

EVALUAREA METABOLISMULUI GLUCIDIC LA ȘOBOLANII CU DIABET EXPERIMENTAL PE FONDALUL ADMINISTRĂRII EXTRASELOR DIN PLANTE MEDICINALE

*Aurelia CRIVOI, Elena CHIRIȚA, Iurii BACALOV, Irina BACALOV,
Ana MĂRJINEANU, Doina CASCO, Ana ROTARU*

Universitatea de Stat din Moldova

Un interes deosebit prezintă studiul anumitor preparate ce pot influența decurgerea diabetului sau atenua într-o anumită măsură dereglările metabolice. În prezent, fitoterapia este considerată procedeu și concepție științifică în sensul fundamentării pe baze noi a vechii arte de tratament cu ajutorul plantelor medicinale, devenind o știință interdisciplinară, care presupune o colaborare între chimioterapie, organoterapie, ionoterapie, psihoterapie, igiena alimentației.

Cuvinte-cheie: *diabet experimental, metabolism, hormoni, plante medicinale.*

EVALUATION OF GLUCOSE METABOLISM IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES AFTER ADMINISTRATION OF MEDICINAL HERBAL EXTRACTS

A special interest represents the study of certain preparations that may influence the evolution of diabetes or alleviate to a certain extent the metabolic disorders. Currently the phototherapy is considered a scientific procedure and concept in the justification of on the new basis of to the ancient art of treatment using medicinal plants, becoming an interdisciplinary science, which involves the collaboration between chemotherapy, organotherapy, ionotherapy, psychotherapy, food hygiene.

Keywords: *experimental diabetes, metabolism, hormones, herbs.*

Introducere

Diabetul zaharat este un sindrom complex și heterogen, indus de insulină ori de rezistența celulelor periferice la acțiunea ei, fapt ce produce modificări profunde în metabolismul glucidic, proteic, lipidic. Acestea stau la baza apariției unui spectru larg de complicații cronice, care afectează mai mult sau mai puțin toate țesuturile organice [12]. Actualmente, în toate țările lumii diabetul zaharat a căpătat o largă extindere.

Diabetul zaharat este cauzat de absența relativă sau absolută de insulină, iar în unele cazuri se cunoaște și un determinism genetic. Această maladie reprezintă o problemă medico-socială, de o actualitate în continuă creștere. Diabetul zaharat este condiționat de disfuncția celulelor β ale pancreasului endocrin. Lipsa insulinei duce la dereglarea tuturor proceselor metabolice ce au loc în organism și, în primul rând, a metabolismului glucidic, provocând schimbări patologice în diferite organe și țesuturi. Descoperirea insulinei a fost una epocală, grație acestui preparat fiind salvate mii de vieți. Totuși, diabetologia modernă nu consideră insulina singurul remediu pentru tratarea afecțiunii. În pofida multiplelor cercetări efectuate în domeniul endocrinologiei, problema privind tratamentul diabetului zaharat rămâne una dintre cele mai principale [6,9].

Reieșind din aceasta, prezintă un deosebit interes studierea interacțiunii dintre aparatul insular al pancreasului și acele remedii care participă la procesele schimbului de substanțe, mai ales în metabolismul glucidic. Existența unui număr mare de bolnavi cu diabet zaharat non-insulinodependent la nivel mondial și național, precum și depistarea de noi bolnavi prin recentul program al Ministerului Sănătății privind controlul stării de sănătate a populației, au impus abordarea cu mai mult interes a principiilor active hipoglicemizante în fitoterapia modernă.

Reacțiile adverse ale substanțelor de sinteză utilizate în farmacoterapia clasică și faptul că unele forme de diabet pot fi tratate prin dietă, exercițiu fizic și fitoterapie constituie argumente favorabile orientării cercetătorilor spre hipoglicemizantele de natură vegetală. Din reacțiile adverse ale substanțelor de sinteză amintim bolile autoimune ale antidiabeticelor biguanidinice (metformin, buformin); erupțiile cutanate, dureri epigastrice, vomă, fotosensibilitate, trombopenie, leucopenie la sulfonamide, derivați de uree (glibenclamid, tolbutamid, glipizid, gliquidon, glicazid, glimepirid); dureri abdominale, diaree, flatulență la inhibitorii α -glucozidazei – acarboza [7].

Fitoterapia folosită din timpuri străvechi a pierdut mult, ca să nu spunem întreg terenul pe care îl ocupa odinioară în registrul terapeutic al medicului. Farmacognozia și analizele biochimice din ultimele decenii au

evidențiat, în mod incontestabil, adevărata putere terapeutică a plantelor. Fitoterapia își poate permite, prin caracterul fiziologic al demersului său, să acționeze pozitiv nu doar asupra simptomelor, dar și a echilibrului general, propriu fiecăruia. Trebuie să afirmăm că, spre deosebire de homeopatie, fitoterapia este complet ignorată, chiar negată în cadrul facultăților de medicină, în vreme ce tot mai mulți pacienți cer ca problemele lor de sănătate să fie analizate și tratate în alt mod [3].

Astăzi cadrul larg al fitoterapiei este ignorat. Planta este abandonată, pentru a putea face loc moleculei unice, bine identificate, cu efectele sale în general cunoscute, dar nu în totalitate stăpânite. Tratamentul se bazează mai mult pe modul experimental decât pe cel empiric al oamenilor din vechime. Deși majoritatea medicamentelor au o origine vegetală, extragerea unui principiu activ denaturează însuși sensul numeroaselor proprietăți oferite de plantă, expunând în același timp pacientul la efecte secundare sau chiar la o toxicitate cu efecte redutabile [1].

Planta, contrar medicamentului numit clasic, prezintă avantajul unui număr mare de proprietăți farmacologice, care permit tratarea multor simptome în același timp. Acțiunea sa este în profunzime, fiind în același timp pur fiziologică, respectând astfel echilibrele interioare. În acest spirit de respect, persoana tratată va beneficia de tot ce are mai bună planta. Desigur, alegerea plantei sau a plantelor va fi în strânsă legătură cu un diagnostic precis, în urma simptomelor apărute [11].

În mod special, în ultimii 10 ani s-au făcut cercetări științifice detaliate asupra plantelor utilizate de diverse popoare pentru acțiunea lor hipoglicemiantă. În acest sens, este de semnalat faptul că una și aceeași specie, de exemplu, *Catharantus roseus*, este utilizată în tratamentul tradițional al diabetului de către comunități umane situate la mare distanță unele de altele (Filipine - Africa de Sud - Australia - India). Unii alcaloizi din plantă administrați unui număr mare de bolnavi diabetici, în cantitate de 100 mg/1kg corp, s-au dovedit a fi, în ceea ce privește acțiunea, echivalenți tolbutamidei (sulfamidă antidiabetică cea mai pe larg utilizată în tratamentul diabetului) [8].

Până în prezent, cele mai bune rezultate în tratamentul pancreatitelor și al diabetului, prin mijloace fitoterapeutice, au fost obținute asociind extractele selective din cele mai multe plante sau plantele ca atare, neprelucrate prin procedee chimice. Aceste plante conțin glicozite sterolice și flavonozide. La unele specii, efectul hipoglicemiant dispare prin uscarea plantei la temperaturi de peste 400°C sau prin infuzare. În alte cazuri, efectele hipoglicemiant depind de starea de maturizare a fructului. Este cazul bananelor, la care fructele verzi scad glicemia, pe când cele coapte îi cresc nivelul. Unele substanțe active din plante acționează numai în prezența unor cantități minime de celule pancreatice beta (insulinoproducătoare), acțiunea lor fiind realizată prin intermediul insulinei [5].

La numeroși pacienți tratați cu extracte de frunze de afin s-a constatat reducerea semnificativă a dozelor de insulină necesare zilnic. Administrarea fructelor de afin are un efect hipoglicemic. În formele ușoare de diabet zaharat, preparatele din afin pot chiar înlocui insulina, mai ales dacă se asociază și cu alte plante cu acțiune hipoglicemiantă. Totuși, trebuie de reținut că substanțele active din afin nu dau rezultate satisfăcătoare în formele medii sau severe de diabet, sau în diabetul infantil. Fructele pot fi consumate proaspete, uscate sau congelate, câte 50-100 g pe zi, în cure de 2 săptămâni pe lună. Tratamentul se va face intermitent, cu pauze între serii [13].

Din datele întâlnite în publicațiile consultate (tratate de farmacognozie și fitochimie, reviste de specialitate și literatura electronică științifică) au fost selectate numai produsele vegetale asupra cărora am întâlnit cercetări pe animale de laborator (diferite modele experimentale) și experimentări clinice care au confirmat scăderea glicemiei în jeun, a hemoglobinei glicozilate, a proteinelor plasmatiche glicozilate și a glicozuriei.

Scopul lucrării constă în cercetarea stării funcționale a pancreasului endocrin în diabetul experimental pe fondul administrării extractelor 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 – li se administra infuzie din plante câte 50 ml/24 h fiecărui șobolan în formă orală.

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

Modelul diabetului zaharat s-a obținut prin injectarea alloxanului sub formă de soluție de 5% (200 mg/kg). După administrarea alloxanului, șobolanii primeau hrană și apă necesară în cantități egale, fiind întreținute în condiții de vivarium. 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, a volumului de apă, a cantității de hrană folosite, supravegherea comportamentului și a modificărilor aspectului exterior al animalului se realizau prin observări zilnice. La colectarea sîngelui ca anticoagulant s-a utilizat heparina.

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

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

Testarea hormonilor: au fost determinați prin metoda imunofermenativă, bazată pe principiul „concurenței”. Reactivile de bază necesare pentru cercetarea imunofermenativă 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 „concurență” 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 consideră 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

Problema privind tratamentul diabetului zaharat rămâne a fi una dintre cele mai principale. Prezintă interes deosebit studiul acelor preparate ce pot influența decurgerea diabetului sau pot atenua într-o anumită măsură dereglările metabolice. Este utilizată pe larg fitoterapia, în cadrul diabetului zaharat, reprezentată de plante medicinale cu proprietăți terapeutice și acțiune hipoglicemică, diuretică și diaforetică [3].

În literatura de specialitate nu sunt strict determinate criteriile diabetului zaharat la animalele experimentale. 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.

Manifestările clinice ale diabetului alloxanic. Injectarea diabetogenului are efecte diferite asupra animalelor, provocând diabet de o anumită 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 [4].

E cunoscut faptul că șobolanii cu diabet experimental (ca, de altfel, și pacienții cu diabet insulinopenic), demonstrează o hiperfagie extremă, mai ales dacă sunt menținuți pe o dietă predominant glucidică. Acest simptom apare însă aproximativ la 2 săptămâni de la injectarea 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.

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 hiperglicemiei la injectarea unei și aceleiași doze. Dinamica diferiților indici, inclusiv a glicemiei, se studiază pe grupuri de animale, care sunt sacrificate la diferite termene ale diabetului.

Dacă nivelul glucozei din sânge începe să crească dincolo de anumite limite, insulele Langerhans răspund prin eliberare de insulină în circulație. Insulina acționează contractând apoi efectul altor hormoni, cum ar fi

cortizonul și adrenalina care cresc nivelul glucozei în sânge. Insulina își exercită efectul permițând glucozei să treacă din circulație în interiorul celulelor pentru a fi utilizată drept sursă de energie. Dar dacă insulina este absentă din sistem, mecanismul de reglare a nivelului glucozei sangvine este absent, deoarece glucoza din sânge nu poate fi convertită în surse de energie pentru celule, având drept rezultat diabetul [2].

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
Numarul (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

În diabet, aminoacizii din plante participă la corecția funcționalității sistemului endocrin. Cele menționate mai sus ne-au determinat să studiem influența acestor extrase din plante asupra proceselor metabolice în diabetul experimental.

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 administrată soluție de alloxan de 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.

După apariția simptomelor diabetului se determină o scădere a nivelului de insulină, de unde putem presupune că aceasta se află în dependență de expresivitatea schimbărilor degenerative-necrotice în celula β a pancreasului endocrin.

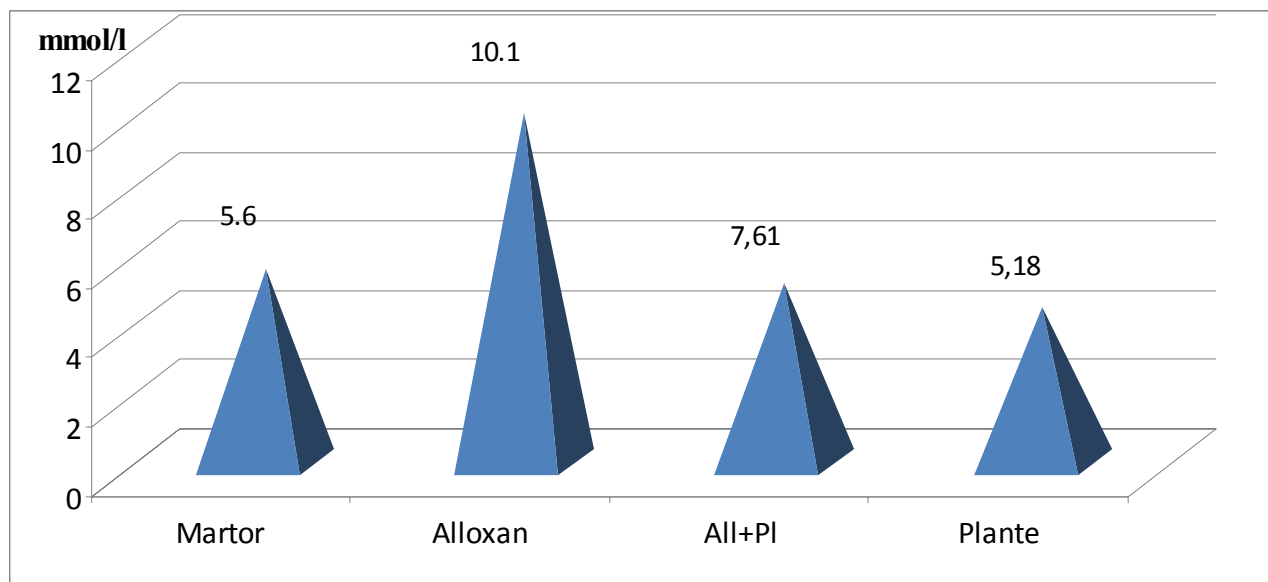


Fig.1. Nivelul glucozei (mmol/l) la administrarea infuziei de plante medicinale pe fondul diabetului experimental.

În rezultatul deficitului de insulină în diabetul experimental are loc sporirea procesului de descompunere a proteinelor din țesuturi și intensificarea procesului de pătrundere în fluxul sangvin a aminoacizilor care, în rezultat, duce la creșterea cantității de amoniac și azot în urină. Aceste modificări sunt în corelație cu gradul insuficienței insulinice. Astfel, are loc intensificarea sintezei fermenților-cheie ai gluconeogenezei, ceea ce duce la creșterea producerii în glucoză. În acest sens, putem menționa că în diabetul experimental nivelul glucozei sangvine crește pe măsură ce conținutul de insulină se micșorează, deoarece în organism are loc reducerea capacității țesuturilor de a asimila glucoza, aceasta fiind consecința diminuării insulinei în plasma sangvină [1].

Există două tipuri de diabet: primul tip, denumit diabet zaharat, este boala pe care o cunoaștem ca diabet propriu-zis; al doilea tip, denumit diabet insipid, este foarte rar și rezultă dintr-o insuficiență a glandelor pituitare. La cei mai mulți bolnavi de diabet lipsa insulinei este condiționată de o insuficiență a pancreasului, determinată de distrugerea celulelor producătoare de insulină. Tipul de diabet cu debut brusc, datorită unui deficit sever de insulină, tinde să afecteze tinerii și copiii și este deseori denumit diabet juvenil, care poate fi tratat cu injecții cu insulină produsă de pancreas de bovine sau porcine [10].

Majoritatea diabeticii, totuși, suferă de aceea ce se numește diabet de maturitate sau senil. În acest caz, pancreasul produce insulina, frecvent în cantități normale, dar țesuturile corpului nu sunt sensibile la acțiunea ei și acest fapt determină niveluri crescute de glucoză în sânge. Pancreasul are un rol dublu: produce hormonii pancreatici, insulina și glucagonul, care ajută la menținerea echilibrului glucozei în sânge. De asemenea, are o importantă funcție în digestie, deoarece secretă enzime în intestinul subțire [8].

Diabetul alloxanic se caracterizează printr-o insuficiență primară de insulină și la animale se observă schimbări specifice corespunzătoare în metabolism.

Tabelul 2

Conținutul insulinei (pmol/l) în plasma sangvină la administrarea extraselor din plante medicinale pe fondul diabetului experimental ($P>0,05$; $P<0,005$)

Indicele	Martor	Alloxan	All+Pl	Plante
Numărul(n)	15	15	15	15
Insulină (pmol/l)	4,94±0,09	7,37±0,17 $P<0,005$	7,14±0,11 $P<0,005$	4,44±0,07 $P>0,05$

Insulina este cel mai important hormon în metabolismul glucidelor. Ea contribuie, în primul rând, la micșorarea concentrației glucozei în sânge. Aceasta mărește permeabilitatea membranei celulare pentru glucoză. Insulina, de asemenea, participă la transformarea glucozei în glicogen și la depozitarea glicogenului în ficat. Hipersecreția insulinară, care are loc pe cale vagală, duce la o creștere a consumului tisular periferic de glucoză. Din această cauză, în citoplasmă are loc o sinteză excesivă de lipide. Acest efect se bazează pe administrarea terapeutică de doze mici și repetate de insulină pentru a se obține un efect hiperponderal. Insulina participă la sinteza acizilor grași în ficat, stimulând lipogeneza. Aceasta, de asemenea, poate inhiba descompunerea lipidelor din țesutul adipos, prin inhibarea lipazei intracelulare. De asemenea, are un rol important în sinteza proteinelor, prin creșterea transportului de aminoacizi în cadrul celulelor. Poate astfel accelera sinteza proteinelor în cadrul mușchilor [13].

Investigațiile experimentale pun în evidență că nivelul conținutului de insulină diminuează până la 4,44±0,07 pmol/l în lotul cu extracte din plante. Prezintă interes rezultatele obținute în lotul mixt, al cărui conținut reflectă cifra de 7,14±0,11 pmol/l în comparație cu lotul alloxanic de 7,37±0,17 pmol/l.

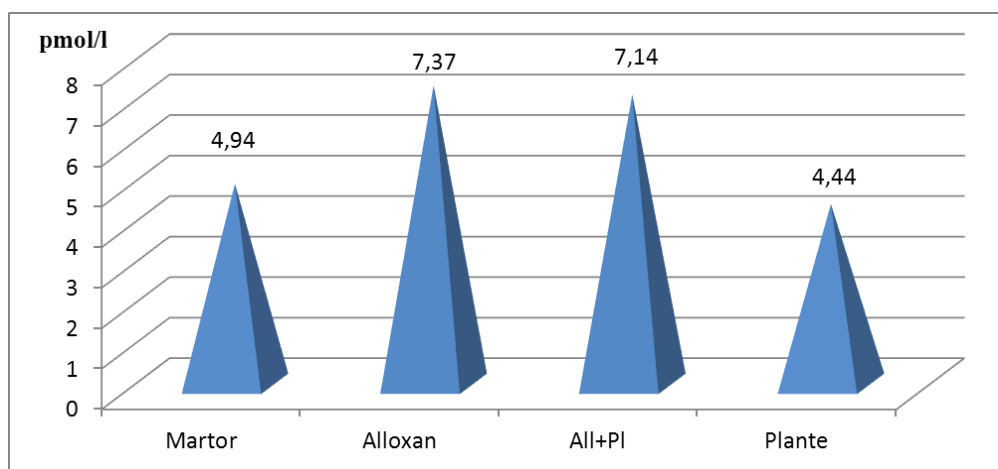


Fig.2. Conținutul insulinei (pmol/l) în plasma sangvină la administrarea extraselor din plante medicinale pe fondul diabetului experimental.

Glicemia este factorul regulator principal al secreției de insulină. Glicemia à jeun (80-100 mg/dl) este suficientă pentru a declanșa secreția de insulină. Eliberarea insulinei crește odată cu glicemia, răspunsul maxim

obținându-se la 300-500 mg/dl. În afară de glucoză, mulți alți factori influențează secreția de insulină: - alte monozaharide ușor metabolizabile (ca fructoza, manoza) au efect stimulator; - aminoacizii, în special arginina, lizina și leucina, stimulează puternic secreția de insulină; - agoniștii α -adrenergici inhibă secreția de insulină; adrenalina prin α -recepție este un inhibitor fiziologic al secreției de insulină; - somatostatina, produsă de celulele D din pancreas, prin acțiune paracrină, inhibă secreția de insulină; - GIP (Gastric Inhibitory Polypeptide), polipeptid eliberat de mucoasa duodenală și jejunală la ingestia de glucoză, stimulează eliberarea de insulină. Acțiunea GIP explică constatarea mai veche că glucoza administrată oral este un secretagog mai puternic pentru insulină decât glucoza administrată intravenos [2].

Astfel, putem menționa că extrasele din plantele medicinale posedă o particularitate specifică de acțiune biostimulatoare asupra insulelor pancreatice, prezentând efect hipoglicemiant, în comparație cu lotul alloxanic care determină modificări esențiale în statutul insulelor Langerhans, evidențiind aspecte hiperglicemice marcate. Rezultatele investigațiilor au demonstrat că extrasele nu manifestă efecte adverse. Acest complex având o acțiune poliglandulară poate fi administrat în dereglările metabolice.

Concluzii

1. Extrasul din plante medicinale prezintă un efect hipoglicemiant și poate fi inclus în lista preparatelor de origine vegetală utilizate în tratamentul dereglărilor metabolismului glucidic. Astfel, la administrarea extrasului din plante medicinale 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.

2. Acțiunea diabetului zaharat experimental asupra organismului contribuie la modificări esențiale ale echilibrului hormonal. În diabetul alloxanic extrasele din plante medicinale stimulează secreția insulinei până la $7,37 \pm 0,17$ pmol/l contra martor $4,94 \pm 0,09$ pmol/l.

3. Rezultatele investigațiilor denotă că extrasul din plante medicinale posedă proprietăți stimulative asupra activității funcționale a pancreasului endocrin prin tendința de normalizare a hormonilor în sânge. Avantajul întrebunțării plantelor medicinale este lipsa efectelor secundare, care prin folosirea medicației pe cale de sinteză pot deveni principale.

Bibliografie:

1. BACALOV, Iu., CRIVOI, A. *Fitoterapia în dereglările metabolismului glucidic*. Chișinău: CEP USM, 2009, p.16-30.
2. BACALOV, Iu., CRIVOI, A., ENACHI, T. *Diabetul alloxanic(experimental). Îndrumar instructiv metodic*. Chișinău: CEP USM, 2007, p.10-12.
3. CRIVOI, A., BACALOV, Iu., CHIRIȚA, E., AHMED ABU ZAITON, CASCO, D., PRODAN, M., PARA, I., BACALOV, Ir., MĂRJINEANU, A., ROTARI, A. Modelarea dereglărilor metabolice și fitoterapia. În: *Materialele Conferinței științifice „Integrare prin cercetare și inovare”*, 26-28 septembrie. Chișinău: CEP USM, 2013, p.3-5. ISBN 978-9975-71-417-4
4. CRIVOI, A., MAHMUD SULEIMAN MAHUMED ABU SAMAC, LUPU, E., BACALOV, Iu. Interrelațiile pancreasului endocrin, suprarenale și melantropină 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.
5. BACALOV, Iu., CRIVOI, A., CHIRIȚA, E., BACALOV, Ir., PANĂ, S., CROITORI, C., GHERMAN, I., PARA, Iu. *New facets of function and dysfunction repercussions of the experimental diabetes on erythrocytes on the background of receiving of spirulin grown on waste-waters from cattle complexes*. Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, 9-10 mai, Iași, România.
6. CRIVOI, A. *Anatomia și fiziologia sistemului nervos*. Chișinău: CEP USM, 2013, p.27-45. ISBN 978-9975-71-393-1
7. CRIVOI, A., BACALOV, Iu., CHIRIȚA, E., GHERMAN, I., CROITORI, C., CASCO, D., PRODAN, M. *Sistemul endocrin*. Chișinău: CEP USM, 2011, p.6-15.
8. DUMITRESCU, C., PERCIUN, R. *Diabetul zaharat*. București: Editura Medicală, 1999, p.192.
9. IONESCU, B., DUMITRACHE, B. *Tratamentul bolilor endocrine*. București: Editura Medicală, 1990, p.232-233.
10. IONESCU-TÎRGOVIȘTE, C. *Diabetologia modernă*. București: Editura Medicală, 1997, p.452-457.
11. LAZA, D. *Îndreptar profilactic și terapeutic în medicina naturistă*. București: Editura Medicală, 1995, p.123-146.
12. PIEPTEA, R. *Diabetul zaharat în clinica medicală*. Editura Academiei R.S. România, 1989, p.15-43.
13. RUSU, V., DEUTSCH, G. *Biochimie medicală generală*. Timișoara: Editura Medicală, 2006, p.12-67.

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

Prezentat la 10.04.2014