



ISSN 1310-8131

Том VI / Volume VI

Книжка 1 / Number 1, 2001

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СНМД в България

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

**Гл. редактор:** Боян Лозанов  
**Научен секретар:** Филип Куманов

**Editor-in-Chief:** Bojan Lozanov (Sofia)  
**Scientific Secretary:** Philip Kumanov (Sofia)

**Редакционна колегия:**

А.-М. Борисова, Г. Дашев, Л. Дянков,  
С. Захариева, Г. Кирилов, Д. Коев,  
К. Коприварова, Ив. Мендизов,  
М. Протич, Вл. Христов

**Editorial Board:**

А.-М. Borissova (Sofia), V. Christov (Sofia),  
G. Dachev (Sofia), L. Diankov (Sofia), G. Kirilov (Sofia)  
D. Koev (Sofia), K. Koprivarova (Sofia), I. Mendizov (Sofia),  
M. Protich (Sofia), S. Zakhariева (Sofia)

**Редакционен съвет:**

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,  
Г. Кирилов, Л. Коева,  
Ал. Александров, М. Андреева,  
Н. Овчарова, Т. Сечанов,  
С. Симеонов, Ив. Цинликов

**Advisory Board:**

P. Angelova-Gateva (Sofia), G. Kirilov (Sofia),  
L. Koeva (Varna), Al. Alexandrov (Sofia),  
M. Andreeva (Sofia), N. Ovcharova (Sofia),  
T. Sechanov (Sofia), S. Simeonov (Plovdiv),  
B. Vasileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

**Международен научен съвет:**

М. Бергер (Дюселдорф), М. Богоев (Скопие),  
А. Булатов (Москва), Ф. Деланж (Брюксел),  
К. Жафиол (Монпелие), А. Изидори (Рим),  
С. Имамоглу (Бурса), Б. Каранфилски (Скопие),  
П. Кендъл-Тейлър (Нюкасл на Тайн),  
Х. Кийн (Лондон), И. Климеш (Братислава),  
М. Кокулеску (Букурещ), П. Корвол (Париж),  
Д. А. Кутрас (Атина), Дж. Лазарус (Кардиф),  
Ж. Метелко (Загреб), Е. Нишлаг (Мюнстер),  
А. Пинкера (Пиза), М. Серрано Риос (Мадрид),  
Й. Фьовени (Будапеща)

**International Scientific Board:**

M. Berger (Düsseldorf), M. Bogoev (Skopje),  
A. Bulatov (Moscow), M. Coculescu (Bucharest),  
P. Corvol (Paris), F. Delange (Brussels),  
J. Fovenyi (Budapest), S. Imamoglu (Bursa),  
A. Isidori (Rome), C. Jaffiol (Monpellier),  
B. Karanfilski (Scopie), H. Keen (London),  
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),  
I. Klimes (Bratislava), D. A. Koutras (Athens),  
J. H. Lazarus (Cardiff), Z. Metelko (Zagreb),  
E. Nieschlag (Münster), A. Pinchera (Pisa),  
M. Serrano Rios (Madrid)

Финансирането на настоящото издание е осигурено от Министерството на образованието и науката - Национален съвет „Научни изследвания“.

Списанието се индексира от  
• ExtraMed (London)  
• Elsevier Science (Amsterdam)  
• Български цитатен указател

ISSN 1310-8131

Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том VI, кн. 1, 2001

## Съдържание

### Обзори

**А. С. Александров, Н. А. Александров**

Ендокринология и Интернет ..... 4

**М. Орбецова**

Въглехидратни и липидни нарушения при някои  
хипоталамо-хипофизарни заболявания. III. Синдром на Cushing ..... 15

### Оригинални статии

**В. Тодоров, А. Томова, С. Максимова**

Антропологични изследвания при болни със синдрома на Марфан ..... 24

**М. Петкова, П. Дукова-Пенева, М. Боянов**

Биохимични маркери на костен обмен при пациенти със захарен диабет тип 1 ..... 30

**Г. Кирилов, А. Томова, Л. Даковска, Ф. Куманов**

Плазмени нива на ендотелин-1 при болни със синдрома на Cushing ..... 35

**П. Каратодорова, Л. Коева**

Ендотелинът - ранен маркер за ендотелна дисфункция при  
инсулинрезистентни състояния ..... 42

### Хроника

Р. Йелоу и С. Берсън - първооткривателите на радиоимунологичния анализ ..... 48

**Календар** ..... 52

**Указания за авторите** ..... 55

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по  
ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“  
ул. „Д. Груев“ №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145  
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар  
<http://www.medicalnet-bg.org>

Journal

**ENDOCRINOLOGIA**

vol. VI, number 1, 2001

*Contents*

**Reviews**

**A. S. Alexandrov, N. A. Alexandrov**  
Endocrinology and Internet ..... 4

**M. Orbetzova**  
Carbohydrate and Lipid Disturbances in Certain Hypothalamo-hypophyseal  
Diseases. III. Cushing's Syndrome ..... 15

**Original Articles**

**V. Todorov, A. Tomova, S. Maximova**  
Anthropological Measurements in Patients with Marfan's Syndrome ..... 24

**M. Petkova, P. Dukova-Peneva, M. Boyanov**  
Biochemical Markers of Bone Turnover in Type 1 Diabetes Mellitus Patients ..... 30

**G. Kirilov, A. Tomova, L. Dakovska, Ph. Kumanov**  
Plasma Levels of Endothelin-1 in Patients with Cushing's Syndrome ..... 35

**P. Karatodorova, L. Koeva**  
The Endothelin - an Early Marker for Endothelial Dysfunction  
in Insulinresistant States ..... 42

**Chronicle**

R. Yelow and S. Berson - Their Dicoverly of Radioimmunoassay ..... 48

**Calendar** ..... 51

**Instructions to Authors** ..... 55

**Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology**  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145  
Prof. B. Lozanov, Editor-in-chief; Assoc. Prof. Ph. Kumanov, Scientific Secretary  
<http://www.medicalnet-bg.org>

## Ендокринология и Интернет

А. С. Александров, Н. А. Александров\*

Институт по биофизика, Българска академия на науките - София

\*Химически факултет, СУ „Св. Климент Охридски“ - София

## Endocrinology and Internet

A. S. Alexandrov, N. A. Alexandrov\*

Institute of Biophysics, Bulgarian Academy of Sciences - Sofia

\*Chemical Faculty, University „Sv. Kliment Ohridski“ - Sofia

### Резюме

Интернет е една световна компютърна мрежа, която свързва милиони компютри и множество малки компютърни мрежи. В този обзор накратко се дава обща представа за Интернет (дефиниции, структура, организация на мрежата) и се акцентира върху това, как и по какъв начин е изложена информацията по ендокринология в мрежата. Приложение А изброява познати Интернет източници (Web сайтове и newsgroups), използвани в статията. Приложение Б съдържа Интернет речник на някои по-обща компютърни термини. В обзора ще се ограничим само с известните на авторите сайтове на английски и български език.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Интернет, ендокринология, Web сайтове.

### Abstract

Internet is a worldwide network of computers, connecting million of machines and numerous small computer-nets. This is a review presenting a concise description of the basic Internet idea (definitions, structure, net-support), with emphasis laid on the issue how, and by what means the information of endocrinology is represented in the net. Appendix A submits a list of well known Internet sources (Web sites and newsgroups) described in the article. Appendix B contains an Internet glossary of some common computer terms. The review is based only on web sites in both English and Bulgarian the authors are familiar with.

**KEY WORDS:** Internet, endocrinology, Web sites.

*Част от този обзор е докладван на VI Национален конгрес по ендокринология (с международно участие), проведен в София от 4 до 7 октомври 2000 г.*

## ВЪВЕДЕНИЕ

През последните няколко години сме свидетели на феноменално бързите темпове на развитие на Интернет технологиите. Интернет е една световна компютърна мрежа, която свързва милиони компютри и множество малки компютърни мрежи. Огромните промени в информацията са основен източник на научния прогрес в медицината, в частност и в ендокринологията. Малко са научните институти, фирмите, организациите и т. н., които все още „изостават“ и не се възползват пряко от възможностите, предлагани от Глобалната мрежа.

В този обзор накратко се дава обща представа за Интернет (дефиниции, структура, организация на мрежата) и се акцентира върху това, как и по какъв начин е изложена информация по ендокринология в мрежата. Дискутирани са някои проблеми и перспективи за бъдещето на медицината в Интернет. Приложение А изброява по-известни Интернет източници (Web сайтове и newsgroups), използвани в обзора. Приложение Б съдържа Интернет речник на някои общи компютърни термини.

Трябва да отбележим, че в представения обзор:

- Не могат да се опишат всички страници и Web сайтове в Интернет, посветени на ендокринологията. Дискутираните примери са така избрани, че да илюстрират видовете приложения.

- Интернет е световно известен феномен, който се развива на различни езици. В обзора ще се ограничим само с известните на авторите сайтове на английски и български език.

## ИНТЕРНЕТ Е МРЕЖА НА КОМПЮТЪРНИТЕ МРЕЖИ

Рождената дата на Интернет е 29 октомври 1969 г., когато компютърният екип на Лейнард Клайнрок в САЩ - университета UCLA, изпраща първото съобщение между компютри по мрежа.

**Терминът Интернет** е измислен (при това много уместно), за да покаже споразумението за свързване на самостоятелно създадени мрежи една с друга, всяка от тях със собствена

структура и администрация. Интернет е мрежа от компютърни мрежи, която обхваща целия свят. Мрежите са свързани заедно така, че да могат да обменят информация една с друга. Интернет от самото начало е замислен като работен инструмент за научноизследователска дейност с основна цел да подпомогне и стимулира обмена на идеи и опознаването между учени, които са убедени в универсалността на науката. Глобалната мрежа днес представлява едно огромно хранилище на информационни ресурси.

Когато се говори за Интернет, повечето хора го свързват с електронна поща и Web сайт. Те изискват от него едни и същи неща - добра скорост, чести промени и новости.

По-долу са разгледани някои основни дефиниции в Интернет.

**Комуникационен протокол.** Комуникацията между компютрите е строго регламентирана от т. нар. комуникационен протокол, чиито основни функции са:

- дефиниране на правилата, по които се управлява обменът на съобщения;
- дефиниране на формата на съобщенията;
- гарантиране на правилни механизми за разбиране на съобщенията на малки блокове (пакети);
- дефиниране на правилни механизми за предаване на съобщенията по подходящ маршрут по протежение на мрежата;
- дефиниране на начина за предаване на отделните битове.

**Мрежа.** Мрежата представлява съвкупност от повече компютри, свързани чрез средство за връзка, което може да бъде оптичен кабел, спътникова или телефонна линия; всяка точка на свързване към мрежата, т. е. всеки свързан компютър, представлява неин *възел*.

**Локална мрежа (LAN).** Представлява мрежа, която покрива малък район (например етаж на сграда или една сграда) и се състои от група от работни станции, които колективно използват общо средство за предаване на данни и се контролират от един до няколко сървъра в зависимост от големината на LAN мрежата и обема на информацията, която се пренася по нея.

**Глобална мрежа (WAN).** Глобалната мрежа свързва системи или по-често цели локални

мрежи чрез телекомуникационни линии и средства за връзка между мрежи, наричани шлюзове (gateways). Засега локалните мрежи са по-бързи от глобалните, но се разработват стандарти и технологии за високоскоростни глобални мрежи.

**Шлюз (gateway).** Шлюзът служи за свързване на локални мрежи към глобалната или изобщо на мрежи с различни комуникационни протоколи.

Интернет има йерархична структура на четири равнища, като може да се опише като сложна паяжина. В нейния „център“ (или първото равнище) се намира опорната мрежа (backbone), изградена от основни възли и магистрали, реализирани на базата на свръхмощни компютри - суперкомпютри. По радиуса ѝ магистралните линии свързват към себе си глобални компютърни мрежи (WAN) с международен, национален или регионален мащаб и образуват второто равнище. Под тях в йерархията се намират отделните LAN, влизащи в състава на WAN мрежите, а на последното най-ниско равнище се разполагат отделните компютри, свързани пряко към дадена WAN или LAN.

Мрежите се състоят от „клиент“ и „сървър“ компютри. В момента Интернет се контролира от главните Интернет доставчици (Internet Service Providers или накратко ISP), които сформират т. нар. backbone (гръбнак). Днес много хора смятат, че Интернет и World Wide Web (WWW) са едно и също нещо, но WWW е само една част от Интернет.

Мрежата ARPAnet/Internet е предшественик на Интернет. ARPAnet е една от първите глобални мрежи. Тя е замислена като експеримент на военните ведомства в САЩ. Агенцията за перспективни изследвания (Advanced Research Project Agency или ARPA) към Министерството на отбраната на САЩ възлага на няколко университета да проектират мрежа, даваща възможност на различни учени, работещи във военната сфера, да се свързват помежду си, като обменят информация и работят на отдалечени машини с най-новите технологии и компютри.

През 1983 г. с въвеждането на комуникационния протокол TCP/IP (Transmission Control Protocol/Internet Protocol IPv4) започва глобалното разрастване на мрежата, която днес ве-

че достига своите граници. От 1992 г. международната организация IETF (Internet Engineering Task Force) разработва следващото поколение Интернет протокол - IPv6. Този протокол поддържа голямо адресно пространство, нови протоколни заглавия, ефективно управление на новите рутиращи техники, гарантирана честотна лента, криптиране на информацията (Балтаджиев и Чаръкчиев, 2000; Чаръкчиев и Балтаджиев, 2000).

Протоколът TCP/IP представлява система от правила за комуникация между различни сървъри. Чрез TCP/IP се осигуряват няколко основни услуги:

- telnet , т. е. включването като терминал към отдалечен компютър;
- FTP (File Transfer Protocol), т. е. предаване на файлове и програми;
- SMTP (Simple Mail Transmission Protocol) - изпращане на електронна поща;
- POP3/POP2 & IMAP - приемане на електронна поща.

Разпределението на съобщенията в една мрежа (routing) представлява механизъм, подобен на този в телефонната мрежа, като се използват аналогични термини: име, адрес, маршрут.

Адресирането на сървър и потребител (клиент) в Интернет се осъществява по различен начин. За сървър, в зависимост от вида на използваните символи, той може да бъде буквен или цифров. Буквеният адрес е въз основа на т. нар. DNS (Domain Name System) - система от имена на области (домейни), позволяваща еднозначно да се идентифицира даден сървър в мрежата. Този адрес по принцип включва четири елемента - означение на сървъра, подобласт на ниско йерархично ниво (отдел, катедра в даден университет или фирма), подобласт на средно ниво (самата фирма, организация, университет) и област: двубуквен код на страната, в която се намира сървърът, напримр **ca** - Канада, **uk** - Великобритания, **bg** - България, **fr** - Франция, **us** - САЩ, и т. н., или следните трибуквени кодове: **edu** - образование, **gov** - правителствен орган, **com** - търговска организация, **mil** - военен орган, **net** - органи, администриращи мрежата, **org** - други организации. Интернет корпорацията за даване на имена и номера (Internet Corporation Assigned Names and Numbers) одоб-

ри през 2000 г. 7 нови домейн имена от висок клас - **.biz** (за бизнес), **.info** (за обща употреба), **.pro** (за професионалисти), **.museum** (за музеи), **.coop** (за бизнес кооперации) и **.aero** (за авиоиндустрията) (COMPUTERWORLD/BG, 44, 2000).

Цифровият адрес или т. нар. IP идентификационен адрес е код и представлява четири трицифрени числа между 0 и 256, разделени с точки. Чрез IP адреса се унифицира определен компютър в Интернет. Подредбата на цифровия адрес е същата като буквения код. Всеки компютър, независимо дали е сървър или този, на който работите в момента, трябва да има IP адрес, за да бъде свързан в Интернет. Ако имате комутируем достъп, на компютъра ви се задава или статичен IP адрес (който винаги е един и същ), или динамичен IP адрес (който се променя всеки път, когато се свързвате).

Адресът за потребителя не е задължителен, но чрез него най-често се ползва услугата E-mail. Дава се от администратора на съответната LAN мрежа и представлява следното: username, който идентифицира потребителя, и буквен адрес на дадения сървър, като двете части на съответния адрес са разделени с @, например: endo@endo.bg. Тук е мястото да се отбележи, че не се прави разлика между малки и големи букви както за username, така и за имената на сървъри, потребители или пък някакви информационни ресурси.

## WORLD WIDE WEB

World Wide Web (WWW) е разработена от изследователи от European Particle Physics Laboratory в Женева. Тя е проектирана върху система като Hypertext. Там думите в един документ са „свързани“ към други документи - това е нещо като енциклопедията. Например, вие четете статия, виждате интересна препратка и отново прелиствате страниците, за да прочетете и нея.

WWW се базира на протокола HTTP (hypertext markup protocol) - директория или документ с хипертекст (като WWW страница). HTTP протоколът поддържа концепцията клиент-сървър. WWW сървърът е софтуер на компютър, който използва HTTP, за да получава заявки от

WWW клиенти и да доставя данни - хипермедийни страници.

Всяка World Wide Web страница в Интернет си има уникално име, така че може да се отиде направо към нея, като се използва програма, наречена браузър, визуализираща WWW материали (например Netscape Communicator е браузър на фирмата Netscape - предназначена основно за визуализиране на Web страници; тя е графичен интерфейс). Uniform Resource Locator (URL) е адресът на определен файл или директория във WWW. URL не може да съдържа интервали и винаги използва наклонени надясно черти. URL адресите се състоят от две основни части. Първата указва вида на ресурса като:

http - hypertext markup protocol;

https - същото, но с по-голяма степен на сигурност при трансфер;

ftp (file transfer protocol) - директория с файлове или файл за пренасяне;

news - newsgroup;

file - файл, който се намира на твърдия ви диск или на друго локално устройство.

Втората част от URL (след „://“) съдържа адреса на компютъра и пътеката към файла. Например в http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/ - http://www.ncbi.nlm.nih.gov е адресът на компютъра, а /PubMed/ е пътеката към файла. Когато URL завършва на наклонена черта вместо с нещо като \*.html, сървърът зарежда по подразбиране файла \*.html в текущата директория.

Hyper-Text Markup Language (HTML) е езикът, с който се създават Web страниците. Всички страници трябва да отговарят на правилата на HTML, за да се показват коректно в браузерите. HTML синтаксисът се базира на списък с етикети (тагове), които описват формата на това, което се показва на Web страниците.

## ЕЛЕКТРОННА ПОЩА (E-mail)

Електронната поща е метод на пренасяне на съобщения между компютри. Тази услуга дефинира правилата за адресиране и за обмен на електронна поща по Интернет и е най-широко използваната от всички услуги на мрежата. Общо взето, услугата „електронна поща“ на Интернет се счита много стабилна и сигурна. Слабо място е само секретността на съобщенията.

Тя не е гарантирана и зависи от добрата воля на системните администратори (postmaster) на електронната поща. Освен това не може да се гарантира секретност, прилагана от многобройните възли, през които преминават съобщенията, за да стигнат от възела на подателя до своя получател. Въпреки това електронната поща се използва широко.

Електронната поща има преимущества и пред телефона. Вие изпращате съобщение, когато ви е удобно. Вашият получател отговаря в удобно за него време. Не е необходимо получателът в момента да е на компютъра и да чака. Освен това разходите са многократно по-малки, като няма значение, дали получателът на вашето съобщение е в Италия или в Япония.

Всеки потребител на електронна поща има адрес от вида: username@computer.name.

С вашата електронна поща може също да изпратите съобщение, към което да закачите и някакъв fail (attach fail), например да поздравите ваши приятели за Нова година с картичка и някаква мелодия и т. н.

## ТЪРСЕНЕ НА ИНФОРМАЦИЯ В ИНТЕРНЕТ

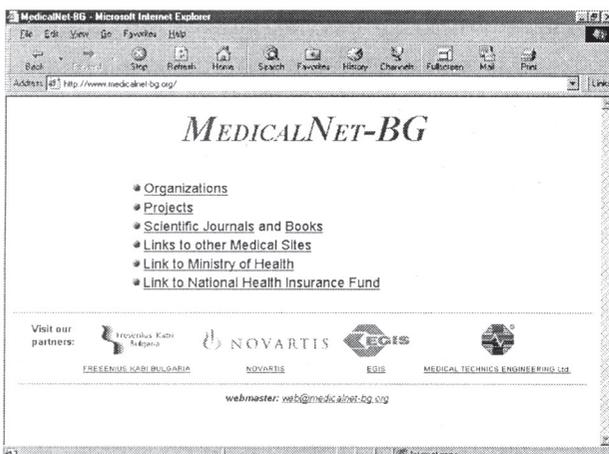
### Как ендокринолози и пациенти могат да използват Интернет

Един от начините да се получи необхо-

димата информация в Интернет е използването на познат електронен адрес на търсения сървър.

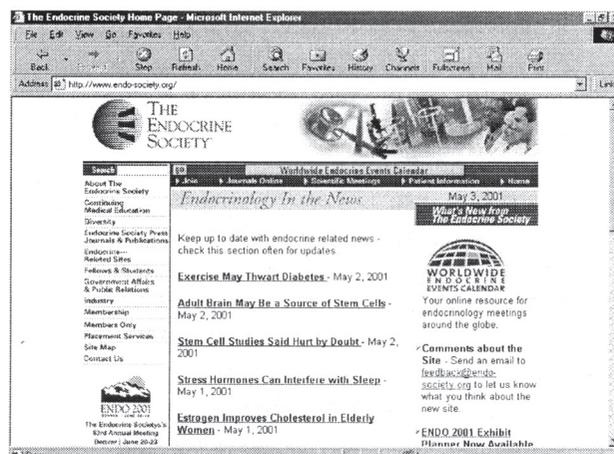
Най-напред ще разгледаме българската мрежа MedicalNet-BG (<http://www.medicalnet-bg.org/>), която е поддържана от „TeleMed“ Ltd. На фиг. 1 е показана заглавната страница на MedicalNet-BG. Чрез нея може да разгледаме и посетим включените в Web сайта - организации, проекти, научни списания и т. н. Ако решим да посетим „Scientific Journals“, ще отворим страницата на специализираните медицински списания в MedicalNet-BG. Те са REONTGENOLOGIA & RADIOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA и PEDIATRIA. Посещавайки нашето списание ENDOCRINOLOGIA, установяваме, че може да се запознаем с Editorial Board, Instruction to Authors, Abstracts.

Ако списание ENDOCRINOLOGIA в бъдеще започне да излиза на английски език, тогава може да се предлага в сайта в пълен текст (PDF формат). Така списанието и материалите, публикувани в него, ще могат да се четат от всеки по света. Това ще повиши популярността на нашите изследователи, а техните резултати ще станат достъпни за всички заинтересовани специалисти. Така например Институт по физиология на растенията „Акад. М. Попов“ при БАН (<http://www.bio21.bas.bg/ipp/>) дава безплатен достъп до своето списание „Bulgarian journal of plant physiology“ (<http://obzor.bio21.bas.bg/ipp/bjpp/bjpp.html>). От 1995 г. може да се прочетат ре-



Фиг. 1. WEB страница от сайта на MedicalNet-BG (<http://www.medicalnet-bg.org/>).

Fig. 1. WEB page from site in MedicalNet-BG (<http://www.medicalnet-bg.org/>).



Фиг. 2. WEB страница от сайта на The Endocrine Society (<http://www.endo-society.org/>).

Fig. 2. WEB page from site in The Endocrine Society (<http://www.endo-society.org/>).

зюметата на статиите в списанието (както при списание ENDOCRINOLOGIA), а от 1999 г. материалите, публикувани в „Bulgarian journal of plant physiology“, с програмата Acrobat Reader се четат в пълен текст от всички заинтересовани специалисти по света.

На фиг. 2 е показана WEB страницата на The Endocrine Society (<http://www.endo-society.org>) и каква огромна информация може да се получи. В световната организация по ендокринология членуват над 10 000 специалисти от 80 страни.

Авторите предлагат на ръководството на Българското дружество по ендокринология да помисли за разширяване на информацията по ендокринология на MedicalNet-BG, като се въведат например следните опции: Forthcoming scientific event, Book Review, Links to Endocrinology Journals и т. н. Тук отново ще предложим списание ENDOCRINOLOGIA да се отпечата на английски език, което ще даде възможност статиите му да се появят в MedicalNet-BG в пълен текст.

На фиг. 3 са показани хипервръзки и йерархични списъци в Българската медицинска мрежа.

Да разгледаме една от най-големите база данни MEDLINE. Тя е биомедицинска база данни, разработена и разпространявана от Националната библиотека по медицина в САЩ - National Library of Medicine (NLM), at the National

Institutes of Health in Bethesda, Meryland, USA (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>). MEDLINE съдържа приблизително около 11 милиона научни доклада от 3900 биомедицински списания от 1966 г. до днес.

Когато търсите някакво конкретно списание в MEDLINE, може да изпишете пълното му заглавие, например Journal of Molecular Endocrinology; или съкращението в MEDLINE, което е J Mol Endocrinol; или да въведете ISSN номер (стандартния международен код) на списанието, в случая 0952-5041. Търсенето по дадена тема може да стане още и по ключова дума (например GnRH), име на автора (Rinzel J) и т.н.

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/>) е проект, развит от The National Center for Biotechnology Information (NCBI) при Националната библиотека по медицина (NLM) съвместно с издателства на биомедицинска литература. На фиг. 4 е представена страницата на PubMed (<http://www.ncbi.nlm.gov/pubmed/>). Internet Grateful Med (IGM) V2.6.3 (<http://igm.nlm.nih.gov>) е друг проект, разработен от NLM. С тази програма може да се търсят в MEDLINE и други бази данни MEDLARS, създадени от NLM.

За клиничния ендокринолог Web сайтът на Thyroid Federation International е един от най-ценните източници на информация. URL за този сайт е <http://www.thyroid-fed.org/>.

Web страницата на American Diabetes

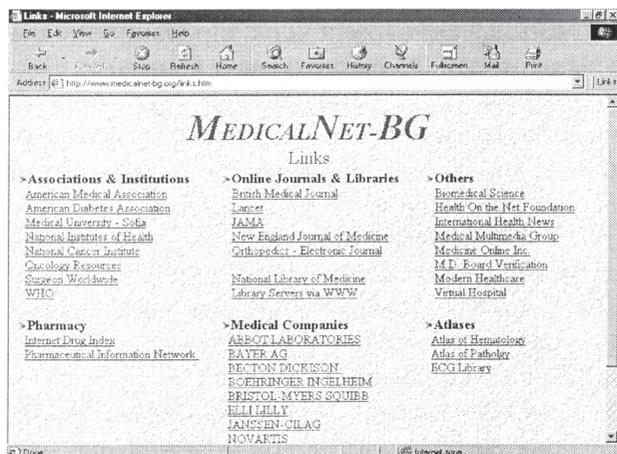


Fig. 3. Хипервръзки и йерархични списъци в Българската медицинска мрежа.

Fig. 3. Hyperlinks and hierarchical lists in the Bulgarian medical set.

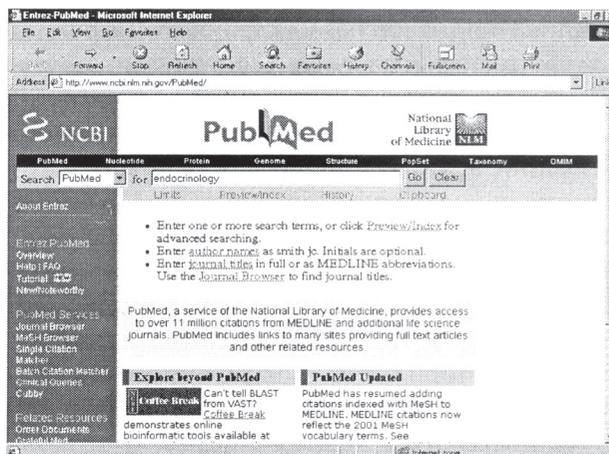


Fig. 4. WEB страница от сайта на PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Fig. 4. WEB page from site in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Association (<http://www.diabetes.org/>) е един добър сайт, от който клиницистите могат да черпят достатъчно богата информация по диabetология. Освен това чрез него те могат да се свързват и с други сайтове, така че да получават допълнителна информация за класификацията на диabetа и т.н.

Характерното за сайтовете, показани на фигурите, е, че всички те са свързани с големи бази данни. В тях е събирана информация в продължение на много години.

В Web сайта (<http://www.nih.gov>) на National Institutes of Health (NIH) в Bethesda, Maryland, USA, може да се намери обширна информация за диabetа, диabetиците и грижата за здравите работници. Web страницата на National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (<http://www.niddk.nih.gov>) има отличен речник, съдържащ кратки и ясни дефиниции на много диabetни и свързани с диabetа термини.

Основният принос на Web сайта на NIDDK е връзката с PDF (Adobe Acrobat) версията на The Second Edition of Diabetes in America (<http://diabetes-in-america.s-3.com/default.htm/>) под редакцията на Maureen Harris. Тук е събрана огромна епидемиологична, клинична и друга информация за диabetа и неговите усложнения в САЩ (Lawbence Blonde et al., 1999).

## ЕЛЕКТРОННИ СПИСАНИЯ

Те са напълно еквивалентни на печатните списания, но се разпространяват в мрежата под формата на файлове. Съществуват различни модели за разпространението на електронните списания (Franks, 1992), някои от които са безплатни, а други - платени. Така например, ако вземем някоя книжка от списанието J of Biol Chem от 2000 г., ще открием на титулната страница, че има два ISSN кода: ISSN 0021-9258 (print) и ISSN 1083-351x (electronic). Първият се отнася за книжното разпространяване на списанието, а вторият - за електронното разпространение на списанието в Интернет и търсенето му чрез MEDLINE.

Електронните статии са в специалния формат PDF. Те се четат с програмата Acrobat на фирмата Adobe. Специфични предимства на електронните списания са: лесно можем да

прегледаме предишни броеве, бърз и лесен контакт по E-mail с автора и издателя и за провеждане на дискусии с тях и т. н.

Благодарение на развитието на езика HTML и на средствата за създаване на Web страници сега в много случаи електронните списания са и по-атрактивни от своите печатни аналози.

Списък на електронни списания можем да получим от указателя Yahoo - Entertainment/Magazines. MEDLINE също притежава списък на електронните списания, обработвани от системата.

Ако искаме инструкция, как да отпечатаме наша статия в списание, за което нямаме Instructions to Authors in the Health Sciences, тогава се обръщаме към <http://www.mco.edu/lib/instr/libinsta.html>. Този сайт има връзка с Web страниците на около 3000 списания в областта на медицината и науката за живота (last updated: November 29, 2000).

Информация за импакт фактора на списанието, в което сте публикували вашата статия, може да се получи от <http://www.med.rug.nl/mdl/journal.htm> (last updated: November, 2000).

## ВРЪЗКА МЕЖДУ ЛЕКАРИ И ПАЦИЕНТИ

Информационните технологии, в частност Интернет, намериха своето място и на ниво връзка между лекар и пациент. Чрез Интернет могат да се свързват хора, страдащи от една и съща болест. Понякога помага дори само фактът, че има с кого да си поговориш. Хората с еднакви страдания се разбират веднага, сплотяват усилията си и обменят техники или различни методи на лечение.

Освен това Интернет е идеално средство да общуваш с някого и да останеш анонимен. С това се обяснява огромната потребност на индивидуализираните ползватели да предпочитат това общуване.

Съществуващата международна класификация на болестите, в която са описани над 20 000 диагнози със съответните им кодове, включително и ендокринните заболявания, ще позволи в бъдеще както по-бърза и точна диагностика от страна на лекаря, така и възможност

за достъп до по-пълна информация от страна на пациента относно признаците на съответното заболяване, съществуващите техники за лечение и възможностите за амбулаторно лечение.

Световната мрежа е помощно средство за регулиране на системата за донорство и подобряване ефективността на болничните и поликлиничните заведения.

## **ДИСКУСИИ И СИМПОЗИУМИ ПО ИНТЕРНЕТ**

Интернет дава възможност за обмен по електронен път на новости, опит и мнения между лица и организации, интересувани се от обща специфична тема. За целта те се включват във вече съществуващи дискуссионни групи (наричани още форуми или електронни симпозиуми) или създават нови. Тези групи се основават на електронната поща, но изпращаните съобщения, въпроси и отговори са предназначени за всички членове на групата, а не за конкретен получател.

Електронните конференции често са източник на ценна информация, която не може да се получи по други канали. Те ви дават възможност да се обърнете с въпроси и да получите отговори от специалисти от най-висока класа в определена област. Видеоконференциите в реално време са помощно средство за хирурзите при тежки операции.

Съществуват две основни системи за електронни конференции: Listserv и Usenet.

Първата представлява инсталирана на Интернет-сървър програмна система, която функционира като автоматичен администратор на електронни конференции. За целта тя приема по

електронната поща на своя адрес заявки от лица и организации за участие в определена конференция и изгражда на тяхна основа т. нар. mailing lists - списъци с адресите за електронната поща на участниците в отделните конференции. Адресът на такава система започва с listserv.

Usenet е другата система за електронни конференции. Тя функционира върху основата на протокола Network News Transport Protocol (NNTP). В нея съобщенията се наричат news или postings, а конференциите - newsgroups (дискуссионни групи). Характерното за Usenet системата е, че информацията за дадено мероприятие се съхранява за някакъв времеви период и може да се прегледа в удобно време. Към края на 1998 г. са съществували над 50 000 групи (Петков, 1999). За да имате достъп до Usenet-сървър (наричан още news-сървър), е необходимо на компютъра си да имате инсталирана и специална приложна програма - т. нар. newsreader. Под Windows (Netscape Navigator, Internet Explorer, FreeAgent, Internet News и т. н.).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По-горе изложеното разкрива огромните възможности на Интернет и неговото ключово значение за бъдещото развитие на човечеството. Навлизането му във всички сфери на живота показва колко много информация притежава човечеството, стига тя да се използва разумно. Медицината, в частност ендокринологията, само може да спечели от огромния информационен поток, който се съдържа в Интернет, от възможностите за осъществяване на контакт и обмяна на информация в световен мащаб.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

Наименование	Адрес
(HARDIN MD) - Endocrinology & Diabetes	< <a href="http://www.lib.uiowa.edu/hardin/md/endocrin.html/">http://www.lib.uiowa.edu/hardin/md/endocrin.html/</a> >
A Dictionary of Endocrinology - Academic Press	< <a href="http://www.harcourt.com/dictionary/browse/108/">http://www.harcourt.com/dictionary/browse/108/</a> >
AJP: Endocrinology and Metabolism	< <a href="http://intl-ajpendo.physiology.org/">http://intl-ajpendo.physiology.org/</a> >
British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes	< <a href="http://bspe.shef.ac.uk/">http://bspe.shef.ac.uk/</a> >
Clinical Endocrinology	< <a href="http://www.blacksci.co.uk/products/journals/cend.htm/">http://www.blacksci.co.uk/products/journals/cend.htm/</a> >
Diabetes Dictionary	< <a href="http://diabetes.about.com/health/diabetes/library/bldiction/bldct.htm/">http://diabetes.about.com/health/diabetes/library/bldiction/bldct.htm/</a> >
Diabetes-Endocrinology Research Center at the Univ of Iowa	< <a href="http://uiderc.icva.gov/">http://uiderc.icva.gov/</a> >
Endocrine Diseases	< <a href="http://www.mic.ki.se/Diseases/c19.html/">http://www.mic.ki.se/Diseases/c19.html/</a> >
Endocrine Oncology Prostate Cancer	< <a href="http://www.bccancer.bc.ca/research/endo/Default.htm/">http://www.bccancer.bc.ca/research/endo/Default.htm/</a> >
Endocrinology and hepatology journals	< <a href="http://www.sciencekomm.at/journals/medicine/endoc.html/">http://www.sciencekomm.at/journals/medicine/endoc.html/</a> >
European Journal of Endocrinology	< <a href="http://www.eje.org/">http://www.eje.org/</a> >
European Journal of Endocrinology	< <a href="http://www.unige.ch/efes/eje.html/">http://www.unige.ch/efes/eje.html/</a> >
Fertility Endocrinology & Menopause	< <a href="http://www.womensinstitute.org/">http://www.womensinstitute.org/</a> >
General and Comparative Endocrinology	< <a href="http://www.apnet.com/www/journal/gc.htm/">http://www.apnet.com/www/journal/gc.htm/</a> >
Genetics and Endocrinology Unit on Genetics and Endocrinology	< <a href="http://www.geocities.com/CapeCanaveral/Launchpad/4880/">http://www.geocities.com/CapeCanaveral/Launchpad/4880/</a> >
Gynecological Endocrinology	< <a href="http://www.parthpub.com/gynend/home.html">http://www.parthpub.com/gynend/home.html</a> >
Italian Society of Endocrinology	< <a href="http://www.dfc.unifi.it/sie/sieeng.htm/">http://www.dfc.unifi.it/sie/sieeng.htm/</a> >
Journal of Molecular Endocrinology	< <a href="http://journals.eecs.qub.ac.uk/ENC/JME/jme.html/">http://journals.eecs.qub.ac.uk/ENC/JME/jme.html/</a> >
Laboratory of Molecular Endocrinology	< <a href="http://www.mgh.harvard.edu/depts/molendo/molner.htm">http://www.mgh.harvard.edu/depts/molendo/molner.htm</a> >
MEDLINE (National Library of Medicine)	< <a href="http://www.nlm.nih.gov/">http://www.nlm.nih.gov/</a> >
Molecular Endocrinology Group	< <a href="http://www.reading.ac.uk/AcaDepts/sa/DMCB/molendo/main.html">http://www.reading.ac.uk/AcaDepts/sa/DMCB/molendo/main.html</a> >
Molecular Endocrinology Molecular Endocrinology Laboratory	< <a href="http://august.uwyo.edu/taeji/Endocrinology.html">http://august.uwyo.edu/taeji/Endocrinology.html</a> >
On-line Diabetes Resources	< <a href="http://www.mendoza.com/faq.htm/">http://www.mendoza.com/faq.htm/</a> >
Pediatric Endocrinology Nursing Society Web Site	< <a href="http://www.pens.org/">http://www.pens.org/</a> >
Reproductive endocrinology	< <a href="http://www.about-infertility.com/reproductive-endocrinologists.htm">http://www.about-infertility.com/reproductive-endocrinologists.htm</a> >
Reproductive Endocrinology and Fertility Center for Reproductive Endocrinology and Fertility	< <a href="http://www.fertilityucref.com/">http://www.fertilityucref.com/</a> >
Society for Endocrinology Journals	< <a href="http://journals.endocrinology.org/index.htm/">http://journals.endocrinology.org/index.htm/</a> >
Society for Reproductive Endocrinology and Infertility	< <a href="http://www.socrei.org/">http://www.socrei.org/</a> >
Specializes in Endocrinology	< <a href="http://www.medical-library.net/specialties/_endocrinology.html/">http://www.medical-library.net/specialties/_endocrinology.html/</a> >
The Endocrine Society	< <a href="http://www.endo-society.org/">http://www.endo-society.org/</a> >
The Endocrine Society Journals Online	< <a href="http://endo.edoc.com/">http://endo.edoc.com/</a> >
The Kuwait Society for Endocrinology (KSE)	< <a href="http://www.kma.org.kw/endocrine.html/">http://www.kma.org.kw/endocrine.html/</a> >
The Society for Endocrinology	< <a href="http://www.endocrinology.org/">http://www.endocrinology.org/</a> >
Women in Endocrinology	< <a href="http://www.women-in-endo.org/">http://www.women-in-endo.org/</a> >
MedicalNet-BG	< <a href="http://www.medicalnet-bg.org/">http://www.medicalnet-bg.org/</a> >

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Основни понятия в Интернет

**address (адрес)** - кодът, с който се идентифицирате в Интернет. Обикновено изглежда по следния начин: `username@hostname`, където `username` е вашето име като потребител (= `account`), а `hostname` е името на компютъра от Интернет. Има три вида адрес: e-mail адрес; IP, Интернет или Интернет адрес; хардуер или MAC адрес.

**anonymous FTP** - използване на FTP софтуер за включване към друг компютър и копиране на файлове оттам, без да имате `account` там - безплатно.

**ARPANet** - предшественик на Интернет. Стартира през 1969 г. със средства от Агенцията за изследване на нови технологии към Департамента за защита - Министерство на отбраната.

**baud** - скоростта, с която модемите трансферират данни. Един `baud` е, грубо казано, равен на един бит в секунда. За една буква или знак са нужни осем бита.

**bit (бит)** - най-малката информация, която се записва в компютъра.

**BITNet** - друга, по-академично ориентирана международна компютърна мрежа.

**bounce (отскачам)** - това, което прави електронната ви поща, когато не може да достигне до получателя си - отскача обратно при вас.

**communications** - програма, която казва на модема, как да работи.

**country code** - последната част от географски адрес, която показва в коя страна е хост-компютърът. Например адрес, завършващ на `US`, е от САЩ.

**download** - копиране на файл от какъвто и да е тип Интернет услуга на вашия компютър.

**electronic mail (E-mail)** - електронно писмо или един лесен начин да изпратите съобщение до някой друг от мрежата.

**FAQ (Frequently Asked Questions)** (Често задавани въпроси) - компилация от отговори на тези въпроси.

**File Transfer Protocol (FTP)** - протокол за трансфер на файл. Система за пренос на файлове по мрежата.

**gateways (шлюзове)** - мястото, където глобалната мрежа свързва системи или по-често цели локални мрежи чрез телекомуникационни линии и средства за връзка между мрежи. Засега локалните мрежи са по-бързи от глобалните, но се разработват стандарти и технологии за високоскоростни глобални мрежи.

**hang** - когато един модем не може да се включи в линията.

**host** - компютър, включен в Интернет, в който може да

се включите с използване на Telnet, да получите файлове от него с FTP или да го използвате по друг начин.

**hypermedia** - вж. `hypertext`, но навсякъде замествайте с всякакви видове информация, не само текстове.

**hypertext** - система за писане и представяне на текст, която дава възможност текстът да се свързва по много начини, достъпни на няколко детайлни нива. Хипертекст документите може да съдържат връзки към свързани с тях документи, например споменатите в бележките под линия. Хипермедията включва освен текст и графична, звукова, видео и друга информация.

**Hypertext Markup Language (HTML)** - езикът, който се използва за писане на хипермедийните страници за WWW. Позволява на текста да включи кодове за дефиниране на шрифтове, оформление, вложени графични изображения и хипертекст връзки.

**Hypertext Transfer Protocol (HTTP)** - протокол за трансфер на хипертекст. Начинът, по който хипермедийните страници на WWW се трансформират по мрежата.

**Internet Protocol (IP)** - схема, която дава възможност на информацията да бъде прехвърлена от една мрежа в друга, когато е необходимо.

**Internet Relay Chat (IRC)** - разговор, възможност за размяна на реплики между потребители по мрежата в реално време.

**Internet Protocol (IP) Address (IP адрес)** - 32-битов уникален адрес, който идентифицира компютрите, свързани в мрежа посредством TCP/IP протокол. Изобразява се като 4 десетични числа, разделени с точка, всяка от които представлява един октет (8 бита или един байт) от адреса, например: 194.141.71.65. В адреса е кодирана информация за компютъра и мрежата, в която е включен.

**Modem (MOdulator-DEModulator) (модем)** - интерфейсно устройство, което преобразува цифровите данни в аналогови (и обратно), за да се направи възможно предаването им по аналогови (напр. телефонни) линии. Point-toPoint Protocol (PPP) - схема за свързване на два компютъра с телефонна линия (или мрежова връзка, която се държи като телефонна линия). Подобна на SLIP, но по-добра.

**Post Office Protocol (POP) (пощенски протокол)** - система, с която пощенският сървър на Интернет ви дава възможност да вземете пощата си и да я свалите на собствения си компютър.

**POP2/POP3** - подобрен вариант на POP протокола за електронна поща.

**postmaster (шеф на пощата)** - лицето, към което трябва да се обърнете в даден сайт, за да получите информация за сайта или за да се оплатите от някой от потребителите на този сайт.

**provider** - организация, която ви предоставя възможност да се включите към Интернет чрез нейните ресурси.

**router** - техническо устройство или програма, направляващи трафика по мрежата.

**Serial Line IP (SLIP)** - софтуерна схема за връзка на компютър към Интернет. Ако можете да използвате SLIP на вашия персонален компютър и се обърнете към Интернет provider, който поддържа SLIP, вашият компютър е в Интернет - не просто терминал, а направо вътре. Можете да се обадите по Telnet и с FTP до друг компютър, и когато получите файловете, те пристигат направо във вашия компютър, а не при provider-а ви. Внимание: всеки във Интернет може да се свърже по Telnet с вашия компютър.

**Simple Mail Transfer Protocol (SMTP)** - протокол за изпращане на електронна поща.

**Uniform Resource Locator (URL)** - адресът на определ

ен файл или директория във WWW.

**virus** - подобие на природни вируси. Това са програми или части от програми, като се използват различни компютърни езици и по правило се пишат, за да създадат главоболие на потребителите на компютри. Съществуват различни видове, като полиморфни, засягащи „exe“, „com“, E-mail-и и др.

**Web browser** - компютърна програма, която извлича документ от сървър, интерпретира код в HTML и визуализира документа върху екрана на клиента.

**Web page (Web страница)** - документ от WWW. Може да съдържа текст, графика, анимация, звук и видео.

**Web server (Web сървър)** - компютър, оборудван с програми за обслужване на заявки на клиенти като тези, изпратени чрез Web browser. Сървърът се свързва с клиентите посредством HTTP, FTP и gopher в средата на TCP/IP мрежи.

**World Wide Web (WWW или W3)** - световна мрежа от документи, публикувани в Интернет, свързани помежду си със сложни хипервръзки, които позволяват ефективно търсене на определена информация, независимо от физическото ѝ разположение.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Балтаджиев, Б., Д. Чаръкчиев. Телерадиология - съвременно състояние на проблема. *Рентгенология и радиология*, 39, 2000, 1, 7-11.

2. ICANN избра 7 нови домейн имена. *COMPUTERWORLD/BG*, бр. 44, 25.11.2000.

3. Петков, К. Интернет - ключ към безграничната информация. *ЛИК*, 1998.

4. Чаръкчиев, Д., Д. Балтаджиев. Критерии за оценка на Web сървъри за образна медицинска информация. *Рентгенология и радиология*, 39, 2000, 3, 175-181.

5. Blonde, L., J. L. Cook, J. Dey. Internet use by endocrinologists. *Recent Prog Norm Res.*, 54, 1999, 1-29.

6. Busis, N. A., L. S. Honig. Neurologists and the Internet. *Arch Neurol*, 56, 1999, 1335-1337.

7. Comer, D. E. The Internet Book. Englewood Cliffs, NJ, Prentice Hall, 1995.

8. Franks, J. What is an electronic journal? *PACS-L, Paretis 1-4*, 21, 1993.

9. Stein, L. D. How to set up and maintain a web site. 2nd edition. Reading, MA, Addison-Wesley, 1997.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р А. С. Александров  
Институт по биофизика  
Българска академия на науките  
ул. „Акад. Г. Бончев“ бл. 21,  
София 1113  
E-mail: alex@bio.bas.bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. A. S. Alexandrov  
Institute of Biophysics  
Bulgarian Academy of Sciences  
Acad. G. Bonchev Str., 21,  
1113 Sofia, Bulgaria  
E-mail: alex@bio.bas.bg

## Въглекислородни и липидни нарушения при някои хипоталамо-хипофизарни заболявания. III. Синдром на Cushing

М. Орбецова

Клиничен център по ендокринология и геронтология,  
Медицински университет - София

## Carbohydrate and Lipid Disturbances in Certain Hypothalamo-hypophyseal Diseases. III. Cushing's Syndrome

M. Orbetzova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,  
Medical University - Sofia

### Резюме

Общозвестна е ролята на глюкокортикоидите (ГК) в междинната обмяна - самото им наименование идва от свойствата им да регулират нивата на глюкозата при различни състояния на организма, играейки протективна роля срещу хипогликемията. ГК стимулират гликоген-синтетазата, повишават отлагането на гликоген в черния дроб, понижават активността на ключовите ензими на гликолизата. Основни техни действия са активиране на ензимите на глюконеогенезата и намаляване проходимостта на глюкозата през клетъчните мембрани, както и поемането и утилизацията ѝ от тъканите. ГК антагонизират ефектите на инсулина по все още не напълно изяснен механизъм. Инсулиновата резистентност се

### Abstract

The important implications of glucocorticoids in intermediary metabolism is a universally established fact, and even their name derives from the properties to control blood sugar level in various conditions of the organism by assuming a protective role against hypoglycemia. Glucocorticoids stimulate glycogen synthetase, enhance glycogen deposits in the liver, and decrease the activity of key glycolytic enzymes. Their chief action includes activation of gluconeogenic enzymes and reduction of glucose transport through cell membranes, as well as tissue glucose uptake and utilization. Glucocorticoids antagonize insulin effects by a mechanism still not well enough clarified. Presumably, glucocorticoid-induced insulin resistance is most

дължи най-вероятно на пострецепторни механизми. По отношение влиянието на ГК върху липидите данните са оскъдни и противоречиви. На ниво мастна тъкан преобладаващият им ефект е повишена липолиза с освобождаване на глицерол и неестерифицирани мастни киселини.

Синдромът на Cushing се явява един ендогенен модел на хроничен глюкокортикоиден ексцес с налична инсулинова резистентност и метаболитни аномалии, чието по-нататъшно изясняване ще хвърли светлина върху патофизиологията на инсулиновата резистентност въобще.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** глюкокортикоиди, АКТХ, синдром на Cushing, въглехидратен метаболизъм, захарен диабет, липиден метаболизъм, дислипидемия.

---

Синдромът на Cushing представлява сериозно ендокринно-обменно заболяване, което води до тежки нарушения в редица органи и системи. Много страни от тези нарушения остават неуточнени и са предмет на значителна научна разработка в клинично и експериментално отношение.

### **МЕТАБОЛИТНИ ЕФЕКТИ НА ГЛЮКОКОРТИКОИДИТЕ - ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДАННИ**

#### **Въглехидратна обмяна**

Общоизвестна е ролята на глюкокортикоидите (ГК) в междинната обмяна. Самото им наименование идва от свойството да регулират нивата на глюкозата (на второ място след инсулина) при различни състояния на организма, играейки протективна роля срещу хипогликемията. Ексцесивното количество ГК предизвиква хипергликемия, нарушен въглехидратен (ВХ) толеранс, увеличаване съдържанието на гликоген в черния дроб и други тъкани.

ГК повишават отлагането на гликоген в черния дроб при опитни животни в условия и на нормално хранене, и на гладуване. Адrena-

likely attributable to post-binding defects. As regards glucocorticoid influence on lipid metabolism, the data available are scanty and conflicting. Their predominant effect at adipocyte level is enhanced lipolysis resulting in glycerol and nonesterified fatty acids' release.

Cushing's syndrome serves as an endogenous model of chronic glucocorticoid excess associated with insulin resistance and metabolic disorders whose further elucidation will contribute to gain better insight into insulin resistance pathophysiology in general.

---

**KEY WORDS:** glucocorticoids, ACTH, Cushing's syndrome, carbohydrate metabolism, diabetes mellitus, lipid metabolism, dyslipidemia.

---

лектомирани животни не могат да поддържат депата на гликоген в черния дроб, като синтезата на последния е нарушена, и то по-силно при нормално хранените животни, отколкото при тези, подложени на гладуване (31). В този случай ГК и инсулинът имат по-скоро сходно, отколкото противоположно действие, но ролята на стероидите може да се счита за протективна при продължително гладуване, тъй като благоприятства складирането на гликоген, докато инсулинът е отговорен за бързото спадане на глюкозата чрез засилване превръщането ѝ в гликоген.

Счита се, че ГК осъществяват описаното по-горе действие, като *стимулират гликоген синтезата* чрез улесняване превръщането ѝ от неактивна форма „b“ в активна форма „a“. Не е изяснено дали това се дължи на директно стимулиране на активирация ензим фосфатаза на гликоген синтезата, или на индиректно действие - инактивиране на гликоген фосфорилазата, която е и фосфатазен инхибитор (31). Тази фосфорилаза, катализираща превръщането на гликогена в глюкозо-1-фосфат, е важен ензим в гликогенолизата, съществуващ също в две форми - „a“ (активна) и „b“ (неактивна). Данните за влиянието на ГК върху ензима са противоречиви. Някои автори намират снижаване активността на

фосфорилаза „а“ и увеличение активността на фосфорилаза „b“, при което отпада инхибирането на фосфатазата на гликоген синтетазата и синтезата на гликоген от глюкоза се повишава (19). От друга страна, ГК *усилват гликогенолитичния ефект на адреналина*, който се осъществява не само в черния дроб, но и в мускулната тъкан. Въвеждането на АКТХ пък привежда фосфорилазата от неактивно в активно състояние.

ГК *понижават активността на ключовите ензими на гликолизата* в черния дроб, основен от които се явява фосфофруктокиназа I, и в условията на хиперкортизолизъм глюкозата става източник на повишено образуване на гликоген. В много експериментални постановки е демонстрирано влияние на ГК и върху пентозния цикъл чрез понижаване активността на ензима глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, което води до едновременно повишаване на нивата и на глюкозата, и на гликогена (2).

Основно действие на ГК е *активирането на ензимите на глюконеогенезата*. Те повишават биосинтезата de novo в черния дроб на фруктозо-1,6-дифосфатазата и скорост-определящите ензими - пируват карбоксилаза и фосфоенол-пируват карбоксикиназа (ФЕПМК) (16). Повишената активност на ФЕПМК е резултат от ГК-индуцирано активиране транскрипцията на гена на ФЕПМК, което се медира от взаимодействието на ГК-рецепторния комплекс със специфични ГК-ефекторни елементи, локализирани върху 5' страничния регион на гена (27). ГК водят до изменение в чернодробните микростоми, съпътствано от повишаване активността на глюкозо-6-фосфатазата, в резултат на което образуваният от пируват глюкозо-6-фосфат бързо се хидролизира до глюкоза.

Освен това кортизолът упражнява *периферен ефект на инхибиране синтезата на белтъците, стимулира протеолизата* в мускулите и тимуса, лимфната тъкан, белтъчната съставка на някои кости (с изключение на дългите кости) и прешлените, съединителната тъкан и дори плазмата с последваща хипераминоацидемия. При хора от най-голяма важност е покачането на аланина, който се явява основен прекурсор за глюконеогенезата. ГК могат допълнително да доведат до покачване нивата на циркулиращите аминокиселини (АК), блокирайки периферните

ефекти на инсулина, а именно стимулиране поемането на АК и белтъчната синтеза.

Извън катаболното си действие, способстващо за усилен приток на АК, ГК *улесняват и навлизането на АК в черния дроб*, усилват активността на аминотрансферазите, т. е. осигуряват изобилен изходен материал за глюконеогенезата. Другите глюконеогенетични хормони като глюкагон и адреналин не са ефективни без пермисивния ефект на ГК.

Друга основна причина за настъпване на хипергликемия под въздействие на ГК е *намалване проходимостта на глюкозата през клетъчните мембрани*, както и на *поемането и утилизацията ѝ от тъканите*. Първият детерминант на инсулин-зависимото поглъщане на глюкозата от периферните тъкани е наличността върху клетъчните мембрани на белтъчния глюкозен транспортер GLUT 4, който се експресира главно в скелетната мускулатура и се стимулира от инсулина. ГК всъщност засилват експресията на GLUT 4 в скелетната мускулатура и мастната тъкан, обаче в тяхно присъствие транслокацията на GLUT 4 върху клетъчната повърхност в отговор на действието на инсулина и други стимули (напр. хипоксия) е потисната (11). Скоростта на глюкозния транспорт зависи още от градиента на глюкозната концентрация през клетъчната мембрана. Този градиент се определя от локалния приток на глюкоза (в условията на еугликемия зависи от кръвотока) и от скоростта на елиминиране на глюкозата чрез окисление на пирувата вътре в клетъчната мембрана. Окислението на пирувата се потиска от конкурентни субстрати, включително НЕМК. В тази насока е доказано, че бързото въвеждане на НЕМК води до инсулинова резистентност (9). С оглед на кръвотока трябва да се отбележи, че инсулинът индуцира ендотел-зависима вазодилатация, която се медира вероятно чрез стимулиране на синтезата и действието на азотния окис. Предполага се, че това допринася за повишеното глюкозно поемане в отговор на инсулин и други стимулатори на вазодилатацията, най-вече в скелетната мускулатура (7). ГК *могат да нарушат инсулин-медираната вазодилатация in vivo* при хора (40), която се явява важен механизъм, определящ глюкозната доставка. Явно това е един от пунктовете, където ГК могат да противодействат на инсулиново-

то влияние (5).

Механизмът, по който ГК *антагонизират ефектите на инсулина*, не е изяснен. Някои автори съобщават за нарушения в свързването на инсулина с неговия рецептор след прилагане на различни ГК, обаче резултатите варират в зависимост от типа на препарата, продължителността на третиране, вида на изследваната тъкан и начина на приложение - *in vivo* или *in vitro*. Други намират, че прилагането на кортизон при пълхове *in vivo* няма сигнификантен ефект върху броя и афинитета на инсулиновите рецептори в мускулна тъкан, както и не води до доловими нарушения в активирането на инсулин-рецепторната тирозин киназа (8). Това е в съответствие и с данните на Truglia et al., които не установяват промяна в автофосфорилирането на инсулиновите рецептори *in situ* или на екзогенната киназна активност на рецептори от инсулин-резистентни адипоцити при третиране на пълхове с дексаметазон (37). При тези данни и с оглед на това, че не се открива общовалидна корелация между промените в рецепторното свързване и нарушения инсулинов отговор при различни състояния на хиперкортизолизъм, се налага изводът, че *инсулиновата резистентност се дължи на пострецепторни механизми*.

### Липидна обмяна

По отношение влиянието на ГК върху липидите данните са оскъдни и противоречиви. Интензивността на мастната обмяна зависи, от една страна, от съотношението между скоростта на липогенеза и липолиза в мастната тъкан и черния дроб, а от друга - от използването на НЕМК в качеството му на източник на енергия в инсулинозависимите тъкани. Регулацията на хидролизата на естерните връзки в процеса на разпадане на триглицеридите (ТГл) до глицерол и МК се осъществява с помощта на хормоночувствителна липаза. *Основна роля в мобилизацията на мазнините играят катехоламините и хормоните на хипофизата - АКТХ, СТХ, ТТХ*.

АКТХ реализира хиперлипидемични ефекти посредством активиране на аденилатциклазата и усилено образуване на цАМФ, който с помощта на цАМФ-зависимата протеинкиназа повишава превръщането на липаза „b“ в активирана ли-

паза „a“. От своя страна ГК *могат да засилят регулаторния ефект на адреналина*, който е най-силният активатор на хормоночувствителната липаза. Коркач и сътр. намират, че кортизолът в по-голяма степен от АКТХ увеличава съдържанието на НЕМК, особено в мускулна тъкан при пълхове. Авторите изказват предположение, че *двата хормона усилват активността на липазите*, чувствителни към тристеарин и триолеин. ТГл на хиломикроните и липопротеините (ЛП) с много ниска плътност (VLDL), попаднали в артериалната кръв, се подлагат на хидролиза на повърхността на ендотелиалните клетки под влиянието на инсулин-зависимата ЛП липаза, чиято активност се потиска вследствие относителната инсулинова недостатъчност, развиваща се при хиперкортизолизъм. Това води до повишаване нивото на ендогенно синтезираните VLDL, т. е. *повишаване нивата на ТГл и холестерола* (3).

Такъв тип хиперлипидемия (ХЛП) се развива и при потискане на гликолизата, както и вследствие намалено проникване на глюкозата в клетките. Някои експериментални постановки потвърждават, че ГК стимулират образуването на VLDL в черния дроб, но други автори намират само незначително отделяне на ЛП, богати на ТГл, при третиране на пълхове с кортикостероиди (23). ГК могат също да стимулират чернодробната синтеза и на ЛП с висока плътност (HDL), тъй като, както е известно, индуцират ендоплазматическия ретикулум и водят до редица изменения в ултраструктурата на черния дроб.

Счита се, че действието на кортизола върху липидния обмен е индиректно, опосредствано от ефектите му върху ВХ метаболизъм. Но от наш автор е показано, че независимо от състоянието на ВХ толеранс хиперкортизолемията води до потискане реестерификацията на НЕМК с последващи нарушения в глюкозната използваемост (4). Във връзка с това се допуска, че *кортизолът потиска липогенетичния ефект на инсулина*.

Следователно, *на ниво мастна тъкан преобладаващият ефект на ГК е повишена липолиза с освобождаване на глицерол и НЕМК*. В резултат на тези въздействия при състоянията на ГК излишък се наблюдава инсулинова резистентност и повишена инсулинова секреция.

Намерено е обаче, че продължително прилагане на НЕМК не индуцира инсулинова резистентност, а те могат да бъдат повишени при лица с инсулинова резистентност поради нарушение в инсулин-зависимата „down“-регулация на липолизата (9). Следователно, повишените НЕМК могат да се явят както резултат от нарушеното инсулин-зависимо поемане на глюкозата, така и да допринасят за него. От друга страна, самите НЕМК повлияват свързването на ГК с техните рецептори (17).

ГК-индуцираната повишена липолиза може да бъде индиректно медирана чрез „up“-регулация от фенилетаноламин N-метилтрансфераза, ензим, експресиран в скелетната мускулатура, който превръща норадреналина в адреналин. Инхибирането на този ензим подобрява ГК-индуцираната инсулинова резистентност (21). Ефектите на липолизата могат да бъдат медирано алтернативно посредством „up“-регулация на пероксизом-пролифератор-активирани гама рецептори, чиито екзогенни лиганди са тиазолидиндионите и чиито ендогенни лиганди все още не са идентифицирани (38).

В добавка на ефектите си върху инсулиновата чувствителност ГК *потискат инсулиновата секреция от бета-клетките на панкреаса* при редица експерименти *in vitro* (24) и *in vivo* (кортизолова инфузия при здрави доброволци потиска продукцията на инсулин) (13), а от друга страна, *централните им действия могат да засилят парасимпатиковата стимулация на инсулиновата секреция* (32). Балансът между тези два ефекта е важен за определяне дали инсулиновата резистентност ще бъде съпътствана от компенсаторна хиперинсулинемия или хипергликемия и може да обясни поне отчасти защо само някои пациенти със синдром на Cushing развиват нарушен ВХ толеранс.

## **ВЪГЛЕХИДРАТНИ И ЛИПИДНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ СИНДРОМ НА CUSHING**

Базирайки се на експерименталните данни за действието на ГК върху ВХ и липидния метаболизъм, са правени редица опити за изясняване на механизмите на ГК-индуцираната хипергликемия и нарушенията в действието на инсу-

лина при ендогенен хиперкортизолизъм чрез използване на различни постановки, но обикновено са включвани малък брой пациенти с различни форми на синдром на Cushing и доста моменти все още остават не напълно изяснени.

### **Въглехидратни нарушения**

Честотата и степента на тези нарушения, *вариращи от леко намален ВХ толеранс до тежък стероиден диабет*, се различава според отделните проучвания, които са и малко на брой. Така при изследване на 100 болни с адренокортикална хиперфункция честотата на ВХ нарушения е съответно 23 % за нарушен толеранс към глюкозата и 40 % за захарен диабет (22). Takeda et al. намират висока честота на нарушен ВХ толеранс, макар и лек - при 77 % от изучените от тях 51 болни със синдром на Cushing, а захарен диабет - при 21 % (33). Други японски автори обобщават данните за честотата на диабета и нарушения ВХ толеранс при ендокринни заболявания, вкл. синдром на Cushing, по литературните данни до момента, като правят извода, че в Япония тази честота е по-висока за изявен диабет - 48-62 %, в сравнение с останалите чуждестранни проучвания, където варира от 11 % до 35 %. Честотата на нарушения ВХ толеранс при японските проучвания е 19-32 %, а при останалите - 21-57 % (30).

В наше ретроспективно проучване върху 155 болни с болест на Cushing и 23 болни с кортикостероми намираме изявен захарен диабет при 30,3 %, респ. 8,7 %, а нарушен ВХ толеранс - при 17,4 %, респ. 26,1 % от изследваните (1). Станкушева съобщава за ВХ нарушения при 48,4 % от изследвани болни със синдром на Cushing (4).

В потвърждение на описаните по-горе метаболитни ефекти на ГК е намерено, че транспортът на глюкозата в полиморфонуклеарни левкоцити при пациенти с ендогенен и екзогенен хиперглюкокортицизъм е намален. Heaney et al. чрез прилагане на еугликемична кламп-техника демонстрират, че при пациенти със синдром на Cushing е налице *изразена периферна инсулинова резистентност и повишена активност на чернодробния глюкоза/глюкозо-6-фосфат цикъл в постабсорбтивно състояние и при хиперинсу-*

линемия. В този цикъл глюкозните молекули, които са навлезли в черния дроб от плазмата, се фосфорилират и чрез последваща дефосфорилация отново се връщат в плазмата, без да се подлагат на метаболизиране. В постабсорбтивно състояние глюкозният цикъл е функция на ензима глюкокиназа, а в условията на хиперинсулинемия - на глюкозо-6-фосфатазата. Повишаване активността на този цикъл може да настъпи само след продължителен ГК ексцес (18).

Доказателство в полза на стимулирането на глюконеогенезата от ГК са намерените при пациенти със синдром на Cushing *повишени нива на глюконеогенетични прекурсори* лактат, пируват и аланин, особено постпрандиално. Въпреки че нивата на НЕМК са били в нормални граници, е наблюдавана загуба на денонощните им вариации (20).

Намерено е, че *метаболизмът клирънс и скоростта на превръщане на глюкозата са намалени* при пациенти със синдром на Cushing. Оттук следва изводът, че първичният дефект е намаление на глюкозната утилизация, което води до повишение на инсулиновите нива и вероятно до ограничаване на чернодробната продукция на глюкоза. Обратно на това, при 5 пациенти със синдром на Cushing Saunders et al. намират, че глюкозната продукция и утилизация са повишени (29), а Nosadini et al. с използване на еугликемична кламп-техника при също такъв брой пациенти демонстрират, че е налице намалена максимална глюкозна наличност, което предполага пострецепторен дефект (25).

Отново към *нарушение на пострецепторните механизми* с компенсаторно повишена инсулинова секреция насочва проучването на Takeda et al. с изследване на свързването на <sup>125</sup>йод белязан инсулин с еритроцитите при 6 пациенти с болест на Cushing и 2 - с кортикостероми. Процентът на специфично свързване на маркера не се е различавал от този при контролите, намерени са също нормални концентрация и афинитет на инсулиновите рецептори (33). Тези данни се потвърждават от Wajchenberg et al., които при същата опитна постановка намират, че инсулиновите рецептори на еритроцитите не са включени в характерния за ендогенен хиперкортизолизъм тип на инсулинова резистентност (39).

При изследване на метаболизма на глюкозата и АК при 6 пациенти със синдром на Cushing с използване на еугликемична хиперинсулинемична кламп-техника Tessari et al. намират, че средната концентрация на глюкозата на гладно е сходна при пациентите и контролната група за разлика от тази на инсулина, която е висока при пациентите. Скоростта на инфузия на глюкоза за поддържане на равновесно еугликемично състояние е сигнификантно по-ниска при пациентите, което потвърждава наличието на резистентност към инсулин-стимулираната глюкозна утилизация. За разлика от това цялостният постабсорбтивен метаболизъм на левцина е нормален при пациентите и нормално се потиска от хиперинсулинемията. Това показва *дисоциация в инсулиновата чувствителност по отношение метаболизма на глюкозата и АК* (35). Вероятно системите за транспорт на глюкозата се различават от тези за левцина и се контролират от инсулина по различен начин. Тъй като е доказано нормално свързване на инсулина с рецепторите му при синдром на Cushing, описаната дисоциация в инсулиновата чувствителност би трябвало да се търси отново на пострецепторно ниво.

Page et al. чрез прилагане на венозен ГТТ с анализ по минимален модел на Bergman намират, че при 7 пациенти с болест на Cushing е налице намален ВХ толеранс, дължащ се на намалена инсулинова чувствителност и намален неинсулинозависим компонент на глюкозо-медираната глюкозна наличност при наличие на повишена инсулинова секреция. След успешно лечение настъпва нормализиране на ВХ толеранс, инсулиновата чувствителност и неинсулинозависимата глюкозна наличност, въпреки че тоталната глюкозо-медирана глюкозна наличност остава ниска до 3-ия месец след операцията. Това предполага, че последните 3 параметъра се регулират независимо един от друг и по различен начин допринасят за нарушение на ВХ толеранс при болест на Cushing (26). Интересно е проучването на Cohen et al., които също посредством еугликемична инсулинова кламп-техника показват, че при пациенти със синдром на Cushing е налице *намален клирънс на инсулина*, намалена чувствителност и отговор към инсулина и непроменена инсулинова секреция (12).

За разлика от други автори Friedman et al. не намират повишени базални или глюкозостимулирани нива на инсулина при 16 пациенти със синдром на Cushing, когато са сравнени с контролна група лица със затлъстяване. Те правят извода, че хиперкортизолемията при синдром на Cushing per se не води до повишаване на инсулиновата концентрация в плазмата. Авторите намират, че колкото е по-тежък хиперкортизолизъмът, толкова по-висока е базалната и в хода на оГТТ глюкоза, но толкова е по-слаб инсулиновият отговор и по-ниско съотношението инсулин/глюкоза след натоварване с глюкоза. Това предполага *глюкозозависимо индуциране на относителна инсулинопения*, за разлика от метаболитния синдром X и НИЗЗД. Когато се прави корелация между спадането на площта под кривата (AUC) на инсулина в хода на оГТТ с параметър - продължителност  $\times$  тежест на хиперкортизолизма, се очертава начално спадане, последвано от само незначително намаление, т. е. увеличаването на продължителността на заболяването не води до изразено по-нататъшно увреждане на бета-клетките. Най-вероятно е налице адаптивен процес, при който ГК или директно, или индиректно упражняват относително „токсичен“ ефект върху бета-клетките (15). При пациенти със синдром на Cushing и захарен диабет е възможно и глюкозата допълнително да уврежда бета-клетките (глюкозна токсичност), затова след като веднъж се е развил диабет, е трудно да се разграничат напълно ефектите на хипергликемията от тези на хиперкортизолизма.

По-различни са данните за функционалното състояние на островноклетъчния апарат при 19 пациенти с болест на Cushing, при които е намерена повишена чувствителност към глюкозата и повишен функционален капацитет на бета-клетките в активния стадий на заболяването. След едностранна адреналектомия базалните нива на инсулина спадат, но повишената чувствителност на бета-клетките към глюкозата остава същата. След двустранна адреналектомия и последваща адренална автотрансплантация се нормализират и базалната инсулинова секреция, и функционалните параметри на островните клетки (14).

## Липидни нарушения

Данните за нарушения на плазмените ЛП при пациенти с ендегенен хиперкортизолизъм са оскъдни. Taskinen et al. показват, че при болни със синдром на Cushing освен повишението на VLDL са повишени и нивата на LDL и HDL, което води до *XЛП тип 2b* (34). *Повишените концентрации на LDL, HDL и холестерола* при ендегенния хиперкортизолизъм може да бъдат обяснени с активния синтез на VLDL и техния метаболизъм. Активностите на липопротеинлипазата в мастната тъкан, скелетната мускулатура и постхепаринова плазма са били в нормални граници според някои проучвания (34). По данни на други автори при жени със синдром на Cushing липопротеинлипазната активност в мастната тъкан е 2-3 пъти повишена в сравнение с контролна група здрави жени, а липолитичният капацитет е нисък. Освен това е намерена много ниска активност на гликоген синтетазата в мускулна тъкан, която е с променен състав, подобно на този при андройдно затлъстяване. Авторите предполагат, че увеличението на абдоминалните мастни депа при заболяването се дължи поне отчасти на повишена липопротеинлипазна активност в мастната тъкан и на ниска липолитична активност, а мускулна тъкан с такъв променен състав е относително нечувствителна към инсулин и може да допринесе за изразената инсулинова резистентност (28).

В подкрепа на описаните нарушения в мастния метаболизъм при ендегенен хиперкортизолизъм, които се потвърждават и от други автори, е намерената от наш автор биохимична констелация, изразяваща се в *повишено ниво на общите масти, холестерола, фосфолипидите, ТГл и бета-липопротеините* (4).

При сравняване обаче на липидните показатели при 16 пациенти със синдром на Cushing с тези при здрави лица със затлъстяване е намерено само леко покачване на серумните нива на общия холестерол и ТГл при пациентите, а нивата на HDL- и LDL- холестерола, както и на Lp(a) са били сходни в двете групи (15). Резултатите от изследването на Lp(a) се различават от намерените в друго проучване по-ниски нива на последния при пациенти под лечение с екзогенни ГК (6). Това показва, че все пак същест-

вуват известни различия в мастния метаболизъм при синдром на Cushing и екзогенно прилагане на ГК, което се обяснява с факта, че при този синдром освен наличния хиперкортизолизъм и други фактори, присъщи на заболяването, могат да дадат отражение.

Намерено е, че ГК стимулират липидната пероксидация на полиненаситените МК. Данните на Tishenina et al. потвърждават, че болестта на Иценко-Cushing спада към група заболявания с интензивна липидна пероксидация - намерени са повишени нива на продукти на липидната пероксидация в плазма, еритроцити, черен дроб, мускулна тъкан (36).

#### КНИГОПИС/REFERENCES

1. Андреева, М., М. Орбецова. Вглехидратен метаболизъм при болни със синдром на Cushing. *Ендокринология*, 1997, 3, 43-51.
2. Великанова, Л. И. Гормони коры надпочечников и их влияние на обмен веществ. В: Синдром Иценко-Кушинга. Медицина, Москва, 1988.
3. Коркач, В. И. Роль АКТГ и глюкокортикоидов в регуляции энергетического обмена. *Здоров'я*, Киев, 1979, 159.
4. Станкушева, Т. Върху някои показатели от въгледратната и мастната обмяна при синдрома на Иценко-Cushing. Дисертация, София, 1972.
5. Andrews, R. C., B. R. Walker. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical Science*, 1999, 96, 513-523.
6. Aoki, K., S. Kawai. Glucocorticoid therapy decreases serum lipoprotein (a) concentration in rheumatic diseases. *Intern Med*, 1993, 32, 382-386.
7. Baron, A. D., H. O. Steinberg, H. Chaker et al. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest*, 1995, 96, 786-792.
8. Block, N. E., M. G. Buse. Effects of hypercortisolemia and diabetes on skeletal muscle insulin receptor function in vitro and in vivo. *Am J Physiol*, 1989, 256, E39-E48.
9. Boden, G., X. Chen, J. Rosner et al. Effects of a 48-h fat infusion on insulin secretion and glucose utilization. *Diabetes*, 1995, 44, 1239-1242.
10. Boden, G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 1997, 46, 3-10.
11. Coderre, L., G. A. Vallega, P. F. Pilch et al. In vivo effects of dexamethasone and sucrose on glucose transport (GLUT 4) protein tissue distribution. *Am J Physiol*, 1996, 271, E643-E648.
12. Cohen, P., N. Barzilai, D. Barzilai et al. Correlation

**В заключение**, взаимоотношенията между кортизола и инсулина и индуцираните от тях нарушения в междинната обмяна са интересни и още не напълно уточнени. Синдромът на Cushing се явява един ендегенен модел на хроничен ГК ексцес с налична инсулинова резистентност и метаболитни аномалии, чието по-нататъшно изясняване ще хвърли светлина върху патофизиологията на инсулиновата резистентност въобще. Освен това определянето на факторите, които модулират влиянието на ГК върху инсулиновата чувствителност, ще бъде от полза за разработване на нови терапевтични стратегии за коригиране на това влияние.

between insulin clearance and insulin responsiveness: studies in normal, obese, hyperthyroid and Cushing's syndrome patients. *Metabolism*, 1986, 35 (8), 744-749.

13. Dinneen, S., A. Alzaid, J. Miles et al. Metabolic effects of the nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest*, 1993, 91, 2283-2290.

14. Efimov, A. S., I. M. Kebuladze, I. I. Komissarenko et al. Carbohydrate metabolism in patients with Itsenko-Cushing disease following the vascular-pedicle transplantation of the adrenal gland. *Lik Sprava*, 1993, 5-6, 101-103.

15. Friedman, T. C., G. Mastorakos, T. D. Newman et al. Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism: shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. *Endocrine Journal*, 1996, 43 (6), 645-655.

16. Hanson, R. W., L. Reshef. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) gene expression. *Annu Rev Biochem*, 1997, 66, 581-611.

17. Haourigui, M., G. Vallette, M.-E. Martin et al. In vivo effect of free fatty acids on the specific binding of glucocorticosteroids to corticosteroid binding globulin and liver receptors in immature rats. *Steroids*, 1994, 59, 46-54.

18. Heaney, A. P., R. Harper, C. Ennis, et al. Insulin action and hepatic glucose cycling in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol*, 1997, 46, 735-743.

19. Hers, H. G. The control of glycogen metabolism in the liver. *Annu Rev Biochem*, 1976, 45, 167-189.

20. Johnston, D. G., K. G. Alberti, M. Ntrass et al. Hormonal and metabolic rhythms in Cushing syndrome. *Metabolism*, 1980, 29(11), 1046-1052.

21. Kennedy, B., H. Elayan, M. G. Ziegler. Glucocorticoid induction of epinephrine synthesizing enzyme in rat skeletal muscle and insulin resistance. *J Clin Invest*, 1993, 92, 303-307.

22. Krassowski, J., M. Godziejewska, J. Kurta et al. Glucose tolerance in adrenocortical hyperfunction. Analysis of 100 cases. *Pol Arch Med Wewn*, 1994, 92(1), 70-75.

23. Krausz, Y., H. Bar-On, E. Shafirir. Origin and pattern of glucocorticoid-induced hyperlipidemia in rats. *Biochem*

*Biophys Acta*, 1981, 663, 69-75.

24. Ling, Z.-C., A. Khan, F. Delaunay et al. Increased glucocorticoid sensitivity in islet beta-cells: effects on glucose-phosphatase, glucose cycling and insulin release. *Diabetologia*, 1998, 41, 634-639.

25. Nosadini, R., S. Del Prato, A. Tiengo, et al. Insulin resistance in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, 57, 3, 529-536.

26. Page, R., M. Boolell, A. Kalfas et al. Insulin secretion, insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in Cushing's disease: a minimal model analysis. *Clin Endocrinol*, 1991, 35, 509-517.

27. Petersen, D. D., M. A. Magnuson, D. K. Granner. Location and characterization of two widely separated glucocorticoid response elements in the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene. *Mol Cell Biol*, 1988, 8, 96-104.

28. Rebuffe-Scrive, M., M. Krotkiewski, J. Elfverson et al. Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, 67(6), 1122-1128.

29. Saunders, J., S. E. H. Hall, P. H. Sonsken. Glucose and free fatty acids turnover in Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest*, 1980, 3, 309-311.

30. Seino, Y., H. Imura. Endocrine disorders and diabetes in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*, 1994, 24 Suppl, S129-S133.

31. Stalmans, W., M. Laloux. Glucocorticoids and hepatic glycogen metabolism. In: Baxter J.D., Rousseau G.G., eds. Glucocorticoid hormone action. Springer-Verlag, New York, 1979, 518-33.

32. Stubbs, M., D. A. York. Central glucocorticoid regulation of parasympathetic drive to pancreatic B-cells in the obese fa/fa rat. *Int J Obes*, 1991, 15, 547-553.

33. Takeda, N., K. Yasuda, T. Horiya et al. Clinical investigation of the mechanism of glucose intolerance in Cushing's syndrome. *Folia Endocrinologica Japonica*, 1986, 62(5), 631-648.

34. Taskinen, M.-R., E. A. Nikillä, P. Pelkonen et al. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol*, 1983, 57, 3, 629-636.

35. Tessari, P., S. Inchiostro, G. Biolo et al. Leucine kinetics and the effects of hyperinsulinemia in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1989, 68(2), 256-262.

36. Tishenina, R. S., A. P. Kalinin, N. K. Kozlova. Itsenko-Cushing disease and lipid peroxidation. *Probl Endokrinol (Mosk)*, 1988, 34(4), 32-36.

37. Truglia, J. A., G. R. Hayes, D. H. Lockwood. Intact adipocyte insulin receptor phosphorylation and in vitro tyrosine kinase activity in animal models of insulin resistance. *Diabetes*, 1988, 37, 147-53.

38. Vidal-Puig, A. J., R. V. Considine, M. Jimenez-Linan et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gene expression in human tissues: Effects of obesity, weight loss, and regulation by insulin and glucocorticoids. *J Clin Invest*, 1997, 99, 2416-2422.

39. Wajchenberg, B. L., C. E. Leme, A. C. Lerario et al. Insulin resistance in Cushing disease. Evaluation by studies of insulin binding to erythrocytes. *Diabetes*, 1984, 33(5), 455-459.

40. Walker, B. R., P. J. H. Swan, P. Phin et al. Mechanisms of glucocorticoid induced hypertension: inhibition of endothelium dependent vasodilation in rat and human vessels. *J Endocrinol*, 1995, 144 (Suppl), OC34 (Abstract).

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р М. Орбецова

Клиничен център по ендокринология  
и геронтология

ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

M. Orbetzova, MD

Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology

6 D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

## Антропологични изследвания при болни със синдрома на Марфан

В. Тодоров, А. Томова, С. Максимова

Клиничен център по ендокринология и геронтология,  
Медицински университет - София

## Anthropological Measurements in Marfan's Syndrome Patients

V. Todorov, A. Tomova, S. Maximova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,  
Medical University - Sofia

### Резюме

Изследвани са по редица антропометрични показатели 5 мъже и 2 жени с рядкото заболяване синдром на Марфан. Авторите проследяват 13 основни антропометрични показателя, които са сравнени със същите при здрави лица на съответната възраст. Анализът на резултатите показва статистически значимо по-високи стойности при ръста, височината на трохантера, бихумералната и битрохантериалната ширина, дължината на ръката, дължината на разперените ръце, индексът на разперените ръце и дължината на стъпалото при мъжете, а при жените - при ръста, дължината на ръката и дължината на разперените ръце. Съотношенията височина на трохантера към ръста и бихумерална към битрохантериална ширина обаче и при двата пола не показват съществени разлики. Само съотношението дължина на ръката към ръста е по-голямо. Независимо от промените в абсолютните стой-

### Abstract

This is a report on five men and two women, presenting the rarely encountered Marfan's syndrome, studied by evaluating a number of anthropometric parameters. In the study group 13 basic anthropometric parameters are assessed and compared to their counterparts in age-matched normal subjects. Analysis of the results points to significantly elevated values in terms of stature, trochanteric height, bihumeral and bitrochanteric diameters, arm length, arm span length, arm span index and foot length among male patients, and stature, arm length and arm span length among female patients. However, in both men and women the stature/trochanteric height and bihumeral/bitrochanteric diameter ratios do not show noteworthy differences. Only the arm length/stature ratio in the patients group is greater. Regardless of the changes in absolute values of the parameters assayed, the correlations between the latter hardly justify to as-

ности на изследваните показатели съотношенията между тях не дават основание на базата на изследвания материал да се установят значими диспропорции в телесното развитие.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** синдром на Марфан, антропометрични показатели, телесни пропорции.

Синдромът на Марфан е сравнително рядко диагностицирано ендокринно заболяване, макар че истинската му честота е по-висока. Той е описан от В. J. E. Marfan през 1896 г. и е допълнен клинично от М. С. Achard (1902 г.) и М. Pfaundler (1921 г.). Заболяването се предава автозомно, доминантно с различна пенетрантност и се свързва с локация в 18, 21 и 22 хромозоми. На молекулярно ниво се приема, че има мутация на гена за фибринин 1, поради което скелетната изява на синдрома на Марфан включва морфологични промени и остеогенеза (10). При заболяването са задължителни редица антропометрични и соматоскопични промени - висок ръст, дълги крайници, повишен индекс подпубисна ос/пубисна ос/върх на главата (6), арахнодактилия при къса длан, астенична конституция (фуниевиден гръден кош, кифосколиоза, долихоцефалия, плоско стъпало и др.). Налице е и повишена подвижност на ставните връзки, което се отразява на обема на движение в ставите (17). Чести са очните аномалии - малка лещца, луксация на лещката (12), хетерохромия, миопия, мегалокорнея, страбизъм, отлепване на ретината (F. Börger, 1914, Ваег и Taussig, 1943 - по 1), вродени сърдечни пороци, аортни аневризми, септални дефекти (7, 8, 11, 15, 16), понякога снижен слух, включително до глухота (1, 13). Кожната биопсия верифицира заболяването - рехава, раздробена и разнопосочно ориентирана съединителна тъкан (Openheimer - по 13).

Достъпните проучвания дават данни за единични клинични случаи с проследяване на основни антропометрични показатели (ръст, тегло, гръдна обиколка, разстояние между разперени ръце), както и данни за промени в зрител-

ния анализатор, сърдечно-съдовата и половата системи (1, 13).

**KEY WORDS:** Marfan's syndrome, anthropometric parameters, body proportions.

ния анализатор, сърдечно-съдовата и половата системи (1, 13).

С оглед на относително малкото антропометрични данни, представени в литературата, **цел** на настоящото проучване е да се измерят и съпоставят някои антропометрични белези и индекси с тези при практически здрави лица.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Обект на проучването са 5 мъже (от 16 до 29 години) и 2 жени (на 19 години), диагностично уточнени в Държавната университетска болница по ендокринология и геронтология за периода 1.I.1996 г. - 1.III.2000 г., като при един пациент е направена и кожна биопсия.

При пациентите са измерени 20 антропологични показатели и производни индекси, като всеки от тях е сравнен със съответните стойности при практически здрави лица на същата възраст.

При обработката и представянето на данните са използвани вариационен и графичен анализи.

Измерванията са извършени по методиката на R. Martin, K. Saller (1957). Изчислени са и индексите: BMI, на разперените ръце (ръст:дължина на разперените ръце - в %), за конституционален строеж на Pinet и Rörer по формулите:

$$1. I_p = L - (P + T),$$

където L - ръст (в cm), P - гръдна обиколка (в cm), T - тегло (в kg);

$$2. I_R = 100 \times P/L_3,$$

където P - тегло (в kg), L - ръст (в cm).

## РЕЗУЛТАТИ

С оглед малкия брой случаи (общо 7) и различната възраст (16-29 години), включително и в период на незавършено физическо развитие, ние сме сравнявали поотделно показателите на всяко лице със средните за страната по пол и възраст. Данните от проучването са представени в таблици 1 и 2.

При мъжете данните от сравненията по основните антропометрични показатели дават следните резултати:

- По отношение на ръста при 4 от 5 изследвани отклоненията са значими (с над 2 сигмални отклонения) по посока на по-високи стойности.

- По отношение на теглото само при един пациент наблюдаваме достоверно наднормено тегло спрямо контролата, но с оглед по-високия ръст BMI и при него, както и при още 3 болни със синдрома на Марфан, е в долните граници на нормата (19,0-24,9). При най-младия този показател е под нормата (16,5).

- По отношение на гръдната обиколка не наблюдаваме достоверни различия между пациентите и контролите.

- Подобни са резултатите от сравненията на данните за талията и ханша.

- Дължината на китката също е в рамките на средната за страната и не се отличава с повече от 2 стандартни отклонения.

- Дължината на стъпалото при 4 от мъжете е достоверно по-голяма.

- Дължината на ръката и при петимата пациенти е подчертано по-голяма, както (естествено) и дължината на разперените ръце.

- Височината на трохантера, бихумералната и битрохантериалната ширини при трима от изследваните болни е по-голяма.

- Индексите на разперените ръце обаче не се различават съществено от тези на контролната група, тъй като се наслаждава съотношението между два по-големи показателя.

При жените наблюдаваме значимо по-висок ръст, дължината на ръката и на разперените ръце са по-големи и при двете болни, а при ед-

**Таблица 1.** Антропометрични показатели при мъже със синдрома на Марфан.

**Table 1.** Anthropometric indexes in men with Marfan's syndrome

Показатели/Indexes	Синдром на Марфан/ Marfan's syndrome n = 5	Контроли/Controls n = 515-624
Ръст/Stature(cm)	181,0-203,0	170,2-171,3
Тегло/Weight (kg)	64,0-87,0	61,2-71,5
BMI	16,5-21,97	20,44-23,80
Гръдна обиколка/Chest measurement (cm)	86,0-94,5	83,4-91,4
Обиколка на талията/Waist measurement (cm)	73,0-84,0	70,7-80,1
Височина на трохантера/Trochanteric height (cm)	100,0-112,8	93,6-94,1
Бихумерална ширина/Bihumeral diameter (cm)	42,0-48,1	37,6-39,2
Битрохантериална ширина/Bitrochanteric diameter (cm)	33,0-38,4	30,8-32,2
Дължина на ръката/Arm length (cm)	84,5-95,0	74,4-77,3
Дължина на китката/Wrist length (cm)	19,5-22,6	19,9-20,1
Дължина на разперените ръце/Arm-span length (cm)	211,0-237,5	185,4-192,6
Индекс на разперените ръце/Arm-span index	82,29-87,24	88,79-91,80
Дължина на стъпалото/Foot length (cm)	27,5-31,6	25,8-26,2
Индекс височина на трохантера:ръст/ Trochanteric height:body height index	0,533-0,556	0,547-0,550
Индекс битрохантериална ширина:ръст/ Bitrochanteric diameter:body height index	0,179-0,201	0,181-0,188
Индекс бихумерална ширина:ръст/ Bihumeral diameter:body height index	0,228-0,252	0,221-0,229
Индекс битрохантериална:бихумерална ширина/ Bitrochanteric:bihumeral index	1,135-1,277	1,221-1,230
Индекс дължина на ръката:ръст/ Arm length:body height index	0,467-0,482	0,437-0,452

ната установихме и по-голяма бихумерална ширина. Останалите показатели не се различават съществено от тези на контролите.

Данните от телесните индекси на Pinet и Rörer са показани в таблица 3.

При мъжете вариациите на телесните индекси по Pinet са от 47 до 22 (средно 31,1), а при жените - 33,6 и 42 (средно 37,8), т. е. и в двете групи от лицата със синдрома на Марфан

6 души са астенични, а един мъж е нормостеничен, но на границата с астеничния тип (индекс 22). При контролите се наблюдава обратната картина - 6 нормостенични и 1 астеничен тип. Оценката на телесната конституция по Rörer показва астеничен тип при всички обхванати мъже (индекс под 1,26), докато при жените едната е астенична, а другата нормостенична, но на границата с астеничния тип (индекс 1,28). При кон-

**Таблица 2.** Антропометрични показатели при жени със синдрома на Марфан.

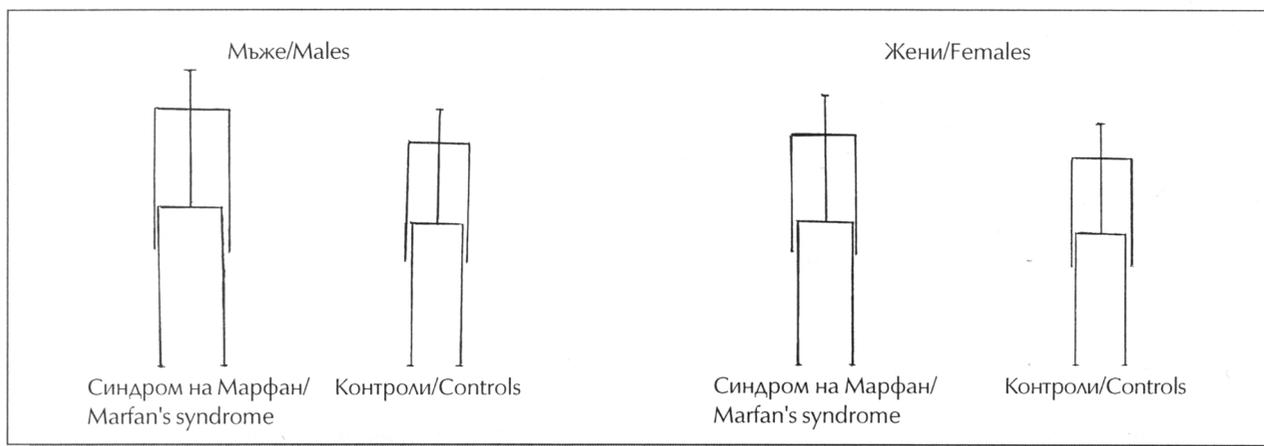
**Table 2.** Anthropometric indexes in women with Marfan's syndrome

Показатели/Indexes	Синдром на Марфан/ Marfan's syndrome	Контроли/Controls
	n = 2	n = 444
Ръст/Stature(cm)	174,6-176,0	158,8
Тегло/Weight (kg)	68,0-76,0	57,8
BMI	20,32-22,29	22,95
Гръдна обиколка/Chest measurement (cm)	70,0-73,0	77,5
Обиколка на талията/Waist measurement (cm)	69,0-70,0	68,7
Височина на трохантера/Trochanteric height (cm)	93,3-97,0	87,3
Бихумерална ширина/Bihumeral diameter (cm)	36,6-40,5	35,5
Битрохантериална ширина/Bitrochanteric diameter (cm)	31,6-32,6	31,6
Дължина на ръката/Arm length (cm)	78,2-79,3	70,3
Дължина на китката/Wrist length (cm)	20,1-21,0	17,8
Дължина на разперените ръце/Arm-span length (cm)	195,2-196,9	174,9
Индекс на разперените ръце/Arm-span index	88,67-90,16	90,79
Дължина на стъпалото/Foot length (cm)	25,5-26,0	23,8
Индекс височина на трохантера:ръст/ Trochanteric height:body height index	0,534-0,551	0,55
Индекс битрохантериална ширина:ръст/ Bitrochanteric diameter:body height index	0,179-0,188	0,199
Индекс бихумерална ширина:ръст/ Bihumeral diameter:body height index	0,208-0,231	0,224
Индекс битрохантериална:бихумерална ширина/ Bitrochanteric:bihumeral index	1,158-1,241	1,123
Индекс дължина на ръката:ръст/ Arm length:body height index	0,448-0,450	0,443

**Таблица 3.** Стойности на индексите за конституционален строеж

**Table 3.** Body constitution indexes

Групи/ Groups	По Pinet/By Pinet Пациенти/ Patients	По Rörer/By Rörer Контроли/ Controls	Пациенти/ Patients	Контроли/ Controls
Мъже/Males				
1	47,0	25,6	0,81	1,24
2	22,0	11,5	1,10	1,39
3	23,5	8,4	1,05	1,42
4	32,0	8,4	0,97	1,42
5	31,0	8,4	1,08	1,42
Жени/Females				
1	33,6	23,5	1,28	1,44
2	41,0	23,5	1,15	1,44



**Фиг. 1.** Телесни пропорции при пациенти със синдрома на Марфан  
**Fig. 1.** Body proportions in patients with Marfan's syndrome

тролите и при този индекс наблюдаваме 6 нормостенични и 1 астеничен тип. Наличието на астеничен тип при първа контрола вероятно е от по-ниската възраст при незавършено телесно развитие (пубертет).

Освен специфичните антропометрични изследвания от общия клиничен статус на болните мъже установихме следното:

- Нормално ниво на соматотропните хормони.

- От страна на костно-мускулната система - долихокефалия (при 3 болни), високо небце (2 болни), сколиоза (3 болни), кифоза (1 болен), плоско стъпало (3 болни).

- От страна на сърдечно-съдовата система - пролапс на митрална клапа (2 болни), дилатация на големите съдове (3 болни).

### ОБСЪЖДАНЕ

Достоверното увеличение на всички измерени показатели при пациентите говори за запазена пропорционалност и съразмерност на антропометричните промени у болните. Дължината на китката не се различава от тази на практически здравите лица. Макар че дължината на пръстите не е измервана, дори и те да са по-дълги, описаното в литературата скъсяване на дланта компенсира общата дължина и я приближава до тази на контролната група. Индексът на разперените ръце при мъжете със синдрома на Марфан е достоверно по-нисък от този при контролната група ( $p < 0,992$ ). Вероятно е воде-

що влиянието на по-голямата дължина на разперените ръце.

Индексите бихумерален и битрохантериален диаметър:ръст, височина на трохантера:ръст, дължина на ръката:ръст обаче не показват почти никакви разлики от тези на контролите и при двата пола.

### ИЗВОДИ

1. При пациентите със синдрома на Марфан се наблюдават статистически значими различия по отношение на редица основни антропометрични показатели в сравнение с контролите от практически здрави лица - ръст, дължина на ръката и на разперените ръце, а при мъжете - и на височина на трохантера, бихумерална и битрохантериална ширини, дължина на стъпалото.

2. Данните от нашето проучване обаче не ни дават основание да приемем диспропорции по отношение височината на трохантера, бихумералния и битрохантериалния диаметри спрямо ръста, а при жените - и на дължината на ръката и на разперените ръце спрямо ръста, но броят на пациентките е крайно ограничен.

3. Авторите потвърждават наличието на по-голям размер на дължината на горните крайници, особено при мъжете, което се запазва при сравнение с ръста, променяйки видимо дължината на ръцете спрямо цялата фигура. Налице е както видима, така и математически доказана астенична конфигурация на тялото (според индексите на Pinet и Röer).

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Конјановски, Д., Д. Котевски, П. Бојаджијевски. Марфанов синдром. Прилози. Друштво за наука и уметност, Битола, 1979, 187-196.
2. Справочник за наследствените болести и предразположения. Под ред. на М. Цонева. Медицина и физкултура, София, 1988, 167.
3. Хеглин, Р. Болести, при които промените във външния изглед са водещ симптом. В: Диференциална диагностика на вътрешните болести. Медицина и физкултура, София, 1978, 83.
4. Янев, Б., П. Щерев, П. Боев, Ф. Генев, Д. Сепетлиев, И. Ф. Попов, Б. Захариев. Физическо развитие, физическа дееспособност и нервно-психическа реактивност на населението. Медицина и физкултура, София, 1982, 70-78, 94-96, 111-115, 125-130, 140-142, 186-188, 198-200, 213-215.
5. Decourt, J., J. Dumic. L'évolution du morphograme au cours de l'adolescence. *Semaine de Hôpitaux*, 1950, 26, 2417-2466.
6. Greensspan, F. S., J. D. Baxter. Syndromes of tall stature. Marfan's syndrome. In: Basic and Clinical Endocrinology. USA, 1994, 135-139.
7. Tchihashi, K. Effects of ageing on aortic diameters and distensibility in Marfan's syndrome. *J Cardiol*, 35, 2000, 1, 19-26.
8. Lange, R. Surgical treatment of cardiovascular manifestations of Marfan's syndrome. *Herz*, 24, 1999, 8, 634-641.
9. Martin, R., K. Saller. Gruppencharakteristika und ihr Vergleich. Somatometrische Technik. In: *Lehrbuch der Anthropologie*. Theime, Stuttgart, 1957, 198-343.
10. Plantin, P., M. Durigon, C. Boileau. Fibrillity network in normal bone tissue. *Ann Pathol*, 20, 2000, 2, 115-118.
11. Ramirez, F., L. Pereira. Mutations of extracellular matrix components in vascular disease. *An Thorac Surg*, 1999, 67, 1857-1858.
12. Siganos, D. S., C. S. Siganos, C. N. Popescu, V. N. Margaritis. Clear lens extractions and intracellular lens implication in Marfan's syndrome. *J Cataract Refract Surg*, 26, 2000, 5, 781-784.
13. Sljapic, Z. Syndroma Marfan. IX pediatrski dani. Referati. Pediatriska sekcija Društva Ljekara SR BiH, Mostar, 1969, 359-366.
14. Sljapic, Z. Syndroma Marfan. Drugo istrazivanje. XXIV kongres Antropoloskog drustva Jugoslavije, 1-3.VI.1985, Vrsac.
15. Westaby, S. Aortic dissection in Marfan's syndrome. *Ann Thorac Surg*, 67, 1999, 6, 1861-1863.
16. Westaby, S., T. Ratumata, G. Vaccari. Aortic root replacement with coronary button re-implantation: low risk and predictable outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*, 17, 2000, 3, 259-265.
17. Yule, S. R., E. E. Hobson, I. S. Dean, F. I. Gilbert. Protrusio acetabuli in Marfan's syndrome. *Clin Radiol*, 54, 1999, 2, 95-97.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

В. Тодоров  
Клиничен център по ендокринология  
и геронтология  
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

V. Todorov  
Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology  
6 D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

## Биохимични маркери на костен обмен при пациенти със захарен диабет тип 1

М. Петкова, П. Дукова-Пенева\*, М. Боянов\*\*

Диагностично-консултативен център „Св. Лука“ - София

\*Катедра по клинична лаборатория, болница „Майчин дом“

\*\*Клиника по ендокринология, Александровска болница

Медицински университет - София

## Biochemical Bone Turnover Markers in Type 1 Diabetes Mellitus Patients

M. Petkova, P. Dukova-Peneva\*, M. Boyanov\*\*

Diagnostic and Consultative Center „St. Luka“ - Sofia

\*Department of Clinical Laboratory, Hospital „Maitchin Dom“

\*\*Endocrinology Clinic, Alexandrov's Hospital

Medical University - Sofia

### Резюме

Известно е, че захарният диабет тип 1 причинява остеопения. Цел на настоящето изследване бе да се изследват биохимичните маркери на костния обмен и ремоделиране при диабетици тип 1. Изследвани бяха 14 мъже и 13 жени със захарен диабет тип 1. Измерени бяха следните маркери на костния обмен: серумен остеокалцин (ОС), С-терминален пропептид на проколагена от тип 1 (PICP), уринен деоксипиридинолин (DPD) и хидроксипролин (ОН-Pro). Костната минерална плътност (КМП) на предмишницата бе измерена с едноенергийна рентгенова

### Abstract

It is a well established fact that type 1 diabetes mellitus gives rise to osteopenia. It is the purpose of the report to assay the biochemical markers of bone turnover and bone remodelling in type 1 diabetic patients. Fourteen male and 13 female type 1 diabetic patients are studied. The bone turnover markers measured include: serum osteocalcin (OC), serum C-terminal procollagen type I propeptide (PICP), urinary deoxypyridinoline (DPD) and hydroxyproline (OH-Pro). Forearm bone mineral density is measured by single x-ray absorptiometry. Mean bone density values are

остеоденситометрия. Средните стойности на костната плътност бяха в зоната на остеопенията (Т-скор - 82,5-86,5%). Установени бяха ниски стойности на ОС и PICP, и повишени - на съотношението уринен калций/креатинин. Уринната екскреция на ОН-Pro бе значимо по-висока в групата с микроалбуминурия. Нашите резултати предполагат, че първичното нарушение на костния обмен при захарен диабет тип 1 е намаленото костно изграждане. Повишената екскреция на ОН-Pro при микроалбуминурия обясняваме с повишена фиброгенеза. Необходими са по-нататъшни проспективни проучвания.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет тип 1, костна плътност на предмишницата, биохимични маркери на костен обмен.

---

Захарният диабет тип 1 е един от тежките рискови фактори за вторична остеопороза (1, 3, 4, 8, 9, 11). Епидемиологичните изследвания са показали, че честотата на остеопорозата и фрактурите са два пъти по-чести при диабетици от тип 1, отколкото в общото население (6). Днес връзката между захарния диабет тип 1 и остеопорозата се смята за доказана (2, 7). Някои автори дори използват понятието „диабетна остеопения“ (1, 7, 12, 13, 15).

Денситометричните изследвания са показали, че костната загуба е най-изявена през първите 5 години от началото на диабета (2, 3, 4, 7, 9). Тя може да достигне до 10-20% от костната маса на здрави възрастни лица (пикова костна маса) и засяга предимно кортикалната кост (10). Рискови фактори за бърза костна загуба са ранната изява на захарния диабет, липсата на остатъчна инсулинова секреция, високите инсулинови нужди, лошият метаболитен контрол (5, 8, 14).

Патофизиологията на костния обмен при захарен диабет тип 1 все още е обект на дискусия (16, 17, 18). Поне 2 са водещите фактори с разрушителен ефект върху костта - диабетната ангиопатия (микроангиопатията) и диабетната полиневропатия (1, 5). Някои автори подчертават ролята на лошия метаболитен контрол (5, 14,

within the range of osteopenia (T-score - 82,5-86,5%). Lower than normal values are found for sOC and PICP, and elevated ones - for urinary Ca<sup>2+</sup>/Creat. ratio. Urinary ОН-Pro excretion is significantly higher in microalbuminuric patients, as compared to normoalbuminuric ones. The obtained results suggest that reduced bone formation is the primary bone metabolism disorder in type 1 diabetes patients. Increased ОН-Pro excretion in microalbuminuria is most likely due to fibrogenesis enhancement. Further prospective studies along this line are needed.

---

**KEY WORDS:** type 1 diabetes mellitus, forearm bone density, biochemical bone turnover markers.

---

18). Остава неясен водещият патогенетичен механизъм на диабетната остеопения и остеопороза - повишената костна резорбция или пониженото костно новообразуване. Биохимичните маркери на костен обмен у диабетиците от тип 1 са били обект на сериозни изследвания (3). Резултатите от различните студии обаче са противоречиви.

**Цел** на настоящото изследване бе да се оценят маркерите на костен обмен и промяната в костното ремоделиране при болни със захарен диабет тип 1.

## ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

В изследването са включени 14 мъже и 13 жени със захарен диабет тип 1. Клиничните им данни са представени в таблица 1.

Всички жени са били със запазена менструация. Серумният остеокалцин (ОС), С-терминалният пропептид на проколагена от тип 1 и уринният деоксипиридинолин (DPD) са били определени с ELISA (Metra Biosystems); а уринният хидроксипролин (ОН-Pro) - по колориметричен метод на Podenphant et al., 1984. Костната минерална плътност (КМП) на предмишницата бе измерена с едноенергийна рентгенова абсорб-

**Таблица 1.** Клинични данни на включените пациенти със захарен диабет тип 1 (дадени са средни стойности  $\pm$  стандартни грешки)

**Table 1.** Clinical data on type 1 diabetes patients included in the series (means  $\pm$  SEM)

Група (мъже/жени)/ Group (males/females)	Възраст (г.)/ Age (yrs)	Продължителност на диабета (г.)/ Diabetes duration (yrs)	Дневни инсулинови нужди/ Daily insulin requirements (UI/24 h)	HbA <sub>1c</sub> (%)	Албуминурия/ Albuminuria ( $\mu$ g/min)
С МА/Microalbuminuric (13/4)	33,75 $\pm$ 5,7	18,06 $\pm$ 4,2	35,97 $\pm$ 7,2	9,36 $\pm$ 2,21	120 $\pm$ 86
Без МА/Normoalbuminuric (1/9)	33,81 $\pm$ 6,1	18,75 $\pm$ 2,48	37,0 $\pm$ 4,11	8,21 $\pm$ 2,18	< 20

циометрия (на апарат DTX-100, фирма Osteometer A/S, Rodovre, Дания).

**Статистически анализ.** Всички данни са представени с техните средни стойности и средни стандартни грешки (SEM). Сравнени са две подгрупи пациенти - със и без микроалбуминурия (МА). Прилагани са непараметрични тестове, напр. този на Mann-Whitney. Използван е статистическият пакет Statgraf.

## РЕЗУЛТАТИ

Между двете подгрупи пациенти (със и без микроалбуминурия) нямаше значима разлика по отношение на възраст, продължителност на диабета, дневни инсулинови нужди. Метаболитният контрол, оценен по нивата на гликирания HbA<sub>1c</sub>,

беше малко по-добър в групата без МА (без да е достигнато ниво на статистическа значимост) и бе незадоволителен и в двете подгрупи.

Серумните и уринните нива на биохимичните маркери на пациентите са представени в таблица 2.

У 43% от всички участници нивата на sOC бяха ниски. Серумният С-терминален пропептид на проколагена от тип 1 бе понижен при 21% от участниците. Калциевата екскреция, представена като mmol калций на mmol креатинин, беше над нормата в 22% от случаите. Уринният DPD бе нормален у всички пациенти.

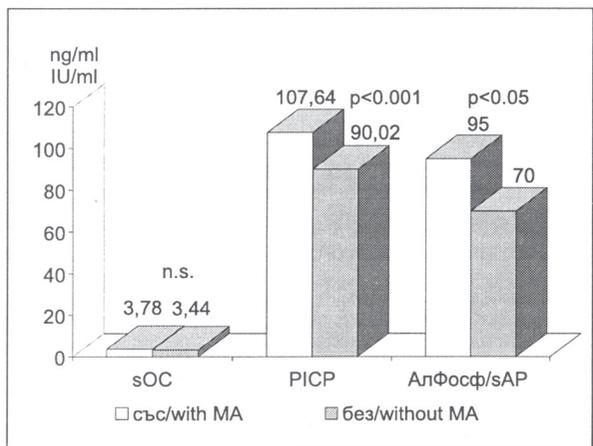
Биохимичните маркери на костен обмен са сравнени за двете подгрупи на фиг. 1 и фиг. 2.

Средните стойности на КМП на предмишницата бяха в зоната на остеопенията. Сред-

**Таблица 2.** Биохимични маркери на костния обмен при двете подгрупи със захарен диабет тип 1 (дадени са средни стойности  $\pm$  стандартни грешки)

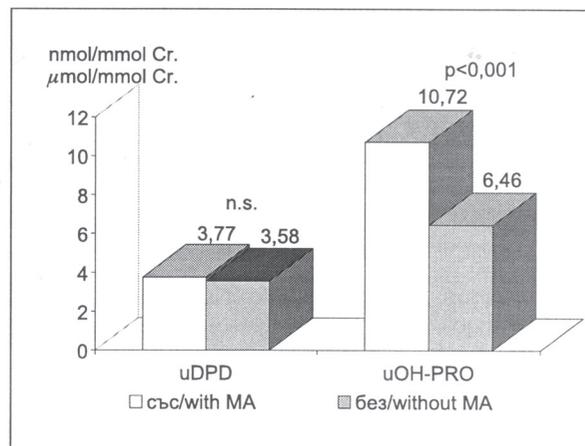
**Table 2.** Biochemical markers of bone turnover in both type 1 diabetes subgroups (means  $\pm$  SEM).

	Пациенти с МА/ Microalbuminuric patients	Пациенти без МА/ Normoalbuminuric patients	P (T-Test)
Серумен остеокалцин/sOC (ng/ml)	3,78 $\pm$ 2,04	3,44 $\pm$ 0,62	n.s.
Пропептид на проколагена от тип 1/ Pro-Collagen Type I Propeptide (ng/ml)	107,64 $\pm$ 62,68	90,02 $\pm$ 30,28	p < 0,05
Уринен калций/креатинин Urinary Ca <sup>2+</sup> /Creatinine ratio (mmol/mmol)	0,038 $\pm$ 0,046	0,032 $\pm$ 0,036	n.s.
Уринен OH-Pro/креатинин Urinary OH-Pro/Creatinine ratio ( $\mu$ mol/mmol)	10,72 $\pm$ 7,71	6,46 $\pm$ 3,56	p < 0,001
Уринен DPD/креатинин Urinary DPD/Creatinine ratio ( $\mu$ mol/mmol)	3,77 $\pm$ 1,12	3,58 $\pm$ 1,0	n.s.



**Фиг. 1.** Биохимични маркери на костна резорбция при микроалбуминуричните (с МА) и нормопротеинуричните (без МА) подгрупи диабетци.

**Fig. 1.** Biochemical markers of bone resorption in the microalbuminuric (with MA) and normoalbuminuric (without MA) subgroups of diabetic patients.



**Фиг. 2.** Биохимични маркери на костно новообразуване при микроалбуминуричните и нормопротеинуричните подгрупи диабетци.

**Fig. 2.** Biochemicals markers of bone formation in the microalbuminuric and normoalbuminuric subgroups of diabetic patients.

ната КМП, изразена в стандартни отклонения (Т-скор), бе -1,55 на дисталното и -1,15 на ултрадисталното място (82,5%, съответно 86,5% от средната стойност за млади здрави пременопаузални жени).

## ОБСЪЖДАНЕ

Нашите резултати подсказват, че първичното нарушение на костния метаболизъм при пациенти със захарен диабет тип 1 вероятно е намаленото костно новообразуване, както се предполага от понижените нива на съответните маркери на костно изграждане. Тъй като уринните нива на DPD на изследваните диабетци не се отклоняват от нормата за здрави, то ние не можем да подкрепим хипотезата за повишена костна резорбция при захарен диабет тип 1. Наблюдаваните промени в костния обмен биха могли да се дължат на декупелуване на костното изграждане от костното разграждане, без последното да е повишено - така, както е предложено от някои автори (11). Друго възможно обяснение се крие в преобладаващата роля на намаленото костно новообразуване без повишаване на костната резорбция (12). Тези два хипотетични механизма са в състояние да негативизират костния баланс и да отключат костната загуба.

Интересен резултат е наблюдаваното повишение в уринните нива на ОН-Pro при пациентите с МА. Sayinalp et al. (14) са търсили и не са установили корелация между уринните нива на ОН-Pro и кръвната захарна стойности на гладно или пък HbA<sub>1c</sub>. Нашите резултати обясняваме с повишената фиброгенеза при диабетците. Генотипът на алфа-1 колагена от тип 1 е вероятно свързан с костния обмен при пременопаузални диабетички (3).

Остеопенията на нашите пациенти не е тежка. Преобладаващото намаление на КМП на дисталното място в сравнение с ултрадисталното предполага, че загубата засяга основно кортикалната кост. Кортикалната и трабекуларната кост вероятно реагират като отделни компартименти и различните метаболитни състояния биха могли да променят метаболизма им по различен начин.

Нашето изследване има редица недостатъци. Изследваната група е относително малка, така че може да се правят изводи само за тенденции в костното ремоделиране. В този смисъл то би трябвало да се разглежда като предварително съобщение по проблема. Необходими са големи проспективни проучвания, за да се разберат костните промени при захарния диабет тип 1.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Бохчелян, Хр., Л. Коева, Л. Свракова и сътр. Костна минерална плътност при I тип захарен диабет. *Ендокринология*, 2, 1997, 1, 23-28.
2. Bonfanti, R., S. Mora, C. Prinster et al. Bone modeling indexes at onset and during the first year of follow-up in insulin-dependent diabetic children. *Calcif Tissue Int*, 60, 1997, 5, 397-400.
3. Hampson, G., C. Evans, R. J. Petitt et al. Bone mineral density, collagen type 1  $\alpha$  1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia*, 41, 1998, 10, 1314-20.
4. Hui, S.L., S. Epstein, C. C. Johnston. A prospective study of bone mass in patients with Type I diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 60, 1985, 1, 74-80.
5. Inaba, M., Y. Nishizawa, A. Shioi et al. Importance of sustained high glucose condition in the development of diabetic osteopenia: possible involvement of the polyol pathway. *Osteoporos Int*, 7, 1997, Suppl.3, S209-12.
6. Kayath, M. J., S. A. Dib, J. G. H. Vieira. Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 8, 1994, 1, 97-104.
7. Levin, M. E., V. C. Boisseau, L. V. Avioli. Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med*, 294, 1976, 3, 241-5.
8. McNair P., S. Madsbad, C. Christiansen et al. Osteopenia in insulin-treated diabetes mellitus. Its relation to age of onset, sex and duration of disease. *Diabetologia*, 15, 1978, 1, 97-90.
9. McNair, P., C. Christiansen, M. S. Christensen et al. Development of bone mineral loss in insulin-treated diabetes: a 1 years follow-up study in sixty patients. *Eur J Clin Invest*, 11, 1981, 1, 55-79.
10. Pascual, J., J. Argente, M. B. Lopez et al. Bone mineral density in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 of recent onset. *Calcif Tissue Int*, 62, 1998, 1, 31-5.
11. Pocock, N. A., J. A. Eisman, J. L. Hopper et al. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study. *J Clin Invest*, 80, 1987, 3, 706-10.
12. Rico, H., E. R. Hernandez, J. A. Cabranes et al. Suggestion of a defficient osteoblast function in diabetes mellitus: the possible source of osteopenia in diabetics. *Calcif Tissue Int*, 45, 1989, 1, 71-73.
13. Romero, D. F., H. P. Bryer, B. Rucinski et al. Amylin increases bone volume but cannot ameliorate diabetic osteopenia. *Calcif Tissue Int*, 56, 1995, 1, 54-61.
14. Sayinalp, S., O. Gedik, Z. Koray. Increasing serum osteocalcin after glycemic control in diabetic men. *Calcif Tissue Int*, 57, 1995, 5, 422-5.
15. Shore, R. M., R. W. Chesney, R. B. Mazess et al. Osteopenia in juvenile diabetes. *Calcif Tissue Int*, 33, 1981, 5, 455-57.
16. Thomas, D. M., K. W. Ng, J. D. Best. Insulin and bone: a clinical scientific review. *Endocrinol Metab*, 4, 1997, 1, 5-17.
17. Verhaeghe, J., A. M. H. Suiker, W. J. Visser et al. The effects of systemic insulin, insulin-like growth factor-I and growth hormone on bone growth and turnover in spontaneously diabetic BB rats. *J Endocrinol*, 134, 1992, 3, 485-92.
18. Waud, C. E., S. C. Marks, R. Lew et al. Bone mineral density in the femur and lumbar vertebrae decreases after twelve weeks of diabetes in spontaneously diabetic-prone BB/Worcester rats. *Calcif Tissue Int*, 54, 1994, 2, 237-40.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ  
Д-р Михаил Боянов  
Клиника по ендокринология  
Александровска болница  
ул. „Св. Г. Софийски“ 1, София 1431  
E-mail: boyanov@sun.medun.acad.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE  
Mihail Boyanov, MD  
Endocrinology Clinic  
Alexandrov's Hospital  
1, Sv. G. Sofiiski Str., 1431 Sofia, Bulgaria  
E-mail: boyanov@sun.medun.acad.bg

## Плазмени нива на ендотелин-1 при болни със синдрома на Cushing

Г. Кирилов, А. Томова, Л. Даковска, Ф. Куманов  
Клиничен център по ендокринология и геронтология,  
Медицински университет - София

## Plasma Levels of Endothelin-1 in Patients with Cushing's Syndrome

G. Kirilov, A. Tomova, L. Dakovska, Ph. Kumanov  
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,  
Medical University - Sofia

### Резюме

През последното десетилетие бяха публикувани многобройни експериментални и клинични данни, доказващи важната роля на ендотелина като модулатор на функцията на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос. Неговото патофизиологично значение беше заподозряно при редица надбъбречни заболявания като първичния хипералдостеронизъм, феохромоцитома и хипокортицизма. В нашето проучване, за първи път, беше изследвана плазмената концентрация на ендотелин-1 (ET-1) при 13 нелекувани болни със синдрома на Cushing - 8 жени и 5 мъже, средна възраст  $44,2 \pm 9,5$  години. Десет от тях бяха с болест на Cushing и трима - с кортикостером. При пациентите със синдром на Cushing ET-1 беше трикратно сигнификантно повишен в сравнение със здравите контроли ( $n = 15$ ) -  $1,59 \pm 0,78$  срещу  $0,46 \pm 0,20$  fmol/ml,  $p < 0,001$ . При пациентите с кортикостером ET-1 беше не-

### Abstract

Over the past decade, numerous experimental and clinical data have been published demonstrating the importance of endothelin as a modulator of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. Its pathophysiological implications are suspected in a number of adrenal disorders, such as: primary hyperaldosteronism, pheochromocytoma and adrenocortical insufficiency. For the first time in this study plasma endothelin-1 (ET-1) concentration is measured in 13 untreated patients with Cushing's syndrome - 8 men and 5 women at mean age  $44.2 \pm 9.5$  y - of which 10 with Cushing disease and 3 with corticosteroma, duely diagnosed. In the patients with Cushing syndrome ET-1 shows a significant 3-fold increase, as compared to healthy controls ( $n = 15$ ):  $1.59 \pm 0.78$  vs  $0.46 \pm 0.20$  fmol/ml at  $p < 0.001$ . In those presenting corticosteroma ET-1 is insignificantly increased by comparison with Cushing disease cases ( $1.84 \pm 0.67$  vs  $1.51 \pm 0.83$

сигнификантно по-висок в сравнение с болестта на Cushing -  $1,84 \pm 0,67$  срещу  $1,51 \pm 0,83$  fmol/ml,  $p > 0,05$ . При трима пациенти с летален изход, следствие от тежки сърдечно-съдови инциденти, плазменият ET-1 бе сигнификантно по-висок в сравнение с останалите -  $2,34 \pm 0,35$  fmol/ml,  $p < 0,05$ . Бе намерена позитивна корелация между хиперхолестеролемията при пациентите ( $6,94 \pm 1,75$  mmol/l) и хиперендотелинемията -  $r = +0,73$ ,  $p < 0,02$ . Липсваше обаче корелация между нивото на ET-1 и артериалната хипертония ( $183 \pm 37/106 \pm 18$  mm Hg), а също и с нивата на плазмения кортизол ( $16,5 \pm 2,7$   $\mu$ g/dl) и уринната екскреция на кортизола ( $530,5 \pm 263,5$   $\mu$ g/24h).

Нашите резултати ясно показват, че при синдрома на Cushing настъпва изразено активиране на ендотелиновата система. Хиперендотелинемията вероятно играе роля в патогенезата на ускорената и преждевременна атеросклероза при това заболяване. При синдрома на Cushing плазменото ниво на ET-1, наред с други биохимични параметри, може да служи като маркер за ендотелна дисфункция и повишен сърдечно-съдов риск.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет, ендотелин, синдром на Cushing, ендотелна дисфункция.

---

През последното десетилетие бяха публикувани многобройни изследвания, доказващи ролята на ендотелина (ET) като модулатор и стимулатор на функцията на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос (4, 7, 9, 13, 15). Ендотелините се причисляват към групата на невроендокринните пептиди, илюстрация на което е, че ET-1 стимулира освобождаването на кортикотропин-рилизинг хормона (КРХ) от хипоталамуса и на АКТХ от хипофизата посредством специфични ET-A и ET-B рецептори (18). От друга страна, беше установено, че ET е локален адреномедуларен и адренокортикален паракринен регулатор (7, 15). Както гените на ET пептиди, така и техният конвертиращ ензим и рецепторите им, се експресират в човешките надбъбречнокорови

клетки (15). По този механизъм ET стимулира кортизоловата и алдостероновата секреция - директно и чрез потенциране действието на АКТХ. Заедно с азотния окис (NO) той регулира кръвотока на надбъбречната жлеза и стимулира растежа ѝ (6). Установено е, че глюкокортикостероидите предизвикват освобождаване на ET от съдовите гладкомускулни клетки, намаляват активността на NO системата, с което индуцират вазоконстрикция, ендотелна дисфункция и атеросклероза (8).

От тази гледна точка при състояния, свързани с хиперкортизолизъм, изследването на плазмения ET е рационално и би разкрило евентуалното патофизиологично значение на този пептид. Още повече, че при редица надбъбречни заболявания като първичен хипералдостеронизъм,

---

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, endothelin, Cushing syndrome, endothelial dysfunction.

---

клетки (15). По този механизъм ET стимулира кортизоловата и алдостероновата секреция - директно и чрез потенциране действието на АКТХ. Заедно с азотния окис (NO) той регулира кръвотока на надбъбречната жлеза и стимулира растежа ѝ (6). Установено е, че глюкокортикостероидите предизвикват освобождаване на ET от съдовите гладкомускулни клетки, намаляват активността на NO системата, с което индуцират вазоконстрикция, ендотелна дисфункция и атеросклероза (8).

От тази гледна точка при състояния, свързани с хиперкортизолизъм, изследването на плазмения ET е рационално и би разкрило евентуалното патофизиологично значение на този пептид. Още повече, че при редица надбъбречни заболявания като първичен хипералдостеронизъм,

феохромоцитом и хипокортицизъм плазменият ЕТ-1 търпи значими промени (10, 11, 12, 14, 17).

Предвид дискутираните по-горе експериментални и клинични данни относно ролята на ЕТ в надбъбречната физиология и патология, ние си поставихме за **цел** да изследваме нивото на плазмения имунореактивен ЕТ-1 при пациенти със синдрома на Cushing.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В изследването, което се извърши в клинична обстановка, бяха включени 13 болни със синдрома на Cushing - 8 жени и 5 мъже на средна възраст  $44,2 \pm 9,5$  години. При 10 от тях се касаеше за болест на Cushing (АКТХ-зависим Cushing синдром), а при трима беше диагностициран кортикостером. Най-съществените клинични и лабораторни характеристики на болните са представени в таблица 1.

При трима от болните (Т. Т. С., Н. Д. Р. и С. П. Т.) настъпи летален изход вследствие тежки сърдечно-съдови усложнения.

Диагнозата беше поставяна въз основа на характерната клинична картина, хормоналните тестове, доказващи хиперкортизолизъм, и данните от извършената компютърна томография на надбъбречните жлези и хипофизата. Изследването беше осъществено в активния стадий на заболяването, на фона на изразения флориден хиперкортизолизъм, като пациентите не приемаха никакви медикаменти най-малко една сед-

мица преди това. При всички бъбречната функция беше запазена.

За контролна група послужиха 15 здрави лица на възраст  $36 \pm 6,5$  години, 6 мъже и 9 жени.

Кръв за изследване на плазмения ендотелин-1 се вземаше сутрин на гладно в 8-8,30 часа в легнало положение на тялото, след 30 минути покой. Определянето на плазмената концентрация на имунореактивния ЕТ-1 се извърши по радиоимунологичен метод (RIA), описан от нас преди това (2). Плазмените нива на кортизола и неговата уринна екскреция за 24 часа бяха измервани спектрофлуориметрично, а концентрацията на АКТХ - по имунорадиометричния метод (IRMA).

Референтни стойности: плазмен кортизол (8 часа) -  $6-16 \mu\text{g/dl}$ , кортизол в 24-часова урина - жени  $80-200 \mu\text{g}/24\text{h}$ , мъже  $90-300 \mu\text{g}/24\text{h}$ , АКТХ (8 часа) -  $2,2-15,8 \text{ pmol/l}$ .

Статистическата обработка на данните бе осъществена чрез готовия софтуерен продукт McGraw-Hill Libri Italia srl. ed., 1988. Резултатите се изразяваха като средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение, респективно  $\pm$  средна грешка. За статистически значими се приемаха стойностите на  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

При пациентите със синдрома на Cushing плазменото ниво на ЕТ-1 е повишено и показва висока статистическа достоверност в сравнение

**Таблица 1.** Клиничко-лабораторни данни на болните със синдром на Cushing  
**Table 1.** Clinical and laboratory data of patients with Cushing's syndrome

Диагноза Diagnosis	Пол Sex	Възраст Age	Давност на заболяването Duration of disease	Уринна екскреция на кортизол Urinary cortisol	Плазмен кортизол Plasma cortisol	Кръвно налягане Blood pressure	Кръвна захар Blood glucose	Серумен калий Serum potassium	Серумен холестерол Serum cholesterol	Серумни триглицериди Serum triglycerides
		г./yrs	г./yrs	$\mu\text{g}/24 \text{ h}$	8:00 h 22:00 h $\mu\text{g/dl}$	mm Hg	mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l
Синдром на Cushing/ Cushing's syndrome (n = 13):	8 ж/ф 5 м/м	$44,2 \pm 9,5$	$6,8 \pm 8,4$	$530,5 \pm 263,5$	$16,5 \pm 2,7$ $15,1 \pm 4,3$	183 $\pm 37$ 106 $\pm 17,5$	5,1 $\pm 1,4$	4,3 $\pm 0,65$	6,94 $\pm 1,75$	3,07 $\pm 3,57$
- болест на Cushing/Cushing's disease (n = 10) - кортикостером/corticosteroma (n = 3)										

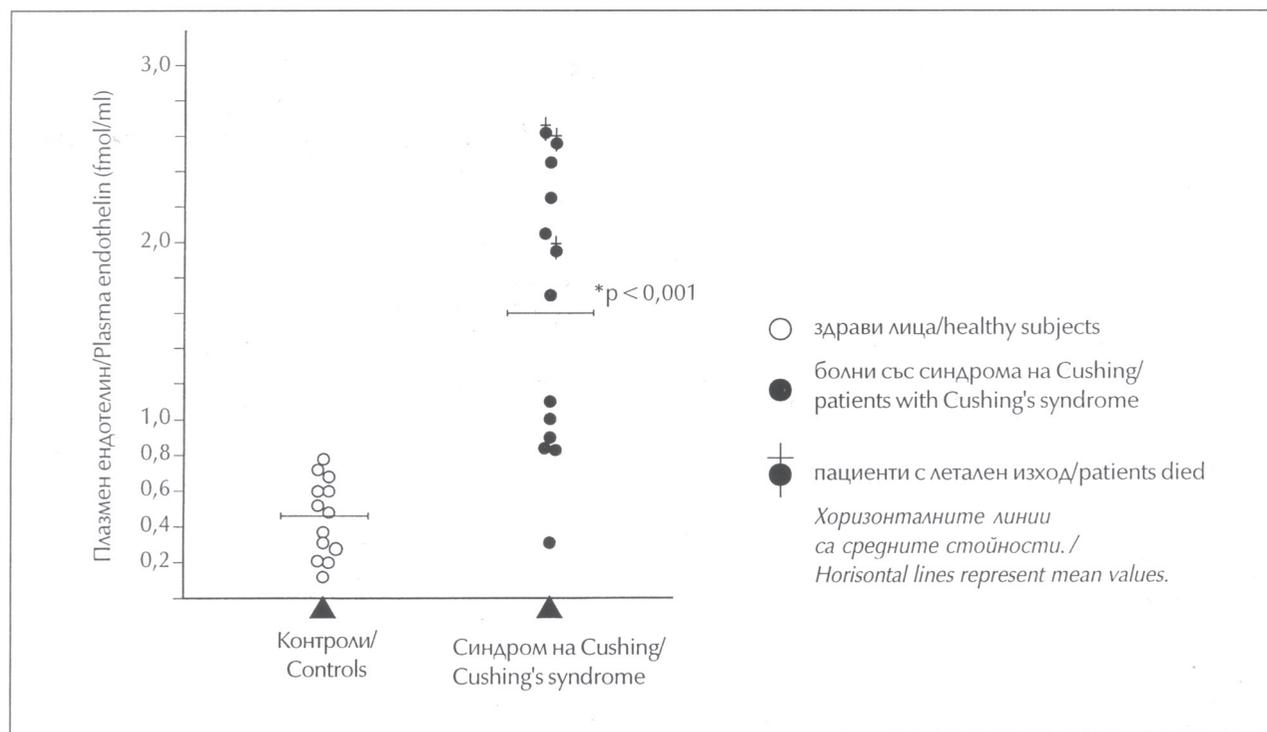
с контролната група здрави лица ( $1,59 \pm 0,78$  срещу  $0,46 \pm 0,20$  fmol/ml,  $p < 0,001$ ) (фиг. 1). Увеличението е трикратно.

Индивидуалният анализ на данните разкрива, че най-високи стойности на ендотелинемията се регистрират при болните с летален изход ( $n = 3$ ), настъпил вследствие тежки сърдечно-съдови инциденти ( $2,34 \pm 0,35$  fmol/ml,  $p < 0,05$ ). Също така пациентите с кортикостером ( $n = 3$ ) са с по-високи стойности от тези с болестта на Cushing ( $n = 10$ ), но разликата е недостоверна ( $1,84 \pm 0,67$  срещу  $1,51 \pm 0,83$  fmol/ml,  $p > 0,05$ ). Както систоличното, така и диастоличното кръвно налягане е сигнификантно по-високо при болните с хиперкортицизъм в сравнение със здравите ( $183 \pm 37/106 \pm 18$  срещу  $116 \pm 10/74 \pm 6$  mm Hg,  $p < 0,001$ ). Нивата на серумния общ холестерол и на триглицеридите бяха значимо повишени -  $6,94 \pm 1,75$ , респективно  $3,07 \pm 3,57$  mol/l,  $p < 0,05$  (референтни стойности: холестерол - до  $5,7$  mmol/l, триглицериди - до  $1,7$  mmol/l). Чрез линейно-регресионен анализ бе намерена сигнификантна позитивна ко-

реляционна зависимост между стойностите на холестерола и плазмения ЕТ-1 -  $r = +0,73$ ,  $p < 0,02$ ,  $n = 10$ . Същевременно обаче не бе установена значима корелация между нивата на ЕТ-1, от една страна, и стойностите на артериалното налягане, плазмения кортизол и уринната екскреция на кортизола, от друга страна.

## ОБСЪЖДАНЕ

Известно е, че при болните с хиперкортицизъм, и най-вече при синдрома на Cushing, честотата на преждевременната атеросклероза и хипертония е висока, което обяснява повишената смъртност, дължаща се на фатални съдови усложнения като миокарден инфаркт, дисекираща аортна аневризма и мозъчен инсулт (3). Глюкокортикостероидите потенцират коронарните рискови фактори: хипертония, хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия, нарушен глюкозен толеранс, хиперинсулинемия и инсулинова резистентност (8). В 30% от пациентите с болестта на Cushing се намират атероск-



Фиг. 1. Индивидуални плазмени нива на ендотелин-1  
Fig. 1. Individual plasma endothelin-1 levels

леротични плаки. От друга страна, макар и с не добре изяснена патогенеза, при кортизол-индуцираната хипертония са въвлечени многофакторни патобиохимични механизми: активирана е пресорната ренин-ангиотензинова система (РАС) - като резултат от увеличаване ренинов субстрат, засилен е хипертензивният отговор към ангиотензин II и норепинефрин, редуцирана е активността на депресорните системи - в т. ч. на каликреин-кининовата система, простагландините и произхождащия от ендотела релаксиращ фактор - NO.

В нашето проучване за първи път се установява (справка MEDLINE), че при болните с нелекуван синдром на Cushing, в активния стадий на болестта, се регистрира многократно повишение на плазмения ендотелин-1, за който е известно, че е най-мощният вазоконстрикторен пептид с изразено хипертензивно, митогенно и атерогенно действие (1). Тъй като освобождаването на ET, след синтезирането му в ендотелните клетки, се извършва предимно „аблуминално“, т. е. в посока на съдовите гладкомускулни клетки, където той въздейства върху ET-A и ET-B рецепторите, повечето автори считат, че промените в плазмената концентрация на ET трябва да се интерпретират предпазливо (1, 16). Това означава, че неговото кръвно ниво не е точен критерий за промените и нарушенията му на тъканно равнище. От друга страна обаче има данни, че повишението на ET в циркулацията упражнява патофизиологични ефекти, допринасящи за възникването на хипертония, атеросклероза и коронарна вазоконстрикция. Също така, вазоконстрикторният ефект на ET увеличава съдовия тонус при състоянията на хиперлипидемия (5). Установената от нас изразена корелация между хиперендотелинемията и хиперхолестеролията при синдрома на Cushing представлява основателен факт, насочващ към хипотетичната роля на ET като хуморален атерогенен фактор, ускоряващ атеросклеротичните процеси и ендотелната дисфункция при хиперкортицизъм. Установените много високи стойности на ET при пациентите с летален изход също подкрепят тезата за ролята на ендотелина като рисков фактор и даже като предиктор за възникване на тежки сърдечно-съдови усложнения, завършващи фатално. Доказано е, че пациентите с висок холестерол

имат повишени концентрации на ET и липопротеин(а) (5). Глюкокортикостероидите стимулират освобождаването на ET от съдовите гладкомускулни клетки, с което упражняват пермисивен ефект спрямо действието на ET като локален съдов атерогенен и хипертензивен агент. Освен протичаща с активиране на ендотелиновата система, кортизол-индуцираната хипертония се характеризира и с противоположно редуциране действието на депресорната система на NO (8). Липсващата корелационна зависимост между хиперендотелинемията и артериалната хипертония при синдрома на Cushing не е изненадващ факт поради комплицираната патогенеза на хипертонията при това заболяване, както бе изтъкнато вече, а също и поради клиничната, биохимичната и патоморфологичната хетерогенност на този синдром. Наскоро бе установено, че инфузията на ET-1 у здрави повишава плазмения АКТХ паралелно с диастоличното кръвно налягане, което подкрепя тезата за медиаторния ефект на ET-1 върху хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос (9).

Тъй като е установено, че ET притежава директни кортикотропни ефекти върху човешката надбъбречна жлеза и медира действието на АКТХ (15, 18), с основание възниква въпросът за хипотетичната патогенетична роля на хиперендотелинемията като стимулатор на надбъбречно-коровата функция и като активатор на хиперпластичните и растежните процеси в надбъбрека. С имунохистохимична техника е доказана ултраструктурната локализация на ET в доброкачествени и неопластични образувания на надбъбрека (12). Нашите данни сочат, че макар и несигнификантна, ендотелинемията е по-висока при пациентите с кортикостероми в сравнение с двустранната надбъбречно-корова хиперплазия, характерна за болестта на Cushing. Разбира се, спекулативно би било да приемем, че първичният източник на повишената ET концентрация е надбъбречната жлеза.

ET директно стимулира секрецията на алдостерон от zona glomeruloza на надбъбрека както *in vitro*, така и *in vivo*, осъществявайки действието си посредством ET-A и ET-B рецепторите. С основание се подозира ролята му в патогенезата на първичния хипералдостеронизъм, в т. ч. и синдрома на Conn (17). При феохромоци-

том ЕТ стимулира освобождаването на катехоламини от надбъбречната медула и се секретират в ексцесивни количества заедно с катехоламините (14).

Като се имат предвид невромодулаторните действия на ЕТ по отношение на хипоталамо-хипофизната функция (4, 9), фактът, че ЕТ рецептори се откриват в хипоталамуса и хипофизата и че ЕТ-1 стимулира освобождаването на АКТХ от кортикотрофните клетки, т. е. действието му е подобно на КРХ, би могла да се подозира и патогенетичната роля на ЕТ при болестта на Cushing.

Специално внимание ще отделим на факта, че при нелекуван хипокортицизъм плазменят ендотелин също е значително повишен, което според авторите представлява хомеостатична адаптация, насочена към балансиране на хипотензията при това заболяване (10). Смята се, че при надбъбречно-корова недостатъчност активирането на ендотелините, заедно с това на симпатиковата и ренин-ангиотензиновата система, е елемент от невро-хормоналния отговор спрямо водно-електролитните нарушения и хипотонията, и едва ли е доказателство, че ендотелините са включени директно в регулацията на ендокринната функция на надбъбречната кора (16). Имайки предвид нашите данни, става ясно, че както хипо-, така и хиперкортицизъм про-

тичат с хиперендотелинемия. Едва ли обаче този факт трябва да се възприема като парадоксален, особено ако се приеме логиката, че повишеният ендотелин изпълнява компенсаторна функция при болестта на Addison (10, 16), докато при синдрома на Cushing той вероятно е маркер за ендотелна дисфункция и атеросклероза, а от друга страна, може би участва в патогенезата на надбъбречно-коровата хиперплазия или неоплазия.

**В заключение**, плазменят ендотелин е многократно повишен при синдрома на Cushing, което вероятно се дължи на активиране на ендотелиновата система при хиперкортицизъм. Нашата изследователска постановка не дава възможност да се отговори на въпроса, дали е първично или вторично това повишение. Има основания да се допусне, че хиперендотелинемията вероятно потенцира ускорената и преждевременната атеросклероза и хипертонията - така типични за синдрома на Cushing (3). Нещо повече, нашите данни сочат, че пациентите с много висок плазмен ендотелин имат повишен риск за тежки сърдечно-съдови инциденти и летален изход.

Най-накрая, нашите резултати могат да послужат и като идея за употребата на ЕТ-антагонисти в лечението на хипертонията и тежките сърдечно-съдови усложнения при синдрома на Cushing.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Кирилов, Г. Вазоактивни хормони и хуморални фактори. Ендотелини. В: Ендокринология. Ред. Б. Лозанов. ТИЛИА, Академично издателство „М. Дринов“, София, 2000, 1063-1166.
2. Кирилов, Г., Л. Даковска, Р. Ковачева. Влияние на тиреоидната функция върху плазмената концентрация на ендотелин-1 у хора. *Ендокринология*, 5, 2000, 4, 27-32
3. Colao, A., R. Pivonello, S. Spiezia et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1999, 2664-2672.
4. Haak, T., E. Jungmann, E. Haak et al. Clinical evidence for a neuromodulator action of endothelin in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in men. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 105, 1997, 46-52.
5. Haak, T., W. Marz, E. Jungmann et al. Elevated endothelin levels in patients with hyperlipoproteinemia. *Clin Invest*, 72, 1994, 580-584.

6. Hinson, J., L. Cameron, S. Kapas. Regulation of adrenal vascular tone: role of endothelin-1 and nitric oxide. *Endocr Res*, 22, 1996, 875-879.
7. Hinojosa-Laborde, C., D. Lange. Endothelin regulation of adrenal function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 26, 1999, 995-999.
8. Kelly, J., G. Mangos, P. Williamson et al. Cortisol and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, (Suppl.), 25, 1998, s51-s56.
9. Kiefer, F., M. Kellner, H. Jahn et al. Comparison of the effects of endothelin-1 and -3 on secretion of pituitary hormones in healthy male volunteers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 108, 2000, 378-381.
10. Letizia, C., M. Centanni, L. Scuro et al. High plasma levels of endothelin-1 in untreated Addison's disease. *Eur J Endocrinol*, 135, 1996, 696-699.
11. Letizia, C., G. De Toma, S. Cerci et al. Plasma endothelin-1 levels in patients with aldosterone-producing adenoma and pheochromocytoma. *Clin Exp Hypertens*, 18, 1996, 921-931.
12. Li, Q., L. Grimelius, X. Zhang et al. Ultrastructural

localization of endothelin-1 in nonneoplastic, hyperplastic, and neoplastic adrenal gland. *Ultrastruct Pathol*, 19, 1995, 489-494.

13. Mazzocchi, G., L. Malendowicz, F. Musajo et al. Role of endothelins in regulation of vascular tone in the in situ perfused rat adrenals. *Am J Physiol*, 274, 1998, E1-E5.

14. Oishi, S., M. Sasaki, T. Sato. Elevated immunoreactive endothelin levels in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens*, 7, 1994, 714-722.

15. Rossi, G., A. Belloni, G. Nussdorfer et al. Endothelin-1 and the adrenal gland. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4 (Suppl 2), 2000, 35, s17-s20.

16. Ruschitzka, F., T. Luescher. Endothelin: culprit or bystander in Addison's disease? *Eur J Endocrinol*, 135, 1996, 645-648.

17. Veglio, F., R. Melchio, F. Rabbia et al. Plasma immunoreactive endothelin-1 in primary hyperaldosteronism. *Am J Hypertens*, 7, 1994, 559-561.

18. Vierhapper, H., P. Novotny, W. Waldhausl. Effect of endothelin-1 in man: impact on basal and adrenocorticotropin-stimulated concentrations of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 1995, 948-951.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Георги Кирилов, д.м.

Клиничен център по ендокринология  
и геронтология

СБАЛЕНГ „Акад. Иван Пенчев“

ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

E-mail: kirilov@uheg.medicalnet-bg.org

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Georgi Kirilov, MD, PhD

Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology

6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

E-mail: kirilov@uheg.medicalnet-bg.org

## Ендотелинът - ранен маркер за ендотелна дисфункция при инсулинрезистентни състояния

П. Каратодорова, Л. Коева

Клиника по ендокринология и болести на обмяната,  
Медицински университет - Варна

## The Endothelin - an Early Marker for Endothelial Dysfunction in Insulinresistant States

P. Karatodorova, L. Koeva

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases,  
Medical University - Varna

### РЕЗЮМЕ

Захарният диабет е болестно състояние, придружено с множество метаболитни отклонения, които косвено или пряко оказват влияние върху ендотела на съдовата стена. Късните усложнения на диабета в по-голямата си част отразяват и се дължат на микроваскуларна дисфункция. Като продукт на ендотелните клетки ендотелинът е един от циркулиращите маркери на ендотелноклетъчна дисфункция, значими и разнорасположени промени в чиято концентрация се наблюдават при захарен диабет и синдром X. В настоящия обзор са разгледани накратко някои

### Abstract

Diabetes mellitus is a disease associated with a multitude of metabolic abnormalities which indirectly or directly influence the endothelium of the vascular wall. Most of the late complications of diabetes reflect and result from microvascular dysfunction. Endothelin, as a product of endothelial cells is one of the circulating markers of endothelial dysfunction. Significant and diverse changes in its concentration can be seen in conditions like diabetes and X - syndrome. The present review examines some aspects of the synthesis and biological effects of endothelin as well as its relations

---

аспекти от синтезата и биологичните ефекти на ендотелина, както и взаимоотношенията му с някои от по-важните метаболитни фактори (кръв на захар, плазмени липиди, инсулин), промени в които са налице при диабет.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет, ендотелин, ендотелна дисфункция.

---

## ВЪВЕДЕНИЕ

Независимо, че DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) определя хипергликемията като рисков фактор за развитието на усложненията на захарния диабет (ЗД) (32), все още няма единно становище относно патогенетичната връзка между високата кръвна захар и усложненията на диабета. Съществуват различни становища относно патогенезата на диабетните усложнения, включващи хипотезите за AGEП (Advanced Glycation End Products), алдозоредуктазата, оксидативен стрес, редуктивен стрес или псевдохипоксия, истинска хипоксия, карбонил-ов стрес, нарушен метаболизъм на липопротеините, увеличена активност на протеинкиназа С (21). Възможно е всяка една от тези хипотези да отразява различна част от един общ патогенетичен процес, лежащ в основата на диабетните усложнения или просто тъканите в организма да имат различна чувствителност към различните механизми. Едно от местата в човешкия организъм, където най-рано могат да се видят отраженията на захарния диабет, е ендотелът на съдовата стена. Ендотелната дисфункция, която се наблюдава твърде рано, в стадия на функционалните промени, когато все още липсват органични изменения в съдовата стена, играе важна роля в генезата на микро- и макроваскуларните компликации на диабета. Още в началото на този процес в кръвта на болните се наблюдават циркулиращи маркери на ендотелноклетъчна дисфункция, които представляват продукт на самите ендотелни клетки: фактор на von Willebrand, тромбомодулин, ендотелин-1, адхезионните молекули sVCAM (soluble vascular cell adhesion molecule)

to some of the the crucial metabolic factors in diabetes (blood glucose, plasma lipids, insulin).

---

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, endothelin, endothelial dysfunction.

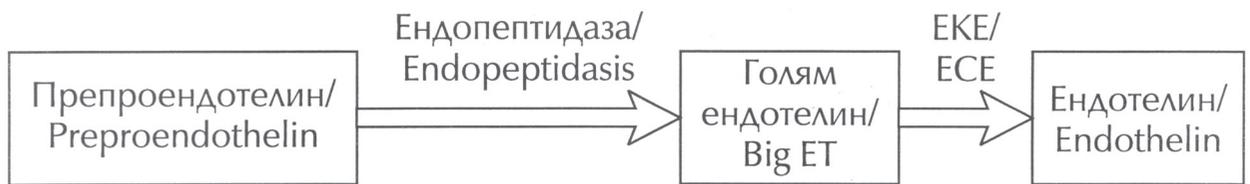
---

и sICAM(soluble intercellular adhesion molecule).

Предмет на настоящия обзор е ендотелинът - един от маркерите на ендотелна активация и дисфункция, неговата структура, клетъчни и молекулярни механизми на действие, ефектите му в човешкия организъм, както и отклоненията в нивата му в светлината на метаболитните промени при захарен диабет.

През последните години все повече клинични и експериментални проучвания започват да фокусират своето внимание върху промените в ендотелната функция при инсулинрезистентните индивиди, типични представители на които са пациентите със синдром X и захарен диабет. Започва да става ясно, че промените в ендотела, които се наблюдават в един по-напреднал вариант при захарен диабет тип 2, в действителност започват твърде рано и могат да бъдат демонстрирани дълго време преди манифестирането на захарния диабет. Един от ранните маркери на ендотелна дисфункция е ендотелинът, една добре позната вече вазоконстрикторна и митогенна субстанция, изолирана през 1988 г. от Yanagisawa et al. (31).

Образуването на ендотелините следва общия път на синтез на хормоните чрез синтезиране на биологично неактивен прекурсор, наречен препроендотелин, който, преминавайки през етапа на т. нар. big ендотелин, достига до крайната биологично активна субстанция (фиг. 1). Така ендотелът на съдовата стена, разглеждан предимно като високоселективна бариера, осигуряваща транспорт на различни вещества към и от интерстициалните тъкани, в случая функционира като самостоятелен високоактивен ендокринен орган.



**Фиг. 1.** Етапи на биосинтеза на ендотелина

**Fig. 1.** Steps of endothelin' biosynthesis

*ЕКЕ - ендотелин-конвертиращ ензим/ECE - endothelin-converting enzyme*

Като модулатор на базалния съдов тонус ендотелинът предизвиква транзиторна вазодилатация, последвана от бавна и продължителна вазоконстрикция. Добре известно е, че ET упражнява тези ефекти, свързвайки се със своите мембранно разположени ETA и ETB рецептори, чиито селективни и неселективни антагонисти са навлезли вече широко в експерименталната медицина. Чрез използването на ECE и ендотелин-рецепторни антагонисти са установени и редица допълнителни ефекти на ендотелина: регулация на водно-солевата хомеостаза, стимулиране пролиферацията на съдовата и сърдечната мускулатура, образуването на компонентите на екстрацелуларния матрикс - колаген, ламинин, растежни фактори като TNF, TGF, FGF, PDGF (7, 14, 21), участие в регулацията на тиреоидната функция (22). Става ясно, че както повишените нива, така и липсата на ET са свързани с развитието на патология (недостигът на ET по време на ембриогенезата води до тежки аномалии, някои от които несъвместими с живота - сърдечно-съдови малформации, аномалии на кранио-фациалния отдел, аганглионерен мегаколон, CATCH22 синдром).

### ПЛАЗМЕНИ НИВА НА ЕНДОТЕЛИНА ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

От трите вида ендотелини ендотелните клетки произвеждат основно ендотелин-1. Нивата на останалите изоформи в плазмата са недоволими до изключително ниски. Обичайните плазмените концентрации на ET-1, съобщавани в литературата, са в пикомоларни граници, варират между 1 и 5 pmol и рядко надхвърлят 25 pmol, дори и при патологични състояния (13). При интерпретацията на плазмените му нива би

трябвало да се имат предвид редица особености: на първо място по-голямата част от ET се излъчва в посока към съдовите гладкомускулни клетки; секретираният ET има кратък полуживот (1-3 min), който зависи и от неговия ренален, рецепторен и ензимно-медиран клирънс; и не на последно по значение място е, че немалък е броят на метаболитните фактори, които поотделно и в съчетание въздействат върху синтезата, секрецията и следователно върху нивата на ET (19). Тези и вероятно редица други фактори са отговорни за голямото разнообразие в нивата му при захарен диабет. Като цяло при пациенти със ЗД тип 1 е определян както увеличен (23), така и намален ET, а при ЗД тип 2 - увеличен и непроменен. Освен продължителността на диабета други фактори, оказващи влияние върху плазмените нива на ET, са гликемичният контрол, наличието на съпътстващи заболявания и най-вероятно методиката за неговото измерване.

### ФАКТОРИ, ВЪЗДЕЙСТВАЩИ ВЪРХУ ПРОДУКЦИЯТА И ДЕЙСТВИЕТО НА ЕНДОТЕЛИНА ПРИ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Захарният диабет е придружен с множество метаболитни отклонения, които директно или индиректно оказват влияние върху ендотелните клетки и по този начин върху освобождаването и действието на ендотелина.

Ефектите на повишената кръвна захар върху синтезата, секрецията и действието на ET не са еднопосочни и все още са недостатъчно изяснени. Хипергликемията може да увеличава (30), да намалява (16) или да не оказва никакъв ефект (2) върху освобождаването на ET-1 от ендотелни клетки в тъканни култури. Инкубацията

на аортни гладкомускулни клетки в среда с висока концентрация на глюкоза намалява максималния свързващ капацитет за ET-1 (12), докато инкубацията на перници при подобни условия води до увеличение на рецепторите за ET-1, което обаче е статистически недостоверно (5). Експериментални проучвания с ретинални ендотелни клетки и перници, които са едни от най-често уврежданите при диабетна микроангиопатия, хвърлят светлина върху евентуалните механизми на тяхното засягане при диабет. Установяването, че активираната под влияние на хипергликемията протеинкиназа С увеличава експресията на tPHK на ET-1 от ретиналните перници и ендотелни клетки, обещава евентуална бъдеща терапевтична намеса с протеинкиназни инхибитори (25).

Друг фактор, имащ определено взаимодействие с ендотелина, са плазмените липиди. Повишение на техните нива се наблюдава както при тип 1, така и при тип 2 захарен диабет, особено при лош контрол на диабета (8). Триглицеридите и оксидираните LDL увеличават ендотелноклетъчните, коронарните и плазмените (26) концентрации на ET-1 *in vivo*.

Оксидираните LDL предизвикват концентрация- и време-зависимо увеличение на експресията на препротPHK на ET в човешки ендотелни клетки (3). Нещо повече, ефектите на хипертриглицеридемията са синергични с ефектите на хиперинсулинемията (26). Плазменият ET-1 е увеличен при пациенти с увеличени плазмени липиди още преди развитието на атеросклерозата и може да бъде използван като маркер за ендотелна дисфункция в ранните стадии на атеросклеротичния процес, когато все още липсват органични промени в съдовата стена.

Неизменно обсъжданите в патогенезата на диабетните усложнения AGEp (advanced glycation end products) са позната и добре изучена група химически съединения. Последни проучвания дават допълнителна яснота върху потенциалната им роля в развитието на съдови увреждания. Разглеждани като звено между оксидативния стрес и съдовата дисфункция, те предизвикват активиране на транскрипционния фактор NF- $\kappa$ B в макрофагите, който от своя страна модулира генната транскрипция за ET-1, като увеличава неговата синтеза (28). От друга страна,

AGEp определят оксидативна промяна на липидите с образуване на оксидирани LDL, които модулират ендотелиновата секреция.

Наред с кръвната захар и плазмените липиди инсулинът е друг важен фактор, имащ отношение към ендотелина. Клиничните и експерименталните проучвания в тази посока дават редица факти относно взаимодействията между тях и повдигат въпроса за евентуалната роля на ендотелина в развитието на усложненията на диабета и на метаболитния синдром. Инсулинът стимулира експресията на гена за ET-1 (24) и увеличава секрецията на ET-1 от човешки ендотелни клетки (11), а индукцията на хиперинсулинемията увеличава плазмената концентрация на ET-1 при хора (11) и при животни (12). Ефектът на инсулина е дозо- и време-зависим. Умерено увеличени инсулинови нива (200 pmol/l) не повишават плазмения ET, докато супрафизиологични инсулинови концентрации (900-5000 pmol/l) стимулират отделянето на ендотелин от ендотелните клетки (26). Освен това при продължително въздействие с високи дози инсулин се увеличава ET-1 индуцираният калциев отговор (18). Причината за това е прякото стимулиране от инсулина на експресията на ETA рецепторите върху гладкомускулните клетки на съдовата стена. Такъв ефект не се наблюдава при кратко повишаване на инсулиновата концентрация, нещо, което нормално е налице в постпрандиалните часове. В подкрепа на ендотелинотропното действие на инсулина е и фактът, че понижението на нивото на инсулина в кръвта води до намаление и на ендотелиновите нива (29). Имайки предвид митогенния ефект на ендотелина и от друга страна, на инсулина, не е изключено инсулин-стимулираната секреция на ET да има отношение и към атерогенното действие на инсулина.

В подкрепа на хипотезата за евентуално участие на ET в констелацията на метаболитния синдром говорят и редица клинични проучвания, демонстриращи увеличени нива на ендотелина при инсулинрезистентни индивиди - пациенти с X-синдром и ЗД тип 2 (10, 26). При тях успоредно с високите нива на фактора на von Willebrand, който е един отдавна утвърден маркер на ендотелна дисфункция, е налице и увеличен ET. Нещо повече, налице е значителна корелация на инсулинемията с ендотелинемията и

от друга страна, на НОМА-индекса с ET. Имайки предвид гореизложените факти, възможно е при индивиди с инсулинова резистентност хиперинсулинемията да увеличава свободните мастни киселини в кръвта и продукцията на VLDL в черния дроб с краен резултат хипертриглицеридемия, която от своя страна намалява инсулиновата чувствителност и увеличава продукцията на ET-1.

Редица проучвания сочат, че взаимоотношенията между инсулина и ендотелина не са еднопосочни. Още през 1991 г. Donckier et al. (6) изказват предположението, че ET-1 има инсулинотропно действие. Имайки предвид нови данни от *in vitro* проучвания, че ендотелините директно стимулират инсулиновата секреция от изолирани островни клетки и че *in vivo* ендотелинова инфузия предизвиква хиперинсулинемия и хипогликемия, не е възможно да се изключи тяхното потенциално участие в порочен кръг, резултиращ в хиперинсулинемия и диабетна ангиопатия (4, 15). Връзката, която евентуално съществува между хиперинсулинемията

и хиперендотелинемията, е потенциално място за терапевтична намеса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение, имайки предвид вазоконстрикторния и митогенен ефект на ендотелина, ролята му за поддържане на съдовия тонус, както и промените в нивата му под влияние на редица метаболитни фактори, той се очертава като един от ранните маркери на ендотелна дисфункция както при захарен диабет, така и при метаболитен синдром. В този аспект увеличението на нивата му може да има важни патофизиологични последици при развитието на съдовите усложнения на диабета. За доизясняване на взаимоотношенията между ендотелина и метаболитните отклонения при диабет са необходими допълнителни проучвания, които ще помогнат за определяне на ролята на тези взаимоотношения в патогенезата на диабетните компликации и за евентуална терапевтична намеса и прекъсване на болестния процес.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Baumgartner-Parzer, S. M., P. Nowotny, O. Wagner, W. Waldhausl. Determination of plasma ET-1 by RIA - risks and limitations. *Horm Metab Res*, 30, 1998, 633-635.
2. Baumgartner-Parzer, S., O. Wagner, W. Wadhausl, T. Roth, M. Lorenzi. Failure of high ambient glucose to affect endothelin-1 synthesis or release by cultured human endothelial cells. *Horm Metab Res*, 28, 1996, 610-612.
3. Boulanger, C. M., F. C. Tanner, M. L. Bea, A. W. Hahn, A. Werner, T. F. Luscher. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res*, 70, 1992, 1191-1197.
4. De Carlo, E., A. Milanesi. Endothelin-1 and endothelin-3 stimulate insulin release by isolated rat pancreatic islets. *J Endocrinol Invest*, 23, 2000, 240-245.
5. De la Rubia, G., F. J. Oliver, T. Inoguchi, G. L. King. Induction of resistance to endothelin-1's biochemical actions by elevated glucose levels in retinal pericytes. *Diabetes*, 41, 1992, 1533-1539.
6. Donckier, J., C. Hanet, A. Berbinschi, L. Galanti, A. Robert, H. Mechelen, H. Pouleur, J. M. Ketelslegers. Cardiovascular and endocrine effects of endothelin-1 at pathophysiological and pharmacological plasma concentrations in conscious dogs. *Circulation*, 84, 1991, 2476-2484.
7. Evans, T., D. X. Deng. ET-receptor blockade prevents augmented extracellular matrix component mRNA ex-

pression and capillary basement membrane thickening in the retina of diabetic and galactose fed rats. *Diabetes*, 49, 2000, 662-666.

8. Epstein, M., J. R. Sowers. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*, 19, 1992, 403-418.
9. Ferri, C., C. Bellini, G. Desideri. Plasma endothelin-1 levels on obese hypertensive and normotensive men. *Diabetes*, 44, 1995, 431-436.
10. Ferri, C., C. Bellini, G. Desideri. Elevated plasma endothelin-1 levels as an additional risk factor in non-obese essential hypertensive patients with metabolic abnormalities. *Diabetologia*, 40, 1997, 100-102.
11. Ferri, C., V. Pittoni, A. Piccoli et al. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 1995, 829-835.
12. Frank, H. J., E. R. Levin, R. M. Hu, A. Pedram. Insulin stimulates endothelin binding and action on cultured vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*, 133, 1993, 1092-1097.
13. Frelin, C., D. Guedin. Why are circulating concentrations of endothelin-1 so low? *Cardiovasc Res*, 28, 1994, 1613-1622.
14. Gilbert, R. E., J. R. Rumble, Z. Cao. Endothelin receptor antagonism ameliorates mast cell infiltration, vascular hypertrophy and epidermal growth factor expression in experimental diabetes. *Circ Res*, 486, 2000, 158-165.
15. Gregersen, S., J. L. Thomsen, B. Brock, K.

Hermansen. Endothelin-1 stimulates insulin secretion by direct action on the islets of Langerhans in mice. *Diabetologia*, 39, 1996, 1030-1035.

16. Hattori, Y., K. Kasai, T. Nakamura, T. Emoto, S.-I. Shimoda. Effect of glucose and insulin on immunoreactive endothelin-1 release from cultured porcine aortic endothelial cells. *Metabolism*, 40, 1991, 165-169.

17. Haynes, W. G., D. J. Webb. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *J Hypertens*, 16, 1998, 1081-1098.

18. Hopfner, R., R. Hasnadka, T. Wilson, R. McNeill, V. Gopalakrishnan. Insulin increases endothelin-1 evoked intracellular free calcium responses by increased ETA receptor expression in rat aortic smooth muscle cells. *Diabetes*, 47, 1998, 937-944.

19. Hopfner, R. L., V. Gopalakrishnan. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. *Diabetologia*, 42, 1999, 1383-1394.

20. Ishii, H., K. Daisuke, G. L. King. Protein kinase C activation and its role in the development of vascular complications in diabetes mellitus. *J Mol Med*, 76, 1998, 21-31.

21. Ishimura, E., S. Shouji, Y. Nishizawa, H. Morii, M. Kashgarian. Regulation of mRNA expression for ECM by cultured rat mesangial cells. *J Am Soc Nephrol*, 2, 1991, 546.

22. Кирилов, Г., Л. Даковска. Ендотелини: потенциална роля в тиреоидната регулация и патология. *Ендокринология*, 5, 2000, 4, 21-26.

23. Kirilov, G., L. Dakovska, A. Borisova, S. Krivoshev, N. Nenchev. Increased plasma endothelin levels in patients with insulin dependent diabetes mellitus and end-stage vascular complications. *Horm Metab Res*, 26, 1994, 119-120.

24. Oliver, F. J., G. de la Rubia, E. P. Feener et al. Stimulation of endothelin-1 gene expression by insulin in endothelial cells. *J Biol Chem*, 266, 1991, 23251-23256.

25. Park, J. Y., N. Takahara, A. Gabriele. Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. *Diabetes*, 49, 2000, 1239-1248.

26. Piatti, P. M., L. D. Monti, M. Conti et al. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes*, 45, 1996, 316-321.

27. Simonson, M. S., S. Wann, P. Mene, G. R. Dubyac, M. Kester, Y. Nakazato, J. R. Sedor, M. J. Dunn. Endothelin stimulates phospholipase C, Na/H exchange, c-fos expression, and mitogenesis in rat mesangial cells. *J Clin Invest*, 83, 1989, 708-712.

28. Singh, R., A. Barden, T. Mori, L. Beilin. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 44, 2001, 129-146.

29. Wolpert, H. A., S. N. Steen, N. W. Istfan, D. C. Simonson. Insulin modulates circulating endothelin-1 levels in humans. *Metabolism*, 42, 1998, 1027-1030.

30. Yamauchi, T., K. Ohnaka, R. Takayanagi, F. Umeda, H. Nawata. Enhanced secretion of endothelin-1 by elevated glucose levels from cultured bovine aortic endothelial cells. *FEBS Lett*, 267, 1990, 16-18.

31. Yanagisawa, M., H. Kurihara, S. Kimura et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332, 1988, 411-415.

32. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes control and Complications Trial. *N Engl J Med*, 329, 1993, 977-986.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р. Петя Каратодорова  
Клиника по ендокринология  
и болести на обмяната  
Медицински университет  
Ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9000

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Petia Karatodorova, MD  
Department of Endocrinology  
and Metabolic Diseases  
Medical University  
55, Marin Drinov Str.,  
9000 Varna, Bulgaria



## Р. Йелоу и С. Берсън - първооткривателите на радиоимунологичния анализ



## R. Yelow and S. Berson - Their Discovery of Radioimmunoassay

Американските изследователи Соломон Берсън и Розалин Йелоу заслужено се нареждат сред великите фигури на ендокринологията. Забележителният им принос и успех в науката се дължат не само на изключителните им качества като учени, но също така и на техните взаимно допълващи се изследователски дарби и образование, основна предпоставка за ефективността на този научен екип. Научните биографии и трудният им път в науката са наистина необикновени.

Розалин Сусман е родена през 1921 г. в Ню Йорк като потомка на евреи, изселници от Източна Европа и Германия. От цялото си семейство само тя е имала възможността да учи, а избраната от нея специалност - физика, е рядко срещан избор за жена по това време. Въпреки полученото солидно образование и дипломиране като физик, тя е принудена първоначално да се издържа и припечелва със стенографска дейност. През 1941 г. постъпва като обучаващ асистент в отдела по физика на университета в Илинойс, където среща бъдещия си съпруг Арон Йелоу. Там и двамата получават докторска степен по физика (PhD). През 1945 г. Р. Йелоу се завръща в Ню Йорк и специализира в колежа Хънтър. Конкуренцията с младите мъже физици, токущо завърнали се от войната, не е в полза на сла-

бия пол, което е причина временно да остане без работа. По-късно тя, вече съпруга и майка, благоразумно се съгласява да стане хоноруван консултант в болницата Бронкс.

Соломон Берсън е кореняк нийоркчанин, влюбен в своя град. Надарен е с разностранни способности и интереси в областта на изкуството, математиката, литературата и историята. Той е професионален цигулар и страстен шахматист. Въпреки че неговият старт в медицината е труден - първоначално получава отказ да следва от двадесет и един университета, той завършва медицинското училище на престижния Нийоркски университет, където през 1945 г. получава първокласно медицинско образование. Специализира вътрешни болести в градската болница на Бостън, после отбива военната си служба за две години и изненадващо за всички, които го познават като изключителен медик, първоначално не поема пътя на университетската кариера, а става практикуващ лекар в болницата Бронкс. Това му помага обаче да развие таланта си на клиничен изследовател и на лекар, отдаден безкористно на благородното си призвание. Комерсиализацията в медицината, която по това време набира скорост, му е дълбоко чужда и става причина за чести спорове с негови колеги.

През 1950 г. Р. Йелоу и С. Берсън създават своя изследователски екип в Радиоизотопната служба на Отделението по радиотерапия на болницата Бронкс, като по този начин те комбинират и използват опита си по физика и медицина, за да приложат най-новите открития в областта на радиоизотопите. По това време вече ядрената физика достига своята кулминация на развитие и Р. Йелоу е наясно, че всеки експериментатор в тази област е потенциален Нобелов лауреат. Скоро те използват радиоизотопите на  $^{42}\text{K}$  и  $^{131}\text{I}$  за клинични цели. Първата им статия излиза в сп. „Сайънс“, където се разглежда определянето на кръвния обем, довело до постулирането на „трикомпартиментния модел“ (4). Публикувани са също и проучвания на тиреоидния клирънс, които са най-точните за времето си.

Задълбочените интереси на С. Берсън върху патофизиологията на диабет тип 2 способстват в най-голяма степен за тяхното голямо откритие - принципа на радиоимунологичния анализ. Той допуска, че диабет тип 2 вероятно не се обуславя от липсата на инсулин. С помощта на създадения от Р. Йелоу метод за белязане на инсулин със  $^{131}\text{I}$  те изследват кинетиката му и достигат до неочаквани изводи. При пациентите, които са били лекувани с инсулин, отделянето на радиоактивния инсулин от циркулацията е ставало много бавно. Същото е установено и при недиабетици, които са приемали чуждовидов инсулин. Така С. Берсън и Р. Йелоу правят необикновеното за тогава предположение, че тези болни са образували антитела срещу инсулина, което противоречи на принципа, че такива малки молекули могат да притежават антигенни свойства. Те срещат големи трудности, когато сп. „Нейчър“ отхвърля тяхната статия, а друго елитно списание - „Списание за клинични проучвания“, се съгласява да публикува данните за тяхното откритие, при условие че от заглавието на статията отпадне терминът антитяло и се замени с инсулин-свързващ глобулин (1).

По този начин Р. Йелоу и С. Берсън изграждат концепцията за радиоимунологичен анализ на инсулина, основаващ се на човешки антитела, които болните са придобили след приложение на чуждовидов инсулин. По това време в науката е отбелязан голям напредък в об-

ластта на химията на пептидните хормони, което способства за получаване на високо пречистени субстанции, които са на разположение на изследователите, и дава възможност те да бъдат маркирани с радиоактивни изотопи и да се прилагат за имунизация с цел получаване на специфични антитела. През 1959 г. Р. Йелоу и С. Берсън публикуват, този път в сп. „Нейчър“, първото съобщение за определяне на инсулин по радиоимунологичния метод - публикация, която е революционна и им донася Нобеловата награда (3). Малко след това и други изследователи използват вместо антитела високоафинитетни свързващи протеини на хормони за целите на специфичните измервания. Така са създадени количествени измервания на  $\text{T}_4$  и витамин  $\text{B}_{12}$  - чрез компетитивно изместващ анализ с използване на рецептори или свързващи протеини (тироксин-свързващ глобулин и вътрешния - *intrinsing*, фактор). Дотогава като основен за определянето на пептиди и други биологични съединения е бил прилаган биологичният метод, който е трудоемък и с ниска чувствителност, но най-вече трудно приложим за практически клинични цели и изследователска дейност. Високата специфичност, чувствителност и бързо свързване, съчетано с ниска дисоциационна кинетика, определя предимствата на радиоимунологичния анализ - РИА (radioimmunoassay - RIA), пред другите конкурентни методи.

След 1960 г. публикациите, в които се използва РИА, нарастват експоненциално.

С. Берсън, който по призвание е физиолог, по най-елегантен начин прилага този голям пробив в науката за количественото измерване в кръв на наскоро откритите хормони. През 1977 г. Р. Йелоу, съвместно с откривателите на хипоталамичните хормони - Р. Гилемин и А. Шали, получава Нобеловата награда по физиология и медицина „За развитието на техниката на радиоимунологичния анализ“. В словото си пред Шведската кралска академия на науките тя предсказва, че РИА ще намери бъдещо приложение извън границите на ендокринологията - като определяне на Австралийския антиген, и ще се прилага в диагностиката на инфекциозните заболявания.

Р. Йелоу е щастлива, че доживява да види плодовете на своето откритие, което се раз-

---

пространява във всички области на биологичните науки. За жалост, преждевременната смърт на С. Берсън през 1974 г. го лишава от възможността да изпита заслужената радост и удовлетворението на учен от изключителното приложение на РИА в медицината. Също и от Нобеловата награда по медицина, която се е полагала равностойно и на него. В негова памет Р. Йелоу наименува лабораторията, в която те създават първия РИА метод, в „Изследователска лаборатория С. А. Берсън“.

Днес с пълно основание можем да твърдим, че големият напредък и информационният взрив в ендокринологията до голяма степен се дължат на приложението на радиоимунологич-

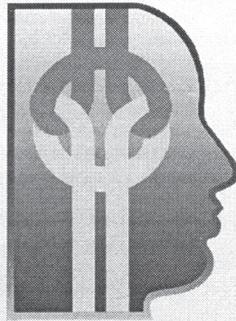
ния метод (2). Въпреки създадените по-късно, почиващи на същия принцип алтернативни методи като ензимно-имунния (ЕИА), флуоресцентно-имунния (ФИА), луминесцентно-имунния (ЛИА), както и други техни варианти, РИА все още остава най-чувствителният (до  $10^{-9}$  mol) и специфичен метод за най-прецизно количествено измерване на хормони, витамини, антитела, антигени, лекарствени субстанции, туморни маркери и други биологично активни субстанции.

**Г. Кирилов**

*Клиничен център по ендокринология  
и геронтология,  
Медицински университет - София*

БЪЛГАРИЯ

Даннорово



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО  
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ - СНМД  
СЕКЦИЯ "ТИРЕОИДОЛОГИЯ"



# НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ "АКАД. ИВАН ПЕНЧЕВ"

"ЙОДДЕФИЦИТНИ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ И  
ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ  
ТУМОРИ НА  
ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА"

19 - 21 СЕПТЕМВРИ 2001

**Курс 204. Заболявания на щитовидната и парашитовидните жлези - основни проблеми** - 12-дневен профилен курс за специализиращи лекари по ендокринология и детска ендокринология, терапевти и лекари по обща медицина. Срок: 15-26 октомври 2001 г.

**Ръководител на курса:** проф. д-р Б. Лозанов, д.м.н.

**Тематика:** Физиология и патофизиология на щитовидната жлеза, тиреотоксикоза, хипотиреоидизъм, тиреоидити, йоддефицитни заболявания, тумори на щитовидната жлеза, съвременни подходи в диагностиката и лечението на тиреоидните заболявания, тиреоид-асоциирани синдроми и усложнения.

**Лектори:** проф. Б. Лозанов, доц. А.-М. Борисова, проф. Г. Дашев, д-р Р. Ковачева, д-р Р. Иванова, д-р А. Сарафова, доц. Г. Кирилов, д-р И. Атанасова, д-р С. Хубавешки.

**Курс 205. Хипофизни, надбъбречни и ендокринно-полови заболявания - основни проблеми** - тематичен курс за терапевти, педиатри, общопрактикуващи лекари, гинеколози, уролози. Начало - 28 май 2001. Продължителност - 12 дни. Курсисти - 15.

**Ръководител на курса:** д-р М. Орбецова

**Тематика:** Целта на курса е да се направи преглед на основните заболявания на хипоталамо-хипофизната ос, надбъбречните жлези и гонадите. Ще се разгледат както теоретични въпроси в областта на хормоналната регулация и етиологията на заболяванията, така и практически, отнасящи се до ранната диагностика и консервативното лечение. Лекциите и практическите упражнения ще бъдат онагледени със специално подбрани подходящи клинични случаи.

**Лектори:** доц. С. Захаријева, доц. Ф. Куманов, проф. Г. Дашев, проф. Л. Дянков, д-р И. Атанасова, доц. Г. Кирилов, д-р А. Томова, д-р М. Орбецова, д-р Н. Генев

**Курс 206. Новости в захарния диабет** - 4-дневен тематичен курс, предназначен за ендок-

ринолози и специалисти по вътрешни болести. Курсисти - 15. Срок: 29 октомври - 1 ноември 2001 г.

**Ръководител на курса:** доц. Н. Овчарова

**Тематика:** Запознаване с най-съвременните схващания относно етиопатогенезата на захарния диабет. Предвижда се разглеждане на проблемите относно автоимунните маркери за диагностика на диабет тип 1, ранна диагностика на нарушения глюकोзен толеранс, клинично значение на инсулиноподобните растежни фактори при захарен диабет. Ще се разгледат въпросите за лептина и затлъстяване при диабет тип 2, съвременното лечение на захарния диабет с перорални антидиабетни препарати, инсулинолечението, и по-специално инсулиновите аналози, лечението на дислипидемиите, патогенезата на усложненията на захарния диабет, оксидативен стрес, диагноза и лечение на диабетно стъпало.

**Лектори:** проф. Д. Коев, доц. Н. Овчарова, д-р Цв. Танкова, д-р П. Каменова, проф. П. Ангелова, д-р И. Атанасова

**Курс 206. Захарен диабет - основни проблеми** - 12-дневен тематичен курс, предназначен за специализиращи ендокринология по наредба № 47 и вътрешни болести. Срок: 19 ноември - 1 декември 2001г.

**Ръководител на курса:** доц. Н. Овчарова

**Тематика:** Обхваща проблемите относно етиологията, патогенезата и класификацията на захарната болест. Разглеждат се въпросите за ранната диагноза на диабета, принципите на диетолечението, инсулинолечението и лечението с перорални медикаменти. Ще се обхванат въпросите относно острите и хроничните усложнения на захарния диабет и лечението им, проблемите на обучение на диабетно болните. Предвидена е клинична практика-визитация.

**Лектори:** проф. Д. Коев, доц. Н. Овчарова, д-р Цв. Танкова, д-р П. Каменова, д-р И. Атанасова, проф. Л. Дянков, проф. Г. Дашев, д-р Г. Даковска

**Курс 207. Съвременни проблеми на тиреоидната патология** - 4-дневен тематичен курс за специалисти ендокринолози, педиатри и терапевти. Срок: 25-28 юни 2001 г.

**Ръководител на курса:** проф. д-р Б. Лозанов, д.м.н.

**Тематика:** Фактори на струмигенезата и йод-дефицитни заболявания. Генетика и имунология на аутоимунните тиреоидни заболявания. Съвременни методи в тиреоидната диагностика. Сърдечно-съдови проблеми в тиреоидологията. Злокачествени тумори на щитовидната жлеза. Клинико-диагностични и лечебни подходи при АТЗ и тиреоидния карцином. ТАО-съвременни аспекти и решения. Щитовидна жлеза и бременност. Патоморфология на тиреоидните заболявания и възможности на цитодиагностиката.

**Лектори:** проф. Б. Лозанов, проф. Г. Дашев, доц. Г. Кирилов, д-р Р. Ковачева, доц. А.-М. Борисова, д-р И. Атанасова, д-р Р. Иванова, д-р Рад. Иванова, доц. Т. Сечанов, д-р С. Хубавешки.

**Курс 209. Ултразвукова диагностика на ендокринните жлези** - 5-дневен тематичен курс, предназначен за лекари специалисти ендокринолози и специализиращи по ендокринология със специалност вътрешни болести. Срок: 5-9 ноември 2001 г.

**Ръководител на курса:** д-р Русанка Ковачева, к.м.н.

**Тематика:** Приложение на УЗД в ендокринологията и в частност при тиреоидна и паратиреоидна патология. Разглеждат се диагностичните възможности, мястото на ехографията в диагностичния план, както и водене на диагностични и терапевтични манипулации - ТАБ, склерозирание и др.

**Лектори:** д-р Р. Ковачева, д-р Р. Иванова, проф. Б. Лозанов, проф. Г. Дашев, д-р Н. Кънев. Практически занятия: д-р А. Сарафова, д-р Р. Иванова

**Курс 210. Новости в диагностиката на ендокринните заболявания** - курсът е предназначен за ендокринолози, терапевти, педиатри, общопрактикуващи лекари и специалисти по обща медицина. Начало - 1 октомври 2001 г. Продължителност - 4 дни.

**Ръководител на курса:** проф. д-р Павлина Ангелова-Гатева, д.м.н.

**Тематика:** Обсъждат се съвременните клинично-лабораторни, радиоимунологични, имунологични, генетични, морфологични показатели и тяхната интерпретация в диагностиката на ендокринните заболявания, както и съвременните изобразителни методи - рентгеноскопия, компютърна томография, ехография. Представят се в алгоритмичен вид и стратегическите клинични подходи при диагностицирането на ендокринните заболявания.

**Лектори:** проф. П. Ангелова-Гатева д.м.н., проф. Г. Дашев д.м.н., проф. Л. Дянков д.м.н., проф. Б. Лозанов д.м.н., проф. Др. Коев, к.м.н., доц. Г. Кирилов, к.м.н., доц. С. Захариева, к.м.н., доц. Ф. Куманов, к.м.н., доц. Н. Овчарова, к.м.н., д-р И. Атанасова, к.м.н., д-р Ковачева, к.м.н..

**Курс 211. Клинична невроендокринология** - тематичен курс за ендокринолози, терапевти, педиатри, невролози, неврохирурзи, гинеколози. Начало - 3 декември 2001 г. Продължителност - 3 дни. Курсисти - 15.

**Ръководител на курса:** доц. Ф. Куманов

**Тематика:** Невроендокринологията е съществен дял на ендокринологията както в практически, така и в теоретичен аспект. Целта на курса е да запознае практикуващите лекари с основните насоки на регулацията на хормоналните системи, като и с практическите въпроси на съвременната диагностика, лечение и прогноза на невроендокринните заболявания.

**Лектори:** доц. С. Захариева, доц. Ф. Куманов, д-р И. Атанасова, д-р А. Томов

**Курс 212. Ендокринни хипертонии** - тематичен курс за ендокринолози, педиатри, терапевти, кардиолози, специалисти по обща медицина. Продължителност - 3 дни. Начало - 2 октомври 2001 г. Курсисти - 15.

**Ръководител на курса:** доц. С. Захариева

**Тематика:** В курса ще се разгледат основните проблеми, свързани с артериалната хипертония от ендокринен произход - класификация, етиология, патогенеза, клинични прояви, лечение и прогноза. Ще бъде обърнато внимание на особеностите на артериалната хипертония

при синдрома на Кушинг, първичния алдостеронизъм, феохромоцитома, акромегалията, захарния диабет, заболяванията на щитовидната жлеза. Ще бъдат демонстрирани подходящи клинични случаи.

**Лектори:** доц. С. Захариева, проф. Д. Коев, проф. Б. Лозанов, доц. Ф. Куманов, доц. Г. Кирилов, д-р М. Орбецова

**Курс 213. Ендокринология на климактерията /мъжки, женски/** - тематичен курс за ендокринологи, гинеколози, уролози, специалисти по обща медицина. Начало - 19 ноември 2001 г. Продължителност - 3 дни. Курсисти - 15.

**Ръководител на курса:** доц. Ф. Куманов

**Тематика:** Промяната в демографската структура на населението налага обръщане на по-голямо внимание на проблемите, породени от прехода от репродуктивната възраст към сениума. Съществува разлика между жените и мъжете в този преломен период от живота. При женския пол той е отчетлив, докато при мъжкия е постепенен. Това определя особеностите в подхода към поведението по отношение на стареещите мъж и жена. В курса ще бъдат разгледани физиологията и патологията на преходния период.

**Лектори:** доц. С. Захариева, доц. Ф. Куманов, д-р Н. Генев

**Курс 214. Ендокринно-обменна диагностика. Съвременни клинично-лабораторни методи и подходи** - тематичен курс за ендокринологи, терапевти, педиатри, специалисти по клинична лаборатория и нуклеарна медицина. Начало: 3 декември 2001 г. Продължителност - 5 дни. Курсисти - 15 души.

**Ръководител на курса:** доц. д-р Г. Кирилов

**Тематика:** Целта на този нов тематичен курс, посветен на диагностичната ендокринология, е да запознае специалистите ендокринологи и лекарите, работещи в областта на *in vitro* хормоналната имунодиагностика със съвременните методи и функционални тестове, алгоритмите, диагностичните подходи и насоки за екзактното и икономически рационалното изследване на ендокринната система.

**Лектори:** доц. Г. Кирилов, доц. С. Захариева, доц. Ф. Куманов, проф. Г. Дашев, проф. Л. Дянков, проф. Б. Лозанов, проф. А. Киряков, проф. Ангелова, доц. А. -М. Борисова, д-р Ц. Танкова, д-р Л. Даковска, д-р И. Атанасова.

**Курс 216. Ендокринни и паранеопластични тумори** - тематичен курс за патолози, ендокринологи, терапевти, педиатри и общопрактикуващи лекари. Продължителност - 3 дни. Начало - 21 май 2001 г. Курсисти - 10.

**Ръководител на курса:** проф. Г. Дашев, д.м.н.

**Тематика:** Целта на курса е да запознае практикуващите лекари с основните насоки в морфологичната диагностика на ендокринните и паранеопластичните тумори. Те представляват съществена част от туморната патология, което определя нарастващия интерес към ранната им диагностика, биологично поведение и лечение. Ще бъдат представени съвременни морфологични методи за диференциалната диагноза при тези тумори.

**Лектори:** проф. Г. Дашев, проф. Л. Дянков, доц. С. Захариева, доц. Г. Кирилов, д-р И. Атанасова

**Курс 217. Общи принципи на ендокринологията** - 4-дневен тематичен курс, предназначен за ендокринологи, педиатри и терапевти. Срок: 5-8 юни 2001 г.

**Ръководител на курса:** проф. д-р Б. Лозанов, д.м.н.

**Тематика:** Синтез, транспорт и механизъм на действие на хормоните. Регулация на хормоналната секреция. Хормонална регулация навъглехидратната, мастната и водно-електролитната обмяна. Окислителен стрес и антиоксидантни системи. Генетика и имунология на ендокринните заболявания. Имуноаналитични методи за хормонална диагностика. Образна диагностика на ендокринните заболявания.

**Лектори:** проф. Б. Лозанов, доц. Г. Кирилов, проф. А. Киряков, доц. Н. Овчарова, доц. С. Захариева, проф. Д. Коев, проф. Л. Дянков, доц. А. -М. Борисова, д-р И. Атанасова.

## УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** ISSN 1310-8131

Българско дружество по ендокринология

Journal

**ENDOCRINOLOGIA** ISSN 1310-8131

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

**Адрес на редакционната колегия:**

Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“  
Проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов  
ул. “Д. Груев” 6, 1303 София  
тел. (02) 987 7201; факс (02) 874 145

**Editorial Board Address for Correspondence:**

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
Prof. B. Lozanov or Assoc. Prof. Ph. Kumanov  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia – Bulgaria  
Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145

Списание “Ендокринология”, издание на Българското научно дружество по ендокринология, излиза в четири книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Списание то излиза на български език с подробни резюмета на български и английски. Заглавията, авторските колективи, а също надписите и означенията на илюстрациите и в таблиците се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чужди автори, се поместват на английски с цялостен или подбран превод на български.

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишеша машина или компютър, на хартия формат А4 (21 x 30 см), 60 знака на 30 реда при двоен интервал между редовете (една стандартна машинописна страница).

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници – за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3–4 страници – за казуистичните съобщения, 4 страници – за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници – за рецен-

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology “Endocrinologia” is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research articles, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, correspondence and announcements for scientific events (congresses, symposia, etc) in all fields of clinical endocrinology. The journal is published in Bulgarian. The detailed abstracts and the titles of the articles, the names of the authors and institutions as well as the legends of illustrations (figures and tables) are printed in Bulgarian and English. The papers from abroad are published “in extenso” in English, with complete or selected translation in Bulgarian, provided by the Editorial board.

The manuscripts should be submitted in two printed copies, on standard A4 sheets (21/30 cm), double spaced, 60 characters per line, 30 lines per standard page.

The size of each paper should not exceed 10 pages for original research articles, 12 pages for reviews, 3 pages for case reports, 2 pages for short communications, 4 pages for discussions or correspondence on scientific events on medical books or chronicles. The references or illustrations are included in this size (two 9x13 cm figures, photographs, tables or diagrams are considered as one standard page).

зии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25–30 машинописни реда).

Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната хипотеза и целта на разработката, използваните методи, най-важните резултати и заключения. Ключовите думи (до 5), съобразени с "Medline", трябва да се посочат в края на всяко резюме.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### **Титулна страница**

а) заглавие, имена на авторите (собствено име и фамилия), название на научната организация или лечебното заведение, в което те работят. При повече от едно заведение имената на същите и на съответните автори се маркират с цифри или звездички;

б) същите данни на английски език се изписват под българския текст.

Забележка: при статии от чужди автори българският текст следва английския. Точният превод от английски на български се осигурява от редакцията. Това се отнася и за останалите текстове, включително резюметата на български.

#### **Основен текст на статията**

Оригиналните статии задължително трябва да имат следната структура: увод, материал и методи, собствени резултати, обсъждане, заключение или изводи.

Методиките следва да бъдат подробно описани (включително видът и фирмата производител на използваните реактиви и апаратура). Същото се отнася и за статистическите методи.

Тези изисквания не важат за обзорите и другите видове публикации. В текста се допускат само официално приетите международни съкращения; при използване на други съкращения те трябва да бъдат изрично посочени в текста. За мерните единици е задължителна международната система SI. Цитатите вътре в текста е препоръчително да бъдат отбелязвани само с номерата им в книгописа.

The abstracts are not included in the size of the paper and should be submitted on a separate page with 3 to 5 key words at the end of the abstract. They should reflect the most essential topics of the article, including the objectives and hypothesis of the research work, the procedures, the main findings and the principal conclusions. The abstracts should not exceed one standard typewritten page of 200 words.

The basic structure of the manuscripts should meet the following requirements:

#### **Title page**

The title of the article, forename, middle initials (if any) and family name of each author; institutional affiliation; name of department(s) and institutions to which the work should be attributed, address and fax number of the corresponding author.

#### **Text of the article**

The original research reports should have the following structure: introduction (states the aim, summarizes the rationale for the study), subjects and materials, methods (procedure and apparatus in sufficient detail, statistical methods), results, discussion, conclusions (should be linked with the aims of the study, but unqualified statements not completely supported by research data should be avoided). These requirements are not valid for the other types of manuscripts. Only officially recognized abbreviations should be used, all others should be explained in the text. Units should be used according to the International System of Units (S.I. units). Numbers to bibliographical references should be used according to their enumeration in the reference list.

#### **Illustrations**

The figures, diagrams, schemes, photos should be submitted separately from the text (one original and two copies) in size 9 x 13 cm, all of them described on the back side with: consecutive number (in Arabic figures); titles of the article and name of the first author. These should be listed together with the corresponding and informative text in the legend (title, keys to symbols, etc.) on a separate sheet in consecutive order. The tables should be presented on separate sheets with Ara-

### Илюстрации и таблици

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист-опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и положението (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблиците данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

### Книгопис

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилното име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамилното име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книжката, началната и крайната страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват пълното заглавие на книгата, имената на редакторите (в скоби), издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница.

### Примери:

#### *Статия от списание:*

1. McLachlan, S., M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070–1074.

bic numbers and informative text above each table. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective page the recommended space for them.

### References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 15-20 titles for the original articles and 30-35 titles for the reviews; 2/3 of them should be published in the last 5 years. References in Cyrillic should be listed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic order. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials, names of the second and other authors should start with the initials followed by family names. The full title of the cited article should be written, followed by the name of the journal where it has been published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, first and last page. Chapters of books should be cited in the same way, the full name of the chapter first, followed by "In:", full title of the book, editors, publisher, town, year, first and final page number of the cited chapter.

### Examples:

#### *Reference to a journal article:*

1. McLachlan, S., M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070–1074.

#### *Reference to a book chapter:*

2. Delange, F. Endemic Cretinism. In: "The Thyroid" Eds. L. Braveman and R. Utiger, Lippincott Co., Philadelphia, 1991, 942-955.

### Submission of manuscripts

The original and one copy of the complete manuscript are submitted together with a covering letter granting the consent of all authors for the publication of the article as well as a statement that it has not been published previously elsewhere and signed by the first author. The Editors will not be responsible for damages or loss of the papers submitted. Papers returned to the authors for revision and not received back in 60 days it shall be treated

---

**Глава (раздел) от книга:**

2. Delange, F. Endemic Cretenism. In: The Thyroid (Eds. L. Braveman and R. Utiger). Lippincott Co, Philadelphia, 1991, 942–955.

**Адрес за кореспонденция с авторите**

Той се дава в края на всяка статия и съдържа всички необходими данни (вкл. пощенски код) на български език за един от авторите, който отговаря за кореспонденцията.

Всички ръкописи трябва да се изпращат с придружително писмо, подписано от авторите, с което потвърждават съгласието си за отпечатване в сп. "Ендокринология". В писмото трябва да бъде отбелязано, че материалът не е бил отпечатван в други научни списания у нас и в чужбина. Ръкописи не се връщат.

Всички материали за списанието се изпращат на посочения адрес на редакцията.

as newly submitted manuscripts. Manuscripts of articles accepted for publication will not be returned to the authors.

**Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence**

Editorial Board:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in-chief)

or Assoc. Prof. Ph. Kumanov

(Scientific Secretary)

**Доверете се на традицията**

- *навременна, достоверна и компетентна информация за динамичните процеси в медицината и в здравеопазването*

**Абонирайте се за**

**ФОРУМ**

**МЕДИКУС**

*вестникът  
на специалистите  
в медицината*

**И през 2001 година**

- *отново 52 броя*
- *отново за 26 лева*

Абонаменти се извършват във всички пощенски станции в страната  
(каталожен номер 833),

чрез частни разпространителски фирми и в редакцията.

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



**Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СНМД в България  
Journal  
of Bulgarian Society  
of Endocrinology (BSE)**

**Главен редактор  
Проф. Боян Лозанов**

**Научен секретар  
Доц. Филип Куманов**

**Стилов редактор  
Багра Делчева**

**Редактор на английски  
Крикор Меликсетян**

**Отговорен редактор  
Румен Нинов**

**Първа корица  
и графичен дизайн  
Румен Нинов**