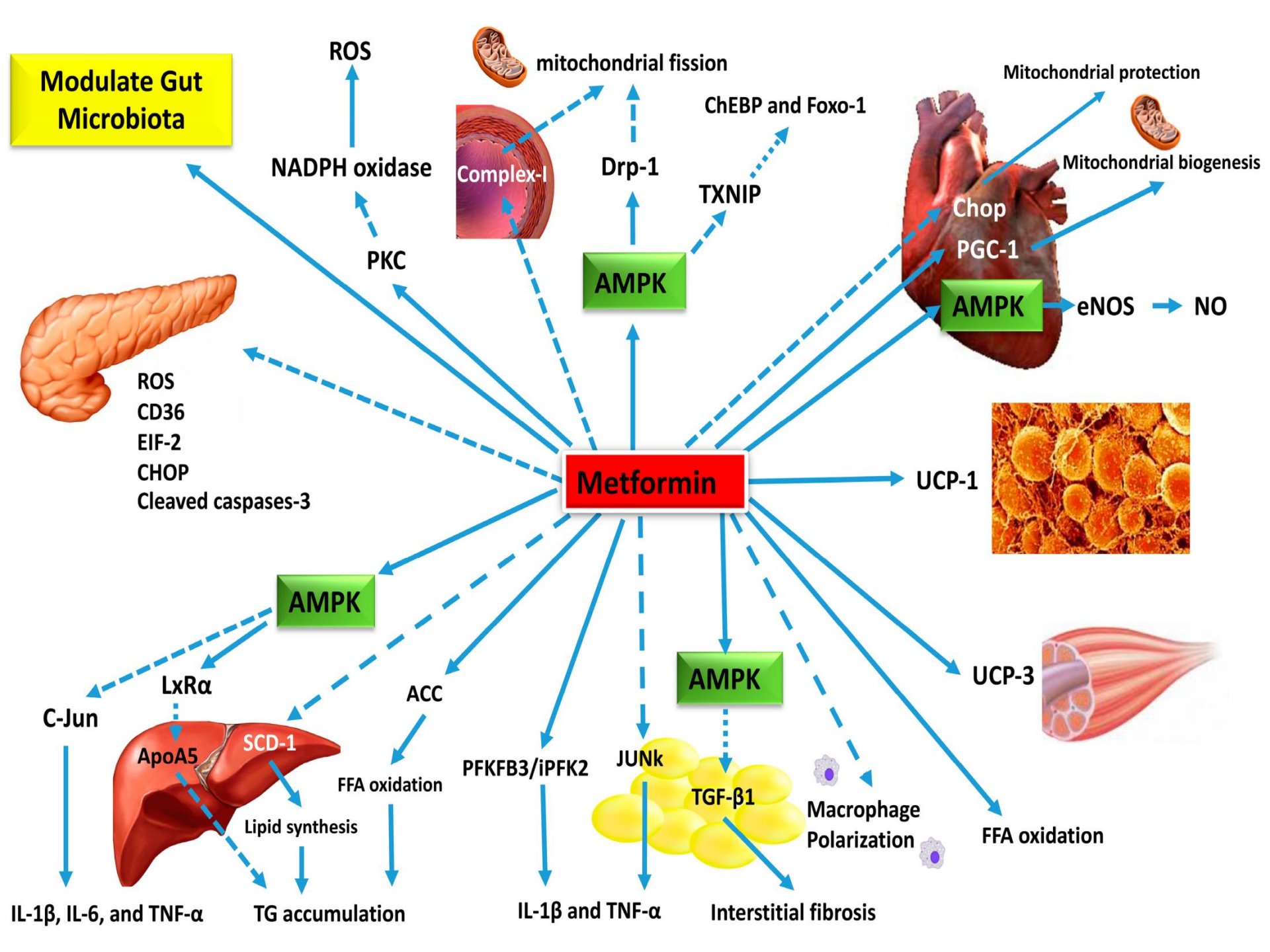
- Diminuie hiperglicemia;
- Nu modifică practic glicemia normală;
- Reduce hiperinsulinemia;
- Efectivă când glicemia nu depăşeşte 200mg%;
- Efectul este proporţional dozei (0,5-2,5 g/zi);
- Pot reduce excesul ponderal;
- Pot preîntâmpina dezvoltarea DZ tip II la pacienţii cu toleranţă la glucoză.

Alte efecte ale biguanidelor

- Acţiune benefică asupra metabolismului lipidic: reducerea trigliceridelor, micşorarea sintezei în ficat VLDL, LDL, acizilor graşi liberi, majorarea sintezei HDL, inhibarea lipolizei în muşchi şi ţesutul adipos
- Efect anorexigen (micşorarea obezităţii şi a insulinorezistenţei);
- Efect fibrinolitic, antiagregant
- Efect cardioprotector
- Efect antioxidant (reduce formarea şi/sau intensifică captarea radicalilor liberi)

Indicaţiile biguanidelor

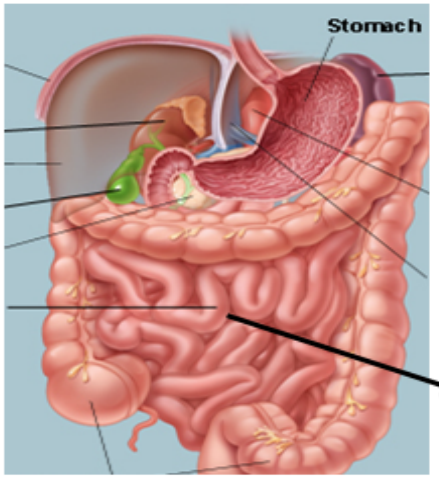
- DZ cu obezitate;
- DZ insuficient controlat cu sulfonilureice;
- DZ instabil, asociat la insulină;
- Sindromul X (prezenţa insulinorezistenţei, alterarea toleranţei la glucoză, simptome de DZ tip 2, hiperinsulineme, hipertrigliceridemie, majorarea VLDL, LDL, hipertensiune arterială).
- INCRETINOMIMETICELE


Modulate Gut Microbiota
ROS
NADPH oxidase
PKC
mitochondrial fission
Complex-I
Drp-1
ChEBP and Foxo-1
TXNIP
AMPK
Mitochondrial protection
Mitochondrial biogenesis
Chop
PGC-1
AMPK
eNOS
NO
ROS
CD36
EIF-2
CHOP
Cleaved caspases-3
Metformin
UCP-1
AMPK
LxRα
C-Jun
ApoA5
SCD-1
Lipid synthesis
ACC
FFA oxidation
PFKFB3/iPFK2
JUNk
AMPK
TGF-β1
Macrophage Polarization
UCP-3
FFA oxidation
IL-1β, IL-6, and TNF-α
TG accumulation
IL-1β and TNF-α
Interstitial fibrosis

INCRETINOMIMETICELE

INCRETINS:

They are GIT hormones like GLP-1/GIP that are released after meals and stimulate insulin secretion



1. ***Inhibits gastric emptying***
2. ***Promotes glucose-stimulated insulin secretion***
3. ***Inhibits glucagon secretion***
4. ***Suppresses appetite***

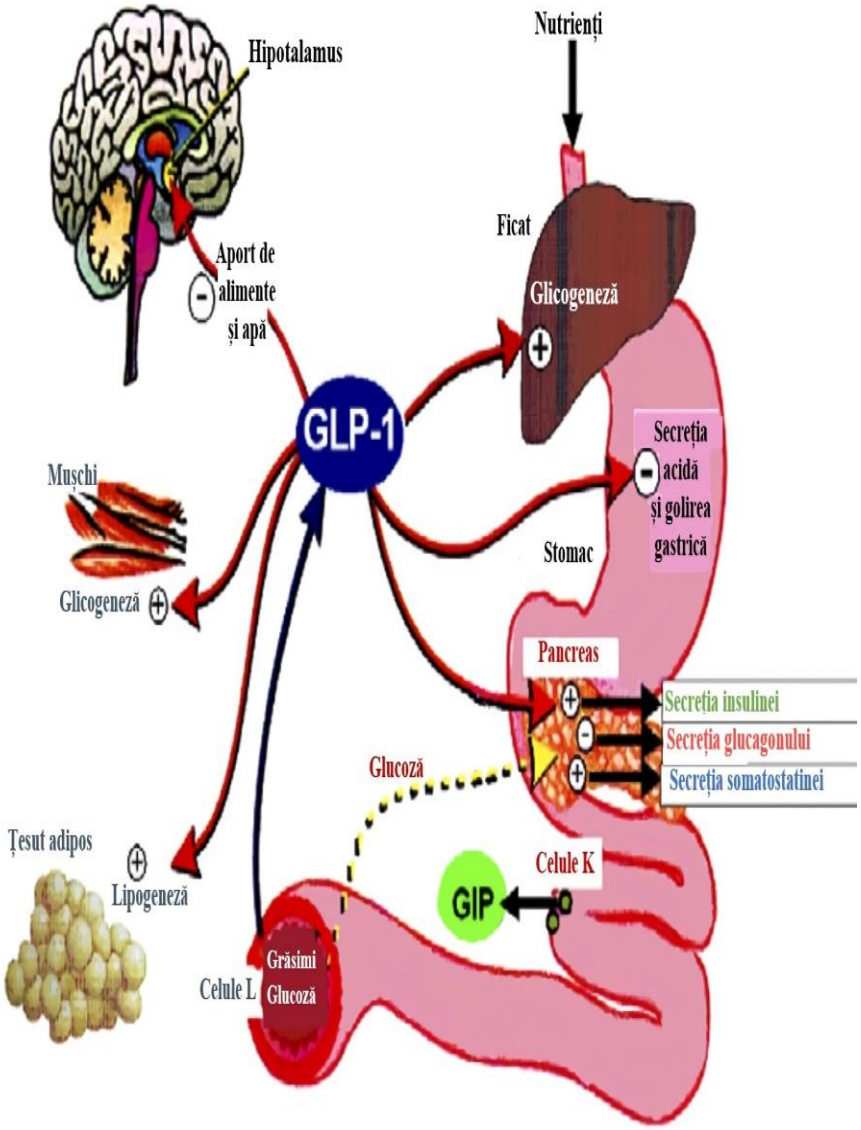
GLP-1 → **DPP-IV enzyme** → Inactive metabolites

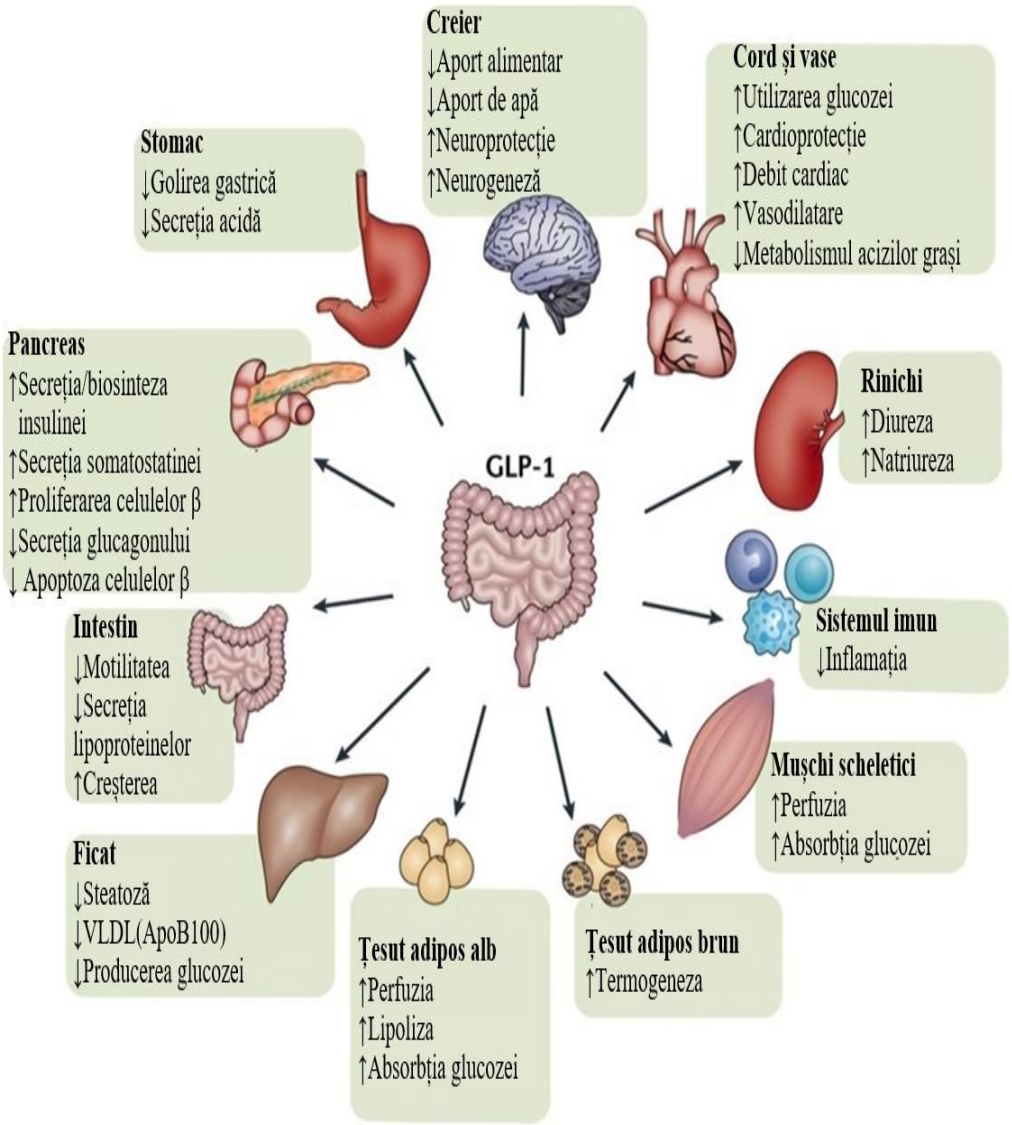
GLP-1 *(Glucagon Like Peptide 1)*

DPP-4 *(dipeptidyl peptidase-4) enzyme*

GIP-4 *(Gastric inhibitory peptide)*

Efectele agoniştilor GLP-1 receptorilor (*lixisexenatida, liraglutida, albiglutida, semaglutida*)





Agoniştii GLP-1 receptorilor

Efectul hipoglicemiant:

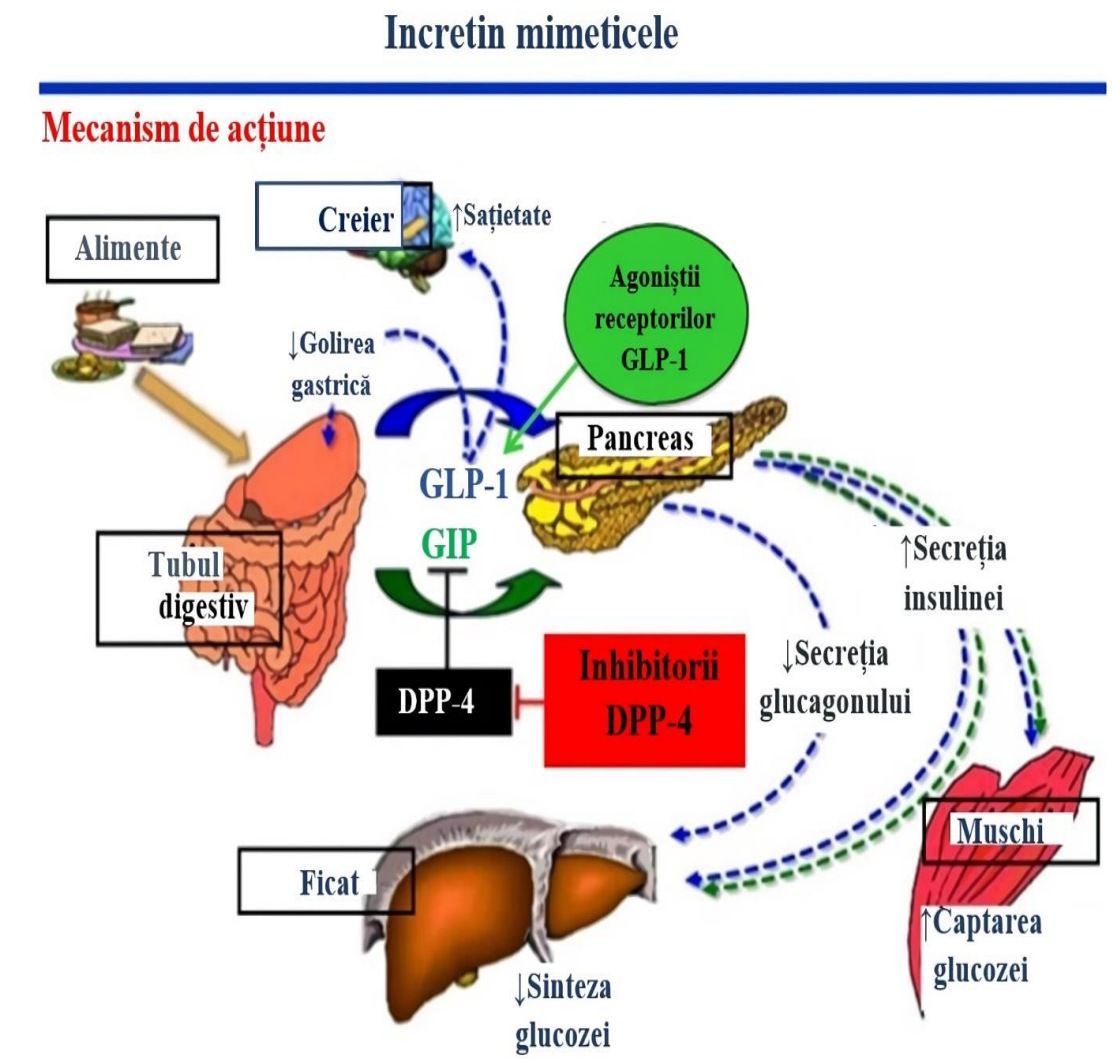
- restabilirea mecanismelor fiziologice de reglare a nivelului glucozei.
- ↓ HbA1c şi glicemia în asociere cu o reducere dozodependentă a masei corporale şi un risc mic al hipoglicemiei;
- ↓ masei corporale şi nivelului glicemiei a jejun,sunt mai evidente la combinarea incretinomimeticului cu biguanidele şi sulfonilureicele;
- ↓ HbA1c, inclusiv la asocierea cu alte antidiabetice;
- la asocierea cu metformina ↓ nivelul colesterolului total, trigliceridelor, lipoproteinelor de densitate mică (LDL) şi ↑ celor cu densitate mare (HDL)

Indicaţiile

- tratamentul bolnavilor cu DZ tip 2 cu un control nesatisfăcător al glicemiei cu antidiabeticele orale, inclusiv terapia combinată, ca o etapă ce precedă insulinoterapia;

inhibitorii DIP-IV – sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina

- **Mecanismul de acţiune** - prin blocarea DPP-IV, prezentă în majoritatea ţesuturilor (forma membranară) şi lichidelor (salivă, sânge, urină, lichidul sinovial – forma solubilă circulantă), ↑ durata de acţiune a incretinelor endogene (GIP şi GLP-1) → prin influenţa asupra receptorilor membranari → la formarea AMPc →↑sintezei insulinei şi secreţiei ei de celulele-beta pancreatice la majorarea nivelului glicemiei cauzat de administrarea hranei.



Inhibitorii DPP-IV

- **Efectul hipoglicemiant:**

- ↑ concentraţia plasmatică a GIP şi GLP-1 – incretine fiziologice;
- ↑ secreţia glucozodependentă a insulinei şi o blocehează pe cea a glucagonului, →↓ glucozei a jejun şi după mese, a HbA1c;
- influenţează asupra tuturor verigelor patogenetice ale DZ tip 2 – insulinorezistenţa, insuficienţa secreţiei insulinei şi hiperproducerea glucozei de către ficat.

- **Indicaţiile**

- tratamentul DZ tip 2 - monoterapie ca supliment la dietă şi efortul fizic;
- tratamentul combinat în asociere cu metformină, sulfonilureice şi tiazolidindione dacă utilizarea acestora ca monoterapie nu asigură un control adecvat al glicemiei;

Meglitinidele

- **Repaglinida (novonorm), Nateglinida**
- **Mecanismul de acţiune.**

- Blochează canalele K-ATP - dependente în membranele celulelor-beta prin intermediul proteinelor-ţintă →la depolarizarea β–celulelor şi deschiderea canalelor de calciu → un influx abundent de Ca++ stimulează secreţia insulinei de către celulele-beta → are loc o eliberare a insulinei în prima fază de secreţie, corelată cu picul glucozei în sânge.

- antidiabetice noi cu acţiune rapidă.

- Scad nivelul glicemiei prin stimularea eliberării insulinei de către pancreas.

- efect dependent de funcţionalitatea celulelor beta ale insulelor pancreatice

Meglitinidele

Efectul hipoglicemic

- **provoacă o stimulare de scurtă durată (3-4 ore) de secreţie a insulinei;**
- **permite modelarea modelului fiziologic – la administrarea hranei;**
- **după ↓ concentraţiei glucozei preparatului îşi incetează acţiunea;**
- **nivelului insulinei revine la cel bazal, iar pancreasul obţine un repaus.;**
- **repaglinida ↓ conţinutul Hb glicozilate şi glucozei;**
- **riscul hipoglicemiilor este de circa 2,5 ori mai mic;**
- **↓ glicemia postrandială şi ↓ riscul complicaţiilor cardio-vasculare;**
- **ameliorează calitatea vieţii;**
- **pacientul poate omite o masă fără consecinţe negative (frică de hipoglicemie).**

Meglitinidele- indicaţiile

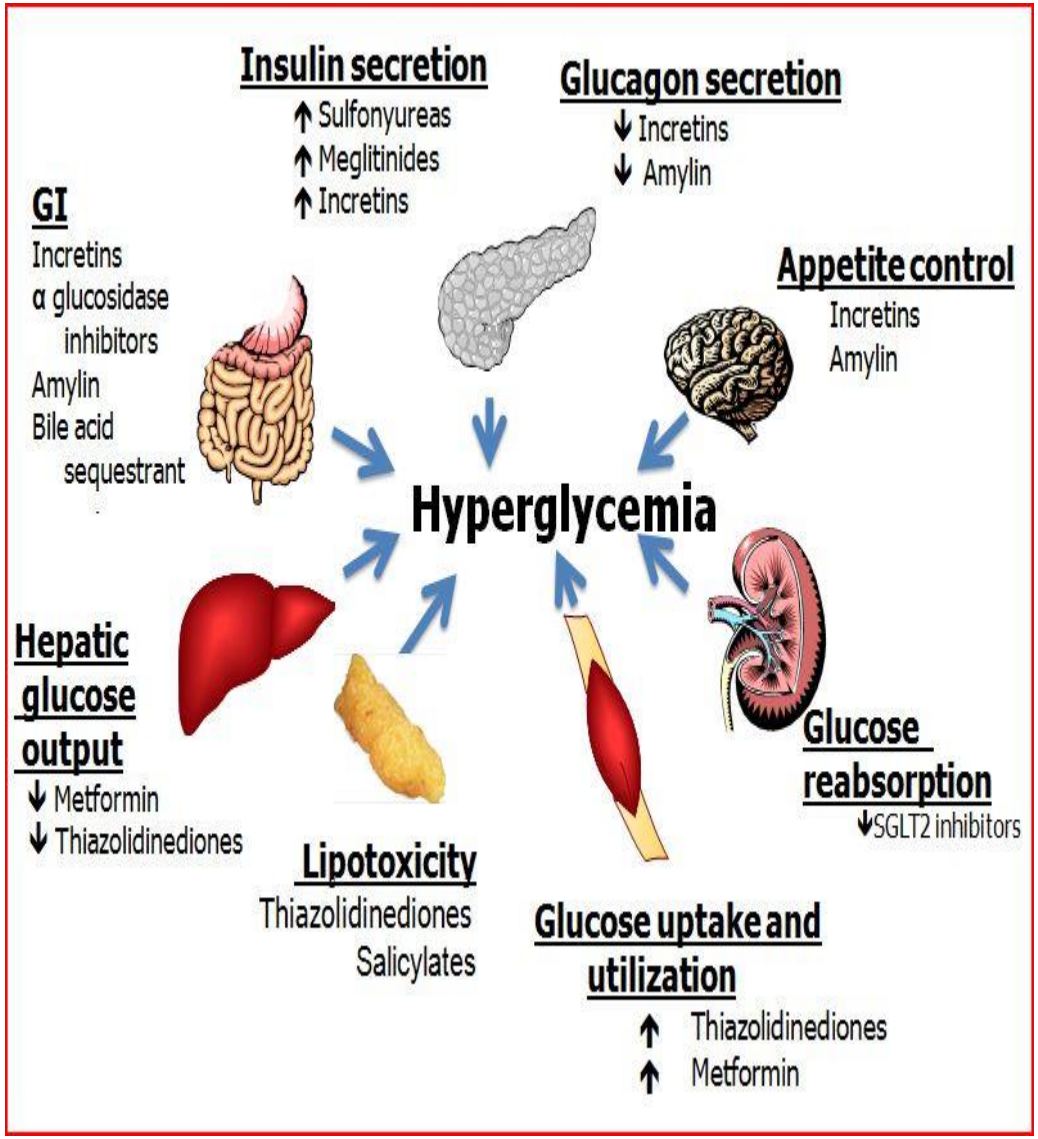
- **diabet zaharat de tip 2:**

  - ca supliment la dietă şi exerciţii fizice;

  - în asociere cu Metformina, când ultima nu controlează nivelul glicemiei.

Tiazolidindionele

- Pioglitazon (actos),
- Agonişti selectivi ai receptorilor activării de proliferare a peroxizomului (PPARgama) din muşchi, ţesutul adipos, ficat şi miocard. Aceştea se leagă cu ADN şi modulează transcripţia mai multor gene cu modificarea răspunsului insulinic (formării GLUT4, lipoprotein lipazei, enzimelor etc.)



Tiazolidindionele

Efectul hipoglicemic

- ↑ sensibilităţii ficatului, muşchilor şi ţesutului adipos la insulină;
- ↑ acţiunea insulinei endogene,
- Diminuarea insulinorezistenţei;
- Nu modifică nuvelul insulinei în sânge;
- Reducerea eliberării glucozei din ficat;
- ↑ captării glucozei de muşchi;
- Reduce nivelul HB1c;
- Efectul maxim lent – peste 1-2 luni;

Alte efecte:

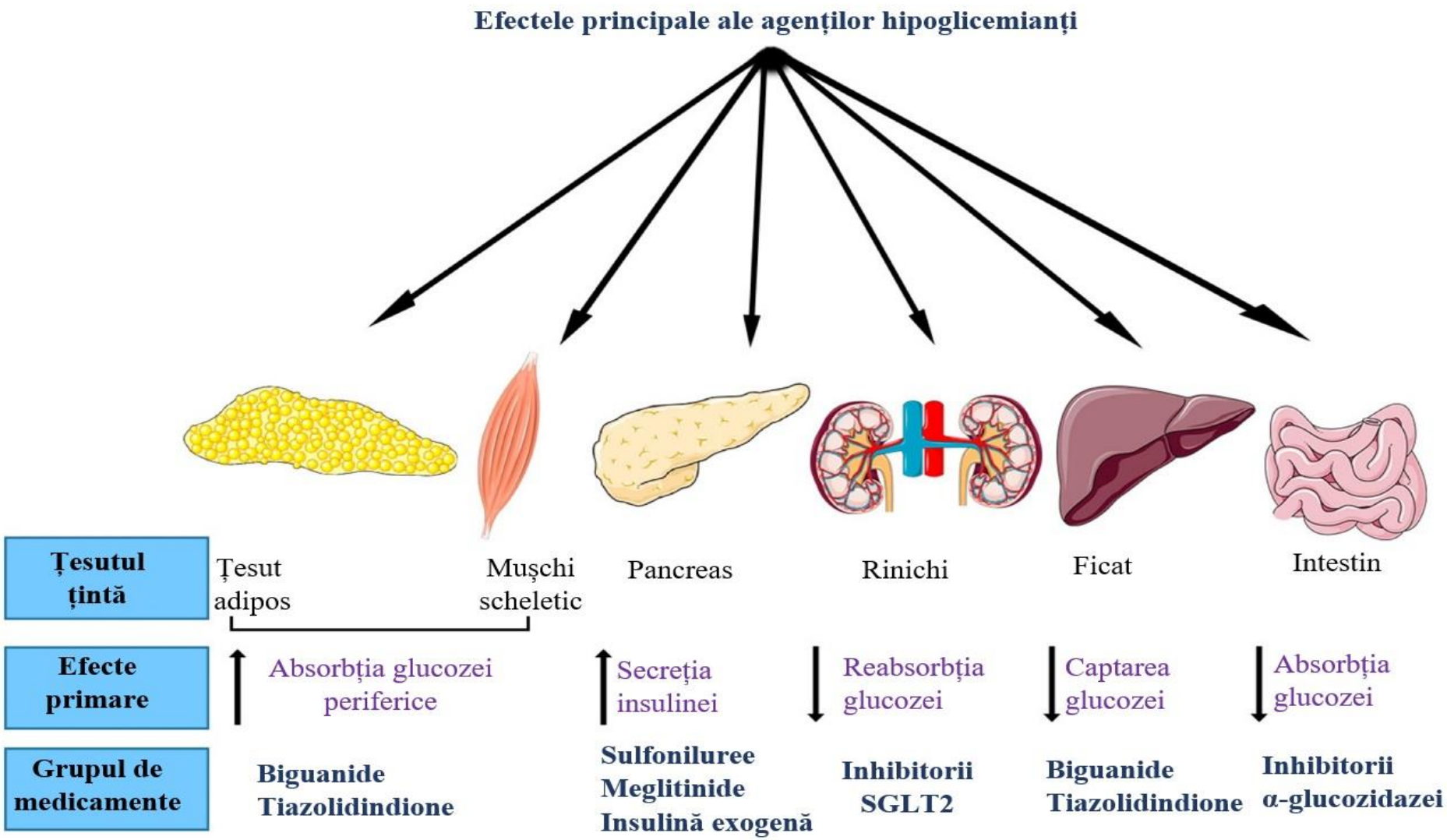
- Micşorează nivelul trigliceridelor;
- Majorează nivelul HDL, fără să modifice cel al LDL şi colesterolului total;
- Reduce conţinutul acizilor graşi liberi.

Tiazolidindionele – indicaţiile

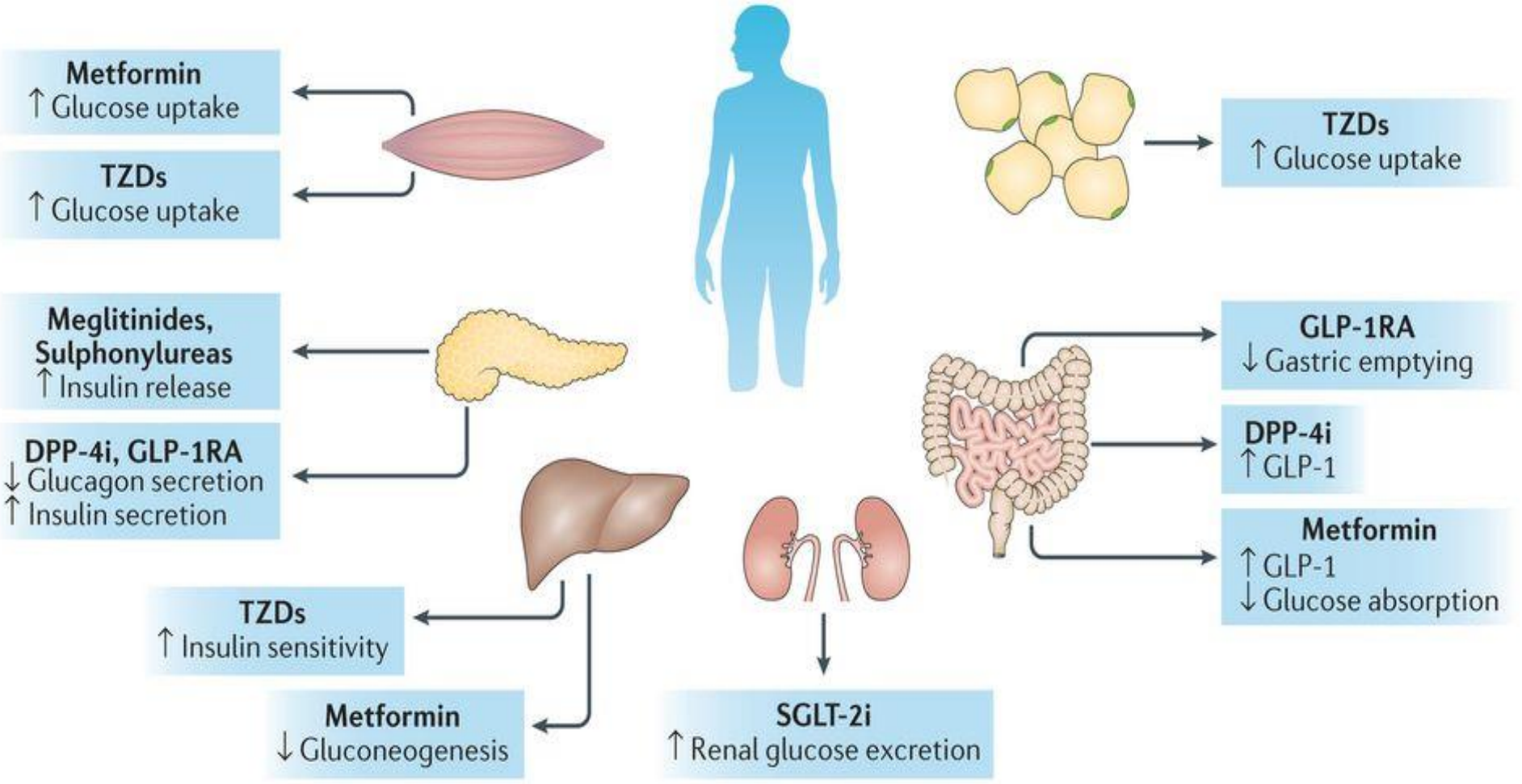
- DZ tip II:

- Adjuvant la dietă şi exerciţii fizice;
- Monoterapie la ineficacitatea dietei şi exerciţiilor fizice;
- Asociat la sulfonilureice, biguanide sau insulină;
- Terapie triplă cu sulfonilureice şi biguanide.

Efectele şi ţintele antidiabeticelor orale



Efectele şi ţintele antidiabeticelor orale



Nature Reviews | Endocrinology

Grupe noi de antidiabetice

- **modulatorii bi-şi pan ai PPAR receptorilor**

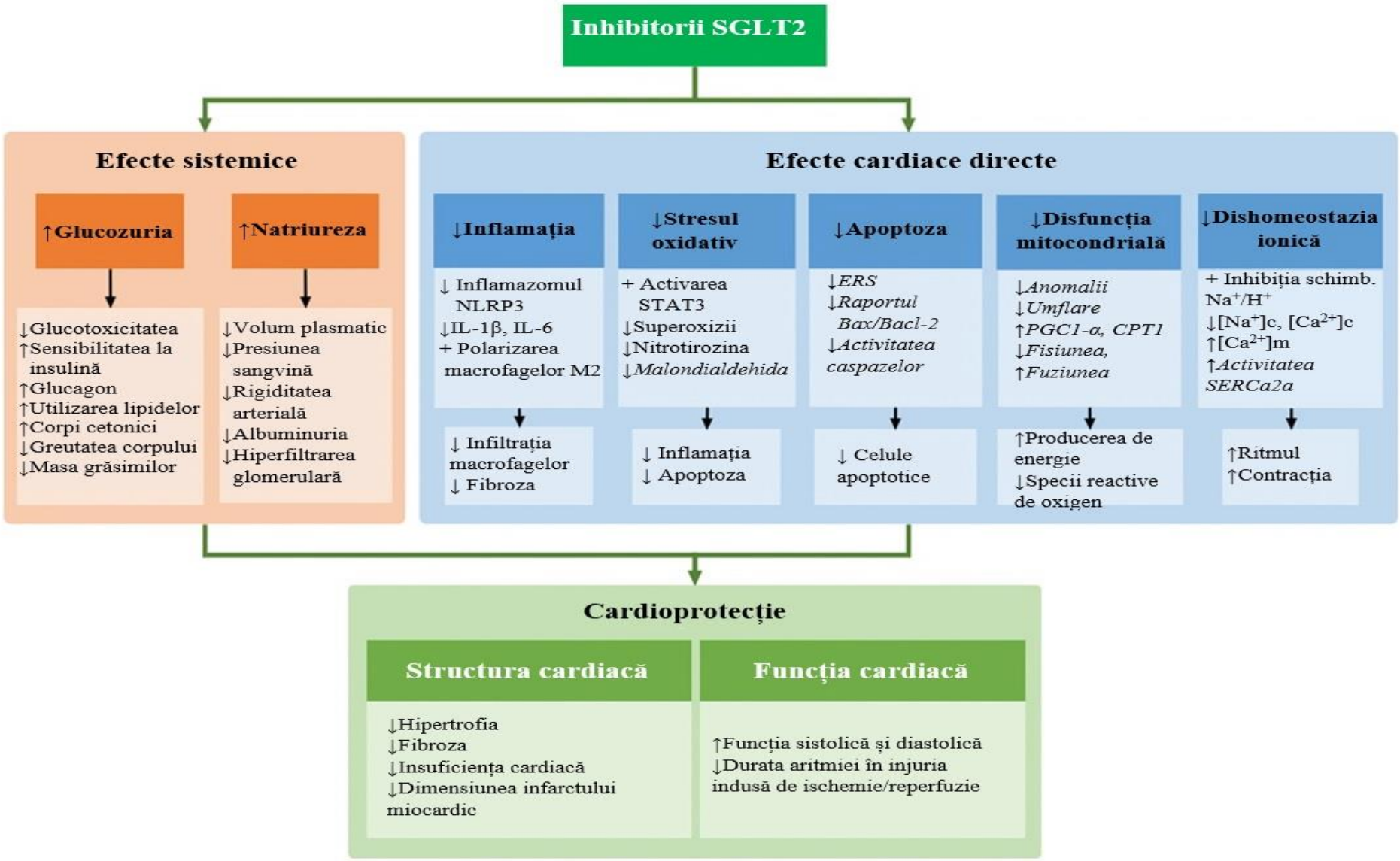
– **glitazarele** (tesaglitazar, muraglitazar, aleglitazar, ciglitazar etc.),

- **sirtuinele** (resveratrol etc.),
- **activatorii AMP-protein kinazei**

– **gliminele:** imeglimina,

- **activatorii glucokinazei**: piragliatina etc.
- **agoniştii D2-receptorilor**: bromocriptina etc.
- **sechestranţii acizilor biliari**: coleselevam etc.

Efectele inhibitorilor selectivi ai transportului glucozei



Clasificarea glucocorticoizilor

I. pentru administrarea enterală –

-*cortizon acetat,* - *hidrocortizon acetat,*

- *prednison,* - *prednisolon,*

-*metilprednisolon,* - *triamcinolonă,*

- *dexametazonă,* - *betametazonă;*

II. Parenterală

-**A. Intravenoasă**

-- *hidrocortizon hemisuccinat,*

-- *prednisolon hemisuccinat sau clorhidrat,*

-- *metilprednisolon clorhidrat sau hemisuccinat,*

- *dexametazonă sodiu fosfat,*

- *betametazonă sodiu fosfat;*

B. intramusculară

- *hidrocortizon acetat,*

- *prednisolon acetat,*

-*metilprednisolon acetat şi ciclopentilpropionat,*

-*triamcinolonă acetonid,*

- *plus cele pentru administrarea intravenoasă*

III. pentru utilizarea topică

(în otorinolaringologie, oftalmologie, dermatologie etc.):

- *hidrocortizon, prednisolon,*
- *flumetazonă, fluocortolon,*
- *fluocinolonă acetonid, mometazonă,*
- *budesonidă, beclometazonă,*
- *Fluticazonă* mazipredon,
- clobetazol, galometazonă*;*
- IV. pentru administrarea inhalatorie
- *beclometazonă,* *budesonidă,*
- *flunisolidă* *fluticazonă.*
- ciclesonida

După durata acţiunii

- **scurtă – $T_{0,5}$ în plasmă ≈ 90-120 min., $T_{0,5}$ biologic – 8-12 ore:**

– cortizon, - hidrocortizon;

- **medie – $T_{0,5}$ în plasmă ≈ 200 min., $T_{0,5}$ biologic – 12-36 ore**

– prednison, - prednisolon,

- metilprednisolon, - triamcinolonă;

- **lungă – $T_{0,5}$ în plasmă > 300 min., $T_{0,5}$ biologic – 36-54 ore :**

- dexametazonă, - betametazonă

După intensitatea efectului

A. puţin active (unitate de activitate = 20-25 mg);

- cortizon, hidrocortizon

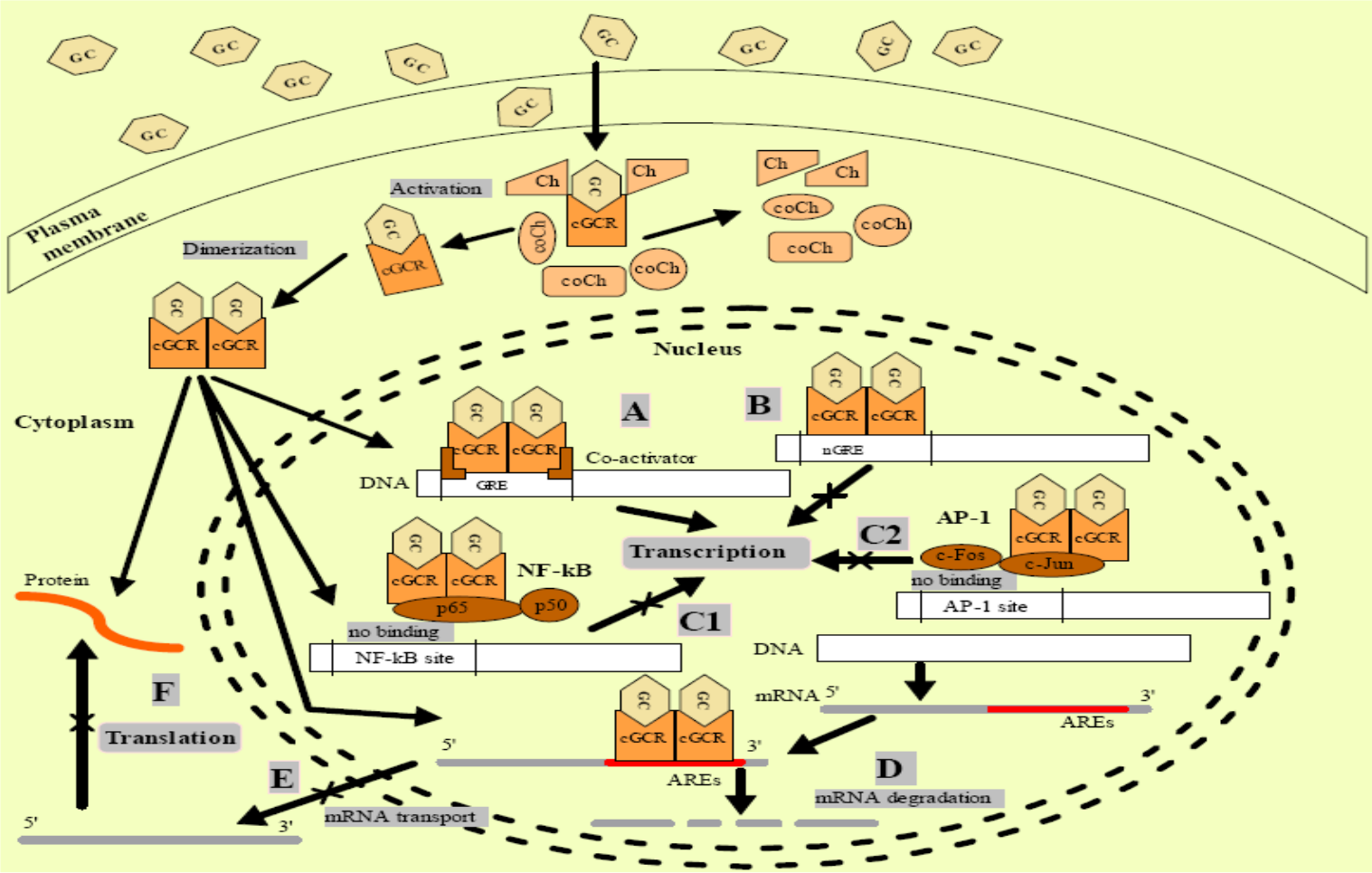
B. active – (unitate de activitate = 4-5 mg);

- prednison, prednisolon, metilprednisolon, triamcinolonă

C. foarte active (unitate de activitate = 0,5 -0,75 mg).

- dexametazonă, betametazonă

Mecanismele genomrice ale glucocorticoizilor



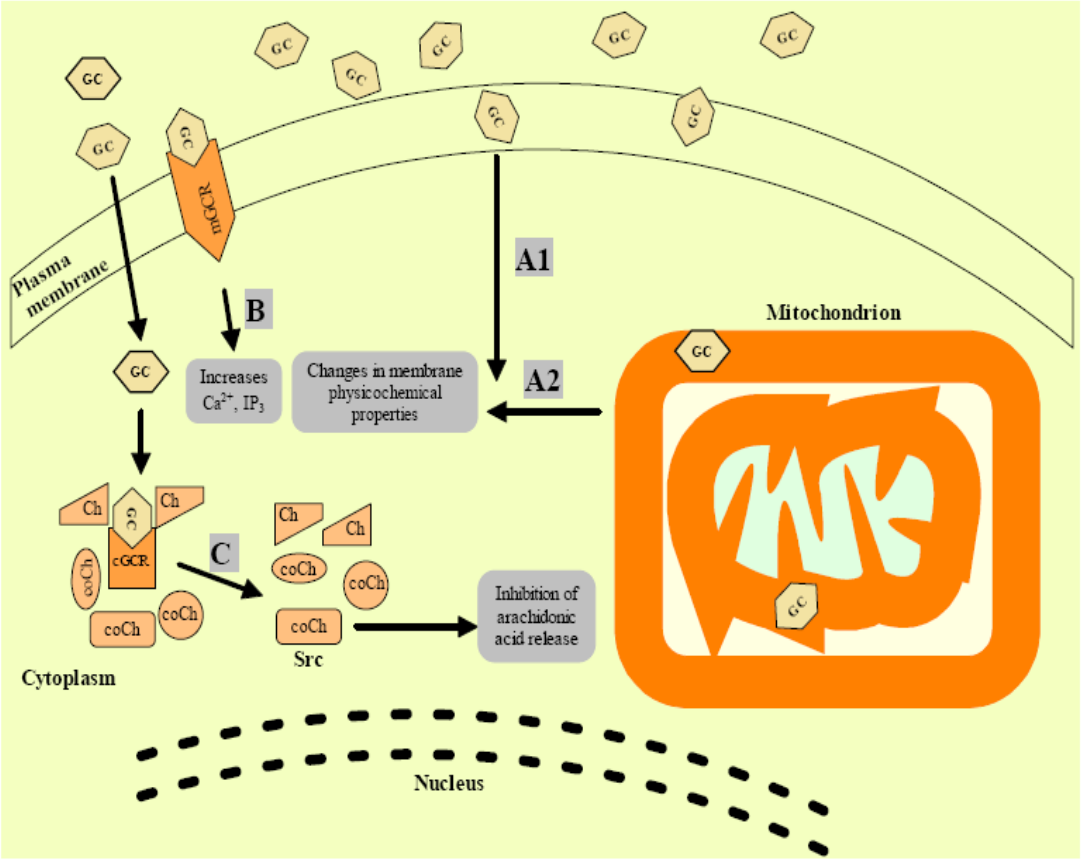
Mecanismele genomice GC

- GC+rec→nucleu →modificarea expresiei genelor →prin ARNi →sinteza proteinelor, enzimelor.
- ↓ sinteza enzimelor proinflamatoare (colagenaza, elastaza, activ.plasminogenului);
- ↑sinteza proteinelor reglatoare ce ↓sinteza COCS-2, NOSi;
- ↑ sinteza lipocortinei cu inhibarea Fosfolipazei A2 cu ↓PG, LT,Tr, SRO, precum și inhibarea transcripției genelor citokinelor proinflamatoare;
- Survin numai devreme de 30 min;
- Sunt manifeste la doze mici (sub 100 mg prednisolon)

Mecanismele non-genomice ale glucocorticoizilor

Mecanisme non-genomice:

Hormonii glucocorticoizi pot actiona: nespecific la nivelul membranei plasmatice sau mitocondriale (inteferand cu transportul protonilor si al cationilor) (A1 si A2); specific prin legarea de un receptor membranar urmata de cresterea concentratiei inozitol trifosfatului (IP_3) si a Ca^{2+} intracelular (B); inhibarea productiei de acid arahidonic si a prostaglandinelor prin intemediul unor co-chaperoane desprinse din complexul proteic dupa legarea hormonilor de receptorii citosolici (C).



Mecanismele non-genomice GC

- **Rezultatul interacțiunii directe fizico-chimice a GC cu membranele biologice sau recep steroizi selectivi;**
- **Se dezvoltă rapid (sec., min);**
- **La doze mari (peste 100 mg prednisolon);**
- **Stabilizarea membranelor celulare și organelelor;**
- **↓permeablității endoteliului capilarelor;**
- **Protecția celulelor de acțiunea citotoxică;**
- **Inhibarea expresiei rec. la Fc fragmentului Ig→efect rapid în anemia hemolitică și trombocitopenia autoimună;**
- **↓migrării leucocitelor prin inhibarea expresiei moleculelor de adeziune →ef. antiinflamator**

Mecanismele genomice și non-genomice ale GC

- Genomice cresc de la doze mici până la 100 mg apoi devin stabile (până la 30 mg efectele practic sunt genomice);
- Non-genomice încep să se manifeste de la 30 mg și ↑ rapid cu ↑dozelor (la 100 mg sunt egale cu cele genomice), iar peste 250 mg (puls-terapia) non-genomice sunt predominante;
- Raportul genomice/non-genomice depinde de doză și preparat:
- Genomice: prednisolon (4); metilprednisolon (5); dexa- și betametazona (25);
- Non-genomice: prednisolon (4); metilprednisolon (13,3); dexametazona (20); betametazona (sub 2,7)

Indicaţiile.

- **cu scop de substituţie în :**

- insuficienţa corticosuprarenală acută (primară şi/sau secundară)

- insuficienţa corticosuprarenală cronică;

- **cu scop de supresie în:**

***- disfuncţia (hiperplazia) congenitală a corticosuprarenalelor*;**

- **cu scop diagnostic:**

- diagnosticul şi diagnosticul diferenţial al sindromului Cuşing.

Cu scop farmacodinamic

A. maladiile reumatice

- **1. Maladiile sistemice ale ţesutului conjunctiv (colagenoze):**

- lupusul eritematos disseminat; - poliartrita nodoasă; - nefrita lupică; - polimiozita etc.;

- **2. afecţiunile articulare**

- poliartrita reumatoidă; - reumatismul poliarticlar acut; - artrita acută gutoasă;
- artroza deformantă; - tendinite, - bursite;

- **B. bolile renale**

- glomerulonefrită (rapid progresivă, metangiocapilară);
- sindrom nefrotic; - glomeruloscleroza focală;

- **C. Maladiile hepatice şi digestive**

- hepatita cronică activă, necroza hepatică subsacută;

- hepatita alcoolică (formele grave); - ciroza hepatică (cazuri selecţionate);

- colita ulceroasă nespecifică; - boala Crohn (ileita);

- **D. Afecţiunile oftalmice**

- iridociclite; - nevrita nervului oculomotor; - irite, - conjunctivite;

Cu scop farmacodinamic

- **E. Bolile alergice**

- **şocul anafilactic;**
- **status astmatic şi forme grave de astmă bronşic;**
- **edemul Quincke;** - **reacţii alergice la medicamente;**
- **dermatite şi dermatoze alergice (formele grave);**
- **rinita alergică (formele grave);**

- **F. Tumori**

- **limfoleucoza acută (leucemia acută la copii);**
- **limfome maligne;**

- **G. Alte afecţiuni**

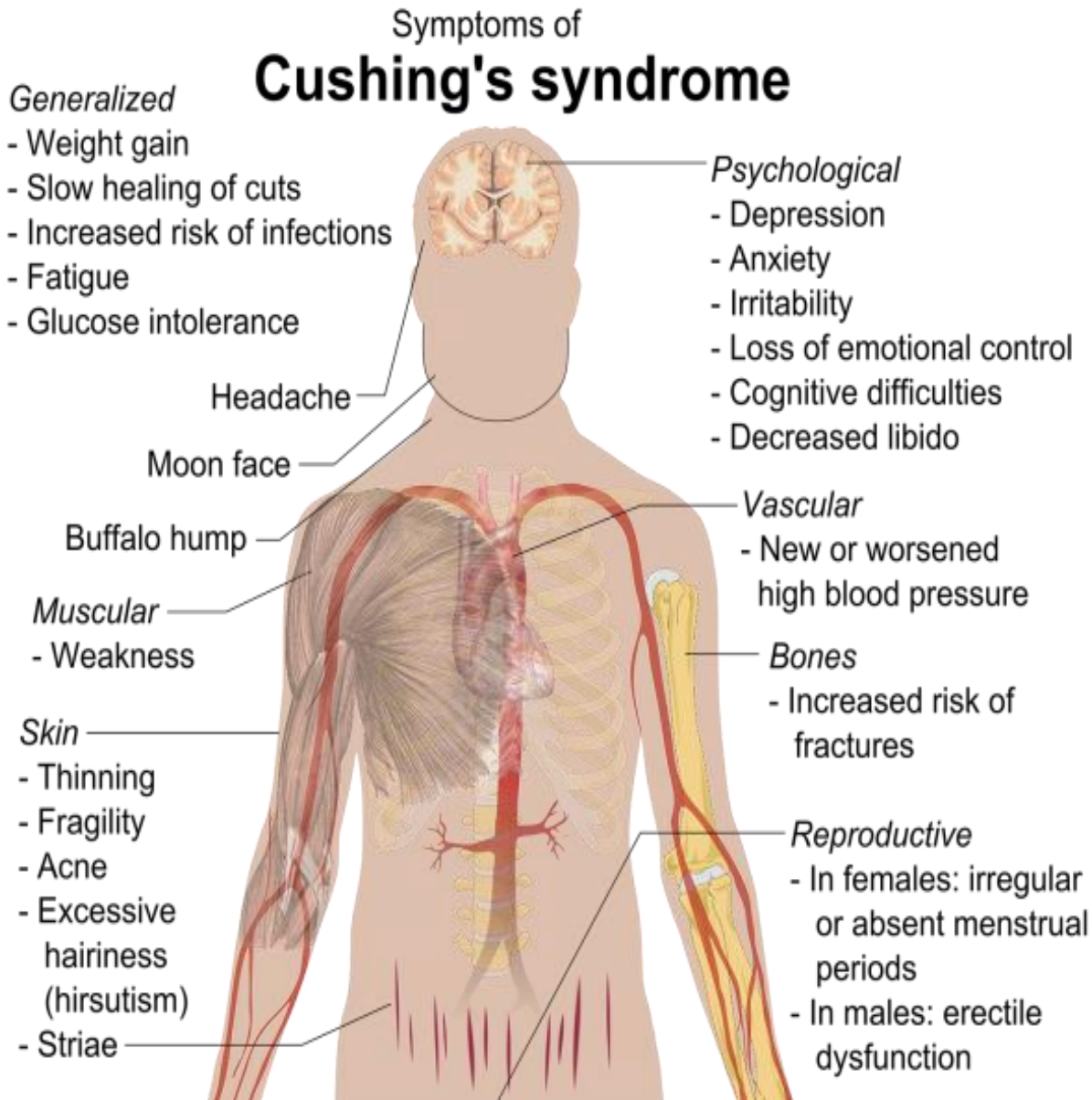
- **- dermatite de diferită origine; - edem cerebral; - stări de şoc-colaps,**
- **- trombocitopenia (purpura trombocitopenică idiopatică etc.);**
- **- anemia hemolitică imună; - traume ale măduvii spinării;**
- **- sarcoidoza; - naşterea prematură; - transplant de organe.**

Reacţiile adverse ale glucocorticoizilor

- **edeme (retenţia apei şi sărurilor, majorarea VSC);**
- **hipokaliemie; hiperglicemie (diabet steroid);**
- **osteoporoză (fracturi patologice ale coastelor, coloanei vertebrale);**
- **necroze aseptice a vaselor; miopatii;**
- **vasculite;**
- **generalizarea sau acutizarea infecţiilor cronice;**

Reacţiile adverse ale glucocorticoizilor

- sindrom rebound (hipocorticism acut);
- sindromul de lipsă; ulcer gastric şi duodenal;
- atrofia pielii, striuri, echimoze, leziuni purpurice;
- excitaţie, insomnie, tulburări neurotice sau psihotice;
- glaucom cortizonic; cataractă steroidică;
- sindrom Cuşing iatrogen (redistribuirea ţesutului adipos la trunchi şi faţă);



Aspecte de examinare a pacientului

- **Înainte de orice tratament cu glucocorticoizi pe o durată mai mare pentru a evita reacţiile adverse e necesar următoarele :**

- **statusul psihic al pacientului;**
- **masa corporală;**
- **analiza sângelui şi urinei;**
- **timpul de coagulare;**
- **nivelul osteocalcinei (marker biochimic al osteosintezei); activitatea fosfatazei alcaline**
- **nivelul deoxipiridinolinei şi piridinolinei în urină (markerii destrucţiei osoase);**
- **determinarea densităţii minerale a oaselor**
- **nivelul glucozei şi electroliţilor;**
- **nivelul glucozei în urină;**
- **fibrogastroscopia;**
- **radiografia pulmonilor şi coloanei vertebrale (lombare);**
- **determinarea presiunii arteriale şi efectuarea ECG;**
- **dterminarea presiunii intraoculare şi examinarea de evidenţiere a cataractei;**

Acestea sunt criteriile de inofensivitate ce vor permite de a depista la timp şi preîntâmpina efectele adverse ale glucocorticoizilor.

Glanda tiroidă și COVID-19

- **Coronavirusurile, inclusiv, boala COVID-19, pot afecta glandele endocrine și vascularizația intensă a acestora, afectând funcția sistemului endocrin, iar hormonii pot modula susceptibilitatea pacientului la infecția SARS CoV-2.**
- **Afectarea sistemului endocrin la pacienții cu COVID-19 poate avea loc atât în faza acută, cât și în recuperare, iar examinarea statusului glandelor endocrine presupune identificarea complicațiilor endocrine precoce și tardive care pot fi importante pentru prognosticul și bunăstarea pacientului după infecția cu COVID-19.**
- **Mecanismul infecției cu SARS-CoV-2 necesită interacțiunea glicoproteinei S cu receptorul celulei umane enzima de conversie a angiotensinei 2 (ECA2) și intervenția serin proteazei transmembranare 2 (TMPRSS2), catepsinei B (CTSB) și L (CTSL), larg distribuite în organism, cu o expresie relevantă în țesuturile endocrine (hipofiză, testicul, glanda tiroidă și suprarenală).**
- **Concomitent statusul hormonal determină influențe relevante asupra proceselor metabolice și imune cu implicații în prognosticul infecției virale.**
- **Din aceste considerente, de rând cu vârsta și maladiile cardiovasculare, patologia endocrină (diabetul zaharat (DZ), sindromul Cushing, insuficiența suprarenală preexistentă și obezitatea) constituie un factor de risc pentru mortalitate, precum și determinant major al rezultatului bolii COVID-19.**
- **Relația dintre COVID-19 și sistemul endocrin a ridicat interesul endocrinologilor pentru această pandemie în scopul de a sugera managementul optim pe termen scurt și lung al pacienților endocrini în timpul și după pandemia cu SARS CoV-2**

[Piticchio T.,2021].

Glanda tiroidă și COVID-19

- Hiperoidismul și hipotiroidismul sunt de obicei cauzate de afecțiuni autoimmune, iar circa 80% din patogeneza bolii Graves și a tiroiditei Hashimoto este determinată de factori genetici, iar printre ceilalți un rol important revin infecțiilor virale.
- Totuși, nu există dovezi că pacienții cu boală tiroidiană autoimună existentă sunt mai susceptibili de a contracta boli virale, inclusiv infecția cu SARS-CoV-2 sau că sunt expuse riscului de a dezvolta o boală COVID-19 mai severă.
- Un risc crescut de a dezvolta infecție severă cu virusul SARS CoV-2 pot prezenta pacienții cu oftalmopatie Graves, supuși terapiei cu imunodepresive. Preparatele antitiroidiene nu sunt cunoscute pentru a crește riscul de infecție, iar pacienții nu sunt expuși unui risc mai mare de a se infecta cu SARS CoV-2 sau de a dezvolta forme mai severe ale bolii.

[Boelaert K.,.,2020].

Glanda tiroidă și COVID-19

- Nu sunt prevăzute modificări speciale legate de diagnosticul și tratamentul hipotiroidismului în timpul crizei COVID-19.
- Pacienții sunt îndemnați să continue aceeași formă și doză de terapie de substituție cu hormoni tiroidieni. Se recomandă aprovizionarea suficientă a pacienților cu medicamente.
- În cazul când survin simptome clinice, există modificări semnificative ale masei corporale se recomandă testarea funcției tiroidiene, de preferință TSH și T4L în ser, pentru a ajusta medicația, dacă este necesar.
- O atenție deosebită trebuie acordată screening-ului hipotiroidismului neonatal congenital pentru a evita întârzierea diagnosticului și a tratamentului. Monitorizarea atentă și sistematică a glandei tiroide ar trebui continuată pentru a optimiza funcția tiroidiană, în special în primele luni de viață.

[Boelaert K.,.,2020].

Glanda tiroidă și COVID-19

- **La pacienții cu COVID-19 s-a constatat sindromul eutiroidian pathologic (bolnav)(SEP), caracterizat printr-un nivel scăzut în ser al T3 și/sau T4 fără o secreție crescută a TSH, care poate fi cauzat de acțiunea directă infecției SARS CoV-2 asupra celulelor tiroidiene.**
- **S-a demonstrat că ECA2, un receptor important în patogeneza COVID-19, este exprimată în țesuturile tiroidiene, ce face glanda tiroidă o țintă pentru SARS-CoV-2. Furtuna citokinică la pacienții cu COVID-19, în special în cazurile severe, determină inflamații sistemice maracte și disfuncții poliorganice.**
- **S-au constatat răspunsuri inflamatorii mai puternice la pacienții cu SEP cu nivele mai mari de proteină C-reactivă (PCR), procalcitonină și viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH). Citokinele, la rândul lor, sunt moleculele cheie implicate în coordonarea răspunsurilor hormonale, imune și inflamatorii în situații de stres.**
- **La pacienții internați la secția de terapie intensivă s-au determinat concentrații serice mai mici de T4, T4L, T3, T3L și TSH pe un fundal crescut al citokinelor inflamatorii (IL-1β,TNF-α), responsabile de suprimarea activității TSH și a 5'-deiodinazelor.**
- **Pacienții cu SEP erau mai predispuși să prezinte febră comparativ cu pacienții care nu erau cu SEP. Infecția SARS-CoV-2 care cauzează hipertermie poate duce la reducerea reglării activității 5'-deiodinazelor cu scăderea nivelului T3.**
- **Boala COVID-19 determină un echilibru azotat negativ și de consumul de protein ce poate duce și la scăderea nivelului seric al proteinelor de transport al hormonilor tiroidieni, inhibând transportul T4 în țesuturile producătoare de T3.**

Glanda tiroidă și COVID-19

- **Concomitent nu pot fi evitate efectele medicamentelor utilizate în tratamentul COVID-19 asupra funcției glandei tiroide.**
- **Glucocorticoizii și dopamina pot inhiba secreția de TSH de către hipofiză și aportul de T4 către țesuturile periferice.**
- **Utilizarea amiodaronei și beta-adrenoblocantelor pot suprima activitatea deiodinazei și reduce producția și nivelul T3.**
- **Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt capabile să crească în mod tranzitor nivelurile hormonilor tiroidieni liberi prin concurența legării acestora de proteinele de transport plasmatic.**
- **S-a concluzionat, că SEP este un factor de risc independent pentru severitatea COVID-19, iar pacienții cu SEP au avut răspunsuri inflamatorii mai puternice, cu nivele mai ridicate de PCR, procalcitonină și VSH**

[Dworakowska D.,2020, Zou R.,2020].

Diabetul zaharat si COVID-19

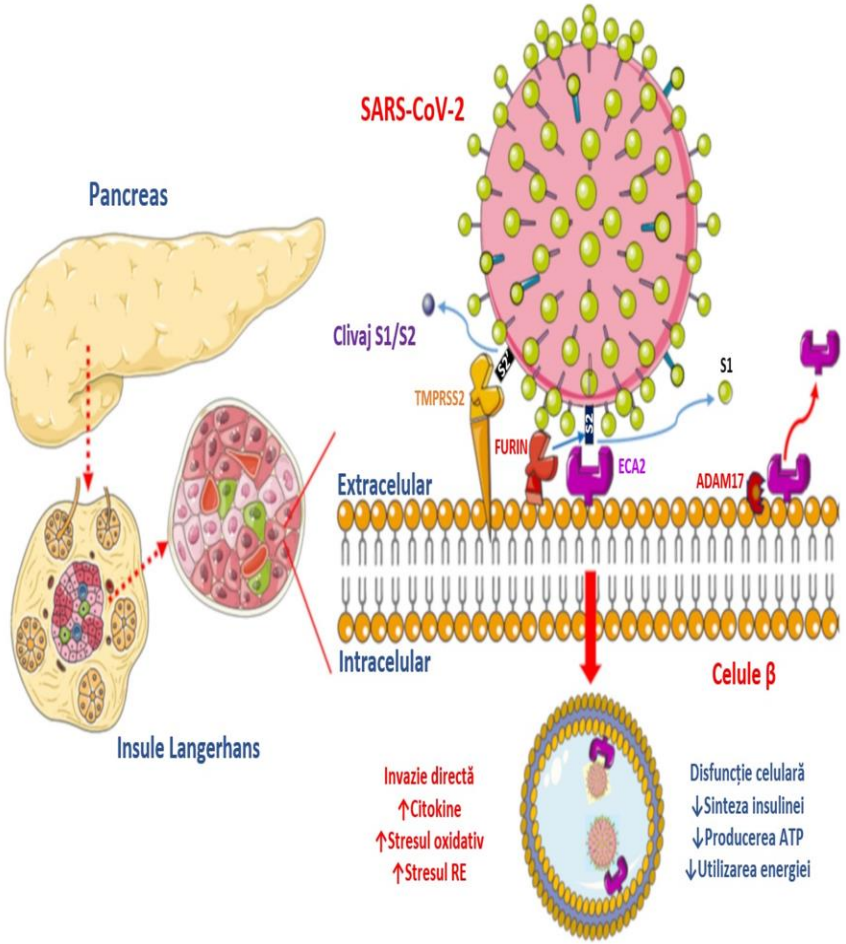


Fig.2 Funcțiile moleculelor celulele β pancreatice pentru interacțiunea cu coronavirusul SARS-CoV-2. (Liao Y-H., 2020)

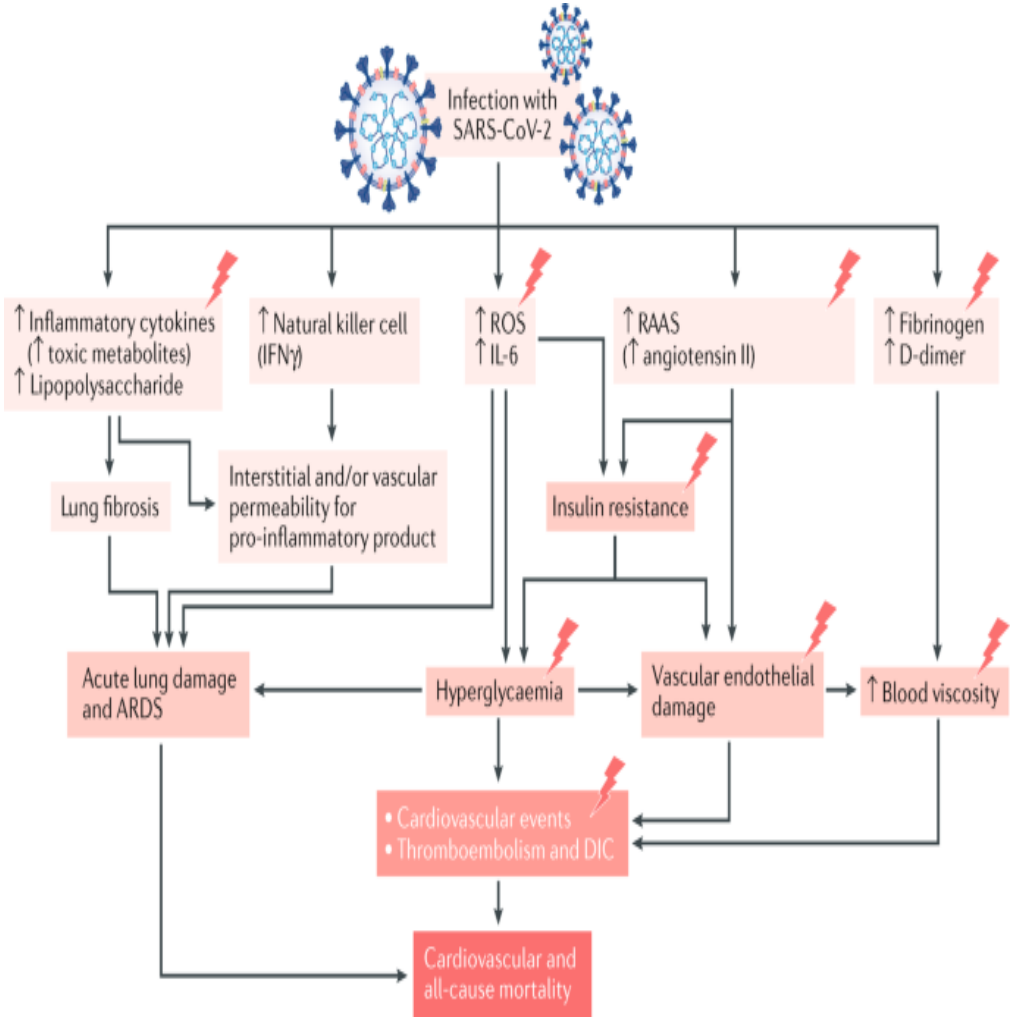


Fig.1 Mecanismele patogenetice potențiale la pacienții cu DZ tip 2 și COVID-19 (Lim S.,2021**)**

Diabetul zaharat si COVID-19

Tabelul 1 Mecanismele responsabile de complicațiile diabetului zaharat la pacienții cu COVID-19 (Berlie H.D.,2021)

Dereglările associate DZ	Mecanismele ce contribuie la agravarea COVID-19
Inflamația cronică	⇑ IL-6, ⇑PCR, ⇑ citokinelor și chemokinelor (IL-6, IL-10, TNFalfa, angionensina) la pacienții cu obezitate; ⇑ proceselor și produselor glicate
Dereglările funcțiilor imune	⇓ T-limfocitelor reglatoare; sensibilitatea crescută la infecții și majorarea duratei infecțiilor; problem de sănătate;
Hipergoagulabilitatea	⇑ procoagulanților; ⇑ adzeiunea și agregarea plachetelor; ⇓ activității fibrinolizei;
Enzima de conversia a angiotensinei 2	⇑ expresiei celulare a ECA2⇒⇑ capacitatea de intrare a SARS CoV-2; Atașarea virusului de ECA2⇒ dereglarea ECA2⇒ ⇑ inflamația și citokinele;
Dipeptidil peptidaza IV (DPP-IV)	⇑ nivelul enzimei DPP-IV⇒⇑ răspunsul imun și citokine; Se postulează că poate fi ca corerector pentru intrarea virală

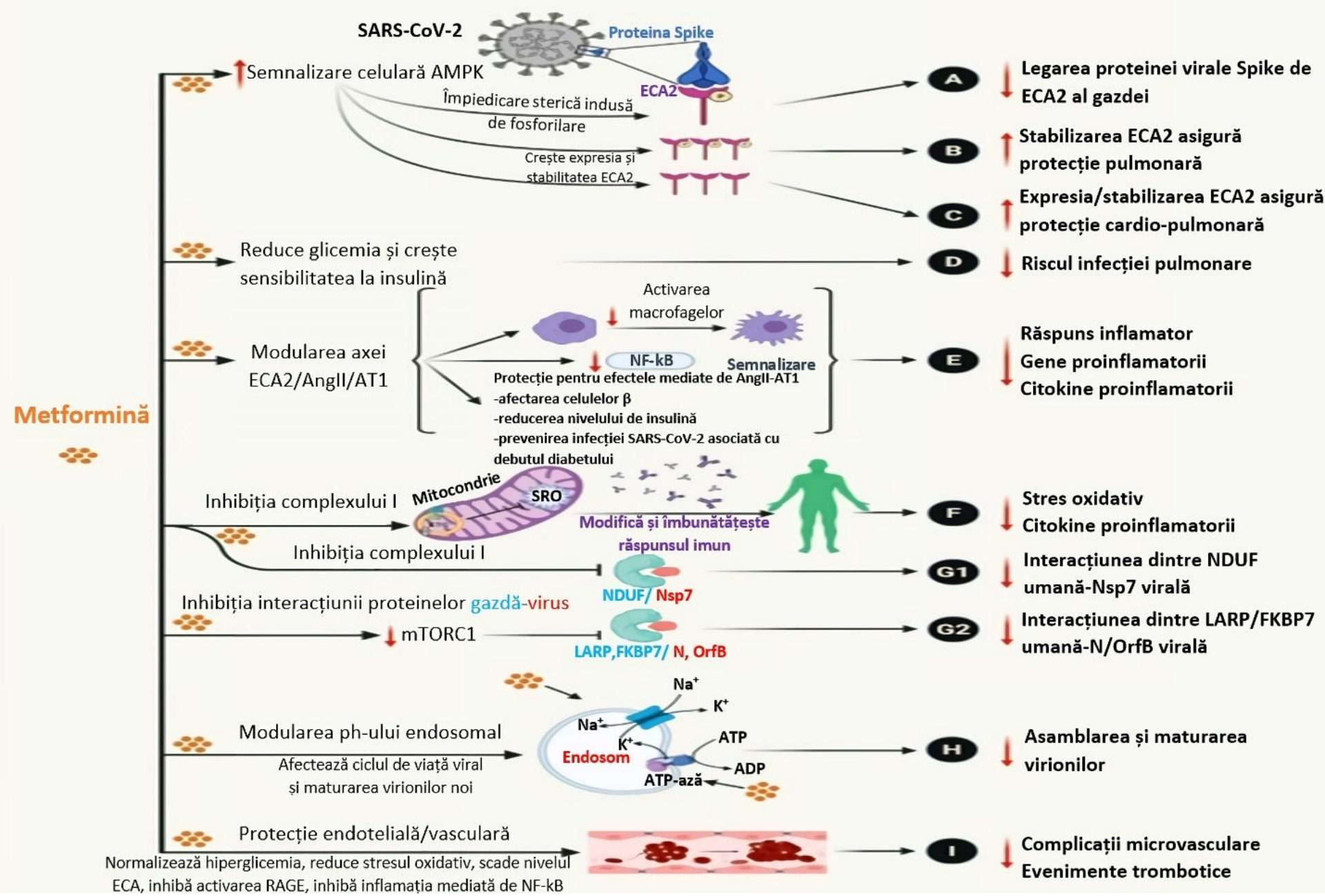


Figura 3. Efectele benefice ale metforminei în tratamentul infecției SARS-CoV-2. (Samuel S.M.,2021)

Diabetul zaharat si COVID-19

Pacienți în condiții de ambulator	Metformină Inhibitorii DPP-4 Agoniștii GLP-1 Tiazolidindione Insulină	↓IL-6, TNF-α, PCR, PAI-1, factor VII și ↑ECA2 ↓IL-6, TNF-α, agregarea plachetară și intrarea virusului ↓IL-6, TNF-α, agregarea plachetară și ↑ECA2 ↓TNF-α, IL-6, proteine de coagulare, agregarea plachetară și ↑ECA2 ↓Hiperglicemia, ECA2
Pacienți spitalizați	Metformină Inhibitorii DPP-4 Insulină	↓IL-6, TNF-α, PCR, PAI-1, factor VII și ↑ECA2 ↓IL-6, TNF-α, agregarea plachetară și intrarea virusului ↓Hiperglicemia, ECA2
Unitate de Terapie Intensivă	Insulină	↓Hiperglicemia, ECA2

Diabetul zaharat si COVID-19

	Neinfectat, dar expus riscului de infectare cu COVID19	Ambulator, formă ușoară	Spitalizat, formă medie	Spitalizat, formă severă, (admis UTI)
Se recomandă administrarea	Insulină Inhibitorii DPP4 Metformină Analogii GLP-1 TZD Inhibitorii α glucozidazei	Insulină Inhibitorii DPP4 Metformină Analogii GLP-1	Insulină Inhibitorii DPP4 Metformină Analogii GLP-1	Insulină Inhibitorii DPP4
Administrarea necesită precauție	Sulfoniluree Inhibitorii SGLT2	Sulfoniluree Inhibitorii SGLT2 TZD Inhibitorii α glucozidazei	Sulfoniluree Inhibitorii α glucozidazei	Metformină Analogii GLP-1 Inhibitorii α glucozidazei
Nu este recomandat			TZD Inhibitorii SGLT2	Sulfoniluree TZD Inhibitorii SGLT2

Concluzii.

- **Hiperglicemia prezintă un factor predictiv nefavorabil nu numai la bolnavii cu COVID-19 și DZ, ci și non-diabetici, din care considerente necesită o monitorizare minuțioasă întru prevenirea complicațiilor infecției cu SARS CoV-2:**
- **Mecanismele patogentice ale DZ tip 2 și infecției SARS CoV-2 se intercalează și potențează ce determină creșterea severității, complicațiilor și letalității paienților;**
- **Preparatele antidiabetice orale, de rând cu efectul hipoglicemic, manifetsă prorietăți antiinflamatoare, antioxidante, antifibrotice, imunomodulatoare și antiagregante, care pot contribui la evoluția benefică a DZ și maladiei COVID-19;**
- **Reacțiile adverse carcateristice grupelor de antidiabetice orale precum hipoglicemia (sulfonilureice, meglitinide, insulina), lactacidoza (metformina), cetaocidoza diabetică euglicemică (agoniștii GLP-1, inhibitorii SGT2), dereglările dispeptice cu deshidratare (inhibitorii DPP-4), edemele periferice, pancreatita (tiazolidindionele), risc de trombpembolism (inhibitorii DPP-4) necesită o monitorizare minuțioasă și/sau elucidarea prealabilă a presidpoziției la ele;**

Concluzii.

- **Considerațiile cheie pentru continuarea utilizării și selectarea preparatelor antidiabetice ar trebui să includă stabilitatea clinică, siguranța medicației și efectele potențiale de protecție în COVID-19.**
- **Controlul adecvat al glicemiei constituie criteriul de bază în conduita pacienților cu DZ tip 2 și COVID-19 care poate fi realizat la nivel de ambulator, internare în secțiile terapeutice și/sau terapie intensivă prin preparatele insulinei (durată ultrascurtă, scurtă, intermediară, bazale) și inhibitorii DPP-4.**
- **Biguanidele și agoniștii receptorilor GLP-1 pot fi utilizate la pacienții cu DZ tip 2 și COVID-19 forme ușoare și moderate, iar sulfoniureicele, tiazolidindionele, inhibitorii alfa-glicozidazei, inhibitorii SGLT2 sunt contraindicate sau utilizate cu precauție.**

Glucocorticoizii în SARS CoV-2

Ahmed M.H., Hassan A. 2020 Oct ,Tang Y.et al., 2020.

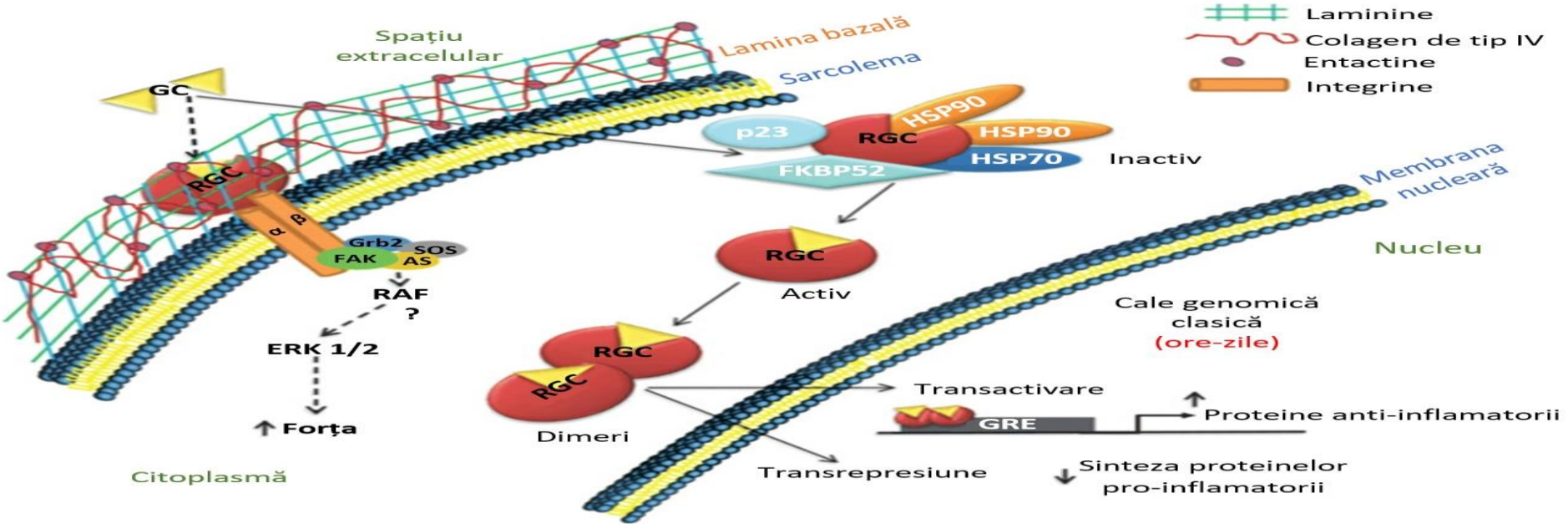
Mecanismul de acțiune al dexametazonei depinde de doza utilizată:

•mecanismele genomice (în cazul dozelor mici) – efecte ce se dezvoltă lent

Dexametazona se leagă de receptorul glucocorticoid (GR) de pe membrana celulară, ⇒translocarea corticosteroidului în celulă ⇒ cuplarea cu receptorul citoplasmatic ⇒ deplasează către nucleu ⇒ 1) se leagă reversibil de mai multe site-uri ADN specifice ⇒ stimularea (transactivarea) și suprimarea (trans-reprimarea) unei mari varietăți de transcripție a genelor ⇒ inhiba producerea de citokine pro-inflamatorii (interleukina IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, IFN-gamma, VEGF și prostaglandine). 2) poate induce și sinteza elementului de răspuns glucocorticoid ⇒ activarea sintezei citokinelor antiinflamatorii (în special IL-10 și lipocortina-1.)

•non-genomice (cu doze mari de dexametazonă) - apar mai rapid, cu riscul de a avea mai multe efecte secundare. dexametazona se leagă de GR membranei (limfocitele T) ⇒ afectarea semnalizării receptorilor și un răspuns imun mediat de limfocitele T. Receptorul glucocorticoid se combină cu integrinele ⇒ activarea FAK (kinaza de adeziune focală)

Influențează translocarea Ca și Na prin membrana celulară ⇒ o scădere rapidă a inflamației.



Terapia cu GC (beneficii în șocul septic)

- stabilizarea hemodinamicii, reducerea vasodilatației periferice;
- scurtarea șederii în unități de terapie intensive;
- durata ventilației mecanice;
- atenuarea furtunii de citokine cauzată de SARS-CoV-2;
- rezultate radiografice mai bune;
- durată mai scurtă a terapiei cu oxigen suplimentar;
- reducerea mortalității (1/3) la pacienții care necesită ventilație mecanică;
- reducerea (1/5) la pacienții care aveau nevoie de oxigen, dar fără ventilație invazivă;

Dezavantajele GC în COVID-19 (Mattos-Silva P.,2020, Solinas C., 2020):

- creșterea mortalității și a duratei de ședere în secția de reanimare la pacienții cu pneumonie gripală;
- efectul imunosupresor ⇒ viremie prelungită, risc crescut de suprainfecție bacteriană;
- riscul apariției altor complicații sistemice (evenimente autoimmune, cardiovasculare, DZ, psihoză);
- pot promova rezistența la agenții de blocare neuromusculare, care sunt utilizate pe scară largă în timpul ventilației mecanice;
- reducerea celulelor CD4 +, CD8 + și CD3 + ⇒imunosupresia ⇒ riscul de infecții secundare grave;
- creșterea încărcăturii virale;
- necesitate crescută de ventilație mecanică, vasoconstrictoare și terapie de substituție renală;

Recomandări GC în baza metaanalizei studiilor clinice randomizate

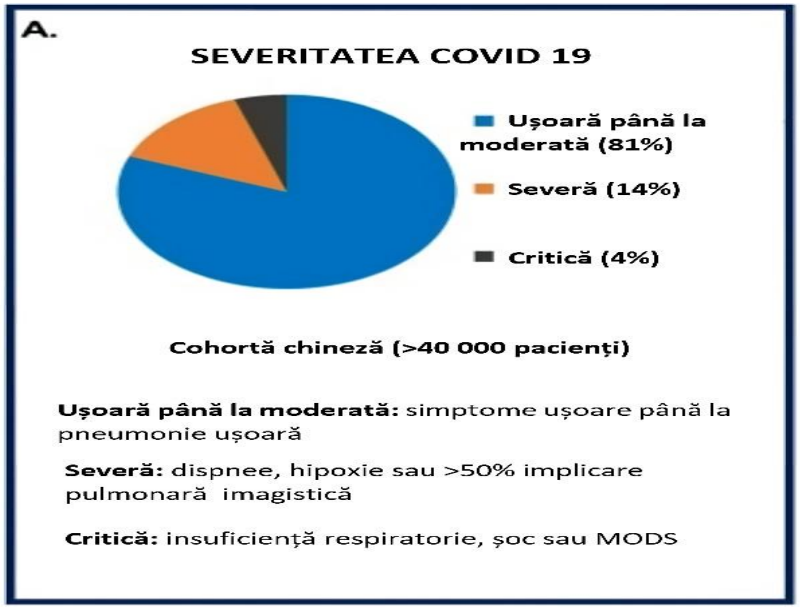
- **Efectul antiinflamator și imunodepresiv al glucocorticoizilor se realizează prin intermediul mecanismelor genomice și non-genomice, exprimate în funcție de doza administrată.**
- **Eficacitatea glucocorticoizilor la pacienții cu COVID-19 este în funcție de faza maladiei (IIB-III) caracterizată prin inflamație excesivă și furtuna citokinică.**
- **Agravarea simptomelor, parametrii inflamației (proteina C-reactivă, d-dimerii, feritina etc.), limfopenia, trombocitopenia, majorarea neutrofilelor și eozinofilelor și datele imagistice sunt criteriile ce vor contribui la argumentarea inițierii terapiei cu glucocorticoizi.**
- **Progresia radiologică marcată și niveluri de lactatdehidrogenază majorate până la 2 ori indică la faza incipientă a inflamației excesive și constituie fereastra terapeutică pentru tratament la timp cu GC, iar astfel de pacienții cu COVID-19 pot beveficia de terapia cu GC pe termen scurt, cu doze mici până la moderate.**
- **Timpul optim de inițiere a terapiei cu glucocorticoizi se consideră săptămâna a 2-a (8-14-a zi) de la debutul simptomelor cu o probabilitate mare a furtunii citokinice.**
- **Cele mai studiate preparate sunt metilprednisolonul și dexametazona în regimuri de 0,5-2 mg/kg/zi (40-80 mg/zi) și 6-20 mg/zi respectiv timp de 7-10 zile.**
- **Selectarea glucocorticoizilor se va baza pe proprietățile farmacocinetice (un timp de înjumătățire în sânge mai scurt), potența de acțiune (20 mg hidrocortizon echivalent cu 5 mg prednisolon, 4 mg metilprednisolon, 0,5-0,75 mg dexametazonă) și ponderea efectului non-genomic (4-prednisolon, 13,3 – metilprednisolon, 20 - dexametazonă). SAU**
- **6 mg dexametazonă** este echivalentă cu o doză zilnică totală de 150 mg de **hidrocortizon** (de exemplu, 50 mg la fiecare 8 ore), 32 mg de **metilprednisolon** (de exemplu, 8 mg la fiecare 6 ore sau 16 mg la fiecare 12 ore) sau 40 mg de **prednisolon**, **prednison**.

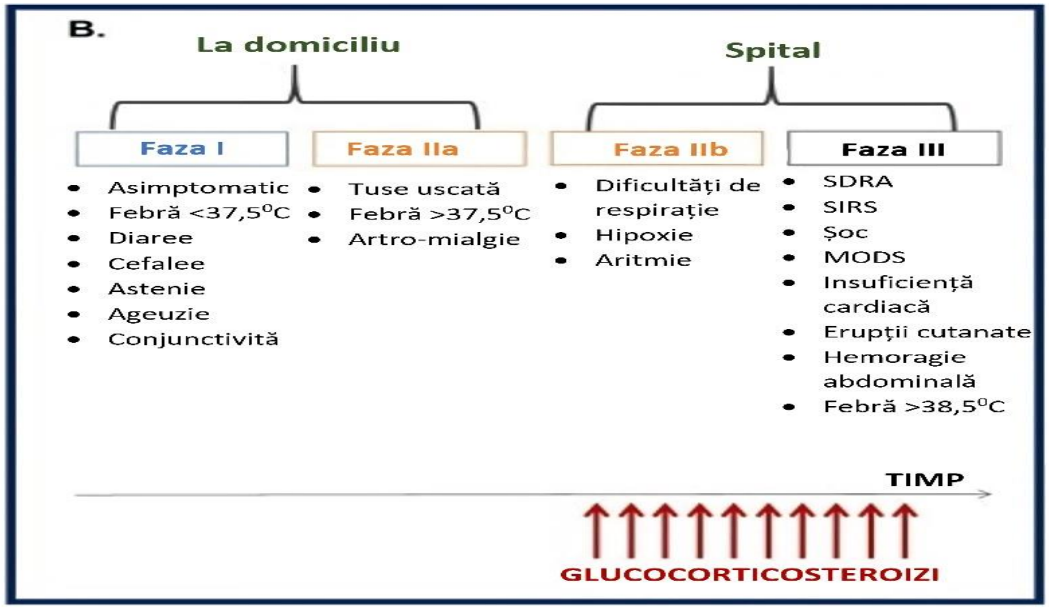
Recomandări GC în baza metaanalizei studiilor clinice randomizate

1. La pacienții cu COVID-19 sever și critic, se recomandă GC sistemici - recomandare puternică, dovezi de calitate moderată.

2. La pacienții cu COVID-19 fără un curs sever (care nu îndeplinesc criteriile pentru un curs sever sau critic al bolii), nu se recomandă utilizarea glucocorticosteroizilor - recomandare condiționată (relativă), calitate scăzută a dovezilor.

- Dacă terapia cu GC a fost începută pentru alte indicații (de exemplu, exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice, boli cronice autoimune), tratamentul nu trebuie oprit.
- Deteriorarea stării pacientului, care a fost diagnosticat inițial cu COVID-19 fără un curs sever, este o indicație pentru începerea terapiei cu glucocorticoizi.





- Severitatea și fazele COVID-19 (Solinas C., Perra L., Aiello M.et al. 2020)

Mulţumesc pentru atenţie !

Rădăcinile învățăturii sunt amare, iar roadele ei sunt dulci

ARISTOTEL