



PRACTICA TÂNĂRULUI DIABETOLOG



COMITET EDITORIAL

Editor:

Prof. Dr. **Gabriela Roman** (groman@umfcluj.ro)

Prof. Dr. **Cornelia Bala**

Colectiv de redacție:

Șef Lucr. Dr. **Anca Elena Crăciun**

Conf. Dr. **Adriana Fodor**

Șef Lucr. Dr. **Adriana Rusu**

Asist. Univ. Dr. **Dana Mihaela Ciobanu**

Asist. Univ. Dr. **Georgeta Inceu**

Asist. Univ. Dr. **Andrada Mureșan**

Secretari de redacție:

Medic rez. **Irina Afrăsinei - Țenu**

Medic rez. **Ruxandra Dragomir**

Secretariat:

Centrul Clinic de Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice, Cluj-Napoca

Strada Clinicilor nr. 2-4, Cod Poștal: 400006

Tel/ Fax: 0264 594 455

Medici rezidenți

Ștefan CIUCUR

Iulia-Ramona BUCUR

Andreea Elena ZUPCU

Cătălina MĂRGINEANU

Ana-Maria-Georgiana CEOBANU

Robert-Dorinel CÎRLESCU

Ioana-Georgiana OANEA

Iulia JELER

Elena-Daniela GRIGORESCU

Codruța Ioana NEGUȚESCU

Georgiana-Diana CAZAC

Ștefania APOSTOLESCU

Adina-Bianca FOȘĂLĂU

Gabriela FLORIAN

Alina ONOFRIESCU

Cosmin FLORIAN

Cristina-Mihaela LĂCĂTUȘU

Laura BODEA

Bogdan-Mircea MIHAI

Antonia NECHITA

Mihaela-Andreea MINA

Practica tânărului diabetolog

ISSN 2392 – 7690

ISSN-L 2392 – 7690

CUPRINS

Agoniștii receptorilor de GLP-1: efect multifactorial dincolo de controlul glicemic, beneficii reale în tratamentul bolii hepatice steatozice asociată disfuncției metabolice (MASLD)	4
Imunoterapia cu Nivolumab: Când sistemul imunitar greșește ținta. Debut de diabet zaharat insulinodependent	6
Hiperglicemia indusă de corticoterapie la un pacient cu ciroză hepatică – între reversibilitate și cronicizare	7
Dincolo de tip 1 și 2: descoperind diabetul tip 3c printr-un caz clinic	9
Edemul secundar terapiei cu insulină la copiii cu diabet la debut	11
Insulinorezistența severă și hiperinsulinemia iatrogenă: anatomia unui cerc vicios metabolic	14
O boală severă ascunsă sub masca efectelor adverse ale agonistului de receptor glp-1	16
Prea mult, prea repede: Complicațiile precoce ale tratamentului cu insulină la un pacient cu diabet zaharat tip 1	18
Obezitatea refractară tratamentului farmacologic și tranziția către chirurgia bariatrică	20
Terapia combinată cu agoniști de receptori de GLP-1 și chirurgia metabolică - sinergie în managementul obezității și al diabetului zaharat de tip 2	22
Diabetul zaharat tip 1 dezechilibrat la copil. Cauză de pancreatită acută și demielinizare osmotică	24
Tulburări metabolice și de somn - O provocare diagnostică și terapeutică	26
Gestionarea diabetului zaharat tip 2 prin tratamentul endoscopic al colestazei iatrogene și intervenție nutrițională	28

Agoniștii receptorilor de GLP-1: efect multifactorial dincolo de controlul glicemic, beneficii reale în tratamentul bolii hepatice steatozice asociată disfuncției metabolice (MASLD)

Autori: Dr. Ștefan Ciucur, Prof. Dr. Bogdan Timar, Conf. Dr. Oana Albai
Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu”, Timișoara.
Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara.



Introducere

Boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (MASLD), cunoscută în trecut ca boală hepatică steatozică non-alcoolică, numită și „ficat gras non-alcoolic”, a devenit o problemă globală de sănătate publică. În ultimele trei decade, prevalența acestei patologii a crescut semnificativ, în paralel cu prevalența obezității, a diabetului zaharat tip 2 și a sindromului metabolic ^[1].

La nivel mondial, 38% din totalitatea adulților suferă de această afecțiune și se estimează că până în anul 2040 prevalența acesteia va depăși 55%. În afara complicațiilor hepatice (ciroză și hepatocarcinom), MASLD este asociată cu un risc crescut de diabet zaharat tip 2, boală cronică de rinichi, sarcopenie și cancere extrahepatice. În plus, aceasta este asociată cu o calitate redusă a vieții, oboseală marcată, scăderea productivității, având un impact negativ, din punct de vedere economic, asupra sistemului medical ^[2].

Diagnosticul MASLD este stabilit prin confirmarea steatozei hepatice (prin metode imagistice sau prin biopsie), urmată de documentarea a cel puțin unui criteriu cardiometabolic. În acest context și în absența unui consum semnificativ de alcool, este stabilit diagnosticul de ficat steatozic asociat disfuncției metabolice (MASLD) sau, dacă există dovada histologică a activității inflamatorii, ca steato-hepatită asociată disfuncției metabolice (MASH). Dacă există un istoric de consum de alcool, el trebuie cuantificat (grame etanol/zi). La femei, un consum ≤ 20 g/zi, iar la bărbați ≤ 30 g/zi, este considerat, de asemenea, MASLD. Un aport moderat de 20–50 g/zi la femei și 30–60 g/zi la bărbați, reclassifică diagnosticul ca boală hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice cu consum moderat de alcool (MetALD). Consumul > 50 g/zi la femei sau > 60 g/zi la bărbați indică boală hepatică alcoolică (ALD). În absența criteriilor cardiometabolice sau consumului de alcool, algoritmul direcționează investigația către cauze alternative, incluzând etiologii specifice (steatoză indusă medicamentos, boli monogenice), iar în lipsa acestora, boala hepatică steatozică este considerată a fi formă criptogenă.

Tratamentul non-farmacologic al MASLD se bazează pe scădere ponderală prin restricție calorică, cu sau fără creșterea activității fizice, cu îmbunătățirea markerilor bolii (transaminaze, steatoză, MASH și fibroză). Efectul este dependent de doză: o reducere a greutatei de $\geq 5\%$ diminuează conținutul hepatic de lipide, 7–10% ameliorează inflamația, iar $\geq 10\%$ se asociază cu regresia fibrozei. Pentru obținerea scăderii ponderale, diete hipocalorice low-carb și low-fat sunt extrem de eficiente asupra reducerii steatozei. La toți adulții cu MASLD se recomandă activitate fizică regulată, adaptată preferințelor și capacității individuale, ideal > 150 min/săptămână de intensitate moderată sau 75 min/săptămână de intensitate în limita tolerabilității. Combinarea dietei cu exercițiul oferă cel mai mare beneficiu clinic.

Tratamentul farmacologic presupune: la adulții non-cirolici cu MASH și fibroză semnificativă ($\geq F2$), se recomandă Resmetirom, cu eficacitate histologică demonstrată asupra steatohepatitei și fibrozei. Pentru MASH cirotic, nu există în prezent farmacoterapie țintită recomandată. În afara terapilor țintite pentru MASH, alte opțiuni terapeutice includ suplimente cu vitamina E și acizi grași polinesaturați omega-3, acidul ursodeoxicolic, acidul obeticolic (în evaluare clinică) și statine. Aceste intervenții pot ameliora anumiți biomarkeri, însă au impact variabil asupra histologiei hepatice și nu substituie măsurile privind de stil de viață sănătos.

Deși, agoniștii receptorilor GLP-1 (AR-GLP-1) nu sunt încă recomandați ca terapii țintite pentru MASH, datele actuale demonstrează clar beneficii hepatice: Liraglutid a demonstrat beneficii la nivel histologic; în cel mai amplu studiu disponibil, Semaglutidă (18 luni vs. placebo) a obținut rezoluția steatohepatitei fără ameliorarea fibrozei. Dintre agoniștii multipotenți, Tirzepatidă (GLP-1/GIP) reduce semnificativ încărcarea grasă hepatică și viscerală la pacienții cu diabet zaharat tip 2, cu scădere ponderală majoră (comparabilă chirurgiei bariatrice) și rezultate de fază II promițătoare privind rezoluția steatohepatitei. În urma cercetărilor efectuate, clasa AR-GLP-1 reprezintă o opțiune terapeutică eficientă pentru optimizarea profilului cardiometabolic și reprezintă un domeniu activ de cercetare cu potențial de modificare a bolii ^[3].

Prezentare caz clinic

Pacientă în vârstă de 71 de ani, sex feminin, cunoscută cu diabet zaharat tip 2 din anul 2005, se prezintă în Clinica de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice a Spitalului Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu” Timișoara pentru valori crescute ale glicemiei.

Din punct de vedere social, pacienta este pensionară, locuiește împreună cu familia și neagă consumul regulat de alcool și fumatul.

Din istoricul medical personal se rețin multiple comorbidități: boală cronică de rinichi asociată diabetului zaharat, stadiul G3bA2 conform clasificării KDIGO, hipertensiune arterială esențială gradul II, stadiul 3, cu risc cardiovascular foarte înalt, insuficiență cardiacă clasa NYHA II cu fracție de eiecție păstrată, astm bronșic persistent moderat, steatoză hepatică severă și sindrom metabolic stadiul D.

Tratamentul antidiabetic urmat constă în combinația fixă Dapagliflozin/Metformin 5/1000 mg administrată de două ori pe zi și Gliclazid 60 mg o dată pe zi. Medicația de fond include Bisoprolol 10 mg o dată pe zi dimineața, Candesartan 32 mg o dată pe zi seara, Amlodipină 10 mg o dată pe zi dimineața, Atorvastatină 20 mg o dată pe zi seara și tratament inhalator cu Budesonid/Formoterol 160/4,5

mcg, un puf de două ori pe zi.

În octombrie 2023, la momentul primei internări, media profilului glicemic extins inițial indica o valoare de 231 mg/dL, cu HbA1c de 8,4%, ceea ce reflecta un control glicemic deficitar. A fost necesară ajustarea schemei terapeutice. Aceasta s-a realizat prin întreruperea Gliclazidului și inițierea tratamentului injectabil combinat Liraglutid/Insulină Degludec, la doza de 18 unități/zi, menținându-se în paralel administrarea asocierii Dapagliflozin/Metformin în aceeași doză. Pe durata spitalizării, media glicemică a scăzut la 151 mg/dL, însă ulterior, din cauza rezultatului pozitiv al uroculturii care arăta infecție urinară cu E. Coli, inhibitorul SGLT2 a fost întrerupt. Evaluarea hepatică prin FibroScan a relevat valori crescute, CAP = 330 dB/m și rigiditate hepatică (E) = 7,6 kPa, sugestive pentru steatoză severă și fibroză hepatică. Analizele au evidențiat, de asemenea, un profil lipidic alterat (colesterol total = 188 mg/dL, LDL-c = 74 mg/dL, HDL-c = 34 mg/dL, trigliceride = 423 mg/dL) și funcție renală afectată (creatinină serică = 1,36 mg/dL, RFG = 38 ml/min).

În iulie 2024, se constată o reducere a HbA1c la 7%, asociată cu ameliorarea parametrilor hepatici (CAP = 278 dB/m, E = 4,1 kPa). Schema terapeutică instituită a fost menținută.

În martie 2025, la o nouă internare, s-a constatat ameliorarea semnificativă a controlului glicemic (media glicemiei 99 mg/dL, HbA1c: 5,8%), cu reducerea importantă a steatozei și fibrozei (CAP = 258 dB/m, E = 2,9 kPa). Evoluția favorabilă a fost observată și asupra altor parametri metabolici, incluzând o scădere ponderală moderată (-6 kg), cu îmbunătățirea profilului lipidic: trigliceridele s-au redus de la 423 mg/dL la 198 mg/dL, LDL-colesterolul de la 74 mg/dL la 59 mg/dL, iar colesterolul total de la 188 mg/dL la 128 mg/dL. Funcția renală a arătat, de asemenea, o ameliorare (creatinină: 1,36 mg/dL; eGFR: 38-49 mL/min), iar tensiunea arterială s-a menținut în țintele stabilite.

Discuții

Această valoare clinică multiplă și durabilă este plauzibil intermediată de mecanisme complementare: scădere ponderală și îmbunătățirea sensibilității la insulină (AR-GLP-1), reducerea lipogenezei de novo și inflamației hepatice, stabilizarea glicemiei bazale (Degludec). Deși AR-GLP-1 nu reprezintă, încă, medicația de primă linie în cazul pacienților cu MASH, cazul prezentat demonstrează clar beneficii hepatice, renale și cardiovasculare relevante în contextul MASLD. Interpretarea rămâne limitată de natura de caz singular și de absența unui endpoint histologic; totuși, direcția favorabilă și magnitudinea răspunsului susțin integrarea timpurie a AR-GLP-1, atunci când este posibil, în strategiile de management multimodal.

Bibliografie

1. Chengxia Kan, Kexin Zhang, Yuqun Wang, Xiaofei Zhang, Chang Liu, Yanhui Ma, Ningning Hou, Na Huang, Fang Han, Xiaodong Sun, Global burden and future trends of metabolic dysfunction-associated Steatotic liver disease: 1990-2021 to 2045, *Annals of Hepatology*, Volume 30, Issue 2, 2025, 101898, ISSN 1665-2681, <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2025.101898>.
2. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2025 Feb;31(Suppl):S32-S50. doi: 10.3350/cmh.2024.0431. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39159948; PMCID: PMC11925440.
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). Tacke, Frank et al. *Journal of Hepatology*, Volume 81, Issue 3, 492 - 542

Imunoterapia cu Nivolumab: Când sistemul imunitar greșește ținta. Debut de diabet zaharat insulinodependent

Autor: Dr. Andreea Elena Zupcu¹, Prof. Dr. Gabriela Roman^{1,2}

¹Centrul Clinic de Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

²Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca



Imunoterapia reprezintă o revoluție în tratamentul oncologic, deoarece, spre deosebire de chimioterapie, nu acționează direct asupra celulelor tumorale, ci reactivează sistemul imunitar pentru a le recunoaște și distruge. Unul dintre agenții cei mai utilizați este Nivolumab, un inhibitor al punctelor de control imun (immune checkpoint inhibitor – ICI), care blochează interacțiunea PD-1/PD-L1, dezactivând mecanismele de frânare ale sistemului imun. Astfel, limfocitele T își recapătă capacitatea de a ataca celulele canceroase. Totuși, acest proces vine cu un risc important: apariția unor reacții adverse imun-mediate (irAEs), printre care și diabetul zaharat autoimun, indus de reactivarea necontrolată a celulelor T autoreactive.

Pentru a înțelege mai bine această complicație, este relevant cazul unui pacient de 70 de ani, diagnosticat cu adenocarcinom gastric G3, în stadiul cT4N3M1, cu metastaze supraclaviculare. Pacientul avea antecedente de tiroidită Hashimoto și hipotiroidism, tratat cronic cu levotiroxină, precum și hipertensiune arterială și artroplastie de șold. După mai multe cicluri de chimioterapie FOLFOX6 în urma determinării expresiei PD-L1, s-a decis introducerea imunoterapiei cu Nivolumab, asociată curelor de chimioterapie.

La scurt timp după prima perfuzie de Nivolumab, pacientul s-a prezentat în UPU cu simptome sugestive pentru hiperglicemie severă: xerostomie, poliurie, polidipsie, astenie marcată și scădere ponderală rapidă de 6 kg într-o săptămână. Paraclinic s-a confirmat cetoacidoza diabetică, hiponatremie, hiperpotasemie și insuficiență renală acută prerenală. Investigațiile ulterioare au evidențiat hiperglicemie marcată (645 mg/dL), glucozurie, cetonurie, HbA1c de 7,56%, peptid C extrem de scăzut (0,02 ng/ml) și anticorpi anti-GAD pozitivi. Toate aceste elemente au condus la diagnosticul de diabet zaharat autoimun indus de imunoterapie.

Mecanismul de apariție al diabetului post-imunoterapie este legat de rolul fiziologic al căii PD-1/PD-L1. În mod normal, această cale acționează ca un mecanism de protecție, menținând toleranța imună și prevenind atacul limfocitelor T asupra propriilor țesuturi. Nivolumab blochează PD-1, ceea ce dezactivează această frână naturală și permite activarea limfocitelor T autoreactive. Odată activate, acestea infiltrază pancreasul și distrug celulele producătoare de insulină, generând un deficit rapid și sever de insulină. În unele cazuri, se detectează anticorpi specifici împotriva antigenelor celulelor (anti-GAD, IA2, ZnT8), dar nu întotdeauna, ceea ce sugerează că și alte mecanisme inflamatorii contribuie la distrugerea pancreatică.

Particularitatea acestui tip de diabet constă în debutul brusc, sever, de obicei cu cetoacidoză, necesitând insulinoterapie imediată. Diferența față de diabetul autoimun clasic (LADA sau DZ tip 1) este legată de factorul declanșator: în cazul de față blocada PD-1/PD-L1. Această cale are în mod normal rol de protecție împotriva autoimunității, iar inhibarea ei permite activarea celulelor T autoreactive care duc la distrugerea celulelor pancreatice.

Prin urmare, deficitul de insulină este de obicei ireversibil, ceea ce impune tratament cu insulină pe tot parcursul vieții.

Pacientul a fost tratat prin corectarea cetoacidozei, reechilibrare hidroelectrolitică și inițierea unui regim bazal-bolus cu insulină lentă glargin și insulină rapidă aspart. În paralel, a primit suport psihologic, ajustarea dietei și recomandări pentru monitorizarea glicemiei și a complicațiilor cronice. De asemenea, s-a instituit tratament adjuvant intravenos cu acid tioctic pentru neuropatia periferică indusă de chimioterapie (oxaliplatin) și s-au exclus complicațiile diabetice cronice, dat fiind debutul recent al bolii.

Din punct de vedere teoretic, diabetul indus de inhibitori PD-1/PD-L1 este o entitate distinctă, cu incidență relativ redusă (aproximativ 1% dintre pacienți tratați cu ICI), dar cu manifestări dramatice. Cetoacidoza diabetică este frecvent forma de debut, apărând la 40–76% dintre pacienți. De obicei, autoanticorpii anti-GAD sau anti-IA2 sunt detectabili, însă nu în toate cazurile, ceea ce sugerează existența mai multor mecanisme de distrugere -celulară. În majoritatea situațiilor, peptidul C este scăzut sau nedetectabil, confirmând pierderea funcției secretorii pancreatice.

Pentru a preveni complicațiile, ghidurile recomandă un algoritm de management standardizat. Acesta include: educarea pacientului oncologic privind simptomele hiperglicemiei și cetoacidozei; monitorizarea glicemiei la fiecare ciclu de imunoterapie; consult diabetologic prompt la apariția hiperglicemiei; evaluarea severității și excluderea cetoacidozei; confirmarea diagnosticului prin dozarea HbA1c, peptidului C și anticorpilor specifici; inițierea insulinoterapiei în regim bazal-bolus zilnic; urmărirea oncologică și diabetologică integrată. Intervenția rapidă este crucială, deoarece întârzierea tratamentului poate pune viața în pericol.

Cazul prezentat subliniază provocările majore aduse de imunoterapie: pe de o parte, eficiența sa în lupta împotriva cancerului; pe de altă parte, riscul de reacții adverse imun-mediate severe, cum este diabetul autoimun. Prin urmare, este esențial ca pacienții să fie atenți la monitorizarea, educați și sprijiniți în gestionarea unei noi boli cronice apărute pe fondul tratamentului oncologic. Colaborarea interdisciplinară între oncologi, diabetologi și psihologi devine indispensabilă pentru a oferi cea mai bună calitate a vieții și pentru a continua terapia oncologică în condiții de siguranță.

În concluzie, imunoterapia cu Nivolumab deschide perspective promițătoare în tratamentul cancerului, însă necesită o vigoare sporită din partea echipei medicale. Diabetul zaharat autoimun indus de imunoterapie este o complicație rară, dar severă, cu debut rapid și evoluție ireversibilă, ce impune tratament insulinodependent pe viață. Screeningul atent, diagnosticul precoce și managementul prompt al acestor pacienți sunt elemente cheie pentru reducerea riscurilor și pentru menținerea echilibrului între beneficiile și riscurile imunoterapiei.

Hiperglicemia indusă de corticoterapie la un pacient cu ciroză hepatică – între reversibilitate și cronicizare

Autor: Dr. Ana-Maria-Georgiana Ceobanu¹, Dr. Ioana-Georgiana Oanea¹, Dr. Elena-Daniela Grigorescu^{1,2}, Dr. Georgiana-Diana Cazac^{1,2}, Dr. Adina-Bianca Foșălău^{1,2}, Dr. Alina Onofriescu^{1,2}, Dr. Cristina-Mihaela Lăcătușu^{1,2}, Dr. Bogdan-Mircea Mihai^{1,2}



¹Centrul Clinic de Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Clinic Județean de Urgență Cluj-Napoca

²Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca

Introducere

Corticosteroidii sunt utilizați pe scară largă în practica medicală, însă pot induce efecte adverse metabolice importante, precum hiperglicemia și diabetul zaharat nou diagnosticat. La pacienții cu ciroză hepatică, riscul este amplificat prin alterarea metabolismului glucidic, în care disfuncția hepatică joacă un rol central.

Prezentare caz clinic

Prezentăm cazul unui pacient în vârstă de 56 ani, fără istoric de diabet zaharat, supraponderal, consumator cronic de etanol. Acesta a fost diagnosticat cu ciroză hepatică de etiologie mixtă (toxică și cu virus C) în urmă cu 10 ani, complicată ulterior cu insuficiență hepatică cronică, sindrom de hipertensiune portală, varice esofagiene mari și gastropatie portal-hipertensivă. Celelalte antecedente personale patologice includ litiază biliară veziculară, sindrom coronarian cronic și bloc de ramură dreaptă.

Pacientul se prezintă în regim de urgență la Spitalul „Sf. Spiridon” Iași cu fenomene de encefalopatie hepatică (manifestate prin Bradilalie și Bradipsihie), dureri abdominale difuze și tegumente icterice, fiind internat în Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie Iași.

Biologic se decelează anemie normocromă normocitară (Hb = 7,1 g/dL, VEM = 91,9 fL), trombocitopenie (47.000/mm³), leucocite = 4.420/mm³, sideremie = 139 μg/dL, important sindrom de colestază și sindrom hepatopriv (BT = 8,88 mg/dL, BD = 5,93 mg/dL, INR = 3,01, colesterol = 95 mg/dL, albumină = 2,78 mg/dL), hiperamoniemie (252 μg/dL), acidoză metabolică (RA = 17,4 mmol/L), discretă hiponatremie (133 mmol/L), potasemie și funcție renală normale. Acest profil biologic este sugestiv pentru hepatita acută alcoolică. Scorul Maddrey prezintă o valoare de 106, ceea ce indică o formă severă a bolii (deasupra pragului de 32). În consecință, se instituie tratament cu prednison 40 mg/zi timp de patru săptămâni.

În ceea ce privește profilul glicemic, la această primă spitalizare se obiectivează la internare glicemie à jeun = 107 mg/dL, iar pe parcursul internării, după inițierea corticoterapiei, glicemii capilare cuprinse între 156-248 mg/dL. Valoarea HbA1c este de 5%.

La aproximativ o săptămână după externare, pacientul se prezintă din nou în regim de urgență pentru aceleași acuze din momentul prezentării anterioare, la care asociază apariția poliuriei, polidipsiei și a xerostomiei. La domiciliu a urmat tratamentul cu prednison, aflându-se în a treia săptămână de corticoterapie. Tabloul biologic referitor la funcția hepatică se păstrează în mare parte similar, însă

interven modificări în ceea ce privește profilul glicemic. Astfel, la internare se constată o glicemie à jeun de 191 mg/dL, iar pe parcursul internării glicemiile capilare oscilează între 165 și 495 mg/dL. Examenul de urină nu obiectivează corpi cetonici, iar valoarea HbA1c este în creștere, ajungând la 6,4% într-un timp relativ scurt.

La recomandarea medicului diabetolog se instituie insulinoterapie subcutanată în regim bazal-bolus, cu titrarea și ajustarea progresivă a dozelor. Deoarece pacientul avea glicemii postprandiale mari, s-a optat pentru insulinizare în regim bazal-bolus. În ciuda titrării progresive a dozelor, valorile glicemice s-au menținut crescute. Prin urmare, după ameliorarea fenomenelor de insuficiență hepatică pacientul este transferat în Clinica Diabet, Nutriție și Boli Metabolice Iași în vederea diagnosticului etiologic al hiperglicemiei și definitivării conduitei terapeutice.

În cursul acestei spitalizări se obiectivează un trend ascendent al valorii HbA1c (7,3%), glicemii à jeun peste 300 mg/dL și o valoare a peptidului C de 1,32 ng/mL, care indică păstrarea unei secreții reziduale de insulină. În ceea ce privește bilanțul extins al problemelor asociate diabetului zaharat, se obiectivează abolirea bilaterală a sensibilității vibratorii la nivelul membrului inferior (însă aceasta survine cel mai probabil pe fondul consumului cronic de alcool), absența retinopatiei diabetice și indice gleznă-braț în limite normale, fără anamneză de claudicație intermitentă. Cu alte cuvinte, nu au fost identificate complicații cronice ale diabetului zaharat.

Odată cu dezesescaladarea și întreruperea corticoterapiei s-a menținut același necesar mare de insulină, controlul glicemic fiind obținut cu relativă dificultate. Având în vedere tratamentul cu prednison, am întâmpinat dificultăți în stabilirea diagnosticului etiologic al diabetului, care necesită în acest caz diferențiere între diabetul zaharat tip 1, tip 2 și cel secundar cortizonic.

Pentru DZ tip 1 ar pleda debutul acut al simptomatologiei, prezența acidozei metabolice și vârsta tânără. Argumentele contra includ apariția simptomatologiei doar pe parcursul corticoterapiei, statusul supraponderal, valoarea peptidului C (care indică păstrarea unei secreții reziduale de insulină) și absența cetozei la valori glicemice mult crescute.

Argumentele în favoarea DZ tip 2 sunt constituite de prezența obezității abdominale și a sindromului coronarian cronic. Împotriva unui DZ tip 2 pledează absența simptomelor caracteristice hiperglicemiei și valoarea normală a HbA1c înainte de inițierea tratamentului cu prednison.

Pentru diabetul zaharat cortizonic pledează debutul simultan al hiperglicemiei și al simptomatologiei odată cu inițierea corticoterapiei. Dezescaladarea și întreruperea corticoterapiei nu a fost urmată însă de reducerea necesarului insulinic.

Discuții

Glucocorticoizii reglează metabolismul glucidic, promovând gluconeogeneza hepatică și reducând captarea și utilizarea glucozei la nivelul mușchilor scheletici și al țesutului adipos. Pe lângă efectele asupra metabolismului periferic, glucocorticoizii modulează funcția celulelor α și β pancreatice, influențând secreția de glucagon și insulină. Pentru a-și exercita efectele metabolice, glucocorticoizii trebuie să antagonizeze efectele insulinei. Pe termen scurt, acest mecanism nu afectează toleranța la glucoză, însă expunerea cronică la glucocorticoizi determină hiperglicemie persistentă și instalarea rezistenței la insulină ⁽¹⁾.

Diabetul zaharat este frecvent întâlnit la pacienții cu ciroză hepatică, iar asocierea fiziopatologică este bidirecțională. Pe de o parte, diabetul zaharat tip 2 este un factor de risc pentru dezvoltarea bolii hepatice, incluzând boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice, ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular, iar pe de altă parte disfuncția hepatică contribuie la alterarea metabolismului glucidic și la instalarea diabetului secundar.

Diabetul hepatogen a fost propus la un moment dat ca o entitate de sine stătătoare. Alterarea funcției hepatice conduce la hiperinsulinemie, un efect secundar combinat al rezistenței la insulină, al clearance-ului redus al insulinei și al absenței captării hepatice a insulinei pe fondul șunturilor portosistemice. Apare de asemenea și disfuncția celulelor pancreatice, afectând secreția de insulină. Conceptul de diabet hepatogen ca entitate separată nu ia însă în considerare multiplele mecanisme implicate în ciroza hepatică, inclusiv predispoziția genetică, afecțiunile metabolice asociate, comorbiditățile și impactul tratamentelor utilizate în ciroză, care pot agrava atât disfuncția insulinosecretorie, cât și rezistența la insulină. În loc să constituie o cauză directă a diabetului, ciroza hepatică pare mai degrabă să accentueze o disfuncție preexistentă a celulelor β pancreatice. Entitatea denumită diabet hepatogen nu mai apare în clasificările actuale ⁽²⁾.

În cazul pacientului nostru, debutul hiperglicemiei și al simptomatologiei se asociază cu inițierea corticoterapiei, diagnosticul stabilit într-o primă etapă fiind de diabet zaharat secundar cortizonic cu necesar de insulină nou diagnosticat. Până la externare s-a ajuns la doze mari de analog bazal de insulină, iar dezescaladarea și întreruperea corticoterapiei nu a fost urmată de reducerea necesarului insulinic. Persistența necesarului insulinic crescut chiar și după întreruperea corticoterapiei sugerează de fapt demascarea unui diabet zaharat tip 2 latent. În timp, necesarul insulinic s-a redus progresiv, de la 54 U insulină cu acțiune lentă la 30 U la externare și 12 U la nouă luni după diagnostic, menținându-se momentan și mici bolusuri prandiale pentru asigurarea unui control glicemic optim.

Corticosteroizii pot crește insulinorezistența și producția de glucoză la nivelul ficatului, însă la o persoană cu ciroză

hepatică gluconeogeneza poate fi compromisă, ceea ce ar putea diminua clasicul răspunsul hiperglicemiant indus de corticosteroizi. În cazul acestui pacient, hiperglicemiile apărute ulterior corticoterapiei nu reprezintă o simplă reacție tranzitorie, ci mai degrabă o agravare a unui dezechilibru metabolic preexistent; în favoarea acestei ipoteze pledează patologia hepatică cronică, profilul metabolic și expunerea la glucocorticoizi ⁽³⁾.

Așa cum am menționat, ciroza hepatică generează, prin mecanisme multifactoriale, un mediu diabetogen. Asocierea obezității abdominale, deși moderată, poate agrava rezistența la insulină prin efecte lipotoxice și proinflamatorii. Valorile aparent normale ale glicemiei și ale HbA1c la momentul internării nu exclud un status prediabetic caracterizat prin insulinorezistență. În contextul hipersplenismului, turnover-ul accelerat al hematiilor poate determina o valoare fals scăzută a HbA1c, făcând-o inadecvată pentru diagnostic. În absența unui TTGO, nu putem exclude existența unei insulinorezistențe compensate.

Administrarea de glucocorticoizi în doză mare a acționat ca un factor precipitant la pacientul nostru. Prin suprapunere pe acest fond vulnerabil s-a instalat un dezechilibru glicemic sever, care a necesitat insulinoterapie în doze mari, menținută chiar și după întreruperea glucocorticoizilor.

În concluzie, utilizarea glucocorticoizilor trebuie să fie subiectul unei decizii clinice bine argumentate, deoarece poate agrava hiperglicemia la pacienții cu diabet zaharat, poate dezvălui un diabet preexistent nedagnosticat sau poate contribui la apariția diabetului indus de glucocorticoizi.

Bibliografie

1. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci.* 2013; 345(4): 274-277.
2. García-Compeán D, Orsi E, et al. Clinical implications of diabetes in chronic liver disease: Diagnosis, outcomes and management, current and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2022; 28(8): 775-793.
3. Simmons LR, Molyneaux L, Yue DK, Chua EL. Steroid-induced diabetes: is it just unmasking of type 2 diabetes? *ISRN Endocrinol* 2012; 2012: 910905.

Dincolo de tip 1 și 2: descoperind diabetul tip 3c printr-un caz clinic

Autor: Dr. Iulia-Ramona Bucur - Medic Rezident Diabet Nutriție și Boli Metabolice



Câteva aspecte teoretice:

Bolile pancreatice care afectează insulele Langerhans pot conduce la un control glicemic deficitar, specific diabetului de tip 3c, cunoscut și sub denumirea de diabet pancreatogen. Acesta este o formă de diabet secundar bolilor pancreasului exocrin, apărând în contextul pancreatitei cronice, a rezecțiilor pancreatice, a neoplaziilor sau a altor leziuni structurale ale pancreasului [1,3,4]. Deși diabetul de tip 3c are o etiologie, fiziopatologie, manifestare clinică, abordare terapeutică și prognostic diferite față de tipurile 1 și 2, este adesea confundat cu diabetul de tip 2, ceea ce duce la erori de tratament. Se caracterizează prin deficit de insulină și de alți hormoni pancreatici (ex. glucagon, polipeptid pancreatic), având un control glicemic dificil și un risc crescut de hipoglicemii. Se crede că, un singur atac de pancreatită poate duce la diabet pancreatogen, dar riscul de apariție crește o dată cu episoade cronice sau recurente.

Celulele acinare pancreatice și insulele Langerhans sunt deteriorate și/sau distruse prin inflamație glandulară și fibroză la persoanele cu diabet de tip 3c. Absorbția nutrițională și secreția de incretină sunt afectate de insuficiența funcției exocrine a pancreasului. Pierderea celulelor alfa și beta funcționale ca urmare a disfuncției grupului de insule provoacă cicluri de hipoglicemie și hiperglicemie. Gluconeogeneza ineficientă și rezistența hepatică la insulină pot rezulta, de asemenea, din pierderea celulelor polipeptidice pancreatice.

Diagnosticul diferențial între diabetul pancreatogen și DZ 1/2: conform ADA, pe lângă criteriile standard de diagnosticare a diabetului, diagnosticul de **diabet de tip 3c** necesită:

- prezența insuficienței pancreatice;
- dovezi de imagistică pancreatică patologică;
- absența markerilor autoimuni asociați diabetului de tip 1. [3]

Gestionarea diabetului pancreatogen, inclusiv gestionarea dietetică, este încă un domeniu de dezbateri activă în rândul clinicienilor. Aceasta necesită o echipă multidisciplinară care să abordeze și să ofere orientări cu privire la alte comorbidități critice, cum ar fi insuficiența exocrină pancreatică și constrângerile nutriționale. Insulina este cel mai des recomandat tratament pentru pacienții cu diabet de tip 3c, însă trebuie folosită cu prudență din cauza riscului de hipoglicemie, în urma afectării și a funcției glucagonului. Terapia cu metformin poate fi luată în considerare iar tratamentul diabetului de tip 3c trebuie să includă și tratamentul insuficienței exocrine pancreatice prin înlocuirea enzimelor pancreatice pentru a îmbunătăți absorbția grăsimilor și a vitaminelor liposolubile. Nu sunt

indicați agonștii de receptor GLP-1, pentru evitarea agravării pancreatitei preexistente, sau în unele cazuri, evitarea agravării subnutriției prin reducerea apetitului. [2,4]

Prezentare caz clinic:

Pacienta B.R. în vârstă de 50 de ani se prezintă pentru internare în cadrul Centrului de Diabet Nutriție și Boli Metabolice Cluj-Napoca, pentru valori glicemice crescute la automonitorizare (>250mg/dl) și simptome specifice polineuropatiei senzitive diabetice (durere, amorțeli, furnicături) atât la nivelul membrilor inferioare cât și superioare.

În cadrul anamnezei, pacienta ne relatează ca a fost depistată cu Diabet Zaharat tip 2 în urma unei pancreatite acute necrotico hemoragice, în luna mai a anului 2015, când a fost internată pe secția Gastroenterologie II din cadrul Institutului Regional de Gastroenterologie-Hepatologie Cluj-Napoca (21.05-08.06.2015). Clinic s-a prezentat cu simptomatologie specifică de durere intensă în etajul abdominal superior („în bară”), iradiată difuz, iar paraclinic: **biologic:** sdr. inflamator, anemie usoară normocrom normocitară, amilază și lipază serică mult crescute, LDH mult crescut, hipertrigliceridemie, hipocalcemie ușoară; **ecografic:** aspect de pancreatită acută necrotică cu ascită pancreatică, litiază coledociană, colecție pleurală bilaterală, în cantitate mică/medie; **CT abdomino-pelvin cu subst. de contrast:** modificări compatibile cu pancreatita acută Balthazar E (>= 2 colecții fluide/gaze în pancreas= necroză severă) și hemangiom hepatic sgm. VIII. Atitudinea terapeutică a fost: regim igienico-dietetic, reechilibrare hidro-electrolitică, antibioterapie și substituția enzimelor pancreatice, iar invaziv s-a efectuat ERCP + sfincterotomie cu extracția calculului. Evolutiv, s-a observat o ameliorare a simptomatologiei și a probelor biologice în dinamică, cu excepția glucozei serice, care se menținea cu valori crescute, în repetate determinări (127-130mg/dl) preprandial. Astfel s-a pus diagnosticul de diabet zaharat tip 2, în cadrul acestei internări și s-a inițiat terapie cu ADO, clasa sulfonilureelor- Glimepirida 1 mg, 1 cpr. După externare, pacienta a fost preluată în evidența unui medic diabetolog, iar ulterior au fost introduse biguanidele-Metformin, tolerat în doza de 1000mg 1/2-0-1/2cpr/zi, în schema terapeutică.

Din punct de vedere al pancreatitei, simptomatologia a reapărut în luna următoare, iunie 2015 când s-a decis reinternarea pe secția de gastroenterologie II Cluj-Napoca, iar ecografic a fost descris un pancreas hipoecogen cu o mica cantitate de lichid în vecinătatea cozii. Ulterior se efectuează tot la 6 luni consult pentru reevaluare din punct de vedere gastroenterologic și efectuare de ecografii abdomino-pelvine care descriu un pancreas hipo-atrofic la

nivel corporeal, de fiecare dată. În ceea ce privește evoluția diabetului zaharat în acest context, al dezechilibrului pancreaticogen, în 2022, având în vedere controlul glicemic, inadecvat se decide sistarea sulfonilureelor și inițierea insulinoterapiei cu insulină bazală Degludec seara și continuarea terapiei cu metformin, iar în 2024 se decide renunțarea la administrarea de antidiabetice orale și se ajustează insulinoterapia, inițindu-se un regim baza-bolus cu insulină Bazală Degludec seara și insulină rapidă Aspart dimineața și la prânz (schema terapeutică deținută și în 2025), pacienta menționând faptul că atunci i s-a explicat că este vorba de un diabet de tip 2, transformat ulterior într-un diabet asimptomatic celui de tip 1, însă fără acte doveditoare în ceea ce privește investigarea funcției celulei pancreatice-PEPTID C, resp, investigarea prezenței autoimunității, la acel moment. Tot în anul 2024, imagistic nu se mai descriu modificări patologice la nivelul pancreasului.

În 2025, în cadrul internării actuale pe secția de Diabet Nutriție și Boli Metabolice, se descrie ca obiectiv la internare, o pacientă stabilă atât hemodinamic cât și respirator, fără sufluri cardiace, respectiv fără raluri decelabile, tegumentele și mucoasele deshidratate. Antropometric și paraclinic: G=71kg; Î=162cm; IMC= 27kg/m²; CA= 90 cm; CȘ=100cm; RTȘ=0,90; HbA1c= 9,46%; Peptid C= 91,2pmol/L; (ADA- 200-600pmol/L); LDLcol =111.5mg/dl; ALAT=39U/L; GGT=185U/L; FA=185U/L; SCORE2: 16,3%; eRFG= 98,63 ml/min/1,73mp; RAC= 18.95mg/dl; anemie hipocroma microcitara; Hemocult pozitiv Sideremie/Feritină/Transferină - fără modificări; PCR reacționat; Ac. Hepatita autoimună - negativi. Ca și complicații microvasculare ale diabetului: fara retinopatie diabetica, fara nefropatie diabetica, Toronto: 5pct mb inf dr. Și 7pct mb inf stang – Polineuropatie diabetica senzitivă, usoară. Se decide efectuarea unui consult gastroenterologic, care recomandă continuarea investigațiilor în ceea ce privește sindromul anemic cât și patologia colangio-pancreatică, prin investigații mai ample/ țintite (printre care, elastaza fecala și imagistic efectuarea Fibroscan (elastografie tranzitorie), endoscopie digestivă superioară/inferioară și colangio-IRM), în ciuda ecografiei nemodificate patologice – proceduri ce se vor realiza înafara internării.

Având în vedere antecedentele personale patologice de pancreatită necrotico-hemoragică, dovedită imagistic și peptidul C sub limita inferioară conform ADA, se pune diagnosticul de Diabet Zaharat Pancreatogen (tip 3c), pentru care se ajustează tratamentul prin insulinoterapie regim bazal-bolus, cu corecții înainte de fiecare masă, și se efectuează educație în ceea ce privește optimizarea stilului de viață și realizarea corectă a tratamentului subcutan cu insulină. Menționăm faptul că autoanticopi specifici DZ au fost nedeterminați în antecedente și la internarea curentă, nefiind considerați necesari.

La 1 lună de la externarea și de la ajustarea terapiei cu insulină, pacienta a raportat o ameliorare semnificativă în ceea ce privește controlul diabetului, iar valorile glicemice, s-au stabilizat (rar >180mg/dl la 2h pp.). De asemenea pacienta se declară mai echilibrată din punct de vedere psihic, menționând reducerea stresului legat de variațiile mari ale glicemiei. Pacienta ne informează de asemenea, ca a continuat investigațiile în ceea ce privește funcția

pancreatică exocrină, prin analiza elastazei fecale, cu o valoare de 54 mcg/g (N=>200mcg/g), confirmând insuficiența pancreatică severă, cu un necesar de substituție enzimatică.

Astfel, asocierea insuficienței endocrine pancreatice, reflectată de nivelul scăzut al peptidului C, cu insuficiența exocrină severă, obiectivată prin elastaza fecală, susține diagnosticul de diabet zaharat tip 3 c, apărut secundar pancreatitei necrotico-hemiragice.

Bibliografie

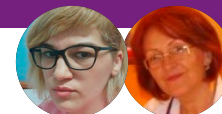
1. American Diabetes Association. „2. Classification and Diagnosis of Diabetes.” *Diabetes Care*, supliment anual (ediția 2025). Secțiun „Pancreatic diabetes or diabetes in the context of disease of the exocrine pancreas
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2025;
3. Type 3c Understanding pancreatogenic diabetes, Vonderau, Jennifer Shurney MMS, PA-C; Desai, Chirag S. MD, FACS, AAPA 35(11);p 20-24, November 2022. | DOI: 10.1097/O1.JAA.0000885140.47709.6f;
4. Challenges of Managing Type 3c Diabetes in the Context of Pancreatic Resection, Cancer and Trauma, Colton D. Wayne, C. Benbetka, Siddharth Narayanan, Published in *Journal of Clinical Medicine* 1 May 2024
5. Rickels MR et al. "Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes: Underappreciated and Underdiagnosed" – publicat în *Nature Reviews Endocrinology*, 2020 (vol. 16, pp. 5–16) DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0282-2> ;
6. Loss of Reg proteins' protection of islet cells in chronic pancreatitis: A potential mechanism for the pathogenesis of type 3c diabetes. Author links open overlay panel Chongmin Huan 1, Albert Stanek 2, Cathy Mueller 3, Peiqi Ou 4, Sue Dong 5, Joshua Zhang 3, Ramy Abdel-Naby 3, Rainer Gruessner 3 <https://doi.org/10.1016/j.jcoemr.2019.02.005>

Edemul secundar terapiei cu insulină la copiii cu diabet la debut

Autor: Dr. Cătălina Mărgineanu^{1,2}, Dr. Victoria Creț¹

¹) Clinica Pediatrie 1 Cluj Napoca

²) Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu" Cluj Napoca



Introducere

Edemul secundar terapiei cu insulină este o complicație rară și puțin înțeleasă a terapiei insulinice, apare de obicei la pacienții cu diabet zaharat nou diagnosticat sau slab controlat, fie după inițierea, fie după intensificarea terapiei cu insulină. Deși este de obicei autolimitată, au fost raportate edeme progresive spre insuficiență cardiacă și poliserozite.

Fiziopatologia edemului nu este bine înțeleasă. Implică probabil interacțiunea mai multor factori, inclusiv tipul de insulină utilizată, vasodilatația, eliminarea renală a sodiului și hormonii de contrareglare (glucagon, cortizol și catecolamine), precum și modificări ale proprietăților țesutului subcutanat.

Prezentăm cazurile a doi pacienți adolescenți cu DZ1 care au dezvoltat edem la câteva zile de la inițierea tratamentului cu insulină glargin, care s-a remis sub dietă hiposodată.

Prezentare de cazuri clinice

Pacient sex masculin, provenit din mediu rural, în vârsta de 14 ani și 6 luni se prezintă în UPU Pediatrie Cluj pentru scădere ponderală de 10kg în decurs de 1,5 luni, poliurie-polidipsie, astenie; în UPU se decelează cetoacidoză diabetică severă: pH = 6,94, BE = -26 mmol/l, HCO₃ = 6,2 mmol/l, Glicemie=378 mg/dl, cetonurie +++++, hipopotasemie ușoară (K = 3,1 mmol/l, valoare normală a Na = 137 mmol/l; a fost internat în secția ATI ulterior după stabilizare transferat în clinica noastră.

Pacientă sex feminin, din mediul rural, ne este adresată de către UPU Pediatrie Cluj pentru tabloul clinico-biologic de diabet zaharat la debut: sindrom poliuro-polidipsic, scădere ponderală de aproximativ 11 kg în interval de 2 luni; pH = 7,10 BE = -14 mmol/l, HCO₃ = 8 mmol/l, K = 3 mmol/l, Na = 140 mmol/l, Glicemie=342 mg/dl, cetonurie +++.

Pe secția noastră s-au evaluat și încadrat ca diabet zaharat tip 1 formă autoimuna ambii pacienți, s-a inițiat dietă controlată pentru glucide (2000 kcal - 250g HC/24 ore pentru pacientul sex masculin, respectiv 1600 kcal - 200g HC/24 ore pentru pacientă); s-a inițiat terapie substitutivă cu insulină în regim bazal - bolus cu analogi de insulină (lispro/glargine, respectiv aspart/glargine), aproximativ 1 ui/kgc/zi.

Evoluția ulterioară a fost favorabilă cu ameliorarea profilului glicemic, în ziua 7, respectiv ziua 8 de internare pacienții au prezentat edeme moi, cu semnul godeului pozitiv la nivelul gambelor bilateral și, în cazul adolescentei la nivelul mâinilor bilateral.

Investigațiile paraclinice efectuate în acest moment al

evoluției au fost centrate pe evidențierea etiologiei edemelor (cardiacă, renală, hepatică, enteropatie cu pierdere proteică, hipotiroidism, exces de mineralocorticoizi, etc); acestea au aratat valori normale ale testelor funcționale hepatice (18/24 UI/ml, respectiv 15/20 UI/ml pentru AST și ALT), renale (eGFR 225mL/min/1,73mp, respectiv 188 mL/min/1,73 mp, albuminurie absentă), profilului tiroidian și markerilor cardiaci, hipoproteinemie cu hipoalbuminurie; s-a evaluat și exclus prezența enteropatiei induse de gluten sau a enteropatiei cu pierdere proteică, anticorpii anti tranzglutaminaza tisulara Ig A au fost absenți, iar α-1 antitripsina fecală a avut valoare normală.

S-a efectuat pacientei test de sarcină pentru a exclude edemele asociate acestei stări fiziologice, test care a fost negativ. Ecografia abdominală și ecocardiografia nu au arătat modificări patologice. Edemele secundare malnutriției protein-calorice au putut fi excluse având în vedere aportul alimentar corespunzător, chiar polifagie în cazul pacientului de sex masculin.

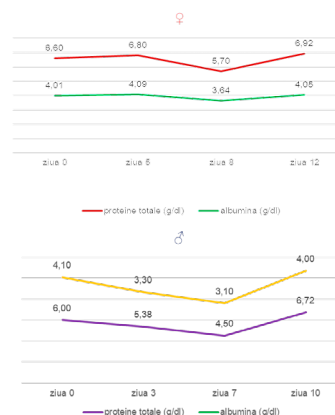


Fig.1 Valorile în dinamică ale albuminei și proteinelor totale

S-au interpretat cazurile ca edeme asociate cel mai probabil terapiei cu insulină. S-a inițiat regim hiposodat și s-a continuat insulinoterapia în aceeași schemă cu remisie clinică și normalizarea parametrilor de laborator în 3 săptămâni în cazul pacientului de sex masculin, respectiv 7 zile în cazul pacientei.

Discuții

Edemul secundar terapiei cu insulină este o complicație rară, raportată la pacienți atât cu DZ1 cât și DZ2. A fost citată încă din anul 1927, când Rabinowitch a raportat 3 astfel de cazuri la pacienți adulți cu diabet zaharat tip 1 la debut, cu creștere ponderală după inițierea tratamentului cu insulină variind între 1,3 kg și 5,4 kg. [1] Acesta a remancat ca edemul ar putea fi corelat pozitiv cu doza de insulină și mai puțin severitatea diabetului, insulina exercitând un

efect "coloidal" asupra țesuturilor cu creșterea capacității de retenție lichidiană.

Explicația fiziopatologică a edemelor generalizate implică un dezechilibru între presiunea hidrostatică și presiunea oncotică la nivelul capilarelor.

În cazul edemelor secundare terapiei cu insulină căile fiziopatologice rămân neclare. Au fost propuse câteva mecanisme: creșterea permeabilității capilare și a reabsorbției renale de sodiu – efect indirect al insulinei asupra sintezei de aldosteron via glucagon și secundar a natriurezei - asociat cu reumplerea volemică unei rapidă în tratamentul CAD; în unele cazuri hipoalbuminemia (datorită stării catabolice preexistente) accentuează apariția edemelor.^[2] Disfuncția renală și, posibil, deficitul subclinic de tiamină pot exacerba manifestările.

Este citată posibilitatea ca unii pacienți să aibă o susceptibilitate genetică, cu implicarea unei mutații la nivelul tARN mitocondrial.^[3] De cele mai multe ori edemele asociate tratamentului cu insulină apar la inițierea sau intensificarea terapiei, sunt benigne și tranzitorii și nu necesită tratament sau schimbarea preparatului de insulină.

La copii primul caz a fost raportat în 1979, prevalența acestei complicații în rândul copiilor fiind necunoscută. Complicația a apărut mai frecvent la fete, edemele au fost în majoritate la nivelul membrelor inferioare, moi, cu rezoluție spontană, deși în unele situații pacienții au beneficiat de tratament diuretic (furosemid). Insulinoterapia a fost oprită într-o singură situație raportată, respectiv schimbată cu un alt regim terapeutic la 2 cazuri dintre cele publicate până în prezent.^[4]

În anul 2023 a fost publicat un caz al unei paciente de 19 ani cunoscută cu diabet zaharat tip 1 cu control slab, care s-a prezentat în unitatea de primiri urgențe cu anasarcă și edem pulmonar la intensificarea regimului terapeutic cu insulină, evidențiind importanța diagnosticului diferențial

rapid al unei astfel de situații și evident tratamentul prompt.^[5]

S-a observat o incidență mai mare a edemelor la inițierea analogilor cu durată lungă de acțiune de tip glargine, explicabil prin alterarea țesutului subcutanat și a fluxului sanguin și capacitatea de retenție lichidiană a microprecipitatelor pe care le formează, dar posibil și în contextul utilizării crescute la nivel mondial al acestui analog. E de menționat ca Agenția Europeană a Medicamentului listează edemul ca reacție adversă rară în RCP-ul preparatului; de asemenea edemele periferice sunt raportate ca efect advers și la analogii de tip degludeg, însă riscul ar fi mai mic datorită formării unui depozit solubil la nivel tisular; până în prezent nu au fost publicate cazuri cu astfel de reacții la pacienții pediatrici în tratament cu degludeg.^[6]

În anul 2022 a fost publicat primul caz de edem asociat insulinoterapiei la o persoană cu DZ1 care utiliza sistem CGM și CSII în mod closed-loop hibrid; pacienta în vârstă de 51 ani era cunoscută cu diabet de peste 10 ani, cu control glicemic precar, utilizând anterior infuzie continuă prin pompă de insulină simplă. Edemele periferice și creșterea ponderala au apărut la aproximativ 3 săptămâni de la inițierea sistemului closed-loop și concomitent cu ameliorarea rapidă a controlului glicemic.^[7]

Având în vedere utilizarea tot mai frecventă a sistemelor de livrare a insulinei în sistem buclă închisă la pacienții cu control glicemic slab, merită evaluată modificarea țintelor glicemice pentru reducerea potențialului de apariție al edemelor la insulină, mai ales la pacienții care necesită doze crescute.

Concluzii

Edemul indus de insulină este în general o complicație benignă a DZ1/DZ2 și este un diagnostic de excludere.

Nu este necesară întotdeauna modificarea regimului de insulină.

Table 1
Previously reported cases of insulin edema in pediatric patients

Ref.	Patient no.	Year	Sex	Age, years	A1C	Insulin	Relevant investigations *	Duration of diabetes, years	Treatment/resolution
1	1	1979	M	12	NR	NR	NR	2	SR
13	2	1987	M	16	12%–18%	NPH/regular	Cardiac/renal/imaging	15	SR
14	3	1991	F	14	14.2%	NR	NR	ND	SR
14	4	1991	F	16	14.1%	NR	NR	10	SR
15	5	1995	F	15	NR	NR	NR	7	SR
15	6	1995	F	11	NR	NR	NR	7	SR
16	7	1995	M	10	NR	NR	NR	1	Resolved after insulin cessation
12	8	2001	F	13	NR	NR	Cardiac/renal/liver/imaging	ND	Lasix, ephedrine, resolved in 4 weeks
12	9	2001	F	14	NR	NR	Renal/liver	ND	Lasix, resolved 4 weeks
2	10	2006	F	12	12%	NPH/regular	Cardiac/liver/imaging	ND	Lasix, resolved within 10 days
17	11	2010	F	14	12.1%	Regular	Cardiac/renal/liver/imaging	ND	SR within 10 days
17	12	2010	F	11	13.9%	Regular	Cardiac/liver/imaging	ND	SR within 10 days
18	13	2012	F	13	12.9%	MDI	Cardiac/renal/liver/imaging [†]	7	Lasix, resolved within 1 month
19	14	2013	F	13	16.6%	MDI (aspart/glargine)	Cardiac/renal/liver/imaging [†]	ND	Resolved 6 weeks
20	15	2013	F	9.5	NR	MDI (aspart/glargine)	Cardiac/renal/liver/imaging	ND	SR within 1 week
21	16	2014	M	9	11.9%	MDI (aspart/glargine)	Cardiac/renal/liver/imaging [†]	ND	SR within 4 weeks
22	17	2014	F	14	NR	NR	Cardiac/renal/liver/imaging	ND	Salt restriction, resolved in 2 weeks
23	18	2014	F	15	NR	NPH/regular	Renal	4	SR within 1 week
10	19	2016	F	13	7.5%	MDI (glargine)	Cardiac/renal/liver/imaging [†]	4	Changed to NPH/R, resolved in 3 months
10	20	2016	F	17	6.8%	MDI (lispro/glargine)	Cardiac/renal/liver/imaging [†]	9	Changed to detemir, resolved in 3 months
24	21	2016	M	12	16%	MDI (lispro/glargine)	Renal/liver	ND	Resolved within 1 week
25	22	2016	F	15	NR	MDI (aspart/glargine)	Cardiac/renal/liver/imaging [†]	NR?	NR
26	23	2019	M	15	NR	MDI (aspart/glargine)	Cardiac/renal/liver [†]	ND	NR
24	(current)	2020	M	14	18%	MDI (aspart/glargine)	Cardiac/renal/liver [†]	ND	Ongoing mild edema at 1 month

A1C, glycated hemoglobin; F, female; M, male; MDI, multiple daily insulin; ND, newly diagnosed; no., number; NPH, Novolin ge; NR, not reported; Ref., reference; SR, spontaneous resolution.

* Renal investigations: creatinine, urea, aldosterone, urine protein; liver investigations: liver enzymes, albumin, bilirubin; cardiac investigations: chest x-ray, electrocardiogram, echocardiogram; imaging: chest x-ray, ultrasound, computed tomography, magnetic resonance imaging.

[†] Other investigations were performed, including thyroid function, inflammatory markers, protein electrophoresis, karyotype and hepatitis serology.

Table 1. Cazuri pediatrice publicate până în 2020⁽⁴⁾

Terapia diuretică trebuie utilizată în cazurile severe de anasarcă.

Utilizarea crescută a sistemelor CSII necesită monitorizare și posibilă modificare a țintelor glicemice.

Bibliografie

1. Rabinowitch I M. Insulin oedema. Canadian Medical Association, 1927 Jun;17(6):685–687. PMID: 20316370; PMCID: PMC407314. [PMC free article]

2. Kalambokis G N, Tsatsoulis A A, et al. The edematogenic properties of insulin. American Journal of Kidney Diseases, Volume 44, Issue 4, 2004, Pages 575-590. doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.06.025

3. Suzuki Y, Kadowaki H et al. Insulin edema in diabetes mellitus associated with the 3243 mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) mutation; Case reports. Diabetes Research and Clinical Practice, Volume 29, Issue 2, 1995, Pages 137-142. doi.org/10.1016/0168-8227(95)01113-7.

4. Sawalha N, Geddie H. Insulin Edema Associated With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes and High Glycated Hemoglobin: A Case and Review of the Pediatric Literature. Canadian Journal of Diabetes, Volume 45, Issue 6, 2021, Pages 571-574.

5. Monaco D M, Arzubi-Hughes M. Insulin edema: An untypical etiology of anasarca in a 19-year old female presenting to a pediatric emergency department. The American Journal of Emergency Medicine, Volume 63, 2023. doi.org/10.1016/j.ajem.2022.09.049.

6. European Medicines Agency ema.europa.eu

7. Vasigh, M., Hopkins, R. Insulin edema after initiation of hybrid closed-loop insulin pump therapy with continuous glucose monitoring: a case report. Clinical Diabetes and Endocrinology, 8, 6 (2022). doi.org/10.1186/s40842-022-00143-0

Abrevieri

ALT - alaninaminotransferază

AST – aspartataminotransferază

ATI – Anestezie Terapie Intensivă

BE – base excess/exces de baze

CAD – cetoacidoză diabetică

CGM – continuous glucose monitoring/ monitorizare continuă a glucozei

CSII – continuous subcutaneous insulin infusion/infuzie continua de insulina subcutan

DZ1 – diabet zaharat tip 1

DZ2 - diabet zaharat tip 2

eGFR – rata filtrării glomerulare estimate

RCP – rezumatul caracteristicilor produsului

tARN – acid ribonucleic de transfer

Insulinorezistența severă și hiperinsulinemia iatrogenă: anatomia unui cerc vicios metabolic

Autor: Dr. Robert-Dorinel Cîrlescu
Medic rezident Diabet anul I



Introducere

Insulinorezistența se definește prin scăderea răspunsului metabolic la insulina endogenă sau exogenă, ceea ce impune doze tot mai mari pentru același control glicemic. La nivel muscular scade captarea glucozei, iar în ficat insulina nu mai inhibă gluconeogeneza, dar stimulează lipogeneza, așa-numita rezistență selectivă la insulină, responsabilă de hiperglicemie, dislipidemie și boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (MASLD) [1,2].

În practică, pacienții cu diabet tip 2 și insulinorezistență severă ajung frecvent la hiperinsulinemie iatrogenă, cu efecte nocive: creștere ponderală, agravarea rezistenței la insulină [3,4] și risc cardiovascular crescut. Studiul ACCORD a arătat că regimurile bazal-bolus intensive (peste 0,5 UI/kg/zi insulină bazală + prandială) au adus beneficii glicemice limitate, dar cu creștere ponderală și mortalitate mai mare [5].

În cele ce urmează este prezentat cazul unui pacient cu insulinorezistență severă și hiperinsulinemie iatrogenă, la care deintensificarea insulinoterapiei și schimbarea paradigmei de tratament au condus la îmbunătățiri clinice și metabolice semnificative.

Prezentarea cazului:

Pacient de sex masculin, 63 de ani, cu diabet zaharat tip 2 de 6 ani și obezitate grad III (IMC 42,5 kg/m², circumferință abdominală 138 cm, raport talie/înălțime 0,82), se prezintă pentru control glicemic nesatisfăcător, acuzând poliurie, polidipsie, fatigabilitate și imposibilitatea de a pierde în greutate. Antecedentele includ hipertensiune arterială grad III cu risc aditional foarte înalt, dislipidemie mixtă, MASLD, insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată, apnee obstructivă de somn, AVC vertebro-bazilar și artropatie degenerativă severă.

La internare, pacientul urma insulinoterapie bazal-bolus (glargin 110 UI/zi, glulizin 75 UI/zi, în trei prize) și antidiabetice orale (metformin 2000 mg/zi, semaglutid oral 14 mg, întrerupt de ~1 lună). Investigațiile biochimice au evidențiat hiperglicemie: 205 mg/dl, HbA1c 8,5% și peptid C 261,5 pmol/L (0,79 ng/ml), confirmând secreție endogenă reziduală de insulină și excluderea deficitului absolut.

Intervenție terapeutică:

Având în vedere insulinorezistența și hiperinsulinemia iatrogenă (insulină bazală 0,916 UI/kg/zi + bolus), s-a reevaluat schema terapeutică:

- introducerea dapagliflozinului (iSGLT2) cu beneficii

glicemice, renale și cardiovasculare;

- tranziția de la glargin + semaglutid oral la combinația injectabilă insulină degludec + liraglutid, pentru simplificarea schemei terapeutice și reducerea dozelor de insulină bazală;

- menținerea metforminului și ajustarea treptată a insulinei prandiale.

Planul a inclus și intervenții asupra stilului de viață: dietă hipocalorică (~1900 kcal/zi, IG scăzut-mediu), activitate fizică aerobă și de forță ≥150 min/săptămână, optimizarea somnului și educație privind tehnica de injectare și hidratarea sub tratament cu iSGLT2.

Rezultate:

Graficul de mai jos ilustrează traiectoria descendentă a necesarului zilnic de insulină bazală. La momentul internării, pacientul necesita 110 unități/zi, pe parcursul internării doza a fost redusă progresiv la 28 de unități/zi, adică o scădere de peste 74% [Figura 1].

Următorul grafic reflectă evoluția necesarului de insulină rapidă, administrată preprandial.



Figura 1: Graficul evoluției glicemiilor comparativ cu necesarul zilnic de insulină bazală

De la un necesar inițial de 75 UI/zi, am obținut o reducere semnificativă până la 30 UI/zi, ceea ce echivalează cu o scădere de 60%. Această ajustare nu s-a realizat prin omitere alimentară, ci prin creșterea eficienței metabolice a insulinei, în urma reducerii glucotoxicității și optimizarea planului alimentar. În paralel, s-a observat o ameliorare netă a variabilității glicemice postprandiale, fără apariția hipoglicemiilor [Figura 2].

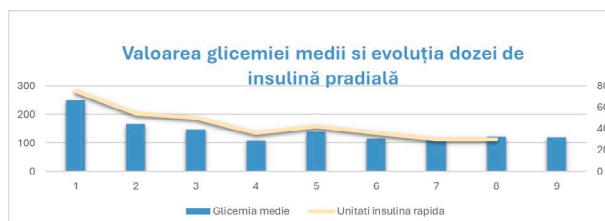


Figura 2: Graficul evoluției glicemiilor comparativ cu necesarul zilnic de insulină prandială

Necesitatea totală zilnică de insulină a scăzut cu 68%, de la 185 UI/zi la 58 UI/zi, într-un interval scurt de reevaluare terapeutică, cu două momente cheie:

introducerea dapagliflozinului (iSGLT2), esențial în reducerea glucotoxicității și a necesarului de insulină;

tranziția de la insulina glargin la combinația injectabilă insulină degludec + liraglutid.

Glicemia medie la externare s-a stabilizat în jurul valorii de 120 mg/dl, fără episoade de hipoglicemie și cu un profil glicemic coerent [Figura 3].

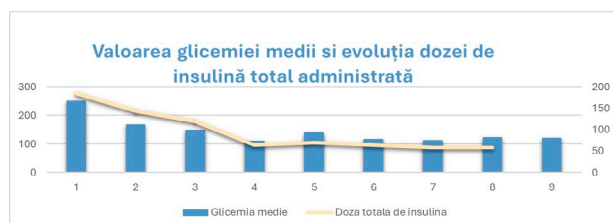


Figura 3: Graficul evoluției glicemiilor comparativ cu necesarul zilnic total de insulină

Discuție:

Cazul reflectă situația pacienților cu obezitate și insulinorezistență, unde hiperinsulinemia iatrogenă întreține un cerc vicios metabolic. Terapia combinată modernă (iSGLT2 + GLP-1 RA) a permis reducerea dozelor de insulină și îmbunătățirea controlului glicemic.

Concluzii:

Prezentarea acestui caz subliniază:

identificarea hiperinsulinemiei iatrogene și a riscurilor asociate este esențială;

strategiile de deintensificare insulinică, combinate cu terapii moderne, pot rupe cercul vicios al insulinorezistenței;

necesitatea unei abordări integrate, care să combine tratamentul farmacologic cu optimizarea stilului de viață și educația terapeutică.

Cazul arată că reevaluarea și adaptarea flexibilă a schemei terapeutice pot reduce semnificativ dozele de insulină și îmbunătăți profilul glicemic.

Bibliografie

- American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2024 Jan;47(Suppl 1):S60–S78. doi:10.2337/dc24-S004.
- Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022 Jan;46(1):15–37. doi: 10.4093/dmj.2021.0280. Epub 2021 Dec 30. PMID: 34965646; PMCID: PMC8831809.
- DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):787–835. doi:10.1016/j.mcna.2004.04.013.

4. Johnson, J.D. On the causal relationships between hyperinsulinaemia, insulin resistance, obesity and dysglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetologia* 64, 2138–2146 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05505-4>

5. Herman ME, O'Keefe JH, Bell DSH, Schwartz SS. Insulin Therapy Increases Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017 Nov-Dec;60(3):422–434. doi: 10.1016/j.pcad.2017.09.001. Epub 2017 Sep 25. PMID: 28958751.

6. Kevin Cowart, Angelina Vascimini, Ambuj Kumar, Athanasios Tsalatsanis, Yalda Saba, Nicholas W. Carris; Impact of Overbasalization on Clinical Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of a Large Randomized Controlled Trial. *Clin Diabetes* 1 April 2023; 41 (2): 147–153. <https://doi.org/10.2337/cd22-0046>

O boală severă ascunsă sub masca efectelor adverse ale agonistului de receptor glp-1

Autor: Ioana-Georgiana Oanea¹, Ana-Maria-Georgiana Ceobanu¹, Elena-Daniela Grigorescu^{1,2}, Georgiana-Diana Cazac^{1,2}, Adina-Bianca Foșălu^{1,2}, Alina Onofriescu^{1,2}, Bogdan-Mircea Mihai^{1,2}, Cristina-Mihaela Lăcătușu^{1,2}
¹Spitalul Clinic Județean de Urgențe „Sf. Spiridon” Iași – Centrul Clinic de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice;
²Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași



Introducere

Datorită beneficiilor metabolice, cardiovasculare și renale, agonistii de receptor GLP-1 sunt frecvent utilizați în tratamentul diabetului zaharat tip 2 și al obezității.

Principalele lor acțiuni sunt:

- Încetinirea evacuării gastrice în faza postprandială precoce;
- Creșterea secreției de insulină;
- Scăderea secreției de glucagon;
- Scăderea preferinței pentru alimente bogate în grăsimi;
- Suprimarea apetitului în condiții de repaus alimentar și postprandial;
- Efect cardioprotector demonstrat prin studii clinice și explicat prin efectele benefice asupra concentrației plasmatice de lipide, scăderea tensiunii arteriale sistolice și limitarea inflamației la nivelul plăcii de aterom;
- Efect de nefroprotecție.

Aceste medicamente pot prezenta efecte adverse gastrointestinale, precum greață, vărsătură și diaree. Frecvența de apariție a efectelor secundare digestive se situează între 6-20% și este dependentă de doză. Majoritatea acestor evenimente adverse au severitate ușoară sau moderată și durată limitată în timp.

Prezentare caz clinic

Prezentăm cazul unei paciente în vârstă de 71 ani, fumătoare, cu obezitate grad 2 tip abdominal, dislipidemie, boală hepatică steatozică de etiologie metabolică, cu antecedente personale patologice din sfera cardiovasculară (hipertensiune arterială esențială grad 3 risc adițional foarte înalt, angină pectorală de efort, insuficiență venoasă cronică clasa C3 CEAP) și respiratorie (astm bronșic). Pacienta a fost diagnosticată cu diabet zaharat tip 2 în anul 2008 și a fost tratată până în urmă cu un an cu sulfonilureice și o combinație fixă de biguanid și inhibitor SGLT-2. La acestea s-a adăugat în august 2024 tratament cu orforglipron (un agonist de receptor GLP-1 primit în cadrul unui studiu clinic). Cu o lună anterior prezentării la Spitalul „Sf. Spiridon” Iași pacienta a întrerupt medicația de studiu din cauza apariției durerilor abdominale difuze, a grețurilor și a tulburărilor de tranzit odată cu creșterea dozei de la 3 mg/zi la 6 mg/zi.

Durerile abdominale și grețurile au persistat și după sistarea tratamentului cu agonist de receptor GLP-1, iar la acestea s-au asociat și glicemii persistente crescute la

automonitorizare, motiv pentru care pacienta s-a internat în Clinica Diabet, Nutriție și Boli Metabolice Iași pentru investigații suplimentare.

La examenul obiectiv se constată: pacientă stabilă hemodinamic și respirator, tegumente și mucoase normal colorate, abdomen mărit de volum pe seama paniculului adipos, dureros spontan (dureri intermitente cu caracter de crampă) și la palparea profundă (difuz, fără semne de apărare musculară), tranzit intestinal accelerat, diureză prezentă, absența semnului Giordano.

Biologic se decelează hiperglicemie à jeun (174 mg/dl), HbA1c = 7,3%, retenție azotată (creatinină = 1,22 mg/dl, cu o rată de filtrare glomerulară estimată de 44,5 ml/min/1,73 m²), hipertrigliceridemie sub actualul tratament hipolipemiant, amilază, lipază și transaminaze în limite normale, absența sindromului inflamator, toxine A și B pentru Clostridioides difficile negative.

Radiografia toracică nu obiectivează aspecte patologice, iar ecografia abdomino-pelvină descrie hepatomegalie cu hiperreflectivitate de tip steatozic, colecist alitiazic și pancreas infiltrat lipomatos.

Bilanțul complicațiilor cronice ale diabetului zaharat relevă diminuarea bilaterală a sensibilității vibratorii la nivelul membrelor inferioare, cu păstrarea celorlalte forme de sensibilitate periferică și scor Toronto = 6 bilateral, examenul fundului de ochi fără modificări de retinopatie diabetică; raportul albumină/creatinină nu s-a lucrat, întrucât nu s-a putut exclude o infecție urinară (probele de urocultură fiind contaminate).

Un astfel de caz impune efectuarea unui diagnostic diferențial cu: bolile inflamatorii intestinale, pancreatita acută, cauze medicamentoase (posibile efecte adverse ale agonistului de receptor GLP-1), cauze neoplazice, ischemie mezenterică, posibile cauze psihologice (tulburări de somatizare, anxietate, depresie) sau cauze hormonale (hipertiroidism, hiperparatiroidism, tumori neuroendocrine).

Întrucât pacienta prezintă pe parcursul internării episoade intermitente de dureri abdominale difuze, de intensitate medie spre mare, în asociere cu multiple scaune diareice care nu s-au remis sub tratament simptomatic, se recurge la efectuarea unui examen CT abdomino-pelvin cu substanță de contrast.

Acesta descrie tromboză segmentară de arteră mezenterică superioară cu repermeabilizare ulterioară, precum și o formațiune nodulară situată la nivelul glandei suprarenale stângi cu caracter imagistic sugestiv pentru adenom.

S-au efectuat investigații suplimentare pentru explorarea caracterului secretor al adenomului. Cortizolul bazal,

vesperal și ACTH au prezentat rezultate în limite normale. Cortizolul liber urinar pe 24 ore a prezentat valori crescute, dar acestea au fost interpretate ca posibil asociate obezității. Testul de inhibiție la 1 mg de dexametazonă a avut rezultate în limite normale.

Având în vedere că tromboza de arteră mezenterică era deja repermeabilizată în momentul diagnosticului, s-a optat pentru tratament conservator cu antiagregante plachetare (clopidogrel 75 mg 1 cp/zi), hipolipemiante (rosuvastatină 20 mg 1 cp/zi și ezetimib 10 mg 1 cp/zi) și simptomatice (trimebutin 300 mg și drotaverină 40 mg la nevoie).

Discuții

Cazul ilustrează importanța diagnosticului diferențial extensiv, care să evite tendința de a considera de la bun început simptomele digestive ca fiind determinate de agonistul de receptor GLP-1.

În contextul utilizării tot mai frecvente a acestor terapii, există riscul ca manifestări precum disconfortul abdominal, vărsăturile și diareea să fie interpretate eronat ca efecte adverse medicamentoase, întârziind diagnosticul unor afecțiuni severe precum ischemia mezenterică prezentă în cazul de față.

Diagnosticul diferențial de amploare, care să coreleze întreg tabloul clinic cu un set adecvat de investigații imagistice, este esențial pentru evitarea unor erori medicale care ar putea genera complicații nedorite.

Bibliografie

1. Neumiller JJ. Clinical pharmacology of incretin therapies for type 2 diabetes mellitus: implications for treatment. *Clin Ther.* 2011; 33(5):528-576. doi: 10.1016/j.clinthera.2011.04.024.
2. Marathe CS, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M. Effects of GLP-1 and incretin-based therapies on gastrointestinal motor function. *Exp Diabetes Res.* 2011; 2011: 279530. doi: 10.1155/2011/279530.
3. Sun F, Chai S, Yu K, Quan X, Yang Z, Wu S, Zhang Y, Ji L, Wang J, Shi L. Gastrointestinal adverse events of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2015; 17(1): 35-42. doi: 10.1089/dia.2014.0188.

Prea mult, prea repede: Complicațiile precoce ale tratamentului cu insulină la un pacient cu diabet zaharat tip 1

Autor: Dr. Iulia Jeler



Introducere:

La nivel mondial se estimează că 9.5 milioane de oameni trăiesc cu diabet zaharat tip 1. Screeningul complicațiilor pentru diabet în acest caz se recomandă a se începe la aproximativ 5 ani de la debutul diabetului⁽¹⁾. Prea puțin se au în vedere posibile complicații care pot să apară la scurt timp de la inițierea tratamentului cu insulină la acești pacienți. Printre aceste complicații se numără polineuropatia indusă de insulină (mai exact indusă de scăderea bruscă a glicemiilor) care poate să apară la 10% dintre pacienți, iar la 60% dintre aceștia, polineuropatia poate să remită complet (2). Mecanismul este legat de modificările microcirculatorii care se produc în perioada în care pacientul are constant hiperglicemii. Ulterior administrării insulinei au loc modificări glicemice în sensul scăderii acestora, însă modificările microcirculatorii nu se produc la fel de repede, astfel încât se induce o ischemie endoneurală, ulterior se formează zone axonale de regenerare care determină depolarizări ectopice, iar clinic simptome neuropate precum durere, furnicături și amorțeli cu un debut acut^(3,4).

Criterii propuse pentru diagnosticul neuropatiei induse de tratament:

- O reducere a HbA1c cu > 2% în 3 luni;
- Apariția durerii de tip neuropat și/sau a disfuncție autonome în 8 săptămâni de la reducerea HbA1c;
- Debutul acut al durerii neuropate și/sau disfuncție autonomă de durată > 2 săptămâni⁽⁴⁾.

O altă complicație care poate să apară la puțin timp de la diagnostic este legată de tulburările de vedere. Ținând cont de reducerea bruscă a glicemiilor, pot să apară tulburări de vedere precum vedere încețoșată la unii pacienți, din cauza tulburărilor de refracție, de obicei o modificare tranzitorie de tip hipermetropie. Acest lucru se explică prin faptul că în timpul perioadei cu glicemii crescute, glucoza fiind în concentrație mare, se metabolizează pe calea poliului, se transformă în sorbitol, acesta este mai greu permeabil. Această proprietate face ca sorbitolul să fie mai greu de metabolizat, astfel încât rămâne în cristalin mai mult timp și creează o diferență de presiune osmotică care determină un influx de apă din umoarea apoasă spre cristalin, determinând tulburările de refracție descrise. Cu toate acestea, în anumite cazuri izolate, acest fenomen alături de stresul oxidativ alături de depleția de antioxidanți, poate să ducă la o complicație mult mai rară, anume cataracta metabolică^(5,6,7,8). Un studiu efectuat în Italia pe o populație de 826 de pacienți cu diabet zaharat tip 1 arată că 0,7% (adică 6 pacienți) au dezvoltat cataractă în câteva zile până la câteva luni de la diagnosticul de diabet, fiind necesară facoemulsia⁽⁹⁾.

Prezentarea cazului:

Pacient S.A. în vârstă de 19 ani cu diabet zaharat tip 1 de 5 luni, se prezintă la Clinica Diabetologie Cluj pentru evaluare. Acesta s-a prezentat în urmă cu 5 luni, la debutul diagnosticului de diabet (decembrie 2024), într-un alt serviciu, în regim de urgență prezentând sindrom poliuro-polidipsic, glicemie = 600 mg/dl, HbA1c > 14%. S-a inițiat tratamentul cu insulină în regim bazal-bolus.

În luna februarie 2025, pacientul prezintă simptome neuropate la nivelul membrelor inferioare bilateral (durere, amorțea, furnicături) și scăderea acuității vizuale bilateral. Se efectuează atunci electromiografie pentru evaluarea simptomelor neuropate descrise și se atribuie diagnosticul de polineuropatie axonală demielinizantă proximală și distală severă; de asemenea s-a realizat atunci un control oftalmologic care stabilește diagnosticul de cataractă subcapsulară posterioară bilaterală cu indicație de facoemulsie bilaterală.

Pe parcursul internării din clinica noastră, în luna mai 2025, realizăm un consult interclinic neurologic care constată lipsa semnelor și simptomelor de afectare nervoasă care să susțină diagnosticul atribuit anterior, în schimb consultul oftalmologic realizat în cadrul internării actuale confirmă cataracta descrisă.

Biologic am constatat o valoare a hemoglobinei glicozilate egală cu 4,95%. Pe parcursul internării am realizat profile glicemice repetate care au decelat glicemii a jeun de 62-82mg/dl. Menționez că pacientul este normoponderal (IMC= 19.4 kg/m²), acesta administrează doze fixe de insulină rapidă de până la 16 unități/masă, indiferent de aportul de carbohidrați Obiectivat pe glucometru, pacientul avea inclusiv glicemii = 50 mg/dl pe care nu le resimțea subiectiv.

Am ajustat corespunzător dozele de insulină, am efectuat educația pacientului cu privire la alimentele care conțin carbohidrați, calculul acestora și administrarea insulinei în funcție de raportul insulina / carbohidrați și de factorul de sensibilitate. La internare pacientul administrează 32 UI insulină glargine și aproximativ 0,75 UI insulină/kg corp/zi, iar la externare în urma ajustării, insulina glargine s-a redus la 20 UI, iar cantitatea de insulină/kg corp/zi a ajuns la 0.55 UI, scăderea fiind de aproximativ 25 %.

Observând această corecție drastică a HbA1c cu valoarea de 4,95% la 5 luni de la diagnostic, putem să explicăm complicațiile care au survenit în cazul acestui pacient. În prezent simptomatologia neuropată a remis complet (pacientul a urmat tratament cu suplimente de vitamine: tiamină și piridoxină, dar și cu acid tiotic) și a efectuat succesiv intervenția de facoemulsie la ambele cristaline.

Particularitatea cazului: La prezentare, având un pacient

de vârsta tânără, 19 ani, cu diabet zaharat tip 1 de 5 luni, cu prezentare atipică, și anume afectare multisistemică (oculară, neurologică) am avut în vedere și o posibilă boală mitocondrială ca diagnostic diferențial. Boala mitocondrială poate surveni în aproximativ 1% din cazurile de diabet zaharat tip 1 ^(10,11,12). La indicația reumatologului am recoltat analize care să ajute la susținerea diagnosticului: lactat seric, panel de aminoacizi plasmatici și urinari dintre care, 4 aminoacizi plasmatici au fost în afara limitelor, însă fără a fi specifici pentru o boală mitocondrială, am interpretat modificările pe baza dezechilibrului metabolic. Am efectuat un consult otolaringologic pentru a exclude o hipoacuzie, iar pentru a exclude alte cauze am realizat un profil imunologic și infecțios cu rezultate negative, care au infirmat alte etiologii (boală Lyme, lupus, hepatite, infecție CMV, HIV). Biologic modificat am identificat o hipovitaminoză D severă (7,24 ng/mL), motiv pentru care am început administrarea corespunzătoare de suplimente cu vitamina D.

Bibliografie

1. Graham D. Ogle, Fei Wang, Aveni Haynes, Gabriel A. Gregory, Thomas W. King, et al. Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the International diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0, Diabetes Research and Clinical Practice, Volume 225, 2025, 22
2. Juan Eduardo Quiroz, Maria del Carmen Durand-V.Susan Luciana Puelles-Leon. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an underdiagnosed entity. ScienceDirect, vol 22, issue 3, p201-202, 2023. Doi:10.1016/S1474-4422(23)00029-7.
3. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. Brain. 2015 Jan;138(Pt 1):43-52. Doi: 10.1093/brain/awu307. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25392197; PMCID: PMC4285188.
4. Quiroz-Aldave, Juan Eduardo and Concepción-Zavaleta, Marcio José and del Carmen Durand-Vásquez, María and Gamarra-Osorio, Elman Rolando and Alcalá-Mendoza et al. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an update. Journal Practical Diabetes, Volume 40, number 6, 28-35.
5. Kaštelan S, Gverović-Antunica A, Pelčić G, Gotovac M, Marković I, Kasun B. Refractive Changes Associated with Diabetes Mellitus. Semin Ophthalmol. 2018;33(7-8):838-845. Doi: 10.1080/08820538.2018.1519582. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30199309.
6. Papadimitriou DT, Bothou C, Skarmoutsos F, Papaevangelou V, Papadimitriou A (2015) Acute Bilateral Cataract in Type 1 Diabetes Mellitus. Ann Pediatr Child Health 3(7): 1080 .
7. Argilés, M.; Sala-Oller, J.; Sunyer-Grau, B.; Rovira-Gay, C.; Pérez-Mañá, L. Influence of Blood Glycemia Levels in Refraction, Binocular Vision and Accommodation: A Case Report. Reports 2024, 7, 22. <https://doi.org/10.3390/reports7020022>
8. Okamoto F, Sone H, Nonoyama T, et al. Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control. British Journal of Ophthalmology 2000;84:1097-1102.
9. Afusco D, Prisco F, Romano MR, Dell'Omo R, Libondi T, Costagliola C. Acute juvenile cataract in newly diagnosed type 1 diabetic patients: a Description of six cases. Pediatric Diabetes 2011; 12: 642-648.
10. Donato L, Scimone C, Alibrandi S, Vadalà M, Castellucci M, Bonfiglio VME, Scalinci SZ, Abate G, D'Angelo R, Sidoti A. The genomic mosaic of mitochondrial dysfunction: Decoding nuclear and mitochondrial epigenetic contributions to maternally inherited diabetes and deafness pathogenesis. Heliyon. 2024 Jul 17;10(14):e34756. Doi: 10.1016/j.

heliyon.2024.e34756. PMID: 39148984; PMCID: PMC11324998.

11. Tsang SH, Aycinena ARP, Sharma T. Mitochondrial Disorder: Maternally Inherited Diabetes and Deafness. Adv Exp Med Biol. 2018;1085:163-165. Doi: 10.1007/978-3-319-95046-4_31. PMID: 30578504.

12. Aleena Shujaat Ali, Elif Ilhan Ekinci, Felicity Pyrlis. Maternally inherited diabetes and deafness (MIDD): An uncommon but important cause of diabetes, Endocrine and Metabolic Science, Volume 2, 2021, 100074, ISSN 2666-3961, <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100074>

Obezitatea refractară tratamentului farmacologic și tranziția către chirurgia bariatrică

Coordonator: Prof. Dr. Gabriela Roman
Rezident: Dr. Codruța Ioana Neguțescu



Formele de obezitate severă, asociată cu diabetul zaharat de tip 2 și complicate de prezența comorbidităților reprezintă una dintre cele mai complexe și dificile probleme de sănătate publică la nivel global. Aceasta este asociată cu o gamă largă de complicații metabolice, cardiovasculare și, adesea, cu impact semnificativ asupra calității vieții pacientului. În ultimii ani, tratamentul obezității severe a evoluat dincolo de terapia conservatoare, bazată pe dietă, exercițiu și terapie medicamentoasă, spre intervenții chirurgicale, considerabil mai eficiente în prevenirea și reducerea excesului ponderal și a riscului de comorbidități. Datorită succesului terapeutic care se traduce prin scăderea greutății, remisia diabetului zaharat de tip 2 și ameliorarea altor afecțiuni asociate, face în anumite cazuri selectate din intervenția chirurgicală bariatrică, o strategie terapeutică de primă linie, cu beneficii pe termen lung, dar și cu riscuri și implicații specifice ce impun o evaluare riguroasă și un management multidisciplinar.

Doresc să vă expun managementul clinic al unui pacient din cadrul clinicii noastre, Centrul Clinic de Diabet Zaharat, Nutriție și Boli metabolice - Cluj - Napoca, un pacient în vârstă de 56 de ani, cunoscut cu obezitate grad III (IMC = 43,28 kg/m²), diabet zaharat de tip 2 de peste un deceniu, asociat cu multiplă patologie cardiacă, renală și metabolică: IMA lateral, revascularizat prin PCI+3DES/IVA-D2 (2023), boală coronariană ischemică prin afectare univasculară, HTAE grad III cu risc adițional foarte înalt, dislipidemie mixtă tratată cu statină, litiază renală dreaptă operată, hiperplazie benignă de prostată. Tratamentul de fond inițial include statine, antiplachetare, antihipertensive, fibrat, acid omega-3 și antidiabetice precum Toujeo 90 UI/zi și Fiasp 16-16-16 UI, cu un control glicemic insuficient.

Inițial în luna **noiembrie** a anului **2024**, se prezintă în serviciul de urgență pentru episod infecțios și inflamator, cu simptome caracteristice unei infecții urinare: disurie, nicturie, durere lombară, febră și frisoane cu o evoluție de aproximativ două săptămâni. Asociat prezintă valori glicemice extrem de ridicate (glicemie 580 mg/dl) și HbA1c de 12%. Evaluările imagistice CT abdomen-pelvis cu s.c., confirmate de evaluarea ulterioară prin RMN pelvis cu s.c. relevă prezența unor abcese prostatice susținute de urocultură care identifică - Infecție urinară cu *Serratia marcescens* și *Klebsiella* spp.ESBL. Se inițiază antibioterapie empirică cu Cefuroxim, apoi după rezultatul antibiogrammei se inițiază tratament cu Meropenem și completarea tratamentului cu Linezolid, la recomandarea consultului de boli infecțioase. De asemenea, la ecografia abdominală se identifică: ficat omogen, **mare** (diametru LS = 9,5 cm), **mai ecogen, colecist cu numeroși calculi mici, care lasă larg con de umbră**.

Pacientul este internat în cadrul secției de diabet și este menținut până la remiterea sindromului inflamator.

Pe perioada internării se încearcă inițierea terapiei cu semaglutida orală (Rybelsus), însă pacientul a prezentat un episod de intoleranță digestivă (posibil în context infecțios) și se întrerupe. De asemenea, se reintroduce Metformin în schema terapeutică, cu titrare progresivă. Pacientul dorește externarea la cerere, însă cu continuarea tratamentului cu Linezolid încă 3 zile și a tratamentului de fond la domiciliu.

La **a doua prezentare** în luna **martie 2025**, pacientul se prezintă cu modificări ale tabloului glicemic și creștere în greutate: HbA1c = 11,35 %, o creștere ponderală cu 3 kg în plus și un IMC de 44,41 kg/m². Având în vedere litiaza biliară documentată în cadrul prezentării precedente (noiembrie 2024), pacientului îi este recomandată **efectuarea colecistectomiei** (cu programare ulterioară la consultul și tratamentul chirurgical) și asociat **chirurgie bariatrică în perspectivă**. Se decide modificarea schemei terapeutice și se inițiază tratament cu Tirzepatide (Mounjaro) 2,5 mg 1 injecție/săptămână, cu prudență crescută având în vedere litiaza biliară și urmărire telefonică pentru raportarea eventualelor reacții adverse și supravegerea evoluției.

În luna **mai 2025**, s-a realizat colectomia laparoscopică, cu evoluție favorabilă. În această etapă, se consideră indicată și chirurgia bariatrică, dat fiind obezitatea severă, insulino-rezistența și riscurile asociate.

În cadrul celei de **a treia prezentări - iunie 2025**, în cadrul clinicii noastre, se constată o scădere în greutate (-2 kg față de luna martie 2025), cu un IMC de 43,65 kg/m², iar ca și gest terapeutic se continuă terapia cu **Tirzepatide (Mounjaro)**, cu creșterea dozei treptat, în funcție de tolerabilitatea pacientului. În timpul celei de a 4 săptămâni, pacientul devine noncompliant la tratament, renunțând la acesta datorită costurilor ridicate și a dificultăților cu privire la modul de administrare.

Astfel decizia de a recurge la chirurgie bariatrică s-a bazat pe multiplii factori: IMC > 40 kg/m², răspuns insatisfăcător la tratamentele medicamentoase, prezența comorbidităților cardiovasculare și hepatice, precum și intoleranța la terapiile injectabile. În sfera studiilor clinice, intervențiile bariatrice demonstrează reducerea semnificativă a mortalității, a evenimentelor cardiovasculare și remisiunea diabetului de tip 2 în proporții importante. Aceste rezultate justifică, în cazul pacientului nostru, abordarea chirurgicală pentru atingerea țintelor terapeutice.

Bibliografie

- Stahl JM, Malhotra S. Obesity Surgery Indications and Contraindications. [Updated 2023 Jul 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513285/>
- Lars Sjöström, M.D., Ph.D., Kristina Narbro, Ph.D., C. David Sjöström, M.D., Ph.D., Kristjan Karason, M.D., Ph.D., Bo Larsson, M.D., Ph.D., Hans Wedel, Ph.D., Ted Lystig, Ph.D., Published August 23, 2007. N Engl J Med 2007;357:741-752, DOI: 10.1056/NEJMoa066254. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects
- Courcoulas AP, Daigle CR, Arterburn DE. Long term outcomes of metabolic/bariatric surgery in adults. BMJ. 2023 Dec 18;383:e071027. doi: 10.1136/bmj-2022-071027. PMID: 38110235.
- El Khoury L, Chouillard E, Chahine E, Saikaly E, Debs T, Kassir R. Metabolic Surgery and Diabetes: a Systematic Review. Obes Surg. 2018 Jul;28(7):2069-2077. doi: 10.1007/s11695-018-3252-6. PMID: 29679334.
- Guerreiro V, Neves JS, Salazar D, Ferreira MJ, Oliveira SC, Souteiro P, Pedro J, Magalhães D, Varela A, Belo S, Freitas P, Carvalho D; AMTCO Group. Long-Term Weight Loss and Metabolic Syndrome Remission after Bariatric Surgery: The Effect of Sex, Age, Metabolic Parameters and Surgical Technique - A 4-Year Follow-Up Study. Obes Facts. 2019;12(6):639-652. doi: 10.1159/000503753. Epub 2019 Nov 20. PMID: 31747662; PMCID: PMC6940448.

Terapia combinată cu agoniști de receptori de GLP-1 și chirurgia metabolică - sinergie în managementul obezității și al diabetului zaharat de tip 2

Autor: Dr. Ștefania Apostolescu¹, Conf. Dr. Doina Andrada Mihai², Asist. Univ. Dr. Daniela Stegaru²,

¹Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „Prof. Dr. N. C. Paulescu” București.

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București.



Date generale:

B.C.M. 71 ani, mediu urban

Motivele prezentării:

Glicemie à jeun 150 mg/dl și creștere ponderală, refractare la măsurile de terapie medical-nutrițională

Antecedente heredocolaterale:

Nesemnificative

Antecedente personale patologice:

- Status post gastric sleeve pentru obezitate morbidă
- Diabet zaharat tip 2 controlat prin dietă
- Hipertensiune arterială grad II
- Dislipidemie mixtă
- Status post operație cataractă bilateral
- Status post colecistectomie

Condiții de viață și de muncă:

Pensionară

Comportamente:

Neagă consumul de tutun, alcool și alte toxice

Medicație de fond:

Perindopril și Indapamidă 5/1.25 mg 1cp/zi
Metoprolol 50 mg 1cp/zi
Rosuvastatină 10 mg 1cp/zi

Istoricul bolii:

Pacientă în vârstă de 71 de ani, neconsumatoare de toxice, cu multipli factori de risc cardiovasculari (hipertensiune arterială, dislipidemie, diabet zaharat, obezitate), cunoscută cu diabet zaharat tip 2 din 2009 și istoric de obezitate morbidă, pentru care în 2017 a efectuat o procedură de chirurgie metabolică de tip gastric sleeve, se prezintă în data de 14.10.2024 la Institutul Național de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice „Prof. Dr. N. C. Paulescu” din București pentru reevaluare clinico-biologică afirmând glicemii à jeun de 150 mg/dl și creștere ponderală, refractare la măsurile de terapie medical-nutrițională.

Diabetul zaharat a fost controlat de la diagnostic până la operația de gastric sleeve prin terapia cu Metformin 1g 2cp/zi și Exenatidă 2inj/zi, ulterior prin terapie medical-nutrițională.

În ceea ce privește evoluția greutateii, pacienta avea înainte de intervenția chirurgicală o greutate de 104 kg și IMC 40,62 kg/m². La 18 luni de la operație, a prezentat o scădere ponderală insuficientă, de 22 kg, reprezentând 21,15% (<50%) din excesul de greutate al acesteia. Ulterior, se înregistrează o creștere ponderală treptată, ajungând actual, la 8 ani de la intervenția chirurgicală, la un plus ponderal de 19,1 kg, reprezentând 18,89% din greutatea corporală (101,1 kg).

Examen obiectiv:

Stare generală bună, talie: 1,60 m, greutate: 101,1 kg, IMC: 39,49 kg/m². Stare de nutriție: obezitate grad II. TA=115/75 mmHg, AV=75 bpm, SpO₂=98% în aa în repaus. Zgomote cardiace ritmice, fără sufluri decelate auscultator, pulsuri periferice palpabile bilateral simetric, fără edeme în momentul examinării. Murmur vezicular prezent bilateral, fără raluri supraadăugate. Abdomen mărit de volum prin panicul adipos, mobil cu respirația, nedureros la palpate, ficat la rebord, splina nepalpabilă, micțiuni fiziologice, tranzit intestinal prezent. Orientată temporo-spațial. Fără alte acuze.

Probe biologice:

Glicemie = 130mg/dl, HbA1c = 6.6%
Acid uric = 8,05mg/dl (VN 2,4 – 5,7),
LDLc = 79.2mg/dl, Trigliceride = 166mg/dl,
K seric = 3.34mmol/L (VN 3,6 – 5,2),
Hemoleucogramă, probe hepatice și renale în limite normale.

Diagnostic pozitiv:

- Diabet zaharat tip 2 cu control slab
- Obezitate grad II
- Hipertensiune arterială grad II, grup de risc foarte înalt
- Dislipidemie mixtă necontrolată terapeutic
- Hiperuricemie asimptomatică
- Status post gastric sleeve
- Status post colecistectomie
- Status post operație cataractă ambii ochi
- Hipopotasemie ușoară

Atitudine terapeutică:

Conform ADA 2025 ne propunem următoarele ținte terapeutice: glicemie à jeun 80-130 mg/dL; glicemia postprandială la 2 ore < 180 mg/dL; HbA1c < 6.5% dacă se poate atinge fără hipoglicemie semnificativă; scădere în greutate de cel puțin 6 kg în următoarele 6 luni; menținerea tensiunii arteriale < 130/80 mmHg; atingerea țintei LDLc < 75 mg/dl, trigliceride < 150 mg/dl.

În vederea atingerii acestor ținte terapeutice, recomandăm terapie medical-nutrițională care să acopere necesarul zilnic de 1800 kcal, distribuite calitativ în 200g HC, 100g proteine, 63g lipide din care acizi grași trans < 10%. Se decide inițierea treptată a terapiei medicamentoase cu Metformin XR 1gx2/zi și Semaglutidă orală 3 mg, 1cp/zi, cu escaladarea progresivă a dozelor. De asemenea pacienta va continua tratamentul asociat cu Perindopril 5 mg 1cp/zi, Metoprolol 50 mg 1cp/zi, cu întreruperea tratamentului cu Indapamidă și creșterea dozei de Rosuvastatină la 20 mg 1cp/zi și inițierea terapiei cu Alopurinol 100 mg 1cp/zi.

Evoluție:

După un an de tratament, timp în care nu s-au înregistrat reacții adverse semnificative, s-a observat o scădere a greutății de 18,1 kg (17,9%), reprezentând 94,76% din recâștigarea în greutate post-intervențională, însoțită de reducerea HbA1c la 5,7%.

Discuții:

Prevalența în creștere a obezității o include pe lista problemelor semnificative de sănătate publică. Chirurgia bariatrică reprezintă o soluție rapidă pentru obezitatea severă și complicațiile asociate însă utilizarea ei în creștere a dat naștere la noi provocări: pierderea insuficientă în greutate și recâștigarea greutății post-procedură. Astfel, ghidul ADA 2025 recomandă monitorizarea persoanelor care au suferit intervenții chirurgicale metabolice pentru pierdere insuficientă în greutate sau recurență în greutate cel puțin o dată la 6-12 luni, iar dacă se decelează aceste modificări să se evalueze potențialii factori predispozanți și, dacă este cazul, să se ia în considerare intervenții suplimentare pentru pierderea în greutate (de exemplu, farmacoterapia).¹

Nu există încă dovezi concludente care să susțină utilizarea sistematică a terapierilor hormonale incretinice în pre- și post-chirurgie metabolică pentru obezitate cronică. Cu toate acestea, studiile dovedesc faptul că agoniștii receptorului peptidic 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) reprezintă o alegere terapeutică promițătoare în abordarea acestor noi provocări. Atât chirurgia bariatrică, cât și terapiile medicale pe bază de incretine acționează asupra GLP-1. În cazul intervenției chirurgicale, se modifică anatomia intestinală și feedback-ul hormonal, ceea ce duce la o stimulare mai mare a celulelor intestinale de tip L și la eliberarea de GLP-1, iar analogii sintetici acționează pe mai multe căi, inclusiv la nivelul pancreasului, creierului și intestinului. Astfel pot completa efectul metabolic al intervenției chirurgicale.^{1,2,3,4}

Un studiu observațional retrospectiv, realizat în 2023 pe un grup de 50 de participanți, care și-au recăpătat greutatea pierdută în urma chirurgiei metabolice și care au fost tratați timp de 6 luni cu agoniști de receptori de GLP-1 de tip Liraglutid sau Semaglutid, a dovedit eficiența terapiei în combaterea recăpătării în greutate după chirurgia metabolică, servind drept alternativă la reintervenția chirurgicală, pacienții pierzând în urma celor 6 luni de tratament 2/3 din greutatea recâștigată. Rezultatele au fost mai bune în categoria celor care au primit Semaglutidă. 5

În ceea ce privește asocierea terapiei cu agonist de receptor de GLP-1 înainte sau imediat după intervenția chirurgicală, cu scopul de a potența efectul intervenției, s-a publicat în iulie 2025 un studiu retrospectiv în care au fost incluși un număr de 568 de participanți care au suferit o intervenție chirurgicală bariatrică (gastric sleeve sau bypass gastric) la Stanford Health Care în perioada ianuarie 2019 - decembrie 2023. Acest studiu a evidențiat faptul că pacienții care au utilizat un agonist al receptorului de GLP-1 în perioada preoperatorie și postoperatorie au înregistrat o pierdere în greutate semnificativ mai mare - o pierdere totală în greutate de 33% și o scădere de 17,9 a IMC - comparativ cu intervenția chirurgicală singură. Cu toate acestea, utilizarea unui agonist al receptorului GLP-1 doar în perioada preoperatorie sau doar în perioada postoperatorie nu a dus la o pierdere în greutate mai mare decât intervenția chirurgicală singură. 2

Concluzii:

Agoniștii de receptori de GLP-1 și-au dovedit eficacitatea în gestionarea eșecului privind scăderea ponderală post-chirurgie bariatrică și, prin urmare, în reducerea complicațiilor pe termen lung ale obezității. Cu toate acestea sunt necesare studii clinice randomizate controlate viitoare pentru stabilirea unor recomandări de utilizare sistematică, cu accent pe momentul optim, doza și durata utilizării terapierilor hormonale incretinice în pre- și post- chirurgie metabolică pentru gestionarea obezității cronice.

Bibliografie

1. American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes-2025: 167-180.
2. GLP-1 Therapy Helps Amplify Bariatric Surgery Weight Loss, but Timing Matters — Using an agent only pre- or postoperatively not different than surgery alone by Kristen Monaco, Senior Staff Writer, MedPage Today July 13, 2025, Last Updated July 15, 2025.
3. Vosburg RW, El Chaar M, El Djouzi S, Docimo S Jr, Choi D, LaMasters T, Srivastava G, Shukla AP, Oviedo RJ, Fitch A, Azagury DE; Clinical Issues Committee of the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. Literature review on antiobesity medication use for metabolic and bariatric surgery patients from the American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. *Surg Obes Relat Dis.* 2022 Sep;18(9):1109-1119. doi: 10.1016/j.soard.2022.07.002. Epub 2022 Jul 14. PMID: 36028428.
4. Kevin Gracia Pratama, Heri Nugroho, Antoninus Hengky, Malvin Tandry, Pauliana Pauliana. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for post-bariatric surgery weight regain and insufficient weight loss: A systematic review. *Obesity Medicine* Volume 46, March 2024, 100533.
5. Jensen, A.B., Renström, F., Aczél, S. et al. Efficacy of the Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Liraglutide and Semaglutide for the Treatment of Weight Regain After Bariatric surgery: a Retrospective Observational Study. *OBES SURG* 33, 1017-1025 (2023).

Diabetul zaharat tip 1 dezechilibrat la copil. Cauză de pancreatită acută și demielinizare osmotică

Autor: Dr. Gabriela Florian¹, Dr. Cosmin Florian¹, Dr. Laura Bodea²

¹ Spital județean de urgență "Dr. Constantin Opreș" Baia Mare,

² Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Cluj Napoca



Introducere

Judecata clinică în cazul fiecărui pacient cu diabet zaharat dezechilibrat trebuie adaptată individual, având ca fundament protocoalele existente și monitorizarea atentă, orară și zilnică, a parametrilor clinici și biologici. Tratamentul și ajustările terapeutice trebuie să fie întotdeauna personalizate. Conform protocolului ISPAD pentru cetoacidoza diabetică (CAD), rezoluția episodului nu poate fi considerată completă până când nu este identificată cauza care a determinat apariția sa. În cazul prezentat, factorii declanșatori au fost multipli: întreruperea tratamentului cu insulină după vizualizarea valorii HbA1c, utilizarea monoterapiei autogestionate de către copil (calculul exclusiv al glucidelor ingerate), neidentificarea precoce a simptomelor de CAD de către părinți.

Epidemiologic, frecvența CAD este de 15–70% la debutul diabetului zaharat tip 1, iar ulterior, după stabilirea diagnosticului, aceasta scade la 1–10% per pacient/an, principala cauză fiind neadministrarea terapiei insulinice, în timp ce infecțiile reprezintă un factor declanșator rar.

În evaluarea statusului volemic, ureea și anion gap-ul reprezintă cei mai importanți parametri, având în vedere că în CAD deficitul de lichide extracelulare se ridică la aproximativ 7% din greutatea corporală. Obiectivele terapiei de reechilibrare hidroelectrolitică sunt restaurarea volumului circulant, corectarea deficitului de apă și sodiu, ameliorarea filtrării glomerulare, precum și reducerea glicemiei și cetonemiei. Conform studiului PERCAN, nu există diferențe semnificative privind riscul de injurie cerebrală în funcție de viteza de administrare sau de concentrația soluțiilor perfuzabile. Relația dintre injuria cerebrală și CAD rămâne incomplet elucidată, datele recente sugerând că aceasta ar putea fi atribuită anomaliilor de flux cerebral sau statusului proinflamator indus de dezechilibrul acido-bazic.

Injuria cerebrală acută apare predominant la pacienții cu durată prelungită a simptomatologiei înainte de prezentare, fiind mai rar întâlnită la debut sau la vârste foarte mici. Factorii de risc epidemiologici identificați includ hipocapnia, valorile crescute ale ureei și acidoza severă la prezentare. Manifestările clinice apar de regulă în primele 12 ore, mai rar după 24 de ore. În contextul pancreatitei asociate, timpul de pauză digestivă (NPO) a fost prelungit, ceea ce a crescut riscul de hipofosfatemie, complicație care poate determina injurie cerebrală și convulsii.

Prezentare de caz

Adolescentă de sex feminin, în vârstă de 15 ani, s-a internat la data de 25.07.2024, ora 11:19, pentru dureri abdominale. Din antecedentele personale patologice reținem diagnosticul de diabet zaharat tip 1, stabilit în

urmă cu aproximativ un an, pentru care pacienta a urmat inițial tratament insulinic conform recomandărilor. Ulterior, după normalizarea valorilor HbA1c, a sistat tratamentul injectabil din proprie inițiativă, autogestionând boala prin monitorizarea exclusivă a aportului glucidic.

La internare, pacienta prezenta stare generală influențată, normoponderală (G = 51 kg, T = 163 cm), tegumente palide și uscate, extremități reci, halenă acetonemică, respirație de tip Kussmaul, TA = 125/90 mmHg, somnolență, ușoară obnubilare, fără semne de iritație meningească.

Date paraclinice evidențiază acidoză metabolică decompensată, hiperglicemie, HbA1c = 12,3%, sindrom inflamator important (CRP = 40xVN), hipertrigliceridemie, hiperamilazemie și hiperlipazemie. Diagnosticul prezumtiv fiind Cetoacidoză diabetică (CAD) pe fond de diabet zaharat tip 1 dezechilibrat, asociată cu hipertrigliceridemie și pancreatită acută metabolică.

S-a instituit perfuzie endovenoasă pentru reechilibrare hidro-electrolitică și insulinoterapie intravenoasă conform protocolului ISPAD 2022, cu monitorizarea ASTRUP venos la fiecare 2 ore, monitorizarea glicemiei orare și supraveghere cardiorespiratorie continuă și s-a inițiat antibioterapie cu cefalosporină de generația a III-a (ceftriaxim).

Imagistica abdominală (CT) efectuată a descris pancreas cu volum crescut și structură inhomogenă, arie hipocaptantă de 31/14 mm situată corporal, colecție lichidiană peripancreatică (15 mm), ascită în cantitate mică perihepatic, perisplenic, paracolic și pelvin; nivele hidroaerice la intestinul subțire, aerocolie și coprostază.

Consultul de chirurgia pediatrică a recomandat repaus digestiv complet, continuarea antibioterapiei, a perfuziei intravenoase și a insulinoterapiei, cu monitorizarea echilibrului acido-bazic la 6–8 ore. Pe parcursul repausului digestiv, pacienta nu a prezentat dezechilibre electrolitice.

În ziua a 5-a s-a reluat alimentația per os, introducându-se insulină bazală (degludec), cu monitorizarea glicemică orară.

După 24 ore după reluarea alimentației și sistarea perfuziei continue, pacienta a dezvoltat confuzie, tulburări de limbaj, dezorientare temporo-spațială și răspuns lent la comenzi; Clinic: TA = 111/77 mmHg, AV = 82 b/min. ASTRUP: alcaloză ușoară, fără dezechilibre electrolitice; Consultul neurologic a ridicat suspiciunea de AVC ischemic.

CT craniu: mici arii hipodense corticale parietal stânga, posibil ischemice; angiografia a descris focare hipodense cortico-subcorticale, cu ștergerea șanțurilor și șizurilor, concluzia fiind leziuni ischemice parietale stângi în teritoriul arterei cerebrale medii. Diagnosticul neurologic: AVC ischemic parietal stâng, cu elemente de afazie mixtă, predominant receptivă. S-a inițiat tratament depletiv

cerebral, anticoagulant, hipolipemiant, vitaminoterapie B, reducerea aportului de lichide intravenoase cu 75%, monitorizare tensională și glicemică.

Transferată în Clinica de Terapie Intensivă Medicală Cluj, pacienta a efectuat RMN cerebral, care a evidențiat multiple arii de alterare de semnal parietal stâng, asociate cu reducerea difuză a volumului substanței albe supratentorial și infratentorial. Leziunile nu respectau un teritoriu vascular și au fost interpretate ca demielinizare osmotică în contextul dezechilibrului metabolice asociate diabetului zaharat dezechilibrat.

Posibile cauze identificate în apariția leziunilor demielinizante: CAD severă (pH = 6,79; HCO_3^- = 4,9 mmol/L; glicemie = 418 mg/dl; Na corectat = 146 mEq/L), sindrom de retenție azotată (Cr = 1,12 mg/dl; uree = 19,26 mg/dl).

Ulterior, pacienta s-a transferat în secția noastră la cerere, pentru reluarea educației medicale. La reevaluare: stare generală bună, fără deficit neurologic, stabilă cardio-respirator. A acceptat montarea unui senzor de glicemie pe durata internării, dar ulterior a renunțat. Cu toate acestea, și-a reluat administrarea insulinei, înțelegând prin experiență proprie importanța aderenței la tratament și a respectării indicațiilor medicale.

Concluzii:

Educația medicală reprezintă o componentă fundamentală în managementul diabetului zaharat tip 1, responsabilitatea terapeutică fiind în proporție de aproximativ 90% a pacientului și familiei. Pentru o conduită corectă în diverse situații clinice, este esențial ca pacientul și familia să beneficieze de educație specializată, furnizată de o echipă multidisciplinară pregătită. În România, această educație este realizată aproape exclusiv de medic și asistent medical, atât atunci când prevalența diabetului la copil era de 4,8%, cât și în prezent, când a ajuns la 13,1%. Este necesară găsirea unor modalități prin care pacienții să conștientizeze pe deplin faptul că, în diabetul zaharat tip 1, viața nu este posibilă fără insulină. Ținta terapeutică nu este doar normalizarea HbA1c, ci și creșterea timpului petrecut în intervalul glicemic țintă, corelarea alimentației cu activitatea fizică și menținerea unui orar constant al meselor, cu aport glucidic similar la tipurile de mese principale.

Din punct de vedere epidemiologic, cetoacidoza diabetică este mai frecvent raportată în primii cinci ani de la debutul diabetului zaharat tip 1, cu incidență crescută în rândul copiilor proveniți din zone limitrofe sau cu acces limitat la servicii medicale specializate

În ceea ce privește mecanismele fiziopatologice, se poate lua în considerare faptul că demielinizarea este favorizată de dezechilibrul acido-bazic, cu risc potențial de edem cerebral; suplimentar, interpretarea statusului electrolitic poate fi denaturată în contextul hipertrigliceridemieii.

Educația medicală constituie un element fundamental în managementul pacienților cu diabet zaharat, având un rol major în prevenirea complicațiilor acute și cronice, precum și în creșterea complianței terapeutice.

Pornind de la faptul că acesta reprezintă al doilea caz

de cetoacidoză diabetică asociată cu pancreatită raportat în cadrul secției și având în vedere datele existente în literatura și bazele de date internaționale privind această asociere, considerăm justificată recomandarea efectuării testării genetice pentru gena lipoprotein-lipazei, în scopul identificării unor posibile mutații patologice implicate.

Bibliografie

1. <https://www.ispad.org/resource/chapter-11-diabetic-ketoacidosis.html>
2. Düzcan Kilimci D, Bal A, Ozkinay F, Ersoy B. Lipoprotein Lipase (LPL) Gene Mutation in a Girl With Diabetic Ketoacidosis, Acute Pancreatitis, and Hypertriglyceridemia. *Cureus*. 2025 Jul 1;17(7):e87126. doi: 10.7759/cureus.87126. PMID: 40747209; PMCID: PMC12313085.
3. Glaser N. Cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Curr Diab Rep*. 2001 Aug;1(1):41-6. doi: 10.1007/s11892-001-0009-7. PMID: 12762956.
4. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med*. 2001 Jan 25;344(4):264-9. doi: 10.1056/NEJM200101253440404. PMID: 11172153.
5. Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis and Intravenous Fluids. *J Emerg Med*. 2017 Aug;53(2):212-221. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.03.014. Epub 2017 Apr 12. PMID: 28412071.
6. Hsia DS, Tarai SG, Alimi A, Coss-Bu JA, Haymond MW. Fluid management in pediatric patients with DKA and rates of suspected clinical cerebral edema. *Pediatr Diabetes*. 2015 Aug;16(5):338-44. doi: 10.1111/pedi.12268. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25800410; PMCID: PMC4496255.
7. Memarian S, Zolfaghari A, Gharib B, Rajabi MM. The incidence of cerebral edema in pediatric patients with diabetic ketoacidosis: a retrospective study. *BMC Res Notes*. 2025 Apr 9;18(1):152. doi: 10.1186/s13104-025-07237-9. PMID: 40205526; PMCID: PMC11983962.
8. Kostopoulou E, Sinopidis X, Fouzas S, Gkentzi D, Dassios T, Roupakias S, Dimitriou G. Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents; Diagnostic and Therapeutic Pitfalls. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 4;13(15):2602. doi: 10.3390/diagnostics13152602. PMID: 37568965; PMCID: PMC10416834.
9. Slyper A, Wyatt D, Brown C. Clinical and/or biochemical pancreatitis in diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol*. 1994;7:261-264

Tulburări metabolice și de somn - O provocare diagnostică și terapeutică

Coordonator: Asist. Univ. Dr. Nicoleta Moțoc
Med. rez. Antonia Nechita



Tulburările metabolice și de somn reprezintă o provocare medicală de actualitate, având implicații majore asupra calității vieții și a prognosticului pacienților. Sindromul de apnee în somn (SASO) se remarcă prin prevalența sa crescută, asocierea cu multiple comorbidități și dificultatea diagnosticului precoce. Obezitatea reprezintă un factor de risc principal în apariția acestei patologii. În contextul medicinei moderne, înțelegerea relațiilor bidirecționale dintre aceste afecțiuni devine esențială pentru elaborarea unor strategii terapeutice eficiente și personalizate.

Epidemiologie și clasificare

Studiile epidemiologice arată o prevalență ridicată a sindromului de apnee în somn în rândul populației generale, cu valori estimate de peste 20% în anumite regiuni. În Statele Unite, incidența este în continuă creștere, în special din cauza expansiunii fenomenului de obezitate. Această asociere nu este întâmplătoare, deoarece excesul ponderal afectează direct mecanica respiratorie și permeabilitatea căilor aeriene superioare. Din punct de vedere al clasificării, SASO este împărțit în două forme distincte:

1. Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv – caracterizat prin colabarea repetată a căilor aeriene superioare, determinând oprirea temporară a fluxului de aer, în ciuda persistenței efortului respirator.

2. Sindromul de apnee în somn de tip central – caracterizat prin lipsa completă a efortului respirator, ca urmare a dereglărilor la nivelul centrilor nervoși care controlează respirația.

În practica clinică, forma obstructivă este cea mai frecvent întâlnită și are un impact semnificativ asupra sănătății metabolice.

Obezitatea ca factor de risc

Obezitatea joacă un rol central în patogenia sindromului de apnee în somn. Depozitele de țesut adipos localizate la nivelul gâtului și limbii, precum și creșterea circumferinței cervicale, contribuie la obstrucția căilor aeriene. De asemenea, țesutul adipos are un rol endocrin activ, eliberând citokine proinflamatorii și factori care induc rezistență la insulină. Aceste mecanisme favorizează apariția unui cerc vicios între obezitate, apnee de somn și diabet zaharat tip 2. S-a demonstrat că o circumferință a gâtului mai mare de 40 cm la bărbați și 37 cm la femei reprezintă un marker de risc semnificativ. Astfel, controlul greutateii devine o măsură terapeutică și preventivă de bază.

Prezentare de caz

Cazul prezentat este cel al unei paciente de 66 de ani, cunoscută cu diabet zaharat tip 2 de aproximativ 17 ani, aflată sub tratament cu insulină și cu antecedente personale patologice multiple. Printre acestea se numără:

polineuropatie diabetică, obezitate grad III, astm bronșic parțial controlat, cardiomiopatie dilatativă de cauză mixtă (hipertensivă și ischemică), infarct miocardic acut vechi, hipertensiune arterială esențială cu risc cardiovascular foarte înalt, boală renală cronică stadiul KDIGO G4A1 și hipotiroidism sub tratament substitutiv. De asemenea, pacienta are istoric de tabagism cronic și expunere profesională la noxe.

Motivul internării a fost reprezentat de dispnee de repaus, fatigabilitate diurnă, ronhopatie cronică și valori glicemice persistente crescute, depășind 250 mg/dl. Examenul clinic a arătat o pacientă cu IMC=47,17 kg/m², circumferința abdominală de 133 cm, torace cifotic, acantosis nigricans la nivel cervical și edeme gambiere bilaterale. Parametrii biologici au confirmat dezechilibrul metabolic, cu hiperglicemie importantă, HbA1c de 9,3%, sindrom de retenție azotată, hepatocitoliză și colestază. Poligrafia cardio-respiratorie a relevat un indice apnee-hipopnee de 35 episoade/oră și saturații nocturne minime de 67%, confirmând diagnosticul de apnee obstructivă severă.

Diagnostic și tratament

Diagnosticul stabilit a fost de diabet zaharat tip 2 dezechilibrat, obezitate grad III și sindrom de apnee în somn obstructiv sever. Având în vedere tabloul complex, s-a instituit o abordare terapeutică multidisciplinară. În ceea ce privește diabetul, a fost necesară reevaluarea schemei insulinice și adăugarea altor terapii moderne, precum inhibitorii SGLT2 sau analogii GLP-1. Pentru sindromul de apnee în somn, tratamentul standard constă în utilizarea dispozitivelor CPAP, care mențin presiunea pozitivă în căile aeriene și previn colapsul acestora. În paralel, s-a recomandat controlul strict al greutateii, optimizarea tratamentului astmului bronșic și continuarea terapiei cardiologice.

Perspective terapeutice

Un domeniu de cercetare emergent îl reprezintă utilizarea tirzepatidei, un agonist dual GLP-1/GIP, care a demonstrat eficacitate în scăderea greutateii și îmbunătățirea parametrilor metabolici. Studiul SURMOUNT-OSA a arătat că tirzepatida reduce semnificativ numărul episoadelor de apnee-hipopnee, determină o pierdere ponderală considerabilă și ameliorează factorii cardiometabolici precum hipertensiunea și inflamația sistemică. Astfel, aceasta ar putea deveni o opțiune de tratament de viitor în managementul pacienților cu SASO și obezitate severă.

Recomandări și concluzii

Pacienta a primit recomandări pentru consulturi interdisciplinare, inclusiv gastroenterologie, pentru evaluarea sindromului de hepatocitoliză și colestază, precum și reevaluare pneumologică la trei luni. De

asemenea, i s-a recomandat menținerea abstenenței de la fumat și continuarea monitorizării atente a valorilor glicemice. Concluzionând, sindromul de apnee în somn reprezintă o patologie frecvent subdiagnosticată, dar cu impact major asupra sănătății cardiovasculare și metabolice. Relația bidirecțională cu diabetul zaharat tip 2 subliniază importanța unei colaborări interdisciplinare și a unei abordări integrate. Obezitatea este factorul central asupra căruia trebuie să se concentreze măsurile terapeutice. Apariția unor terapii inovatoare, precum tirzepatida, deschide noi perspective pentru tratamentul acestei afecțiuni complexe.

În final, abordarea pacientului cu tulburări metabolice și de somn necesită nu doar tratament medicamentos, ci și schimbări esențiale în stilul de viață, suport psihologic și o colaborare strânsă între specialități precum diabetologie, pneumologie, cardiologie și nutriție . Doar printr-o viziune integrată se poate obține o îmbunătățire semnificativă a prognosticului și a calității vieții acestor pacienți.

Bibliografie

1. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 165 (9) (2002), pp. 1217-1239, 10.1164/rccm.2109080
2. Wang C, Tan J, Miao Y, Zhang Q. Obstructive sleep apnea, prediabetes and progression of type2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. J Diabetes Investig. 2022 Aug;13(8):1396-1411. doi: 10.1111/jdi.13793. Epub 2022 Apr 14. PMID: 35302714; PMCID: PMC9340883.
3. Malhotra A, Bednarik J, Chakladar S, Dunn JP, Weaver T, Grunstein R, Fietze I, Redline S, Azarbarzin A, Sands SA, Schwab RJ, Bunck MC. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea: Rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT -OSA phase 3 trial. Contemp Clin Trials. 2024 Jun;141:107516. doi: 10.1016/j.cct.2024.107516. Epub 2024 Mar 26. PMID: 38547961; PMCID: PMC11168245.
4. Malhotra A, Bednarik J, Chakladar S, Dunn JP, Weaver T, Grunstein R, Fietze I, Redline S, Azarbarzin A, Sands SA, Schwab RJ, Bunck MC. Tirzepatide for the treatment of obstructive sleep apnea: Rationale, design, and sample baseline characteristics of the SURMOUNT -OSA phase 3 trial. Contemp Clin Trials. 2024 Jun;141:107516. doi: 10.1016/j.cct.2024.107516. Epub 2024 Mar 26. PMID: 38547961; PMCID: PMC11168245.

Gestionarea diabetului zaharat tip 2 prin tratamentul endoscopic al colestazei iatrogene și intervenție nutrițională



Autor: Dr. Mihaela-Andreea Mina,
Ambulatoriul de Diabet Zaharat, Nutriție și Boli Metabolice, Spitalul Municipal Blaj.

Introducere:

Stenoza iatrogenă a ductului hepatic comun (CHC) reprezintă o complicație rară, dar semnificativă a colecistectomiei, care poate conduce la colestază persistentă, afectarea funcției hepatice și complicații metabolice asociate. Asocierea cu factori de risc precum obezitatea, sedentarismul și diabetul zaharat de tip 2 complică managementul terapeutic și necesită o abordare multidisciplinară. [1, 2, 3, 4, 5]

Pacienții cu afecțiuni hepatobiliare post-chirurgicale și tulburări metabolice prezintă provocări importante, iar detectarea precoce și intervenția promptă sunt esențiale pentru prevenirea evoluției către boli hepatice cronice și complicații cardiovasculare sau pancreatice. [1, 2, 3]

Prezentarea cazului:

Pacient, 52 de ani, cu antecedente de colecistectomie efectuată în urmă cu zece ani, fără antecedente heredocolaterale relevante pentru afecțiuni hepatobiliare sau metabolice, se prezintă în cadrul Spitalului Municipal Blaj, acuzând durere persistentă la nivelul hipocondrului drept. Durerea a debutat imediat postoperator, inițial sub formă de jenă, iar ulterior a evoluat progresiv, către intensitate moderată în lunile anterioare prezentării.

Factorii de risc identificați în urma desfășurării anamnezei, includ sedentarismul și consumul frecvent de alimente hipercalorice.

În urma efectuării examenului clinic, s-a evidențiat un abdomen destins pe seama țesutului adipos reprezentat în exces, cu sensibilitate la palpare în hipocondrul drept, fără alte semne patologice semnificative.

Investigații:

La internarea în cadrul Spitalului Municipal Blaj, explorările biochimice au evidențiat un sindrom colestatic (FA = 328 U/L, GGT = 2853 U/L, BD = 0,67 mg/dL), asociat cu sindrom hepatocitolitic (AST = 65 U/L, ALT = 131 U/L) și hiperglicemie (166,34 mg/dL).

Persistența valorilor glicemice peste limitele de referință a impus determinarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c), utilizată ca marker diagnostic al Diabetului zaharat de tip 2, care a confirmat prezența patologiei printr-o valoare de 8,4%.

Sindromul de hepatocitoliză și cel de colestază nu s-au ameliorat pe durata internării, motiv pentru care investigațiile au fost completate cu explorări imagistice, incluzând:

- CT abdomino-pelvin: evidențiază steatoză hepatică, colestază intra- și extrahepatică, hepatomegalie și splenomegalie;

- Colangio-RMN nativ: relevă îngroșare segmentară a căii biliare principale (CHC), posibil în relație cu clipul metalic post-colecistectomie.

Management inițial:

Pe parcursul internării, pacientul a urmat tratament medicamentos constând în hepatoprotectoare, coleretice, colagogice și antispastice, precum și aport hidric adecvat (≥ 2 L/zi). De asemenea, a beneficiat de educație nutrițională, urmând ca la domiciliu să fie instituită o dietă hipocalorică: 45–50% glucide cu indice glicemic scăzut, 20% proteine și 30% grăsimi nesaturate, fără zahăr și alimente procesate, cu aport crescut de fibre, legume și pește. Programul de activitate fizică va fi inițiat odată cu externarea, conform recomandărilor elaborate: mers alert 30 minute/zi, 5 zile/săptămână, cu creștere treptată a intensității.

Terapia antidiabetică orală și insulinică a fost temporizată, având în vedere prezența sindromului de hepatocitoliză și colestază important, urmărindu-se obținerea controlului glicemic prin metode non-farmacologice

Investigații suplimentare și intervenție endoscopică:

Datorită menținerii sindromului de colestază, fără ameliorarea semnificativă a probelor biologice, pacientul a fost direcționat spre Institutul regional de gastroenterologie-hepatologie "Prof. Dr. Octavian Fodor" Cluj-Napoca.

La internarea în cadrul acestui spital, sindromul de hepatocitoliză și colestază s-a menținut la valori comparabile cu cele înregistrate anterior. Pentru elucidarea cauzei modificărilor, s-au dozat anticorpii virali și autoimuni, markerii tumorali și imunoglobuline, ceea ce a permis excluderea hepatitelor virale și autoimune, precum și a neoplaziilor hepatice. De asemenea reinvestigările imagistice au confirmat stenoza segmentară iatrogenă a căii biliare principale (CHC), completată ulterior prin efectuarea colangiopancreatografie endoscopice retrogradă (ERCP), care a permis dilatarea și protezarea endoscopică a ductului afectat. Procedura a fost urmată de o reacție pancreatică tranzitorie, caracterizată prin dureri abdominale și creșterea amilazelor și lipazei, care au regresat ulterior, evidențiind o evoluție favorabilă.

Evoluție și monitorizare ambulatorie:

Ulterior, pacientul a fost monitorizat în cadrul ambulatoriului de specialitate Diabet zaharat. Nutriție și Boli Metabolice, unde au fost reluate principiile educației nutriționale și s-a subliniat importanța activității fizice regulate. Totodată, a fost realizat screening-ul complicațiilor cronice ale diabetului zaharat de tip 2, care a exclus prezența polineuropatiei

diabetice, retinopatiei diabetice, nefropatiei diabetice și a bolii arteriale periferice.

Evoluția clinică și paraclinică a fost favorabilă, controalele succesive evidențiind o ameliorare semnificativă: glicemia s-a stabilizat între 90–119 mg/dL, hemoglobina glicozilată a scăzut la 6,1%, iar parametrii hepatobiliari au prezentat o reducere progresivă (GGT = 700 U/L, FA = 158 U/L, ALT = 51 U/L). De asemenea, monitorizarea greutateii corporale a evidențiat o scădere de aproximativ 10 kg în decurs de două luni. Un aspect notabil este adoptarea treptată a unui program de exercițiu fizic susținut, pacientul ajungând să parcurgă prin alergare aproximativ 5 km/zi.

Colaborarea multidisciplinară între medicul internist, gastroenterolog și diabetolog s-a dovedit esențială pentru obținerea controlului metabolic și ameliorarea funcției hepatobiliare.

Evoluția pacientului urmează să fie reevaluată gastroenterologic, fiind posibilă o intervenție chirurgicală ulterioară pentru rezolvarea definitivă a colestazei și înlăturarea stentului.

Discuție:

Acizii biliari acționează ca mediatori metabolici importanți în reglarea homeostaziei glucozei prin activarea receptorilor FXR și TGR5. Colestaza cronică perturbă aceste mecanisme, favorizând dezvoltarea insulinorezistenței și a disfuncției metabolice hepatice. Restaurarea fluxului biliar și modularea farmacologică a receptorilor pot reprezenta direcții terapeutice promițătoare în diabetul zaharat de tip 2. ^[1, 2, 3]

Cazul prezentat evidențiază complexitatea managementului stenozei iatrogene post-colecistectomie, mai ales atunci când sunt asociate cu tulburări metabolice. Intervenția endoscopică precoce, integrată cu măsuri non-farmacologice (dietă, activitate fizică) și monitorizare diabetologică riguroasă, a condus la ameliorarea colestazei și la optimizarea controlului glicemic. ^[1, 2, 3]

Pacienții cu factori de risc metabolici necesită o abordare multidisciplinară și supraveghere pe termen lung pentru prevenirea complicațiilor hepatice și metabolice. ^[1, 2, 3]

Concluzii:

Stenoza iatrogenă a căii hepatice principale poate persista mult timp după colecistectomie și influențează direct echilibrul metabolic și controlul glicemic. O strategie multidisciplinară, care combină tratamentul endoscopic, intervențiile nutriționale (dietă hipocalorică cu indice glicemic scăzut), activitatea fizică regulată și monitorizarea diabetologică, este esențială pentru succesul terapeutic și prevenirea complicațiilor. Educația pacientului și colaborarea între specialiști rămân piloni fundamentali ai managementului pe termen lung. ^[1, 2, 3, 4, 5]

Bibliografie

1. Ahmad TR, Haeusler RA. Bile acids in glucose metabolism and insulin signalling - mechanisms and research needs. *Nat Rev Endocrinol.* 2019 Dec;15(12):701-712. doi: 10.1038/s41574-019-0266-7. Epub 2019 Oct

15. PMID: 31616073; PMCID: PMC6918475.

2. Ferrell JM, Chiang JYL. Understanding Bile Acid Signaling in Diabetes: From Pathophysiology to Therapeutic Targets. *Diabetes Metab J.* 2019 Jun;43(3):257-272. doi: 10.4093/dmj.2019.0043. PMID: 31210034; PMCID: PMC6581552.

3. Prawitt J, Caron S, Staels B. Bile acid metabolism and the pathogenesis of type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* 2011 Jun;11(3):160-6. doi: 10.1007/s11892-011-0187-x. PMID: 21431855; PMCID: PMC3338411.

4. Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and weight management for the prevention and treatment of type 2 diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care.* 2025;48(Suppl 1):S167-S180.

5. Jayedi A, Soltani S, Emadi A, Najafi A, Zargar MS. Efficacy of lifestyle weight loss interventions on regression to normoglycemia and progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes: a systematic review and pairwise and dose-response meta-analyses. *Am J Clin Nutr.* 2024 Nov;120(5):1043-1052. doi: 10.1016/j.ajcnut.2024.08.031. Epub 2024 Aug 31. PMID: 39222689; PMCID: PMC11600085.



**Soluții durabile care transformă
încrederea în rezultate!
Continuăm. Împreună.**



PORTOFOLIU CARDIOMETABOLIC

Expertiză și eficacitate dovedită

Acest material promoțional este destinat exclusiv profesioniștilor din domeniul medical. Pentru informații complete de prescriere consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului.
Pentru raportarea evenimentelor adverse vă rugăm să utilizați următoarele date de contact: Tel. 0372 257 9004; Fax. 037 160 0328; Email: pv.romania@viatris.com

Viatris România/BGP Products SRL | Str. Gara Herăstrău 2, Clădirea Equilibrium 1, Etaj 3, Sector 2, Cod Poștal 020334, București, România,
Telefon: 0372 57 90 00 Fax: 0371 60 03 26 | RO-POR-2024-00001