

DINAMICA CONCENTRAȚIEI CORTICOSTERONULUI ÎN DIABETUL EXPERIMENTAL LA ACȚIUNEA EXTRASELOR DIN PLANTE MEDICINALE

Aurelia CRIVOI, Elena CHIRIȚA, Iurii BACALOV, Lidia COJOCARI,
Irina BACALOV, Ana MĂRJINEANU, Ahmed Abu ZAITON*

Universitatea de Stat din Moldova

**Universitatea de Stat din Tiraspol*

Dereglarea metabolismului pe fondul diabetului zaharat induce activarea unui șir de mecanisme compensatorii din partea corticosuprarenalelor. Corticosuprarenalele au un mare rol atât în reglarea metabolismului glucidic și lipidic, cât și în aplicarea mecanismelor compensatorii, ca răspuns la acțiunile stresorice endogene și exogene.

Cuvinte-cheie: *hormoni, glande endocrine, disfuncții hormonale, procese adaptative.*

DYNAMICS OF CONCENTRATION OF CORTICOSTERONE IN EXPERIMENTAL DIABETES UNDERACTION OF MEDICINAL HERBAL EXTRACTS

Metabolic disturbance on the background string diabetes induces activation of compensatory mechanisms in the adrenal gland. Adrenal gland plays a large role in both the regulation of carbohydrate and lipid metabolism, and the application of compensatory mechanisms in response to the actions of endogenous and exogenous stressors.

Keywords: *hormones, endocrine glands, hormonal dysfunction, adaptive processes.*

Introducere

Diabetul zaharat este o boală metabolică cu evoluție cronică, cauza acesteia fiind carența absolută sau relativă de insulină eficientă, fie rezistența la insulină, ceea ce determină, în primul rând, perturbarea metabolismului glucidic, urmată de dereglarea celor lipidic, protidic, hidromineral și acidobazic. Diabetul zaharat reprezintă o boală cronică gravă, cu o frecvență mare în populație și cu o evoluție severă, mai ales în stadiile avansate. Este foarte important să știm cum să prevenim, să diagnosticăm și, mai ales, să tratăm diabetul, care afectează circa 5% din populația adultă de pe Terra și provoacă circa 3,2 milioane de decese anual. Se estimează că numărul pacienților va crește de la 246 milioane în prezent la circa 380 milioane în 2025, adică 7,1% din populația adultă va avea diabet zaharat, iar aproximativ 53 milioane de oameni bolnavi trăiesc în Europa [2].

Netratat, diabetul zaharat poate da complicații acute și cronice. Complicațiile acute pot fi adesea letale și sunt reprezentate de coma hiperglicemică sau hipoglicemică. Complicațiile cronice pot determina degradarea semnificativă a calității vieții și sunt reprezentate de: - disfuncții sexuale; - modificări tegumentare; - afecțiuni dentare; - retinopatie (afectarea retinei și, implicit, a vederii); - neuropatie (afectarea nervilor); - nefropatie (afectarea rinichilor până la insuficiență renală cronică); - boala coronariană; - boala vasculară periferică; - afectarea aterosclerotică cerebrovasculară. Prevenirea complicațiilor diabetului se face prin urmarea unui regim alimentar strict (sărac în zaharuri și grăsimi), controlul periodic al glicemiei și respectarea tratamentului medicamentos cu insulină sau antidiabetice orale [11,13].

Organismul nostru este pus în mișcare de minuscule mesageri chimici numiți *hormoni*. Aceștia sunt secretați de glandele endocrine, ajung în sânge și de aici la organe, cărora le stimulează sau le inhibă activitatea. Așadar, fără hormoni nimic n-ar funcționa cum trebuie. De altfel, cuvântul „hormone” vine din grecescul „hormao” însemnând a pune în mișcare. Există o sumedenie de hormoni, de la cel al fericirii, la cei care reglează densitatea oaselor, temperatura corpului, activitatea organelor genitale, a ficatului, a pancreasului. Toți au importanță egală, de aceea a ne îngriji sănătatea înseamnă a ne îngriji și de activitatea hormonală. Acolo unde apare un deficit hormonal, apar și necazurile, iar hormonii sintetici, deși rezolvă problemele, pe de altă parte, intoxică organismul. Natura ne-a pus însă la dispoziție și antidotul pentru orice disfuncție hormonală [16].

Pancreasul endocrin produce insulina (intervine în metabolismul glucidic, lipidic, protidic, are efect hipoglicemiant, favorizează glicogenogeneza), glucagonul (intervine în reglarea metabolismului glucidic, lipidic, protidic), somatostatina (cu rol în creștere și dezvoltare). Hipersecreția de insulină determină hipoglicemie, iar hiposecreția duce la diabet zaharat. În medicina populară, remediile hipoglicemiante verificate în timp

sunt: decoctul din teci de fasole (diminuează glicozuria), decoctul din rădăcini de brusture, ceai de frunze de dud negru (diminuează glicemia și glicozuria), infuzie din frunze de nuc (diminuează glicozuria și scade setea), mure, spanac, dovleac, țelină, orz, infuzie din frunze de anghinare, ceai de rădăcină și frunze de cicoare (stimulează funcția de transformare a zaharurilor în glicogen, scade glicemia), suc proaspăt de scai (calmează pruritul diabeticului), decoct din frunze și rădăcină de troscot (în caz de albuminurie, diaree și hemoragii frecvente), infuzie de sovârf (diminuează glicozuria), măcerat la rece din frunze de salvie, infuzie de urzică. Preparatele din afine (extract, tinctură, ceai) sunt indicate mai ales persoanelor cu diabet noninsulino-dependent, însă sunt de ajutor și celor dependenți de insulină. Glucochinina este un compus regăsit în fructele de afin, pe care cercetătorii le consideră că reduc nivelul de zahar din vasele de sânge și, prin urmare, reduc dependența de insulină [17].

Glandele endocrine participă activ în reglarea metabolismului glucidic, iar schimbările patologice apărute în ele duc la evoluția diferitelor forme de diabet zaharat.

O epidemie tăcută și de puțini cunoscută este cauza oboselii, a creșterii în greutate și chiar a unor boli cronice. Acest sindrom periculos al glandelor suprarenale este legat de două glande mici cunoscute sub numele de glandele suprarenale (adrenale) responsabile pentru producerea a peste 50 de hormoni. Când glandele suprarenale sunt sănătoase și creează niveluri potrivite de cortizol, corpul poate face față stresului într-un mod normal și echilibrat. Însă, dacă nivelurile de cortizol sunt prea mari, sistemul imunitar este compromis, crescând riscul pentru apariția de infecții sau cancer. Dacă, pe de altă parte, nivelurile de cortizol sunt prea mici, sistemul imunitar devine supra activ, ducând la boli autoimunitare. Alte funcții ale glandelor suprarenale includ: producerea de energie în interiorul corpului, reglarea presiunii arteriale, echilibrul fluidelor și al electroliților și stabilizarea nivelurilor de zahăr din sânge [9].

Dintre hormonii glucocorticoizi cei mai importanți sunt cortizolul (cel mai puternic, responsabil de 95% din activitatea glucocorticoidă) și corticosteronul. Cortizolul se secretă în cantitate de 15-20 mg/zi, având valorile normale în sânge de 12 micrograme/dl. Există și analogi sintetici: cortizonul (care are efect similar cortizolului), prednisonul (efect de patru ori mai mare), metilprednisonul (de cinci ori mai mare) sau dexametazona (de 30 de ori mai mare). Cortizolul are efecte numeroase, variate și importante pentru organism. În primul rând, reglează activitatea metabolismului glucidic, lipidic, proteic. Influențează reacția organismului la stres, înțelegând prin asta orice modificare cu care organismul se confruntă, de natură fizică sau psihică: infecții, traumatisme, intervenții chirurgicale, febră, depresie, expunere la temperaturi prea înalte sau prea joase, evenimente sau situații. De asemenea, are un important rol antiinflamator, prin blocarea inițierii inflamației sau prin rezoluția rapidă a acesteia (în câteva ore sau zile). Intervine și în alergii, în care, deși există alt mecanism de acțiune, componenta inflamatorie e importantă. Cortizolul are și efect mineralocorticoid (mai slab decât aldosteronul, dar, pe de altă parte, valorile sale în sânge sunt mult mai mari decât ale acestuia). Valori anormal de mari ale cortizolului determină creșterea marcată a glicemiei, catabolismul (consumarea proteinelor) până la reducerea maselor musculare și scăderea imunității. Reglarea secreției de cortizol se face de la nivel hipotalamo-hipofizar [8].

Glucocorticoizii au efect permisiv de menținere a tonusului vasomotor simpato-adrenergic; - controlează permeabilitatea vasculară; asupra sistemului osos au efect catabolizant, ducând la osteoporoză; - induc eozinopenie, bazopenie, limfopenie, neutrofilie, trombocitoză și poliglobulie; - cresc stabilitatea membranelor lizozomale; - efect antiinflamator prin inhibarea eliberării de histamină și derivați ai acidului arahidonic; - inhibă proliferarea fibroblaștilor; - au efect asupra sistemului nervos central, dovedit prin apariția în cazul unor modificări ale electroencefalogrammei, senzoriale și tulburări afective de tip depresiv. Ei sunt hormonii stresului și intervin în susținerea metabolismului intermediar și energetic la cote de urgență, prin oferta crescută de glucoză, acizi grași și enzime implicate în metabolizarea lor. Utilizarea efectelor terapeutice ale glucocorticoizilor în practica medicală: sunt utilizați în extrem de multe situații pentru efect antiinflamator, imunosupresiv; - efectele secundare sunt importante, terapia cu glucocorticoizi fiind considerată „sabie cu două tăișuri”; diabet, ulcer gastro-duodenal, infecții cu germeni oportuniști [10,12].

În tratamentul diabetului zaharat, mai ales în cazul formei ușoare și medii, folosirea complexelor plantelor cu acțiune hipoglicemiantă, imunostimulatoare influențează pozitiv atât asupra metabolismului, cât și asupra stării funcționale a organelor și sistemelor de organe. În diabetul zaharat are loc epuizarea glicogenului prin transformarea lui în glucoză necesară celulelor înfometate. Lipsa glucozei inhibă procesul de pătrundere a glucozei în celule; ca rezultat, apare „foamea celulară”.

Extrasele din plantele medicinale, utilizate în tratamentul diabetului zaharat, sunt bogate în microelemente. Efectul acestor extrase din plante medicinale asupra pancreasului endocrin este rezultatul acțiunii directe a microelementelor din ele asupra activității secretorii a celulelor β . Concentrația microelementelor (crom, zing, cobalt, fier) în plasma sangvină a diabeticilor este mai scăzută în comparație cu a oamenilor sănătoși. Reducerea respectivelor indici ține de gravitatea acestei patologii. În afară de aceasta, scăderea conținutului general al microelementelor menționate este condiționată și de creșterea eliminării din organismul bolnavilor a microelementelor cu urina [15].

Scopul lucrării constă în cercetarea stării funcționale a suprarenalelor în diabetul experimental pe fondul administrării extrasului din plante medicinale autohtone.

Material și metode

Cercetările au avut loc în cadrul Laboratorului „Ecofiziologie Umană și Animală” a Universității de Stat din Moldova. Studiile experimentale s-au efectuat pe șobolanii albi de laborator masculi, cu masa corporală 170-220 g împărțiți în grupe: una de control (martor) și experimentale (trei).

I. Lotul de control – li se administra intraperitoneal câte 1 ml soluție fiziologică (0,09 %) sterilă.

II. Lotul Alloxan – li se administra soluție de alloxan de 5% în doză de 1 ml, în regiunea intraperitoneală.

III. Lotul cu extrase din plante medicinale – cu administrarea infuziei câte 50 ml/24 h fiecărui șobolan, în formă orală.

IV. Lotul mixt – li se administra infuzie din plante și alloxan de 5%.

După administrarea preparatelor, șobolanii primeau hrană și apă în cantități egale, fiind întreținuți în condiții de vivariu. Experimentul a durat 10 zile. Ca material pentru cercetare s-a folosit: urina, sângele, plasma sanguină. Modelul diabetului zaharat a fost obținut prin injectarea alloxanului sub formă de soluție de 5% (200 mg/kg). În rezultat, după finisarea experimentului cu o durată de 10 zile, de la șobolanii experimentați au fost preluate pentru cercetare sângele și plasma sangvină.

Colectarea și determinarea urinei eliminate, determinarea volumului de apă, a cantității de hrană folosită, supravegherea comportamentului și a modificărilor aspectului exterior al animalului se realizau prin observări zilnice. La colectarea sângelui ca anticoagulant s-a utilizat heparina.

Testarea calitativă a corpiilor cetonici, glucozei și a proteinelor în urină. Pentru depistarea proteinelor, corpiilor cetonici și glucozei în urină a fost folosită reacția calitativă pentru precipitarea cu ajutorul indicatorilor standard speciali.

Analiza indicilor hematologici s-a efectuat cu ajutorul analizatorului hematologic, iar pentru determinarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH) s-a utilizat metoda Pancenco.

Testarea glucozei în sânge. Concentrația glucozei în sânge s-a determinat cu ajutorul glucometrului „El Smart” (Thailanda).

Testarea hormonilor: au fost determinați prin metoda imunofermentativă, bazată pe principiul „concu-renței”. Reactivile de bază necesare pentru cercetarea imunofermentativă include anticorpi imobili, conjugat ferment-antigen și antigen natural. După amestecul anticorpului imobil și a conjugatului ferment-antigen cu serul sangvin, care conține antigen natural, apare o reacție de „concu-rență” între antigenul natural și conjugatul ferment-antigen pentru numărul de locuri limitat.

Obținerea extrasului din plante medicinale. Infuzia se pregătește din 25 g masă uscată de plante, câte 5 g de fiecare tip de plantă, se adaugă 600 ml de apă fiartă, se lasă timp de 1 oră. După care se răcește, se filtrează și se administrează șobolanilor.

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat cu aplicarea criteriului Student. Diferența se so-coate veridică dacă $P < 0,05$, iar în cazul $P > 0,05$ diferența dintre martor și loturile experimentale era neveridică. Termenul „neveridic” trebuie subînțeles ca o diferență nedovedită, dar nu ca o lipsă a lui.

Rezultate și discuții

În literatura de specialitate nu sunt strict determinate criteriile diabetului zaharat la animalele experimen-tale. De regulă, la 2-3 zile după injectarea diabetogenului se testează urina la glicozurie și se consideră că animalele sunt diabetice dacă aceasta este prezentă. Uneori, dacă e posibil, pe parcurs se colectează sânge din vena codală și se determină glicemia, dar de cele mai multe ori diabetul zaharat este confirmat la sfârșitul experiențelor, când animalele sunt sacrificate și se colectează sângele pentru diferite testări, inclusiv glicemia. În studiul de față ne-am propus să argumentăm prezența diabetului prin testarea mai multor indici [4].

Injecția diabetogenului are efecte asupra animalelor, provocând diabet de diferită intensitate sau neprovocându-l deloc. Această sensibilitate diferită a animalelor la diabetogen este, probabil, o manifestare a eterogenității reactivității de specie, care se observă și în alte reacții, cum ar fi reacția de hipoxie, efort fizic.

E cunoscut faptul că șobolanii cu diabet experimental (ca, de altfel, și pacienții cu diabet insulinoopenic) demonstrează o hiperfagie extremă, mai ales dacă sunt menținuți pe o dietă predominant glucidică. Acest simptom apare însă aproximativ la 2 săptămâni de la injecția diabetogenului, fiind precedat de o perioadă de hipofagie. Noi am lucrat cu un diabet de o durată de 10 zile și am înregistrat anume această hipofagie, care s-a presupus că este o consecință a nefrotoxicității alloxanului.

Tabelul 1

Nivelul glucozei (mmol/l) la administrarea infuziei de plante medicinale pe fondul diabetului experimental (P>0,05; P<0,005)

Indicele	Martor	Alloxan	Plante	PI+All
Numărul (n)	15	15	15	15
Glucoză (mmol/l)	5,6±0,16	10,1±0,22 P<0,005	5,18±0,15 P>0,05	7,61±0,19 P<0,005

Hiperglicemia este factorul principal care determină severitatea bolii și este în primul rând consecința insuficienței activității insulinice. Sensibilitatea diferită a animalelor la alloxan se manifestă foarte evident prin dinamica diferită a hiperglicemiei la injecția unei și aceeași doze. Dinamica diferitor indici, inclusiv a glicemiei, se studiază pe grupuri de animale, care sunt sacrificate la diferite termene ale diabetului [5].

Astfel s-a constatat că cantitatea de glucoză în sânge, la lotul martor atinge valoarea de 5,6±0,16 mmol/l, iar lotul experimental, unde a fost administrat soluție de alloxan 5% încadrează cifra de 10,1±0,21 mmol/l. Un aspect important se observa în lotul infuziei de plante medicinale pe fondul diabetului experimental ce evidențiază o scădere a nivelului de glucoză până la 5,18±0,14 mmol/l în comparație cu lotul alloxan și plante - 7,61±0,19 mmol/l.

În pofida multiplelor cercetări efectuate în domeniul endocrinologiei, problema tratamentului diabetului zaharat rămâne a fi una dintre cele mai principale. Prezintă interes deosebit studiul anumitor preparate ce pot influența decurgerea diabetului sau atenua într-o anumită măsură dereglările metabolice. În cadrul diabetului zaharat este utilizată pe larg fitoterapia, reprezentată de plante medicinale cu proprietăți terapeutice și acțiune hipoglicemică, diuretică și diaforetică. În acest cerc, se încadrează și spirulina care este o algă cultivată pentru efectele ei unice în reglarea funcțiilor organismului [1,3].

Tabelul 2

Conținutul corticosteronului (nmol/l) în sânge la administrarea extraselor din plante medicinale pe fondul diabetului experimental (P>0,05; P<0,005)

Indicele	Martor	Alloxan	All+PI	Plante
Numărul (n)	15	15	15	15
Corticosteron (nmol/l)	0,989±0,071	1,239±0,118 P<0,005	1,056±0,089 P<0,005	0,963±0,067 P>0,05

Corticosteronul este produs de glandele suprarenale și aparține unei clase de hormoni numite glucocorticoizi, hormoni care afectează funcționarea tuturor organelor în corpul uman. Totuși, cel mai important rol pe care îl are corticosteronul este de a ajuta organismul să răspundă la stres. De asemenea, cortizolul ajută la:

- menținerea tensiunii arteriale și a funcției cardiovasculare;
- reglarea metabolizării proteinelor, hidrocarburilor și grăsimilor;
- buna funcționare a sistemului imunitar [14].

Deoarece corticosteronul este atât de important pentru sănătate, cantitatea de hormon produsă de glandele suprarenale este foarte bine controlată. Ca și în cazul altor hormoni, cantitatea de corticosteron produsă este reglată de hipotalamus și glanda pituitară, un organ de mărimea unui bob de fasole situat la baza creierului. Mai întâi hipotalamusul transmite „hormoni impuls” către glanda pituitară. La rândul ei, glanda hipofiza eliberează o serie de hormoni care reglează creșterea, funcția tiroidiană și pe cea suprarenală, precum și producția

de estrogen și testosteron. Una dintre funcțiile principale ale glandei pituitare este de a secreta ACTH (corticotropina), un hormon care stimulează glandele suprarenale să producă corticosteron. Odată produs, corticosteronul determină glanda pituitară să micșoreze producția de ACTH, încheind astfel întregul ciclu [7].

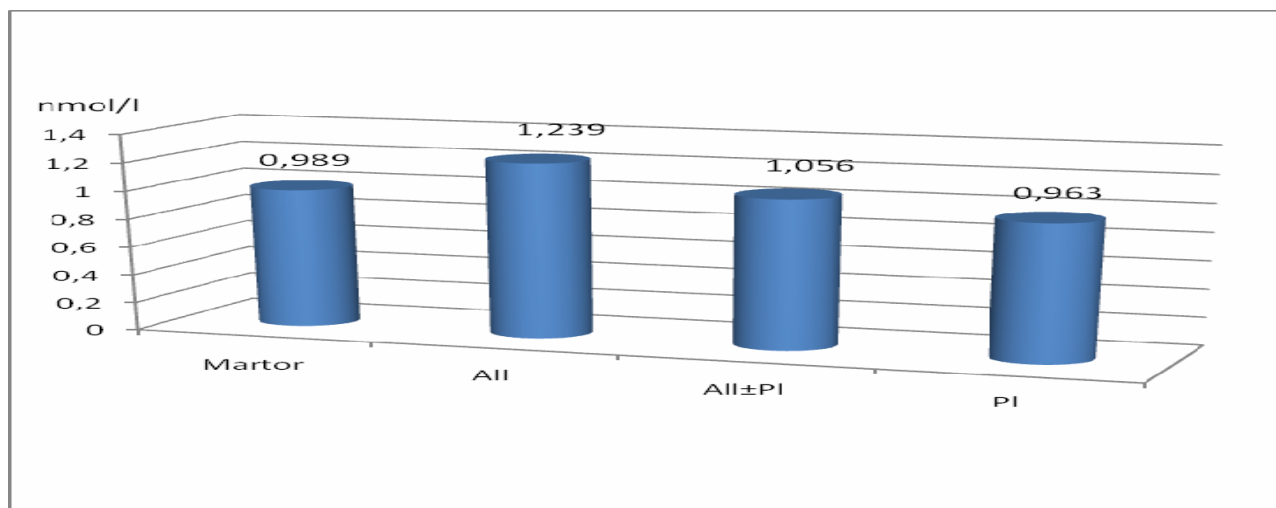


Fig.1. Conținutul corticosteronului (nmol/l) în sânge la administrarea extraselor din plante medicinale pe fondul diabetului experimental.

Cercetând nivelul de corticosteron s-a observat o creștere de până la $1,239 \pm 0,118$ nmol/l în lotul diabetului experimental în comparație cu martorul – $0,989 \pm 0,071$ nmol/l. Prezintă interes rezultatele obținute în lotul mixt, al cărui conținut reflectă cifra de $1,056 \pm 0,089$ nmol/l în comparație cu lotul alloxanic de $0,989 \pm 0,071$ nmol/l.

În diabetul experimental alloxanic s-a raportat o creștere a nivelului corticosteronului în sânge și activității secretoare a adrenalelor izolate de la aceste animale, acești indici fiind într-o dependență directă de nivelul glicemiei [6]. Rezultatele obținute pledează în același sens; astfel, injectarea factorului nociv, care este urmată de instalarea unei hipoinsulinemii și hiperglicemii persistente, are ca consecință o creștere substanțială a nivelului de corticosteron plasmatic. Această creștere, statistic autentică, alcătuiește 62% față de nivelurile de corticosteron de până la injectarea alloxanului, iar față de grupul martor este și mai mare.

Concluzii

1. Avantajul utilizării fitoterapiei în diabetul zaharat este accesibilitatea (plantele sunt ușor de procurat și sunt ieftine), acțiunea blândă și lipsa efectelor adverse (când se respectă dozele adecvate). Tratamentul cu plante medicinale dă rezultate foarte bune în afecțiunile ușoare, funcționale sau stadiile incipiente ale bolilor. În bolile cronice, în care a apărut deja afectarea organică, fitoterapia are un rol adjuvant și poate contribui la o parțială reversibilitate a simptomelor sau leziunilor.

2. Rezultatele clinico-funcționale ale cercetărilor au evidențiat efectul hipoglicemiant al extraselor din plante medicinale. Astfel, la administrarea extrasului pe fondul diabetului alloxanic se observă o reducere a nivelului de glucoză în sânge de la $10,1 \pm 0,22$ mmol/l (în diabetul alloxanic) până la $7,61 \pm 0,19$ mmol/l în lotul mixt, norma fiind de $5,6 \pm 0,16$ mmol/l.

3. Acțiunea diabetului zaharat experimental asupra organismului contribuie la modificări esențiale ale echilibrului hormonal. Administrarea complexului de plante medicinale în aceste condiții duce la o anumită normalizare a nivelului de corticosteron de la $1,239 \pm 0,118$ nmol/l în lotul alloxan până la $1,056 \pm 0,089$ nmol/l în lotul cu plante comparativ cu martorul ($0,988 \pm 0,071$ nmol/l), ceea ce demonstrează rolul adaptativ al extraselor din plante medicinale.

Bibliografie:

1. BACANU, Gh. *Medicația antidiabetică*. București: Editura Centrală Ind. Med. și Lab., 2003, p.21.
2. BOSTACA, I. *Diabetul zaharat*. Iași: Editura A-92, 1985, p.61-62.
3. BARA, I. *Plantele – izvor de sănătate*. Chișinău: Viața și Sănătatea, 1993, p.22-34.

4. BACALOV, Iu., CRIVOI, A. *Fitoterapia în dereglările metabolismului glucidic*. Chișinău: CEP USM, 2009, p.16-35.
5. BACALOV, Iu., CRIVOI, A. *Diabetul alloxanic (experimental): Îndrumar instructiv metodic*. Chișinău: CEP USM, 2007, p.12.
6. CIULEI, I., GRIGORESCU, E. *Plantele medicinale*, vol.I-II. București: Editura Medicală, 1993, p.55-78.
7. CRIVOI, A., BUIMISTRU, T., NIAMBRO, D. Studiarea reacțiilor de comportare la șobolani sub influența preparatului decis. În: *Materialele științifice ale corpului didactico-științific al Universității de Stat din Moldova*. Chișinău, 1992, p.298.
8. CRIVOI, A., MAHMUD SULEIMAN MAHUMED ABU SAMAC, LUPU, E., BACALOV, Iu. Interrelațiile pancreasului endocrin, suprarenale și melanotropină în diabetul alloxanic. În: *Materialele Conferinței corpului didactico-științific. Bilanțul activității științifice a USM pe anii 1996/1997*, 30 septembrie-5 octombrie 1998. Chișinău, 1998, p.56.
9. CRIVOI, A., MELNIC, B., KOROTCOV, A., AHMED SABER ABU-ZAITUN, MAHMUD SULEIMAN MUHAMED ABU SAMAC, LUPU, E., BACALOV, Iu., CUREA, N., PANĂ, S. Adaptive role of melanotropin in disturbances. În: *Analele științifice ale USM. Seria „Științe chimico-biologice”*, Chișinău, 2001, p.22.
10. CONSTANTINESCU, G., HAȚIEGANU-BURUIANĂ, D. *Să ne cunoaștem plantele medicinale, proprietățile lor terapeutice și modul de folosire*. București: Editura de Vest, 2006, p.65-74.
11. CRIVOI, A. *Anatomia și fiziologia sistemului nervos*. Chișinău: CEP USM, 2013, p.27-45. ISBN 978-9975-71-393-1
12. CRIVOI, A., BACALOV, Iu., CHIRIȚA, E., GHERMAN, I., CROITORI, C., CASCO, D., PRODAN, M. *Sistemul endocrin*. Chișinău: CEP USM, 2011, p.76-85.
13. CUCULESCU, M. *Endocrinologie clinică*. București: Editura Medicală, 1999, p.128-137.
14. GUȚU, I., CRIVOI, A. *Fiziologie umană*. Chișinău: CEP USM, 1995, p.42-46.
15. LAZA, D. *Îndreptar profilactic și terapeutic în medicina naturistă*. București: Editura Medicală, 1995, p.128-146.
16. NICOLAESCU, E. *Fiziologia glandelor endocrine*. București: Carol Davila, 1999, p.87-105.
17. RUSU, V., DEUTSCH, G. *Biochimie medicală generală*. Timișoara: Editura Medicală, 2006, p.19-63.

Notă: Lucrarea a fost efectuată în cadrul Proiectului Instituțional 11.817.04.18F

Prezentat la 10.04.2014