



ISSN 1310-8131

Том XI / Volume XI

Книжка 1 / Number 1, 2006

# **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, С. Захариева,  
Г. Кирилов, Л. Коева, Д. Коев,  
К. Коприварова, Ив. Мендизов,  
М. Протич, Вл. Христов

**Editorial Board:**

А.-М. Borissova (Sofia), V. Christov (Sofia),  
G. Kirilov (Sofia), L. Koeva (Varna),  
D. Koev (Sofia), K. Koprivarova (Sofia),  
I. Mendizov (Sofia), M. Protich (Sofia),  
S. Zakharieva (Sofia)

**Редакционен съвет:**

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,  
Л. Дянков, Ал. Александров, М. Андреева,  
Н. Овчарова, Т. Сечанов, Ив. Цилинков

**Advisory Board:**

P. Angelova-Gateva (Sofia), Al. Alexandrov (Sofia),  
M. Andreeva (Sofia), L. Diankov (Sofia),  
N. Ovcharova (Sofia), T. Sechanov (Sofia),  
B. Vasileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

**Международен научен съвет:**

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва), Ф.  
Деланж (Брюксел), Г. Ердоган (Анкара),  
К. Жафиол (Монпелие),  
Е. Збранка (Яш), А. Изидори (Рим),  
Б. Каранфилски (Скопие),  
П. Кенгъл-Тейлър (Нюкасъл на Тајн),  
М. Кокулеско (Букурещ), Г. Красас (Солун),  
Д. А. Кутрас (Атина),  
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер),  
А. Пинчера (Пиза), С. Рефетоф (Чикаго),  
М. Серрано Риос (Мадрид),  
Й. Фьовени (Будапеща)

**International Scientific Board:**

M. Bogoev (Skopie), A. Bulatov (Moscow),  
M. Coculescu (Bucharest),  
F. Delange (Brussels), G. Erdogan (Ankara),  
J. Fovenyi (Budapest), A. Isidori (Rome),  
C. Jaffiol (Monpellier), B. Karanfilski (Scopie),  
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),  
D. A. Koutras (Athens), G. Krassas (Thessaloniki),  
J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag (Munster),  
A. Pinchera (Pisa), S. Refetoff (Chicago),  
M. Serrano Rios (Madrid), E. Zbranca (Jasi)

Списанието се индексира от:  
• ExtraMed (London)  
• Elsevier Science (Amsterdam)  
• Raymon Mulford Library (Ohio)  
• Bulgarian Citation Index

ISSN 1310-8131

Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XI, книжка 1, 2006

## Съдържание

### Редакционна статия

**Б. Лозанов**, 10 години списание „Ендокринология“ ..... 4

### Обзор

**Жоржета Бочева, Биляна Бочева, Сабина Захариева, Надка Бояджиева**

Роля на TSH- рецепторите в патогенезата на тиреоид-асоцираните дерматопатии ..... 7

### Оригинални статии

**С. Владева, Д. Терзиева, Д. Арабаджийска**

Ролята на микроелемента Селен в гликемичния контрол на тип 2 захарен диабет ...13

**Боян Нончев, Иванка Сиракова, Дора Терзиева, Владимир Данев, Нонка Матева**

Значение на предоперативните титри на тиреоидните антитела за развитие на хипотиреоидизъм след субтотална резекция на щитовидната жлеза при болни от Базедова болест ..... 19

**Мария Янева, Георги Кирилов, Красимир Калинов, Сабина Захариева**

Определяне на слюнчен кортизол в 24 часа – нов скринингов метод за диагностициране на синдрома на Кушинг ..... 26

**Мария Янева, Атанаска Еленкова, Красимир Калинов, Георги Кирилов, Сабина Захариева**

Приложение на теста с гезмопресин в клиничната практика ..... 33

**М. Христова, Ив. Бончева**

Жизненозначими събития и специфика на преживяване при болни с хипоталамичен метаболитен синдром..... 42

### Становище на експерта

**Александър Т. Попов**

Днешен прочит на проблема захарна болест ..... 47

**Хроника** ..... 56

**Указания за авторите** ..... 60

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 (GSM 0888/68 03 43)

Journal

**ENDOCRINOLOGIA**

volume XI, number 1, 2006

*Contents*

**History**

**B. Lozanov**, 10 years of Endocrinologia journal ..... 4

**Review**

**G. Bocheva, B. Bocheva, S. Zacharieva, N. Boyadjieva**  
The Role of TSH Receptors in the Pathogenesis of Thyroid-Associated Dermatopathy ..... 7

**Original articles**

**S. Vladeva, D. Terzieva, D. Arabadjiska**  
Role of Selenium in Glycaemic Control of type 2 Diabetes Mellitus ..... 13

**Boyan Nonchev, Ivanka Sirakova, Dora Tersieva, Vladimir Danev, Nonka Mateva**  
Significance of Preoperative Thyroid Autoantibody Titers for the Development of Hypothyroidism after Subtotal Thyroidectomy in Patients with Graves' disease ..... 19

**Maria Yaneva, Georgi Kirilov, Krassimir Kalinov and Sabina Zacharieva**  
Midnight Salivary Cortisol – a New Screening Method for Cushing's Syndrome ..... 26

**Mària Yaneva, Atanaska Elenkova, Krassimir Kalinov, Georgi Kirilov, Sabina Zacharieva**  
The Desmopressin Test in Clinical Practice ..... 33

**M. Hristova, I. Boncheva**  
Significant Events and Their Influence in Patients Life with Hypothalamic Metabolic Syndrome ..... 42

**Statement of expert**

**Alexander T. Popov**  
Modern Interpretation of the Problem „Diabetes Mellitus“ ..... 47

**Chronicle** ..... 56

**Instructions to Authors** ..... 60

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

# Десет години списание *Ендокринология*

---

## 10 years of *Endocrinologia* journal



Проф.д-р Б. Лозанов, гмн  
Главен редактор

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'B. Lozanov', written in a cursive style.

УВАЖАЕМИ КОЛЕГИ,

*С този брой списание „Ендокринология“ отбелязва началото на второто десетилетие от рождението си.*

**Честит юбилей!**

Още от създаването си като официално издание на Българското дружество по ендокринология списанието запълни свободната ниша на една от важните области на научната публицистика у нас, отредена за постиженията на българската

DEAR COLLEAGUES,

*This issue of the Endocrinologia journal marks the beginning of its second decade.*

**Happy anniversary!**

From its very creation as an official publication of the Bulgarian Society of Endocrinology, the magazine filled in a gap in one of the important fields of scientific journalism: the achievements of Bulgarian endocrinology. It had the support of the European community of endocrinologists whose notable representatives

---

ендокринология. То бе подкрепено от Европейската ендокринологична общност, чито видни представители участващи в международния научен съвет на списанието от самото начало издигнаха и продължават да утвърждават неговия авторитет.

Днес сп. „Ендокринология“ фигурира в каталога на всички големи библиотеки в България, разпространява се чрез международния книгообмен в над 10 чуждестранни научни институции в Европа, САЩ и Япония, индексира се в авторитетни информационни системи – Extramed (London), Elsevier Science (Amsterdam), Raymon Milford Library (Ohio), Bulgarian Citation Index. Благодарение на това публикуваните научни разработки се включват в международния библиографски фонд, намирайки известност и признание сред научната общественост не само у нас, но и в света. За това гопринася фактът, че всички резултати и други данни в табличен или графичен вид, освен заглавието и резюмето на всяка статия, се публикуват на два езика – български и английски. Разбира се, определящо значение имат съдържанието, научната стойност и представянето на научните статии.

През изтеклите 10 години са излезли 40 книжки – по една всяко тримесечие, с общ обем на публикуваните материали близо 3,000 страници (голям формат). Всяка година се публикуват 28-30 рецензирани научни статии, повечето от които представляват оригинални научни разработки на български и чуждестранни автори в различни области на клиничната ендокри-

became members of the magazine's international scientific board and continue to contribute to its prestige.

Today, Endocrinologia is included in the catalogues of all major libraries in Bulgaria, it is distributed via international book exchange to a dozen scientific institutions in Europe, the United States and Japan, and it is indexed in a number of prestigious information systems: Extramed (London), Elsevier Science (Amsterdam), Raymon Milford Library (Ohio), and the Bulgarian Citation Index. The published scientific reports are thus included in the international bibliographic fund and gain popularity and recognition in the scientific community not only in Bulgaria but throughout the world. The fact that not only the title and the summary but all results and other data, tables and diagrams are published in two languages, Bulgarian and English, is a contributing factor. Of course, the most important thing of all is the content, the scientific value and the presentation of the scientific reports.

The past 10 years saw the publication of 40 issues, one every three months, with a total volume of nearly 3000 pages. Each year, some 28-30 reviewed articles are published; most of them represent original scientific research of Bulgarian and foreign authors in the field of clinical endocrinology and metabolism. Many of them are quoted in Bulgarian and foreign medical literature, and are a genuine contribution to contemporary science. Some of the publications are scientific reviews of topical or widely discussed issues in endocrinology, they help endocrinologists expand their knowledge in various aspects of science and clinical practice.

The publication of a specialized Bulgarian

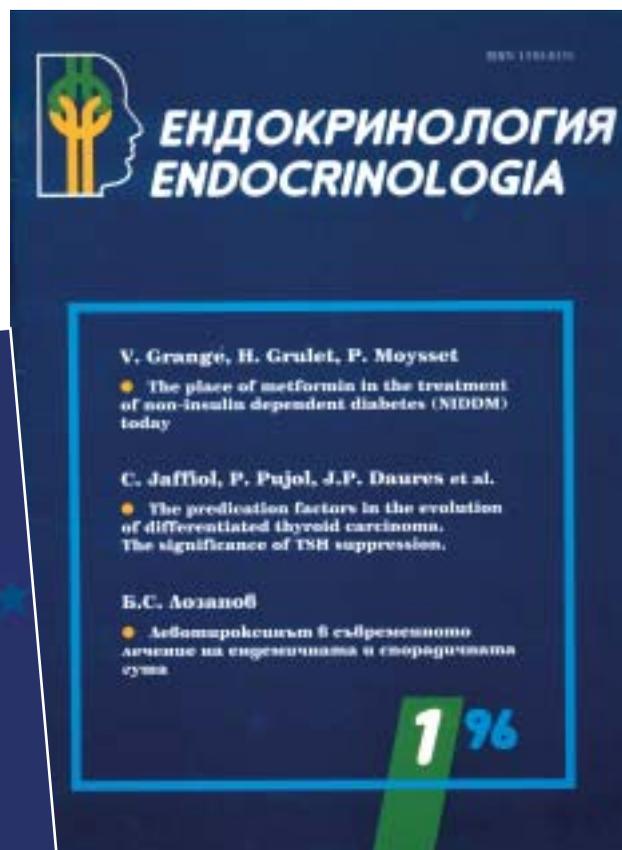
нология и метаболизма. Много от тях са цитирани в българската и чуждестранна медицинска литература и представляват принос в съвременната наука. Част от публикациите са научни обзори посветени на актуални или дискуссионни проблеми на ендокринологията, които допринасят за разширяване на познанията на ендокринологите в различни сфери на науката и клиничната практика.

Издаването на българско специализирано списание каквото е „Ендокринология“ едва ли би могло да е възможно без сътрудничество и помощ от страна на фармацевтичните фирми, които чрез публикувани реклами на свои продукти финансират изданието от самото начало. Както на тях, така и на всички, които сътрудничат и участват в него Редакцияната колегия изразява искрена благодарност. На Вас, уважаеми читатели, пожелаваме много успехи. Надяваме се, че списание „Ендокринология“ и в бъдеще ще допринесе за професионалната Ви квалификация и реализация на Вашите научни интереси.

magazine such as Endocrinologia would have hardly been possible without the cooperation and the support of pharmaceutical companies that have been funding it through advertising from its onset. The editors thank them and all of the magazine's contributors.

To you, dear readers, we wish a lot of success. We hope that Endocrinologia will continue to assist your qualification and to serve your scientific interests.

**Professor Boyan Lozanov, M.D.**  
Editor-in-chief



## Роля на TSH- рецепторите в патогенезата на тиреоид-асоцираните дерматопатии

Жоржета Бочева<sup>1</sup>, Биляна Бочева<sup>2</sup>, Сабина Захариева<sup>2</sup>, Нагка Бояджиева<sup>1</sup>

Катедра "Фармакология и токсикология"<sup>1</sup>

Клиничен център по ендокринология и геронтология<sup>2</sup>,

Медицински университет<sup>1</sup> – София

## The Role of TSH Receptors in the Pathogenesis of Thyroid-Associated Dermatopathy

G. Bocheva<sup>1</sup>, B. Bocheva<sup>2</sup>, S. Zacharieva<sup>2</sup>, N. Boyadjieva<sup>1</sup>

Department of Pharmacology and Toxicology<sup>1</sup>,

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology<sup>2</sup>

Medical University – Sofia

### Резюме

Кожата се засяга често при заболявания на щитовидната жлеза, но механизма на тиреоид-асоцираните дерматопатии е все още неясен. В кожните промени може да играе роля тиреотропиновия рецептор, известен още като тиреоид-стимулиращ хормон рецептор (TSH-R). Възможно е, TSH рецепторите експресирани в кожата да имат функция на прицелно място за автоантителата при Базедовата болест, с което може да се обясни по-високата честота на vitiligo и alopecia areata при тези пациенти.

Изучаването на връзката структура-функция на TSH-R може да доведе до прогрес в терапията на кожните заболявания и асоцираната с тях тиреоидна дисфункция.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** TSH рецептори, тиреоид-асоцирани дерматопатии, витилиго, алопеция ареата

### Abstract

The skin is commonly affected in thyroid diseases, but the mechanism of thyroid-associated dermatopathy is still unclear. The thyrotropin receptor, known also as thyroid-stimulating hormone receptor (TSH-R) may play a role in skin changes. It is possible that TSH-R expressed in the skin may serve as a target for autoantibodies against TSH-R in Graves' disease, thus explaining the high incidence of vitiligo and alopecia areata in such patients.

The investigation of the link structure-function of TSH-R may lead to novel therapy for skin diseases and for thyroid dysfunction associated with them.

**KEY WORDS:** TSH-receptors, thyroid-associated dermatopathy, vitiligo, alopecia areata

Известно е, че кожата, която е най-големият орган на човешкото тяло, е и най-големият периферен ендокринен орган. От съвременна дермато-ендокринологична гледна точка кожата е тъкан, в което се експресират и функционират специфични хормонални рецептори, осъществява се синтез на хормони, извършват се процеси, водещи до тяхното активиране, инактивиране, метаболизиране и елиминиране от специализирани клетки на тъканите, както и освобождаване на хормони в кръвната циркулация. Хормоните от своя страна влияят и върху развитието и функцията на човешката кожа. Тя експресира рецептори за пептидни хормони, за редица невроендокринни фактори с роля на медиатори в регулацията на хипоталамо-хипофизната ос. През последните години се натрупаха много факти, доказващи промените в кожата при физиологични и патологични функции на хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос. Доказа се, че кожата е прицелна тъкан за тиреоидните хормони и екстра-тиреоидно място за превръщане на thyroxine ( $T_4$ ) в по-активния 3,5,3' - triiodothyronine ( $T_3$ ).

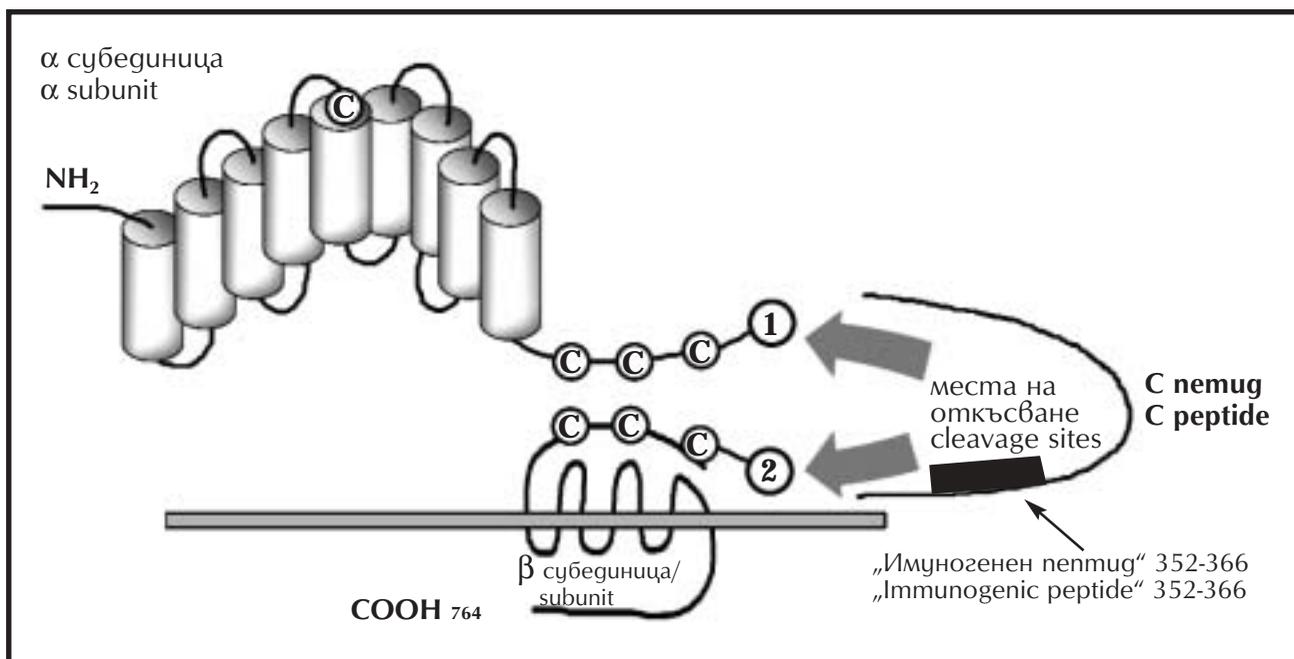
Известно е, че  $T_3$  стимулира продукцията на протеоглици и глюкозаминоглици от дермалните фибробласти, а така също участва и в епидермалната диференциация, физиологията на мастните, екринни и апокринни жлези, и космения растеж (22, 28). Тези ефекти са резултат от взаимодействие на  $T_3$  със специфичен негов рецептор. Възможно е, в кожните промени да участва и рецепторът за TSH, известен като тиреоид-стимулиращ хормон рецептор (TSHR).

TSHR спада към така наречените „серпентинни“ или „седем трансмембранен домен“ – рецептори, съдържащи аминен екстрацелуларен край (ектодомен), следван от седем хидрофобни аминокиселинни сегменти, всеки от които обхваща двата слоя на мембраната. Седмият сегмент е последван от хидрофилен карбоксилен край, намиращ се в цитоплазмата (ендодомен). TSHR е член на голямата фамилия на G-протеин свързаните рецептори (GPCR).

Изграден е от 764 аминокиселини (АМК), има молекулно тегло 84,5 kDa, и притежава голям ектодомен, който представлява почти половината от масата на целия рецептор. Изследванията на TSHR ектодомен са по-сложни, отколкото на серпентинната част на рецептора. Със сигурност се знае, че ектодомена съдържа 9 богати на левцин повторения. Установено е, че спонтанните мутации водещи до тиреоидна дисфункция по-рядко се наблюдават в ектодомена (17, 18). На фигура 1 представяме схематично структурно-функционалните особености на TSHR. Активираният TSH рецептор се състои от две субединици, свързани помежду си с дисулфидни мостове: лигандно свързваща се екстрацелуларна  $\alpha$  субединица (или А) и  $\beta$  (или В) субединица, състояща се от трансмембранен и цитоплазматичен край, участващи в сигналната трансдукция (13, 14, 19). Когато се формира тази структура от две части, рецепторът губи полипептиден участък от 50 аминокиселини (317-366 остатъка) (27). Това вътремолекулно откъсване е уникално за TSHR, и го отличава от останалите гликопротеинни рецептори (17). Смята се, че лигандното свързване може да доведе до промени в  $\alpha$  субединицата, или първични конформационни промени настъпват в  $\beta$  субединицата, за да позволят на TSH-лиганда да се свърже. Тези факти дават основание да се приеме, че конформационните промени в  $\alpha$  субединицата имат ключова роля в активирането на TSH рецептора.

Имуноцитохимични изследвания са показали наличие и на двете субединици на рецептора във фоликуларните тиреоидни клетки, като и двете се наблюдават само в базолатералната част на клетъчната мембрана (14).

TSHR се експресира както по плазмената мембрана на тиреоцитите, така и по мембраните на други клетъчни типове (9, 26). TSH, действайки чрез TSHR, регулира растежа на щитовидната жлеза, продукцията и секрецията на тиреоидни хормони. Патогенетично тиреотоксикозата при Базедовата болест се предизвиква от TSHR-



**Фигура 1.** Схематично представяне на TSHR с места на откъсване. TSHR е изграден от голям (397 АМК остатъка без сигналния пептид) ектодомен, седем трансмембрални сегмента, и къс цитоплазматичен участък. Вътре молекулното откъсване  $\alpha$  и  $\beta$  субединиците е свързано със загуба на участъка на С-пептида, отговарящ на приблизително 50 АМК включвания, които липсват в LH и FSH рецепторите. С-пептидният участък не се отделя интактен. След откъсване в място 1, С-пептида бързо се деградира надолу до място 2. Има доказателства, предполагащи деградация на N-края на  $\beta$  субединицата, водеща до загуба на Cys (цистенови) остатъци, верижно свързани с  $\alpha$  субединицата. Богатият на Cys N-края на  $\alpha$  субединицата е важен компонент за TSH-антитела и се предполага, че съдържа две дисулфидни връзки, участващи в конформационно важната част на молекулата.

(Модифицирано по Rapoport et al., 1998; 2001)

**Figure 1.** Schematic representation of the TSHR with its cleavage sites. TSHR has large (397 amino acid residue without signal peptide) ectodomain, seven transmembrane segments, and short cytoplasmic tail. Intramolecular cleavage into  $\alpha$  and  $\beta$  subunit is associated with the loss of C-peptide region, corresponding approximately to a 50-amino acid „insertion“, absent in LH and FSH receptors. After cleavage at site 1, the C-peptide degrades rapidly downstream to the site 2. There are evidences suggesting N-terminal degradation of  $\beta$  subunit, leading to loss of Cys residue tethering the  $\beta$  subunit. The Cys-rich N-terminus of the  $\alpha$  subunit is an important component of TSH antibodies and is likely to contain two disulfide bonds contribute to a conformationally important part of the molecule. (Rapoport et al., 1998; 2001)

стимулиращи антитела, които се свързват и активират рецептора. Това води до аутоимунно стимулиране на щитовидната жлеза и развитие на хипертиреозидизъм. Най-нови данни сочат, че TSHR е главният аутоантиген при Базедовата болест, както и водещ канديدат-аутоантиген при Базедовата офталмопатия и претибялния микседем (1).

Молекулните механизми на TSHR сигнална трансдукция (сигнални пътища) и връзката TSHR-аутоантитела са все още предмет на дискусии. В процес на проучване е действието на стимулиращите и блокиращи TSHR антитела върху отделни функции на орга-

низма. Интересни изследвания върху епитопите на TSHR демонстрират, че свързващите места на стимулиращите и блокиращи аутоантитела, са близко разположени едни от други (21). Освен изолирането на стимулиращи аутоантитела, които чрез стимулиране на TSHR водят до продукция и секреция на TSH, и блокиращи аутоантитела, които блокират TSHR за действието на TSH, има установени и неутрални TSHR-антитела, които не влияят върху действието на TSH (2).

Аутоимунните заболявания са полигенни, мултифакторни заболявания, резултат от взаимодействието между генети-

чното предразположените и фактори на околната среда. Някои от гените показват по-силна асоциация с Базедовата болест и Тиреоидита на Хашимото, а други са чести и при двете заболявания поради общо генетично предразположение. Много вероятно е локусите да взаимодействат помежду си, и връзките между тях биха могли да повлияят на фенотипа и тежестта на заболяването (4).

Тиреоид-асоциираните дерматопатии (ТАД) са често съчетание, но механизмите на тяхното развитие не са напълно изяснени. ТАД са обект и на наши научни изследвания. Ние допускаме и ролята на TSHR в патогенезата на някои кожни заболявания. Автоимунните тиреоидни заболявания често се асоциират с **alopecia areata, vitiligo, urticaria chronica, lichen myxoedematosus, myxoedema pretibiale, psoriasis vulgaris** и други (3, 6, 7, 10, 11, 16). В подкрепа на посоченото са и съобщения за клинично подобрение на псориазисни лезии от тиреостатика Propylthiouracil при пациенти с псориазис без клинично манифестирано тиреоидно заболяване (12, 29). Ние допускаме, че тиреостатика подобрява резистентните случаи на псориазис, вероятно чрез въздействие върху имунната система, проявявайки имуномодулаторни ефекти и антиоксидантен потенциал.

Известно е, че при тиреоидна дисфункция се наблюдават и типични промени по кожата. При хипертиреоидизъм, кожните изменения включват еритем, палмоплантарна хиперхидроза, акропатия, и инфилтративна дермопатия. При хипотиреоидизъм, кожата е студена, суха и оточна, епидермисът е изтънен и хиперкератотичен. Може да се развие алоpecia в резултат на увеличаване на телогенната фаза на космения цикъл (24), и дифузен микседем (23). За разлика от претибиялния микседем при хипертиреоидизъм, генерализираният хипотиреоиден микседем е напълно обратим след прилагане на тиреоидни хормони.

Много съобщения предполагат експресия на TSHR в човешката кожа. Slominski и сътр., през 2002 година установяват експе-

сия на гена за TSHR в различни клетъчни линии, включващи култури от дермални фибробласти и фибробласти на фоликуларните папили, нормални човешки кератиноцити (HaCaT), епидермални меланоцити, плоскоклетъчни карциномни линии, както и в 4 меланомни линии (23). Тези значими постижения дават основание да се допусне ролята на TSHR в патогенезата на кожните процеси. Генната експресия на TSHR е установена също в ретроколарни фибробласти, които може би са прицелна тъкан при Базедовата офталмопатия (15).

Ние за пръв път имунохистохимично установихме експресия на TSH рецепторите в дермални фибробласти при експериментални животни (5). Нашите резултати, както и литературни данни за експресия на TSHR в епидермални кератиноцити и меланоцити (24, 26) ни дават основание да приемем, че кожата е прицелен орган при дисфункция на щитовидната жлеза.

TSH рецепторите в кожата могат да бъдат прицелно място за автоантителата при Базедова болест, с което се обяснява и по-високата честота на vitiligo (деструкция на меланоцити) и alopecia areata (деструкция на космени фоликули) при тези пациенти.

През последните години се натрупа експериментален и клиничен опит за определяне на TSHR-автоантитела. Използването рутинно в клиничната практика на височувствителни тестове за тяхното измерване (чрез белязан TSH, моноклонални антитела, или чрез ELISA посредством рекомбинантни TSH-рецептори), е бъдеще както в диференциалната диагноза на хипертиреоидизма, така и за прогнозата на заболяването при пациенти с високи нива на автоантитела срещу TSHR. Нивото на измерваните антитела е добър маркер за мониториране на ефекта от лечението, както при Базедовата болест, така и често клинично асоциираните с нея Базедова офталмопатия и ТАД (1). Високото начално ниво на антитела, неповлияващо се от лечението, е лош прогностичен белег на заболяването.

По-загълбоченото изучаване на връзката структура-функция на TSHR и неговия

лиганг ще доведе до прогрес и създаване на бъдещите високо ефективни медикаменти за лечение на тиреоидна дисфункция, с възможности на агонисти или антагонисти на рецептора.

Често кожните промени са първа проява на ендокринно заболяване. Изследвания на пациентите в насока тиреоидна дисфункция, при изясняване на етиологията на кожни заболявания, включващи се в ТАД, дава възможност за ранно откриване и лечение на заболявания на щитовидната жлеза, и избягване на възможни усложнения от тях.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ando T, Latif R, Davies TF. Thyrotropin receptor antibodies: new insight into their actions and clinical relevance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19:33-52
2. Ando T and Davies TF. Monoclonal antibodies to the thyrotropin receptor. *Clin Dev Immunol* 2005; 12:137-43.
3. Asero R, Orsatti A, Tedeschi A et al. Autoimmune chronic urticaria associated with type 1 diabetes and Graves' disease. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:1088-9.
4. Ban Y and Tomer Y. Susceptibility genes in thyroid autoimmunity. *Clin Dev Immunol* 2005; 12:47-58.
5. Bocheva G, Bozhilova A, Lanjov B et al. The role of TSHR expression in the autoimmune thyroid-associated dermatopathy. *3-th Spring Symposium of the EADV*, 2005.
6. Cho S, Choi JH, Sung KJ et al. Grave's disease presenting as elephantiasic pretibial myxedema and nodules of the hands. *Int J Dermatol* 2001; 40:276-7
7. Cowan C, Grimes PE, Chakrabarti S et al. Retinitis pigmentosa associated with hearing loss, thyroid disease, vitiligo, and alopecia areata: retinitis pigmentosa and vitiligo. *Retina* 1982; 2:84-8.
8. Daminet S and Paradis M.. Evaluation of thyroid function in dogs suffering from recurrent flank alopecia. *Can Vet J* 2000; 41:699-703
9. Davies T, Marians R and Latif R. The TSH receptor reveals itself. *J Clin Invest* 2002; 110:161-4.
10. Daumerie C, Ludgate M, Costagliola S et al. Evidence for thyrotropin receptor immunoreactivity in pretibial connective tissue from patients with thyroid-associated dermatopathy. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:35-8.
11. Gleeson H, Kelly W, Toft A et al. Severe thyroid eye disease associated with primary hypothyroiditis and thyroid-associated dermatopathy. *Thyroid* 1999; 9:1115-8.
12. Kose K, Utas S, Yazici C et al. Effect of propylthiouracil on adenosine deaminase activity and the function in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2001; 144:1121-6.
13. Latrofa F, Chazenbalk GD, McLachlan SM et al. Evidence that the thyrotropin receptor protease is membrane-associated and is not within lipid rafts. *Thyroid* 2004; 14:801-5
14. Loosfelt H, Pichon C, Jolivet A et al. Two-subunit structure of the human thyrotropin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:3765-9
15. Mengistu M, Lukes YG, Nagy EV et al. TSH receptor gene expression in retroocular fibroblasts. *J Endocrinol Invest* 1994; 17:437-41
16. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD et al. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1851-6.
17. Rapoport B, Chazenbalk G, Jaume JC, et al. The thyrotropin (TSH) receptor: Interaction with TSH and antibodies. *Endocr Rev* 1998; 19:673-716.
18. Rapoport B and McLachlan. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest* 2001; 108:1253-59.
19. Rees Smith B, McLachlan SM, Furmaniak J. Autoantibodies to the thyrotropin receptor. *Endocr Rev* 1988; 9:106-121.
20. Rondeel JM, de Greef WJ, Klootwijk W et al. Effects of hypothyroidism on hypothalamic release of thyrotropin-releasing hormone in rats. *Endocrinology* 1992; 130:651-6.
21. Schott M, Scherbaum WA, Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies in Graves' disease. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16:243-8.
22. Slominski A, Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. 2000; 21:457-87
23. Slominski A, Wortsman J, Kohn L et al. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. *J Invest Dermatol* 2002; 119:1449-55.

24. Slominski A, Paus R, Bomirski A. Hypothesis : a possible role of the melatonin receptor in vitiligo. *J R Soc Med* 1989, 82, 539-41.

25. Stenn KS, Paus R. Control of hair follicle cycling. *Physiol Rev* 2001; 81:449-494.

26. Tanaka K, Chazenbalk G, McLachlan S et al. Subunit structure of thyrotropin receptors expressed on the cell surface. *J Biol Chem* 1999; 274:33979-984.

27. Tanaka K, Chazenbalk G, McLachlan S et al. Thyrotropin receptor cleavage at site 1 involves two discontinuous segments at each end of the unique 50-amino acid insertion. *J Biol Chem* 1999; 274: 2093-6.

28. Thiboutot DM. Dermatological manifestations of endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3082-7.

29. Utas S, Kose K, Yazici C et al. Antioxidant potential of propylthiouracil in patients with psoriasis. *Clin Biochem* 2002;35 :241-6.

#### **АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ**

Д-р Ж. Ст. Бочева, ДМ  
дерматолог, старши асистент  
Катедра "Фармакология и токсикология" –  
МУ, София, ул. "Здраве" № 2, София 1431  
Тел. 9172554; GSM 0888901713  
E-mail: bocheva\_georgeta@yahoo.com

#### **ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

Assist. Prof. Georgeta Bocheva, MD  
Dept. of „Pharmacology and Toxicology“ – MU,  
Sofia, „Zdrave“ Str.№2, Sofia 1431  
Phone: (+3592) 9172554; GSM  
(+359)888901713  
E-mail: bocheva\_georgeta@yahoo.com

## Ролята на микроелемента Селен в гликемичния контрол на тип 2 захарен диабет

С. Владева<sup>1</sup>, Д. Терзиева, Д. Арабаджийска<sup>2</sup>

Клиника по ендокринология и болести на обмяната<sup>1</sup>, Централна клинична лаборатория<sup>2</sup>, Медицински Университет – Пловдив

## Role of Selenium in Glycaemic Control of type 2 Diabetes Mellitus

S. Vladeva<sup>1</sup>, D. Terzieva, D. Arabadjiska<sup>2</sup>

Clinic of Endocrinology<sup>1</sup>, Central Clinical Laboratory<sup>2</sup>, Medical University – Plovdiv

### Резюме

Клинично проучване изяснява статуса на микроелемента селен в протичането на втори тип захарен диабет. Изследвани са 31 лица с диабет, разпределени в групи с добър и лош гликемичен контрол при давност на заболяването до и над 5 г. Серумната концентрация на селен преди и след добавка на селенов пиколинат е определена атомноабсорбционно. Установява се значимо намален серумен селен при захарен диабет тип 2. Този дефицит е в пряка зависимост от продължителността на заболяването и лошия гликемичен контрол. Приемът на селен достоверно понижава серумната концентрация на имунореактивен инсулин. Подобряването на инсулиновата чувствителност при захарен диабет тип 2 с наднормено тегло води до редукция на хиперинсулинемията. Резултатите налагат

### Abstract

Clinical research clarifies the status of trace element selenium in the course of type 2 diabetes mellitus. thirty-one diabetics were studied and they were divided into groups with good and not sufficient glycaemic control when the duration of the disease was up to and over 5 years. The serum concentration of Se is determined by atomic absorption analysis. The results prove significant decrease of the serum selenium in type 2 diabetes mellitus. This deficit is in dependence of the duration of diabetes and the glycaemic control. Selenium lowers serum concentration of insulin and reduces hyperinsulinaemia in type 2 diabetes mellitus. The results lead to the conclusion for the addition of selenium to the complex therapy of diabetes mellitus type 2.

извода за добавка на селен в комплексната терапия на захарен диабет тип 2.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет тип 2, селен, гликемичен контрол

Напоследък в научната литература се появяват съобщения за ролята на някои микроелементи в строго определени патофизиологични процеси при захарен диабет (ЗД). Вниманието е фокусирано върху търсенето на нови терапевтични възможности при това заболяване, което придобива характеристика на „тиха епидемия“ (14). За ролята на селена (Se) в обсега на втори тип (тип 2) ЗД се срещат единични съобщения, а в нашата страна няма задълбочени изследвания по този проблем (7, 10, 13). Изучава се взаимовръзката между ЗД и Se през призмата на неговите антиоксидантни качества – микроелементът е структурна единица на антиоксидантния ензим Se-глутатионпероксидаза. Има наблюдения, че редуцирането на този ензим в организма води до натрупване на оксидантни субстанции в Лангерхансовите острови и бета-клетъчна увреда (15). Преди всичко, обаче, не е добре изучен статусът на Se при лицата с диабет, като е спорно наличието на дефицит при тях. Нееднозначни са заключенията в проучвания, съсредоточени върху взаимовръзката между селенов недоимък, уринна екскреция на Se, гликемичен контрол и продължителност на диабета. Според някои автори в условия на експериментален диабет Se подобрява глюкозната хомеостаза и отчасти нормализира експресията на чернодробните гликолитични и глюконеогенезни ензими (5, 10).

**Целта** на настоящата работа е да се изучи ролята на микроелемента Se в протичането и лечението на ЗД тип 2.

### Материал

Изследвани са 31 болни със тип 2 ЗД – 22 жени и 9 мъже, на възраст от 41 до

**KEY WORDS:** diabetes mellitus type 2, selenium, glycaemic control

70 г. Продължителността на ЗД е под 5 г. при 7 лица и над 5 г. при 24 диабетици. С добър гликемичен контрол – 9 болни, а с лош – 22, като за това разпределение сме се базирали на препоръките на Международната Диабетна Федерация (1999г.) за прицелни стойности: кръвна захар на гладно (ПГГ)  $\#6,0$  mmol/l и HbA<sub>1c</sub>  $\#6,5$  %. Във връзка с планираното изследване на инсулиновата чувствителност заболялите от диабет са подбрани с индекс на телесна маса (ИТМ)  $30 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>. Всички са без азотна задръжка, анемичен синдром, фебрилитет, придружаващо ендокринно заболяване или остро усложнение на диабета. Контролната група обхваща 35 здрави лица – 20 жени и 15 мъже, съответстващи на диабетната група по възрастов интервал (41–70 г.) и ИТМ ( $29 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>). Като диабетиците, така и здравите контроли през последните месеци не са приемали Se или медикаменти, които биха променили минералния баланс в организма.

Клиничното проучване е проведено в рамките на 2 месеца, като през това време диабетиците получават ежедневна добавка от 50  $\mu$ g Se.

### Методи

• **серумен Se** – изследван посредством атомно-абсорбционен спектрофотометър Perkin-Elmer 5100 Zeeman, HGA-600, autosampler AA; преди и след 60-дневен прием на Se

• **показатели на въглехидратната обмяна:**

• **кръвна захар (КЗ)** – ензимно-колориметрично

• **гликиран хемоглобин A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)** – по имунотурбидиметричен метод

- *имунореактивен инсулин (ИРИ)* – по имуноензимен микрочастичков метод
- *НОМА-индекс* – изчислен по формула: средна стойност на ИРИ на гладно ( $\mu\text{IU/ml}$ ) x КЗ на гладно ( $\text{mmol/l}$ ) / 22,5.
- *Статистическа обработка* – вариационен, алтернативен, и корелационен анализ (статистически пакет SPSS ver. 11 и MS Excel).

## Резултати

Серумните нива на Se при диабетиците са значимо по-ниски в сравнение с контролната група здрави лица (съотв.  $56,5 \pm 4,2 \mu\text{g/l}$  и  $89,3 \pm 7,8 \mu\text{g/l}$ ;  $p < 0,01$ ). Ние установяваме, че този дефицит е в пряка зависимост от продължителността на заболяването ( $p < 0,01$ ) и лошия метаболитен контрол ( $p < 0,001$ ) (фиг. 1).

На фиг. 2 са представени серумните концентрации на показателите на въгледехидратния метаболизъм. В цялата диабетната група след прием на Se не са настъпили сигнификантни промени в нивото на КЗ (преди  $8,7 \pm 1,1 \text{ mmol/l}$ ; след 60 дни  $8,3 \pm 0,9$

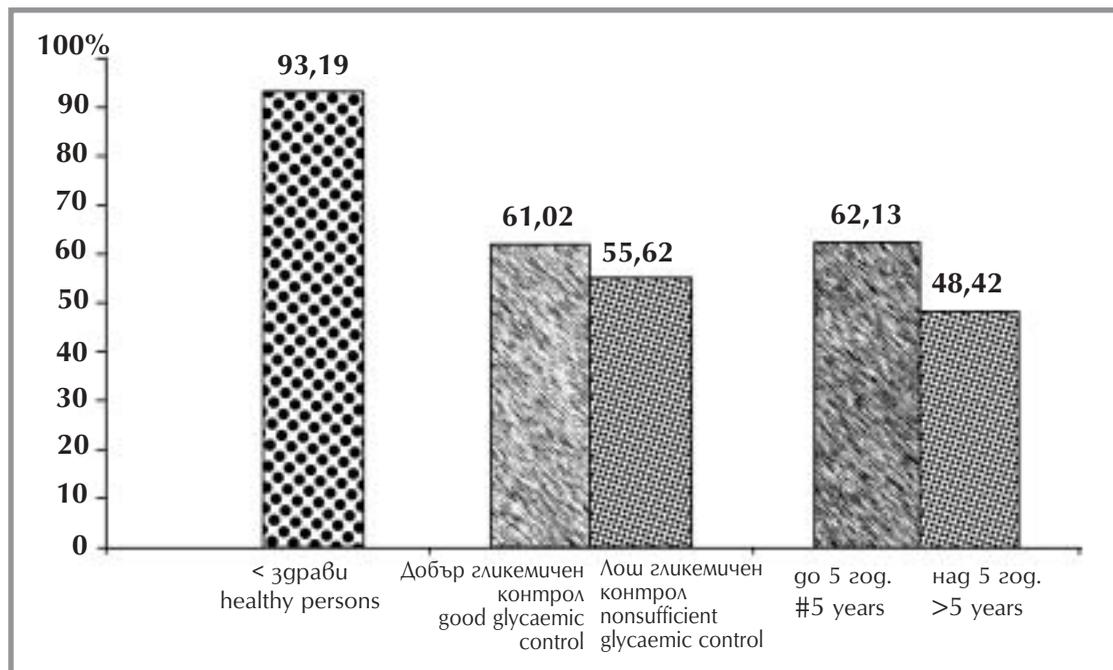
$\text{mmol/l}$ ) и  $\text{HbA}_{1c}$  (в началото  $8,45 \pm 0,36 \%$ ; в края  $8,44 \pm 0,35 \%$ ). Достоверно е редуцирана хиперинсулинемията (в началото  $29 \pm 1,8 \mu\text{IU/ml}$ ; в края  $23 \pm 0,7 \mu\text{IU/ml}$ ;  $p < 0,05$ ). Статистически значимо е подобрен и НОМА-индексът (съотв. преди  $6,93 \pm 0,91$ , след  $4,37 \pm 0,32$ ;  $u = 3,67$ ;  $p < 0,001$ ). В подгрупите по гликемичен контрол и давност на заболяването промените в показателите на въгледехидратния метаболизъм имат идентична характеристика по отношение на статистическата достоверност.

## Обсъждане

Както се вижда от представените резултати, недоимъкът на селен при лица с втори тип ЗД се задълбочава с давността на заболяването и влошаване на гликемичния контрол. Логично възниква въпросът за главната роля във връзката  $\text{Se} \leftrightarrow \text{ЗД}$ . Вероятността промените при Se да имат първостепенно значение изглежда нищожна, тъй като добавката Se практически не подобрява гликемията. Анализът на резултатите предпоставя сериозни доводи в

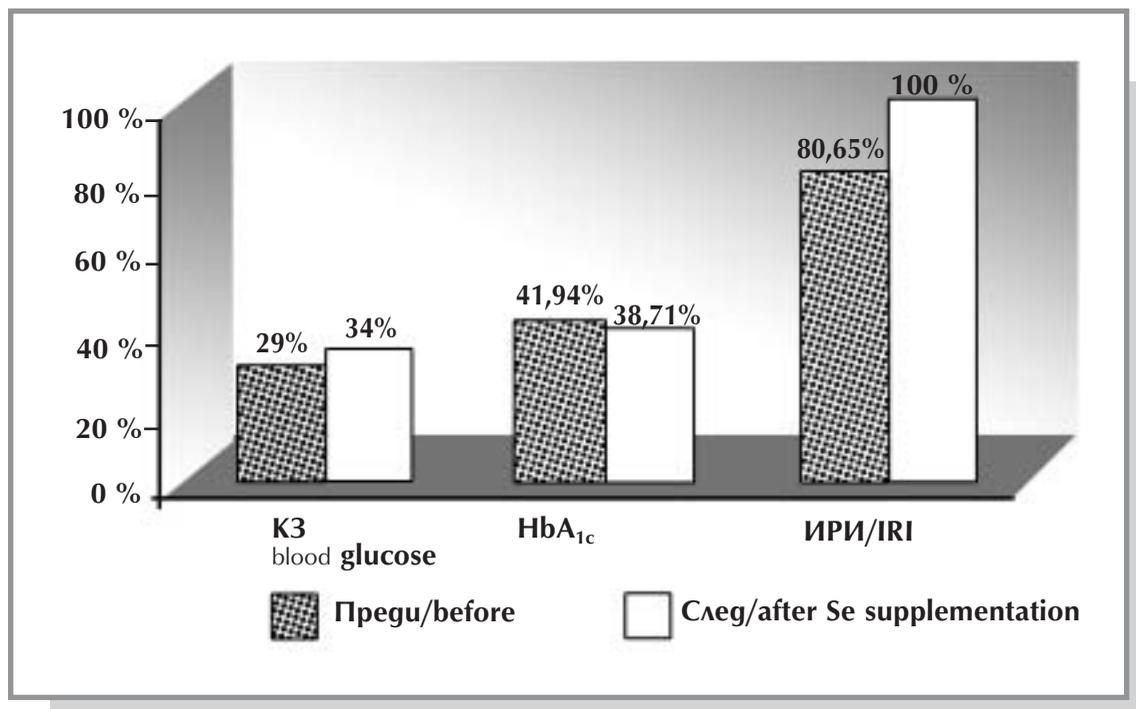
**Фигура 1.** Серумна концентрация на селен ( $\mu\text{g/l}$ ) при здрави и диабетици в зависимост от гликемичния контрол и давността на диабета

**Figure 1.** Selenium concentration in serum ( $\mu\text{g/l}$ ) in healthy subjects and diabetics depending on glycaemic control and duration of diabetes



**Фигура 2.** Относителен дял (%) на диабетиците с КЗ, HbA<sub>1c</sub> и ИРИ в референтния интервал преди и след прием на Se (реф. инт.: КЗ 4,4 – 5,5 mmol/l; HbA<sub>1c</sub> <6,5 %; ИРИ 8 - 24μU/ml)

**Figure 2.** Relative part (%) of diabetics with glycemia, HbA<sub>1c</sub> and immunoreactive insulin in reference ranges before and after the addition of Se (ref. range: GI 4,4 – 5,5 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> HbA<sub>1c</sub> <6,5 %; IRI 8 - 24μU/ml)



полза на обратната теза – че ниският статус на Se при ЗД тип 2 е следствие на самия диабет. Знае се, че при това заболяване е налице повишен оксидативен стрес (2). „Новооткритият“ ЗД тип 2 всъщност е с давност поне 5-6 години, което означава, че вече е настъпила еволюция на болестта. При дългогодишен диабет, както и при трайна хипергликемия нараства образуването на свободни радикали. На този процес противодейства антиоксидантна ензимна бариера, в която важно място заема ензимът Se-глутатионпероксидаза. Окислителният стрес изразходва този ензим и намалява нивото на Se (1, 2, 6). Ето защо селеновият дефицит е налице рано след диагностицирането на ЗД и е подчертан при влошен гликемичен контрол. Допълнителна роля играе и ограниченият хранителен внос на този елемент. Според проучване на наши учени (Цачев) България се намира в геоложка сфера, сравнително бедна на Se (4, 7, 8, 9). Посочените говори

налагат извода за добавка на Se при болни с тип 2 ЗД.

Интерес предизвикват промените в серумната концентрация на ИРИ под въздействие на един от най-мощните антиоксиданти. Тъй като хиперинсулинемията е израз на съществуващата инсулинова резистентност, бихме могли да приемем, че Se редуцира този показател като усилва чувствителността към инсулин. Считаме, че това се осъществява по два основни начина: Проведени от нас експерименти върху гладкомускулни препарати показват, че посредством повлияване на волтаж-зависимите калциеви канали Se повишава съдържанието на вътреклетъчния калций, който е задължителен фактор за реализиране на извънрецепторното инсулиново действие (3). По посочения механизъм микроелементът води до т. нар. „очувствяване“ към инсулин, като процесът върви паралелно с доказаното от нас подобрене в т. нар. НОМА-индекс. Този показател е

предложен като тест за определяне на инсулиновата чувствителност при диабетици, които не са третирани с инсулин. Нещо повече, проучванията Belfast и UKPDS използват този показател за определяне загубата на бета-клетъчната функция при ЗД тип 2 и предвиждане на етапа на инсулиново изискване при този тип диабет (16).

На втори план приемаме, че по пътя на антиоксидантната протекция на бета-клетката Se благоприятства нейната секреторна фазовост, а при ЗД тип 2 най-често е нарушена първата фаза в секрецията на инсулина. Добавката на Se редуцира оксидативния стрес за бета-клетката, коригира отчасти този дефект и насочва инсулиновата крива към по-добри ефективни нива. Допускаме, че в този процес се включва и намаление на глюкотоксичността върху  $\beta$ -клетката в резултат от известно понижение на гликемията, като считаме, че за достоверност в динамиката на КЗ  $HbA_{1c}$  е необходим по-продължителна добавка на Se.

Така комплексно, по изложените два механизма се постига понижаване на инсулиновата продукция, а с това и редуциране на хиперинсулинемията при лица с втори тип ЗД и наднормено телесно тегло.

### Заклучение

При лица с втори тип ЗД е налице съществен селенов дефицит, който се заглъбочава с прогресията на заболяването. Това дава основание да препоръчаме добавка на селен към антидиабетната терапия. Получените благоприятни резултати при показателите на инсулиновата резистентност ни дават основание да приемем, че тези положителни качества на селена биха имали добър потенциален ефект в комплексната терапия на тип 2 ЗД, особено при болни с наднормено телесно тегло

### КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ангелова-Гатева, П., Н. Овчарова, Д. Коев. Ефект от приложението на антиоксиданти върху образуването на свободни радикали при диабетно болни. *Ендокринология*, 2, 1996, 46-52.
2. Ангелова-Гатева, П., Н. Овчарова, М. Петкова, Д. Коев. Окислителен стрес при болни с не добре контролиран захарен диабет. *Ендокринология*, 4, 1996, 1, 28-33.
3. Владева С. Захарен диабет и микроелементи – експериментални и клинични проучвания. *Дисертация за присъждане на образователна и научна степен "Доктор"*. Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, МУ, Пловдив, 2004.
4. Цачев К. Рационализиране на изследването на олигоелементи в клиничната лаборатория. *Дисертация за присъждане на научната степен "Доктор на медицинските науки"*. ВМИ, МФ, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, София, 1993.
5. Battel, M., H. Delgatty, J. McNeill. Sodium selenate corrects glucose tolerance and heart function in STZ diabetic rats. *Mol. Cell. Biochem.*, 179, 2001, Feb (1-2), 27-34.
6. Cheng, W., Y. X. Fu, J. M. Poppers, D. A. Ross, X. G. Lei. Selenium-dependent cellular glutathione peroxidase protects mice against a pro-oxidant-induced oxidation of NADPH, NADH, lipids, and protein. *FASEB J.*, 11, 1999, 8, 1467-1475.
7. Chen, M., P. Y. Lin, C. T. Tsou, J. J. Wang, W. H. Lin. Selected metal status in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.*, 50, 1998, 5, 119-124.
8. Crespo, A., M. J. Lanca, S. Vasconcelos, V. Andrade, H. Rodrigues, M. C. Santos. Effect of selenium supplementation on some blood biochemical parameters in male rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 47, 1995, Jan-Mar (1-3), 343-347.
9. Gramm, H., A. Kopf, P. Bratter. Importance and physiologic nutritional requirement of the selenium trace element within the scope of parenteral nutrition (TPN). *Med. Klin.*, 92, 2001, Sep 92 Suppl 3, 20-22.
10. Hadrzynski, C. Diabetes and trace elements. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 12, 1999, 4, 367-374.
11. H?ring, H., H. Mehnert. Pathogenesis of Type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus: candidates for a signal transmitter defect causing insulin resistance of the skeletal muscle. *Diabetologia*, 36, 1993, 3, 176-182.

12. Kahn, R., M. White. Molecular mechanism of insulin action. In: *Endocrinology* (Ed. L. Y. De Groot). W. B. Saunders company, Pennsylvania, USA, vol. 2, 1995, 1373-1388.

13. Maxwell, S. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.*, 26, 2000, 6, 484-490.

14. Navarro-Alarcon, M., H. L. de la Serrana, V. Perez-Valero, C. Lopez-Martinez. Serum selenium levels as indicators of body status in cancer patients and their relationship with other nutritional and biochemical markers. *Sci. Total Environ.*, 8, 1999, 3, 195-202.

15. Ruiz C., A. Alegria, R. Barbera, R. Farre, M. Lagarda. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in patients with type 1 diabetes mellitus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 59, 1999, 2, 99-105.

16. Taverna M., N. Pacher, F. Bruzzo, G. Slama, J. Selam. Beta-cell function evaluated by HOMA as a predictor of secondary sulphonylurea failure in Type 2 diabetes. *Diab. Med.*, 18, 2001, 6, 584-588.

#### **АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ**

Д-р Стефка Владева  
Клиника по ендокринология и болести на  
обмяната, Медицински Университет  
бул. „Васил Априлов“ №15а, 4000 Пловдив  
e-mail: : stefka\_vladeva@abv.bg

#### **ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

S. Vladeva, M. D.  
Clinic of Endocrinology Medical University  
15A V. Aprilov Blvd. Bg – 4002 Plovdiv  
e-mail: stefka\_vladeva@abv.bg

## Значение на предоперативните титри на тиреоидните антитела за развитие на хипотиреоидизъм след субтотална резекция на щитовидната жлеза при болни от Базедова болест

Боян Нончев<sup>1</sup>, Иванка Сиракова<sup>2</sup>, Дора Терзиева<sup>2</sup>, Владимир Данев<sup>3</sup>, Нонка Матева<sup>4</sup>  
 Медицински Университет – Пловдив

<sup>1</sup>Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, <sup>2</sup>Централна институтска клинична лаборатория, <sup>3</sup>Катедра Патология, <sup>4</sup>Катедра по социална медицина и здравен мениджмънт

## Significance of Preoperative Thyroid Autoantibody Titers for the Development of Hypothyroidism after Subtotal Thyroidectomy in Patients with Graves' disease

Boyan Nonchev<sup>1</sup>, Ivanka Sirakova<sup>2</sup>, Dora Tersieva<sup>2</sup>, Vladimir Danev<sup>3</sup>, Nonka Mateva<sup>4</sup>  
 Medical University – Plovdiv

<sup>1</sup>Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, <sup>2</sup>Central Clinical Laboratory, <sup>3</sup>Department of Pathology, <sup>4</sup>Department of Social Medicine and Health Management

### Резюме

ЦЕЛ: Да се проучи значението на предоперативните титри на тиреоидните антитела (ТРАм, ТПО-Ам и Тз-Ам) за развитие на хипотиреоидизъм след субтотална резекция на щитовидната жлеза при болни от Базедова болест

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ: 71 болни от Базедова болест, индицирани за радикално лечение на болестта, при които е проведена субтотална резекция на щитовидната жлеза (остатък 2-4 гр. от всеки дял). От тях – мъже 13 (17,11 %); жени 63 (82,89 %); средна

### Abstract

OBJECTIVE: The aim of the present study was to evaluate the significance of the preoperative thyroid autoantibody titers (TSHR-Abs; TPO-Abs; TG-Abs) for the development of hypothyroidism after subtotal thyroidectomy in patients with Graves' disease.

PATIENTS AND METHODS: 71 patients with Graves' disease, referred for radical treatment, who underwent subtotal thyroidectomy (remnant – 2-4 g of each thyroid lobe) were included in the study. Of those – 13 males (17,11 %) and 63 females (82,89 %); mean age – 37,79±1,18; mean

възраст – 37,79±1,18. Период на проследяване – 13,59±0,374 месеца след операция. Прегонеративните стойности на тиреоидните автоантитела са оценени чрез ензимносвързан имуносорбентен анализ.

**РЕЗУЛТАТИ:** В изследваната група болни 42 (55,26%) бяха еутиреоидни след операцията, а 34 (44,74 %) – хипотиреоидни. Установи се, че средните прегонеративни стойности на ТПО-Ам са сигнификантно по-високи при хипотиреоидните в сравнение с еутиреоидните болни. Рискът за развитие на хипотиреоидизъм при ТПО-Ам (+) пациенти е 5 пъти по-голям в сравнение с ТПО-Ам (-) болни (95 % ИД [1,85, 14,19], odds ratio = 5,128, P=0,002). Не са установи взаимовръзка между прегонеративните титри на ТРАм и Тг-Ам и честотата на следоперативния хипотиреоидизъм.

**ИЗВОДИ:** Прегонеративните титри на ТРО-Ам са важен прогностичен фактор за развитие на хипотиреоидизъм след субтотална щитовидна резекция по повод Базедова болест.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Базедова болест; субтотална тиреоидна резекция; следоперативен хипотиреоидизъм

---

## ВЪВЕДЕНИЕ

Хирургичното лечение е радикален метод за повлияване на Базедовата болест (ББ), който осигурява висока честота на ремисия на тиреотоксикозата и кратки срокове за нейното постигане (1). Най-често се прилага субтотална резекция на щитовидната жлеза.

Значителната честота на следоперативната тиреоидна дисфункция, основно хипотиреоидизъм и много по-рядко персистираща или рецидивна тиреотоксикоза, е мотивирала многопосочни изследвания за изучаване на причините за тези усложнения.

Счита се, че фактор с доминиращо значение за следоперативните функционални промени е количеството остатъчна

follow up – 13,59±0,374 months after the operation. Preoperative thyroid autoantibody titers were assessed by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

**RESULTS:** In the studied group 42 (55,26 %) patients were euthyroid, and 34 (44,74 %) hypothyroid. Our results showed that preoperative TPO-Abs titers are significantly higher in hypothyroid than in euthyroid subjects. The relative risk for the development of hypothyroidism in patients with positive TPO-Abs titers is 5 times greater than in those with negative TPO-Abs (95 % CI [1,85, 14,19], odds ratio = 5,128, P=0,002). There was no relation between the preoperative TSHR-Abs and TG-Abs titers and the occurrence of postoperative hypothyroidism.

**CONCLUSIONS:** Preoperative TPO-Abs titers are an important prognostic factor for the development of hypothyroidism after subtotal thyroidectomy in patients with Graves` disease.

---

**KEY WORDS:** subtotal thyroidectomy; Graves` disease, postoperative hypothyroidism

---

тиреоидна тъкан (1,3,6,12). Наблюдението, че при остатък с приблизително еднаква големина част от болните остават еутиреоидни, други хипотиреоидни, а трети развиват рецидив на болестта, е мотивирало обсъждане на редица неоперативни показатели, като водещо значение се отдава на прегонеративните нарушения в маркерите на хуморалния аутоимунитет.

Становищатата относно значението на тиреоидните автоантитела за развитието на един или друг функционален следоперативен изход са противоречиви. Много автори приемат, че високите прегонеративни титри на тиреопероксидазните антитела (ТПО-Ам) са важен прогностичен

маркер за появата на хипотиреоидизъм в следоперативния период (5,6). Повишените стойности на тиреотропин-рецепторните антитела (ТРАм) често са обсъждани като предиктивен фактор за риска от персистираща или рецидивна следоперативна тиреотоксикоза (10,15). В редица публикации значението на тиреоидните автоантитела за развитието на тиреоидна дисфункция след хирургично лечение на Базедовата болест, изцяло се отхвърля (7,9,14)

Посочените противоречия, сравнително високата честота на следоперативния хипотиреоидизъм, както и неголемия брой проучвания по този проблем у нас, мотивираха настоящото изследване.

### ЦЕЛ

Да се проучи значението на предоперативните титри на тиреоидните автоантитела (ТРАм, ТПО-Ам и Т<sub>2</sub>-Ам) за развитие на хипотиреоидизъм след субтотална резекция на щитовидната жлеза при болни от Базедова болест.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 71 болни от Базедова болест индицирани за радикално лечение на болестта, при които е проведена субтотална резекция на щитовидната жлеза. От тях – мъже 13 (17,11 %); жени 63 (82,89); мъже : жени = 1 : 4,85. Средната възраст на пациентите е 37,79±1,18 г. (от 19 до 62г.). Диагнозата Базедова болест бе поставена по клинични и лабораторни критерии (ТСХ; СТ4; ТРАм), ехография на щитовидната жлеза, и е потвърдена от окончателния хистологичен анализ на отгледаната при операцията тиреоидна тъкан.

При всички болни е проведена двустранна субтотална тиреоидна резекция, с големина на остатъчната тъкан – по 2-4 гр. от всеки дял на жлезата. С оглед намаляване на субективните различия при извършване на хирургичната интервенция и минимизиране влиянието на оперативните фактори, повече от половината болни (65,79 %) са оперирани от един хирург.

Лабораторните анализи се извършиха в Централна Институтска Клинична лаборатория при УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД гр. Пловдив. Показателите тиреостимулиращ хормон (ТСХ) и свободен тироксин (СТ4) са определени на напълно автоматизиран, компютъризиран мултипараметров имунологичен анализатор AxSYM™ system на фирма Abbott Laboratories USA. Анализаторът е от типа „затворена система“ и използва само реактиви на фирмата производител. Референтни граници: ТСХ (0,49 – 4,67 mIU/L); СТ4 (9,14 – 23,81 pmol/L). Определянето на маркерите на хуморалния имунитет е извършено на компютъризиран мултипараметров клинично-химичен ELISA reader на фирма SEAC, Italy. Изследването на ТПО-Ам и Т<sub>2</sub>-Ам е извършено с реактиви на фирма IBL, Germany, а на ТРАм с реактив на фирма RSR Ltd, UK. Референтни граници: ТРАм (< 1 U/L – негативни, 1–1,5U/L – „сива зона“ (съмнително позитивни), > 1,5U/L – позитивни); ТПО-Ам и Т<sub>2</sub>-Ам (< 60 IU/ml – негативни, 60 - 100 IU/ml „сива зона“, > 100 IU/ml – позитивни).

Следоперативната тиреоидна функция бе проследена на базата на клинични и хормонални критерии (СТ4; ТСХ). Периодът на проследяване варира от 11 до 24 мес. (13,59±0,374) след оперативната интервенция.

За статистическа обработка на резултатите са използвани вариационен, алтернативен и непараметричен анализ (Fisher`s exact test, критерий на Колмогоров-Смирнов, тест на Mann-Whitney), t – test на Student и оценка на отношението на шансовете (odds ratio).

### РЕЗУЛТАТИ

В изследваната група болни 42 (55,26 %) бяха еутиреоидни след операцията, а 34 (44,74%) хипотиреоидни. При 9 (21,43 %) от еутиреоидните болни по време на проследяването се установи преходен субклиничен хипотиреоидизъм.

**ТРАм.** Данни за предоперативните стойности на ТРАм бяха получени за 67 пациенти.

Позитивни титри ( $>1,5$  U/L) се отчетоха в 76,12% от случаите ( $n=51$ ). Анализът не установи статистически значима разлика в честотата на хипотиреоидизма при болните с позитивни и негативни ТРАм (Fisher's Exact Test –  $P=1,000$ ) (фиг. 1). Средните титри на ТРАм при пациентите с различен следоперативен резултат също не се различават статистически значимо (Mann-Whitney U-test –  $P=0,516$ ) (таблица 1). Посочените данни очертават липса на взаимовръзка между предоперативните стойности на ТРАм и честотата на хипотиреоидизма след субтотална тиреоидна резекция при болни от Базедова болест.

**ТПО-Ам.** Позитивни предоперативни титри на ТПО-Ам се отчетоха при 37 болни (52,11 %). Анализът установи статистически значимо по-висока честота на следоперативния хипотиреоидизъм при пациентите с позитивни ТПО-Ам (Fisher's Exact Test –  $P=0,002$ ) (фиг.1). Рискът за развитие на хипотиреоидизъм при ТПО-Ам(+) болни е 5 пъти по-голям в сравнение с ТПО-Ам(-) пациенти (95 % ИД [1,85, 14,19], odds ratio = 5,128,  $P=0,002$ ). Средните титри на ТПО-Ам са сигнификантно по-високи при хипотиреоидните, в сравнение еутиреоидните болни (Mann-Whitney U-test -  $P=0,0004$ ) (таблица 1). Изразената разлика в средните стойности на ТПО-Ам при пациентите с различен следоперативен резултат вероятно се дължи на големия относителен дял на случаите с негативни ( $\#100$  IU/ml) ТПО-Ам, за които се установи, че по-често остават еутиреоидни. За по-прецизна оценка на значението на титъра на ТПО-Ам съпоставихме средните стойности на тези антитела при пациентите с различен следоперативен изход само в групата на ТПО-Ам позитивните болни ( $n=37$ ). Анализът установи, че при ТПО-Ам(+) пациенти с хипотиреоидизъм средните стойности на тези антитела са  $1354,30 \pm 222,69$  IU/ml, а при еутиреоидните  $800,42 \pm 276,99$  IU/ml. Разликата, макар и статистически несигнификантна е близка до възприетия уривен на значимост ( $P<0,05$ ) на нулевата хи-

помеза – Mann-Whitney U-test -  $P=0,077$ .

**Т2-Ам.** Позитивни титри на Т2-Ам преди операцията се установиха в 43,66 % ( $n=31$ ) от случаите. Разликата в относителния дял на хипотиреоидизма при болните с позитивни и негативни Т2-Ам не е статистически значима (Fisher's exact test -  $P=0,099$ ) (фиг. 1). Липса на статистическа значимост се отчете и при съпоставката на средните стойности на Т2-Ам в групите с различен следоперативен функционален изход – (Mann-Whitney U-test -  $P=0,125$ ) (таблица 1).

**Съотношения на тиреоидните антитела.** Честото съчетано присъствие на специфичните тиреоидни антитела при болни от ББ и данните за разнопосочното им въздействие върху щитовидния паренхим и функция поставят въпроса за значението на съотношенията на титрите им за крайния функционален изход след операцията (фиг 2).

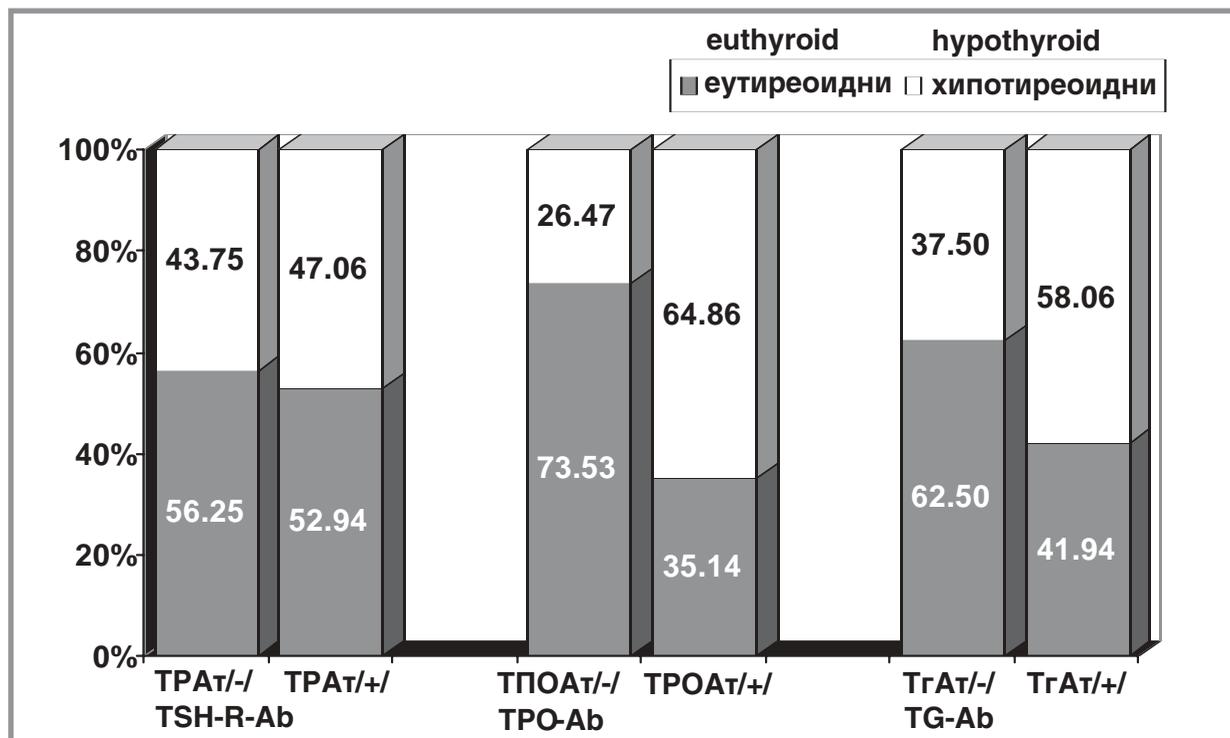
В групата на хипотиреоидните пациенти преобладават случаите с позитивни предоперативни титри и на трите аутоантитела (54,17 %), а всички случаи с негативни предоперативни стойности и за трите имунни маркера след операцията са останали еутиреоидни. Броят единици на наблюдение включени в последния анализ не е достатъчен за по-категорични изводи по въпроса (фиг. 2)

## ОБСЪЖДАНЕ

Анализът на резултатите от настоящото изследване установи, че повишените предоперативни титри на ТПО-Ам са свързани с по-висок риск от хипотиреоидизъм след операцията. Тези данни са в съгласие с изводите на групи изследователи: в проучване на Chou FF и сътр., анализиращо резултатите от оперативното лечение на 205 болни, се посочва, че високите предоперативни стойности на ТПО-Ам ( $>1:6400$ ) са единственият независим прогностичен фактор за развитие на хипотиреоидизъм в следоперативния период при болни от Базедова болест (5). Huang и

**Фигура 1.** Честота на следоперативния хипотиреозизъм при пациентите с позитивни и негативни предоперативни титри на тиреоидните автоантитела

**Figure 1.** Rate of the postoperative hypothyroidism in patients with positive and negative preoperative thyroid autoantibody titers



**Таблица 1.** Предоперативни стойности на тиреоидните автоантитела при болните с различен следоперативен функционален резултат.

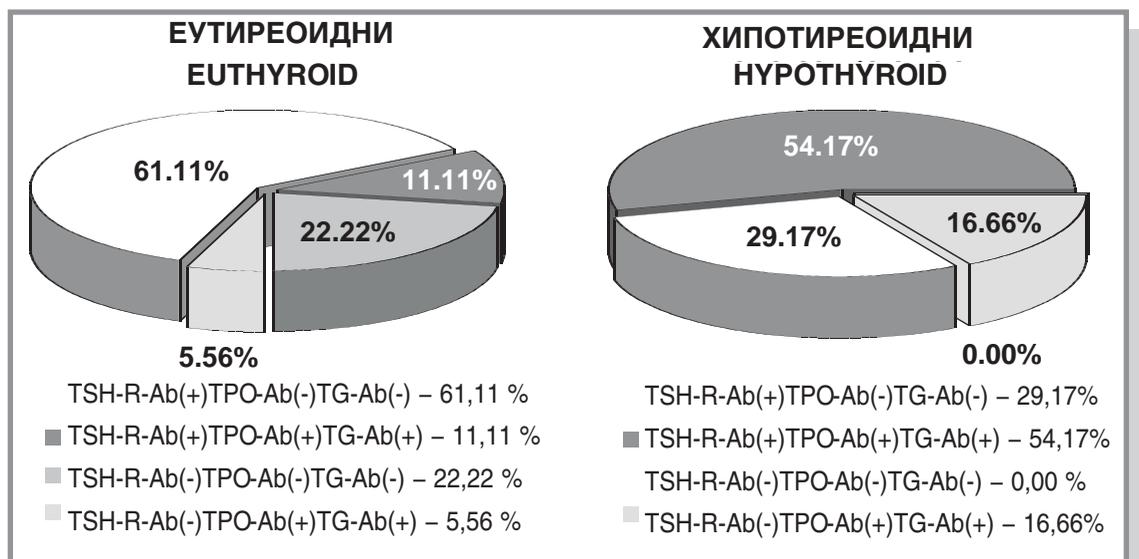
**Table 1.** Preoperative thyroid autoantibody titers in patients with different postoperative outcome

Показател	еутиреоидни euthyroid ( $\bar{x} \pm S\chi$ )	хипотиреоидни hypothyroid ( $\bar{x} \pm S\chi$ )	общо total ( $\bar{x} \pm S\chi$ )	P
ТРАм/TSH-R-Ab (U/L)	9,05±1,50	12,54± 2,48	10,66±1,41	0,516
ТПО-Ам/ТРО-Аб (IU/ml)	296,17±110,00	996,03±191,39	621,46±113,78	0,0004
Тг-Ам/TG-Ab (IU/ml)	299,71±74,78	777,46±191,83	521,76±101,05	0,125

сътр. посочват, че информацията за предоперативните титри на ТПО-Ам увеличава значително възможността за прогнозиране на тиреоидната функция след операцията (6). В литературата съществуват и изследвания, в които значението на ТПО-Ам за настъпване на следоперативен хипотиреозизъм се отхвърля (3,7). В ня-

кои проучвания високите стойности на ТПО-Ам се посочват като рисков фактор за рецидив на болестта след операцията (10,15). Тези данни сочат дискуссионния характер на разглеждания проблем.

Точният механизъм, по който повишените титри на ТПО-Ам допринасят за развитие на следоперативен хипотиреозиди-



**Фигура 2.** Съчетания на тиреоидните автоантитела при еутиреоидните и хипотиреоидните след операцията болни

**Figure 2.** Concurrent presence of thyroid autoantibodies in euthyroid and hypothyroid patients

зъм не е напълно изяснен. Обяснението се търси в ефектите на тези антитела върху функционалните качества и морфологичния интегритет на тиреоидната клетка. Известно е, че ТПО-Ам водят до намаляване на хормонпродуциращата способност на щитовидния паренхим по два механизма: увреждане на тиреоидните фоликуларни клетки и инхибиране на тиреоидната пероксидаза (ТПО). ТПО-Ам могат да предизвикат лизиране на тиреоцитите, чрез т. нар. антитяло-зависима клетъчна цитотоксичност: свързвайки се с тиреоидните клетки биват разпознавани от Fc рецептора на натуралните килъри (NK), които атакуват тиреоцитите. Друга особеност на ТПО-Ам е способността им да свързват комплемента, като по този начин се реализира т. нар. комплемент-зависима цитотоксичност (13). Тези ефекти на ТПО-Ам, заедно с инхибирането на ключовия за тиреоидната хормоносинтеза ензим (ТПО), в условия на силно редуциран следоперативен тъканен обем, вероятно водят до намален регенераторен и функци-

онален потенциал на щитовидния остатък. Важно становище, изказано от Huang и сътр. е, че докато големината на остатъка отразява тоталния следоперативен жлезен обем, то степента на лимфоцитна инфилтрация и титрите на ТПО-Ам (отразяващи автоимунния възпалителен процес на тиреоидната тъкан в предоперативния период) определят капацитета за хормонална продукция на единица обем жлезна тъкан (6).

Предоперативните нива на ТРАм, са оценявани главно като рисков фактор за следоперативна рецидивна или персистираща тиреотоксикоза (4,11). Установената от нас липса на взаимовръзка между титрите на ТРАм и честотата на следоперативния хипотиреоидизъм се споделя от редица други изследователи (5,7). Повечето автори не отдават съществено значение на Тг-Ам за развитието на следоперативен хипотиреоидизъм. Единични са съобщенията за повишен риск от хипотиреоидизъм при високи стойности на тези антитела в предоперативния период (6,8).

Като възможно обяснение на наблюдаваната зависимост може да се посочи предпологаемата способност на тези антитела да проникват в тиреоидната клетка и да оказват протеолитично въздействие върху тиреоглобулина. Това възпрепятства функцията на тиреоидната пероксидаза, тъй като последната разпознава само непроменените молекули на специфичния белтък (2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позитивните титри на ТПО-Ам в предоперативния период са важен прогностичен маркер, свързан с повишен риск за развитие на хипотиреозидизъм след субтотална резекция на щитовидната жлеза при болни от ББ. Стойностите на ТПО-Ам са значимо по-високи при болните развили хипотиреозидизъм. Предоперативните ТРАм и Т<sub>2</sub>-Ам нямат значение на самостоятелни рискови фактори за развитие на хипофункция на щитовидния остатък след операцията.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Балаболкин, М.И., П.С. Ветшев, Н.А. Петунина и др., Хирургическое лечение диффузного токсического зоба и возможности прогнозирования его результатов. *Проблемы Эндокринологии*, 46, 2000, 4, 34-38.
2. Кандрор, В.И., Современные проблемы тиреологии. *Пробл. Эндокринологии*, 45, 1999, 1, 3-8
3. Amat, M., J.M. Gomez, S. Biondo. Prognostic factors of thyroid function following surgical therapy in Graves-Basedow's disease. *Med Clin. (Barc)*, 116, 2001, 13, 487-490
4. Bojarska-Szmygin, A., R. Ciechanek, B. Jezierska. Thyrotropin receptor antibodies (TRAb) as a test of surgical treatment effectiveness in Graves-Basedow's diseases. *Pol Merkuriusz Lek.*, 75, 2002, 13, 196-199.
5. Chou, F.F., P.W. Wang, S.C. Huang. Results of subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid*, 9, 1999, 3, 253-257.

6. Huang, C.S., M. Wang, C.T. Shun, K.Y. Liaw. Factors affecting thyroid function after thyroidectomy for Graves' disease. *J Formos Med Assoc.* 94, 1995, 7, 423-7.
7. Kasuga, Y., S. Kobayashi, M. Fujimori. Changes in thyroid function and immunological parameters long after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *Eur J Surg.*, 164, 1998, 3, 173-178
8. Michie, W., C.A. Pegg, P.D. Bewsher. Prediction of hypothyroidism after partial thyroidectomy for thyrotoxicosis. *Br Med J.*, 1, 1972, 13-17
9. Noh, S.H., E.Y. Soh, C.S. Park, K.S. Lee. Evaluation of thyroid function after bilateral subtotal thyroidectomy for Graves' disease - a long term follow up of 100 patients. *Yonsei Med J.*, 35, 1994, 2, 177-183
10. Okamoto, T, Y. Fujimoto, T. Obara. Retrospective analysis of prognostic factors affecting the thyroid functional status after subtotal thyroidectomy for Graves' disease. *World J Surg.*, 16, 1992, 4, 690-695, discussion 695-696.
11. Ozaki, O., K. Ito, T. Mimura. Factors affecting thyroid function after subtotal thyroidectomy for Graves' disease: case control study by remnant-weight matched-pair analysis. *Thyroid*, 7, 1997, 4, 555-559.
12. Palit, T.K., C.C. Miller 3rd, D.M. Miltenburg. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. *J Surg Res.*, 90, 2000, 2, 161-165.
13. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid peroxidase autoantibodies in euthyroid subjects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 19, 2005, 1, 1-15
14. Sivanandan, R, L.G. Ng, L.W. Khin, T.H. Lim. Post-operative endocrine function in patients with surgically treated thyrotoxicosis. *Head Neck*, 26, 2004, 4, 331-337
15. Sugino, K., T. Mimura, O. Ozaki, Y. Kure, H. Iwasaki, N. Wada, A. Matsumoto, K. Ito. Early recurrence of hyperthyroidism in patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy. *World J Surg*, 19, 1995, 4, 648-52.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Боян Нончев  
Медицински Университет – Пловдив, Клиника по ендокринология и болести на обмяната, бул. Васил Априлов 15А, Пловдив 4002 тел/факс +359 32602 283; email boyan nonchev@mail. bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Boyan Nonchev  
Medical University – Plovdiv, Clinic of endocrinology and metabolic diseases  
15 A Vassil Aprilov blvd, 4002 Plovdiv, Bulgaria  
tel/fax +359 32602 283;  
email boyan nonchev@mail. bg

## Определяне на слюнчен кортизол в 24 часа – нов скринингов метод за диагностициране на синдрома на Кушинг

Мария Янева, Георги Кирилов, Красимир Калинов, Сабина Захариева  
Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

## Midnight Salivary Cortisol – a New Screening Method for Cushing's Syndrome

Maria Yaneva, Georgi Kirilov, Krassimir Kalinov and Sabina Zacharieva  
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

### Резюме

Целта на проучването бе да се оцени диагностичната стойност на определянето на слюнчен кортизол в полунощ като скринингов метод за синдрома на Кушинг (СК), използвайки напълно автоматизиран високочувствителен електрохемилюминисцентен метод (ECLIA). Изследвани бяха три групи: 20 болни със СК, 22 с безизмет и 20 здрави контроли с нормално телесно тегло. При всички бе определен слюнчен кортизол в полунощ. Пациентите със СК и с безизмет в същия ден събираха и 24-часова урина за измерване на свободен уринен кортизол. Средните стойности на слюнчения кортизол в полунощ при здравите доброволци, безизметите и болните със

### Abstract

The aim of the study was to assess the diagnostic value of midnight salivary cortisol determination as a screening method for Cushing's syndrome (CS). A fully automated highly sensitive electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) was used to measure salivary cortisol. Three groups were studied: 20 patients with CS, 22 with obesity and 20 healthy normal weight controls. All of them collected saliva samples at 24 00 h. Patients with CS and obesity collected urine over the same day. Mean midnight salivary cortisol in healthy volunteers, obese and patients with CS was  $8,7 \pm 0,9$  vs.  $9,2 \pm 0,9$  and  $34,4 \pm 4,5$  nmol/l, respectively. No significant difference was found between midnight salivary cortisol in healthy and obese subjects ( $P > 0,05$ ).

---

СК бяха съответно  $8,7 \pm 0,9$ ;  $9,2 \pm 0,9$  и  $34,4 \pm 4,5$  nmol/l. Не установихме статистически значима разлика между стойностите на здравите индивиди и тези с обезитет ( $P > 0,05$ ). За разлика от тях, стойностите на болните със СК бяха значимо по-високи ( $P < 0,001$ ). При cut-off 13,65 nmol/l чувствителността на метода бе 100%, а специфичността – 95 %. При болните със СК се установи положителна корелация между стойностите на слюнчения кортизол в полунощ и тези на свободния уринен кортизол ( $r = 0,612$ ,  $P < 0,005$ ).

Нашите резултати демонстрират, че измерването на слюнчен кортизол в полунощ може да бъде използвано успешно като метод на първи избор при скринирането за СК. Настоящото проучване представя първите резултати в световен мащаб, относно ефективността на ECLIA при определянето на слюнчен кортизол. Методът се очертава като лесно изпълним, надежден и пестящ време. Автоматизираното измерване на слюнчен кортизол чрез ECLIA би улеснило рутинната клинична практика.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** слюнчен кортизол, синдром на Кушинг, ECLIA

---

Определянето на слюнчен кортизол в полунощ е наскоро утвърден метод за скрининг за синдром на Кушинг (СК) (1). Рецидивни (1,2,4,5,7,9,12,16) демонстрират добрата му диагностична стойност. Въпреки това, авторите на Консенсуса за диагностика на СК (1) препоръчват провеждането на по-обширни проучвания преди утвърждаването му като метод на първи избор за диагностициране на СК.

В повечето случаи слюнченият кортизол се определя посредством радиоимунологични методики (RIA). Те предполагат множество модификации, които усложняват дозирането и биха могли да доведат до грешки. Наскоро бе съобщено, че напъл-

By contrast, salivary cortisol at midnight was significantly higher in patients with CS ( $P < 0,001$ ). The cut-off point of 13,65 nmol/l yielded a sensitivity of 100% and a specificity of 95%. A strong positive correlation between midnight salivary cortisol and urinary free cortisol was found in patients with CS ( $r = 0,612$ ,  $P < 0,005$ ).

Our results demonstrate that measurement of midnight salivary cortisol can be successfully used as a first-line screening method for CS. In this study we present the first results on ECLIA determination of salivary cortisol. Our data validate ECLIA as a simple, reliable and time-saving method. Automated measurement of midnight salivary cortisol by ECLIA would facilitate the routine practice in screening for CS.

---

**KEY WORDS:** salivary cortisol, Cushing's syndrome, ECLIA

---

но автоматизираният високочувствителен компетитивен електрохемилюминисцентен метод (ECLIA) е подходящо средство за оценка на активността на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос (14). Ефективността му е тествана само при здрави индивиди. Тъй като до сега не е провеждано клинично проучване, базирано на този метод за дозирането на слюнчения кортизол, ние решихме да използваме именно него. Настоящото проучване представя първите резултати в световен мащаб относно ефективността на ECLIA при определянето на слюнчен кортизол.

Целта на настоящата работа е да оцени диагностичната стойност на измер-

ването на слюнчения кортизол в полунощ при три групи: болни със СК, с обезитет и здрави лица с нормално телесно тегло.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### Пациенти

Проучването включваше три групи: болни със СК, с обезитет и здрави доброволци с нормално телесно тегло. Пациентите със СК и с обезитет бяха хоспитализирани в клиниката по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания към Клиничния център по ендокринология и геронтология между м. декември 2003 г. и м. декември 2004 г. Групата на болните със СК обхващаше 20 човека (3 мъже и 17 жени, средна възраст  $\pm$  S.E.M:  $36,7 \pm 2,9$  год; body mass index (BMI)  $27,9 \pm 1,4$  kg/m<sup>2</sup>). Диагнозата СК беше поставена на базата на типична клинична картина и хормонална конституция (повишен свободен кортизол в урината, нарушен циркаден ритъм на кортизола и липса на подтискане на кортизола при експресния нощен супресионен тест с дексаметазон). В групата на пациентите със СК 10 болни бяха с болест на Кушинг, 9 с АКТХ-независима форма на СК и един пациент със съмнение за окултна ектопична секреция на АКТХ. Диагнозата болест на Кушинг беше поставена на базата на хистологично потвърждение след транссфеноидална аденомектомия и/или наличие на постоперативен хипокортицизъм, както и на наличие на клинично подобрение постоперативно. Всички пациенти с АКТХ-независима форма на СК бяха оперирани. Диагнозата беше потвърдена патохистологично.

Втората група (n=22) включваше пациенти с обезитет, хоспитализирани в Клиниката с цел изключване на друга подлежаща патология (5 мъже, 17 жени; средна възраст  $38,7 \pm 3,0$  год.; BMI  $35,3 \pm 0,8$  kg/m<sup>2</sup>). Някои от пациентите бяха с клинична картина, сходна с тази при хиперкортицизъм: менструални нарушения, артериална хипертония, идиопатичен хирзутизъм и т.н. Всички пациенти със затлъстяване бяха с нормален свободен уринен кортизол, нормален генонощен ритъм на кортизола

и с достатъчно подтискане при експресния нощен супресионен тест с Дексаметазон. Така към момента на изследване беше изключен синдром на Кушинг. При пациентите беше изключена и тиреоидна патология като причина за затлъстяването.

Третата изследвана група беше съставена от здрави доброволци с нормално телесно тегло (5 мъже и 15 жени; средна възраст,  $35,4 \pm 1,9$  год; BMI,  $21,9 \pm 0,5$  kg/m<sup>2</sup>).

### Протокол

Събирането на проби за слюнчен кортизол беше извършено с помощта на специални пластмасови епруветки – т. нар. саливети (Sarstedt AG & Co). Те съдържат памучен тампон, който се поставя в устата за 2-3 мин, докато се напои добре. Изследването се извършва в 24,00 ч, преди заспиване. Изследваните лица бяха инструктирани след 20,00 ч. да не се хранят, да не извършват активна физическа дейност и да не мият зъбите си (с цел избягване на гингивално кървене). В деня на извършване на пробите за слюнчен кортизол пациентите със СК и обезитет събираха и 24-часова урина за изследване на свободен кортизол.

### Лабораторен анализ

Слюнченият кортизол беше определен чрез напълно автоматизиран високочувствителен компетитивен електрохемилюминисцентен метод (ECLIA), Elecsys Cortisol reagent kit (Roche). Според производителя на кита функционалната чувствителност на метода е под 8 pmol/l. Бяха установени много ниска степен на кръстосана реактивност с други стероиди – 5,8% с кортикостерона; 4,1 % с 11-дезоксикортизола; 1,5 % с 17-ОН прогесторона.

Плазменният и свободният уринен кортизол бяха изследвани чрез RIA (Immunotech, Beckman Coulter Co, France). Аналитичната чувствителност на метода е 10 pmol/епруветка. Бяха установени много ниски нива на кръстосана реактивност с други стероиди. Нормите за свободен кортизол в урина са: 38-208 pmol/24 ч.

### Статистическа обработка

Данните бяха обработени с помощта на пакет за статистическа обработка SPSS 11,0 software (SPSS, Chicago, IL, USA), използвайки необходимите за нуждите на анализа статистически методи. Всички резултати са представени като средна стойност  $\pm$  S.E.M. Статистическа значимост се прие при ниво на  $P < 0,05$ .

### РЕЗУЛТАТИ

Не се установиха разлики в половото и възрастовото разпределение при трите изследвани групи ( $P > 0,05$ ). Средната стойност на слюнчения кортизол в полунощ при здравите доброволци, обезните и болните със СК беше съответно  $8,7 \pm 0,9$ ;  $9,2 \pm 0,9$  и  $34,4 \pm 4,5$  pmol/l (Фиг.1). Между стойностите на групите на здравите контроли и болните със затлъстяване не се установиха статистически значими разлики ( $P > 0,05$ ). За разлика от тях, стойностите на пациентите със СК се различаваха значително спрямо останалите две групи ( $P < 0,001$ ). За cut-off за слюнчения кортизол в полунощ се прие стойността 13,65 pmol/l. При тази стойност чувствителността на метода бе 100 %, а специфичността – 95 %.

Свободният уринен кортизол при пациентите със затлъстяване бе  $112,3 \pm 11,4$  pmol/24h, а този в групата на болните от СК –  $891,6 \pm 190,8$  pmol/24h ( $P < 0,001$ ). Стойностите на всички пациенти със затлъстяване не надвишаваха горната граница за свободен кортизол – 208 pmol/24h.

При пациентите със СК се установи статистически значима положителна корелация между свободния уринен кортизол и слюнчения кортизол в полунощ ( $r = 0,612$ ,  $P < 0,005$ ) (Фиг. 2).

### ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите показват, че пациентите със СК имат значително по-високи стойности на слюнчения кортизол, измерен в полунощ, в сравнение с лицата със затлъстяване и със здравите контроли

( $P < 0,001$ ). Тези данни са в съответствие с резултатите от групи проучвания, които разкриват точността на методиката (2,4,5,7,9,12,16). Cut-off-ът за слюнчения кортизол в полунощ 13,65 pmol/l очертава 100 % чувствителност и 95 % специфичност на метода. Всички пациенти със СК бяха със стойности на слюнчения кортизол в полунощ над тази стойност. Само един от здравите и четирима от лицата със затлъстяване надвишаваха cut-off-a. При постигане на 100 % специфичност на методиката (при стойност за слюнчения кортизол в полунощ 17,82 pmol/l), чувствителността значително намалява – 80 %. Чрез избора на cut-off от 13,65 pmol/l се постига оптимално съотношение чувствителност/специфичност.

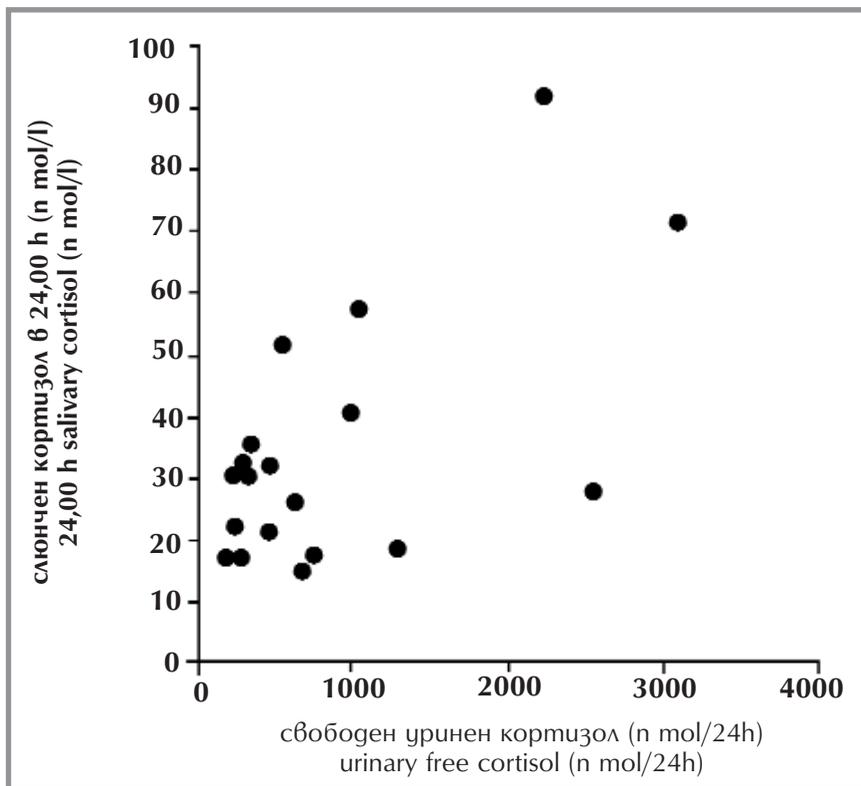
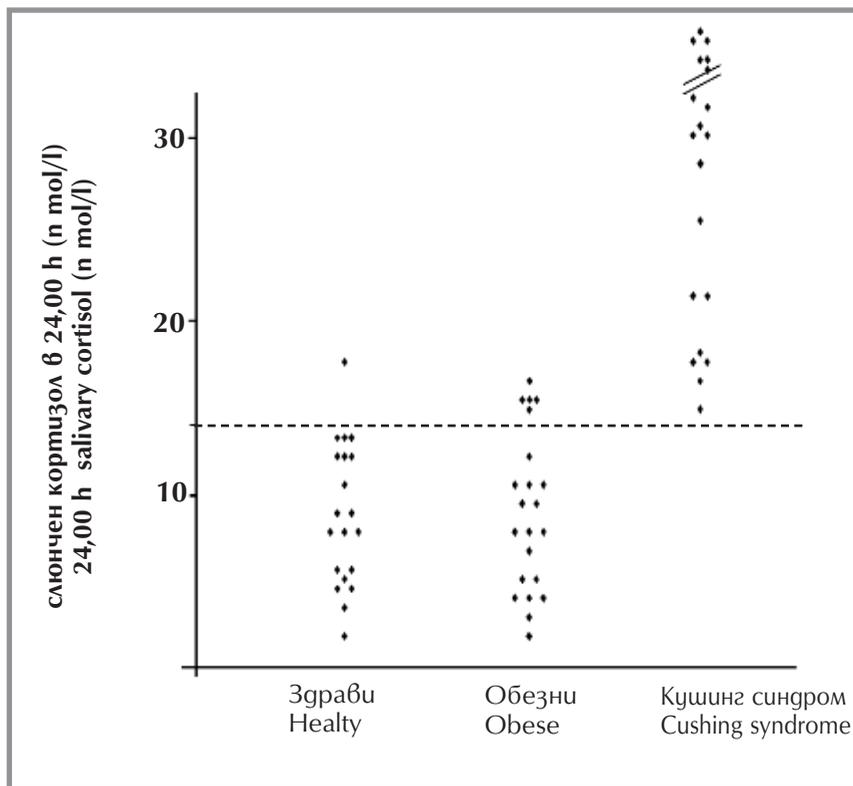
Cut-off-ът, посочен в настоящото проучване (13,65 pmol/l) е сходен с този, получен от Parapicolaou и сътр (7)– 15,2 pmol/l в най-мощното клинично проучване, проведено до сега върху слюнчения кортизол в полунощ (общо 156 изследвани индивиди). Той, обаче, се различава от стойностите споменати в други поручавния: 3,6 pmol/l (12), 5,52 pmol/l (16), 7,7 pmol/l (2) и 9,7 pmol/l (9). Изброените стойности показват твърде широкия спектър на норми за различните лаборатории. Ето защо в Консенсуса за диагностика на СК (1) се изтъква необходимостта всяка лаборатория да изработи свои собствени норми, тъй като те са зависими от използваната методика.

Както вече беше споменато слюнчения кортизол в полунощ при здрави контроли с нормално телесно тегло не се различава от това на лицата със затлъстяване ( $8,7 \pm 0,9$ , респ.  $9,2 \pm 0,9$  pmol/l,  $P > 0,05$ ). Така нашите данни потвърждават тези на други автори, показващи че при обезитет кортизоловият ритъм е запазен (8).

Ние установихме статистически значима положителна корелация между стойностите на свободния кортизол в урина и слюнчения кортизол в полунощ при пациенти със синдрома на Кушинг ( $r = 0,612$ ,  $P < 0,005$ ) (Фиг. 2). Това потвърждава данните на редица

**Фигура 1.** Индивидуалните стойности на слюнчения кортизол в полунощ при здравите контроли с нормално телесно тегло (n=20); индивидите с obezитет (n=22) и пациентите със синдром на Кушинг (n=20). Хоризонталната пунктирна линия представлява cut-off-а (13,65 nmol/l).

**Figure 1.** Individual data points for midnight salivary cortisol values of healthy normal weight volunteers (n=20); obese volunteers (n=22) and patients with Cushing's syndrome (n=20). A broken horizontal line represents the cut-off point value (13,65 nmol/l).



**Фигура 2.** Корелация между слюнченият кортизол в полунощ (nmol/l) и свободният уринен кортизол (nmol/24h) при пациенти със синдром на Кушинг ( $r=0,612$ ,  $P<0,005$ ). Пробите слюнчен и уринен кортизол са събирани в един и същ ден.

**Figure 2.** Correlation between midnight salivary cortisol (nmol/l) and urinary free cortisol (nmol/24h) in patients with Cushing's syndrome (saliva samples and urines are collected over the same day) ( $r=0,612$ ,  $P<0,005$ ).

автори (2,7,9,12). Става ясно, че измерването на слюнчения кортизол в полунощ може да бъде използвано като достатъчно добра алтернатива на измерването на свободен уринен кортизол, особено в амбулаторни условия.

Наскоро Van Aken и сътр. (14) съобщиха за въвеждането на напълно автоматизиран високочувствителен компетитивен електрохемилюминисцентен метод (ECLIA) за дозиране на слюнчен кортизол. Този метод има редица предимства пред радиоимунологичните и имуноензимните методи, използвани до сега: автоматизиран е, пробите не се нуждаят от предварителна обработка, резултатите се получават в рамките на 20 минути, не е необходимо да се събират определен брой проби, за да се изработят (с цел икономическа ефективност), не е необходима специална защита на лабораторията срещу радиация.

Данните от литературата показват, че всички проучвания върху използването на слюнчения кортизол в полунощ в клиничната практика са базирани на дозиране на слюнчения кортизол чрез RIA (2,4,5,7,9,12,16). Предлагат се и имуноензимни методи (EIA) с противоречиви резултати (10,11). Всички радиоимунологични методи, използване за дозиране на слюнчен кортизол, на практика представляват модифицирани методи за измерване на плазмен кортизол. Модификациите включват промяна на обема за изследване, времето за инкубация и т.н. Всичко това отнема време и предполага повече грешки при изпълнението му. Освен това, извършването на RIA изисква специално оборудвана лаборатория и строги мерки за защита срещу радиация. Тъй като определянето на слюнчен кортизол в полунощ се очертава като най-лесният скринингов метод за синдром на Кушинг, естествено е усилията на ендокринолози и лабораторни специалисти да са насочени към разработване на най-точния, лесен и икономически изгоден метод за измерване.

По тази причина в настоящата работа решихме да използваме новата методика - ECLIA – за дозирането на слюнчен кортизол.

Слюнченият кортизол корелира точно със свободния плазмен кортизол (13,15), който представлява т. нар. биологичноактивен или биодиспонибилен кортизол. Събирането на проби за слюнчен кортизол е лесно, нестресиращо и неинвазивно, не се налага участието на високоспециализиран медицински персонал. Може да бъде осъществено лесно в амбулаторни условия. Пробите могат да бъдат съхранявани на стайна температура за кратко време (3) и да бъдат изпращани чрез обикновена поща (6). Събирането на проби за слюнчен кортизол има и известни недостатъци – невъзможност за събиране на достатъчно количество слюнка за анализ поради дехидратация, ксеростомия и т. н. или получаване на фалшиво високи стойности при гингивално кървене.

В заключение, нашите резултати потвърждават тези на предишни проучвания, показващи че изследването на слюнчен кортизол в полунощ може да бъде използван като надежден скринингов метод за СК. Нашите резултати, получени чрез ECLIA, очертават добрата прецизност на метода. Още повече, ECLIA е лесно осъществим метод, нести време и не изисква лаборатория със специална радиоактивна защита. Ние препоръчваме този автоматизиран метод за определяне на слюнчен кортизол с цел улесняване на скрининга за СК.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Изказваме благодарности на г-жа Здравка Абаджиева и г-жа Росица Николова за неоценката им техническа помощ.

*Това проучване беше подкрепено финансово от Съвета по медицинска наука към Медицински Университет – София (договор № 15Д/2004 г.).*

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Arnaldi, G., A. Angeli, A.B. Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2003, 5593-02.
2. Castro, M., P.C. Elias, A.R. Quidute, F.P. Halah, A. C. Moreira. Out-patient screening for Cushing's syndrome: the sensitivity of combination of circadian rhythm and overnight dexamethasone suppression salivary cortisol tests. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1999, 878-882.
3. Chen, Y. M., N.M. Cintron, P.A. Whitson. Long-term storage of salivary cortisol samples at room temperature. *Clin Chem*, 82, 1992, 304-305.
4. Gafni, R.I., D.A. Papanicolaou, L.K. Nieman. Night time salivary cortisol measurement as a simple, noninvasive, outpatient screening test for Cushing's syndrome in children and adolescents. *J Pediatr*, 137, 2000, 30-35.
5. Martinelli Jr, C.E., S.L. Sader, E.B. Oliveira, J.C. Daneluzzi, A.C. Moreira. Salivary cortisol for screening of Cushing's syndrome in children. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 51, 1999, 67-71.
6. Mosnier-Pudar, H., P. Thomopoulos, X. Bertagna, C. Fournier, D. Guiban, J.P. Luton. Long-distance and long-term follow-up of a patient with intermittent Cushing's disease by salivary cortisol measurements. *Eur J Clin Endocrinol*, 133, 1995, 313-316.
7. Papanicolaou, D.A., N. Mullen, I. Kyrou, L.K. Nieman. Nighttime salivary cortisol: A useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2002, 4515-4521.
8. Pirich, K., H. Vierhapper. 24-hour serum concentration profile of cortisol in patients with Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol*, 92, 1998, 275-279.
9. Putignano, P., P. Toja, A. Dubini, F.P. Giralaldi, S.M. Corsello, F. Cavagnini. Midnight salivary cortisol versus urinary free and midnight serum cortisol as screening tests for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 88, 2003, 4153-4157.
10. Raff, H., P.J. Homar, E.A. Burns. Comparison of two methods for measuring salivary cortisol. *Clin Chem*, 48, 2002, 207-208.
11. Raff, H., P.J. Homar, D.P. Skoner. New enzyme immunoassay for salivary cortisol. *Clin Chem*, 49, 2003, 203-204.
12. Raff, H., J.L. Raff, J.W. Findling. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1998, 2681-2686.
13. Riad-Fahmy, D., G. Read, R. Walker, K. Griffiths. Steroids in saliva for assessing endocrine function. *Endocr Rev*, 3, 1982, 367-395.
14. Van Aken, M.O., J.A. Romijn, J.A. Miltenburg, E.G.W.M. Lentjes. Automated measurement of salivary cortisol. *Clin Chem*, 49, 2003, 1408-1409.
15. Vining, R.F., R.A. McGinley, J.J. Maksvytis, K.Y. Ho. Salivary cortisol - a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Ann Clin Biochem*, 20, 1983, 329-335.
16. Yaneva, M., H. Mosnier-Pudar, M.A. Dugue, S. Grabar, Y. Fulla, X. Bertagna. Midnight salivary cortisol for the initial diagnosis of Cushing's syndrome of various causes. *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2004, 3345-3351.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Мария Янева  
Клиничен Център по Ендокринология и  
Геронтология, ул. Дамян Груев 6, София  
1303

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Maria Yaneva  
Clinical Center of Endocrinology and  
Gerontology,  
6, D. Gruev Blvd, 1303, Sofia, Bulgaria

## Приложение на теста с дезмопресин в клиничната практика

Мария Янева, Атанаска Еленкова, Красимир Калинов, Георги Кирилов,  
Сабина Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология,  
Медицински университет, София

## The Desmopressin Test in Clinical Practice

Maria Yaneva, Atanaska Elenkova, Krassimir Kalinov, Georgi Kirilov, Sabina Zacharieva  
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

### Резюме

Настоящото проучване обхваща пациенти с болест на Кушинг (БК) (n=13), с obezитет в рамките на метаболитен синдром (МС) (n=17) и здрави индивиди с нормално телесно тегло (n=14). Целта бе да се изследва ефекта от приложението на Дезмопресин (ДДАВП) и да се прецени дали тестът може да се използва като надеждно диференциално диагностично средство. Тестът се състоеше в интравенозно инжектиране на 10 µg ДДАВП. Кръв за АКТХ и плазмен кортизол се вземаше на -30, 0, +15, +30, +45, +60 мин. Инжектирането на ДДАВП доведе до значимо покачване на АКТХ и плазмения кортизол у лицата с БК в сравнение с тези с

### Abstract

The present study includes patients with Cushing's syndrome (CS) (n=13), with obesity as a part of the metabolic syndrome (MS) (n=17) and healthy subjects with normal body weight (n=14). The aim is to investigate the effect of Desmopressin (DDAVP) and to evaluate whether the test can be used as a reliable tool for differential diagnosis. The test consists of administration of 10 µg DDAVP. Blood samples for plasma cortisol and ACTH were drawn at -30, 0, +15, +30, +45, +60 min. DDAVP administration leads to a significant increment of ACTH and cortisol in patients with CS as compared to those with MS and healthy subjects (p<0,001). Basal values of cortisol and ACTH and response to DDAVP doesn't differ in

---

МС и здравите контроли ( $p < 0,001$ ). Не се установиха статистически значими разлики както между базалните стойности, така и между отговора на кортизола и АКТХ към ДДАВП при здравите контроли и тези с МС синдром ( $p > 0,05$ ). Използвайки ROC анализа установихме, че при повишаване на АКТХ с 3,8 pmol/l чувствителността на метода е 92,3 %, а специфичността – 93,5 %. Повишението на плазмения кортизол спрямо нулевата минута с 205 nmol/l води до 84 % чувствителност и 80,6 % специфичност. Прилагането на критерия за 50 % повишение на АКТХ и 20 % на кортизола не разграничава адекватно изследваните групи. В заключение, тестът с ДДАВП може да се използва като надеждно средство за диференциална диагноза между БК от една страна и МС и здрави от друга, използвайки за критерий прагово повишение спрямо базалната стойност. Пациентите с МС не показват хиперреактивитет на хипоталамо-хипофизарно надбъбречната ос при прилагането на ДДАВП.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** дезмопресин, синдром на Кушинг, метаболитен синдром

---

Дезмопресинът (1-desamino-8-D-arginine vasopressin, ДДАВП) представлява синтетичен аналог с удължено действие на неврохипофизния хормон аргинин – вазопресин (АВП). Синтезиран от Zaoral и сътрудници през 1967 г. (18), ДДАВП се въвежда в клиничната практика десетина години по-късно и се утвърждава като най-доброто средство за лечение на инсипидния диабет. В последствие се установява, че подобно на аргинин-вазопресина (АВП) и лизин-вазопресина (ЛВП), той може да стимулира секрецията на АКТХ. На това свойство се основава тестът с АВП (ЛВП), респ. с ДДАВП. В клиничната практика тестът с ДДАВП се използва като утвърден тест в диференциалната диагноза на АКТХ-зависимите форми

controls and MS. ( $p > 0,05$ ). ROC analysis shows that absolute rise of ACTH of 3,8 pmol/l gives a sensitivity of 92,3 % and specificity of 93,5 %. Plasma cortisol rise of 205 nmol/l leads to a sensitivity of 84% and specificity of 80,6 %. The criterion of 50% rise of ACTH and 20 % rise of cortisol doesn't discriminate correctly the investigated groups. In conclusion, DDAVP test can be used as a reliable tool for discrimination of CS from MS and healthy subjects using as a criterion the absolute rise above baseline. Patients with MS do not show hyperreactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis after DDAVP administration.

---

**KEY WORDS:** Desmopressin, Cushing's syndrome, Metabolic syndrome

---

на синдрома на Кушинг (СК) – при пациентите с болест на Кушинг (БК) (за разлика от тези с ектопична секреция на АКТХ) интравенозното въвеждане на ДДАВП води до сигнификантно покачване на АКТХ и кортизола (6,11,13,15). Сравнително наскоро се лансира идеята, че тестът с ДДАВП би могъл да се използва за разграничаване на СК от състоянията на Псевдо-Кушинг (СПК) (5,12,13,17). Отнасянето на болните с неусложнен обезитет към тази група е спорно. Изхождайки от твърдението, че дезмопресиновият тест може да отграничи СПК от БК, Tsagarakis, и сътр. (17) първи изказват предположението, че този тест би бил полезен за диференциална диагноза между неусложненото затлъстяване и БК.

Абдоминалното затлъстяване е основен компонент на метаболитния синдром (МС). Предполага се, че в основата на МС стоят редица невроендокринни нарушения, едно от които е активиране на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната (ХХН) ос (2). При пациентите с МС е установен повишен отговор на АКТХ и кортизола при стимулация със СРХ или на СРХ в комбинация с АВП в сравнение с контроли с нормално телесно тегло или с периферно затлъстяване (3). Макар механизмите на този позитивен отговор да не са напълно изяснени, предполага се, че те са израз на дисрегулация на ХХН ос на централно ниво. Към настоящия момент липсват данни в литературата за провеждане на теста с ДДАВП при МС. Заради това, както и заради по-добрата поносимост и по-ниската цена (в сравнение с теста с АВП) решихме да приложим именно него при болни с МС и БК.

В литературата съществуват противоречиви данни относно ефекта на ДДАВП при здрави хора. Като цяло опитът се базира на малък брой изследвани лица в нерандомизирани и плацебо-неконтролирани проучвания.

Целта на настоящото проучване е да се изследва ефекта от приложението на ДДАВП при пациенти с БК, с обезитет в рамките на МС и здрави индивиди с нормално телесно тегло и да се прецени дали тестът може да се използва като надежен диференциално диагностичен тест.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### Пациенти

Изследването включваше три групи: с БК, с обезитет в рамките на МС и здрави контроли с нормално телесно тегло. Групата на пациентите с БК обхващаше 13 лица. Диагнозата СК бе поставена на базата на типична клинична картина и лабораторна констелация (повишен уринен кортизол, нарушен циркадиален ритъм на кортизола и липса на супресия при експресния нощен супресионен тест с дексаметазон).

Доказването на БК се основаваше на некократното изследване на АКТХ (повишено или нормално), данните от ЯМР на хипофизата за наличен микроаденом и/или наличие на постоперативен (след транссфеноидална аденомектомия) хипокортицизъм. При всички пациенти с БК тестът с ДДАВП бе проведен в състояние на активност на заболяването (повишен уринен кортизол). Групата на пациентите с обезитет (в рамките на метаболитен синдром) включваше 17 болни. Всички те бяха с BMI >30 kg/m<sup>2</sup>. За поставяне диагнозата МС използвахме критериите на СЗО (10). Някои от пациентите имаха клинични белези, сходни с тези на СК – менструални нарушения, центрипетално разпределение на мастната тъкан, АН, акне и т.н. При всички изследването на свободния кортизол в урина беше нормално. Това даваше основание към момента на изследването да се отхвърли диагнозата СК.

Изследвани бяха 14 здрави лица (9 жени и 5 мъже) с нормално телесно тегло - BMI 18,5-25 kg/m<sup>2</sup> без наличие на съпътстващи заболявания и с нормална чернодробна, бъбречна и сърдечно-съдова функция. Никой от изследваните доброволци не приемаше медикаменти, интерфериращи с кортизоловата секреция и метаболизъм (напр. перорални контрацептивни средства). Групата беше набрана сред медицински персонал.

Пациентите с БК и МС бяха хоспитализирани в клиниката по хипоталамо-хипофизарно-надбъбречни заболявания в Клиничен Център по Ендокринология, а здравите доброволци проведеха теста в амбулаторни условия.

### Протокол

Тестът с ДДАВП беше осъществяван след щателен клиничен преглед и ЕКГ, при изключване на бременност. Тестът се извършваше сутрин (начало между 08,00 и 09,00 ч) на гладно в лежачо положение. Първоначално се поставяше венозен катетър

(абокат) и се включваше система с физиологичен серум на бавна капка с цел подгъжане на венозния път. Началото на теста бе след 30 мин, когато се инжектираха бавно интравенозно 10 µg ДДАВП (Minirin®, Ferring). Кръвни проби (за плазмен кортизол и АКТХ) бяха вземани на -30, 0, +15, +30, +45, +60 мин. В хода на теста се следяха артериалното налягане, пулса и общото клинично състояние. След края на теста пациентите бяха инструктирани да не приемат големи количества течности (прием до 1 л /ген).

### Лабораторен анализ

Плазменият кортизол и свободният уринен кортизол бяха изследвани чрез радиоимунологичен метод (Immunotech, Beckman Coulter Co, France). Вътреаналитичният и междуаналитичният коефициенти на вариация бяха съответно 5,8 и 9,2 %. Аналитичната чувствителност на метода беше 10 pmol/епруветка. Бяха установени много ниски нива на кръстосана реактивност с другите естествени стероиди. Нормите за свободен кортизол в урина са: 38-208 pmol/24ч. АКТХ беше изследван чрез радиоимунотричен метод (Brahms, Germany). Аналитичната чувствителност на метода беше 0,26 pmol/l, функционалната чувствителност – 0,52 pmol/l; вътреаналитичният и междуаналитичният коефициенти на вариация бяха съответно 3,5 и 4,7 %. Беше установена минимална кръстосана реактивност спрямо фрагменти на АКТХ и родствени пептиди. Нормалните стойности на АКТХ са 2,2-13,2 pmol/l.

### Статистическа обработка

Данните бяха обработени с помощта на пакет за статистическа обработка SPSS 11,0 software (SPSS, Chicago, IL, USA), използвайки необходимите за нуждите на анализа статистически методи. Всички резултати са представени като средна стойност ± S.E.M. Статистическа значимост се прие при ниво на  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

Клиничните и хормонални характеристики на изследваните лица са представени в табл.1.

Инжектирането на ДДАВП доведе до значимо покачване на АКТХ и плазмения кортизол у лицата с БК в сравнение с тези с МС и здравите лица с нормално телесно тегло ( $p < 0,001$ ). От друга страна, не се установиха статистически значими разлики както между базалните стойности, така и между отговора на плазмения кортизол и АКТХ към ДДАВП при здравите лица с нормално телесно тегло и тези с МС синдром ( $p > 0,05$ ).

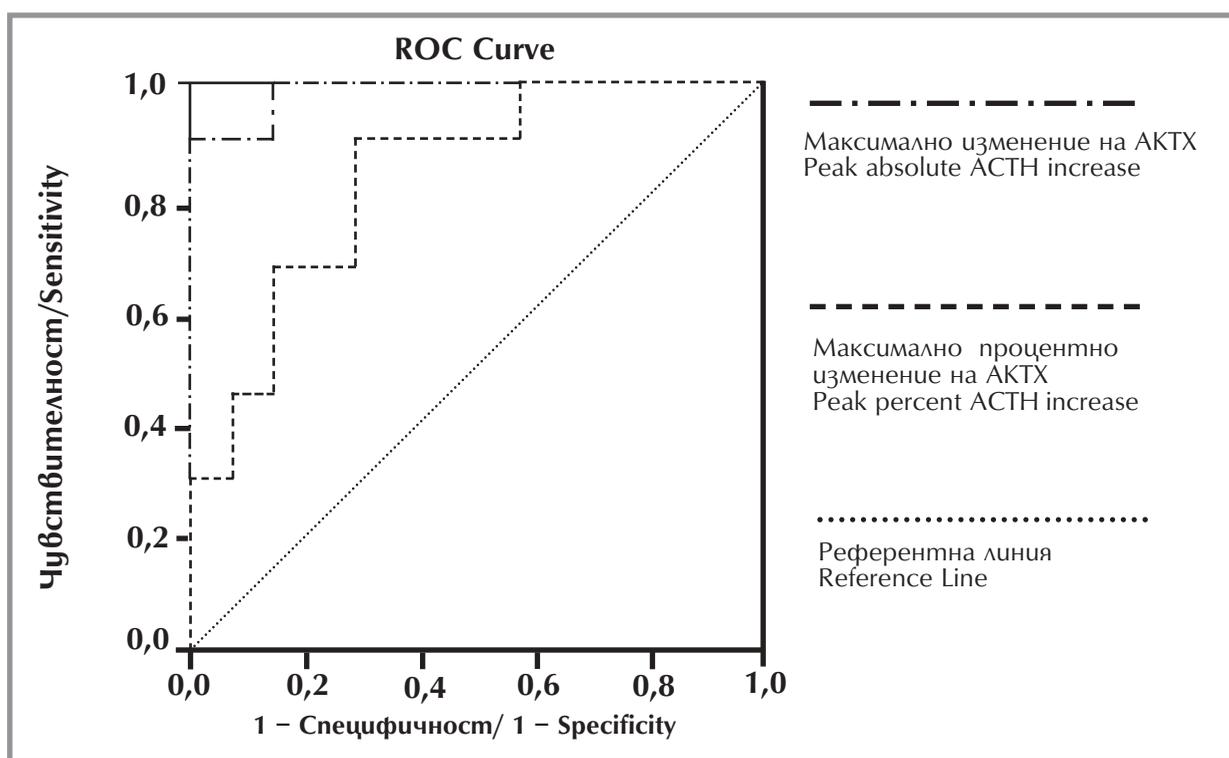
Ако се приложи критерият за положителен отговор на теста, използван за интерпретация на теста с СРХ, а именно покачване на АКТХ с 50 % и на плазмения кортизол с 20 % спрямо базалните стойности (14), то тогава чувствителността на метода ще бъде висока – 92 %, но специфичността – твърде ниска 61 %.

При прилагане на друг критерий, предложен от Malerbi и сътр (11) – четирикратно повишение спрямо базалните стойности на вътреаналитичния коефициент на вариация на плазмения кортизол, се получават сходни резултати (много ниска специфичност на теста).

Използвайки ROC анализа (фиг. 1) може да се приложи друг критерий – покачване на АКТХ, респ. на плазмения кортизол, с определена стойност. Повишение на АКТХ с 2,65 pmol/l спрямо нулевата минута се наблюдава при всички пациенти със БК (100% чувствителност, 81 % специфичност). Повишение със 7,8 pmol/l определя специфичност 100 % (реакция от страна само на пациентите със СК и на нито едно лице от другите групи) и чувствителност е 92,3 %. При избрания от нас критерий за покачване с 3,8 pmol/l чувствителността на метода е 92,3 %, а специфичността – 93,5 %. Ако разгледаме ROC анализа (фиг. 2) за плазмения кортизол – повишение на плазмения кортизол спрямо нулевата минута с

**Таблица 1.** Клинични и хормонални характеристики на изследваните групи  
**Table 1.** Clinical and hormonal characteristics of the studied groups

	брой/ number	пол Ж/М gender F/M	възраст/ age	ИТМ BMI (kg/m <sup>2</sup> )	свободен уринен кортизол (nmol/d) urinary free cortisol (nmol/d)
здраву/healthy	14	9/5	34,64±1,36	22,29±0,48	
метаболически синдром/ Metabolic syndrome	17	13/4	41,18±2,69	37,37±1,29	98,47±14,04
болест на Кушинг/ Cushing's disease	3	10/3	37,77±4,13	28,64±1,32	988,15±275,2



**Фигура 1.** ROC криви на базата на максималното абсолютно и процентно изменение на АКТХ след инжектиране на ДДАВП като критерии за диагноза на болест на Кушинг

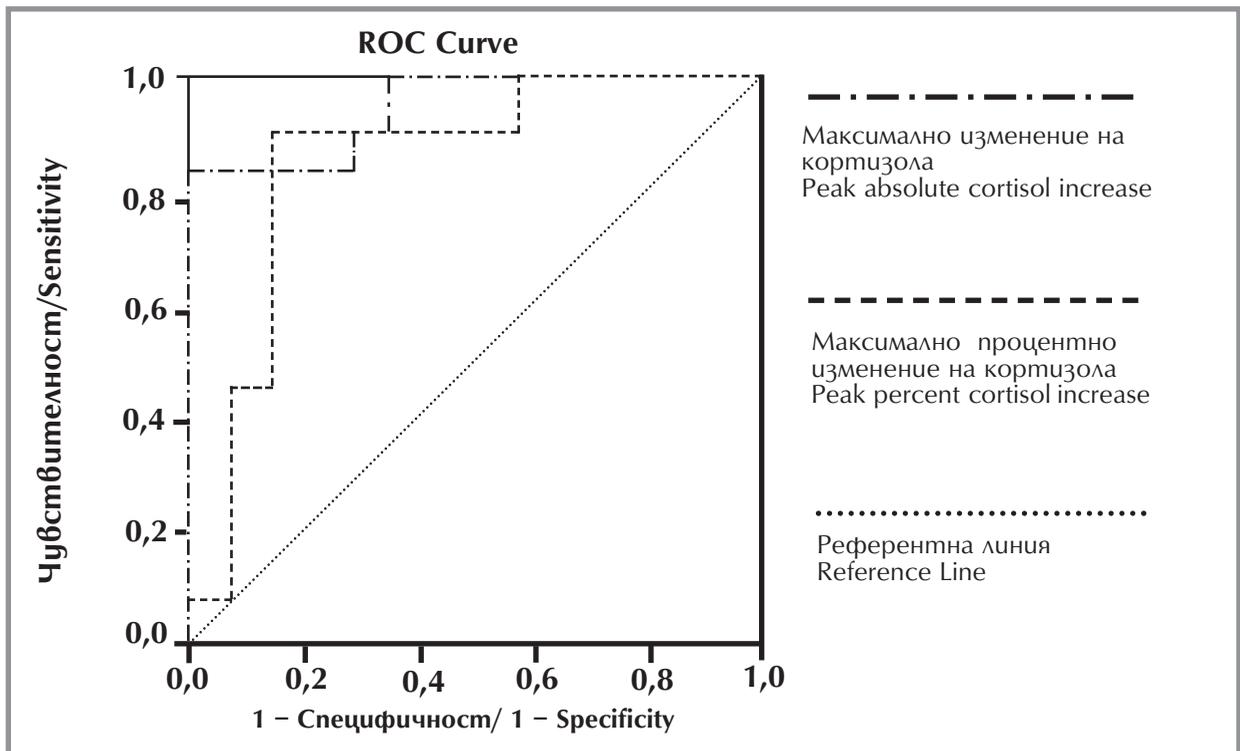
**Figure 1.** ROC curves using absolute and percent increments of ACTH after DDAVP administration as criteria for the diagnosis of Cushing's disease

205 pmol/l, параметрите на метода са чувствителност 84% и специфичност 80,6%.

В хода на теста не се установиха значими странични реакции с изключение на леко затопляне и флъш при малка част от пациентите.

### ОБСЪЖДАНЕ

През 1982 г. Aizawa и сътрудници доказват, че дезмопресинът притежава СРХ-подобно действие и у плъхове предизвиква покачване на АКТХ (1). Активирането на



**Фигура 1.** ROC криви на базата на максималното абсолютно и процентно изменение на кортизола след инжектиране на ДДАВП като критерии за диагноза на болест на Кушинг

**Figure 1.** ROC curves using absolute and percent increments of cortisol after DDAVP administration as criteria for the diagnosis of Cushing's disease

кортикотропната ос е сходно с това, предизвикано от АВП. Повечето автори приемат, че ефектът на АВП и ДДАВП се опосредства от V1b (V3) рецепторите в кортикотрофите (8). При пациентите с БК интравенозното въвеждане на ДДАВП предизвиква значимо повишение на АКТХ и кортизола. Механизмите на този бурен хормонален отговор остават недоизяснени. Предполага се, че кортикотропните тумори могат или да свръхекспресират V1b рецептори или да експресират ектопични V2 рецептори (9). От друга страна, липсата на отговор към ДДАВП и СРХ при някои болни с кортикотропиноми, би могла да се обясни с променливата експресия на съответните рецептори в отделните тумори (6,17).

Проучвания *in vivo* върху здрави индивиди са с противоречиви резултати. Мнозина автори (4,6,11,12,15) не потвърждават стимулирането на АКТХ, респ. на кортизола, от ДДАВП. За разлика от тях, други (13,16) демонстрират сигнификантно повишение на АКТХ под действието на ДДАВП у здрави лица и болни със затлъстяване. Тези разлики биха могли да се дължат на малкия брой изследвани пациенти, липсата на плацебо-контролирани поручвания (инжектиране на физиологичен серум), както и на твърде различаващите се критерии, използвани за оценка на отговора към ДДАВП. V1b (V3) рецепторите са идентифицирани в хипофиза на здрави лица (8), което може да обясни слабото, но сигнификантно повишение на АКТХ в отговор на

стимулация с ДДАВП. От друга страна, различната степен на експресия на V1b рецепторите, както и индивидуалната рецепторна чувствителност биха могли да са причина за липсата на отговор на ДДАВП при част от здравите контроли.

Изхождайки от данните, че дезмопресиновият тест може да отграничи ПКС от БК (5, 12, 13), Tsagarakis, и сътр. първи изказват предположението, че този тест би бил полезен за диференциална диагноза между неусложненото затлъстяване и БК (17). Абдоминалното затлъстяване е основен компонент на МС. Предполага се, че в основата на МС стоят редица невроендокринни нарушения (2). Смята се, че при МС са налице активирани на ХХН ос, промени в секрецията и метаболизма на кортизола, както и променена тъканна рецептивност за кортизола (2,3). Централните промени във функцията на ХХН ос се изразяват в нарушена пулсативна секреция на АКТХ и повишена реактивност на ХХН ос към остър или хроничен стрес, към невропептиди и вероятно към някои диетични фактори. При пациенти с абдоминален обезитет е установен повишен отговор на АКТХ и кортизола при стимулация със СРХ или на СРХ и АВП в сравнение с контроли с нормално телесно тегло или с периферно затлъстяване. Макар механизмите на този позитивен отговор да не са напълно изяснени, предполага се, че те са израз на дисрегулация на ХХН ос на централно ниво.

Резултатите от настоящото проучване показват, че интравенозното инжектиране на 10  $\mu$ g ДДАВП (Miniprin®) предизвиква сигнификантно покачване на АКТХ и плазмения кортизол у лицата с БК за разлика от тези с МС и здравите лица с нормално телесно тегло ( $p < 0,001$ ). 12 от 13 пациента с БК са с положителен отговор на теста. Тези резултати потвърждават данните от литературата, че болните с кортикотропиноми реагират бурно на ДДАВП (6,11,13,15).

От друга страна, не се установиха статистически значими разлики между здравите лица и болните с МС както по от-

ношение на базалните стойности на АКТХ и плазмения кортизол, така и по отношение на отговорите им към ДДАВП ( $p > 0,05$ ). Ето защо ние обединихме тези две групи и ги сравнихме с тази на болните с БК.

Основен въпрос при интерпретирането на теста с ДДАВП е приложението на критерий за отговор. Към настоящия момент липсват утвърдени световно признати критерии. Обикновено се използват критериите за оценка на теста със СРХ – покачване на АКТХ с 35-50 % и на плазмения кортизол с 20 %. Ако ги приложим към нашите резултати, чувствителността на метода ще бъде висока – 92 %, но специфичността – неприемливо ниска 61 %. Подобни и дори по-ниски резултати получават и Моро и сътр. в най-обширното клинично проучване, провеждано до сега – чувствителност 72,4 % за 20 % повишение на плазмения кортизол и 86,8 % за 35 %-но повишение на АКТХ, специфичност – 48,5 % за кортизола и 43,3% за АКТХ. За разлика от тях, Sakai и сътр. (15) и Tsagakis и сътр.(17), използват „процентния“ критерий с успех. Приложен в настоящото проучване, той довежда до много ниска специфичност – голяма част от здравите индивиди и тези с МС увеличават АКТХ с 50 %. Дискутабилен, обаче, остава въпросът дали това е следствие на стимулацията с ДДАВП или е в рамките на обичайните геннощни колебания на АКТХ. Друг критерий (11) – четирикратно повишение спрямо базалните стойности на вътреаналитичния коефициент на вариация на плазмения кортизол (в случая - 5,8 %, респ. 23,2 % за четирикратното увеличение) също не би могъл да се приложи в нашия случай поради много ниската му специфичност.

Използвайки ROC анализа (фиг. 1, 2), може да се въведе друг критерий – покачване на АКТХ, респ на плазмения кортизол с определена стойност. Ако приемем за прагово повишението на АКТХ с 3,8 pmol/l спрямо 0-та минута чувствителността на метода ще бъде 92,3 %, а специфичността – 93,5 %. Такова повишение на АКТХ сенаблюдава при всички, с изключение на един болен

със СК, при нито един от здравите и само при 2 от пациентите с МС. То е сходно с предложената стойност от Моро и сътр – 6,0 pтol/l (чувствителност 86,8%, специфичност 90,7 %) и Коломбо и сътр. 1997 – 4,5 pтol/l. С цел категорично разграничаване на БК е възможно да се използва и прагово покачване на АКТХ с 7,8 pтol/l (100 % специфичност и 92,3 % чувствителност).

Прилагането на ROC анализа (фиг. 2) за плазмения кортизол – повишение на плазмения кортизол спрямо базалните стойности (0 мин) с 205 pтol/l дава 84 % чувствителност и 80,6 % специфичност на метода. Чувствителност 100 % се постига при покачване от 71,5 pтol/l, но тогава специфичността е твърде ниска – 58 %. При повишение на плазмения кортизол с 362 pтol/l, се постига 100% специфичност при чувствителност 69 %. Резултатите са в съгласие с тези, получени от Моро и сътр. (повишение на плазмения кортизол с 220 pтol/l има 65,8 % чувствителност и 88,7% специфичност) (13).

Ако разгледаме резултатите за здравите контроли ще установим, че усредненото максимално процентно покачване на плазмения кортизол е  $13,2 \% \pm 7,8$  (vs.  $26,8 \% \pm 12,0$  за МС и  $53,2 \% \pm 6,7$  за БК), а усредненото максимално повишение на АКТХ е  $55,5 \% \pm 15,6$  (vs.  $72,2 \% \pm 21,7$  за МС и  $219,2 \% \pm 59,6$  за БК). Ако тестът с ДДАВП беше проведен само при здравите контроли и се използваше критерия за покачване на АКТХ с 50 % или на плазмения кортизол с 20 %, то тестът би бил положителен, т.е. бихме заключили че здравите лица реагират значимо на ДДАВП (в съзвучие с резултатите на Scott и сътр (16). Подобна интерпретация би могла да се направи и за болните с МС. Вижда се, че те „покриват“ посочените по-горе критерии, т. е. за тях също бихме могли да кажем, че реагират на ДДАВП. Ако сравним резултатите на здравите и МС, то втората група показват тенденция за по-изразен отговор. Той, обаче, не е със статистическа значимост. Като цяло, и здравите лица с нормално телесно тегло, и тези с МС реагират на

ДДАВП (според „процентния“ критерий) без между тях да има статистически значима разлика. Тези резултати не потвърждават данните, че болните с МС имат повишен отговор към невропептиди като израз на хиперреактивитет на ХХН ос. Доказателствата за повишената реактивност на ХХН ос към невропептиди се основават на тестове със СРХ или СРХ в комбинация с АВП. Самостоятелно, тест с ДДАВП не е бил провеждан до сега. ДДАВП е синтетичен аналог на АВП и се предполага, че механизмът му на действие е сходен. Открит остава въпросът защо пациентите с МС не реагират на ДДАВП така както на АВП - дали причината е в използваните критерии за интерпретация на теста, в потенциално различните механизми на действие на двете вещества или разликите се дължат на полови различия.

**В заключение,** настоящите резултати показват, че при анализа на теста с ДДАВП като критерий за положителен отговор трябва да се прилага не процентното повишение на АКТХ или кортизола, а покачването им с определена стойност спрямо базалната. Тестът с ДДАВП може да се използва като надеждно средство за диференциална диагноза между БК от една страна и МС и здрави от друга. Значителен процент от здравите индивиди и тези с МС реагират на ДДАВП (ако отговорът се процени по 50% повишение на АКТХ и 20 % на плазмения кортизол) като между двете групи няма статистически значима разлика. Следователно, пациентите с МС не показват хиперреактивитет на ХХН ос при прилагането на теста с ДДАВП.

## БЛАГОДАРНОСТИ

*Изказваме благодарности на г-жа Здравка Абаджиева и г-жа Росица Николова за неоценимата им техническа помощ.*

*Това проучване беше подкрепено финансово от Министерство на образованието и науката, Фонд „Научни изследвания-Млади учени“ (договор № МУ Л 1206/2002 г.)*

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Aizawa, T., N. Yasuda, M. Greer, W. Sawyer. In vivo adrenocorticotropin-releasing activity of neurohypophyseal hormones and their analogs. *Endocrinology*, 1982, 110, 98-104.
2. Bjorntorp, P., R. Rosmond. Neuroendocrine abnormalities in visceral obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, June, 24 Suppl 2: S80-5.
3. Bjorntorp, P., R. Rosmond. The metabolic syndrome- a neuroendocrine disorder? *British Journal of Nutrition*, 2000, 1, S49- S57.
4. Ceresini, G., M. Freddi, P. Paccotti, G. Valenti, I. Merchenthaler. Effects of ovine corticotropin-releasing hormone injection and desmopressin coadministration on galanin and adrenocorticotropin plasma levels in normal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82:607-610.
5. Coiro, V., R. Volpi, L. Capretti, G. Caffarri, P. Chiodera. Desmopressin and hexarelin tests in alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 2000, 247, 667-673.
6. Colombo, P., E. Passini, T. Re, G. Faglia, B. Ambrosi. Effect of desmopressin on ACTH and cortisol secretion in states of ACTH excess. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997, 46:661-668.
7. Colombo, P., C. Dell'Asta, L. Barbetta, T. Re, E. Passini, G. Faglia, B. Ambrosi. Usefulness of the desmopressin test in the post operative evaluation of patients with Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology*, 2000, 143, 227-234.
8. De Keyser, Y., C. Auzan, F. Lenne, C. Beldjord, M. Thibonnier, X. Bertagna, E. Clauser. Cloning and functional expression of the human V3 pituitary vasopressin receptor. *FEBS Lett*, 1994, 356:215-220.
9. De Keyser, Y., P. Rene, C. Beldjord, F. Lenne, X. Bertagna. Overexpression of vasopressin (V3) and corticotrophin-releasing hormone receptor genes in corticotroph tumors. *Clinical Endocrinology*, 1998, 49, 475-482.
10. Groop, L., M. Orho-Melander. The Dysmetabolic syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 2001, 250:105-120.
11. Malerbi, D.A., B.B. Mendonca, B. Liberman et al. The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1993, 38:463-472.
12. Malerbi, D.A., M.C. Fragoso, A.H. Vieira Filho, E.M. Brenha, B.B. Mendonca. Cortisol and adrenocorticotropin response to desmopressin in women with Cushing's disease compared with depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, Jun;81(6):2233-7.
13. Moro, M., P. Putignano, M. Losa, C. Invitti, C. Maraschini, F. Cavagnini. The Desmopressin test in the Differential Diagnosis between Cushing's Disease and Pseudo-Cushing States. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, Vol. 85, No. 11 4093-4098.
14. Newell-Price, J., L. Perry, S. Medbak, J. Monson, M. Savage, M. Besser, A. Grossman. A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 176-181.
15. Sakai, Y., N. Horiba, F. Tozawa F, et al. Desmopressin stimulation test for diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Endocr J*, 1997, 44:687-695.
16. Scott, L.V., S. Medbak, T.G. Dinan. ACTH and cortisol release following intravenous desmopressin: a dose-response study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999, 51:653-658.
17. Tsagarakis, S., V. Vasiliou, P. Kokkoris, G. Stavropoulos, N. Thalassinou. Assessment of cortisol and ACTH responses to the desmopressin test in patients with Cushing's syndrome and simple obesity. *Clinical Endocrinology*, 1999, 51, 473 - 477.
18. Zaoral, M., J. Kolc, F. Sorm. Amino acids and peptides. LXXI - Synthesis of 1-deamino-8-D-aminobutyryne vasopressin, 1-deamino-8-D-lysine vasopressin and 1-deamino-8-D-arginine vasopressin, that enhance antidiuretic activity and specificity of vasopressin. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1967, 32, 1250-1257.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Мария Янева  
Клиничен Център по Ендокринология и  
Геронтология, ул. Дамян Груев 6, София  
1303

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Maria Yaneva  
Clinical Center of Endocrinology and  
Gerontology,  
6, D. Gruev Blvd, 1303, Sofia, Bulgaria

## Жизненозначими събития и специфика на преживяване при болни с хипоталамичен метаболитен синдром

М. Христова, Ив. Бончева

Медицински университет – Варна

## Significant Events and Their Influence in Patients Life with Hypothalamic Metabolic Syndrome

M. Hristova, I. Boncheva

Medical University – Varna

### Резюме

Много научни изследвания показват, че хроничният стрес (дистрес) води до повишена синтеза и секреция на Interleukin-1 /IL-1/ и tumor necrosis factor –  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ) от клетките на хипоталамуса и от имунните клетки.

Психосоциалният стрес индуцира екзоцитоза на Nerve growth factor (NGF) от субмандибуларните жлези, което причинява хипертрофия на адреналните жлези, хиперкортизолемия и метаболитни промени.

Цел на настоящото проучване е да се изследва ролята на емоционалния дистрес като вероятен етиологичен фактор за развитие на хипоталамичен метаболитен синдром (ХМС).

### Abstract

Recent evidence suggests that chronic stress (distress) increases the production of the cytokines interleukin (IL)-1 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) by cells of the immune system and hypothalamus. Psychological stress also upregulates the synthesis and secretion of the neurotrophin nerve growth factor (NGF) by the submandibular glands, leading to hypertrophy of the adrenals, increased blood cortisol levels with the consequent metabolic changes. We aim at elucidating the role of psychological stress in the development of the hypothalamic metabolic syndrome (HMS). We investigated patients (n=21) diagnosed with HMS according to the 1998 WHO criteria. Hypothalamic damage was

---

Изследвани са пациенти /n=21/, при които метаболитният синдром е диагностициран според критериите на СЗО от 1998 г. Хипоталамично увреждане е доказано чрез ЕЕГ.

Психологичното изследване е проведено чрез Minnesota Multiprofile Personality Investigation (MMPI) и Въпросника за жизненозначими събития на Зигрист. Получените резултати показват наличие на значими психотравматични събития при всички изследвани. В 85,7 % преживяването е на ниво дистрес. Тези резултати дават основание да се приеме емоционалният дистрес като един от етиологичните фактори за ХМС

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** емоционален дистрес, хипоталамичен метаболитен синдром

---

demonstrated by EEG. Psychological testing was done using the Minnesota Multiprofile Personality Investigation (MMPI). Our results show that all patients had undergone a significant psychotraumatic damage in the past. In 85,7% of the cases the level of distress had been reached. These results suggest that the psychological stress is probably a very important etiological factor in the development of the HMS.

---

**KEY WORDS:** psychological stress, hypothalamic metabolic syndrome.

---

## I. Въведение

През последното десетилетие много научни изследвания сочат, че хроничният стрес (дистрес) води до повишаване на синтеза и освобождаването на interleukin-1 (IL-1) и tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) от астроцити и микроглия в хипоталамуса, а също така и от имунни клетки (10,11). Дистресът предизвиква промени в хипоталамичните структури, дисбаланс на хипоталамичните невротрансмитери – серотонин, допамин, адреналин, норадреналин, ацетилхолин и в циркадните ритми на секрецията им (5,11). Това корелира с наличие на шизофрени, параноидни, шизоидни нарушения при хора с подчертани личностови особености (6,11).

По-нови данни сочат, че стресори от психосоциално естество индуцират екзоцитоза на nerve growth factor (NGF) от субмандибуларните жлези (1,2,7). Ендогенният NGF повишава обема на адреналните жлези и засилва тяхната секреция. При ин-

дивиди, намиращи се в подчинено (субординирано) състояние, серумните нива на NGF са високи и се установява хипертрофия на адреналните жлези (1,2). При наличие на хроничен дистрес горепосочените процеси водят до метаболитни промени, свързани с хиперкортизолемиа и хормонален дисбаланс (5,8,10).

Психологичната и психоаналитична литература (4) сочи, че хората с повишени потребности от ядене имат изработено компенсаторно поведение при незадоволени емоционални потребности и за тях са от съществено значение психосоциалните фактори.

## II. Материал и методика

Настоящата разработка е предварително изследване. Обхванати са две групи болни с хипоталамичен метаболитен синдром (ХМС): I-ва група – с давност на заболяването до 2 години (n = 14) и II-ра група – с давност над 10 години (n = 7).

Групите са сформирани след медицински преглед и направени изследвания: а) ЕЕГ, б) хормонално изследване на лептин и кортизол, в) физикално изследване – body mass index, кръвно налягане, г) лабораторни изследвания – липиден и кръвно-захарен профил.

Психологичното изследване е проведено посредством Minnesota тест- Multiprofile Personality Investigation (MMPI) и въпросника за жизненозначими събития на Зигрист (12). Получените резултати в групите са сравнени както с нормативите, така и помежду си.

### III. Резултати

#### а) MMPI

По-голямата част от изследваните (60,0%) дават високо разположен профил: I група = 61,5%, II група = 50,0%. За останалите профилът е в горната половина на нормата.

Това говори за известна абнормност или дори психопатология в личностовите особености и модуса на реагиране на изследваните. Водещите скали, респ. кода и в двете групи са от кръга на невротичните скали (Табл. 1):

Очертаната тестова находка в I група разкрива преобладаване на личностови черти, характерни за нарушена хипоталамична функция – неуравновесеност, импулсивност, раздразнителност, тревожност,

безпокойство (в 76,9 % от изследваните) в съчетание с ригидно мислене.

б) Въпросник за жизненозначими събития на Зигрист

По брой на психотравмени събития, честота на появата им и съдържание на психотравмата двете групи се отличават значимо.

25,6% от I група споделят психотравмени преживявания, които се натрупват за относително къс период (2 години преди появата на болестта и на неин фон). 71,4 % от всички изследвани лица имат над 10 психотравмени събития.

Повечето пациенти (85, 7%) споделят 1-2 психотравмени събития, но ги преживяват като сериозен стрес/дистрес.

Най-честите психотравмени ситуации в групите са посочени в Таблица 2.

### IV. Обсъждане

Тестовите резултати от двете методики насочват вниманието ни към някои общи характеристики на двете групи. Те се отнасят главно до начина на преживяване и реагиране. Всички изследвани болни сочат висок процент на психотравмени събития и стрес при преживяването им.

Кое прави възможно за тези лица стресогенното до ниво на дистрес преработване на микротравмите от тесния кръг? Вероятният отговор бихме могли да наме-

Таблица 1. Характеристика на профила на MMPI

Table 1. Characteristics of MMPI profile

	Водещ пик в % от групата Leading peak in the group (%)		Т-стойности T-values		Помощни скали Help scales
	Невротичен Neurotic scale	Шизоиден Schizoid scale	Невротичен Neurotic scale	Шизоиден Schizoid scale	Лоша соц. Адаптация Poor social adaptation
I	69,2	30,8	80,0	69,3	60,0 %
II	50,0	50,0	80,0	72,0	100 %
Общо Total	59,6	40,4	80,0	70,6	80,0 %

Таблица 2. Водещи жизненозначими събития

Table 2. Lifelong significant events

№	Жизненозначими събития Lifelong significant events	I гр. – % лица I group persons (%)	II гр.– % лица II group persons (%)
1	Промяна на доходите Change in incomes	71,4	42,8
2	Промяна на навиците на хранене Change in feeding behavior	64,3	14,3
3	Смърт на родител или близък роднина Death of a parent or relative	57,1	28,6
4	Болест или лично нараняване Illness or personal offend	50,0	85,7
5	Болест/отклонение на член от семейството Illness of a family member	50,0	42,8
6	Промяна на лични навици Change in personal habits	50,0	14,3
7	Промяна в съня Change in sleeping regime	50,0	14,3

рим във водещите им характерови черти. Прави впечатление предимно емоционалната природа на изследваните, която обаче не се проявява съответно експресивно, а по скоро психовегетативно под формата на безпокойство, тревожност, раздразнителност, импулсивност, неуравновесеност на ниво невротичност или дори чрез психосоматика. В значителна степен тези особености се съчетават с ригидно и шизоидно мислене – израз на вторичност на психичните особености на изследваните лица; резултат от възприети социални норми на реагиране. Те не са в състояние да следват първичните си природосъобразни емоционални потребности и да им дават външен израз, а ги прикриват под формата на мисловно предъвкване или соматизиране.

Разликата между първа и втора група се открива главно в следното: първите по-скоро търсят мисловни постановки (поради това по-висока степен на психовегетативно реагиране); вторите вече преживяват психотравмено собствените си емоции под формата на болест (невроза с депресивен облик и/или психосоматика).

Сериозен дефицит и за двете групи болни е социалното им функциониране. ММРІ сочи наличие на ниски адаптивни възможности и отклонение от нормалните личностови реакции (абнормност или психопатология); липса на адекватна емоционална изразност; Въпросникът на Зигрист от своя страна показва, че социалното не е в обсега на жизнено значимите събития за тези болни, респ., че тяхното наличие се омаловажава или изтласква за сметка на личното (тялото или тясното обкръжение).

**В заключение:** в проявлението на болестната картина на изследваните лица, както вероятно и в патогенезата на болестта, съществена роля играе личността им структура и модуса на преживяване на стреса. По природа това са предимно емоционални личности, които в хода на възпитанието и усвояването на социален опит (субординирани личности) са се научили да реагират вместо емоционално експресивно – вторично: рационално, с мисловни преработки на събитията. Поради това те не притежават съответната на емоционал-

ната им природа изразност, а капсуловат емоциите и ги насочват навътре към тялото. В първата група този механизъм се демонстрира главно чрез тяхната ригидност и кататимно мислене. Във втората група, вероятно по биологични механизми се е достигнало до соматизиране – невротичност, депресивност, психосоматика от тесния кръг.

## V. Изводи

1. Всички изследвани болни преживяват до 2 години преди началото на болестта и на неин фон голям брой (до 52,0 % от жизненозначимите събития) психотравми и стрес. При 85,7 % от тях преживяното е на ниво дистрес.

2. Всички пациенти показват дефицити в социалното си функциониране, от които 80,0 % са с лоша социална адаптация вероятно поради характерното за тях преживяване, че са поставени в субординирано положение.

3. Вероятно при пациентите с ХМС съществува известна предизпозиция за специфичен модус на преживяване на стреса. Те не умеят да реагират емоционално-експресивно, а капсуловат емоциите и ги соматизират.

4. При 64,3 % от изследваните биологичното и психологичното изследване доказва нарушения на хипоталамичните функции – промени в съня, в навиците на хранене, тревожност, безпокойство, раздразнителност.

5. Установеният емоционален дистрес, превърнал се в трайна личностова характеристика, може да се приеме като вероятен етиологичен фактор за развитието на ХМС.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Shintani, F.: Cytokines and neurotrophins in psychiatric disorders. *Biomed. Rev.*, 1999; 10: 69-73.
2. Rosmond, R., Dallman, M., Björntorp, P.: Stress-related cortisol secretion in men: Relationships with abdominal obesity and endocrine metabolic and hemodynamic abnormalities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 1853-1859.
3. Rosmond, R., Eriksson, E., Björntorp, P.: Personality disorders in relation to anthropometric, endocrine and metabolic factors. *J. Endocrinol. Invest.*, 1999; 22:279 – 288.
4. Cirulli, F., Pistillo, L., Alleva E., Aloe L.: Increased number of mast cells in the central nervous system of adult male following chronic subordination stress. *Brain Behav. Immun.*, 1998; 12:123-133.
5. Rougeot, C., Chupin, L., Mathison, R.: Rodent submandibular gland peptide hormones and other biologically active peptides. *Peptides*, 2000; 21:443-455.
6. Rosmond, R., Lapidus, L., Björntorp, P.: The influence of occupational and social factors on obesity and body fat distribution in middle-aged men. *Int. J. Obes.*, 1996; 20:599-607.
7. Alleva, E., Cirulli, F., Aloe, L.: NGF effects on neurobehavioural regulations of mice and humans. *Revista di Psichiatria*, 1998, 33:67-73.
8. Aloe, L., Alleva, E., Fiore, M.: Stress and nerve growth factor: findings in animal models and humans. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2002; 73: 159-166.
9. Rosmond, R.: Stress induced disturbances of the HPA axis: a pathway to type 2 diabetes. *Med. Sci. Monit.*, 2003; 9: RA35-39.
10. Reichlin S.: Neuroendocrine-immune interactions. *N. Engl. J. Med.*, 1993; 21: 1246-1253.
11. Peseschkian, N.: Psychosomatik und positive Psychotherapie, *Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg*, 1991; pp. 133-140.
12. Siegrist J.: *Medizinische Soziologie*. 5. neu bearbeitete Auflage, Urban&Schwarzenberg, München, 1995.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Марияна Христова  
ул. "Мур", № 17 вх. Б ет. 5 ап. 31  
гр. Варна - 9003 тел./факс 77-23-82  
E-mail: Library@io-bas.bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Mariyana Hristova  
Mur str. , 17, Entr. 2, BG-9003 Varna, Bulgaria  
Tel./fax: 35952772382  
E-mail: Library@io-bas.bg

## Днешен прочит на проблема захарна болест

Александър Т. Попов  
Медицински университет – София

---

## Modern Interpretation of the Problem „Diabetes Mellitus“

Alexander T. Popov  
Medical University – Sofia

### Резюме

Многото различни названия, давани досега на двата основни типа захарен диабет, явно показват затруднението да се намери сигурна разграничителна линия между тях. Възприетото днес безлично числено означение потвърждава това. Всеки от тях принадлежи към различен вид патология: тип 1 е недоимъчна ендокрино-органна патология, докато тип 2 е продукт на нарушена организация на сигналната мрежа, осигуряваща хомеостазата на организма, без явен морфологичен субстрат. Контролирането на хомеостазните показатели се постига чрез бързи многозвенни системи на обратни връзки. Дефекти в някои от звената им предизвикват

### Abstract

The diversity of names for the two major types of diabetes demonstrate the difficulty in drawing a clear separating line between them. The faceless numeric signature we have been using recently is a definite confirmation. The two types of diabetes pertain to different pathologic domains: type 1 is an endocrine deficiency disorder, while type 2 results from a disorder of the homeostatic signaling pathways with no apparent morphologic substrate. Homeostasis is controlled via rapid multilevel feed-back systems. A defect in any level causes a deviation of a parameter in one or the other direction. In type 2 diabetes both glucose utilization by the cell and the dynamic of insulin secretion are impaired. Characteristically these patients have

отклоняване на съответния показател в една или друга посока.

За ЗД тип 2 нарушената клетъчна информация се отнася както към използването на глюкозата в инсулиночувствителните тъкани, така и към динамиката на инсулиновата секреция. Характерно за тези болни е честото съчетаване с отклонения и в други хомеостазни показатели: наднормено тегло, нарушения на мастната обмяна, повишено артериално налягане и други обменни аномалии, обединени в т. нар. метаболен синдром. Обща тяхна характеристика е инсулиновата резистентност и увеличен риск за развитие на атеросклеротични поражения. Съчетаването на тези разнородни отклонения следва да се свърже с общо звено, където се пресичат съответните регулаторни сигнални вериги, напр. активираните от пероксизомния пролифератор рецептори на ядрената мембрана, чрез които се осъществява експресията на съответните гени. Генетичната основа на тази сложна информационна система е доказана. Известен е моногенният характер на няколко форми ЗД тип 2 у млади индивиди. При обикновената форма у възрастни най-вероятен е полигенният многофакторен произход на болестта.

За ролята на различни неблагоприятни фактори на външната среда говорят намерените у болните повишени стойности на маркерите на острата фаза на вроения имунен отговор спрямо вредни въздействия. Увеличеното разпространение на ЗД се свързва с екологичните последици от огромния технологичен прогрес през последното столетие.

В светлината на тези представи за същността и бъдещето на захарната болест изгледите да се овладее нейното разпространение не са особено оптимистични. Основна задача е да се изгради и наложи модел за здравословен начин на живот, чрез който да се постигне хармонично развитие на индивида, с издържливост и устойчивост спрямо жизнените предизвикателства. При лица с повишен риск за раз-

other homeostatic deviations: obesity, lipid disorders, arterial hypertension etc, all of which encased by the so-called metabolic syndrome. A common feature for all of them is the insulin resistance and the increased atherosclerotic risk.

The combination of these different pathologic conditions must have a unifying point where the respective regulatory signal chains overlap. Such a cross-point are the peroxisome proliferator activated nuclear receptors which control certain gene expression. The genetic background of this complex information system has been proved. It is well known, that several forms of young onset type 2 diabetes are polygenic. The polygenic multifactor mechanism of the most common type 2 diabetes is very probable.

The role of adverse environmental factors is supported by the increased serum levels of acute phase inflammatory proteins found in diabetic patients. The increase in the prevalence of diabetes mellitus is attributed to the immense technological advance during the 20th century. Knowing all this we can realize that the chances of changing the spread of the disease are not very optimistic. The major goal should be the institution of a healthy life-style model aimed at harmonic development of the individual with improved resistance to the challenges of life today. Life-style changes and suitable medication was proved to delay the development of overt diabetes in subjects with predisposition to the disease or impaired glucose tolerance. In cases of overt disease today we advocate „empowering“ of the patient to take more responsibility for his/her disease control.

---

витие на болестта или нарушен глюкозен толеранс е доказана възможността да се ограничи отчасти прехода в проявен диабет чрез промяна в стила на живот, евент. подкрепена и с медикаменти. По отношение на вече проявения ЗД се обсъждат предимствата на предлагания съвременен модел за „овластяване“ на болния, като бъде подпомогнат да определя сам отношението си към лечебния план.

През първите десетилетия на миналия век представата за захарната болест изглеждаше вече достатъчно ясна. Окончателно бе доказана ролята на бета-клетките на лангерхансовите острови в панкреаса за нейната патогенеза и болестта бе прехвърлена от обменната патология в ендокринната. С откриването и производството на инсулина бе демонстриран неговият чудотворен животоспасяващ ефект върху дотогава обречения млад диабетик.

През следващите години на захарния диабет и на инсулина бяха посветени интензивни проучвания в много клиники и научноизследователски центрове по целия свят, включително и у нас. Обособи се отделна специалност в медицината - диабетология. Появиха се десетки специализирани списания. Ежегодно се организираха национални и международни конгреси и конференции. Литературата по тази дисциплина набъбваше непрестанно и днес трудно може да бъде обхваната. Постепенно бяха разкривани нови подробности, които усложниха картината на болестта.

Най-рано бе доловен нейният нееднороден характер. Тежко протичащият фатален захарен диабет на младата възраст, контрастираше с неусетно разгръщащото се, обикновено с леки прояви заболяване едва в зряла възраст. Това намери израз във въведените първоначално названия

ЙОД (Youth Onset Diabetes) и МОД (Maturity Onset Diabetes). Различието по същество между двата типа скоро бе потвърдено от доказаната патоморфологична и патогенетична отлика: увреждане на лангерхансовите острови при първия с отпадане на инсулиновата секреция, а запазена тяхна структура и секреция при втория; оттам и новите определения: инсулинодефицитен и неинсулинодефицитен захарен диабет.

По това време бяха открити редица антиинсулинови фактори, блокиращи действието на хормона в периферията. Допускаше се, че такива фактори вероятно намаляват ефективността на наличния собствен инсулин в зряла възраст, оттам и предложението този тип диабет да се означава като инсулиноблокажен. Първоначално редките наблюдения на заболявания с такава характеристика, но у млади лица, даде повод да се включи в класификацията на диабета противоречивото название МОДИ (Maturity Onset Diabetes in Youth). Насоченото внимание към този вариант доказа, че той е по-чест, отколкото се мислеше в началото. От друга страна наблюдавани бяха случаи на остра поява на „младежки“ тип диабет в зряла възраст с различна клинична характеристика – със затлъстяване или с поднормено тегло (тип Jamaica), често у мъже с африкански пред-

ци. За подобни случаи с кетоацидоза, но без показателната за диабета у децата имунологична находка, бе въведено означението атипичен или идиопатичен захарен диабет, а ако е доказана автоимунната му патогенеза – названието „късен автоимунен диабет у възрастни“ (LADA – Late Autoimmune Diabetes in Adult)<sup>1</sup>.

Тази разнородност в клиничната и лабораторната характеристика на захарния диабет насочи като по-целесъобразно да се разграничат основните типове върху терапевтичен критерий: безусловната необходимост от лечение с инсулин – инсулинозависим тип, а другия като различен от него – неинсулинозависим тип. Трябваше да мине дълго време за да успеем да се освободим от наложилото се у нас погрешно означение „инсулинонезависим“ тип – няма независим от инсулина захарен диабет. Разноезичието най-после бе отстранено с възприемането на цифровото означение на двата типа и то не с поредните числителни първи и втори (за да се избегне внушението за по-голямото значение на едния пред другия), а с числата 1 и 2.

За разлика от явно недоимъчния произход на ЗД тип 1, тип 2 се дължи на още ненапълно изяснено нарушение в механизмите, поддържащи нивото на кръвната захар във физиологични граници. С това се обяснява и липсата на рязка разграничителна линия между норма и патология. Свидетели бяхме на непрекъснато понижаване на постулираната условно горна граница на нормалната гликемия до включването днес в номенклатурата на диабета фаза на „нарушена глюкоза на гладно“ (IFG – Impaired Fasting Glucose) над 6,1 ммол/л. Успоредно с нея остава и фазата на нарушен глюкозен толеранс НГТ (IGT) означаваща и като преддиабет, обект на задълбочено проучване от школата на акад. Иван Пенчев (2) и тема на безкрайни дискусии в миналото, възобновени отново днес. При една част от лицата с НГТ той се задълбочава през следващите десетилетия. Независимо от това провеждането на профилактични мерки през този период може да

увеличи шанса да се преготврати или най-малко да се отсрочи развитието на клинично изявен диабет.

Съществен факт, на който искам да обърна внимание, е че още в тази предклинична фаза на захарната болест се откриват характерните микро- и макроангиопатични промени, приемани обикновено като късни съдово-дистрофични усложнения на болестта. Очевидно развитието на този процес е съществен елемент, който съпровожда нарушения клетъчен метаболизъм на глюкозата още в най-ранните му фази. Това поставя въпроса, не се ли пресичат някъде патогенните механизми, пораждащи едните и другите нарушения и не следва ли да се търси обединяващо обяснение на това съчетание? От своя страна то изисква да престанем да считаме захарния диабет като рисков фактор за развитието на съдово-дистрофичния синдром, а да приемем последния за присъща съставка на заболяването с по-малка или по-голяма специфичност и изразеност. Подобни съображения дават основание на съвременни учени да отнасят т.нар. „дисгликемия“ към болестите на сърдечно-съдовата система<sup>3</sup>. Както казва I. Campbell, „да третираш тип 2 захарен диабет значи да практикуваш обменна кардиология“<sup>(4)</sup>.

Клиничното и номенклатурно разнообразие в класификацията на захарния диабет очевидно е свързано с налични етиологични и патогенетични отлики. За тип 1 положението е по-определено: в мнозинството от случаите микробиологичната агресия или автоимунната реакция са доказуеми. При тип 2 то е по-усложнено. Френски изследователи на времето го наричаха „голямата мистерия“. Булото на тази мистерия до голяма степен бе откритото с доказаната относителна инсулинова резистентност в мнозинството от болните. Тя се изразява в ограничената способност на инсулина да потисне отгаването на глюкоза от черния дроб и да стимулира поемането ѝ в периферните тъкани, главно мускулите, но и в адипоцитите и черnodробните клетки. Най-вероятно това се

гължи на генетичен дефект в пострецепторния механизъм; установява се и в родственици на диабетици от този тип.

Подобен ефект предизвикват и контр-инсуларните хормони, при свръхсекрецията на които се наблюдава понижен глюкозен толеранс и появата на симптоматичен диабет. Установено е, че и хипоталамичният невропептид Y понижава инсулиновата чувствителност в скелетната мускулатура на опитни животни; при недоимък на лептин и прогресия на затлъстяването тя намалява все повече и въпреки хиперинсулинемията последва нарушаване на въглехидратния толеранс (5).

Инсулиновата резистентност изглежда не е единствената причина да се наруши глюкозния толеранс при тип 2 захарен диабет. Има основание да се приеме, че успоредно с нея съществува и известна дисфункция на бета-клетките. Тя се изразява в загуба на първата фаза на инсулиновия отговор спрямо глюкозното натоварване както и в разстройване на пулсатилната секреция на хормона, която е предпоставка за изправния негов отговор спрямо сигнала. Друг белег за бета-клетъчна дисфункция е абнормната обработка на инсулиновите прекурсори с диспропорционално спрямо инсулина увеличено отделяне на проинсулин и негови дезградационни продукти (6,7).

Инсулиновата резистентност се приема като общ елемент на нарушенията, включени в т.нар. метаболен синдром, описан към края на миналия век от G.M.Reaven. Възприетите от СЗО рамки на синдрома включват захарната болест, затлъстяването, артериалната хипертония и дислипотеинемията, специално повишаване на триглицеридите и понижаване на липопротеините с висока плътност. Разискванията около същността и рамките на синдрома, наричан и синдром X, все още продължават. Обединяващият ги патофизиологичен елемент – инсулиновата резистентност не се приема безрезервно. Сигурно е, че струпването на съставките на синдрома увеличава риска от свързвания със

сърдечно-съдови усложнения неблагоприятен изход за съответния индивид, повече отколкото предсказания от сбора на рисковете за всяка от тях (8).

Успоредно с това бе намерено, че в тези случаи се открива и най-висока концентрация на маркерите, които отразяват вродената острофазова реакция на имунната система, т.е. на широкия кръг от молекулярни, клетъчни, физиологични и победенчески промени, като отговор на стресови стимули, предизвикани от увреждащи външни въздействия (9). Тези промени са адаптивни механизми, чрез тях се възстановява нарушената от агресията хомеостаза. Характерният за острата фаза протеин, серумният амилоид А е увеличен при захарен диабет тип 2. Той е аполипотеин, който свързвайки се с липопротеините с висока плътност измества аполипотеина А 1 и действа като сигнал за пренасочване на холестерола на тази липопротеинова фракция от черния дроб към макрофагите за възстановяване на увредената тъкан. Така поддържаната висока концентрация на серумния амилоид А може да стане фактор за ускорено развитие на атеросклеротични поражения. Като маркери за остро-фазовия отговор при метаболен синдром са намерени увеличени и С-реактивният протеин, сиаловата киселина и главният цитокинов медиатор интерлевкин 6. (10)

Всички посочени отклонения при захарен диабет тип 2 и останалите съставки на метаболен синдром по същността си са излизане извън нормата на различни физиологични показатели, свързани с хомеостазата на организма. Възстановяването и поддържането им във физиологични граници се осигурява от сложни сигнални пътеки, включващи каскади от метаболитни превращения. Във взаимодействие помежду си те образуват сигнална мрежа, от изправността на която зависи здравословното състояние на индивида. Дефекти в някои от звената ѝ нарушават координирането на сигналите и предизвикват отклонения на съответните показатели в ег-

на или друга посока, т.е. те представяват по същество „девиантна патология“. Събирателен пункт, в който отделните сигнали се кръстосват и чрез който се осъществява връзката с генетичния код се оказват специфични рецептори на ядрената мембрана, т.нар. активирани от пероксизомния про-лифератор рецептори (PPAR), главно гама-формата.

Проучванията от нас в миналото различни фактори, които определят действието на инсулина на клетъчно ниво (11), днес намират своя синтез именно в съвременната представа за ролята на тези рецептори. Сложната верига, която осъществява ефекта на хормона в инсулиночувствителните тъкани, включва активирането на инсулиновия рецепторен субстрат; той преминава през последователни превращения, докато достигне PPAR $\gamma$  на ядрената мембрана. По този начин в митохондриалната ДНК се провокира генна експресия на гликозен транспортер, както и на други фактори, имащи отношение към регулацията на този процес и към синтеза на колагенния матрикс.

В тези рецептори се кръстосват различни сигнални системи, които имат отношение и към други хомеостазни механизми. Отклонения във функционалната активност на PPA рецепторите могат да породят едновременно нарушения в няколко посоки, както е при метаболния синдром X. Всички PPA рецептори са налице в скелетните мускули и в адипозната тъкан с различно релативно разпределение. Техният гама-протеин е изобилен и в двете тъкани.

Променената експресия на PPAR $\gamma$  в скелетния мускул посочва ролята на този ядрен белтък за нарушеното инсулиново действие при захарен диабет тип 2. Тя е висока в болните с най-тежка инсулинова резистентност, преценена по разполаганата глюкоза на клетъчно ниво (12). Във връзка със съдържанието на PPAR в адипоцитите е експресията на гена на адипонектина; динамиката на последния има отношение към мастната обмяна, затлъстяването и инсулиновата резистентност.

Генетичната основа на тази сложна информационна система е несъмнена. В миналото тя се приемаше въз основа на косвени указания, получени от генеалогични проучвания, от изследването на някои генетични маркери, от наблюденията върху близнаци, както и от честото съчетаване на захарен диабет с явно генетични заболявания (наг 30), като овариална поликистоза, синдрома на Клайнфелтер, Фриграйховата атаксия и др.

Днес е доказан моногенният характер на захарен диабет тип 2 при млади индивиди (пог 25 год.), т. нар. МОДИ13,14. Той се характеризира с данни за бета-клетъчна дисфункция, но без панкреатичен аутоимунитет, без затлъстяване и без инсулинова резистентност. Описани са 6 форми: с мутации в гена на глюकोкиназата (в 10 % от случаите), в по една от изоформите на хепаталния нуклеарен фактор (ХНФ 1 алфа - най-често, ХНФ 4 алфа по-рядко и ХНФ 1 бета единични наблюдения). Обща мутация при 20 % от болните с МОДИ е една С-инсерция в позиция 291 на ХНФ 1 алфа. Всички те имат автозомна доминантна наследственост.

За начина на унаследяване на захарен диабет тип 2 при възрастни представите са твърде различни. Доказването на бета-клетъчна дисфункция и при този тип допуска ролята на мутации в гена на глюкокиназата, в митохондриалната ДНК и някои транспортни РНК-молекули, в гена на прохормон-конвертаза 2 и в самия ген на инсулина със синтеза на структурно абнормен хормон (7). Като се имат предвид и извънпанкреасните фактори за нарушаване на хомеостазата най-вероятен е полигенният произход на болестта от взаимодействието както на болестотворни, така и на протективни генни комплекси. За тяхната експресия значение имат влияния на допълнителни фактори от онтогенетичното развитие – от майчината утроба до различни външни въздействия: стил на живот, хранителен режим (недоимък или претоварване), токсични въздействия, а вероятно и други фактори, които предстои

---

да бъдат уточнени. Тяхната роля се подчертава от посоченото вече увеличение на маркерите, отразяващи острата фаза на вроденият имунен отговор.

Голямото значение на външната среда е очевидно и от анализа на съвременните епидемиологични проучвания (16). Те показват от една страна широкото разпространение на захарния диабет по целия свят и особено сред цивилизованите народи. От друга страна безспорно е бързото увеличаване на честотата му през последните десетилетия с прогнозираната тенденция броят на болните през 2025 год. да достигне 300 мил. и да догони половин милиард от 12-милиардното население на земята към средата на века. Такова настъпателно развитие на една биологична аномалия насочва към важната роля на патогенни външни фактори. А тяхното струпване е характерно за днешната технократска епоха: интензивно разгръщане на комуникациите, особено на моторизирания земен, воден и въздушен транспорт с неговите екологични последици - замърсяване на почвата, водата и въздуха, отразяващо се и върху хранителните продукти с рисковете за хронични интоксикации; индустриални технологии, свързани с производството на съединения, намаляващи озоновия слой на атмосферата; обезлесяване на грамадни площи с промени в климата; груб стил на живот и поведение, с неизбежните остри и хронични стресови състояния. Има изгледи всички тези неблагоприятни въздействия да се увеличават и задълбочават без реални опити да бъдат предотвратени. Ако в своята съвокупност те създават условия да се разшири и фиксира генома на метаболния синдром, може да се очаква, че в недалечно бъдеще ще започне да доминира определен биологичен вариант на съвременният човшки вид с главни болестни предразположения захарен диабет, артериална хипертония, нарушения в мастната обмяна и атеросклероза. Техните органични усложнения ще определят и неговата бъдеща демографска характеристика.

В светлината на тези представи за

същността и бъдещето на захарната болест и свързаните с нея нарушения изгледите за успешна борба с тях не са особено насърчителни. Опитите да се постигнат съгласувани действия на световно ниво за да се ограничат посочените вредни влияния от технологичния прогрес обикновено се провалят. Противоедействията на природозащитниците и на екологичните движения в това отношение трябва да бъдат подкрепени. Наша професионална задача е да съдействаме да се популяризира и утвърди подходящ модел за здравословен начин на живот. Тази задача трябва да надхвърли рамките на профилактичната медицина с главна цел да се постигнат хармонично развитие на индивида, физическа и психическа издръжливост и устойчивост спрямо жизнените предизвикателства.

Съществени елементи в тази насока са целесъобразен хранителен режим и достатъчна физическа активност за да се поддържа енергийният баланс. От профилактична гледна точка тези мерки са в състояние да ограничат надвишаването на телесното тегло и прехода на предиабетното състояние в проявен захарен диабет. Редица добре организирани проспективни проучвания от последните години доказват ефективността на промяната в стила на живот за известно намаляване на риска да се развие диабет при лица с нарушен глюкозен толеранс (18). Този ефект може да бъде подкрепен и с медикаменти, които допълват диетичния режим като ограничават усвояването на въглехидратите от храната чрез блокиране на чревната алфа-глюкозидаза, или които намаляват инсулиновата резистентност, напр. препарати от групите на бигванидите и тиазолидиндиона.

Известната отгавна зависимост на инсулиновата секреция от стимулиращото действие на някои гастроинтестинални хормони намира днес профилактична и клинична перспектива с въвеждането на препарати, които по този път възстановяват функционалната активност на лангерхансовите острови, т. нар. инкретино-

---

ви усилватели, като вилдаглипин. Това, което трябва да се подчертае е, че честотата на поява на захарен диабет при рискови индивиди се намалява и при приемане на препарати, насочени към корекция на артериалната хипертония и на хиперлипотеинемията - АСЕ-инхибитори, статини и сартанови препарати. Това подсказва участието на общо звено в хомеостазната регулация и подкрепя тезата за ецентрална роля на PPA рецепторите.

Що се отнася до лечението на проявения вече захарен диабет няма съмнение, че оптималното решение би било да се възстанови физиологичната автоматична регулация на инсулиновата секреция съответно на колебанията в нивото на кръвната захар. Перспективите в това отношение са реални при съвременните възможности на трансплантационните методи. До голяма степен това се постига и с трайната инфузия на инсулинови препарати чрез системи, снабдени със съответни сензорни устройства. На практика засега стремежът е да се възстанови нормалният клетъчен метаболизъм като се овладее трайната хипергликемия. При инсулинов дефицит нейното значение за тъканите е различно: докато в инсулино-чувствителните тъкани въпреки високото кръвно съдържание на глюкоза клетките гладуват и се нарушава обмяната им, в останалите тъкани те са преситени с глюкоза и получените в тях крайни продукти от неензимно гликиране на белтъците водят до дистрофични поражения.

Стремежът при обичайното днешно лечение е да се приближи гликемията до нормалната. Това се постига главно по два пътя. На първо място чрез диетично ограничаване на въглехидратите за да се избегне нейното по-значително хранително повишаване. Ако това се окаже недостатъчно, на създадения стабилен хранителен фон се добавят перорални хипогликемизиращи препарати или се аплицират еднократно или многократно различни инсулинови разтвори, включително рекомбинантни аналози на човешки инсулин. Като критерий

за ефикасността на това лечение се приема нормализирането на гликемията на гладно. Очевидно е, че тите не е равнозначен на този от физиологичната инсулинова секреция. Представа за тази разлика дава определянето на гликирания хемоглобин, който обикновено остава над нормалните граници.

Интензифицирането на лечението за да се поддържа трайна нормогликемия на гладно създава реален риск от зачестяване на явни или недоволими хипогликемични състояния с възможните неблагоприятни последици, особено за мозъка. Освен това и най-доброто овладяване на хипергликемията по този начин не гарантира, че присъщите за диабета дистрофични съдови и неврологични поражения няма да настъпят. Статистически достоверната разлика от няколко процента в морбидитета и mortalитета на болните при широкомащабни проучвания върху зависимостта им от степента на компенсация на диабета едва ли може да успокои отделния болен. А той има право сам да избере, кое има по-голяма стойност за него – несигурната вероятност да се отсрочат фатални усложнения или собственото разбиране за качеството на живота му.

Обичайна практика на лекуващия лекар и на екипите, занимаващи се с диабетици, е да поставят строги рамки на изискванията към режима на болния и към критериите за преценка на постигнатия резултат. Това намира израз в безброй забрани и ограничения, неоправдани усилия да се гони на всяка цена определена стойност на гликемията. Това често затормозва съзнанието на болния и създава предпоставки за депресия и хипохондрични реакции.

Срещу тази тактика се лансира нов терапевтичен подход, включващ активната роля на самия пациент. Този т.нар. метод на упълномощяване или по-добре „овластяване“ на болния (empowerment) предполага да се предостави на болния сам да определя отношението си към лечебния план, разбира се, след като е подробно осведомен за неговите цели и същност. Ос-

новен момент в този модел е автономността на болния, правото да разполага с живота си и да определя своите собствени ценности и предпочитания (19, 20).

Прекрасен пример в това отношение е българският 30-годишен алпинист и пещерняк Боян Петров. Той контролира сам своя диабет с четирикратна апликация на инсулин. Покорил е самостоятелно няколко многохилядници и се цели към хималайските върхове. Едва ли някои лекар би поел отговорността да го насърчи в неговите предизвикателства; ролята му би трябвало да се сведе до подробно разясняване на същността на заболяването, принципите на лечение и рисковете, които болният трябва да има пред вид, както и да укрепи неговото самочувствие. Сравнителни проучвания върху ефективността и предимствата на този тип отношения между лекуващ лекар и пациент пред обикновения инструктаж и даване на назначения, посочват подобреното самочувствие, по-голямата активност на самия диабетик и по-голямото снижаване на  $HbA_{1c}$  в първата група.

Поставените в настоящата статия въпроси имат дискуссионен характер. Темпът, с който се развива диабетологията, дава основание да се очакват нови постановки и постижения в борбата с болестта. Да се надяваме, че те ще променят не особено оптимистичната прогноза в този прочит на проблема.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. WHO - CIM (1993), 10<sup>th</sup> revision. Vol.1; *Diabetes*: 292-294
2. Prediabetes (1973), ed. Ivan Penchev, Sofia.
3. S. Yusuf. Dysglycemia: A cardiologic disease.(2005). 1st Intern. Congress on "Prediabetes" and the *Metabolic Syndrome*. Berlin.
4. I.W.Campbell. Type 2 Diabetes mellitus: the silent killer. *Practical Diabetes Intern.*(2001); 18: 187-191.
5. D.Porte Jr, R.J.Seeley a.al. Obesity, diabetes and central nervous system. *Diabetologia* (1998); 41: 863-881.
6. C.B.Wollheim. Beta-cell mitochondria in the regulation of insulin secretion: a new culprit in type II diabetes. *Diabetologia* (2000); 43:265-277.

7. M.Chatterjee a. I. N. Scobie. The pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Practical Diabetes Intern.*(2002); 19:255-257.

8. P. M. Ridker, J.E. Buring a.al. C-reactive protein, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events ... *Circulation* (2003); 107:391-7

9. J.C.Pickup, M.B.Mattock a.al. NIDDM as a disease of the innate immune system ... *Diabetologia* (1997); 40: 1286-92.

10. A. D. Pradhan, J.E.Manson a.al. C-reactiv protein, interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* (2001); 286: 327-34.

11. A. T. Popov. Changes in the reactivity of rat diaphragmal muscle to the action of insulin. *Comptes rendus de l'ABS* (1970); t.23, Nr 4: 447-50.

12. M. Loviscach a.al. Distribution of PPARs in human skeletal muscle and adipose tissue: relation to insulin action. *Diabetologia* (2000); 43: 304-11

13. A. Stride, A.T. Hattersley. Different genes, different diabetes: lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann. Med.*(2002); 34: 207-16.

14. M.Shepherd, A.C.Sparkes, A.T.Hattersley. Genetic testing in MODY: a new challenge for the diabetic clinic. *Pract. Diabetes Intern.*(2003);20:108-10

15. W.Y.Fugimoto. The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Am.J.Med.*(2000); 108 (6 A): 9-14

16. H.King a.al. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* (1998); 21: 1414-31.

17. J.B.Meigs. The metabolic syndrome. *BMJ* (2003); 327: 61-2.

18. Вл. Христов, Първична превенция на ЗД тип 2. *Мед. Мисъл* /2004/ т.1:94-9

19. R.M.Anderson a.al.Patient empowerment results of a randomised controlled trial. *Diabetes Care* (1995); 18: 943-9.

20. T.C.Skinner. S.Cradock. Empowerment: What about the evidence? *Practical Diabetes Intern.* (2000); 17: 91-5.

## АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Проф. Александър Попов  
ул „Евлоги Георгиев“ 53 вх. А, София

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Prof. Alexander Popov  
Evlogi Georgiev Str. 53 entr. A  
Sofia, Bulgaria

1 April 2006  
to 5 April 2006

**2006 8<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology Glasgow, UK**  
**Contact:** Liz Brookes, Society for Endocrinology E-mail: conferences@endocrinology.org

22 April 2006  
to 26 April 2006

**14<sup>th</sup> European Workshop on the Molecular and Cellular Endocrinology of the Testis Bad Aibling, Bavaria, Germany**  
**Contact:** Prof Dr Eberhard Nieschlag, Institute of Reproductive E-mail: Eberhard.Nieschlag@ukmuenster.de Web: <http://www.etw2006.de>

18 May 2006  
to 19 May 2006

**First World Congress on Therapies against Obesity: Perspectives for Pharmaceutical and Natural Products (Paris Anti-Obesity Therapies 2006)** Paris (Pasteur Institute), France  
**Contact:** Huguenin Sandra, Web: <http://www.isanh.com>

15 June 2006  
to 17 June 2006

**4<sup>th</sup> Regional Congress for Eastern and Central European of Psycho-neuroendocrinology "Stress and Psychoendocrine"** Vilnius, Lithuania  
**Contact:** Narseta Mickuviene E-mail: narseta@gmail.com Web: <http://www.revalhotels.com>

19 June 2006  
to 22 June 2006

**6<sup>th</sup> International Congress of Neuroendocrinology Pittsburgh, USA**  
**Contact:** Center for Continuing Education in the Health Science E-mail: CCEHS@upmc.edu Web: <http://www.isneuro.org/>

24 June 2006  
to 19 to 27 June 2006

**ENDO 2006 Boston, USA**  
**Contact:** The Endocrine Society, 8401 Connecticut Avenue E-mail: endostaff@endo-society.org Web: <http://www.endo-society.org/scimeetings>

30 June 2006  
to 3 July 2006

**45<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE)** Rotterdam, The Netherlands  
**Contact:** Linda Nordstrom, P. O. Box 5619, SE-114 86 Stockholm E-mail: espe2006@congrex.se Web: <http://www.espe2006.org>

2 July 2006  
to 4 July 2006

**2nd Milan Thyroid Cancer Conference Milan, Italy**  
**Contact:** Karen Rogerson E-mail: infoeventi@ieo.it Web: <http://www.ieo.it/thyroidcancer>

5 July 2006  
to 6 July 2006

**1<sup>st</sup> Joint Meeting of the Bone Research Society and the British Orthopaedic Research Society Southampton, UK**  
**Contact:** Janet Crompton, The Old White Hart, North Nibley, E-mail: janet@janet-crompton.com Web: <http://www.brsoc.org.uk>

12 July 2006  
to 13 July 2006

**Advanced Endocrine Course at Summer School Cambridge, UK**  
**Contact:** Ann Lloyd, Society for Endocrinology, 22 Apex Court, E-mail: ann.lloyd@endocrinology.org Web: <http://www.endocrinology.org/sfe/train.htm>

14 July 2006  
to 14 July 2006

**Society for Endocrinology Clinical Practice Day at Summer School Cambridge, UK** **Contact:** Ann Lloyd, Society for Endocrinology E-mail: ann.lloyd@endocrinology.org Web: <http://www.endocrinology.org/sfe/train.htm>

30 July 2006  
to 3 August 2006

**Summer School on Endocrinology Bregenz, Austria**  
**Contact:** Elke Abdel-Karim Fax: +49-30-450-524922 E-mail: elke.abdel-karim@charite.de Web: <http://www.charite.de/expendo>

# Клиника по ендокринология при МБАЛ „АЛЕКСАНДРОВСКА“ ЕАД

Клиниката по ендокринология възниква при разделянето на прочутата „Пухлева“ Вътрешна Клиника на няколко специализирани звена през 1975 Год. Неин пръв ръководител е проф. Д-р Александър Попов, който тази година навърши 90 години. В нея от самото начало започват пионерски разработки в областта на съвременната ендокринология: проф. Ал. Попов въвежда фракционирано венозно приложение на бързодействащ инсулин при ДКА. Доц. Добри Добрев работи върху връзката между захарния диабет и атеросклерозата, доц. Г. Лазаров върху автономната невропатия при диабет, а доц. Вл. Христов – артериална хипертония при диабет; микроалбуминурия. В Клиниката по ендокринология работят последователно изтъкнати лекари-ендокринологи като проф. Александър Попов, проф. Н. Попов, проф. Асен Цанев, проф. Върбанов, доц. Лазаров, проф. Колбинов, проф. М. Протич. Сегашният ръководител доц. Д-р Вл. Христов работи в Клиниката скоро след основаването ѝ. В Клиниката са защитени множество дисертации – 7 кандидатски и 3 докторски разработки.

Оттогава досега Клиниката по ендок-

ринология е средище на активна диагностично-лечебна, научно-изследователска и преподавателска дейност. Днес тя е едно от гвете водещи ендокринологични звена в гр. София и страната и като част от Катедрата по Вътрешни болести е мястото, където всички обучаващи се получават своите знания в областта на хормоните и метаболитните заболявания.

МИСИЯТА на Клиниката по ендокринология към МБАЛ „Александровска“ ЕАД е да бъде специализирано лечебно заведение, университетска база за обучение на студенти и лекари (по обща медицина, вътрешни болести, ендокринология и метаболизъм) и научно звено.

## **СТРАТЕГИЧЕСКИТЕ, ДЪЛГОСРОЧНИ И КРАТКОСРОЧНИ ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ**

включват оптимизиране на дейностите за изпълнение на мисията на Клиниката в съответствие с изискванията на Европейската общност в областта на здравеопазването и с реалностите на пазарната икономика.

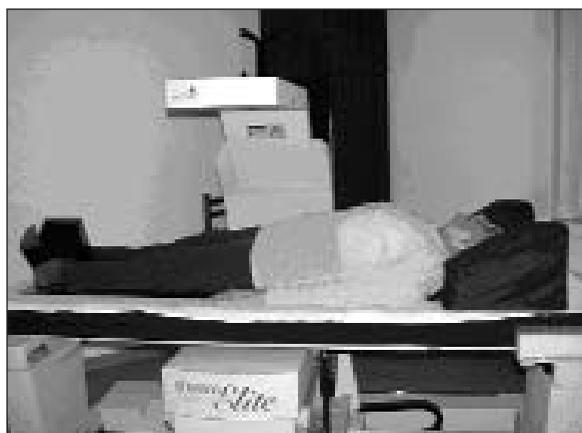
## Структурата на Клиниката по ендокринология.



Тя ще се развива в посока на превръщане в:

- референтен център по остеодензиометрия
- референтен център по затлъстяване
- референтен център по захарен диабет и диабетно стъпало
- референтен ендокринологичен център за хормонално-заместително лечение на жени и мъже

Секторът по дензиометрия в Клиниката разполага с уникална за страната ни апаратура – 2 рентгенови остеодензиометъра: за цяло тяло Hologic QDR Elite 4500 A и за предмишница: DTX-100. В сектора ежедневно се преглеждат по 20 жени и 3 мъже със съмнение за костна патология.



Работи се по мултицентрови клинични проучвания фаза 3.

На фигурата е показан остеометърът за цяло тяло на Клиниката.

Клиниката разполага с модерен ехограф за изобразяване на шийни структури. Ежедневно се преглеждат по 20 пациенти с щитовидна патология. Осъществява се пълният обем диагностично-лечебна дейност, включително тънкоиглени биопсии, резултатите от които се тълкуват от специализиран в областта на ендокринологията цитолог.

От 2004 год. се разработва сектор гонадна патология.

#### **Основните НАУЧНИ НАПРАВЛЕНИЯ в клиниката по ендокринология включват:**

- Захарен диабет – нови терапевтични схеми, невропатия, първична превенция

- Затлъстяване (телесен състав, лечебна стратегия)

- Дислипидемии

- Диагностика на остеопорозата, костно засягане при други болести; ХЗЛ

- Ехографска диагностика, тънкоиглена биопсия и цитологична диагноза при щитовидни лезии

- Андропения и синдром PADAM; СПЯ, хиперандрогении

В клиниката се провежда загълбочена УЧЕБНА РАБОТА. Средната годишна натовареност на асистентите е 634 учебни часа. Преминават 16 студентски групи; 6 стажантски групи; 8 групи „Избрани глави“; 4 групи „Завеждащ отделение“; 6 групи ОПЛ; 8 специализирани курса СДК; 10 специализанти по Вътрешни болести; 5 специализанти по Ендокринология. Взема се активно участие в работки на тестове и програми



за обучение. Лекционната дейност на доц. Вл. Христов и някои главни асистенти включва 2-годишно турне из всички Окръжни градове с „Академия Кардиология“ по темата „Превенция на захарен диабет като СС-заболяване“, проучва-

нето VULPRACT за знания на ОПЛ върху ЗД като СС-риск; ежегодно участие в Университета за ГР – летен в Банско и зимен в Пампорово; и др.

НАУЧНИТЕ РЕЗУЛТАТИ 1996-2000 включват: 12 публикации в чужбина (4 с импакт-фактор); 40 публикации у нас; 96 доклади и научни съобщения; 22 участия в учебници и ръководства; 2 защитени дисертационни труда и 2 патента. Доц. Вл. Христов взема активно участие в Международния проект EURODIAB ACE. Той е член на редакционен съвет Journal Men's Health & Gender; Diabetes management, сп. Ендокринология и много други; гл. редактор на сп. Рр Диабет и метаболизъм.

В момента се работи активно в областта на епидемиологията на остеопорозата

при мъже и жени; епидемиология на захарния диабет тип 1 и 2; епидемиология на метаболитния синдром. Ръководител за България на международния проект DEPLAN е

доц. Вл Христов.

Сегашният състав на Клиниката (виж по-долу) е обещаващ потенциал за бъдещо успешно развитие в модерното ни общество.

Списание  
**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** ISSN 1310-8131  
Българското 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 помещават на английски с цялостен или подбран превод на български.

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишеша машина или на 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,

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 the illustrations (figures and tables) are printed in Bulgarian and English. The papers from abroad are published in “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).

както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии 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 извод.

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 вят-

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 Arabic 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.

ре в текста е препоръчително да бъдат отбелязвани само с номерата им в книгописа.

### **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 с 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 мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и на английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата 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, последва ни 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.

### **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 the 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. McLachan, 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 Cretenism. 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 revisions and not received back in 60 days it shall be treated as newly submitted manuscripts. Manuscripts of articles accepted for publication will not be returned to the authors.

### **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.

#### **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, подписани 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.

### **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)

## **ВАЖНО!**

**Съгласно приетата от Българския Лекарски Съюз единна кредитна система за оценка на формите на продължителна квалификация на лекарите (категория Д), списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“**

**осигурява 5 кредитни точки за едногодишен абонамент и 15 кредитни точки за 3 годишен абонамент.**

За статии отпечатани в списанието, първите трима съавтори получават допълнително по 10 точки (категория Е).

**Квитанциите за абонамент трябва да бъдат запазвани и представяни в Районните лекарски колегии за издаване на сертификат.**

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СНМД в България

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

*Главен редактор*  
Проф. Боян ЛОЗАНОВ  
*Научен секретар*  
Доц. Филип КУМАНОВ

*Редактор на английски*  
Д-р Александър ШИНКОВ  
*Отговорен редактор*  
Румен НИНОВ  
*© Първа корица и графичен  
дизайн*  
Румен НИНОВ

*Editor-in-chief*  
Prof. Bojan LOZANOV  
*Scientific secretary*  
Assoc. prof. Philip KUMANOV

*English editor*  
Alexander SHINKOV, MD  
*Art director*  
Rumen NINOV  
*© Cover&Design*  
Rumen NINOV

Каталожен  
номер 938

## Абонамент

за списание „Ендокринология“ – 2006 г.  
(том. 11, 4 книжки)

Списанието се индексира от водещите агенции за научна медицинска литература в Европа и САЩ

Цена за едногодишен абонамент – 30 лв.

Абонаментът се извършва във всички станции на Български пощи,  
и в СБАЛЕНГ, ул. Дамян Груев 6, София 1303,  
тел. 987 72 01 (Габриела Георгиева)