

tients treated for hyperthyroidism with iodine-131. *Acta Endocrinol*, 1993; 128: 230–234.

40. Batcher E.L., Tang X.C., Singh B.N. et al., *Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation*. *Am. J. Med.*, 2007; 120 (10): 880-85.

41. Cooper D.S., *Antithyroid drugs*. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 905–917.

42. Klein I., Becker D.V., Levey G.S., *Treatment of hyperthyroid disease*. *Ann. Intern. Med.*, 1994; 121: 281–288.

43. Biondi B., Palmieri E.A., Lombardi G. et al., *Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism*. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 2002; 87: 968–974.

44. Nakazawa H.K., Sakurai K., Hamada N. et al., *Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state*. *Am. J. Med.*, 1982; 72: 903-6.

45. Fierro N., Gonnella C., Pietropaolo L. et al., *Atrial fibrillation and hyperthyroidism: results after thyroidectomy*. *G. Chir.*, 2002; 23(11-12): 431-433.

Rezumat

Prevalența FA la pacienții cu hipertiroidie variază între 2% și 20%, în funcție de vârstă, sex și patologia cardiovasculară asociată. Hormonii tiroidieni exercită o influență puternică asupra generării impulsului electric prin creșterea vitezei depolarizării sistolice și celei diastolice, micșorarea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare în miocardul atrial și în nodul atrio-ventricular, ceea ce formează un substrat pentru declanșarea aritmiei. FA din tireotoxicoză se complică cu accident vascular cerebral ischemic în 10-15% cazuri. Necesitatea administrării tratamentului antitrombotic pacienților cu FA și hipertiroidie nu este pe deplin studiată, dar în prezent se consideră că decizia aplicării acestei terapii trebuie să fie luată în baza prezenței factorilor de risc tromboembolic. Numeroase studii au demonstrat o mortalitate crescută de aproximativ 2 ori printre pacienții cu FA și hipertiroidie, în special de cauze cardiacă și cerebrovasculară.

Summary

Atrial fibrillation occurs in 2-20% of patients with hyperthyroidism. Thyroid hormone contributes to arrhythmogenic activity by altering the electrophysiological characteristics of atrial myocytes by shortening the action potential duration, enhancing automaticity and triggered activity in the pulmonary vein cardio myocytes. Hyperthyroidism results in excess mortality from increased incidence of circulatory diseases and dysrhythmias. Incidence of cerebral embolism is more in hyperthyroid patients with atrial fibrillation. The use of anticoagulative agents to prevent thromboembolic sequelae of thyrotoxic atrial fibrillation is controversial.

Резюме

Мерцательная аритмия возникает у 2-20% пациентов с гипертиреозом. Тиреоидные гормоны способствуют возникновению аритмогенной деятельности, изменяя электрофизиологические характеристики кардиомиоцитов предсердий путем сокращения продолжительности потенциала действия, повышения автоматизма и триггерной активности в кардиомиоцитах легочной вены. Гипертиреоз приводит к превышению смертности из-за увеличения числа сосудистых патологий и аритмий. Количество церебральных тромбоэмболий у больных с гиперфункцией щитовидной железы также увеличено.

INSULINOREZISTENȚA LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ȘI INFLUENȚA AGONIȘTILOR RECEPTORILOR IMIDAZOLINICI I₁

Valeriu Revenco, dr. hab. în medicină, prof. univ., *Georgeta Mihalache*, dr. în medicină, asist. univ.; *Viorica Ochișor*, dr. în medicină, conf. univ.; *Marcel Abraș*, doctorand, USMF „Nicolae Testemițanu”

Introducere

În țările economic dezvoltate, hipertensiunea arterială (HTA) afectează 15-37% din populația adultă și 50% din populația de peste 60 de ani [1]. În Republica Moldova, conform rezultatelor studiului CINDI, prevalența HTA la persoanele cu vârstele cuprinse între 25 și 64 de ani constituie cca 30%, însă numărul cazurilor înregistrate conform statisticii republicane este mult mai mic [3]. În România prevalența HTA la nivel național este de 40%. Astfel, patru din zece adulți suferă de HTA și mai mult de jumătate dintre ei sunt pacienți nou diagnosticați [3]. OMS estimează că în lume sunt 600 milioane de persoane cu HTA, care prezintă risc de evenimente cardiace, accidente cerebrale acute și insuficiență cardiacă [1]. Anomaliile metabolice, precum intoleranța la glucoză și dislipidemia, sunt comune pacienților cu HTA și au un rol important în patogeneza și complicațiile HTA. Insulinorezistența (IR) este cheia de legătură dintre HTA și dereglările metabolice asociate acesteia. Aproximativ 50% de hipertensivi sunt insulinorezistenți [4].

Tratamentul pacienților cu HTA și IR prezintă unele dificultăți, deoarece trebuie axat nu numai pe elementul antihipertensiv, ci și pe cel insulinorezistent. Ca preparate antihipertensive sunt utilizați și agoniștii receptorilor imidazolinici I₁. Preparatele din această grupă, fiind simpatolitice de generația a III-a,

sunt antihipertensive cu acţiune centrală. O particularitate de bază a agoniştilor receptorilor imidazolinici I₁ constă în faptul că pe lângă efectul antihipertensiv, are loc şi diminuarea IR, ca urmare a creşterii sensibilităţii ţesuturilor periferice la insulină [5].

Materiale şi metode

A fost efectuat un studiu clinic comparative, fără lot-martor (studiu cu permutări încrucişate, în care subiectul este propriul său martor), deschis (pacienţii cunosc tratamentul administrat). În studiu au fost incluşi 121 de pacienţi cu HTA, cu vârsta medie de 49,6±1,04 ani. HTA esenţială a fost diagnosticată conform recomandărilor Societăţii Europene de Cardiologie [6]. Criteriul principal de includere în studiu a fost HTA de gradele I-II. Au fost luate în consideraţie următoarele criterii de excludere: HTA severă (gr. III), insuficienţa cardiacă cronică (cl. III-IV NYHA), angina pectorală, infarctul miocardic acut, aritmiile severe, boala cerebrovasculară de tip ischemic sau hemoragic şi diabetul zaharat (DZ) tip 2, tratat cu insulină. Astfel, 80 de pacienţi au corespuns criteriilor respective, care ulterior au fost evaluaţi conform unor metode selective. Iniţial, concomitent cu anchetarea şi examenul clinic standard al bolnavilor, a fost apreciată glicemia bazală (GB). Pacienţii cu GB <7,0 mmol/l (< 126 mg/dl) au trecut testul de toleranţă la glucoza orală (TTGO). În funcţie de rezultatele TTGO, ei au fost divizaţi în trei grupuri: 1) DZ tip 2 [dacă la 2 ore glucoza a fost ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)], 2) toleranţă alterată la glucoză (TAG) [dacă la 2 ore glucoza a fost ≥7,8 mmol/l (≥140 mg/dl) şi <11,1 mmol/l (<200 mg/dl)], 3) glicemie bazală modificată (GBM) [dacă GB≥6,1 mmol/l şi <7,0 mmol/l şi glucoza la 2 ore <7,8 mmol/l (<140 mg/dl)]. Ulterior, pacienţilor nondiabetici li s-a apreciat insulina ultrasenzitivă şi indicele HOMA_{IR}.

În etapa de tratament al studiului au fost incluşi toţi cei 80 de pacienţi hipertensivi de gr. I-II, care corespundeau criteriilor de includere în studiu. Bolnavii au folosit un preparat din grupul agoniştilor receptorilor imidazolinici I₁ – moxonidine (physiotens 0,2 mg, „Solvay Pharmaceuticals”). După 8 săptămâni de tratament, s-au prezentat pentru reevaluare 51 (63,7%) dintre cei 80 de pacienţi incluşi în studiu. Evaluarea repetată a inclus examenul-standard, GB, insulinemia bazală şi calcularea indicelui HOMA_{IR}.

Examenul clinic a inclus evaluarea clasică a pacientului, inclusiv aprecierea particularităţilor sistemelor cardiovascular, digestiv, pulmonar, endocrin şi ale altor sisteme de organe, determinarea datelor antropometrice, indicilor hemodinamici. *Glicemia* bazală (GB) a fost apreciată prin metoda de glucozooxidare (DZ tip 2 diagnosticat dacă glicemia a jeun ≥7,0 mmol/l (126 mg/dl)). *Testul de toleranţă la glucoza*

orală (TTGO) a constat în recoltarea unei glicemii bazale şi apoi ingestia timp de 3-5 min. a 75 g glucoză anhidră dizolvată în 250-300 ml apă. La 2 ore după aceasta, s-a recoltat a doua glicemie. *Insulina ultrasenzitivă*, s-a apreciat prin metoda chemiluminiscentă, sistem “ACCESS” (analiză imunoenzimatică pentru determinarea cantitativă a nivelului seric sau plasmatic al insulinei cu ajutorul substratului chemiluminiscent Lumi-Phos 530). Ulterior s-a apreciat indicele HOMA_{IR} (Homeostasis Model Assesment for Insulinoreistence), care s-a calculat prin formula:

$$\text{HOMA}_{\text{IR}} = \frac{\text{IB} \times \text{GB}}{22,5}; \text{ unde: } \text{HOMA}_{\text{IR}} - \text{indicele}$$

HOMA_{IR}, IB – insulina bazală (µIU/ml), GB – glicemia bazală (mmol/L). Pacienţii au fost consideraţi insulinorezistenţi la o valoare a insulinei bazale >12,2 µIU/ml sau a indicelui HOMA_{IR} >2,5.

Analiza statistică a rezultatelor: datele investigaţiilor au fost prelucrate computerizat prin metodele de analiză variaţională şi corelaţională.

Rezultate. Estimând indicii metabolismului glucidic pentru pacienţii lotului general, la 30 (37,5%) hipertensivi s-a constatat grad diferit de modificări ale spectrului glucidic: astfel, 15 pacienţi (18,8%) au prezentat DZ tip 2, 13 (16,3%) au manifestat TAG, 2 (2,5%) pacienţi – GBM. 50 (62,4%) de bolnavi hipertensivi au manifestat reglare normală a glucozei. Valorile medii ale GB pentru pacienţii lotului general au constituit 5,29±0,2 mmol/l. Analizând unii indici ai IR, s-a constatat că valoarea medie a insulinei ultrasenzitive bazale pentru pacienţii hipertensivi nondiabetici a fost de 9,16±0,56 µIU/ml. În contextul HI şi IR, 17 (26,2%) hipertensivi nondiabetici au arătat valoarea insulinei ultrasenzitive ≥12,2 µIU/ml, iar 19 (29,2%) pacienţi hipertensivi nondiabetici au avut valori ale indicelui HOMA_{IR} >2,5. Dacă la aceşti pacienţi s-au asociat cei cu DZ tip 2 (15 (18,8%)), atunci 32-34 (45,0%-48,0%) din numărul total au manifestat IR.

În urma administrării tratamentului cu moxonidine pe o perioadă de 2 luni pacienţilor hipertensivi, a fost analizat impactul preparatului asupra unor indici ai IR, comparându-se dinamica valorilor acestor indici. În acest context, s-a studiat dinamica valorii medii a insulinei ultrasenzitive în lotul de pacienţi hipertensivi nondiabetici la etapa iniţială de tratament versus etapa finală (2 luni de administrare a preparatului): 9,16±0,56µIU/ml vs 8,09±0,56 µIU/ml, diferenţa statistică fiind semnificativă (p<0,05). Comparând valoarea medie a HOMA_{IR} pentru pacienţii lotului la etapa iniţială vs etapa finală, s-a constatat o diminuare a indicelui IR: 1,94±0,13 vs 1,69±0,13, diferenţa statistică fiind semnificativă (p<0,05). Valoarea me-

die a GB pentru bolnavii hipertensivi nondiabetici s-a modificat statistic nesemnificativ: $5,29 \pm 0,18$ mmol/l (etapa inițială) vs $5,03 \pm 0,13$ mmol/l (etapa finală) ($p > 0,05$).

Discuții

Asocierea IR și hiperinsulinemiei (HI) cu HTA rămâne a fi controversată. A fost înaintată ipoteza că HI și/sau IR poate juca un rol important în etiologia HTA, prin stimularea sistemului nervos simpatic și eliberarea sporită a noradrenalinei, majorarea retenției renale de sodiu, prin stimularea reabsorbției la nivelul distal al nefronului, modularea transportului de cationi, inducerea hipertrofiei celulelor musculare netede ale vaselor, crescând expresia angiotenzinogenului de către țesutul adipos și tonusul vascular, prin reducerea biovalabilității NO, ca urmare a stresului oxidativ crescut [7]. Unii autori sugerează că HTA poate cauza IR prin obstrucția vaselor mici, indusă de hipertrofia capilară, reducând fluxul sangvin, alterând livrarea insulinei către celulele musculare. În contextul controverselor este de notat că infuzia acută de insulină manifestă un efect vasodilatator și hipotensiv [7].

Pentru măsurarea cantitativă a IR în HTA, au fost efectuate mai multe încercări. În acest sens, metoda de *glucose clamp* este considerată „standardul de aur” în sensul măsurării directe a sensibilității insulinice, metodă care furnizează date cantitative despre sensibilitatea insulinică la nivelurile hepatic și periferic. Procedura necesitând condiții speciale de laborator, fiind și costisitoare este impracticabilă pe o scară largă în studii populaționale. Cu toate aceste inconveniente, Lind et al., utilizând *euglycemic clamp* la pacienți hipertensivi fără antecedente de DZ sau hiper-glicemie bazală, au constatat 27% de subiecți insulinorezistenți. [8]. Asocierea dintre IR și HTA a fost confirmată prin studiul IRAS [9]. Laakso M. et al., Hanson RL et al. au raportat că insulina bazală corelează semnificativ cu IR, sugerând utilizarea acesteia drept marker-surogat al IR [10]. Astfel, insulina bazală se prezintă ca un marker-surogat calitativ, simplu, ieftin și de încredere al insulinorezistenței.

În această ordine de idei, a fost cercetat și un alt indice indirect al IR, calculat printr-o formulă simplificată sau printr-un program pe calculator – $HOMA_{IR}$ [10]. Lansang et al. au demonstrat o corelare semnificativă între *glucose clamp* și $HOMA_{IR}$ la pacienții hipertensivi și a sugerat utilizarea indexului $HOMA_{IR}$ în calitate de marker-surogat al IR. În ceea ce privește pacienții insulinorezistenți, numeroase studii indică diferite valori ale insulinei bazale, precum și ale $HOMA_{IR}$ [10]. În studiul nostru, pacienții au fost considerați insulinorezistenți la o valoare a insulinei bazale $> 12,2$ μ IU/ml, iar pentru $HOMA_{IR} > 2,5$. Zavorani

et al. au estimat că ~50% dintre hipertensivii primar diagnosticați au prezentat HI și, după cum se pare, pot fi considerați insulinorezistenți [11]. Estimând indicii metabolismului glucidic pentru bolnavii din lotul general, la 37,5% pacienți hipertensivi s-au constatat diferite grade de modificări ale spectrului glucidic: astfel, 18,8% pacienți au prezentat DZ tip 2, 16,3% – TAG, 2,5% pacienți – GBM. Din lotul general, 26,2% hipertensivi au avut valoarea insulinei ultrasensibile $\geq 12,2$ μ IU/ml. Dintre bolnavii lotului general, 29,2% au manifestat indicele $HOMA_{IR} > 2,5$.

Însumând numărul de pacienți hipertensivi cu DZ tip 2 și cei cu HI sau cu un indice $HOMA_{IR} > 2,5$, vom constata IR respectiv la 45,0%-48,0% hipertensivi, ceea ce constituie o rată mai înaltă comparativ cu numărul de pacienți evaluați prin TTGO: 37,5% hipertensivi, evaluarea insulinemiei bazale și indicelui $HOMA_{IR}$ permițând un screening mai eficient al pacienților insulinorezistenți. Pentru bolnavii hipertensivi în asociere cu modificări metabolice (DZ tip 2, dislipidemie), este importantă administrarea tratamentului care ar îmbunătăți sau, cel puțin, n-ar influența statutul metabolic. Capacitatea moxonidinei de a crește sensibilitatea la insulină a fost demonstrată în numeroase studii clinice [12].

Astfel, un studiu efectuat pe 77 de pacienți hipertensivi obezi indică majorarea semnificativă a sensibilității la insulină cu 11% (*clamp*-testul euglicemic), cu 21% la pacienții din subgrupul glucozo-rezistent, precum și a glicemiei bazale. Rezultatele unui alt studiu cu durata de 6 luni (moxonidine vs amlodipină), efectuat pe pacienți hipertensivi obezi, indică 23% reducerea nivelului plasmatic al insulinei bazale, precum și ameliorarea indicelui $HOMA_{IR}$ cu 18%, aceste dovezi demonstrând că moxonidine majorează sensibilitatea la insulină [12]. Un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb a inclus 200 de pacienți hipertensivi cu DZ tip 2, tratați cu moxonidine 0,2-0,6 mg/24 ore vs metoprolol 50-150 mg/24 ore, pe parcursul a 12 săptămâni. Rezultatele studiului au indicat în grupul pacienților care au administrat moxonidine reducerea nivelului glicemiei bazale, diminuarea indicelui $HOMA_{IR}$, iar modificarea nivelului Hb glicozilate a fost neesențială [13]. Datele studiului nostru au demonstrat că tratamentul de durată cu moxonidine 0,2 mg/24 ore a ameliorat indicii IR prin reducerea insulinei ultrasensibile bazale ($9,16 \pm 0,56$ μ IU/ml vs $8,09 \pm 0,56$ μ IU/ml, $p < 0,05$) și diminuarea indicelui $HOMA_{IR}$ ($1,94 \pm 0,13$ vs $1,69 \pm 0,13$, $p < 0,05$).

Concluzii

1. Insulinorezistența, apreciată prin nivelul de insulină ultrasensibilă și indicele $HOMA_{IR}$, a fost constatată la 48% dintre pacienții cu hipertensiune arterială.

2. Evaluarea insulinemiei bazale și indicelui HOMA_{IR} permite un screening mai eficient al pacienților insulino rezistenți, în comparație cu testul de toleranță la glucoza orală.

3. Tratamentul de durată cu agonistul receptorilor imidazolinici I₁ – moxonidine – s-a manifestat la pacienții hipertensivi nu numai prin acțiune antihipertensivă, ci și prin diminuarea gradului de insulino rezistență.

Bibliografie

1. Morbidity and Mortality Weekly Report, *Vital Signs: Prevalence, Treatment, and Control of Hypertension – United States, 1999-2002 and 2005-2008*. 2011; 60(4):103-108.

2. Popovici M., *Incidența hipertensiunii arteriale și a factorilor de risc care o determină în populația rurală a Republicii Moldova*. Curierul medical, 2005; 4:5-10.

3. Jurcuț C., *SEPHAR Studiu de prevalență a hipertensiunii arteriale și evaluare a riscului cardiovascular în România*. Stetoscop, 2007; 60:20-21.

4. Lima N., *Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension*. American Journal of Hypertension, 2009; 22(1):106-111.

5. Koumoutsea D., *Effects of moxonidine on blood pressure, heart rate, lipids and fasting blood sugar in young patients with the metabolic syndrome*. Atherosclerosis, 2008; 9 (1):250.

6. *Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) 2007*. European Heart Journal, 2007; 28 (12):1462-14536.

7. Reaven G., *Relationships Among Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, Essential Hypertension and Cardiovascular Disease: Similarities and Differences*. Journal of Clinical Hypertension, 2011; 13:238–243.

8. Hwu C., *Measurements of insulin resistance in hypertension: where are we now?* Journal of Human Hypertension, 2007; 21:693-696.

9. Olson N., *Circulating Levels of TNF-α Are Associated with Impaired Glucose Tolerance, Increased Insulin Resistance, and Ethnicity: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012; 2011-2155.

10. Keskin M., *Homeostasis Model Assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents*. Pediatrics, 2005; 115 (4):500-503.

11. Lima N., *Prevalence of insulin resistance and related risk factors for cardiovascular disease in patients with essential hypertension*. American Journal of Hypertension, 2009; 22 (1):106-111.

12. Fenton C., Keating G., Lyseng-Williamson K.,

Moxonidine: A review of its use in essential hypertension. Drugs, 2006; 66 (4):477-496.

13. Chazova I., Almazov V., Shlyakhto E., *Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin*. Diabetes, Obesity & Metabolism., 2006; 8 (4):456-465.

Rezumat

Au fost selectați 80 de pacienți cu hipertensiune arterială gr. I-II, care au fost evaluați conform unor metode selective: testul de toleranță la glucoza orală, insulina ultrasenzitivă, indicele de insulino rezistență – HOMA_{IR}. Ulterior, pacienților li s-a administrat preparatul din grupul agonștilor receptorilor imidazolinici I₁ – moxonidine 0,2 mg, timp de 8 săptămâni. Rezultatele studiului au constatat că insulino rezistența, apreciată prin nivelul de insulină ultrasenzitivă și indicele HOMA_{IR}, a fost constatată la 48% din pacienții cu hipertensiune arterială gr.I-II. Tratamentul de durată cu agonistul receptorilor imidazolinici I₁ – moxonidine – s-a manifestat nu numai prin acțiunea antihipertensivă, ci și prin diminuarea gradului de insulino rezistență.

Summary

In the study were selected 80 patients with arterial hypertension I-II degree, they were investigated according to certain selective methods: tolerance test to oral glucose, ultrasensitive insulin, insulinoresistant index – HOMA_{IR}. Subsequently, patients administered the medicine from the imidazolinic I₁ receptor agonist group- moxonidine 0,2 mg for 8 weeks. The study results showed that insulinoresistance, appreciated by the level of ultrasensitive insulin and HOMA_{IR} index, was determined to 48% of patients with arterial hypertension I-II degree. Long term treatment with the imidazolinic I₁ receptor agonist medicine – moxonidine acted not only as antihypertensive, but decreasing the insulinoresistance degree as well.

Резюме

В исследовании принимали участие 80 пациентов с артериальной гипертензией I-II степени, которые были исследованы согласно следующим селективным методам: тест толерантности к глюкозе, тест на ультрачувствительный инсулин и индекс инсулинорезистентности – HOMA_{IR}. Пациенты получали препарат из группы агонистов имидазолиновых рецепторов I₁ – моксинодин 0,2 мг в течение 8 недель. Результаты исследования показали, что инсулинорезистентность, выявленная на основе определения уровня ультрачувствительного инсулина и индекса HOMA_{IR}, была определена у 48% пациентов с артериальной гипертензией I-II степени. Проведенная длительная терапия агонистом имидазолиновых рецепторов I₁ – моксинодином, показала не только антигипертензивный эффект, но и снижение инсулинорезистентности.