

## PATOLOGIA TIROIDIANĂ INDUSĂ DE AMIODARONĂ

Bacinschi Nicolae<sup>1</sup>, Bacinschi Aurelia<sup>2</sup>, Bacinschi-Gheorghiu Stela<sup>3</sup>

1 – *catedra Farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”*

2 – *medic endocrinolog categoria superioară IMSP CRDM*

3 – *medic internist*

### Rezumat

Amiodarona poate afecta multe organe, inclusiv glanda tiroidă. Tulburările tiroidiene induse de amiodaronă sunt frecvente și de multe ori prezintă ca o provocare de management pentru endocrinologi. Cei mai mulți pacienți sub tratament cu amiodaronă rămân eutiroizi, un procent considerabil poate dezvolta tirotxicoza sau hipotiroidism. Disfuncția indusă de amiodaronă poate fi în funcție de aportul de iod și boli tiroidiene preexistente. Patogeneza disfuncției tiroidiene indusă de amiodaronă este complexă, dar poate fi determinată preponderent de conținutul de iod și efectele proprii medicamentului. Amiodarona este un compus bogat în iod și cu o asemănare structurală cu hormonii tiroidieni triiodotironina și tiroxina. Tulburările tiroidiene induse de amiodaronă pot fi cauzate de blocada captării și organificării iodului, modificarea axei hormonale, alterarea sintezei și secreției de hormoni tiroidieni, alterarea metabolismului la periferie al hormonilor tiroidieni, afectarea absorbției, transportului și metabolismului hormonilor, interacțiunile farmacodinamice cu efectele hormonilor, efectele citotoxice directe ale amiodaronei și a metabolitului său activ desetilamiodaronă asupra glandei tiroide, interacțiunile medicamentoase.

### Summary

Amiodarone-induced thyroid disorders

Amiodarone can affect many organs, including the thyroid gland. Amiodarone-induced thyroid disorders are common and often present as a management challenge for endocrinologists. Most patients on chronic amiodarone treatment remain euthyroid, a consistent proportion may develop thyrotoxicosis or hypothyroidism. Amiodarone dysfunction or may occur depending on the iodine status of individuals and prior thyroid disease. The pathogenesis of amiodarone-induced thyroid dysfunction is complex but the high iodine content and the effects of the drug itself. Amiodarone is an iodine-rich compound with a structural resemblance to thyroid hormones triiodothyronine and thyroxine. Amiodarone-induced thyroid disorders can be caused by block of further intra-thyroidal iodide uptake and organification of iodine, changes in the regulation of the hormonal axis, alteration of thyroid hormone synthesis and secretion, changes in the peripheral metabolism of thyroid hormones, affect thyroid hormone absorption, binding, transport and metabolism, interaction of the pharmacodynamics hormonal effects, direct cytotoxic effects of amiodarone and its active metabolite desethylamiodarone of thyroid gland, thyroid-drug interactions.

Amiodarona, cunoscută ca un preparat cu proprietăți antiaritmice multiple, poate produce un șir de reacții adverse precum: perturbări ale funcției glandei tiroide, leziuni pulmonare, tulburări cardiovasculare, neurologice, digestive și vizuale etc. Disfuncțiile tiroidiene se pot constata de la 1% la 27% (în medie la 14-18%) bolnavi cu variații în dependență de regiunile geografice și patologia asociată. Astfel, în Republica Moldova incidența a crescut de la 2,5% în 1995 până la 13,6% în 2008 cu ascensiune în continuare, iar în țările Europei de Est a atins 27,2% (2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11).

Efectele adverse ale amiodaronei asupra glandei tiroide pot fi determinate de: aportul excesiv de iod în organism și particularitățile structurale. Afecțiunile tiroidiene induse de amiodaronă pot fi manifestate prin hipertiroxinemia eutiroidiană, hipotiroidism subclinic și manifest, hipertiroidism subclinic și manifest cu variații individuale în dependență de regiunile geografice, deficitul de iod, particularitățile individuale ale pacienților (vârstă, sex, prezența patologiei tiroidiene etc.). Se consideră că hipotireoza este mai frecventă ca tirotxicoza. Astfel, hipofuncția glandei tiroide de diferit grad, indusă de amiodaronă, se poate constata la circa 6% din populație în țările cu aport scăzut de iod și 16% în cele cu aport normal. Riscul este mai mare la vârstnici și femei. Frecvența hipertiroidismului

indus de amiodaronă constituie 2-12% cu o incidență mai mare în cazul deficitului de iod (7, 8, 10).

**Mecanismele afecțiunilor tiroidiene induse de amiodaronă.** Disfuncțiile tiroidiene cauzate de amiodaronă pot fi determinate de aportul excesiv de iod și particularitățile structurale prin următoarele mecanisme: influențarea principiului *feed back* de reglare a funcției glandei tiroide; dereglarea sintezei hormonilor tiroidieni; modificarea metabolismului hormonilor tiroidieni; blocada penetrării  $T_4$  și  $T_3$  în țesuturile periferice; micșorarea interacțiunii  $T_3$  cu receptorii; diminuarea reactivității receptorilor adrenergici; imposibilitatea de a evita efectul Wolff- Chaikoff; amplificarea proceselor autoimune; acțiunea citotoxică directă asupra țesutului tiroidian; sinteza necontrolată a hormonilor tiroidieni (efect Iod-Basedow) (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11).

**Mecanismele iod dependente.** Amiodarona conține 37,5% iod (75 mg iod într-un comprimat de 200 mg), iar 8-17% din doza zilnică de preparat se supune deiodării cu eliberarea în dependență de doza zilnică (200-600 mg) a 7-20 mg iod ce depășește de 50-100 ori necesitatea nictemerală de iod (0,15-0,3 mg după OMS). Amiodarona și metabolitul său desetilamiodaronă sunt liposolubile și crează respectiv concentrații înalte în ficat (391 mg/kg și 2354 mg/kg), țesutul adipos (316 mg/kg și

76 mg/kg), glanda tiroidă (14 mg/kg și 64 mg/kg), miocard (de 10-50 ori superioare celor din plasmă), pulmonii, pielea și alte organe. Datorită perioadei de înjumătățire a amiodaronei (1-5 luni) și desetilamiodaronei disfuncțiile tiroidiene se pot dezvolta și după suspendarea preparatului. Studiile de farmacocinetică au demonstrat că a crescut semnificativ excreția de iod prin urină, s-a micșorat vădit clearance-ul iodului în glanda tiroidă cu micșorarea captării de 3 ori a iodului de glandă și majorarea de 40 ori a nivelului iodului în plasmă (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

Amiodarona este capabilă să penetreze bariera placentară cu disfuncții tiroidiene la făt și să creeze concentrații importante în laptele matern cu perturbări ale funcției glandei tiroide la nou-născut și sugar (6).

Aportul crescut de iod inhibă 5-deiodinaza tip 1 care contribuie la eliberarea iodului din nivelul exterior al  $T_4$  (cu transformarea în  $T_3$ ) și revers  $T_3$  (cu trecerea în  $T_2$ ). Amiodarona prin excesul de iod blochează deiodinaza tip 2 la nivelul hipofizei ce transferă  $T_4$  în  $T_3$ , cu creșterea secreției de TSH (6).

Preparatele ce conțin iod în doze farmacologice la pacienții fără disfuncții ale glandei tiroide inhibă secreția de hormoni tiroidieni prin diminuarea captării iodului neorganic de tireoglobulină și formarea de  $T_4$  și  $T_3$  din mono- și diiodtirozine (hipotiroidism indus de iod sau fenomenul Wolff-Chaikoff). Se consideră că un rol important în realizarea acestui fenomen îl are inhibarea transportorului iodidelor (Na/I-simporter). La persoanele sănătoase acest efect dispare peste 1-2 săptămâni. La utilizarea amiodaronei preparatul și metabolitul său, prin aport de iod pe căi alternative, nu inhibă transportorul respectiv și iodul poate fi cauza inhibării de durată a sintezei hormonilor tiroidieni atât prin blocarea captării iodului neorganic la tireoglobulină, cât și prin influențarea după principiul *feed back* prin TSH. Excesul de iod poate fi cauza hipertirodismului datorită activării sintezei hormonilor tiroidieni de tirocitate, care funcționează autonom, indiferent de TSH (decompensarea funcțională a glandei tiroide sau fenomenul Iod-Basedow) (11).

Suprasolicitarea cu iod, ca un substrat metabolic ce funcționează după principiul *feed back*, produce un efect de protecție de autoreglare cu micșorarea formării și eliberării de  $T_4$  și  $T_3$  (efectul Wolff-Chaikoff), de regulă, în primele 2 săptămâni de la inițierea tratamentului cu amiodaronă. Însă la majoritatea pacienților (circa 86%) funcția glandei tiroide rămâne la nivelul eutiroidismului datorită efectului de „oculare” (8, 9, 10).

**Mecanismele iod independente. Influența asupra TSH.** Amiodarona, la administrarea intravenoasă a dozelor de atac, inhibă sinteza și secreția TSH-ului într-o manieră dozo-dependență deja în primele 24 ore. Folosirea preparatului în doze de 200-400 mg/zi nu modifică nivelul TSH-ului pe parcursul primelor luni de tratament, în timp ce dozele mari pot determina o majorare temporară cu normalizarea ulterioară a TSH-ului. Concomitent, la pacienții ce utilizează amiodarona, chiar și în doze terapeutice, s-a constatat un răspuns mai intens al TSH-ului la stimularea cu TSH-rilizing hormon. Majorarea și/sau micșorarea TSH-ului în timpul tratamentului cu amiodaronă se determină la pacienții fără manifestări clinice a disfuncției glandei tiroide până la tratament (11).

**Dereglarea sintezei hormonilor tiroidieni.** Moleculele amiodaronei, datorită asemănării structurale cu hormonii tiroidieni, pot inhiba sinteza acestora prin diminuarea producerii, mediată de TSH, AMPc în tirocitate (11).

**Influența amiodaronei asupra metabolismului hormonilor tiroidieni.** Amiodarona inhibă 5-deiodinaza tip 1 în țesutu-

rile periferice (ficat, glanda tiroidă etc.) cu reducerea conversiei  $T_4$  în  $T_3$  și a revers  $T_3$  în  $T_2$ , ce determină creșterea nivelului  $T_4$  și revers  $T_3$  și micșorarea  $T_3$ . Acest efect inhibitor se menține și câteva luni după suspendarea amiodaronei (7, 8, 9, 10).

**Influența amiodaronei asupra receptorilor hormonilor tiroidieni în țesuturi.** În studii experimentale s-a determinat capacitatea amiodaronei de a inhiba transcripția genei  $T_3$  responsabile ( $T_3$ -responsivă) cu micșorarea capacității de cuplare a receptorilor nucleari în cardiomiocite cu  $T_3$ , stare similară constatată în hipotiroidism (11).

Desetilamiodarona s-a dovedit a manifesta efect agonist și/sau antagonist față de hormonii tiroidieni. Concentrațiile mari tisulare ale metabolitului activ pe fundalul tratamentului de durată dezvoltă o stare de hipotiroidie datorită proprietăților antagoniste, îndeosebi în miocard și ficat (1, 2, 3, 11).

Desetilamiodarona este un inhibitor concurent al  $T_3$  în cuplarea cu alfa-1- $T_3$ -receptorii și ca inhibitor neconcurent al beta-1- $T_3$ -receptorilor. Acțiunea metabolitului depinde de concentrație. Astfel, la concentrații mici poate acționa ca agonist al acțiunii  $T_3$  și doar în concentrații mari – ca antagonist. Se cunoaște că alfa-1- $T_3$ -receptorii se află preponderent în miocard și musculatura striată, în timp ce beta-1- $T_3$ -receptorii - în ficat, rinichi și creier. În așa mod nivele suficiente de amiodaronă acționează ca antagonist concurent cu dezvoltarea hipotireozei locale în miocard. Utilizarea de durată a antiaritmicii în experiențe micșora densitatea acestor receptori (9, 10).

**Influența amiodaronei asupra transportului hormonilor tiroidieni.** Amiodarona blochează transportul hormonilor tiroidieni din plasmă în țesuturi, îndeosebi în ficat. Aceasta poate fi determinată de: concurența, datorită asemănării structurale cu hormonii tiroidieni, pentru transportul în celulă și influența ulterioară a metabolismului intracelular; dereglarea sintezei hormonilor în tirocitatele intacte prin inhibarea producerii de AMPc TSH-dependență (8, 9, 10, 11).

**Influența amiodaronei asupra receptorilor adrenergici.** Acțiunea preparatului se explică prin blocada neconcurentă a alfa și beta receptorilor cu micșorarea numărului acestora și reducerea interacțiunii  $T_3$  cu adrenoreceptorii. În aceste condiții se dezvoltă o stare asemănătoare hipotiroidiei (hypothyroid-like condition)(11). Modificările electrofiziologice din partea sistemului cardiovascular la administrarea amiodaronei sunt similare cu cele din hipotiroidism. Acestea pot fi cauzate de cuplarea concurentă a amiodaronei cu receptorii hormonilor tiroidieni ce duc la diminuarea acțiunii  $T_3$  asupra cardiomiocitelor (9, 10).

Acțiunea antiadrenergică se manifestă numai la nivelul cordului fie prin blocada cuplării cu subunitatea de reglare a adenilatciclazei, fie prin micșorarea numărului receptorilor pe cardiomiocite. Utilizarea de durată a antiaritmicii în experiențe micșora densitatea beta-receptorilor cu diminuarea frecvenței contracțiilor cardiace, fără a o modifica pe cea a alfa-receptorilor și nivelului  $T_3$  în ser (9, 10).

**Influența asupra proceselor autoimune în glanda tiroidă.** La unii pacienți, atât la etapele inițiale, cât și peste 6 luni după suspendarea tratamentului, se depistează anticorpi către tiroidperoxidază. Se consideră că aceasta se datorează acțiunii citotoxice directe a amiodaronei asupra glandei tiroide cu eliberarea autoantigenilor și inițierea reacțiilor imune. La bolnavii cu tiroidită autoimună tratamentul cu amiodaronă dezvoltă hipotiroidism ce necesită tratament de substituție (10).

**Acțiunea toxică directă.** Amiodarona și metabolitul

activ desetilamiodarona se caracterizează prin afectarea arhitectonicii tiroidiene, focare de apoptoză și necroză, apariția de focare macrofagice și limfocitare nespecifice, dilatarea reticulului endoplasmatic. Influența citotoxică a desetilamiodaronei este mai mare datorită faptului că concentrațiile ei în glanda tiroidă sunt mai superioare amiodaronei. Efectul citotoxic direct este

cauzat de deficiența de a evita fenomenul Wolff-Chaikoff. Modificările respective au fost elucidate în condiții experimentale și în unele studii clinice care au demonstrat dezvoltarea tiroi-ditei destructive. Se consideră, de asemenea, că citotoxicitatea amiodaronei este determinată de eliberarea din mitocondrii a citocromului C, trigerul apoptozei (2, 3, 6, 11).

Bibliografia:

1. BOGAZZI F. ET AL. - *The various effects of amiodarone on thyroid function*. Thyroid. 2001 May; 11(5):511-9.
2. BOGAZZI F., TOMISTI L., BARTALENA L. ET AL. *Amiodarone and the thyroid: a 2012 update*. J. Endocrinol. Invest., 2012, 35(3), 340-348.
3. BOGAZZI F., BARTALENA L., MARTINO E. *Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis*. J.Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 2529-2535.
4. ŁACKA K, FRACZEK MM. - [Amiodarone treatment and thyroid disorders]. Pol Merkur Lekarski. 2013 Jul;35(205):5-9.
5. PALERMO-GARÓFALO C. ET AL. - *The cardiology and endocrinology connection between amiodarone and thyrotoxicosis: case report and review of the literature*. Bol Asoc Med P R. 2013;105(2):47-53.
6. POPESCU M.C., IVAN D.M. - *Amiodarona și tulburările funcției tiroidiene*. Revista medicală Română. 2011; v.LVIII (1): 41-44.
7. ГОНЧАРИК Т.А., ЛИТОВЧЕНКО А.А. - *Амиодарон-индуцированные дисфункции*. Медицинская панорама. 2009; 9: 17-21.
8. МОИСЕЕВ С.В., СВИРИДЕНКО Н.Ю. - *Дисфункция щитовидной железы, вызванная амиодароном*. Клиническая фармакология и терапия, 2012; 21 (4): 33-39.
9. СВИРИДЕНКО Н. Ю. И ДР. - *Состояния, вызванные приемом амиодарона, в практике кардиолога и эндокринолога*. Лечащий врач. 2004; 2: 16-20.
10. СВИРИДЕНКО Н.Ю., ПЛАТОНОВА Н.М., МОЛАШЕНКО Н.В. *Эндокринные аспекты применения амиодарона в клинической практике (Алгоритм наблюдения и лечения функциональных расстройств щитовидной железы)*. Росс. кардиологический журнал, 2012, 2, 63-71.
11. СИДОРОВА Н.Н. - *Амиодарон и дисфункция щитовидной железы: территория ограниченного применения?*. Therapia, Украинский медицинский вестник. 2008; 5 (26): 32-34.

## DEPISTAREA DIABETULUI ZAHARAT ȘI PREDIABETULUI ÎN CADRUL CMF – 3 IMSP AMT BOTANICA MUN. CHIȘINĂU, ANUL 2013

Baranov Olga<sup>1</sup>,

1 - medic endocrinolog Centrul Medicilor de Familie – Nr 3. IMSP AMT Botanica mun. Chișinău

### Summary:

The Detection of diabetes mellitus and prediabetes in CFM - 3 MTA Botanica Kishinev.

Diabetes mellitus is a complex, chronic illness requiring continuous medical care to prevent acute complications and reducing the risk of long-term complications. "Prediabetes" is the term used for individuals with IFG and/or IGT, indicating the high risk for the future development of diabetes and cardiovascular disease (CVD). Materials and methods: Were investigated 19122 ambulatory patients with risk factors for diabetes aged 20 and 79 years and determinate levels of FPG, 2-h PG OGTT. Results: Were found 185 patients with diabetes and 134 patients with prediabetes. The distribution of new diagnosed cases of diabetes in age groups was: 20 – 39 years - 20 (11%), 40-59 years - 53 (28,8%), 60-79 years - 112 (60,2%). The distribution of new diagnosed cases of prediabetes in age groups was: 20-39 years - 9 (7%), 40-59 years - 34 (25%), 60-79 years - 91 (68%). Were made 343 2-h PG OGTT, of which were 45 subjects with diabetes ( 24,3 % of newly diagnosed diabetes) and 134 diabetes. Conclusions: Testing to detect diabetes and prediabetes in asymptomatic people should be considered in adults of any age with BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> and who have one or more additional risk factors for diabetes. To test for diabetes or prediabetes, FPG, or 2-h 75-g OGTT are appropriate.

Key words: diabetes, prediabetes, TOTG, FPG.

### Rezumat:

Diabetul zaharat este o tulburare metabolică multiplă care necesită îngrijire medicală permanentă pentru a preveni complicații acute și a micșora riscul dezvoltării complicațiilor cronice. Persoanele cu IFG și /sau TAG au fost unite sub denumirea "prediabet" și sugerează riscul crescut pentru a dezvolta în viitor diabetul zaharat și bolile cardiovasculare. Material și metodă: Au fost examenați 19122 pacienți ambulatori din grupa de risc pentru diabet cu vârsta cuprinsă între 20-79 de ani. Au fost determinate glicemia bazală, TOTG. Rezultate: În urma examenărilor efectuate au fost depistate 185 cazuri de diabet zaharat și 134 cazuri de prediabet. Distribuția cazurilor noi de diabet zaharat pe grupele de vîrstă a fost: 20-39 ani- 20 (11%), 40-59 ani- 53 (28,8%), 60-79 ani- 112 (60,2%). Distribuția cazurilor noi de prediabet pe grupele de vîrstă a fost: 20-39 ani- 9 (7%), 40-59 ani- 34 (25%), 60-79 ani- 91 (68%). Au fost efectuate 343 TPTG, în urma examenărilor au fost depistate 45 cazuri de diabet zaharat (24,3% din diabet zaharat primar depistat) și 134 cazuri de prediabet. Concluzii: