

**PARTICULARITĂȚILE CLINICE, METABOLICE,
ȘI NEURO-PSIHICE LA BOLNAVII CU HIPOTIROIDIE PRIMARĂ**

Lorena Vudu – conf. univ., dr. șt. med.,

Catedra de endocrinologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel.:+37379314035, lorina_vudu@yahoo.com

Rezumat

Hipotiroidia ocupă un loc important între patologiile endocrine. Scăderea concentrației hormonilor glandei tiroide determină dereglările tuturor proceselor metabolice, cât și provoacă modificări patologice în toate organele și sistemele. Spectrul dereglărilor din partea sistemului neuro-psihic este vast: depresie, pseudodemență, dereglări afective, sindromul apneei în somn, polineuropatii etc. Manifestările neuro-psiحية pot fi determinate de dereglările din partea metabolismului aminoacizilor mediatori. La pacienții cu hipotiroidie primară s-a depistat prevalența aminoacizilor sanguini inhibitori. **Cuvinte-cheie:** hipotiroidie, aminoacizii mediatori, dereglări neuro-psiحية

Summary. Clinical, metabolic and neuropsychiatric features in patients with primary hypothyroidism

Hypothyroidism has an important place among endocrine pathologies. The decrease in thyroid hormones level causes metabolic disorders, as well as pathological changes in all organs and systems. The spectrum of the neuropsychic system disorders is vast: depression, pseudodementia, affective disorders, sleep apnea syndrome, polyneuropathy etc. Neuro-

psychiatric manifestations may be determined by the disorders of the metabolism of mediator amino acids. In patients with primary hypothyroidism prevail plasmatic inhibitor amino acids.

Key words: hypothyroidism, mediator amino acids, neuro-psychiatric manifestations

Резюме. Клинические, метаболические, нервно-психические особенности у пациентов с первичным гипотиреозом

Гипотиреоз занимает одно из ведущих мест среди эндокринных заболеваний. Снижение уровня гормонов щитовидной железы приводит к нарушению со стороны всех метаболических процессов, а также вызывает патологические изменения во всех органах и системах. Спектр нарушений со стороны нейропсихической сферы широк – депрессия, псевдодеменция, аффективные расстройства, синдром апноэ во сне, полинейропатии и др. Нейропсихические проявления могут быть обусловлены нарушениями со стороны обмена медиаторных аминокислот. У пациентов с первичным гипотиреозом выявлено преобладание ингибиторных аминокислот в сыворотке крови.

Ключевые слова: гипотиреоз, медиаторные аминокислоты, нейропсихические нарушения

Introducere

Hipotiroidia – este un sindrom caracterizat prin micșorarea activității funcționale a glandei tiroide (GT). În ultimul timp se observă o creștere a patologiilor tiroidiene, inclusiv a cazurilor de hipotiroidie (H). Astfel, incidența H, după diferiți autori variază de la 0,2 – 2% [4] până la 3,8 – 4,6% [8], iar după datele Canaris G. J, chiar până la 21 % [1].

În țările dezvoltate H se depistează la 2-6% din populație. Studiul populațional NHANCE III realizat pe un eșantion de 17353 de locuitori ai SUA cu vârsta mai mare de 12 ani, a arătat că 4,6% din populație suferă de H (4,3% - subclinic, și 0,3% - manifest).

Creșterea numărului de bolnavi este determinată de mediul ecologic și social nefavorabil omului și societății întregi – caracterizat de nivelul înalt de radiație, numeroase industrii poluante, accentuarea stresului psihoemoțional ș.a.

La baza dezvoltării hipofuncției GT stă inflamația autoimună apărută în urma insuficienței imunologice. Calinin A. P. și Potemkina E. E. [9] prezintă date, conform cărora H la adulți în 70% este determinată de tiroidita autoimună.

Având în vedere că hormonii GT influențează toate procesele metabolice din țesuturile și organele corpului, în H apar diferite dereglări atât din partea sistemului cardiovascular și gastrointestinal, cât și reproductiv și neuropsihic ș.a.

În baza celor expuse actualitatea cercetărilor în problema clinicii, diagnosticului și terapiei H este indiscutabilă. Ea este condiționată nu numai de răspândirea largă a formelor manifeste și subclinice ale acestuia, dar și de caracterul polimorf al manifestărilor clinice, îndeosebi a simptomatiei neuropsihice, dificultatea depistării acestora în stadiile incipiente ale maladiei, deoarece aceasta evoluează pe neobservate. Un anumit grad de simptome neuropsihice se atestă la toți bolnavii cu H, chiar și H subclinică este asociată cu stări precum depresia, demența, de-

reglările afective, sindromul apneei nocturne etc. În majoritatea cazurilor pacienții cu H prezintă dereglări de memorie, manifestă diminuarea funcției cognitive, care influențează cert indicii mortalității la pacienții peste 65 de ani și se consideră ca factor independent al unui risc crescut al mortalității.

Deficitul de hormoni tiroidieni provoacă modificări profunde a diverselor funcții fiziologice și metabolice ale organismului. H rezultă cu diminuarea proceselor metabolice, cu scăderea considerabilă a necesității de oxigen și a intensității reacțiilor de oxidoreducere și a metabolismului bazal. Are loc frânarea proceselor de sinteză și catabolism. Mixedemul, care se manifestă în H severă, îndelungată, prezintă edemul mucinos, cu acumularea glicozaminoglicanilor, a produselor de descompunere a derivatelor proteinei, ale acidului glucuronic și condroitinsulfuric care posedă o hidrofilitate sporită, produce acumularea lichidului extracelular și a natriului.

În ultimul timp o mare atenție se acordă dereglărilor metabolismului lipidic – dislipidemiei, proceselor de coagulare, angiopatiilor. Cappola A.R., Ladenson P.W. [2] au arătat că incidența și gravitatea aterosclerozei este mult mai mare la pacienții cu H, comparativ cu grupul de control. Persoanele cu vârste mai mult de 50 de ani prezintă un risc înalt de dezvoltare a aterosclerozei în caz de H. Un studiu realizat de Gupta A. și Sinha R.S. a depistat o concentrație mare de colesterol la pacienții cu H subclinic, comparativ cu persoanele sănătoase. În H manifestă se atestă creșterea concentrației de colesterol total, LDL-C, apolipoproteină B ca urmare a scăderii catabolismului LDL-C.

Privind perturbarea statusului neuropsihic vom menționa că o particularitate caracteristică a modificării psihicului în H este adinamia și obnubilarea psihică. M.Bleuler menționa că în mixedem mai des și într-o măsură mai mare, decât în alte maladii endocrine, se atestă tulburarea memoriei și scăderea

capacităţii intelectuale de tip organic. În cazuri avansate se dezvoltă sindromul amnezic şi tabloul de demenţă organică, condiţionată de encefalopatia hipotiroidiană. Simptomele depresive se observă destul de frecvent în H manifestă, dar şi în H subclinică pot fi importante în tabloul maladiei. În astfel de cazuri tratamentul doar cu preparate antidepressivă nu are efect.

La pacienţii cu H, de rând cu dereglările diverselor tipuri de metabolism, Vudu L. [5] a stabilit şi dezorganizarea metabolismului aminoacizilor (AA) liberi, care, cum este cunoscut, direct sau indirect reglează procesele neurologice de bază: de excitare şi inhibare, starea de veghe şi somn, agresia şi anxietatea, emoţii, memoria şi procesul de învăţare.

Deoarece în realizarea funcţiei SNC şi periferic un rol important îl au AA, liberi, unii dintre care au funcţie stimulatorie, iar alţii – inhibitorie, dereglările

conţinutului AA pot servi cauză în dezvoltarea diferitor procese patologice, care se manifestă şi prin disfuncţiile sistemului nervos. În acest context, o semnificaţie deosebită îi revine AA excitanţi - glutamatului, asparaginei, care sunt mediatori excitanţi în mai multe structuri ale creierului, participând la transmiterea fluxului senzorial aferent. Este descrisă legătura între acţiunea excitantă şi toxică a glutamatului şi a aspartatului. AA cu efect inhibitor - acidul γ -aminobutiric (GABA), glicina, taurina manifestă acţiune sedativă, antihipoxică, vasodilatatoare, miorelaxantă, nootropă, analgezică, anticonvulsivă şi altele.

Cele expuse mai sus, cât şi studierea insuficienţei a metabolismului AA în dependenţă de funcţia GT la bolnavii cu H, au determinat necesitatea continuării cercetării conţinutului de AA mediatori în sânge la pacienţii sus menţionaţi.

Material şi metode

În studiu au fost incluşi 67 de pacienţi cu H primară pe fondal de tiroidită autoimună, cu vârsta de la 24 până la 66 ani. Diagnosticul de H pe fondal de tiroidită autoimună a fost stabilit pe baza datelor clinice şi de laborator (TSH > 4,02 μ UI/ml, T4free < 10,6 pmol/l, AcTPO > 50UI/ml).

Valorile TSH-ului, tiroxinei libere (T4free), anticorpilor antiperoxidaza (Ac anti TPO) au fost determinate prin metoda ECLIA. AA sanguini au fost examinaţi prin metoda cromatografiei lichide la analizatorul de aminoacizi AAA339M.

Pacienţilor le-a fost propusă o baterie de teste pentru evaluarea funcţiilor cognitive: testul Landolt, testul MMSE, scala spitalicească a depresiei şi anxietăţii. Înregistrarea potenţialului cognitiv auditiv evocat P300 a fost efectuată cu ajutorul dispozitivului „Neurosoft” (Rusia).

Rezultate şi discuţii

A fost studiat un lot constituit din 67 de pacienţi

din care 81% au constituit femeii (54) şi 19% - bărbaţi (13). Analiza manifestărilor clinice a depistat modificări din partea sistemului cardiovascular (bradicardie – la 21 persoane, hipotensiune – la 10, iar hipertensiune arterială – la 26 pacienţi). Dereglări a tractului gastrointestinal: constipaţii au fost evidenţiate la 30 pacienţi, dischinezia căilor biliare, litiaza căilor biliare - la 13 pacienţi (19 %), creşterea masei corporale pe parcursul a 1-3 ani a fost la 40 pacienţi. Din partea tegumentelor şi derivatelor sale: tegumentele uscate, căderea părului de pe cap, epilarea treimeii externe a sprincenelor, paliditatea tegumentelor, hipercheratoza a fost depistată la 52 pacienţi. Afectarea sistemului otorinolaringologic a fost evidenţiată prin scăderea auzului, îngroşarea vocii la 61% din pacienţi (42 persoane). Intoleranţa la frig s-a manifestat la 52 pacienţi. Din partea sistemului neuropsihic au fost evidenţiate: scăderea memoriei la 47 pacienţi, somnolenţă ziua la 49, stări depresive la 33, cefalee la 48, parestezii preponderent a membrelor superioare - 49.

La 28 de bolnavi, diagnosticul de hipotiroidie a fost stabilit după 3-4 ani de la apariţia primelor manifestări a bolii.

Analiza prealabilă comparativă a profilului de AA şi a valorilor modificării acestora a evidenţiat 3 grupe de modificări a metabolismului AA, ceea ce ne-a determinat, ca analiza profilului de AA mediatori să fie efectuată conform fiecărei grupe în parte. A fost evidenţiată 1) o grupă de pacienţi, la care pool-ul total de AA sporeşte, 2) o grupă de pacienţi, la care conţinutul acestora scade şi 3) o grupă, la care conţinutul AA nu se modifica esenţial.

Analiza conţinutului fiecărui din AA inhibitori şi excitanţi în parte mărturiseşte, că modificările concentraţiei GABA, taurinei şi glutaminei la toţi pacienţii cu H au caracter individual, pe când a asparaginei nu suportă schimbări esenţiale şi numai a glicinei este direcţionat ascendent la toate trei grupe de pacienţi cu H. Aşa dar, sporirea conţinutului de glicină poate fi considerată ca test specific H. Sporirea conţinutului glicinei, probabil, este cauzată atât de intensificarea sintezei ei, cât şi de diminuarea dezaminării ei în acid glioxil.

Vom menţiona, că glicina îndeplineşte un rol semnificativ în metabolismul organismului, participând la organizarea structurii terţiare şi cuaternare ale proteinelor, la biosinteza porfirinelor, purinelor, multiplicilor AA şi substanţe fiziologic active, stimulează sinteza hormonului somatotrop. Glicina este donator al aminogrupei în procesul de sinteză a hemoglobinei, glutatationului, creatinei, betaninei etc.

Luând în considerare importanţa glicinei în metabolismul organismului, nu este exclus, că sporirea acestui AA are caracter adaptiv, prin ce se diminuează unele consecinţe nefaste ale reducerii secreţiei GT.

În același timp, vom semnala, că analiza valorilor AA inhibitori pe grupe în parte a evidențiat, că în I grupă avea loc creșterea acestora (taurina a constituit $32,0674 \pm 11,7076^*$ mcmol/100ml, în control - $5,9821 \pm 1,0349$ mcmol/100ml; glicina - $32,0674 \pm 11,7076^*$ mcmol/100ml, în control - $17,4829 \pm 2,5875$ mcmol/100ml; acid γ -aminobutiric - $0,5518 \pm 0,1669^*$ mcmol/100ml, în control - $0,2814 \pm 0,0518$ mcmol/100ml), în grupa II – sporirea glicinei ($23,5834 \pm 5,1760^*$ mcmol/100ml) și acidului γ -aminobutiric ($0,5864 \pm 0,2433^*$ mcmol/100ml) și scăderea taurinei ($3,3156 \pm 0,8443^*$ mcmol/100ml), pe când în grupa III - cantitatea glicinei, ca și la celelalte grupe de pacienți sporește ($25,4235 \pm 2,1693^*$ mcmol/100ml), iar a taurinei și γ -aminobutiricului se menține la nivelul controlului ($5,1322 \pm 1,1406$ mcmol/100ml și $0,2906 \pm 0,1110$ mcmol/100ml respectiv).

Cercetările conținutului AA excitanti în parte au permis de a stabili, că asparagina nu suferă schimbări esențiale nici la o grupă de pacienți cu H (control - $7,9683 \pm 1,5777$ mcmol/100ml; grupa I - $6,1901 \pm 1,6933$ mcmol/100ml; grupa II - $6,8358 \pm 1,0804$ mcmol/100ml; grupa III - $9,4617 \pm 2,4973$ mcmol/100ml), iar nivelul glutaminei scade la grupele II și III (control - $39,1263 \pm 5,5951$ mcmol/100ml; grupa II - $18,5191 \pm 2,8600^*$ mcmol/100ml; grupa III - $17,1459 \pm 4,9314^*$ mcmol/100ml) și crește la grupa I ($49,5525 \pm 13,4537^*$ mcmol/100ml).

În scopul determinării proceselor nervoase dominante cu caracter inhibitor sau excitant la diverse grupe de pacienți cu H, s-a estimat indexul corelației AA inhibitori/excitanți. În rezultat la ce s-a remarcat sporirea acestui indice în grupa pacienților I până la $1,15 \pm 0,18^*$, în grupa de pacienți cu vectorul aminoacizilor descendent - până la $1,55 \pm 0,44^*$, iar la pacienți din grupul III - până la $2,60 \pm 0,36^*$ (controlul constituie $0,89 \pm 0,11$). Cu alte cuvinte, la pacienții cu H primară predomină procesele neurofiziologice inhibitorie. Luând în considerare participarea AA mediatori în reglarea activității reflectoare a organismului, interrelațiilor hipotalamo-hipofizare, sistemelor cardiovascular și respirator, somnului și vegheii, a funcției integrale a creierului, a comportării etc., se poate conchide, că dereglările profilului și valorilor AA mediatori în mare măsură determină apariția diverselor disfuncții a sistemului nervos central și periferic și contribuie la dezvoltarea unor modificări psihice.

Predominarea în componența AA mediatori a sumei AA inhibitori și ca urmare a proceselor nervoase

inhibitoare dezvoltă cauza manifestării la pacienții cu H a dereglărilor activității motorii, reflexelor tendinoase, statutului emoțional, a bradifreniei, somnolenței, diminuării memoriei, polineuropatiei, depresiei, interrelațiilor hipotalamo-hipofizare, sistemului cardiovascular etc.

Cele menționate pot fi confirmate prin modificările neuropsihice la acești pacienți. S-a constatat că în H subclinică suferă adesea sfera emoțională - apare melancolia, scad memoria și atenția. În cazul H manifeste, tulburările neuropsihice sunt mai pronunțate, în special, la pacienții vârstnici. Pacienții se plâng de cefalee, vertij, slăbiciune la nivelul membrelor, scăderea memoriei și atenției, iritabilitate, fatigabilitate cronică, tulburări de somn. La ei sunt dezorganizate reglarea reacțiilor comportamentale, interrelațiile hipotalamo-hipofizare, funcțiile sistemelor cardiovascular, respirator, eliminarea mediatorilor în creier etc.

Studierea corelației indicilor spectrului potențialului evocat cognitiv P300 și reglării vegetative ritmului cardiac la pacienții cu H a depistat că în cazul efortului cognitiv se dereglează legăturile funcționale între ritmul cardiac și potențialul evocat cognitiv.

Concluzii: 1. Tabloul clinic la pacienții cu hipotiroidie este determinat nu numai de modificările sistemului cardiovascular, digestiv, a tegumentelor, dar și sferei neuropsihice. 2. Hipotiroidia se asociază cu dereglări ale metabolismului aminoacizilor: atât a profilului, cât și a valorilor numerice ale aminoacizilor sanguini, care au caracter individual. 3. Pentru pacienții cu hipotiroidie este caracteristică predominarea conținutului aminoacizilor inhibitori, comparativ cu cei excitanti și dereglărilor neuropsihice.

Bibliografie

1. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G., Ridgway E.C., The Colorado thyroid disease prevalence study. Archives of internal medicine, 2000; Vol.160.- N4, p.526-34.
2. Cappola A.R., Ladenson P.W. Hypothyroidism and atherosclerosis. J.Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun; 88 (6), p. 2438-44.
3. Koing S., Moura Neto V., Thyroid hormone actions on neural cells. Cell.Mol.Neurobiol, 2002 Dec; 22(5-6), p.517-544.
4. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. Clin Endocrinol 1995; 43 (1), p. 55-68.
5. Vudu L., Dereglările metabolismului aminoacizilor mediatori la pacienții cu hipotiroidie. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. 2014; 1(322), p.15-19.
6. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М., Фундаментальная и клиническая тиреодология. Москва, 2007, 546с.