

# Manualul MERCK

EDIȚIA A XX-A

Ediția I – 1899  
Ediția a II-a – 1901  
Ediția a III-a – 1905  
Ediția a IV-a – 1911  
Ediția a V-a – 1923  
Ediția a VI-a – 1934  
Ediția a VII-a – 1940  
Ediția a VIII-a – 1950  
Ediția a IX-a – 1956  
Ediția a X-a – 1961  
Ediția a XI-a – 1966  
Ediția a XII-a – 1972  
Ediția a XIII-a – 1977  
Ediția a XIV-a – 1982  
Ediția a XV-a – 1987  
Ediția a XVI-a – 1992  
Ediția a XVII-a – 1999  
Ediția a XVIII-a – 2006  
Ediția a XIX-a – 2011  
Ediția a XX-a – 2018

## EDIȚII ÎN ALTE LIMBI ale *Manualului Merck*

*Arabă* – Larike Publications Services, Cyprus  
*Cehă* – Egem, Praga  
*Chineză* – People’s Medical Publishing House, Beijing  
*Coreeană* – Shinil Publishing Co., Seul  
*Croată* – Placebo, Split  
*Franceză* – Editions de Médecine, Paris  
*Germană* – Elsevier, Ltd., München  
*Greacă* – Broken Hill Publishers, Cipru  
*Italiană* – Springer-Verlag Italia Srl (Medicom), Milano  
*Japoneză* – Nikkei Business Publications, Tokyo  
*Poloneză* – Elsevier, Ltd., Wrocław  
*Portugheză* – Editora Guanabara Koogan Ltda., Rio de Janeiro  
*Română* – Editura ALL, București  
*Rusă* – Remedium, Moscova  
*Spaniolă* – PanAmericana, Madrid  
*Turcă* – Yüce, Istanbul  
*Ungară* – Melania, Budapesta

## ALTE CĂRȚI MERCK

THE MERCK INDEX (VÂNDUT LUI ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY ÎN 2012)

*Ediția I, 1889*

THE MERCK VETERINARY MANUAL

*Ediția I, 1955*

THE MERCK MANUAL OF GERIATRICS

*Ediția I, 1990*

THE MERCK MANUAL OF MEDICAL INFORMATION—HOME EDITION

*Ediția I, 1997*

THE MERCK MANUAL OF HEALTH & AGING

*Ediția I, 2004*

THE MERCK/MERIAL MANUAL FOR PET HEALTH

*Ediția I, 2007*

THE MERCK MANUAL OF PATIENT SYMPTOMS

*Ediția I, 2008*

THE MERCK GO-TO HOME GUIDE FOR SYMPTOMS

*Ediția I, 2013*

Cărțile Merck sunt publicate fără a obține profit, ca un serviciu adus comunității științifice și publicului.

# Manualul MERCK

de diagnostic și tratament

EDIȚIA A XX-A

Robert S. Porter, MD, *Editor-șef*

Justin L. Kaplan, MD, *Editor-șef adjunct*

Richard B. Lynn, MD, și Madhavi T. Reddy, MD, *Editori asistenți*

## Comitetul editorial

Richard K. Albert, MD  
Diane M. Birnbaumer, MD  
Glenn D. Braunstein, MD  
Ina Calligaro, PharmD  
Deborah M. Consolini, MD  
Sunir J. Garg, MD  
Leonard G. Gomella, MD  
Susan L. Hendrix, DO  
Robert M.A. Hirschfeld, MD  
Jonathan G. Howlett, MD  
Michael Jacewicz, MD  
Matthew E. Levison, MD

James Jeffrey Malatack, MD  
Brian F. Mandell, MD  
Karen C. McKoy, MD, MPH  
James I. McMillan, MD  
David F. Murchison, DDS, MMS  
Robert J. Ruben, MD  
David A. Spain, MD  
Jerry L. Spivak, MD  
Eva M. Vivian, PharmD  
Michael R. Wasserman, MD  
David S. Weinberg, MD



## Echipa editorială și de producție

*Editor executiv:* Keryn A.G. Lane

*Editori seniori:* Susan T. Schindler

Susan C. Short

Michelle A. Steigerwald

*Editori:* Karen T. Albright

Elisabeth C. Browning

Crystal G. Norris

*Editori medici:* David Goldmann, MD

Bram Greenberg, MD

Roger I. Schreck, MD

Adrienne Tilbor, DO

*Director editorial:* Melissa W. Adams

*Manageri de proiect seniori:* Sheryl Olinsky Borg și Martin J. Wonsiewicz

*Manager de operațiuni de afaceri:* Jennifer A. Doyle

*Publicitate și parteneriate:* Michael E. Wisniewski

*Director, publicații digitale:* Michael A. DeFerrari

*Specialiști, publicații digitale:* Vahe Grigoryan și Jamie E. Poole

*Manager de conținut digital:* Dawn Willis

*Manager de traduceri:* Sheryl Olinsky Borg

*Strategie globală social media:* Shawnee Brown

*Manager social media:* Nichole A. Armstrong

*Coordonator social media:* Randi Smith-Billett

*Administrator de sisteme:* Leta S. Bracy

## Echipa editorială și de producție Editura ALL

### Traducători:

Dr. Irina-Roxana Crișmaru

Dr. Ciprian Deac

Dr. Sorina-Mihaela Dumbravă

Dr. Ionica Maria Pârvan

Dr. Emanuela Rohozneanu

Dr. Andrei-Eduard Stănescu

Dr. Teodora Șindrilaru

Dr. Bogdan Tofan

Dr. Roxana Urdea

Farm. Vlad Vorotneac

### Redactori:

Dr. Maria Dragotă

Dr. Cristina Irimia

Farm. Vlad Tudosie

Dr. Bianca Vasilescu

### Redactori colaboratori:

Dr. Irina-Roxana Crișmaru

Dr. Gabriela Das

Alexandru Palfi

Dr. Andrei-Eduard Stănescu

Farm. Vlad Vorotneac

### Corectori:

Bernadeta Filip

Dorina Lipan

Anișoara Muscă

Brândușa Cătălina Zărnescu

### Tehnoredactor:

Liviu Stoica

### Design copertă:

Oana Bădică

---

### Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

**Manualul Merck de diagnostic și tratament** / ed. șef.: Robert S. Porter... ;

ed. șef. adjunct.: Justin L. Kaplan... ; ed. asistenți: Richard B. Lynn... și

Madhavi T. Reddy... ; comitetul editorial: Richard K. Albert..., James

Jeffrey Malatack..., Diane M. Birnbaumer..., .... – Ed. a 20-a. – București :

Editura ALL, 2023

Conține bibliografie

Index

ISBN 978-606-587-615-6

I. Porter, Robert S. (ed.)

II. Kaplan, Justin L. (ed.)

III. Lynn, Richard B. (ed.)

IV. Reddy, Madhavi T. (ed.)

V. Albert, Richard K. (ed.)

VI. Malatack, James Jeffrey (ed.)

VII. Birnbaumer, Diane M. (ed.)

616

---

### THE MERCK MANUAL OF DIAGNOSIS AND THERAPY. Twentieth Edition

**Robert S. Porter, Justin L. Kaplan, Richard B. Lynn and Madhavi T. Reddy**

Copyright © 2018 by Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., USA, All Rights Reserved.

Published originally in English under the title THE MERCK MANUAL – Twentieth Edition, Copyright © 2018 by Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., USA

Publicat în original în limba engleză sub titlul THE MERCK MANUAL – Twentieth Edition Copyright © 2018 de Merck Sharp & Dohme Corp., o filială a Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., SUA

### MANUALUL MERCK DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT. Ediția a XX-a

**Robert S. Porter, Justin L. Kaplan, Richard B. Lynn și Madhavi T. Reddy**

Copyright © 2023 Editura ALL

Toate drepturile rezervate.

Niciun fragment din această carte nu poate fi reprodus sau folosit sub nicio formă sau mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv prin fotocopiere sau prin alt sistem de stocare și catalogare a informației, fără consimțământul scris al deținătorului dreptului de autor. Cererile trebuie să fie adresate Merck Manuals Department, P.O.Box 2000, Rahway, NJ 07065 sau prin email la merckmanualsinfo@merck.com

---

## Prefață

În momentul publicării Ediției a XX-a tipărite a *Manualului Merck*, majoritatea surselor de informații medicale, incluzând Manualul, sunt reprezentate în principal de produse digitale. Publicarea digitală permite existența unei game largi de caracteristici și funcții care nu pot fi reproduse la tipar și care pot fi actualizate cu o rapiditate de neimaginat pentru generațiile anterioare. Cu toate acestea, mulți cititori se bucură încă de satisfacția tactilă oferită de cartea tipărită. De asemenea, încă multe locuri din lume au o disponibilitate limitată a conexiunilor electronice, considerate de mulți dintre noi obișnuite.

Indiferent de format, care este rolul unei surse de informații medicale generale precum *Manualul Merck* atunci când există informații detaliate pentru fiecare specialitate în parte la doar un clic distanță? Cu un astfel de volum de cunoștințe disponibil, este dificil să găsești un punct bun de start. Întotdeauna *Manualul* a urmărit să reprezinte primul popas pe drumul înțelegerii medicinei pentru cititorii care se confruntă cu un subiect medical pentru prima oară sau pentru prima dată după mult timp. După asimilarea unui subiect prezentat în *Manual*, cititorii vor fi bine pregătiți să înțeleagă și să evalueze gama de informații mai detaliate disponibile din alte surse.

De aproximativ 120 de ani, *Manualul Merck* se concentrează pe discutarea afecțiunilor specifice, organizate pe sisteme de organe sau pe specialitatea medicală. Prin modul structurat de prezentare a bolilor, *Manualul* le oferă profesioniștilor și studenților din domeniul sănătății explicații practice și simple privind modalitatea de a diagnostica și a trata respectivele afecțiuni. Tratatul prezintă momentul în care o anumită afecțiune trebuie suspectată, ordinea adecvată a evaluării pacientului și opțiunile terapeutice de prima linie, împreună cu alternativele selectate. În plus, furnizează suficiente informații privind etiologia și fiziopatologia, încât să asigure înțelegerea recomandărilor de management. De asemenea, în încheierea majorității subiectelor sunt prezentate Puncte-cheie care sumarizează cele mai importante caracteristici de reținut.

*Manualul* continuă să își îmbunătățească accesibilitatea, mai ales pentru cititorii obișnuiți cu informațiile structurate mai atent, organizate în părți mai mici, prezentate în mod tipic în format digital. Multe texte mai lungi au fost fragmentate în subiecte noi, au fost adăugate mai multe subtitluri, a fost sporită utilizarea marcărilor și a altor indicatori ai structurii textului.

În scopul conciziei, versiunile tipărite anterioare ale *Manualului Merck* nu au citat referințe din literatura de specialitate. Însă, ca răspuns la solicitările cititorilor, *Manualul* a început să adauge referințe selectate la articole din literatura medicală primară, care oferă înțelegerea mai amplă a textului.

Deși versiunea tipărită a *Manualului Merck* a devenit de multă vreme prea voluminoasă pentru a putea fi purtată în halatul de spital, a revenit în buzunarele profesioniștilor din domeniul medical sub forma aplicațiilor care pot fi descărcate pe dispozitivele mobile. Aplicațiile includ tot conținutul versiunii tipărite, împreună cu o multitudine de caracteristici multimedia și interactive, toate disponibile pe website-ul [www.merckmanuals.com](http://www.merckmanuals.com). Aplicațiile și versiunile online sunt disponibile gratuit, fără înregistrare sau reclame. Însă, indiferent de platformă, ne vom strădui în continuare să menținem *Manualul Merck* la fel de util ca și până acum.

Le mulțumim numeroșilor colaboratori care au lucrat cu zel la pregătirea acestei ediții și sperăm că o veți considera demnă de a fi continuată și consultată frecvent. Ca întotdeauna, sugestiile de îmbunătățire vor fi bine venite și luate în considerare cu atenție.

Robert S. Porter, MD  
Editor-șef

---

## Dedicate furnizării de informații medicale: Merck și manualele Merck

În 1899, compania americană producătoare de medicamente Merck & Co. (cunoscută în prezent ca MSD în afara granițelor SUA și Canadei) a publicat o carte mică, intitulată *Merck's Manual of the Materia Medica*. Aceasta se dorea a fi un ajutor pentru medici și farmaciști, amintindu-le că memoria ne înșală adeseori. Într-un format compact, ușor de folosit și cuprinzător, *Manualul Merck* (cum a fost cunoscut ulterior) a devenit un titlu favorit în rândul persoanelor implicate în asistența medicală și al celor care aveau nevoie de informații de specialitate. Au luat cu ei câte un exemplar chiar și Albert Schweitzer în Africa, în 1913, și amiralul Byrd la Polul Sud, în 1929.

Până în 1980, cartea devenise cel mai bine vândut text cu informații medicale și fusese tradusă în peste 12 limbi. În timp ce numele companiei de bază se schimbase oarecum de-a lungul anilor, numele cărții a rămas același, fiind cunoscută drept *Manualul Merck de diagnostic și tratament*, cititorii referindu-se adeseori la ea și drept *Manualul Merck* sau *Merck*.

În 1990, editorii *Manualului Merck* au introdus *The Merck Manual of Geriatrics*. Această nouă carte a devenit curând cel mai bine vândut manual de geriatrică, oferind informații specifice și cuprinzătoare legate de îngrijirea vârstnicilor. Ediția a III-a a fost publicată în cinci limbi.

În 1997 a fost publicat *The Merck Manual of Medical Information – Home Edition*. În această carte revoluționară, editorii au tradus informațiile medicale complexe din *Manualul Merck* într-un text pe înțelesul oricui, publicând un volum destinat tuturor celor interesați de asistența medicală, fără diplomă în domeniu. Cartea a fost foarte apreciată și s-a vândut în peste două milioane de exemplare. Ediția a II-a a fost publicată în 2003. Dedicarea Merck față de publicarea informațiilor medicale cuprinzătoare, pe înțelesul publicului larg a continuat în 2009, odată cu *The Merck Manual Home Health Handbook*.

*The Merck Manual of Health & Aging*, publicat în 2004, a continuat angajamentul Merck față de educație și asistența geriatrică, oferind informații privind procesul de îmbătrânire și îngrijirea vârstnicilor, într-un limbaj ușor de înțeles de publicul general.

În 2008, *The Merck Manual of Patient Symptoms* a fost introdus ca o completare la *Manualul Merck*, cu intenția de a-i ajuta pe medicii rezidenți începători să abordeze diagnosticul clinic la pacienții care se prezintă cu simptome comune. O versiune pentru publicul general, *The Merck Manual Go-To Home Guide for Symptoms*, a fost publicată în 2013.

Ca parte a asumării misiunii de a pune la dispoziție informații medicale tuturor doritorilor, Merck oferă gratuit conținutul manualelor sale pe internet ([www.merckmanuals.com](http://www.merckmanuals.com)) și sub formă de aplicații pentru dispozitivele mobile. Acestea sunt disponibile în nouă limbi (pe lângă engleză) online și în patru limbi în aplicații. Înregistrarea nu este necesară, iar utilizarea este nelimitată. Publicațiile online sunt actualizate permanent, pentru a asigura faptul că informațiile sunt la zi.

De asemenea, Merck s-a dedicat nevoilor medicilor veterinari și studenților la medicină veterinară, oferind informații privind sănătatea animalelor. *The Merck Veterinary Manual* a apărut prima oară în 1955, iar ediția a XI-a a fost publicată în 2016. Reprezintă cartea de capăt în domeniul medicinei veterinare.

Merck & Co., Inc. (cunoscută în prezent ca MSD în afara granițelor SUA și Canadei), este una dintre cele mai mari companii farmaceutice din lume. Ea este dedicată publicării informațiilor medicale excelente și, ca parte a acestui efort, continuă cu mândrie să ofere manualele Merck în serviciul comunității.

# Cuprins

TAB	NR.	SECȚIUNEA	PAG.
		Ghid pentru cititori	viii
		Abrevieri	ix
		Editori și Comitetul editorial	xi
		Revizori suplimentari	xii
		Colaboratori	xiii
<b>NUT</b>	1	Bolile de nutriție	1
<b>GI</b>	2	Bolile aparatului digestiv	55
<b>HEP</b>	3	Bolile ficatului și ale căilor biliare	177
<b>MUS</b>	4	Bolile osteomusculare și ale țesutului conjunctiv	249
<b>PUL</b>	5	Afecțiunile pulmonare	361
<b>TI</b>	6	Terapia intensivă	527
<b>CVS</b>	7	Afecțiunile cardiovasculare	579
<b>ORL</b>	8	Afecțiunile otorinolaringologice	783
<b>DEN</b>	9	Afecțiunile dentare	855
<b>OFT</b>	10	Afecțiunile oftalmologice	891
<b>DER</b>	11	Afecțiunile dermatologice	971
<b>HEM</b>	12	Hematologie și oncologie	1087
<b>END</b>	13	Tulburările endocrine și metabolice	1221
<b>IM</b>	14	Imunologie; Bolile alergice	1355
<b>INF</b>	15	Bolile infecțioase	1425
<b>PSI</b>	16	Tulburările psihiatrice	1733
<b>NEU</b>	17	Bolile neurologice	1815
<b>UG</b>	18	Afecțiunile urogenitale	2047
<b>GIN</b>	19	Ginecologie și obstetrică	2195
<b>PED</b>	20	Pediatrie	2403
<b>GER</b>	21	Geriatrică	2829
<b>FAR</b>	22	Farmacologie clinică	2903
<b>LEZ</b>	23	Traumatismele; Intoxicațiile	2923
<b>SP</b>	24	Subiecte speciale	3125
<b>AN</b>		Anexe	3267
		Ghiduri de referințe	3267
		Valori normale de laborator	3268
		Denumiri comerciale ale unor medicamente comune	3279
		Anosmia	3267
		Coronavirusurile și sindroamele respiratorii acute (COVID-19, MERS și SARS)	3295
		COVID-19 în timpul sarcinii	3299
<b>IN</b>		Index	3301

---

# Ghid pentru cititori

**Cuprinsul** (p. vii) prezintă paginile la care cititorii pot găsi editorii și membrii comitetului editorial, revizorii suplimentari și colaboratorii, precum și titlurile secțiunilor, anexele și indexul. Fiecare secțiune și indexul au **marcaje** cu abrevierile și numerele secțiunilor corespunzătoare.

Fiecare **Secțiune** începe cu propriul ei cuprins, care listează capitolele și subiectele conținute. Capitolele sunt enumerate în serie, de la începutul până la sfârșitul cărții.

Majoritatea **subiectelor** încep cu un **rezumat** al informațiilor-cheie pertinente, tipărit cu un font diferit pentru a ieși în evidență. Majoritatea subiectelor sunt încheiate cu o listă de **Puncte-cheie**. De asemenea, pe parcursul cărții apar periodic **Sfaturi și capcane**, acele informații care merită să fie prezentate în mod special.

**Indexul** este detaliat și cuprinde multe intrări încrucișate. În plus, cititorii vor descoperi în text multe **trimiteri** la anumite pagini, care conțin informații suplimentare sau conexe.

**Colontitlurile** prezintă numărul și titlul secțiunii pe paginile impare și numărul și titlul capitolului pe cele pare.

**Abrevierile și simbolurile**, utilizate în tot textul pentru a economisi spațiu, sunt listate la paginile ix și x. Alte abrevieri din text sunt prezentate complet la prima menționare din capitol sau din subiect.

**Tabelele și figurile** sunt menționate în index, dar nu sunt listate într-un cuprins distinct. Planșele colorate prezintă fotografii ale multor afecțiuni oculare, auriculare, endocrine, dermatologice, ginecologice și infecțioase.

**Valorile analizelor de laborator** sunt prezentate în unități convenționale. În majoritatea cazurilor, acestea sunt exprimate și în unități internaționale în paranteze. Anexa II cuprinde numeroase tabele cu valorile normale de laborator pentru multe analize efectuate din sânge, plasmă, ser, urină, LCR și scaun.

**Medicamentele** sunt menționate cu numele lor generice (denumirea comună internațională). În Anexa III, multe dintre medicamentele menționate în carte sunt listate alfabetic, fiecare denumire generică fiind urmată de una sau mai multe denumiri comerciale.

**Important:** Autorii, revizorii și editorii acestei cărți au depus eforturi susținute pentru a se asigura că tratamentele, medicamentele și dozele prezentate sunt corecte și conforme cu standardele acceptate la momentul publicării. Cu toate acestea, modificările constante ale informațiilor, determinate de cercetarea continuă și de acumularea experienței clinice, diferențele rezonabile de opinie dintre experți, aspectele unice ale cazurilor clinice individuale și posibilitatea apariției erorii umane în cursul pregătirii unui text voluminos fac necesare utilizarea judecății individuale a cititorului în luarea unei decizii clinice și, dacă este cazul, consultarea și compararea informațiilor din alte surse. În particular, cititorul este sfătuit să verifice prospectul oferit de producător înainte de a prescrie sau a administra un medicament, mai ales dacă acesta nu este cunoscut îndeajuns de bine sau este utilizat rareori.

**Notă:** Cititorii pot găsi mai multe informații, fotografii și investigații imagistice de actualitate, precum și numeroase îmbunătățiri multimedia, la [www.merckmanuals.com](http://www.merckmanuals.com). Vizitați website-ul frecvent pentru noile îmbunătățiri și cele mai noi informații de ordin clinic. *Manualul* este disponibil și sub formă de aplicație pentru dispozitivele mobile.

# Bolile de nutriție

## 1 Nutriția: considerații generale 2

Adrienne Youdim, MD

- Necesitățile nutriționale 4
- Nutriția în medicina clinică 5
- Interacțiunile nutrient-medicament 6
- Aditivii și contaminanții alimentari 7

## 2 Deficitul și toxicitatea mineralelor 7

Larry E. Johnson, MD, PhD

- Cromul 8
- Cuprul 8
  - Boala Wilson 10
- Fluorul 11
- Iodul 12
- Fierul 12
- Manganul 13
- Molibdenul 13
- Seleniul 13
- Zincul 13

## 3 Suportul nutrițional 14

David R. Thomas, MD

- Nutriția enterală pe sondă 15
- Nutriția parenterală totală 17
- Suportul nutrițional pentru pacienții muribunzi sau cu demență severă 18

## 4 Obezitatea și sindromul metabolic 19

Adrienne Youdim, MD

- Obezitatea 19
- Chirurgia bariatrică 24
- Sindromul metabolic 28

## 5 Subnutriția 29

John E. Morley, MB, BCh

- Subnutriția protein-calorică 33
- Deficitul de carnitină 36
- Deficitul de acizi grași esențiali 37

## 6 Vitaminele. Deficitul, dependența și toxicitatea 37

Larry E. Johnson, MD, PhD

- Biotina și acidul pantotenic 38
- Folatul 38
- Niacina 41
- Riboflavina 42
- Tiamina 42
- Vitamina A 44
- Vitamina B<sub>6</sub> 45
- Vitamina B<sub>12</sub> 46
- Vitamina C 48
- Vitamina D 49
- Vitamina E 52
- Vitamina K 53

## 1 Nutriția: considerații generale

Nutriția este știința alimentației și a relației acesteia cu sănătatea. Nutrienții (nutrimentele, substanțele nutritive) sunt substanțele chimice din alimente utilizate de organism pentru creștere, susținere și energie.

Nutrienții care nu pot fi sintetizați de organism și, deci, care trebuie obținuți din dietă sunt considerați esențiali. Aceștia includ:

- vitamine;
- minerale;
- unii aminoacizi;
- unii acizi grași.

Nutrienții pe care organismul îi poate sintetiza din alți compuși, deși pot fi obținuți și din dietă, sunt considerați neesențiali.

Macronutrienții sunt necesari organismului în cantități relativ mari; micronutrienții sunt necesari în cantități foarte mici.

Deficitul (carența) de nutrienți poate duce la subnutriție, ceea ce poate provoca sindroame carentiale (de exemplu, kwashiorkor, pelagra). Aportul excesiv de macronutrienți poate duce la obezitate (vezi p. 19) și la tulburările asociate; aportul excesiv de micronutrienți poate fi toxic. De asemenea, echilibrul diferitelor tipuri de nutrienți, precum cantitatea consumată de grăsimi nesaturate vs saturate, poate influența evoluția bolilor.

### Macronutrienții

Macronutrienții constituie cea mai mare parte a dietei, furnizând energie și mulți nutrienți esențiali. Glucidele (carbohidrații), proteinele (incluzând aminoacizii esențiali), lipidele (grăsimile) (incluzând acizii grași esențiali), macromineralele și apa sunt macronutrienți. Glucidele, lipidele și proteinele sunt interschimbabile ca surse de energie; lipidele produc 9 kcal/g (37,8 kJ/g); proteinele și glucidele produc 4 kcal/g (16,8 kJ/g).

**Glucidele:** Glucidele din alimentație sunt descompuse în glucoză și alte monozaharide. Glucidele cresc nivelul glucozei sanguine, furnizând energie.

**Glucidele simple** sunt compuse din molecule mici, în general, monozaharide sau dizaharide, care cresc rapid glicemia.

**Glucidele complexe** sunt compuse din molecule mai mari, care sunt scindate în monozaharide. Glucidele complexe cresc glicemia mai lent, dar pentru un timp mai lung.

Glucoza și zaharoza sunt glucide simple; amidonul și fibrele sunt glucide complexe.

**Indicele glicemic** măsoară rapiditatea cu care consumul unei glucide crește nivelul glucozei plasmatic. Valorile se situează între 1 (cea mai lentă creștere) și 100 (cea mai rapidă creștere, echivalentă glucozei pure – vezi Tabelul 1-1). Totuși, rata efectivă de creștere depinde și de alimentele consumate împreună cu glucida.

Glucidele cu indice glicemic ridicat pot crește rapid glicemia la valori mari. Se presupune că în consecință cresc nivelurile de insulină, inducând hipoglicemie și foame, ceea ce tinde să conducă la consumul excesiv de calorii și la creșterea ponderală. Glucidele cu indice glicemic scăzut cresc lent glicemia, conducând la niveluri mai reduse ale insulinemiei postprandiale și la foame mai puțin intensă, ceea ce face mai puțin probabil consumul excesiv de calorii. Aceste efecte conduc probabil la un profil lipidic mai favorabil și la un risc scăzut de obezitate, de diabet zaharat și de complicații ale diabetului, dacă acesta este prezent.

**Proteinele:** Proteinele alimentare sunt descompuse în peptide și aminoacizi. Proteinele sunt necesare pentru întreținerea, înlocuirea,

Tabelul 1-1. INDICELE GLICEMIC AL UNOR ALIMENTE

CATEGORIE	ALIMENT	INDICE*
Leguminoase	Fasole roșie	33
	Linte roșie	27
	Soia	14
Pâine	Pâine de seară	49
	Pâine albă	69
	Pâine de grâu integral	72
Cereale	Tărâțe	54
	Fulgi de porumb	83
	Ovăz	53
	Orez expandat	90
	Grâu măcinat	70
Lactate	Lapte, înghețată, iaurt	34-38
Fructe	Măr	38
	Banană	61
	Portocală	43
	Suc de portocale	49
	Căpsune	32
Semințe	Orz	22
	Orez brun	66
	Orez alb	72
Paste făinoase	—	38
Cartofi	Piure din fulgi (albi)	86
	Piure (albi)	72
	Dulci	50
Gustări	Chipsuri de porumb	72
	Biscuiți de ovăz	57
	Chipsuri de cartofi	56
Zahăr	Fructoză	22
	Glucoză	100
	Miere	91
	Zahăr rafinat	64

\*Valorile pot varia.

funcționarea și creșterea țesuturilor. Totuși, dacă organismul nu primește suficiente calorii din sursele alimentare sau din depozitele tisulare (în special din grăsimi), proteinele pot fi utilizate pentru obținerea de energie.

Pe măsură ce organismul folosește proteinele alimentare pentru sinteza tisulară, există un câștig net de proteine (bilanț azotat pozitiv). În timpul stărilor catabolice (de exemplu, înfometare, infecții, arsuri), pot fi utilizate mai multe proteine (deoarece țesuturile organismului sunt descompuse) decât sunt absorbite, ducând la pierderea netă de proteine (bilanț azotat negativ). Bilanțul azotat este determinat cel mai bine calculând diferența dintre cantitatea de azot ingerat și cantitatea de azot excretat prin urină și fecale.

Dintre cei 20 de aminoacizi, 9 sunt aminoacizi esențiali (AAE); aceștia nu pot fi sintetizați, de aceea trebuie obținuți din dietă. Populația generală necesită 8 AAE; sugarii necesită și histidină.

Necesarul de proteine alimentare adaptat la greutate se corelează cu rata creșterii, care scade din copilărie către maturitate. Necesarul proteic zilnic scade de la 2,2 g/kg la copiii de 3 luni până la 1,2 g/kg la copiii de 5 ani și la 0,8 g/kg la adulți. Necesarul de proteine corespunde necesarului de AAE (vezi Tabelul 1-2). Adulții care încearcă să își crească masa musculară au nevoie de foarte puține proteine suplimentare peste necesarul menționat din tabel.

**Tabelul 1-2. NECESARUL DE AMINOACIZI ESENȚIALI ÎN MG/KG DE MASĂ CORPORALĂ**

NECESAR	SUGAR (4-6 LUNI)	COPIL (10-12 ANI)	ADULT
Histidină	29	—	—
Izoleucină	88	28	10
Leucină	150	44	14
Lizină	99	49	12
Metionină și cistină	72	24	13
Fenilalanină și tirozină	120	24	14
Treonină	74	30	7
Triptofan	19	4	3
Valină	93	28	13
Aminoacizii esențiali totali (excluzând histidina)	715	231	86

Compoziția în aminoacizi a proteinelor variază foarte mult. Valoarea biologică (VB) reflectă asemănarea compoziției în aminoacizi a proteinei cu cea a țesuturilor animale; astfel, VB indică ce procentaj din proteina alimentară furnizează AAE organismului:

- o potrivire perfectă o are proteina din ou, cu valoarea de 100;
- proteinele animale din lapte și din carne au o VB mare (~90);
- proteinele din cereale și din legume au o VB mai scăzută (~40);
- unele proteine derivate (de exemplu, gelatina) au o VB de 0.

Măsura în care proteinele alimentare își suplinesc unele altora aminoacizii lipsă (complementaritate) determină VB generală a dietei. Doza zilnică recomandată (DZR) de proteine presupune că o dietă mixtă standard (medie) are o VB de 70.

**Lipidele:** Lipidele sunt scindate în acizi grași și glicerol. Grăsimile sunt necesare pentru creșterea tisulară și producerea de hormoni. Acizii grași saturați, prezenți în mod obișnuit în grăsimile animale, tind să fie solizi la temperatura camerei. Cu excepția uleiurilor de palmier și de cocos, grăsimile vegetale tind să fie lichide la temperatura camerei; acestea conțin niveluri crescute de acizi grași mononesaturați sau de acizi grași polinesaturați (AGPN, *en. polyunsaturated fatty acids* – PUFA).

Hidrogenarea parțială a acizilor grași nesaturați (așa cum se întâmplă în timpul prelucrării alimentelor) produce acizi grași *trans*, care sunt solizi sau semisolizi la temperatura camerei. În SUA, principala sursă alimentară de acizi grași *trans* este reprezentată de uleiurile vegetale parțial hidrogenate, folosite în producerea anumitor alimente (de exemplu, prăjituri, biscuiți, chipsuri), pentru prelungirea termenului lor de valabilitate. Acizii grași *trans* pot să crească

LDL colesterolul și să reducă HDL colesterolul; de asemenea, pot să crească, independent, riscul de boală coronariană.

Acizii grași esențiali (AGE, *en. essential fatty acids* – EFA) sunt:

- acidul linoleic, un acid gras  $\omega$ -6 (n-6);
- acidul linolenic, un acid gras  $\omega$ -3 (n-3).

Alți acizi  $\omega$ -6 (de exemplu, acidul arahidonic) și alți acizi grași  $\omega$ -3 (de exemplu acidul eicosapentaenoic, acidul docosahexaenoic) sunt necesari organismului, dar pot fi sintetizați din AGE.

AGE (vezi și p. 37) sunt necesari formării diverselor eicosanoide (lipide biologic active), incluzând prostaglandine, tromboxani, prostaciline și leucotriene. Consumul de acizi grași  $\omega$ -3 poate reduce riscul de boală coronariană.

Necesarul de AGE variază în funcție de vârstă. Adulții necesită o cantitate de acid linoleic egală cu cel puțin 2% din necesarul caloric total și o cantitate de acid linolenic egală cu cel puțin 0,5% din total. Uleiurile vegetale furnizează acid linoleic și acid linolenic. Uleiurile de sofrânaș, floarea-soarelui, porumb, soia, primulă, dovleac și germeni de grâu sunt surse importante de acid linolenic. Uleiurile de pește marin furnizează alți câțiva acizi grași  $\omega$ -3 în cantități importante.

**Macrominerales (macroelementele, mineralele esențiale):** Sodiu, clorul, potasiul, calciul, fosforul și magneziul sunt necesare în cantități zilnice relativ mari (vezi Tabelele 1-3, 1-4 și 2-2, la p. 9).

**Apa:** Apa este considerată un macronutrient deoarece este necesară în cantități de 1 mL/kcal (0,24 mL/kJ) de energie consumată, sau de aproximativ 2 500 mL/zi. Necesitățile variază în funcție de febră, de activitatea fizică, de schimbările climatice și de umiditate.

 **Tabelul 1-3. MACROMINERALELE**

NUTRIENT	PRINCIPALELE SURSE	FUNCȚII
Calciu	Laptele și produsele lactate, carnea, peștele, ouăle, cerealele, leguminoasele, fructele, legumele	Formarea oaselor și a dinților, coagularea sângelui, transmiterea impulsului nervos, contracția musculară, conducerea miocardică
Clor	Multe alimente, în principal produsele animale, dar și unele legume; similar sodiului	Echilibrul acido-bazic sangvin și intracelular, presiunea osmotică, funcția renală
Potasiu	Multe alimente, inclusiv laptele integral și degresat, bananele, prunele uscate, stafidele și cămurile	Contracția musculară, transmiterea impulsului nervos, echilibrul acido-bazic intracelular, retenția de apă
Magneziu	Frunzele verzi, nucile, cerealele, semințele, fructele de mare	Formarea oaselor și a dinților, transmiterea impulsului nervos, contracția musculară, activarea enzimatică
Sodiu	Multe alimente, inclusiv carnea de vită, de porc, sardinele, brânza, măslinile verzi, pâinea cu mălai, chipsurile din cartofi, varza murată	Echilibrul acido-bazic sangvin și intracelular, presiunea osmotică, contracția musculară, transmiterea impulsului nervos, menținerea gradientilor membranelor celulare
Fosfor	Laptele, brânza, carnea, puiul, peștele, cerealele, nucile, legumele	Formarea oaselor și a dinților, echilibrul acido-bazic sangvin și intracelular, producerea de energie

**Tabelul 1-4. APORTUL ALIMENTAR DE REFERINȚĂ RECOMANDAT\* PENTRU UNII MACRONUTRIENȚI, CONFORM COMITETULUI PENTRU ALIMENTE ȘI NUTRIȚIE, INSTITUTUL DE MEDICINĂ AL ACADEMIEI NAȚIONALE DE ȘTIINȚE (SUA)**

CATEGORIA	VÂRSTA SAU PERIOADA (ani)	PROTEINE (g/kg)	ENERGIE (kcal/kg)	CALCIU (mg/kg)	FOSFOR (mg/kg)	MAGNEZIU (mg/kg)
Sugari	0,0-0,5	2,2	108,3	66,7	50,0	6,7
	0,5-1,0	1,6	94,4	66,7	55,6	6,7
Copii	1-3	1,2	100,0	61,5	61,5	6,2
	4-6	1,2	90,0	40,0	40,0	6,0
	7-10	1,0	71,4	28,6	28,6	6,1
Bărbați	11-14	1,0	55,6	26,7	26,7	6,0
	15-18	0,9	45,5	18,2	18,2	6,1
	19-24	0,8	40,3	16,7	16,7	4,9
	25-50	0,8	36,7	10,1	10,1	4,4
	51+	0,8	29,9	10,4	10,4	4,5
Femei	11-14	1,0	47,8	26,1	26,1	6,1
	15-18	0,8	40,0	21,8	21,8	5,5
	19-24	0,8	37,9	20,7	20,7	4,8
	25-50	0,8	34,9	12,7	12,7	4,4
	51+	0,8	29,2	12,3	12,3	4,3
Gravide	—	0,9	4,6	18,5	18,5	4,9
Alăptare la sân	Primul an	1,0	7,9	19,0	19,0	5,4

\* Aceste cantități, exprimate ca aporturi medii zilnice în timp, au rolul de a oferi variații individuale în rândul majorității persoanelor sănătoase care trăiesc în SUA în medii cu condiții de stres uzuale.

### Micronutrienții

Vitaminele și mineralele necesare în cantități foarte mici (microelementele) sunt micronutrienți.

**Vitaminele hidrosolubile** sunt vitamina C (acidul ascorbic) și 8 membri ai complexului vitaminei B: biotina, folatul, niacina, acidul pantotenic, riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>), tiamina (vitamina B<sub>1</sub>), vitamina B<sub>6</sub> (piridoxina) și vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina).

**Vitaminele liposolubile** sunt vitaminele A (retinolul), D (colecalciferolul și ergocalciferolul), E (α-tocoferolul) și K (filochinona și menachinona).

Doar vitaminele A, E și B<sub>12</sub> sunt stocate în cantitate semnificativă în organism; celelalte vitamine trebuie consumate regulat pentru a menține sănătatea țesuturilor.

**Micromineralele (oligoelementele) esențiale** includ cromul, cuprul, iodul, fierul, manganul, molibdenul, seleniul și zincul. Cu excepția cromului, toate celelalte sunt încorporate în enzime și în hormoni necesari metabolismului. Deficitele de oligoelemente, cu excepția celor de fier și de zinc, sunt rare în țările dezvoltate.

Alte minerale (de exemplu, aluminiul, arsenicul, borul, cobaltul, fluorul, nichelul, siliciul, vanadiul) nu s-au dovedit a fi esențiale pentru om. Fluorul, deși nu este esențial, ajută la prevenirea degradării dinților, formând împreună cu calciul un compus (florura de calciu, CaF<sub>2</sub>) care stabilizează matricea minerală a dinților.

Toate oligoelementele sunt toxice în cantități mari, iar unele (arsenicul, nichelul și cromul) pot cauza cancer.

### Alte substanțe alimentare

Dieta umană zilnică conține în mod normal până la 100 000 de substanțe chimice (de exemplu, cafeaua conține 1 000). Dintre acestea, doar 300 sunt nutrienți, dintre care numai unii sunt esențiali. Totuși, multe substanțe din alimente, care nu sunt nutrienți, sunt utile. De exemplu, aditivii alimentari (conservanții, emulsificatorii, antioxidanții, stabilizatorii etc.) ameliorează producția și stabilitatea alimentelor. Componentele în cantități foarte mici (urme) (de exemplu, condimentele, aromele, coloranții, fitochimicalele, multe alte produse naturale) îmbunătățesc aspectul și gustul.

**Fibrele:** Fibrele se prezintă sub diferite forme (de exemplu, celuloză, hemiceluloză, pectină, gumă). Ele cresc motilitatea tractului GI, previn constipația și ajută la controlul bolii diverticulare. Se consideră că fibrele accelerează eliminarea substanțelor cancerigene produse de bacteriile din intestinul gros. Dovezile epidemiologice sugerează o asociere între cancerul de colon și aportul scăzut de fibre, precum și un efect benefic al fibrelor la pacienții cu tulburări intestinale funcționale, boală Crohn, obezitate sau hemoroizi. Fibrele solubile (prezente în fructe, legume, ovăz, orz și zarzavaturi) limitează creșterea postprandială a glicemiei și a insulinemiei și pot reduce nivelul de colesterol.

Dieta occidentală tipică are un conținut redus de fibre (aproximativ 12 g/zi) din cauza aportului crescut de făină de grâu rafinată și a consumului redus de fructe și legume. În general, este recomandată creșterea aportului de fibre până la 30 g/zi prin consumul mai multor legume, fructe, cereale și semințe bogate în fibre. Totuși, aportul foarte crescut de fibre poate reduce absorbția anumitor minerale.

## NECESITĂȚILE NUTRIȚIONALE

Nutriția adecvată urmărește obținerea și menținerea structurii optime a corpului și a potențialului crescut pentru activitatea fizică și mentală. Pentru greutatea corporală ideală este necesară echilibrarea aportului energetic cu consumul de energie. Consumul energetic depinde de vârstă, sex, greutate (vezi Tabelul 1-4) și de activitatea metabolică și fizică. Dacă aportul energetic depășește consumul, se produce creșterea în greutate. Dacă aportul energetic este mai redus decât consumul, are loc scăderea ponderală.

Necesarul alimentar zilnic de nutrienți esențiali depinde și de vârstă, sex, greutate, și de activitatea metabolică și fizică. La fiecare 5 ani, Comitetul pentru Alimente și Nutriție al Academiei Naționale de Științe/Consiliul Național de Cercetare și Departamentul Agriculturii al SUA (USDA) publică raporturile alimentare de referință (*dietary reference intakes* – DRI) pentru proteine, energie și unele vitamine și minerale (vezi Tabelele 1-4, 2-2 de la p. 9 și 6-1 de la p. 38). Pentru vitaminele și mineralele despre care se cunosc

mai puține lucruri, sunt estimate aporturile alimentare zilnice sigure și adecvate.

Gravidele și sugarii au nevoi nutriționale speciale.

USDA publică *MyPlate*, un program care ajută persoanele să își dezvolte un stil alimentar sănătos și să facă alegeri alimentare sănătoase, potrivite nevoilor lor individuale. Recomandările sunt individualizate pe baza vârstei, a sexului și a activității fizice (vezi Tabelul 1-5). Website-ul oferă și un instrument ( $\leq$ ) care ajută persoanele să își planifice, analizeze, monitorizeze și gestioneze dieta și activitatea fizică.

În general, aportul recomandat scade odată cu înaintarea în vârstă, deoarece activitatea fizică tinde să fie mai redusă, astfel consumându-se mai puțină energie.

Sunt subliniate următoarele recomandări generale:

- creșterea consumului de cereale integrale;
- creșterea consumului de legume și fructe;
- înlocuirea produselor lactate integrale cu produse lactate degresate sau semidegresate (ori cu echivalenți);
- reducerea consumului de grăsimi saturate;
- reducerea sau eliminarea consumului de acizi grași *trans*;
- efectuarea exercițiilor fizice în mod regulat.

Aportul hidric adecvat este și el important.

Grăsimile ar trebui să reprezinte  $\leq 28\%$  din totalul calorilor, iar acizii grași saturați și *trans* ar trebui să reprezinte  $< 8\%$ . Aportul excesiv de grăsimi saturate contribuie la ateroscleroză. Înlocuirea grăsimilor saturate cu acizi grași polinesaturați poate reduce riscul de ateroscleroză.

Utilizarea uzuală a suplimentelor nutriționale nu este necesară sau benefică; unele suplimente pot fi dăunătoare. De exemplu, excesul de vitamina A poate duce la hipervitaminoză A, cu cefalee, osteoporoză și erupție cutanată.

## NUTRIȚIA ÎN MEDICINA CLINICĂ

Deficitele (carențele) nutriționale pot afecta frecvent starea de sănătate (indiferent de prezența sau absența unei boli), iar unele afecțiuni (de exemplu, malabsorbția) pot duce la deficite nutriționale. De asemenea, mulți pacienți (de exemplu, vârstnicii în timpul spitalizării acute) pot avea deficite nutriționale nevăzute care necesită tratament. Multe centre medicale au echipe multidisciplinare de susținere nutrițională alcătuite din medici, asistente medicale, dieteticieni și farmaciști, pentru a-l ajuta pe clinician să prevină, să diagnosticheze și să trateze carențele nutriționale oculte.

Supranutriția poate contribui la bolile cronice, precum cancer, hipertensiune arterială, obezitate, diabet zaharat și boală coronariană. Restricțiile alimentare sunt necesare în multe boli metabolice ereditare (de exemplu, în galactozemie, fenilcetonurie).

### Evaluarea stării de nutriție

Indicațiile pentru evaluarea nutrițională includ următoarele:

- greutatea corporală sau compoziția corporală inadecvată;
- suspiciunea anumitor deficite sau toxicități ale nutrienților esențiali;
- la sugari și copii, creșterea sau dezvoltarea insuficientă.

Starea de nutriție ar trebui evaluată uzual în cadrul examenului clinic la:

- sugari și copii;
- vârstnici;
- pacienții care primesc polimedicatie;
- pacienții cu tulburări psihiatrice;
- pacienții cu tulburări sistemice care durează mai mult de câteva zile.

**Tabelul 1-5. APORTUL ALIMENTAR GENERAL RECOMANDAT<sup>a</sup> PENTRU ADULȚII ÎN VÂRSTĂ DE 40 DE ANI CU ACTIVITATE FIZICĂ MODERATĂ<sup>b</sup>**

GRUPELE ALIMENTARE	CANTITATEA/ZI	
	Bărbați	Femei
Cereale <sup>c</sup>	7 oz (200 g)	6 oz (170 g)
Legume <sup>d</sup>	3,5 căni	2,5 căni
Fructe <sup>c</sup>	2 căni	1,5 căni
Lactate <sup>f</sup>	3 căni	3 căni
Proteine <sup>g</sup>	6 oz (170 g)	5 oz (140 g)
Uleiuri	6 lingurițe	5 lingurițe
Aportul zilnic estimat <sup>h</sup>	2 600 calorii	2 000 calorii

<sup>a</sup> Aportul necesar efectiv variază în funcție de înălțime și de greutate, fiind determinat cel mai precis prin monitorizarea modificărilor greutății corporale ca răspuns la modificările dietetice. Cantitățile pentru bărbați se bazează pe o înălțime de 5 ft 10 in (1,78 m) și pe o greutate de 150 lb (68 kg). Cantitățile pentru femei se bazează pe o înălțime de 5 ft 6 in (1,68 m) și pe o greutate de 130 lb (59 kg).

<sup>b</sup> Aproximativ 30-60 de minute de activitate moderată sau intensă (de exemplu, mers alert, jogging, ciclism, exerciții aerobice, muncă în curte) zilnică.

<sup>c</sup> Cel puțin jumătate trebuie să fie cereale integrale. În general, echivalentul a 1 oz (o uncie) din grupa cereale = o felie de pâine, o cană de cereale sau o jumătate de cană de orez gătit, paste gătite sau cereale gătite.

<sup>d</sup> Oamenii trebuie să varieze legumele pe care le consumă și să includă fasole și mazăre, legume verzi (de exemplu, broccoli, verdețuri, salată, spanac), legume portocalii (de exemplu, morcovi, cartofi dulci, dovlecei), legume cu amidon (de exemplu, porumb, cartofi) și alte legume (de exemplu, sparanghel, conopidă, ciuperci, tomate). În general, o cană din grupa legume = o cană de legume crude sau gătite ori suc de legume sau două căni de verdețuri crude.

<sup>e</sup> În general, o cană din grupa fructe = o cană de fructe sau o jumătate de cană de fructe uscate.

<sup>f</sup> O cană din grupa lactate = o cană de lapte, iaurt sau lapte de soia, 1,5 oz (43 g) de brânză proaspătă sau 2 oz (57 g) de brânză procesată.

<sup>g</sup> Grupa de alimente cu proteine include carne, pui, fructe de mare, fasole, mazăre, ouă, produse procesate din soia, nuci și semințe. În general, echivalentul a 1 oz (28,35 g) din grupa alimente proteice = 1 oz de carne, pui sau pește; un sfert de cană de fasole gătită; un ou; o lingură de unt de arahide; sau 0,5 oz (14 g) de nuci ori semințe.

<sup>h</sup> Aceste valori sunt estimări generale; aportul caloric zilnic variază mult de la persoană la persoană.

NOTĂ: Recomandări individualizate pot fi obținute prin introducerea informațiilor relevante pe website-ul USDA ([www.myPlate.org](http://www.myPlate.org)), folosind instrumentul *SuperTracker*.

**Tabelul 1-6. EFECTELE UNOR MEDICAMENTE ASUPRA APETITULUI, ABSORBȚIEI ALIMENTELOR ȘI METABOLISMULUI**

EFECT	MEDICAMENTE
Cresc apetitul	Alcool, antihistaminice, corticosteroizi, dronabinol, insulină, megestrol acetat, mirtazapină, multe medicamente psihoactive, sulfoniluree, hormonii tiroidieni
Scad apetitul	Antibiotice, agenți de îngroșare (metilceluloză, guma guar), ciclofosfamidă, digoxină, gluca-gon, indometacină, morfină, fluoxetină
Reduc absorbția grăsimilor	Orlistat
Cresc glicemia	Octreotidă, opioide, fenotiazine, fenitoină, probenecid, diuretice tiazidice, corticosteroizi, warfarină
Scad glicemia	IECA, aspirină, barbiturice, beta-blocante, insulină, inhibitori ai monoaminoxidazei (IMAO), antidiabetice orale, fenacetină, fenilbutazonă, sulfonamide
Scad lipidemia	Aspirină și acid <i>p</i> -aminosalicilic, <i>L</i> -asparaginază, clortetracilină, colchicină, dextrani, gluca-gon, niacină, fenindionă, statine, sulfinpirazonă, trifluperidol
Cresc lipidemia	Corticosteroizi, clorpromazină, etanol, somatotropină, contraceptive orale (de tip estrogen-pro-gestine), tiouracil, vitamina D
Reduc metabolismul proteic	Cloramfenicol, tetracilină

Evaluarea stării de nutriție generale include anamneza, examenul clinic și, câteodată, analize specifice. Dacă se suspectează subnutriția, pot fi efectuate analize de laborator (de exemplu, albuminemia) și testele cutanate pentru hipersensibilitatea întârziată. Analiza compoziției corporale (de exemplu, măsurarea pliului cutanat, analiza impedanței bioelectrice) este utilizată pentru estimarea procentajului de țesut adipos și evaluarea obezității.

Anamneza include întrebări în legătură cu aportul alimentar, modificările greutății și factorii de risc pentru carențele nutriționale, precum și evaluarea țintită a sistemelor (vezi Tabelul 5-1, la p. 31). Un dietetician poate obține istoricul alimentar mai detaliat. De obicei, acesta include o listă a alimentelor consumate în ultimele 24 de ore și un chestionar alimentar. Poate fi folosit un jurnal alimentar în care să se noteze toate alimentele consumate. Dieta *ad libitum* cântărită, în care pacientul cântărește și notează toate alimentele consumate, reprezintă cea mai exactă înregistrare.

Trebuie efectuat examenul clinic complet, incluzând măsurarea înălțimii și a greutății și distribuția țesutului adipos. Indicele de masă corporală (IMC) – greutate (kg)/înălțime (m)<sup>2</sup>, care ajustează greutatea la înălțime (vezi Tabelul 4-2, la p. 21) este mai exact decât tablele de înălțime și greutate. Există standarde pentru creșterea în înălțime și câștigul ponderal la sugari, copii și adolescenți (vezi p. 2589).

Distribuția țesutului adipos este importantă. Obezitatea tronculară disproporționată (adică, raportul talie/șold >0,8) se asociază mai frecvent cu afecțiuni cardiovasculare și cerebrovasculare, hipertensiune arterială și diabet zaharat decât grăsimea localizată altundeva. Măsurarea circumferinței taliei la pacienții cu IMC <35 poate determina dacă este vorba despre obezitate tronculară și ajută la predicția riscului de DZ, HTA, hipercolesterolemie și boli cardiovasculare. Riscul este crescut dacă circumferința taliei este >102 cm (>40 in) la bărbați sau >88 cm (>35 in) la femei.

## INTERACȚIUNILE NUTRIENT-MEDICAMENT

Nutriția poate influența răspunsul organismului la medicamente; invers, și medicamentele pot influența nutriția organismului.

Alimentele pot să crească, să întârzie sau să reducă absorbția medicamentelor. Alimentele afectează absorbția multor antibiotice. Ele pot modifica metabolismul medicamentelor; de exemplu, dietele hipperproteice pot accelera metabolizarea anumitor medicamente prin stimularea citocromului P-450. Consumul de greșfrut poate inhiba citocromul P-450 3A4, încetinind metabolizarea unor medicamente (de exemplu, a amiodaronei, a carbamazepinei, a ciclosporinei, a anumitor blocante ale canalelor de calciu). Dietele care modifică flora bacteriană pot afecta semnificativ metabolismul general al unor medicamente.

Unele alimente afectează răspunsul organismului la medicamente. De exemplu, tiramina, o componentă a brânzei și un vasoconstrictor potent, poate cauza crize hipertensive la unii pacienți care iau inhibitori de monoaminoxidază și mănâncă brânză.

Deficitele nutriționale pot afecta absorbția și metabolizarea medicamentelor. Deficitele protein-energetice (protein-calorice) severe scad concentrațiile enzimatică tisulară și pot altera răspunsul la medicamente prin reducerea absorbției sau prin legarea proteinelor, producând disfuncție hepatică. Modificările tractului GI pot afecta absorbția și răspunsul la un medicament. Deficitul de calciu, magneziu sau zinc poate afecta metabolizarea medicamentelor. Deficitul de vitamina C scade activitatea enzimelor care metabolizează medicamentele, mai ales la vârstnici.

Multe medicamente afectează apetitul, absorbția alimentelor și metabolismul tisular (vezi Tabelul 1-6). Unele medicamente (de exemplu, metoclopramida) cresc motilitatea GI, scăzând absorbția

**Tabelul 1-7. POSIBILELE EFECTE ALE MEDICAMENTELOR ASUPRA METABOLISMULUI MINERALELOR**

MEDICAMENTE	EFECTE
Diuretice, mai ales tiazidice, și corticosteroizi Laxative, dacă sunt utilizate repetat Cortizol, dezoxicorticosteron și aldosteron <sup>†</sup>	Pot reduce potasemia* Pot reduce potasemia* Produc retenție hidro-salină marcată, cel puțin temporar
Sulfoniluree și litiu	Afectează captarea sau eliberarea iodului de către tiroidă
Anticoncepționale orale Anumite antibiotice (de exemplu, tetraciline)	Scad nivelurile de zinc, cresc nivelurile de cupru Reduc absorbția fierului

\* Depleția potasiului crește predispoziția la aritmii cardiace induse de digoxină.

<sup>†</sup> Retenția hidro-salină este mult mai redusă în cazul prednisonului, al prednisonolului și al altor analogi corticosteroizi.

**Tabelul 1-8. POSIBILELE EFECTE ALE MEDICAMENTELOR ASUPRA ABSORBȚIEI SAU METABOLISMULUI VITAMINELOR**

MEDICAMENTE	EFECTE
Etanol	Afectează utilizarea tiaminei
Izoniazidă	Interferează cu metabolismul niacinei și al piridoxinei
Etanol și anticoncepționale orale	Inhibă absorbția folatului
Fenitoină, fenobarbital, primidonă sau fenotiazine	La majoritatea pacienților, produc deficit de folat (acid folic)*, probabil din cauza afectării enzimelor microzomale hepatice care metabolizează medicamentele
Anticonvulsivante	Pot produce deficite de vitamina D
Acid aminosalicilic, iodură de potasiu cu eliberare lentă, colchicină, trifluoperazină, metformină, etanol și anticoncepționale orale	Interferează cu absorbția vitaminei B <sub>12</sub>
Anticoncepționale orale cu doză mare de progesteron	Pot produce depresie, probabil din cauza deficitului de triptofan indus metabolic
Inhibitori ai pompei de protoni	Pot produce deficite de vitamina B <sub>12</sub> , vitamina C, fier, calciu și magneziu

\* Suplimentele de folat pot reduce eficiența fenitoinii.

alimentelor. Alte medicamente (de exemplu, opioidele, anticolinergicele) scad motilitatea GI. Unele medicamente sunt mai bine tolerate dacă sunt administrate cu alimente.

Anumite medicamente afectează metabolismul mineralelor (vezi Tabelul 1-7). Unele antibiotice (de exemplu, tetraciclinele), ca și anumite alimente (de exemplu, legumele, ceaiul, tărâțele), reduc absorbția fierului.

Anumite medicamente afectează absorbția sau metabolizarea vitaminelor (vezi Tabelul 1-8).

## ADITIVII ȘI CONTAMINANȚII ALIMENTARI

**Aditivii:** Frecvent, alimentele sunt combinate cu substanțe chimice pentru a facilita prelucrarea și conservarea lor sau pentru a le face mai atractive. În produsele preparate din comerț sunt permise doar cantități de aditivi dovedite sigure prin analize de laborator.

Punerea în balanță a beneficiilor (de exemplu, reducerea risipei, creșterea varietății alimentelor disponibile, protecția împotriva bolilor de origine alimentară) și a riscurilor aditivilor este de cele mai multe ori un proces complex. De exemplu, nitritul, folosit la conservarea cărnurilor, inhibă creșterea *Clostridium botulinum* și

amelioarează aroma. Însă, nitritul se transformă în nitrozamine, care sunt cancerigene la animale. Pe de altă parte, cantitatea de nitrit adăugată la carnea conservată este mică față de cantitatea provenită din nitrații alimentari convertiți natural la nitrit de către glandele salivare. Vitamina C alimentară poate reduce formarea nitriților în tractul GI.

Rareori, unii aditivi (de exemplu, sulfii) produc reacții de hipersensibilitate (alergie) alimentară. Majoritatea acestor reacții sunt cauzate de alimentele obișnuite.

**Contaminanții:** Uneori, în alimente sunt permise cantități limitate de contaminanți, deoarece aceștia nu pot fi eliminați complet fără degradarea alimentelor. Contaminanții uzuali sunt pesticidele, metalele grele (plumb, cadmiu, mercur), nitrații (în leguminoasele verzi), aflatoxinele (în nuci și în lapte), hormonii de creștere (în produsele lactate și în carne), părul și fecalele de animale și fragmentele de insecte.

Nivelurile considerate sigure de Administrația pentru Alimente și Medicamente a SUA (*Food and Drug Administration – FDA*) sunt cele care nu au cauzat boală sau efecte adverse la oameni. Totuși, este dificilă demonstrarea unei relații cauzale între expunerea la niveluri extrem de mici și efectele adverse; efectele adverse pe termen lung, deși improbabile, sunt posibile totuși. Frecvent, nivelurile sigure sunt stabilite mai degrabă pe baza unui consens, decât pe baza dovezilor clare.

## 2 Deficitul și toxicitatea mineralelor

Șase **macrominerale (macroelemente)** le sunt necesare oamenilor în cantități de ordinul gramelor:

- patru cationi: sodiul, potasiul, calciul și magneziul;
- doi anioni însoțitori: clorul și fosforul.

Necesarul zilnic variază între 0,3 și 2 g. Funcția oaselor, a mușchilor, a cordului și a creierului depind de aceste minerale.

Nouă **microminerale (oligoelemente)** îi sunt necesare organismului în cantități mici (vezi Tabelul 2-1):

- cromul;
- cuprul;
- fluorul;

- iodul;
- fierul;
- manganul;
- molibdenul;
- seleniul;
- zincul.

Au fost întocmite ghiduri dietetice pentru microminerale (vezi Tabelul 2-2). Toate oligoelementele sunt toxice la niveluri ridicate; unele minerale (arsenicul, nichelul și cromul) pot fi carcinogene.

Frecvent, deficitele de minerale (cu excepția iodului, a fierului și a zincului) nu se produc spontan la adulții cu diete normale; sugarii sunt mai vulnerabili, deoarece creșterea lor este mai rapidă, iar aportul variază. Dezechilibrele oligoelementelor pot fi rezultatul unor afecțiuni ereditare (de exemplu, hemocromatoză, boala Wilson), al dializei renale, al nutriției parenterale sau al dietelor restrictive recomandate persoanelor cu boli metabolice congenitale.

Tabelul 2-1. MICROMINERALELE

NUTRIENT	SURSE PRINCIPALE	FUNȚII	EFECTELE DEFICITULUI ȘI ALE TOXICITĂȚII
Crom	Ficat, carne procesată, cereale integrale, nuci	Promovarea toleranței la glucoză	<b>Deficit:</b> posibil toleranță alterată la glucoză
Cupru	Carne din organe, fructe de mare, nuci, legume uscate, fructe uscate, cereale integrale, mazăre, cacao, ciuperci, produse din tomate	Componentă enzimatică, hematopoieză, formarea oaselor	<b>Deficit:</b> anemie la copiii subnutriți, sindromul Menkes (boala părului creț) <b>Toxicitate:</b> boala Wilson, intoxicație cu cupru
Fluor	Fructe de mare, ceai, apă fluorurată (fluorură de sodiu 1-2 ppm)	Formarea oaselor și a dinților	<b>Deficit:</b> predispoziție la cariile dentare, posibil osteoporoză <b>Toxicitate:</b> fluoroză, pătearea și erodarea dinților permanenți, exostoze vertebrale
Iod	Fructe de mare, sare iodată, ouă, brânză, apă potabilă (conținutul variază)	Sinteza de tiroxină (T <sub>4</sub> ) și de triiodotironină (T <sub>3</sub> ), dezvoltarea fătului	<b>Deficit:</b> gușă simplă (coloidală, endemică), cretinism, surdomutism, afectarea creșterii fetale și a dezvoltării cerebrale <b>Toxicitate:</b> hipertiroidism sau hipotirodism
Fier	Multe alimente (cu excepția produselor lactate) – făină de soia, carne de vită, rinichi, ficat, pește, pui, fasole, moluște, melasă, cereale și semințe îmbogățite (biodisponibilitate variabilă în sursele vegetale)	Formarea hemoglobinei și a mioglobinei, enzimele citocromului, proteinele cu fier-sulf	<b>Deficit:</b> anemie, pica, glosită, cheiloză angulară <b>Toxicitate:</b> hemocromatoză, ciroză, diabet zaharat, pigmentare cutanată
Mangan	Cereale integrale, ananas, nuci, ceai, fasole, pastă de tomate	Structura sănătoasă a osului Componentă a enzimelor specifice manganului: glicoziltransferaze, fosfoenolpiruvat-carboxikinaza, mangan-superoxid dismutaza	<b>Deficit:</b> discutabil <b>Toxicitate:</b> simptome neurologice asemănătoare celor din parkinsonism sau din boala Wilson
Molibden	Lapte, legume, pâini și cereale integrale, legume verzi	Componentă a coenzimei pentru sulfit-oxidază, xantin-dehidrogenază și o aldehyd-oxidază	<b>Deficit:</b> tahicardie, cefalee, greață, sedare (toxicitatea sulfidului)
Seleniu	Mezeluri, fructe de mare, nuci, alimente vegetale (conținutul de seleniu variază în funcție de concentrația din sol)	Componentă a glutation-peroxidazei și a iodurazei hormonilor tiroidieni	<b>Deficit:</b> boala Keshan (cardiomiopatie virală), slăbiciune musculară <b>Toxicitate:</b> căderea părului, anomalii ale unghiilor, greață, dermatită, neuropatie periferică
Zinc	Carne, ficat, stridii, fructe de mare, cereale fortificate, arahide, cereale integrale (biodisponibilitate variabilă din sursele vegetale)	Componentă enzimatică, integritate cutanată, vindecarea leziunilor, creștere	<b>Deficit:</b> afectarea creșterii și întârzierea maturizării sexuale, hipogonadism, hipogeuzie <b>Toxicitate:</b> microcitoză, neutropenie, afectarea imunității

## CROMUL

Doar 1-3% din cromul (Cr) trivalent biologic activ este absorbit. Nivelurile plasmatiche normale sunt de 0,05-0,5 μg/L (1-9,6 nmol/L).

Cromul potențează activitatea insulinei; totuși, nu se știe dacă suplimentarea cu picolinat de crom este benefică în diabetul zaharat. Pacienții cu DZ nu ar trebui să ia suplimente cu crom decât dacă administrarea acestora este supravegheată de un specialist diabetolog. Suplimentele cu crom nu cresc masa musculară și nici forța musculară.

### Deficitul de crom

Patru pacienți care au primit NPT pe termen lung au dezvoltat un posibil deficit de crom, cu intoleranță la glucoză, scădere ponderală, ataxie și neuropatie periferică. Simptomele s-au remis la 3 pacienți care au primit 150-250 mg de crom trivalent.

### Toxicitatea cromului

Dozele mari de crom trivalent administrate parenteral produc iritație cutanată, însă dozele mai mici administrate oral nu sunt toxice. Expunerea la cromul hexavalent (CrO<sub>3</sub>) la locul de muncă poate irita tegumentul, plămâni și tractul GI și poate produce perforația septului nazal și carcinom pulmonar.

## CUPRUL

Cuprul este un component al multor proteine din organism; aproape tot cuprul din corp este legat de proteinele cu cupru. Ionii de cupru nelegați (liberi) sunt toxici. Mecanismele genetice controlează încorporarea cuprului în apoproteine și procesele care previn acumularea toxică de cupru în organism. Cuprul absorbit în exces față de necesitățile metabolice este excretat prin bilă.

Deficitul de cupru poate fi dobândit sau moștenit.

Tabelul 2–2. RECOMANDĂRILE PENTRU APORTUL ZILNIC DE MINERALE

CATEGORIE	VÂRSTA SAU PERIOADA (ani)	CROM (μg)	CUPRU (μg)	FLUOR (mg)	IOD (μg)	FIER (mg)	MANGAN (mg)	MOLIBDEN (μg)	SELENIU (μg)	ZINC (mg)
<b>Aportul zilnic recomandat</b>										
Sugari	0,0-0,6	0,2	200	NR	110	0,27	0,3	2	15	2
	0,7-1	5,5	220	0,01–0,5	130	11	0,6	3	20	3
Copii	1-3	11	340	0,7	90	7	1,2	17	20	3
	4-8	15	440	1	90	10	1,5	22	30	5
Bărbăți	9-13	25	700	2	120	8	1,9	34	40	8
	14-18	35	890	3	150	11	2,2	43	55	11
	19-30	35	900	4	150	8	2,3	45	55	11
	31-50	35	900	4	150	8	2,3	45	55	11
	51+	30	900	4	150	8	2,3	45	55	11
Femei	9-13	21	700	2	120	8	1,6	34	40	8
	14-18	24	890	3	150	15	1,6	43	55	9
	19-30	25	900	3	150	18	1,8	45	55	8
	31-50	25	900	3	150	18	1,8	45	55	8
	51+	20	900	3	150	8	1,8	45	55	8
	Gravide	30	1 000	3	220	27	2,0	50	60	11
Alăptare la sân	45	1 300	3	290	9	2,6	50	70	12	
<b>Limita superioară (LS)</b>										
Sugari	<1	ND	ND	0,7-0,9	ND	40	ND	ND	45-60	4-5
Copii	1-8	ND	1 000-3 000	1,3-2,2	200-300	40	2-3	300-600	90-150	7-12
Adulți	≥9	ND	5 000-10 000	10	600-1 100	40-45	6-11	1 100-2 000	280-400	23-40

NOTĂ: **Dozele zilnice recomandate (DZR)** (en. *recommended dietary allowances – RDA*) sunt prezentate cu font normal. DZR sunt stabilite pentru a satisface necesitățile a 97-98% dintre persoanele dintr-un grup.

**Aporturile adecvate (AA)** (en. *adequate intakes – AI*) sunt prezentate cu font **aldin**. Pentru sugarii sănătoși alăptați la sân, AA reprezintă aportul mediu. Pentru alte categorii, AA sunt cantitățile considerate a satisface necesitățile tuturor persoanelor dintr-o categorie, însă, din cauza datelor insuficiente, procentajul persoanelor nu poate fi specificat exact.

NR = nerecomandat; ND = nedeterminat din cauza datelor insuficiente, astfel încât sursele trebuie limitate la alimente.

Adaptat după *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, DC, National Academies Press, 2002, p. 772-773. (Vezi și Departamentul Agriculturii al SUA)

Toxicitatea cuprului poate fi dobândită sau moștenită (cum este cazul bolii Wilson).

## Deficitul dobândit de cupru

Dacă mecanismele genetice care controlează metabolismul cuprului sunt normale, carența alimentară rareori produce un deficit de cupru clinic semnificativ. Cauzele includ:

- deficitul proteic sever în copilărie;
- diareea infantilă persistentă (de obicei, asociată cu o dietă limitată la lapte);
- malabsorbția severă (ca în spruce sau în fibroza chistică);
- chirurgia gastrică (în care poate fi prezent și deficitul de vitamina B<sub>12</sub>);
- aportul excesiv de zinc.

Deficitul poate produce neutropenie, afectarea calcificării osoase, mielopatie, neuropatie și anemie hipocromă care nu răspunde la suplimentele de fier.

**Diagnosticul** deficitului dobândit de cupru se bazează pe nivelurile serice scăzute de cupru și de ceruloplasmină, deși aceste analize nu sunt întotdeauna de încredere.

**Tratamentul** deficitului dobândit de cupru este orientat spre corectarea cauzei (etiologic); se administrează cupru 1,5-3 mg/zi p.o. (de obicei, sub formă de sulfat de cupru).

## Deficitul ereditar de cupru (Sindromul Menkes)

Deficitul ereditar de cupru apare la sugarii de sex masculin care moștenesc o genă mutantă X-linkată. Incidența este de aproximativ 1 la 100 000-250 000 de nou-născuți vii. Cuprul este deficitar la nivel hepatic, seric și în proteinele cu cupru esențiale, inclusiv în citocrom-c oxidază, ceruloplasmină și lizil-oxidază.

### Simptome și semne

Simptomele deficitului ereditar de cupru sunt următoarele: dizabilitate intelectuală severă, vărsături, diaree, enteropatie cu pierdere de proteine, hipopigmentare, modificări osoase și ruptură arterială; părul este rar, sârmos sau creț.

Majoritatea copiilor afectați decedează până la vârsta de 10 ani.

### Diagnostic

- Dozarea nivelurilor serice de cupru și de ceruloplasmină.

Diagnosticul se bazează pe nivelurile serice reduse de cupru și de ceruloplasmină. Deoarece diagnosticul și tratamentul precoce par să conducă la un prognostic mai bun, afecțiunea este detectată în mod ideal înainte de vârsta de două săptămâni. Totuși, acuratețea acestor analize este limitată. De aceea, sunt în curs de dezvoltare alte analize.

## Tratament

- Cupru histidină.

În general, cuprul parenteral este administrat sub formă de cupru histidină 250 µg s.c. b.i.d. până la vârsta de 1 an, apoi 250 µg s.c. o dată/zi până la vârsta de 3 ani; monitorizarea funcției renale este esențială pe durata tratamentului.

În ciuda tratamentului precoce, mulți copii au dezvoltare neurologică anormală.

## Toxicitatea dobândită a cuprului

Toxicitatea dobândită a cuprului poate fi rezultatul ingestiei sau al absorbției excesive a cuprului (de exemplu, din cauza ingestiei de alimente sau de băuturi acide care au avut contact prelungit cu un recipient de cupru). Poate surveni gastroenterită autolimitată, cu greață, vărsături și diaree.

Toxicitatea mai severă rezultă din ingestia (de obicei cu intenție suicidală) a cantităților excesive de sare de cupru (de exemplu, sulfat de cupru) sau din absorbția cutanată a cantităților mari (de exemplu, dacă sunt aplicate comprese saturate cu soluție de sare de cupru pe zone mari de piele arsă). Pot surveni anemia hemolitică și anuria, posibil fatale.

Ciroza infantilă indiană, ciroza infantilă non-indiană și toxicitatea idiopatică a cuprului sunt probabil afecțiuni identice, în care excesul de cupru determină ciroză. Toate par să fie cauzate de ingestia de lapte fierț sau păstrat în vase de cupru ori de alamă corodate. Unele studii sugerează că toxicitatea idiopatică a cuprului poate apărea doar la sugarii cu un defect genetic necunoscut.

**Diagnosticul** toxicității dobândite a cuprului necesită de obicei biopsie hepatică, care poate evidenția corpusculii hialini Mallory.

## Tratament

- Chelare;
- Măsuri de susținere.

Pentru toxicitatea cuprului cauzată de ingestia câtorva grame de cupru, este efectuat lavajul gastric rapid. Toxicitatea cuprului care produce complicații, precum anemia hemolitică, anuria sau hepatotoxicitatea, este tratată cu terapie chelatoare cu una dintre următoarele:

- penicilamină p.o. 250 mg la 6 ore până la 750 mg la 12 ore (1 000-1 500 mg/zi în două-patru doze);
- dimercaprol 3-5 mg/kg i.m. la 4 ore, timp de două zile, apoi la 4-6 ore.

Dacă este instituită precoce, hemodializa poate fi eficientă.

Ocazional, toxicitatea cuprului este fatală, în ciuda tratamentului.

## Boala Wilson

(Toxicitatea ereditară a cuprului)

**Boala Wilson duce la acumularea de cupru în ficat și în alte organe. Apar simptome hepatice sau neurologice. Diagnosticul se bazează pe nivelul seric redus de ceruloplasmină, pe excreția urinară crescută a cuprului și, uneori, pe rezultatele biopsiei hepatice. Tratamentul constă în dietă săracă în cupru și în agenți chelatori de cupru, precum penicilamina sau trientina.**

Boala Wilson este o afecțiune a metabolismului cuprului care afectează atât bărbații, cât și femeile; aproximativ o persoană din 30 000 are boala. Persoanele afectate sunt homozigote pentru gena recesivă mutantă, localizată pe cromozomul 13. Purtătorii heterozigoți, reprezentând aproximativ 1,1% din populație, sunt asimptomatici.

## Fiziopatologie

Defectul genetic din boala Wilson afectează transportul cuprului. Afectarea transportului scade secreția de cupru în bilă, cauzând astfel supraîncărcarea cu cupru și acumularea rezultantă în ficat, care începe de la naștere. Afectarea transportului interferează și cu încorporarea cuprului în proteina cu cupru – ceruloplasmina, scăzând astfel nivelurile serice de ceruloplasmină.

Se dezvoltă fibroză hepatică, ajungându-se în final la ciroză. Cuprul difuzează din ficat în sânge, iar apoi în alte țesuturi. Efectul distructiv este cel mai sever la nivel cerebral, dar afectează și rinichii, și organele reproducătoare, producând anemie hemolitică. O parte din cupru este depozitată în jurul marginii corneene și a irisului, dând naștere inelelor Kayser-Fleischer. Inelele par să înconjoare irisul.

## Simptome și semne

Simptomele bolii Wilson apar de obicei între 5 și 35 de ani, dar pot să apară de la vârsta 2 ani până la 72 de ani.

La aproape jumătate dintre pacienți, în special la adolescenți, primul simptom este:

- hepatita – acută, cronică activă sau fulminantă.

Însă hepatita poate să apară în orice moment.

La aproximativ 40% dintre pacienți, mai ales la cei tineri, primele simptome reflectă

- implicarea SNC.

Deficitele motorii sunt frecvente, incluzând orice combinație de tremor, distonie, dizartrie, disfație, coree, hipersalivație și necoordonare motorie. Uneori, primele simptome sunt anomalii cognitive sau psihiatrice.

La 5-10% dintre pacienți, primul simptom îl reprezintă inelele sau semicercurile Kayser-Fleischer aurii sau verzui-aurii descoperite incidental (produse de depozitele corneene de cupru), amenoreea sau avorturile spontane repetate ori hematuria.

## Diagnostic

- Examinarea cu lampa cu fantă pentru evidențierea inelelor Kayser-Fleischer;
- Ceruloplasmina serică, uneori cuprul seric, și excreția urinară de cupru pe 24 de ore;
- Uneori, confirmarea prin testul de provocare la penicilamină sau biopsia hepatică.

Boala Wilson trebuie suspectată la persoanele mai tinere de 40 de ani cu oricare dintre următoarele:

- o afecțiune hepatică, neurologică sau psihiatrică neexplicată;
- creșterea persistentă neexplicată a transaminazelor hepatice;
- un frate, un părinte sau un văr (o verișoară) cu boala Wilson;
- hepatită fulminantă.

Dacă se suspectează boala Wilson, este necesară examinarea cu lampa cu fantă, pentru evidențierea inelelor Kayser-Fleischer; sunt măsurate nivelul seric al ceruloplasminei și excreția urinară de cupru pe 24 de ore. Poate fi măsurat și nivelul cuprului seric, dar nivelul ceruloplasminei este suficient de obicei. Frecvent sunt dozate și transaminazele; nivelurile ridicate sunt concordante cu diagnosticul.

**Inelele Kayser-Fleischer:** Aceste inele plus anomaliiile neurologice motorii tipice sau scăderea ceruloplasminei sunt aproape patognomonice pentru boala Wilson. Rareori, aceste inele apar în alte afecțiuni hepatice (de exemplu, în atrezia biliară, ciroza biliară primară), dar nivelul ceruloplasminei ar trebui să nu fie afectat.

**Ceruloplasmina:** Ceruloplasmina serică (în mod normal 20-35 mg/dL) este de obicei scăzută în boala Wilson, dar poate fi și normală. Poate fi scăzută și la purtătorii heterozigoți, și la cei cu alte afecțiuni hepatice (de exemplu, hepatită virală, boală hepatică

indusă de medicamente sau de alcool). Un nivel scăzut al ceruloplasminei la un pacient cu inel Kayser-Fleischer este diagnostic. De asemenea, un nivel <5 mg/dL este foarte sugestiv, indiferent de examenul clinic.

**Cuprul seric:** Nivelurile serice de cupru sunt măsurate uneori; ele pot fi crescute, normale sau scăzute.

**Excreția urinară de cupru:** În boala Wilson, excreția urinară de cupru pe 24 de ore (în mod normal,  $\leq 30 \mu\text{g/zi}$ ) este de obicei >100  $\mu\text{g/zi}$ . Dacă ceruloplasmina serică este scăzută, iar excreția urinară de cupru este ridicată, diagnosticul este clar. Dacă nivelurile sunt echivoce, măsurarea excreției urinare de cupru, după administrarea de penicilamină (testul de provocare cu penicilamină), poate confirma diagnosticul; de obicei, acest test nu este efectuat la adulți, întrucât nu sunt stabilite clar valorile-limită.

**Biopsia hepatică:** În cazurile neclare (de exemplu, transaminaze crescute, absența inelelor Kayser-Fleischer, valori nedeterminate ale ceruloplasminei sau ale cuprului urinar), diagnosticul este stabilit prin efectuarea unei biopsii hepatice, pentru a măsura concentrația hepatică de cupru. Totuși, pot exista rezultate fals negative, din cauza unei erori de eșantionare (determinată de variațiile mari ale concentrațiilor cuprului în ficat) sau a hepatitei fulminante (producând necroză care eliberează mari cantități de cupru).

**Screeningul pentru boala Wilson:** Deoarece tratamentul precoce este cel mai eficient, screeningul este indicat pentru oricine are un frate/soră, văr/verișoară sau părinte cu boala Wilson. Screeningul constă în examinarea cu lampă cu fantă și dozarea transaminazelor, a cuprului seric și a ceruloplasminei, precum și a excreției urinare de cupru pe 24 de ore. Dacă oricare dintre rezultate este anormal, este efectuată biopsie hepatică pentru măsurarea concentrației cuprului hepatic.

Sugarii nu trebuie testați înainte de vârsta de 1 an, deoarece nivelurile de ceruloplasmină sunt reduse în primele luni de viață. Copiii sub 6 ani cu rezultate normale ale analizelor trebuie retestați 5 sau 10 ani mai târziu.

Testarea genetică este în curs de cercetare.

## Prognostic

Prognosticul pacienților cu boala Wilson este de obicei bun, dacă afecțiunea nu este avansată înainte de începerea tratamentului.

Boala Wilson netratată este fatală, de obicei, până la vârsta de 30 de ani.

## Tratament

- Penicilamină sau trientină;
- Dietă săracă în cupru;
- Pentru întreținere, penicilamină sau trientină în doză mică ori zinc oral, pe viață.

Tratamentul continuu, pe viață, al bolii Wilson este obligatoriu, indiferent de prezența sau absența simptomelor. Dieta săracă în cupru (de exemplu, fără ficat de vită, caju, fasole ochi-negru, sucuri de legume, fructe de mare, ciuperci și cacao) și utilizarea penicilaminei, a trientinei și, uneori, a zincului oral pot preveni acumularea cuprului. Trebuie verificat conținutul în cupru al apei potabile, iar pacienții trebuie sfătuiți să nu ia niciun supliment de vitamine sau minerale care conține cupru.

**Penicilamina** este cel mai frecvent utilizat medicament chelator, dar are o toxicitate semnificativă (de exemplu, febră, erupție cutanată, neutropenie, trombocitopenie, proteinurie). La persoanele cu alergii la penicilină poate să apară reactivitatea încrucișată. Pacienții cu vârsta de peste 5 ani primesc doze orale de 62,5 mg la 6 ore până la 250 mg la 12 ore (250-500 mg/zi în două-patru doze), cu creștere lentă până la doza maximă de 250 mg la 6 ore până la 750 mg la 12 ore (1 000-1 500 mg/zi în 2-4 doze). Copiii mai mici pot primi 10 mg/kg b.i.d. sau 6,7 mg/kg t.i.d. (20 mg/kg/zi) p.o. Odată cu penicilamina este administrată și piridoxina 25 mg p.o. o dată pe zi. Ocazional, administrarea penicilaminei se asociază cu agravarea simptomelor neurologice.

**Clorhidratul de trientină**, un alt medicament chelator, este o alternativă la penicilamină. Dozele sunt de 375-750 mg p.o. b.i.d. sau 250-500 mg p.o. t.i.d. (750-1 500 mg/zi).

**Acetatul de zinc** 50 mg p.o. t.i.d. poate reduce absorbția intestinală de cupru, prevenind reaccumularea cuprului la pacienții care nu pot tolera penicilamina sau trientina ori au simptome neurologice care nu răspund la alte medicamente. (ATENȚIE: *Penicilamina sau trientina nu trebuie administrate simultan cu zincul, deoarece oricare dintre ele poate lega zincul, formând un compus fără efect terapeutic*).

Aderența redusă pe termen lung la terapia medicamentoasă este frecventă. După 1-5 ani de terapie poate fi luată în calcul o terapie medicamentoasă de întreținere cu doze mai mici. Este recomandată supravegherea regulată de către un specialist hepatolog.

Transplantul hepatic poate fi salvator de viață la pacienții cu boală Wilson și insuficiență hepatică fulminantă sau insuficiență hepatică severă refractară la medicamente.

## PUNCTE-CHEIE

- Boala Wilson este o afecțiune rară, autozomal recesivă, în care cuprul se acumulează în diferite organe.
- Boala se manifestă în timpul copilăriei sau al vârstei adulte, de obicei, între 5 și 35 de ani.
- Se suspectează afecțiunea la persoanele cu istoric familial de boală sau de anomalii inexplicabile hepatice, neurologice ori psihiatrice (inclusiv niveluri ridicate ale transaminazelor).
- Confirmarea diagnosticului se face în principal prin examinarea cu lampa cu fantă (pentru inelele Kayser-Fleischer) și măsurarea ceruloplasminei serice (care este redusă) și a excreției urinare de cupru pe 24 de ore (care este crescută).
- Pacienții sunt sfătuiți să urmeze o dietă săracă în cupru și sunt tratați cu penicilamină, trientină sau, dacă aceste medicamente nu sunt tolerate ori sunt ineficiente, cu zinc pe cale orală.

## FLUORUL

Majoritatea fluorului (F) din organism este conținut în oase și în dinți. Fluorura (forma ionică a fluorului) este larg întâlnită în natură. Sursa principală de fluorură este apa potabilă fluorurată.

## Deficitul de fluor

Deficitul de fluor poate duce la cariile dentare și posibil la osteoporoză. Fluorurarea apei care conține <1 ppm (ideal) reduce incidența cariilor dentare. Dacă apa pe care o bea un copil nu este fluorurată, pot fi prescrise suplimente orale de fluor.

## Toxicitatea fluorului

Excesul de fluor poate să se acumuleze în dinți și în oase, producând fluoroză. Apa potabilă care conține >10 ppm este o cauză obișnuită. Cel mai probabil de a fi afectați sunt dinții permanenți, care se dezvoltă în timpul aportului crescut de fluor. Expunerea trebuie să fie mult mai mare pentru a afecta dinții deciduali.

**Cele mai precoce semne** de toxicitate a fluorului sunt

- petele albe cretoase, distribuite neregulat pe suprafața smalțului.

Aceste pete se colorează uniform galben sau maro, producând un aspect caracteristic marmorat. Toxicitatea severă slăbește smalțul, corodând suprafața dinților. Pot să apară modificări osoase, inclusiv osteoporoză, exostoze vertebrale și *genu valgum*, dar numai la adulți, după aportul crescut prelungit de fluor.

Nu sunt disponibile analize pentru diagnosticarea toxicității.

**Tratamentul** toxicității fluorului implică reducerea aportului de fluor; de exemplu, în zonele cu nivel crescut al fluorului în apă, pacienții nu trebuie să consume apă fluorurată sau suplimente de fluor. Copiii trebuie instruiți întotdeauna să nu înghită pastele de dinți fluorurate.

## IODUL

În organism, iodul (I) este implicat în principal în sinteza celor doi hormoni tiroidieni, tiroxina ( $T_4$ ) și triiodotironina ( $T_3$ ).

Iodul este disponibil în mediu și în alimentație în principal sub formă de iodură. La adulți, aproximativ 80% din iodura absorbită este captat de glanda tiroidă. Majoritatea iodului din mediu este prezent în apa de mare sub formă de iodură; o cantitate mică intră în atmosferă și, prin ploaie, în pânza freatică și în solul din apropierea mării. Astfel, persoanele care locuiesc departe de mare și la altitudini mari au un risc marcat de deficit de iod.

Fortificarea sării de masă cu iodură (tipic 70  $\mu\text{g/g}$ ) asigură aportul adecvat (150  $\mu\text{g/zi}$ ). Necesarul este mai crescut la femeile însărcinate (220  $\mu\text{g/zi}$ ) și la cele care alăptează (290  $\mu\text{g/zi}$ ).

### Deficitul de iod

Deficitul este rar în zonele în care este folosită sarea iodată, dar este frecvent la nivel global. Deficitul de iod apare când aportul de iod este  $<20 \mu\text{g/zi}$ .

### Simptome și semne

În deficitul ușor sau moderat, glanda tiroidă, influențată de hormonul tireostimulant (TSH), se hipertrofiază pentru a concentra iodul la nivelul său, ducând la gușă coloidală. De obicei, pacienții rămân eutiroidieni; totuși, deficitul sever de iod la adulți poate cauza hipotiroidism (mixedem endemic). Poate reduce fertilitatea și crește riscul de deces fetal intrauterin, de avort spontan și mortalitatea prenatală și infantilă.

Deficitul matern sever de iod încetinește creșterea și dezvoltarea cerebrală fetală, uneori ducând la defecte congenitale, iar la sugari cauzează cretinism, care poate include dizabilitate intelectuală, surdomutism, dificultăți de mers, statură mică și uneori hipotiroidie.

### Diagnostic

- Evaluarea structurii și a funcției tiroidei.

Diagnosticul de deficit de iod la adulți și copii se bazează de obicei pe analizele funcționale tiroidiene (vezi p. 1343), examinarea pentru depistarea gușei și investigațiile imagistice pentru identificarea anomaliilor funcționale și structurale tiroidiene. Toți nou-născuții trebuie să fie supuși screeningului pentru hipotiroidie prin măsurarea nivelului de TSH.

### Tratament

- Iodură cu sau fără levotiroxină.

Sugarii cu deficit de iod primesc levotiroxină 3  $\mu\text{g/kg}$  p.o. o dată pe zi, timp de o săptămână, plus iodură 50-90  $\mu\text{g}$  p.o. o dată pe zi, timp de câteva săptămâni, pentru a restabili rapid starea eutiroidiană.

Copiii sunt tratați cu iodură 90-120  $\mu\text{g}$  o dată pe zi.

Adulții primesc iodură 150  $\mu\text{g}$  o dată pe zi. Deficitul de iod poate fi tratat și administrând levotiroxină.

Nivelurile serice ale TSH sunt monitorizate la toți pacienții până când se normalizează (adică  $<5 \mu\text{UI/mL}$ ).

### Toxicitatea iodului

Toxicitatea cronică poate să apară când aportul este  $>1,1 \text{ mg/zi}$ . Majoritatea persoanelor care ingerează cantități excesive de iod

rămân eutiroidiene. Unele persoane care ingerează cantități de iod în exces, mai ales cele care au avut un deficit anterior, dezvoltă hipertiroidie (fenomenul Jod-Basedow). În mod paradoxal, captarea excesivă a iodului de către tiroidă poate inhiba sinteza de hormoni tiroidieni (numită efectul Wolff-Chaikoff). Astfel, toxicitatea iodului poate determina, în cele din urmă, gușă, hipotiroidie sau mixedem.

Cantitățile foarte mari de iodură pot produce un gust metalic, hipersalivație, iritație GI și leziuni cutanate acneiforme. Funcția tiroidiană trebuie monitorizată la pacienții expuși frecvent la cantități mari de substanțe de contrast pe bază de iod sau care iau amiodaronă.

**Diagnosticul** toxicității iodului se bazează de obicei pe rezultatele analizelor funcției tiroidiene și ale investigațiilor imagistice, corelate cu datele clinice. Excreția de iod poate fi mai specifică, dar nu este măsurată în general.

**Tratamentul** toxicității iodului constă în corectarea anomaliilor tiroidiene și, dacă aportul este excesiv, în modificarea dietei.

## FIERUL

Fierul (Fe) este o componentă a hemoglobinei, a mioglobinei și a multor enzime din organism. Fierul hemic, conținut în principal în produsele animale, este absorbit mai bine decât fierul non-hemic (de exemplu, din plante sau din cereale), ce reprezintă  $>85\%$  din fierul din dieta obișnuită. Totuși, absorbția fierului non-hemic crește atunci când acesta este consumat cu proteină animală și cu vitamina C.

### Deficitul de fier

Deficitul de fier este unul dintre cele mai frecvente deficite minerale din lume. Poate avea următoarele cauze:

- aportul inadecvat de fier, frecvent la sugari, adolescente și gravide;
- malabsorbția (de exemplu, boala celiacă);
- hemoragia cronică, incluzând menstruațiile abundente și sângerarea din leziuni GI (de exemplu, tumori).

Hemoragia cronică din cancerul de colon este o cauză semnificativă la persoanele de vârstă medie și la vârstnici.

Deficitul de fier și anemia prin carență de fier (feriprivă) sunt frecvente la alergătorii de elită și la atleții de triatlon.<sup>1</sup>

Atunci când deficitul este avansat, se dezvoltă anemia microcitară (vezi p. 1095).

Pe lângă anemie, deficitul de fier poate cauza pica (apetitul pentru substanțe nealimentare) și unghii în „sticlă de ceasornic”; se asociază și cu sindromul picioarelor neliniștite. Rareori, deficitul de fier produce disfație din cauza membranei esofagiene postcricoidiene.

**Diagnosticul** de deficit de fier presupune hemograma, nivelurile feritinei și ale fierului seric și, posibil, măsurarea saturației transferrinei. În stările de deficit, nivelul fierului seric și al feritinei tind să fie reduse, iar capacitatea de legare a fierului tinde să fie crescută.

Rareori, când diagnosticul de deficit de fier rămâne incert, poate fi necesară examinarea pentru fier a măduvei osoase.

**Tratamentul** deficitului de fier implică corectarea cauzei, dacă este posibil (de exemplu, tratamentul unei tumori intestinale sângerând). Toate persoanele cu deficit moderat sau sever de fier și unele persoane cu deficit ușor necesită suplimentarea cu fier.

1. Coates A, Mountjoy M, Burr J: Incidence of iron deficiency and iron deficient anemia in elite runners and triathletes. *Clin J Sport Med* 1-6, 2016. doi: 10.1097/JSM.0000000000000390.

### Toxicitatea fierului

Fierul se poate acumula în organism din cauza:

- terapiei cu fier administrată în cantități excesive sau o perioadă prea lungă;