

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
(БДЕ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Гл. редактор: Боян Лозанов
Зам. Гл. редактор: Вл. Христов
Секретар: Р. Ковачева

Editor-in-Chief: Boyan Lozanov
Associate-Editor-in Chief: Vl. Christov
Scientific secretary: R. Kovatcheva

Редакционна колегия:

А.-М. Борисова, Ал. Куртев, В. Цанева, Д. Коев,
Ив. Цинликов, К. Христов, К. Коприварова,
Л. Коева, Л. Дянков, М. Орбецова, М. Протич,
М. Петкова, С. Захариева, Ц. Танкова, В. Митев

Editorial Board:

A.-M. Borissova, Al. Kurtev, V. Tzaneva, L. Koeva,
I. Tzinlikov, D. Koev, K. Koprivarova, K. Hristov
M. Protich, M. Petkova, L. Dyankov, M. Orbetzova,
S. Zakharieva, Tz. Tankova, V. Mitev

Редакционен съвет:

Г. Кирилов, Ж. Геренова, Ил. Атанасова, И.
Даскалова, К. Цачев, Т. Хаджиева, Т. Сечанов,
Ф. Куманов

Advisory Board:

G. Kirilov, J. Gerenova, I. Atanassova, I. Daskalova,
K. Tzachev, T. Hadzieva, T. Sechanov, F. Kumanov

Международен научен съвет:

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва),
Г. Ердоган (Анкара), А. Изидори (Рим), Б.
Каранфилски (Скопие), П. Кендъл-Тейлър (Нюкасл
на Тайн), М. Кокулеско (Букурещ), Г. Красас
(Солун), П. Лауберг (Дания), Дж. Лазарус (Кардиф),
Е. Нишлаг (Мюнстер), А. Пинчера (Пица), С.
Рефетоф (Чикаго), М. Серрано Риос (Мадрид), Й.
Фьовени (Будапеща)

International Scientific Board:

M. Bogoev (Skopie), A. Bulatov (Moscow),
M. Coculescu (Bucharest), G. Erdogan (Ankara),
J. Fovenyi (Budapest), A. Isidori (Rome),
B. Karanfilski (Scopie), P. Kendall-Taylor (Newcastle
upon Tyne), G. Krassas (Thessaloniki), P. Lauberg
(Denmark), J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag
(Munster), A. Pinchera (Pisa), S. Refetoff (Chicago),
M. Serrano Rios (Madrid)

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

- Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XVII, книжка 1, 2012

Съдържание

Оригинални статии

Йоанна Матророва, Сабина Захариева

Генетика на първичния алдостеронизъм 4

Обзори

Даниела Димитрова, Александър Своб. Александров

Грелин: една уникална функционална система 13

К. Христозов

Щитовидна жлеза и сърце 26

А. Еленкова, С. Захариева

Допаминови агонисти и риск от фиброза увреда на сърдечните клапи при пациенти с пролактином 41

Мая Гълъбова, Еркан Йонал, Кони Иванова

Туморни дендритни клетки. Дендритни клетки и карцином на щитовидната жлеза 50

Указания за авторите 57

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център – МБАЛ по ендокринология,
„Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов),
Доц. Р. Ковачева – научен секретар (GSM 0898/60 86 02)

Journal
ENDOCRINOLOGIA

volume XVII, number 1, 2012

Contents

Originale articles

Joanna Matrozoza, Sabina Zaharieva

Genetics of Primary Aldosteronism 4

Reviews

Daniela Z. Dimitrova, Alexander S. Alexandrov

Ghrelin: an Unique Functional System 13

K. Hristozov

Thyroid Gland and the Hear 26

A. Elenkova, S. Zacharieva

Dopamine Agonists and the Risk for Fibrous Valve Lesions in Patients with Prolactinomas 41

Maya Gulubova, Erkan Onal, Koni Ivanova

Tumor Dendritic Cells. Dendritic Cells and Thyroid Cancer..... 50

Instructions to Authors 57

**Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145; Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,
Assoc. Prof. R. Kovatcheva – Sci. Secretary (GSM 0898/60 86 02)**

Генетика на първичния алдостеронизъм

Йоанна Матрозова, Сабина Захариева

Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология
Медицински Университет, София

Genetics of Primary Aldosteronism

Joanna Matrozoza, Sabina Zaharieva

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology
Medical University, Sofia

Резюме

В последните години се установи, че първичният алдостеронизъм (ПА) представлява най-честата ендокринна хипертония. Освен двете основни форми на заболяването – аденом на Кон и идиопатична хиперплазия са описани и някои по-редки фамилен форми – фамилен хипералдостеронизъм тип 1 (ФХА 1) и тип 2 (ФХА 2), а наскоро бе описан и първият случай на фамилен хипералдостеронизъм тип 3 (ФХА 3). При ФХА 1 се установява неравномерен crossing-over между два хомоложни гена – CYP11B1 и CYP11B2. В резултат на това се получава допълнителен хибриден ген и повишена секреция на алдостерон под влияние на АКТХ. Диагнозата се поставя чрез високоспециализирано генетично изследване – PCR метод, а лечението се провежда с кортикостероиди. Пациентите с ФХА 2

Abstract

In the past decade it was established that primary aldosteronism (PA) is the most common form of endocrine hypertension. There are two main types of PA- Conn's adenoma and idiopathic hyperplasia. Also, several rare familial forms of PA have been described- familial hyperaldosteronism type 1 (FHA 1) and type 2 (FHA 2), and recently the first case of familial hyperaldosteronism type 3 (FHA 3) was published. In cases with FHA 1 there is unequal crossing-over between two homologous genes – CYP11B1 and CYP11B2. As a result a new, hybrid gene is formed, which causes increased aldosterone secretion stimulated by ACTH. Diagnosis is confirmed via highly specialized genetic investigations (PCR long range) and corticosteroids are used for treating these patients. Patients with FHA 2 have familial history of PA and are clinically, morphologically and biochemically similar

имат фамилна история за ПА като случаите са клинично, биохимично и морфологично неразличими от спорадичния ПА. До момента е идентифициран локус в 7p22 хромозомата, свързан с ФХА 2, но не е установена мутацията, отговорна за заболяването. При ФХА 3 се наблюдава констелация на ПА от детска възраст, хиперплазия на зона фасцикулата на надбъбречните жлези, повишени хибридни стероиди при липса на хибриден ген. Етиологията на заболяването беше изяснена през 2011г, като се установиха няколко мутации в *KCNJ5*-гена, кодиращ калиеви каналчета в клетките на надбъбречната жлеза. По този начин се нарушава селективността на калиевите каналчета по отношение на различните катиони, което от своя страна по различни механизми води до свръхпродукция на алдостерон и автономна клетъчна пролиферация. В последните години също така се изучава и ролята на калиевите канали от семейството на K2P, като се установява картина на хипералдостеронизъм при експериментални модели с делеция на TASK 1 и TASK 3 каналчетата.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: първичен алдостеронизъм, генетични форми, калиеви каналчета

В последните години се установи, че първичният алдостеронизъм (ПА) представлява най-честата ендокринна хипертония, която заема около 10% от пациентите с артериална хипертония (АХ) (1). От своя страна, заболяването има две основни форми: аеном на Кон и идиопатична хиперплазия, които заемат съответно около 35% и около 60% от всички случаи. Също така са описани и някои по редки фамилни форми на ПА – фамилен хипералдостеронизъм тип 1 (ФХА 1- хипералдостеронизъм,

to sporadic cases. Until now the mutation responsible for FHA 2 is not found, but a specific locus in chromosome 7p22 is identified which probably harbors this genetic alteration. In patients with FHA 3 the following characteristic features are described: PA in childhood, hyperplasia of zona fasciculata of adrenal glands and elevated hybrid steroids, but the specific hybrid gene of FHA 1 is not identified. The cause of FHA 3 was identified in 2011, when several mutations in the *KCNJ5*-gene, which codes potassium channels in the adrenal cells, were described. These mutations impair the selectivity of potassium channels regarding different cations, which leads to aldosterone overproduction and cell proliferation via different mechanisms. Recently the role of potassium channels of the K2P family has been investigated and hyperaldosteronism was found in experimental models with deletion of TASK 1 and TASK 3 channels.

KEY WORDS: primary aldosteronism, genetic forms, potassium channels

зависим от дексаметазон) и фамилен хипералдостеронизъм тип 2 (ФХА 2), а наскоро бе описан и първият случай на фамилен хипералдостеронизъм тип 3 (ФХА 3).

Фамилен хипералдостеронизъм тип 1

Етиология и патогенеза. Фамилният хипералдостеронизъм тип 1 е известен още като хипералдостеронизъм, зависим от дексаметазон. Заболяването е описано през 1966 г. от Sutherland при 41-годишен баща и неговия 16-годишен син- пациенти с

(АХ) от детска възраст, хипокалиемия, увеличен алдостерон и ниска плазмена ренинова активност (ПРА) В семейството има и три случая на преждевременна смърт от мозъчно-съдов инцидент. Клиничните и хормоналните показатели на двамата пациенти се нормализират след приложение на дексаметазон в доза 2 мг/дн (2-33).

Фамилният хипералдостеронизъм тип I представлява моногенна форма на АХ, която се предава по автозомно-доминантен път (3-34). Основният дефект е генна дупликация с неравномерен crossing-over между два хомоложни гена – CYP11B1 и CYP11B2, разположени в 8-ма хромозома (4-35)(Фигура 4). CYP11B2 е ген, експресиран в зона гломерулоза, който кодира алдостерон-синтезата, съответно продукцията на алдостерон, физиологично стимулирана от ренин-ангиотензин-системата и калий. CYP11B1 е експресиран и в зона фасцикулата, и зона гломерулоза и кодира синтеза на 11-бета хидроксилазата, съответно на кортизол, която физиологично е стимулирана от АКТХ. В резултат на сливането на двата гена се получава допълнителен хибриден ген и повишена секреция на алдостерон под влияние на АКТХ. Чрез in situ хибридизация е демонстрирано, че хибридният ген е експресиран не само в зона гломерулоза, но и в зона фасцикулата и зона ретикуларис (5-36), като алдостерон се синтезира и в трите зони на надбъбречната жлеза под влияние на АКТХ. Още едно доказателство за регулаторната роля на АКТХ при ФХА 1 е докладваната корелация между циркадният ритъм на алдостерона и този на кортизола, но не и на ПРА (6-37). 18-хидроксилацията и 18-оксидацията на кортизол довежда до продукцията на хибридни стероиди (18-хидроксикортизол и 18-оксикортизол). (7-38).

Морфология на надбъбречните жлези.

Най-често при ФХА 1 се среща двустранна надбъбречна хиперплазия, но са докладвани и случаи на диагностицирани аденони на надбъбречните жлези (до 33% в ед-

на от сериите), като досега не е установена причина за различната патология при отделните случаи (5-36, 8-39).

Особености на клиничната картина.

Клиничната картина при ФХА 1 варира от тежка хипертония от млада възраст (9-40) до пациенти с лека АХ (10-41); най-често АХ е налице от детска възраст. Досега са докладвани и няколко случая на нормотензивни пациенти с ФХА 1 (11-42, 12-43), но при изследването на тези болни се установяват увеличени хибридни стероиди, което доказва наличието на функциониращ хибриден ген при липса на АХ (11-42). Това означава, че фенотипната изява на заболяването вероятно се модифицира и от други генетични варианти (нарушение в действието на минералокортикоидния рецептор или ENaC, които „протектират“ срещу високите нива на алдостерон), демонстрирано чрез висока ПРА при тези пациенти.

Интересът към диагностициране на заболяването се определя от факта, че нормокалемичните форми се срещат често именно сред случаите на ФХА 1 (13-44) и по този начин пациентите могат да бъдат причислени погрешно към групата на есенциалната хипертония. Освен това за хипералдостеронизма, зависим от дексаметазон, е характерна повишена заболеваемост и смъртност, обусловени от мозъчно-съдови усложнения - хеморагичен мозъчен инфаркт и руптура на интракраниални аневризми (9-40). При жени съществува повишен риск от влошаване на АХ и развитие на прееклампсия по време на бременност (14-45). Освен това съществуват доказателства, че дори и при нормотензивни болни с ФХА 1, е възможно развитието на левокамерна хипертрофия (15-46).

Установено е влияние на различни фактори върху клиничните прояви при ФХА 1-например при жените заболяването протича с по-ниски стойности на артериално налягане и по-голяма продължителност на живота (влияние на яйчниковите стероиди



Фигура 1. Механизъм за получаване на хибриден ген при ФХА 1
Figure 1. Mechanism for hybrid gene formation in familial hyperaldosteronism type 1

или на X-хромозомата върху експресията на хибридният ген?) (16-47), при пациенти с по-тежка АХ се наблюдават по-ниски нива на калия, по-висок 18-оксо-кортизол и по-висок плазмен алдостерон (11-42), установена е и корелацията между 18-хидроксикортизол и нивата на артериалното налягане (АН). Докладвана е обратнопропорционална зависимост между нивата на каликреин в урина и тежестта на АХ (17-48), както и по-високо средно АН при пациенти с трансмисия на гена по майчина линия (18-49). Мястото на осъществяване на кросинг-овера също влияе на степента на АХ, като при наличието на повече последователности от CYP11B2 гена в хибридният ген се индуцира по-усилена синтеза на алдостерон, а оттам и повишено АН (11-42, 18-49).

Диагноза. При изследване на пациенти с ФХА тип 1 до скоро се прилагаше т. нар.

дексаметазонов тест. Тестът се състои в приложението на 0,5 мг дексаметазон на 6 часа за 4 дни, като при болни, носители на патологичния ген, нивото на алдостерон намалява под 4 ng/dl, поради потискане на АКТХ под влияние на глюкокортикоидите. Макар че дексаметазоновият тест притежава висока чувствителност по отношение на диагнозата на ФХА 1 (19-50), са докладвани фалшиво-положителни и фалшиво-отрицателни резултати (19-21-50-52), като освен това е необходимо неколккратно вземане на кръвни проби. Тези недостатъци се преодоляват от въведените през 90-те години високоспециализирани генетични методи за търсене на ФХА 1 от типа Southern blot (4-35) и PCR (22-53), които в момента са референтен метод за поставяне на диагнозата. При тях хибридният ген се идентифицира в

100% от случаите и то чрез еднократна кръвна проба, като PCR-методът се счита за по-бърз и по надежден (22-53).

Препоръчва се скрининг за ФХА 1 да се осъществява сред роднини на болни с ФХА 1, пациенти с ПА и болни с ранно начало и фамилна история за АХ, особено при анамнеза за мозъчно-съдов инцидент (34).

Фамилен хипералдостеронизъм тип 2

Пациентите с ФХА 2 имат фамилна история за ПА (агеном на надбъбречната жлеза или надбъбречна хиперплазия) (23-54) като всеки от случаите в семейството е клинично, биохимично и морфологично различим от спорадичния ПА (24-55). Заболяването е описано за първи път от Gordon и сътр. през 1991г. (25-56) и се предполага, че честотата на ФХА 2 е около 5 пъти по-голяма от тази на ФХА 1 (26-57). Диагнозата ФХА 2 може да се постави при наличие на хормонални данни за ПА при двама или повече от членовете на семейството. Клиничната картина при ФХА 2, подобно на ФХА 1 и на спорадичния ПА, е разнообразна. АХ се диагностицира предимно в средна възраст, описани са както пациенти с резистентна хипертония, така и нормотензивни случаи, като в изследваната група само 24% са с хипокалиемия (42). В повечето семейства вертикалното предаване предполага автозомно доминантно унаследяване, но за разлика от хипералдостеронизма, зависим от дексаметазон, ФХА 2 не се асоциира с наличието на хибриден ген. През 2000 г. беше идентифициран locus в 7p22 хромозомата, свързан с ФХА 2 (27-58), като впоследствие участъкът бе допълнително прецизиран (28-59, 29-60), но досега не е установена мутацията, отговорна за заболяването.

От съвременните проучвания се установява, че за разлика от дексаметазон-зависимия хипералдостеронизъм, ФХА 2 най-вероятно се обуславя от няколко различни генни мутации, всяка от които взима участие в клетъчния растеж и/или

стероидната секреция (3-34).

Фамилен хипералдостеронизъм тип 3

През 2008 г. екипът на R. Lifton и D. Geller от Медицинския Университет в Yale публикува описание на нова фамилна форма на ПА при баща и две дъщери, която бе определена като фамилен хипералдостеронизъм тип 3 (ФХА 3) (30-61). Клиничната картина при бащата е описана първоначално в публикация през 1959 г. – тежка АХ (АН 230/140 mmHg), хипокалиемия и левокамерна хипертрофия от 5-годишна възраст при повишен алдостерон и нормални 17-кетостероиди (31-62). Поради неповлияване на АХ на 9-годишна възраст е осъществена билатерална адреналектомия с излекуване на АХ и хипокалиемията, и с хистологична находка – масивна хиперплазия на двете надбъбречни жлези предимно за сметка на зона фасцикулата. След 26 години и при двете дъщери (на 5- и 7-годишна възраст) се установява подобна клинична картина, както и повишени хибридни стероиди (18-хидрокси и 18-оксокортизол). На 15- и на 18-годишна възраст поради неповлияване на АХ от петорна антихипертензивна терапия и при двете дъщери е извършена билатерална адреналектомия с излекуване на АХ и хипокалиемията и с хистологичен резултат, подобен на този при пробанда. Установяването на хибридни стероиди означава, че в едни и същи клетки се наблюдава алдостерон синтетазна и 17-хидроксилазна активност, като подобен механизъм е описан засега единствено при ФХА 1. Парадоксално, АН и серумният алдостерон са се повишили (не са се понижали както при ФХ-1) в отговор към дексаметазон. По време на третирането с дексаметазон нивото на кортизола не се е променило, докато нивото на АКТХ се е понижало, което дава основание да се подозира дисрегулация на надбъбречната стероидна синтеза. Въпреки че описаното заболяване има някои прилики с дексаметазон-зависим ПА, хибриден ген не се установява при пробанда и двете дъщери. Също така се виждат и няколко

разлики с другата фамилна форма на ПА-ФХА 2, тъй като при нея АХ се установява обикновено в средна възраст, болните са с агеном или двустранна хиперплазия, но без да е характерна масивна хиперплазия на зона фасцикулата, при тях не са докладвани повишени хибридни стероиди.

Следователно се счита, че е описана нова фамилна форма на ФХА, чиято молекулна основа беше изяснена наскоро от екипа на Lifton и сътр. с идентифицирането на мутации в KCNJ5-гена, кодиращ калиевите канали Kir3.4 (вж. по-долу).

Роля на калиевите канали в секрецията на алдостерона

*** TASK -каналы**

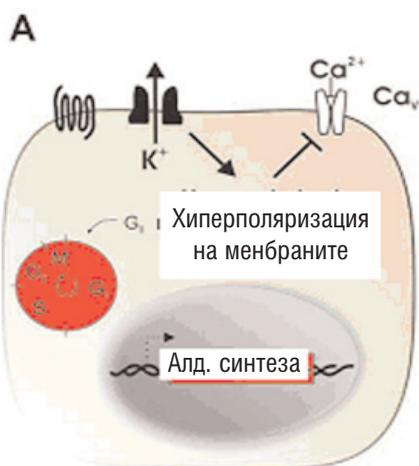
Механизмите, които регулират секрецията на алдостерон в зона гломерулоза, са предмет на усилено изучаване в последните години. Основните физиологични стимули за секреция на алдостерон са ангиотензин 2 (АГ 2) и хиперкалиемията. Установено е, че свързването на АГ 2 с ангиотензин 1-рецепторите води до стимулиране на форфолипаза С, деполяризиране на мембраната, навлизане на калций в клетката и стимулация на секрецията на алдостерон. Високата концентрация на калий екстрацелуларно стимулира секрецията на алдостерон отново чрез деполяризация на мембраната на клетките на зона гломерулоза и навлизане на калций през волтаж-зависими калциеви канали (32).

Все още не е напълно изяснена ролята на **калиевите канали**, разположени на повърхността на клетките на зона гломерулоза, по отношение на деполяризацията на мембраната и стимулацията на секреция на алдостерон. В последните години усилено се изучават калиевите канали от семейството на K2P- група калиеви канали с 15 представители, които се характеризират с 4 трансмембранни домена и са слабо волтаж-зависими, остават отворени при негативни мембранни потенциали и се мо-

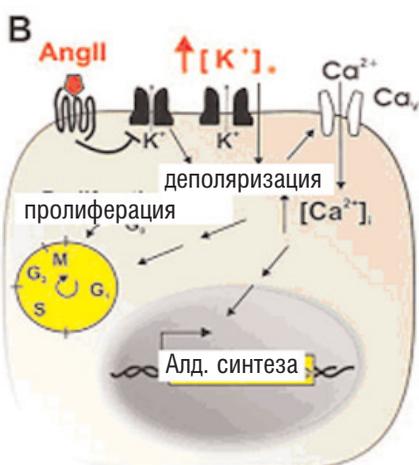
дулират от редица външни фактори (33). Основните представители на тези канали в клетките на зона гломерулоза при плъховете са **TASK-1** (TWIK-related acid sensitive K channel 1) и **TASK-3** каналите. През 2008г екипът на Heitzmann D. и сътр. създава експериментален модел (експериментални мишки) на ПА чрез делеция на гена, който кодира калиевия канал TASK-1 (34). Повишената продукция на алдостерон и артериална хипертония се установява при млади индивиди от двата пола, но впоследствие при възрастни се запазва само при експерименталните животни от женски пол. Чрез имунофлуоресцентен анализ е установено, че алдостерон синтазата се експресира предимно в зона фасцикулата вместо в зона гломерулоза, което поставя въпроса дали синтезът на алдостерон в тези случаи не е под контрол на АКТХ. И наистина, след приложение на дексаметазон нивата на алдостерон силно се подтискат. От друга страна, при делеция на гени, които кодират и TASK-1, и TASK-3 калиеви канали само при мъжките експериментални мишки се наблюдава клинична картина на хипералдостеронизъм, който не се повлиява при приложение на блокери на АТ 2 рецепторите и при обременяване с натрий.

Авторите предлагат следния механизъм на действие на TASK-каналите: при нормално състояние допринасят за състоянието на хиперполяризация на мембраната, при което калциевите канали остават затворени, калциев инфлукс не се осъществява и следователно не се осъществява продукция на алдостерон. При мутация в TASK-каналите този механизъм е нарушен, което води до свръхсекреция на алдостерон. От друга страна, за да се осъществи секрецията на алдостерон във физиологични условия, действието на TASK-каналите се блокира чрез свързването на АГ2 с АТ1 рецепторите и активирането на Gq протеин.

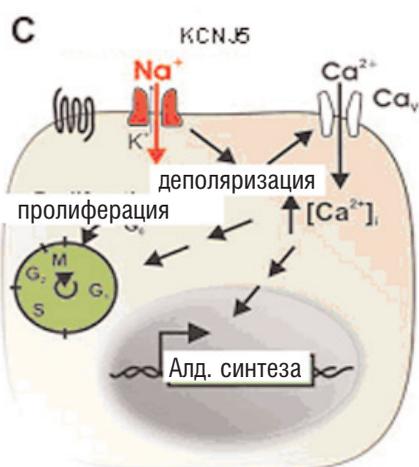
В перспектива, разработването на фармакологични препарати, които убели-



Фигура 2А. В нормално състояние клетките на зона гломерулоза са в хиперполяризирано състояние (негативен мембранен потенциал).



Фигура 2В. При физиологични условия или при състояние на хиперкалиемия навлиза калций в клетката и се осъществява деполяризация на мембраната (фиг.2В). Повишеният вътреклетъчен калций стимулира чрез различни механизми секрецията на алдостерон и клетъчната пролиферация.



Фигура 2С. При мутация в KCNJ5 се загубва селективността и калиевия канал става пропусклив за натриеви йони, което води до деполяризация на мембраната, навлизане на калций в клетката и стимулация на секрецията на алдостерон и на клетъчна пролиферация.

Фигура 2. Механизъм на повишена продукция на алдостерон и клетъчна пролиферация при мутация на калиевия канал KCNJ5 (по Choi и сътр., 2011)

Figure 2. Mechanism for increased production of aldosterone and cell proliferation in cells with mutation of potassium channel KCNJ5.

чават активността на TASK-каналите, може да се използват като бъдещо терапевтично средство за намаляване на свръхпродукцията на алдостерон при ПА

*** KCNJ5- канали**

В началото на 2011г Ричард Лифтън и сътр. от Медицинския Университет в Yale описват 2 различни мутации в гените, които кодират калиевите канали KCNJ5 в 8 от 22 изследвани аденома на Кон (35). Описаните соматични мутации водят до нарушение на селективността на калиевите каналчета по отношение на различните катиони, като по този начин каналчетата стават пропускливи не само за калиеви, но и за натриеви катиони. Туморите са изследвани и за мутации в TASK-1, и TASK-3 каналите, но такива не са намерени. Секвенирането на KCNJ5 гена при членовете на семейството, носители на описаната по-горе нова фамилна форма ФХА 3, показва трета, различна мутация – **хетерозимотна** по T158A мутация, която също води до нарушена селективност на калиевите каналчета и деполяризация на мембраната. Въз основа на тези резултати се прави извода, че соматични и герминативни мутации в KCNJ5 гена водят до:

- 1) свръхпродукция на алдостерон и
- 2) автономна клетъчна пролиферация.

По този тези мутации се оказват причина за една част от спорадичните аеноми на Кон, както и за фамилната форма на ПА-ФХА 3. На фигура 2 е показан механизмът, по който се осъществява повишена продукция на алдостерон и повишена клетъчна пролиферация при мутация на калиевия канал KCNJ5. Хроничната калциева стимулация води до повишена пролиферация в клетките на зона гломерулоза и на други клетки, което обяснява хистологичната находка при ФХА 3.

Изясняването на ролята на калиевите канали и по-специално на мутациите в KCNJ5 гена представлява едно от най-значимите открития в областта на ПА, тъй като се изяснява причината за възникването на една част от алдостерон-продуциращите аеноми. Оказва се, че калиевите канали имат роля в морфологичното развитие на туморите, което поставя въпроса дали и развитието на други ендокринни тумори се обуславя от сходни мутации, които водят до хормонална свръхпродукция.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1045-1050.
2. Sutherland DJA, Ruse JC, Laidlaw JC. Hypertension increased aldosterone secretion and low plasma renin activity relieved by dexamethasone. *J Can Med Assoc* 1966; 95:1109-1119.
3. Stowasser M, Gordon R. Monogenic mineralocorticoid hypertension. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20 (3):401-420.
4. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S, Lalouel JM. A chimeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-265.
5. Pascoe L, Jeunemaitre X, Lebrethon MC, Curnow KM, Gomez-Sanchez CE, Gasc JM, Saez JM, Corvol P. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism and adrenal tumors occurring in a single French pedigree. *J Clin Invest* 1995; 96: 2236-2246.
6. Stowasser M, Gartside MG, Taylor WL, Tunny TJ, Gordon RD. In familial hyperaldosteronism type I, hybrid-gene induced aldosterone production dominates that induced by wild-type genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3670-3676.
7. Gomez-Sanchez CE, Montgomery M, Ganguly A, Holland OB, Gomez-Sanchez EP, Grim CE, Weinberger MH. Elevated urinary excretion of 18-oxocortisol in glucocorticoid-suppressible aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:1022-1024.
8. Stowasser M, Gordon R. Primary aldosteronism: learning from the study of familial varieties. *J Hypertens* 2000; 18 (1165-1176).
9. Litchfield WR, Anderson BF, Weiss RJ, Lifton RP, Dluhy RG. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension* 1998; 31:445-450.
10. Mulatero P, Morra di Cella S, Williams T, Milan A, Mengozzi G, Chiandussi L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F. Glucocorticoid-remediable aldosteronism: low morbidity and mortality in a four-generation Italian pedigree. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3187-3191.
11. Stowasser M, Gordon RD. Familial hyperaldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 78:215-229.
12. Fallo F, Pilon C, Williams TA, Sonino N, Morra Di Cella S, Veglio F, De Iasio R, Montanari P, Mulatero P. Coexistence of different phenotypes in a family with glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Hum Hypertens* 2004; 18(1):47-51.
13. Litchfield WR, Coolidge C, Silva P, Lifton RP, Fallo F, Williams GH, Dluhy RG. Impaired potassium-stimulated aldosterone production: a possible explanation for normokalemic glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1507-1510.
14. Wyckoff JA, Seely EW, Hurwitz S, Anderson BF, Lifton RP, Dluhy RG. Glucocorticoid-remediable aldosteronism and pregnancy. *Hypertension* 2000; 35:668-672.
15. Stowasser M, Sharman J, Leano R, Gordon RD, Ward G, Cowley D, Marwick TH. Evidence for abnormal left ventricular structure and function in normotensive individuals with familial hyperaldosteronism type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5070-5076.
16. Stowasser M, Bachmann AW, Huggard PR, Rossetti TR, Gordon RD. Severity of hypertension in familial hyperaldosteronism type I: relationship to gender and degree of biochemical disturbance. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2160-2166.

17. **Dluhy RG, Lifton RP.** Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. *Steroids* 1995; 60:48-51.
18. **Jamieson A, Slutsker L, Inglis GC, Fraser R, White PC, Connell JM.** Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism: effects of crossover site and parental origin of chimeric gene on phenotypic expression. *Clin Sci* 1995; 88:563-570.
19. **Litchfield WR, New MI, Coolidge C, Lifton RP, Dluhy RG.** Evaluation of the dexamethasone suppression test for the diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3570-3573.
20. **Mulatero P, Veglio F, Pilon C, Rabbia F, Zocchi C, Limone P, Boscaro M, Sonino N, Fallo F.** Diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism in primary aldosteronism: aldosterone response to dexamethasone and long polymerase chain reaction for chimeric gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2573-2575.
21. **Fardella C, Mosso L, Gomez-Sanchez C, Cortes P, Soto J, Gomez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J.** Primary Hyperaldosteronism in Essential Hypertensives: Prevalence, Biochemical Profile, and Molecular Biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1863-1867.
22. **Jonsson JR, Klemm SA, Tunny TJ, Stowasser M, Gordon RD.** A new genetic test for familial hyperaldosteronism type I aids in the detection of curable hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 207:565-571.
23. **Stowasser M, Gordon RD, Tunny TJ, Klemm SA, Finn WL, Krek AL.** Familial hyperaldosteronism type II: five families with a new variety of primary aldosteronism. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992; 19:319-322.
24. **Torpy DJ, Gordon RD, Lin JP, Huggard PR, Taymans SE, Stowasser M, Chrousos GP, Stratakis CA.** Familial hyperaldosteronism type II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3214-3218.
25. **Gordon RD, Stowasser M, Tunny TJ, Klemm SA, Finn WL, Krek AL.** Clinical and pathological diversity of primary aldosteronism, including a new familial variety. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18:283-286.
26. **Stowasser M, Gordon RD.** Primary aldosteronism: from genesis to genetics. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:310-317.
27. **Lafferty AR, Torpy DJ, Stowasser M, Taymans SE, Lin JP, Huggard P, Gordon RD, Stratakis CA.** A novel genetic locus for low renin hypertension: familial hyperaldosteronism type II maps to chromosome 7 (7p22). *J Med Genet* 2000; 37: 831-835.
28. **Sukor N, Mulatero P, Gordon R, So A, Duffy D, Bertello C, Kelemen L, Jeske Y, Veglio F, Stowasser M.** Further evidence for linkage of familial hyperaldosteronism type II at chromosome 7p22 in Italian as well as Australian and South American families. *J Hypertens* 2008; 26: 1577-1582.
29. **So A, Duffy DL, Gordon RD, Jeske YW, Lin-Su K, New MI, Stowasser M.** Familial hyperaldosteronism type II is linked to the chromosome 7p22 region but also shows predicted heterogeneity. *J Hypertens* 2005; 23:1477-1484.
30. **Geller D, Zhang J, Wisgerhof M, Shackleton S, Kashgarian M, Lifton R.** A novel form of human Mendelian hypertension featuring non-glucocorticoid remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(8):3117-23
31. **Therien B, Mellinger RC, Caldwell JR, Howard PJ.** Primary aldosteronism due to adrenal hyperplasia; occurrence in a boy aged 10 years. *AMA J Dis Child* 1959; 98: 90-9.
32. **Vallotton MB, Rossier MF, Capponi AM** (1995) Potassium-angiotensin interplay in the regulation of aldosterone biosynthesis. *Clin Endocrinol* 42:111-119.
33. **Lesage F, Lazdunski M** (2000) Molecular and functional properties of two-pore-domain potassium channels. *Am J Physiol* 279:F793-F801.
34. **D. Heitzmann, Derand R, Jungbauer S, Bandulik S, Sterner C, Schweda F, El Wakil A, Lalli E, Guy N, Mengual R, Reichold M, Tegtmeyer I, Bendahhou S, Gomez-Sanchez CE, Aller MI, Wisden W, Weber A, Lesage F, Warth R, Barhanin J.** Invalidation of TASK1 potassium channels disrupts adrenal gland zonation and mineralocorticoid homeostasis. *EMBO J.* 27, 179 (2008).
35. **M. Choi, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Kistner G, Wang W, Carling T, Lifton RP.** K⁺ Channel Mutations in Adrenal Aldosterone-Producing Adenomas and Hereditary Hypertension. *Science* 331, 768 (2011)

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Йоанна Матрозова

Клиничен център – МБАЛ по Ендокринология

ул. Здраве №2, 1431 София

e-mail: jmatrozova@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Joanna Matrozoza

Clinical Center of Endocrinology

2, Zdrave Str, 1431 Sofia, Bulgaria

e-mail: jmatrozova@abv.bg

Грелин: една уникална функционална система

Даниела Димитрова, Александър Своб. Александров

Институт по биофизика и биомедицинско инженерство, Българска Академия на науките,

Ghrelin: an Unique Functional System

Daniela Z. Dimitrova, Alexander S. Alexandrov

Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Bulgarian Academy of Science

Резюме

Този обзор включва съвременни знания за биологията на грелина. Грелинът, стомашен пептид, изграден от 28 аминокиселини, е фокусирал вниманието на учените поради своите забележителни биологични свойства. За този хормон, широко разпространен в редица организми и тъкани, е добре известно, че притежава широк набор от важни биологични активности като стимулиране на отделянето на растежен хормон, стимулиране на апетита, на киселинната секреция на стомаха и на стомашния мотилитет, регулация на енергийния

Abstract

This review summarizes current knowledge of ghrelin's biology. Ghrelin, a gastric peptide of 28 amino acids, focuses scientist's attention due to its remarkable biological properties. This hormone, widely distributed in a variety of organisms and tissue, possesses a broad range of significant biological functions such as strong growth hormone-releasing activity, stimulation of appetite, gastric acid secretion and gastric motility, regulation of energy balance, sleep, memory, stress response. However, there are controversial scientific results concerning the role of ghrelin on insulin secretion as well as

баланс, съня, енергийния, стресовия отговор. Обаче има противоречиви научни резултати относно ролята на грелина в инсулиновата секреция, както и относно сърдечносъдовите ефекти на пептида. От една страна, човешки грелин намалява средното артериално налягане и дилатира съдовете съгласно изследванията на някои научни екипи, а от друга страна има изследвания демонстриращи съкратителен ефект на хормона върху съдовата гладка мускулатура. Вземайки в предвид данните от изследванията за грелина до момента, се очертава необходимостта от бъдещи изследвания касаещи биологията на грелина, които да хвърлят светлина върху различията в редица получени резултати.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: грелин, растежен хормон, прием на храна, сърдечносъдови ефекти, съкращение на артерии

1. Структура на грелина

Кожима и сътр., (72) откриват грелина като 28-аминокиселинен пептид ($M_r=3370,91$ Da за човек, и $3314,84$ Da за плъх) изолиран първоначално от стомахчето на плъх. Грелинът е идентифициран като ендогенен лиганд на рецептора за стимулиране на секрецията на растежния хормон тип 1a (growth hormone secretagogues receptor type 1a [GHS-R1a]) в хипофиза (72, 73, 112).

Молекулата на грелина съдържа уникална за биологията на бозайниците посттранслационна модификация – октаноилово ацилиране на серин в позиция 3 (72, 112) чрез наскоро идентифицирана ацилтрансфераза (121). Естерификацията увеличава хидрофобността на молекулата и е съществена за повечето биологични

about the cardiovascular effects of the peptide. On the one hand, human ghrelin decreases mean arterial pressure and dilates blood vessels according to the few studies published in the literature but on the other hand, it has been shown that ghrelin displays a contractile behavior in other investigations. Taking into account all these facts, further research on ghrelin-related biology could shed light on the discrepancies between results.

KEY WORDS: ghrelin, growth hormone secretagogue, food intake, cardiovascular system, artery contraction

активности на грелина (10, 14, 52, 71). Ацилираният пептид специфично и дозозависимо стимулира отделянето на растежен хормон от хипофизни клетки *in vitro* и *in vivo* (52, 55, 72, 81, 112).

Грелинът е идентифициран при много животински видове и показва голямо ниво на хомология в аминокиселинните си секвенции при различни бозайници (96). Сегментите N-терминални аминокиселинни секвенции, както и октаноилирането на аминокиселинния остатък в позиция три на пептида, са високо консервативни явления при различните видове (32).

Съществуват данни за други форми на грелина като desacyl ghrelin (дезацил грелин), n-decanoyl ghrelin (деканойл-грелин) или n-decenoyl ghrelin (деценойл-грелин) базирани на посттранслационни модификации

на грелиновите прекурсори като ацилирането при серин-3 или молекулни варианти, получени от алтернативен сплайсинг на грелиновия ген (dez-Gln14-грелин) (14, 54, 88). Независимо, че най-активната форма е октаноилираната такава, по-голямата част (80%-90%) от циркулиращият грелин е неацилиран (дезацил грелин). До момента не е известно дали последната форма е прекурсор или разграден продукт на ацилирания грелин. Освен това е намерено, че дезацил грелинът не е в състояние да се конкурира с радиоактивно белязания грелин за свързващите места в хипофизата и хипоталамуса, както и че по всяка вероятност неацилираната форма няма ефект върху отделянето на растежен хормон (11, 55, 72, 82). Биологичната роля на дезацил грелина все още е твърде загадъчна (41).

2. Разпространение на грелина и грелиновите рецептори

Основен източник на циркулиращ грелин е стомахът и по-специално секреторните гранули в А-подобните ендокринни клетки в стомаха при плъх и P/D1 клетки при човек (4, 27, 96). Поради близостта на А-подобните клетките до кръвоносни капилари грелинът се секретира в плазмата по ендокринен начин (32).

Грелинът е открит и в други отдели на гастроинтестиналния тракт като почти всички части на червата (тънки черва: duodenum, jejunum и ileum; дебели черва: colon) и в панкреаса. В останалите органи грелин (или мРНК за него) се откриват в бъбреците, плацентата, лимфни тъкани, гонадите, тироидната жлеза, надбъбречни жлези, бял дроб, мозък (35, 47, 50, 80, 97, 103, 104, 114). Грелинът се експресира в неопластични тъкани и клетъчни линии: стомашни и интестинални карциноми, лимфоми и тироидни, гръдни, белодробни, чернодробни и простатни карциноми, както и при клетъчни линии от диференциран карцином на човешка млечна жлеза (22, 44, 49, 74, 113, 115).

Счита се, че грелинът, продуциран извън храносмилателната система, няма ендокринна функция (46). Доказано е наличието на пептида, макар и в невисока концентрация, в централната нервна система и по-специално в хипофизната жлеза, където се намират негови прицелни клетки – отделящите растежен хормон соматотропи, както и в хипоталамусното гъбовидно ядро (район, свързан с регулирането на апетита), а също така има данни за наличието на грелин в хипофизни тумори (57, 100). Широк набор от кръвоносни съдове също са изследвани с такава цел и грелин и/или грелинови рецептори са открити в ендотелния или гладкомускулния слоеве на изолирани от човек коронарна, ренална, белодробна артерии, такива от млечна жлеза и vena cava superiora (67).

Грелиновите рецептори тип GHS-R1a са изградени от седем трансмембранни сегменти и са куплирани с G-протеини (31). GHS-R1a-рецепторите интензивно се експресират в хипоталамуса и хипофизата, а така също са намерени и в множество други органи и тъкани като сърце, бял дроб, черен дроб, бъбреци, панкреас, стомах, тънки и дебели черва, мастна тъкан, клетки на имунната система (47, 81). Основният грелинов рецептор е GHS-R1a (32, 74), но са открити и други типове рецептори, например в човешки панкреас, които са способни да свързват ацилираната и неацилираната форма на пептида (14, 81). Освен това някои данни показват, че грелинът и/или (des-acyl) дез-ацил грелинът упражняват свои биологични ефекти чрез все още неидентифицирани рецептори при клетъчни линии, лишени от GHS-R1a (33, 46). Интересен факт в подкрепа на натрупващите се данни за потенциала на грелинът да се свързва с разнообразни мембранни рецептори, е установената способност на пептидоловият growth hormone secretagogues (GHS) да се куплира със CD 36, мултифункционалния B-тип почистващ рецептор в коронарната васкулатура (46).

Нормалната грелинова концентрация в човешката кръвна плазма е 10-20 fmol/ml за ацилирания пептид и 120-150 fmol/ml тотално грелиново съдържание, което е образувано както от ацилираната форма на пептида, така и от неацилираната ((des-acyl) дез-ацил грелин) (71).

Изключително широкото разпространение на пептида и на неговите рецептори в най-разнообразни тъкани и органи при бозайници предполага важна роля на грелина в поддържането на организмовата хомеостаза.

3. Физиологични функции на грелина

Понастоящем са получени данни за участието на грелина в осъществяването и регулирането на множество физиологични процеси като секрецията на растежен хормон, приема на храна, стомашно-чревната моторика, съня, паметта, регулиране на сърдечно-съдовата система, глюкозния и липидния метаболизъм, репродукцията, имунния отговор и клетъчния цикъл (81).

3.1. Грелин и хипоталамусно-хипофизна ендокринна функция

При разглеждане на данни за функционалните особености на грелина на първо място трябва да се отбележи дозозависимо отделяне на растежен хормон под влияние на грелин (6, 13, 72, 92, 102, 119). Независимо, че грелинът въздейства директно върху хипофизата, пептидът не е в състояние да предизвика отделянето на растежен хормон при пациенти с органични лезии в хипоталамусната област, както и да увеличи секрецията на растежен хормон в участъци на хипоталамуса *in vitro*, и тези данни водят до заключението, че грелиновият ефект в тези отдели се медира, поне отчасти, от хипоталамуса (32).

Натрупаните експериментални резултати доказват, че грелинът стимулира отделянето на аденокортикотропния хормон, кортизола и пролактина (13, 75, 76, 90). Показано е например, че във физиологични условия аденокортикотропен хормон-отделящата активност на грелин се

медира изцяло от централната нервна система (112). Грелинът играе роля и в централния контрол на гонадотропната функция: интрацеребровентрикуларно инжектиране на грелин силно намалява честотата на пулсационната секреция на лутеинизиращия хормон, водещо съответно до намаляване на концентрацията на лутеинизиращия хормон (40, 43).

3.2. Функции на грелина в централната нервна система

3.2.1. Прием на храна и енергийна хомеостаза

Понастоящем грелинът се възприема като един от най-потентните ендогенни орексигенни и липогенни вещества, известни при бозайниците (112). В обзора Орбецова и сътр., (1) разглеждат ролята на грелина в регулацията на телесното тегло, метаболитни и репродуктивни нарушения. Грелинът е в състояние да увеличава адипогенезата чрез стимулиране на апетита и приема на храна, както и да модулира енергийния баланс чрез редуцирано използване на мазнини за сметка на увеличеното разграждане на въглехидрати (32, 53, 87, 110, 112, 119). Директната стимулация на апетита и приема на храна след прилагането на грелин е демонстрирано и при хора (2, 56, 118). Днес е общоприето схващането, че грелинът регулира приема на храна и енергийната хомеостаза по механизъм, включващ придвижването на хормона чрез системното кръвообращение до хипоталамуса и последващо активиране на някои хипоталамусни ядра, където пептидът промотира експресията на орексични пептиди и невротрансмитери като неврепид Y (NPY), агути-свързан пептид (AgRP), проопиомеланокортин (POMC) и кортикотропин-освобождаващ хормон (CRH) – невропептиди с добре известна основна роля в контрола на апетита и енергийния баланс (8, 25, 59, 64, 65). По този начин хормонът е основен участник в новооткрит регулаторен механизъм, контролиращ апетита и енергийния баланс чрез стимулиране на отделянето на орексични пептиди и невротрансмитери.

Орексичното действие на грелина е независимо от неговата роля да се стимулира освобождаването на растежен хормон и се медира от специфична мрежа от централни неврони, които се модулират също и от лептина. Оказва се, че грелинът и лептинът са участници в единна регулаторна система, отговорна за провеждането на информацията за енергийния баланс на организма до централната нервна система (59, 111).

За нивото на циркулиращия грелин е установено, че зависи от приема на храна: покачване на грелина преди хранене (препрандиално) е наблюдавано при хора и животни, което предполага роля на грелина като стимулиращ апетита сигнал, водещ до инициацията на приема на храна (28, 29). Освен това е доказано, че плазмената грелинова концентрация намалява след хранене (постпрандиално) (20). Последни данни сочат, че високото ниво на грелинова активност е необходима и за по-висока конститутивна експресия на грелиновите рецептори *in vivo* в процеса на контрол на приема на храна и масата на тялото (95).

Клинични данни относно директната роля на грелина в регулацията на енергийната хомеостаза показват, че грелиновите нива се увеличават при болни хора с анорексия нервоза и кахексия, както и че нивото на плазмен грелин се връща до нормалното след възстановяване на нормалното тегло и обратно: намаленото ниво на грелин при хора с наднормено тегло се увеличава след индуцирано от диета намаление на теглото. Това са данни, които подкрепят твърдението, че грелинът е важен участник в енергийния баланс (32), но други новополучени резултати с изследването на грелин-дефицитни мишки не доказват различия на последните по отношение на размера, растежа, композицията на тялото, репродуктивните способности и тъканната патология, сравнени с *div* тип контролни животни (68). Тези противоречиви данни в литературата оставят проблема за ролята на грелина в енер-

гийната хомеостаза за по-нататъшно прецизиране.

3. 2. 2. Грелин и други функции на централната нервна система

Установено е, че грелинът промотира бавновълновия сън при хора (116), като са намерени различия в зависимост от възрастта и пола при този грелинов ефект върху съня (69). При гризачи е наблюдавана по-висока корелация на ритмичността на грелиновата секреция със състоянията на бодрост или сън и с хранителното поведение, отколкото със секрецията на растежния хормон (106). Актуални са данните за положителна връзка между недостатъчния сън и повишеното ниво на плазмен грелин, повишения апетит и затлъстяването (26). Освен това, в някои публикувани данни се доказва важната роля на грелина в поведенческия отговор при стрес. В тази връзка са резултатите относно анксиогенната роля на грелина при гризачи (7, 18). И не на последно място грелинът, инжектиран в хипокампуса, амигдалата и горзалното nucleus *par*ve гозозависимо увеличава задържането на спомените при плъх (18, 19). Данни за по-прецизните механизми на грелинови ефекти във феномените на паметта са представени в някои други изследвания (35).

3. 3. Периферни ендокринни и метаболитни функции на грелина

Установено е, че грелинът може както да подтиска, така и да стимулира инсулиновата секреция при животни (30, 99). При хора прилагането на грелин подтиска спонтанната и аргинин-стимулирана инсулинова секреция, но не повлиява инсулиновия отговор към оралния глюкозотолерантен тест (5, 95). Такава администрация на грелин при хора увеличава нивото на плазмената глюкоза и амплифицира хипергликемичния ефект на аргинина (15). Хипергликемичният ефект на грелина не е съпроводен със стимулиране на глюкагоново отделяне, т.е грелинът най-вероятно активира глюкогенолизата или индиректно - чрез стиму-

слиране на катехоламиново отделяне или директно-чрез въздействие върху хепатоцитите, където е доказано, че грелинът участва в модулирането на глюконеогенезата (15). Тъй като от друга страна данни сочат, че инсулинът и глюкозата негативно повлияват грелиновата секреция, обобщената картина говори за функционална връзка между грелина, ендокринния панкреас и глюкозния метаболизъм (16). Последните резултати са значими в светлината на прилагането на синтетични GHS (growth hormone secretagogues) при възрастни здрави пациенти, при които вече са наблюдавани хипергликемия, глюкозен интолеранс и инсулинова резистентност (16).

Грелинът също така стимулира адипогенезата в диференцирани адипоцити и както ацилираната, така и неацилираната негови форми директно промотират костномозъчната адипогенеза *in vivo* (105).

В заключение, независимо от недостатъчните данни към момента от гледна точка на метаболитния баланс, твърде вероятно е тези активности на грелина да се окажат най-забележителните, като при това ацилираната и неацилираната форма на пептида са еквивалентни (46).

Изследвания на други периферни структури с ендокринна функция разкриха ефекти на хормона в половите жлези, надбъбречните жлези и щитовидната жлеза. Както беше посочено, грелин се експресира както в Лайдигови клетки на тестиси (104), така и в яйчници (17). Тези данни, независимо от малкия им брой, насочват към възможността за модулиране на функцията на половите жлези от грелина, както и за влияние на секрецията на полови стероидни хормони върху грелиновата секреция (46). Надбъбречните жлези са вероятно структурата с най-високо ниво на разпространение на GHS (growth hormone secretagogues)-рецепторите, а освен това е подтвърдена експресията на грелин в тях (3). Данните обаче са все още недостатъчни за по-сериозни обобщения относно функцията на грелина в гореспоменатите структури (46). В ци-

товидната жлеза е установено наличието на GHS-R1a и на други субтипове на грелиновия рецептор, а също така има данни за експресия на грелин при различни патологични състояния (47, 113). Резултатите доказват антипролиферативен ефект на грелина в карциномни клетъчни линии от фоликуларни клетки на щитовидната жлеза (113), но липсват данни за функционална зависимост на грелина и секрецията и активността на щитовидните хормони (46).

3. 4. Периферни неендокринни ефекти на грелина

Грелинът има и периферни, неендокринни ефекти, сред които се открояват стомашно-чревно-панкреатичните ефекти, свързаните с клетъчния цикъл и сърдечно-съдовите ефекти.

3. 4. 1. Стомашно-чревно-панкреатични ефекти на грелина

Грелинът модулира стомашния мотилитет и секреция, стимулира илеалната перисталтика, както и подтилка холецистокинин-предизвиканата панкреатична протеинова секреция (42, 60, 78, 91, 109, 123). Предполага се, че централен механизъм е отговорен за медираните от холинергичната система стомашно-чревно-панкреатичните ефекти на грелина (60, 78, 86). Интригуващо е откритието, че стомашните и интестиналните карциноиди често синтезират грелин; такива грелиноми се асоциират с грелинова хиперсекреция, но до момента не са наблюдавани клинични или хормонални последици от тази екцесивна грелинова продукция. Последните данни са странни в светлината на факта, че структури от такъв тип се явяват най-добрия клиничен модел за наблюдаване на ефектите на ендогенна субстанция като грелина (46).

3. 4. 2. Грелин и клетъчен цикъл

Както вече беше споменато, някои ендокринни и неендокринни неопластични клетки и/или клетъчни линии експресират грелин и грелинов рецептор; в някои случаи

пептидът и рецепторът се коекспресират. Последният факт води до предположението, че грелиновата система играе важна автокринна/паракринна роля при неопластични състояния (63).

Антипролиферативен ефект, например върху клетки от рак на гърдата, имат както ацилираната, така и неацилираната форма на грелина (22). Подобно на това, при човешки простатни неоплазми са намечени рецептори, комплементарни на грелина, дез-грелина и GHS и се предполага, че последните участват в контрола на преживяемостта и пролиферативната функция на тези клетки (21).

Обратно, CALU – белодробна карциномна клетъчна линия не експресира GHS-R1a рецептора и грелинът не подгиска неопластичния растеж (45). Към данните за неинхибиторен ефект на грелина върху неопластичния растеж на клетките се отнасят и резултатите за стимулирана от грелина пролиферация на човешки хепатомни клетки, които експресират рецептора GHS-R1a, както и научните доказателства за пролиферативна активност на грелина върху PC3 простатна карциномна клетъчна линия, коекспресираща грелин, GHS-R1a и GHS-R1b рецептори (62). Към последната група данни принадлежат и тези относно стимулиращ ефект на грелина върху растежа и гелителната способност на клетките от панкреатичен карцином (38). И накрая, могат да се включат в обзора данните за подгисната клетъчна апоптоза под влияние на грелин на линия панкреатични β -клетки чрез митоген-активирана киназа/фосфоинозитид-3-киназа-сигнализация (124).

3. 4. 3. Грелин и сърдечно-съдова система

Сърдечносъдовата система, като изключително важна за организмовата хомеостаза, представлява интерес в контекста на проучване на системните ефекти на грелина при гръбначни животни и човек. Установена е експресията на различни субтипове рецептори за грелин и growth hor-

monе secretagogues (GHS) в сърдечно-съдовата система (12, 47). Тази хетерогенност на грелиновите рецептори може да обясни данните за наблюдаваните разнообразни ефекти на грелина върху кръвообръщението (46). Ефектите на грелина *in vivo* в сърдечно-съдовата система включват: благоприятен ефект върху лявата вентрикуларна систолична функция и енергетичния метаболизъм при остра сърдечна недостатъчност и кахексия (83); увеличаване на сърдечния индекс и намаляване на средното систолично налягане при здрави хора (84); ацилираната форма на пептида подобрява работата на сърцето при здрави хора и при пациенти с кардиомиопатии (39, 85); подгискане на следифарктното ремоделиране и подобряване на сърдечната функция след инфаркт (58, 101). Значителна свръхрегулация на грелина и GHS рецепторите е намечена при склерозирани коронарни артерии и във вентрикуларния миокардиум на пациенти с исхемична кардиомиопатия (66).

Както и при другите разгледани до момента периферни органи, за неацилираната форма на пептида е установено, че има биологична функция в сърдечно-съдовата система сходна с тази на ацилирания грелинова молекула. Известен е протективният ефект на синтетични GHS срещу сърдечносъдова увреда при възрастни плъхове, както и такива с дефицит на растежен хормон и следисхемична вентрикуларна дисфункция и макар, че кардиопротективният ефект на грелина, наблюдаван в условия на исхемия/реперфузия (23, 107) е значително по-слаб, не бива да се пренебрегва. Грелинът участва заедно със синтетичните GHS в модулирането на съкратителната активност на сърцето, което говори, че последната се регулира, поне частично, с участието на GHS-R1a (61). И накрая, но не по важност, са резултатите доказващи че ацилирания и неацилирания грелин имат антиапоптотичен ефект на сърдечносъдово ниво, в частност при съдовите гладкомускулни клетки (9, 122). Последните ефекти се медирират от грелинови рецеп-

тори, различни от GHS-R1a. Значителното количество данни за благотворен ефект на грелина върху различни структури и функционални параметри на сърдечно-съдовата система дава основание на някои автори да предложат идеята грелинът да бъде във фокуса на разработки на нови лекарства за третиране на сърдечно-съдови патологии.

3. 4. 4. Ефект на грелина върху кръвоносните съдове

Първото изследване, свързано с въздействието на грелина върху съдове, доказва индуцирана от грелин независима от азотен оксид релаксация на артериални кръвоносни съдове при човек (90, 117) представят данни за предизвикана от грелин и независима от ендотела релаксация на стабилно ендотелин-1- предизвикано съкращение на човешки артерии от млечна жлеза, което най-вероятно се причинява от директното действие на грелина върху гладкомускулните клетки (67). При друго изследване обаче, грелинът съкращава плъши коронарни артерии чрез използването на Ca^{2+} - и протеин киназа C-зависими клетъчни механизми (93).

Известните данни относно сигнално-ефекторните пътища в основата на грелиновия ефект демонстрират, че грелинът се свързва главно с рецептора за стимулиране на секрецията на растежен хормон тип 1a (GHS-R1a), който активира най-вече Gq-протеини (31) и по този начин неизбежно води до активиране на сигнално-ефекторната клетъчна каскада *GHS-R1a* рецептор → Gq протеин → фосфолипаза C и до увеличаване на свободния Ca^{2+} в цитозола (82). Някои по-нови резултати предполагат участието и на други механизми на клетъчна сигнализация, тъй като се счита, че гореспоменатата не е състояние да обуславя многобройните ефекти на грелина. Например не може да се пренебрегне физиологичното значение на факта за неколкостранно по-високи плазмени нива на дезацил грелин в сравнение с ацилираната му форма (52), както и данните за GHS-

R1a-рецептор-независимата природа на ефекта на тази дез-ацилирана форма на пептида (71). Също така генно модифицирани мишки, дефицитни за GHS-R1a, не показват видими аномалии в растежа и напълняването (108). Още, представени са данни, че при овци, но не при плъши хипофизни клетки growth hormone secretagogue (GHS) активизира агенилат-циклаза/цикличен агенозин монофосфат/ протейн киназа A- сигнализацията (24). В свински соматотропи секрецията на растежен хормон като резултат от грелинова стимулация зависи от цикличен агенозин монофосфат/ протейн киназа A и фосфолипаза C/ протейн киназа C- системите както и от навлизането на калциеви йони от извънклетъчната среда (77). Yamazaki и сътр. (120) съобщават, че грелинът в изолирани антериорни хипофизни клетки активира отделяне на калциеви йони от вътреклетъчните Ca^{2+} - гена както и навлизане на екстрацелуларен калций (120). И други автори предоставят резултати за участието цикличен агенозин монофосфат/ протейн киназа A-сигнализацията при осъществяването на грелиново въздействие, както е примерът за грелин-индуцирано инхибиране на ангиотензин ²²-предизвикани пролиферация и съкращение в гладкомускулни клетки от човешка аорта (98).

Известен е и друг инициран от грелин сигнален път, а именно цикличен гуанозин монофосфат/ протейн киназа G, който е наблюдаван в GH3 плъши хипофизни туморни клетки (48). Изказана е и хипотеза за куплиране на GHS-R1a- рецепторът с Gs-протеини (70).

В по-нови изследвания Dezaki и съавт. (34) докладват за установен от тях нов грелин-индуцируем сигнален път, който включва пертусис токсин-чувствителен $G\alpha_{i2}$ - протеин, водещ до подтискането на потенциал-зависими K^{+} -канални и инсулиново отделяне от плъши панкреасни β -клетки.

Друго направление в изследването на природата на грелиновия ефект представяват данните за взаимодействието

грелингрелинов рецептор с акцент върху природата на рецепторния компонент. Хомологията на GHS-R1a рецепторите с рецепторите за малки пептиди като невротензин, невромедин и мотилин, съществуването на по-късия сплайс вариант на рецептора, а именно GHS-R1b, липсата на очакван анорексичен фенотип в GHS-R1a нокаут мишки и съществуването на множество ендогенни грелиноподобни лиганди и сигнални пътища говорят за наличието на множество различни рецептори за грелина и GHS (81). Изследванията относно подлежащите вътреклетъчни каскадни механизми, активирани както от грелина след свързването му с рецептора, така и в условия на конститутивно безлигандно активирано състояние на рецептора разкриват, че грелиновият рецептор показва високо ниво на конститутивна активност чрез фосфолипаза C- пътя в преходно-трансфектирани COS-7 клетки, последното демонстрирано чрез генно дозозависимо, но лиганд-независимо увеличаване на продукцията на инозитол 1,4,5-трисфосфат (51).

Значителен принос в областта на изследване на съдовоактивните ефекти на грелина дават резултатите, получени от научно-изследователска група от Института по биофизика и биомедицинско инженерство при Българска академия на науките и публикувани в шест статии, повечето от които в международни списания. Чрез метода на жичкова миография за регистриране на изометрично съкращение на кръвоносни съдове и patch-clamp техниката се доказва, че грелинът потенцира съкращението на съдовата гладка мускулатура *in vitro*, когато е приложен върху предварително съкратени с различни агонисти (напр. ендотелин-1) ренални (38) и фемурални (79) артерии от морско свинче, както и мезентериални артериални сегменти от човек (37). Очаква се, че тези резултати ще бъдат взети в предвид при евентуалното въвеждане на грелина като агент за третиране на различни обменни заболявания.

В заключение, прегледът на съвременната научна литература дава основание да се обобщи, че грелинът притежава уникална структура и осъществява разнообразни биологични функции, което пък формира извода, че хормонът е ендогенна субстанция с изключително важна роля в живите системи. Последното от своя страна е предпоставка за интензивното изследване на различни нови аспекти от структурата и функцията на пептида.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Орбецова М, М Митков, Б Пехливанов. Грелин – роля в регулация на телесното тегло, метаболитни и репродуктивни нарушения. *Ендокринология*, XV, 2010, 4, 212-223.
2. Akamizu T., K Takaya, T Irako et al., Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. *Eur. J. Endocrinol.*, 150, 2004, 4, 447-455.
3. Andreis PG., LK Malendowicz, M Trejter, et al., Ghrelin and growth hormone secretagogue receptor are expressed in the rat adrenal cortex: Evidence that ghrelin stimulates the growth, but not the secretory activity of adrenal cells. *FEBS Lett.*, 536, 2003, 1-3, 173-179.
4. Ariyasu H., K Takaya, T Tagami et al., Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 2001, 10, 4753-4758.
5. Arosio M., CL Ronchi, C Gebbia et al., Stimulatory effects of ghrelin on circulating somatostatin and pancreatic polypeptide levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 2003, 2, 701-704.
6. Arvat, E., I Di Vito, F Broglio et al., Preliminary evidence that Ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J. Endocrinol. Invest.*, 23, 2000, 8, 493-495.
7. Asakawa A., A Inui, T Kaga et al., A role of ghrelin in neuroendocrine and behavioral responses to stress in mice. *Neuroendocrinology*, 74, 2001, 3, 143-147.
8. Bagnasco M., G Tulipano, MR Melis et al., Endogenous ghrelin is an orexigenic peptide acting in the arcuate nucleus in response to fasting. *Regul. Pept.*, 111, 2003, 1-3, 161-167.
9. Baldanzi G., N. Filigheddu, S Cutrupi et al., Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *Cell Biol.*, 159, 2002, 6, 1029-1037.

10. **Banks WA, M Tschöp, SM Robinson et al.**, Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302, 2002, 2, 822-827.
11. **Bednarek MA, SD Feighner, SS Pong et al.**, Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a. *J. Med. Chem.*, 43, 2000, 23, 4370-4376.
12. **Bodart V, M Febbraio, A Demers et al.**, CD36 mediates the cardiovascular action of growth hormone-releasing peptides in the heart. *Circ. Res.*, 90, 2002, 8, 844-849.
13. **Broglia F, A Benso, C Castiglioni et al.**, The endocrine response to ghrelin as a function of gender in humans in young and elderly subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 2003a, 4, 1537-1542.
14. **Broglia F, A Benso, C Gottero et al.**, Non-acylated ghrelin does not possess the pituitary and pancreatic endocrine activity of acylated ghrelin in humans. *J. Endocrinol. Invest.*, 26, 2003b, 3, 192-196.
15. **Broglia F., C Gottero, A Benso et al.**, Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 2003c, 9, 4268-4272.
16. **Broglia F., C Gottero, A Benso et al.**, Ghrelin and the endocrine pancreas. *Endocrine*. 22, 2003d, 1, 19-24.
17. **Caminos JE, M Tena-Sempere, F Gaytan et al.**, Expression of ghrelin in the cyclic and pregnant rat ovary. *Endocrinology*, 144, 2003, 4, 1594-1602.
18. **Carlini VP, ME Monzon, MM Varas et al.**, Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 299, 2002, 5, 739-743.
19. **Carlini VP, MM Varas, AB Cragnolini et al.**, Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 313, 2004, 3, 635-641.
20. **Carlson JJ, AA Turpin, G Wiebke et al.**, Pre- and postprandial appetite hormone levels in normal weight and severely obese women. *Nutr. Metab. (Lond.)*, 11, 2009, 6, 32.
21. **Cassoni P, C Ghisla, T Marrocco et al.**, Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur. J. Endocrinol.*, 150, 2004, 2, 173-184.
22. **Cassoni P., M Papotti, C Ghisla et al.**, Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 2001, 4, 1738-1745.
23. **Chang L, Y Ren, X Liu et al.**, Protective effect of ghrelin on ischemia/reperfusion injury in the isolated rat heart. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 43, 2004, 2, 165-170.
24. **Chen C.** Growth hormone secretagogue actions on the pituitary gland: multiple receptors for multiple ligands? *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 27, 2000, 323-329.
25. **Cowley MA, RG Smith, S Diano et al.**, The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 37, 2003, 4, 649-661.
26. **Crispim CA, I Zalcmán, M Dattilo et al.**, The influence of sleep and sleep loss upon food intake and metabolism. *Nutr. Res. Rev.*, 20, 2007, 2, 195-212.
27. **Cummings DE, MH Shannon**, Ghrelin and gastric bypass: is there a hormonal contribution to surgical weight loss? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 2003, 7, 2999-3002.
28. **Cummings DE, RS Frayo, C Marmonier et al.**, Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 287, 2004, 2, E297-E304.
29. **Cummings DE, JQ Purnell, ES Frayo et al.**, A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 50, 2001, 8, 1714-1719.
30. **Date Y, M Nakazato, S Hashiguchi et al.**, Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes*, 51, 2002, 1, 124-129.
31. **Davenport AP, TI Bonner, SM Foord et al.**, International Union of Pharmacology. LXI. Ghrelin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacol. Rev.*, 57, 2005, 541-546.
32. **De Vriese C, C Delporte**, Ghrelin: a new peptide regulating growth hormone release and food intake. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 40, 2008, 8, 1420-1424.
33. **De Vriese C, F Grigore, P De Neef et al.**, Ghrelin is produced by the human erythroleukemic HEL cell line and involved in an autocrine pathway leading to cell proliferation. *Endocrinology*, 146, 2005, 3, 1514-1522.
34. **Dezaki K, M Kakei, T Yada**, Ghrelin uses G_{i2} and activates voltage-dependent K⁺ channels to attenuate glucose induced signaling and insulin release in islet beta-cells: novel signal transduction of ghrelin. *Diabetes*, 56, 2007, 2319-2327.
35. **Diano S, SA Farr, SC Benoit et al.**, Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat. Neurosci.*, 9, 2006, 381-388.
36. **Dimitrova DZ, DN Mihov, R Wang et al.**, Contractile effect of ghrelin on isolated guinea-pig renal arteries. *Vascul Pharmacol.* 47, 2007, 1, 31-40.
37. **Dimitrova DZ, SD Dimitrov, I Iliev et al.**, Ghrelin signaling in human mesenteric arteries. *J Physiol Pharmacol.* 61, 2010, 4, 383-390.
38. **Duxbury MS, T Waseem, H Ito et al.**, Ghrelin promotes pancreatic adenocarcinoma cellular proliferation and invasiveness. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 309, 2003, 2, 464-468.
39. **Enomoto M, N Nagaya, M Uematsu et al.**, Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin. Sci. (Lond.)*, 105, 2003, 4, 431-435.
40. **Fernandez-Fernandez R, M Tena-Sempere, E Aguilar et al.**, Ghrelin effects on gonadotropin secretion in male and female rats. *Neurosci. Lett.*, 362, 2004, (2):103-107.
41. **Ferrini F, C Salio, L Lossi et al.**, Ghrelin in Central Neurons. *Curr. Neuropharmacol.*, 7, 2009, 1, 37-49.
42. **Fujino K, A Inui, A Asakawa et al.**, Ghrelin induces fasted motor activity of the gastrointestinal tract in conscious fed rats. *J. Physiol.*, 550, 2003, (Pt 1), 227-240.
43. **Furuta M, T Funabashi, F Kimura**, Intracerebroventricular administration of ghrelin rapidly suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 288, 2001, 4, 780-785.
44. **Gaytan F, ML Barreiro, JE Caminos et al.**, Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, 2004, 1, 400-409.

45. Gh? C, P Cassoni, F Catapano et al., The antiproliferative effect of synthetic peptidyl GH secretagogues in human CALU-1 lung carcinoma cells. *Endocrinology*, 143, 2002, 2, 484-491.
46. Ghigo E, F Broglio, E Arvat et al., Ghrelin: more than a natural GH secretagogue and/or an orexigenic factor. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 62, 2005, 1, 1-17.
47. Gnanapavan S, B Kola, SA Bustin et al., The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 2002, 6, 2988.
48. Han XF, YL Zhu, M Hernandez et al., Ghrelin reduces voltage-gated potassium currents in GH3 cells via cyclic GMP pathways. *Endocrine*, 28, 2005, 217-224.
49. Hanada T, K Toshinai, Y Date et al., Upregulation of ghrelin expression in cachectic nude mice bearing human melanoma cells. *Metabolism*, 53, 2004, 1, 84-88.
50. Hattori N, T Saito, T Yagyu et al., GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 2001, 4284-4291.
51. Holst B, N Holliday, A Bach et al., Common structural basis for constitutive activity of the ghrelin receptor family. *The Journal of Biological Chemistry*, 279, 2004, 51, 53806-53816.
52. Hosoda H, M Kojima, H Matsuo et al., Ghrelin and des-acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 279, 2000, 3, 909-913.
53. Hosoda H, M Kojima, K Kangawa. Ghrelin and the regulation of food intake and energy balance. *Mol. Interv.*, 2, 2002, 8, 494-503.
54. Hosoda H, M Kojima, K Kangawa. Biological, physiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Pharmacol. Sci.*, 100, 2006, 5, 398-410.
55. Hosoda H, M Kojima, T Mizushima et al., Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by post-translational processing. *J. Biol. Chem.*, 278, 2003, 1, 64-70.
56. Hotta M, R Ohwada, T Akamizu et al., Ghrelin Increases Hunger and Food Intake in Patients with Restricting-type Anorexia Nervosa: A Pilot Study. *Endocr. J.*, 56, 2009, 9, 1119-1128.
57. Hou Z, Y Miao, L Gao et al., Ghrelin-containing neuron in cerebral cortex and hypothalamus linked with the DVC of brainstem in rat. *Regul. Pept.*, 134, 2006, 126-131.
58. Huang CX, MJ Yuan, H Huang et al., Ghrelin inhibits post-infarct myocardial remodeling and improves cardiac function through anti-inflammation effect. *Peptides*, 12, 2009, 2286-2291.
59. Inui A. Ghrelin: an orexigenic and somatotrophic signal from the stomach. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2, 2001, 8, 551-560.
60. Inui A, A Asakawa, CY Bowers et al., Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J.*, 18, 2004, 3, 439-456.
61. Isgaard J, I Johansson. Ghrelin and GHS on cardiovascular applications/functions. *J. Endocrinol. Invest.*, 28, 2005, 9, 838-842.
62. Jeffery PL, AC Herington, LK Chopin. Expression and action of the growth hormone releasing peptide ghrelin and its receptor in prostate cancer cell lines. *J. Endocrinol.*, 172, 2002, 3, R7-R11.
63. Jeffery PL, AC Herington, LK Chopin. The potential autocrine/paracrine roles of ghrelin and its receptor in hormone-dependent cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 14, 2003, 2, 113-122.
64. Kalra SP, PS Kalra. Neuropeptide Y: a physiological orexigen modulated by the feedback action of ghrelin and leptin. *Endocrine*, 22, 2003, 1, 49-56.
65. Kamegai J, H Tamura, T Shimizu et al., Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*, 50, 2001, 11, 2438-2443.
66. Katugampola SD, Z Pallikaros, AP Davenport. [125I-His(9)]-ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue: up-regulation of receptors with atherosclerosis. *Br. J. Pharmacol.*, 134, 2001, 1, 143-149.
67. Kleinz MJ, JJ Maguire, JN Skepper et al., Functional and immunocytochemical evidence for a role of ghrelin and des-octanoyl ghrelin in the regulation of vascular tone in man. *Cardiovasc. Res.*, 69, 2006, 1, 227-235.
68. Klok MD, S Jakobsdottir, ML Drent. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes. Rev.*, 8, 2007, 1, 21-34.
69. Kluge M, M Gazea, P Sch?ssler et al., Ghrelin increases slow wave sleep and stage 2 sleep and decreases stage 1 sleep and REM sleep in elderly men but does not affect sleep in elderly women. *Psychoneuroendocrinology*. 35, 2010, 2, 297-304.
70. Kohno D, HZ Gao, S Muroya et al., Ghrelin directly interacts with neuropeptide Y-containing neurons in the rat arcuate nucleus: Ca²⁺ signaling via protein kinase A and N-type channel-dependent mechanisms and cross-talk with leptin and orexin. *Diabetes*, 52, 2003, 948-956.
71. Kojima M, K Kangawa. Ghrelin: structure and function. *Physiol. Rev.*, 85, 2005, 495-522.
72. Kojima, M, H Hosoda, Y Date et al., Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402, 1999, 656-660.
73. Kojima M, H Hosoda, H Matsuo et al., Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends in endocrinology and metabolism*, 12, 2001, 118-122.
74. Korbonits M, AP Goldstone, M Gueorguiev et al., Ghrelin-a hormone with multiple functions. *Front. Neuroendocrinol.*, 25, 2004, 1, 27-68.
75. Leal-Cerro A, E Torres, A Soto et al., Ghrelin is no longer able to stimulate growth hormone secretion in patients with cushing's syndrome but instead induces exaggerated corticotropin and cortisol responses. *Neuroendocrinology*, 76, 2002, 390-396.
76. Lengyel AM. From growth hormone-releasing peptides to ghrelin: discovery of new modulators of GH secretion. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*, 50, 2006, 1, 17-24.
77. Malag?n MM, RM Luque, E Ruiz-Guerrero et al., Intracellular signaling mechanisms mediating ghrelin-stimulated growth hormone release in somatotropes. *Endocrinology*, 144, 2003, 12, 5372-2580.
78. Masuda Y, T Tanaka, N Inomata et al., Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 276, 2000, 3, 905-908.
79. Mladenov MI, KL Hristov, DZ Dimitrova et al., Ghrelin signalling in guinea-pig femoral artery smooth muscle cells. *Acta Physiol (Oxf)*. 194, 2008, 3, 195-206.

80. **Mori K, A Yoshimoto, K Takaya et al.**, Kidney produces a novel acylated peptide, ghrelin. *FEBS Lett.*, 486, 2000, 213–216.
81. **Muccioli G, A Baragli, R Granata et al.**, Heterogeneity of ghrelin/growth hormone secretagogue receptors. Toward the understanding of the molecular identity of novel ghrelin/GHS receptors. *Neuroendocrinology*, 86, 2007, 3, 147–164.
82. **Muccioli G, M Papotti, V Locatelli et al.**, Binding of 125I-labeled ghrelin to membranes from human hypothalamus and pituitary gland. *J Endocrinol. Invest.*, 24, 2001, 3, RC7-RC9.
83. **Nagaya N, K Kangawa.** Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure. *Curr Opin Pharmacol.*, 3, 2003, 146 –151.
84. **Nagaya N, M Kojima, M Uematsu et al.**, Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am. J. Physiol.* 280, 2001a, :R1483 –R1487.
85. **Nagaya N, K Miyatake, M Uematsu et al.**, Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 2001b, 12, 5854–5859.
86. **Nakamura, T., Onaga, T., Kitazawa, T.** Ghrelin stimulates gastric motility of the guinea pig through activation of a capsaicin-sensitive neural pathway: in vivo and in vitro functional studies. *Neurogastroenterol. Motil.*, 22, 2010, 4, 446–452.
87. **Nakazato M, N Murakami, Y Date et al.**, A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 409, 2001, 6817, 194–198.
88. **Nishi Y, J Yoh, H Hiejima et al.**, Structures and molecular forms of the ghrelin-family peptides. *Peptides*. 32, 2011, 11, 2175–2182.
89. **Okumura H, N Nagaya, M Enomoto et al.**, Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 39, 2002, 6, 779–783.
90. **Otto B, J Spranger, SC Benoit et al.**, The many faces of ghrelin: new perspectives for nutrition research? *British Journal of Nutrition*, 93, 2005, 765–771.
91. **Peeters TL.** Ghrelin: a new player in the control of gastrointestinal functions. *Gut*, 54, 2005, 11, 1638–1649.
92. **Peino R, R Baldelli, J Rodriguez-Garcia et al.**, Ghrelin-induced growth hormone secretion in humans. *Eur. J. Endocrinol.*, 143, 2000, 6, R11–R14.
93. **Pemberton CJ, H Tokola, Z Bagi et al.**, Ghrelin induces vasoconstriction in the rat coronary vasculature without altering cardiac peptide secretion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 287, 2004, H1522–H1529.
94. **Petersen PS, DP Woldbye, AN Madsen et al.**, In vivo characterization of high Basal signaling from the ghrelin receptor. *Endocrinology*. 150, 2009, 11, 4920–4930.
95. **Pyykkö SM, E Kellokoski, S Hrkka et al.**, Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 52, 2003, 10, 2546–2553.
96. **Rindi G, V Necchi, A Savio et al.**, Characterisation of gastric ghrelin cells in man and other mammals: studies in adult and fetal tissues. *Histochem. Cell Biol.*, 117, 2002, 511–519.
97. **Rindi G, A Torsello, V Locatelli et al.**, Ghrelin expression and actions: a novel peptide for an old cell type of the diffuse endocrine system. *Exp. Biol. Med.* (Maywood), 229, 2004, 10, 1007–1916.
98. **Rossi F, A Castelli, MJ Bianco et al.**, Ghrelin inhibits contraction and proliferation of human aortic smooth muscle cells by cAMP/PKA pathway activation. *Atherosclerosis.* 203, 2009, 1, 97–104.
99. **Salehi A, C Dornonville de la Cour, R Håkanson et al.**, Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice. *Regul. Pept.*, 118, 2004, 3, 143–150.
100. **Sato T, Y Fukue, H Teranishi et al.**, Molecular forms of hypothalamic ghrelin and its regulation by fasting and 2-deoxy-d-glucose administration. *Endocrinology.*, 146, 2005, 2510–2516.
101. **Schwenke DO, T Tokudome, I Kishimoto et al.**, Early ghrelin treatment after myocardial infarction prevents an increase in cardiac sympathetic tone and reduces mortality. *Endocrinology.*, 149, 2008, 10, 5172–5176.
102. **Seoane LM, S Tovar, R Baldelli et al.**, Ghrelin elicits a marked stimulatory effect on GH secretion in freely-moving rats. *Eur. J. Endocrinol.*, 143, 2000, 5, R7–R9.
103. **Tanaka M, Y Hayashida, N Nakao et al.**, Testis-specific and developmentally induced expression of a ghrelin gene-derived transcript that encodes a novel polypeptide in the mouse. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1522, 2001, 62–65.
104. **Tena-Sempere M, ML Barreiro, LC Gonzalez et al.**, Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology*, 143, 2002, 717–725.
105. **Thompson NM, DA Gill, R Davies et al.**, Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology.*, 145, 2004, 1, 234–242.
106. **Tolle V, MH Bassant, P Zizzari et al.**, Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology*. 143, 2002, 4, 1353–1361.
107. **Torsello A, E Bresciani, G Rossoni et al.**, Ghrelin plays a minor role in the physiological control of cardiac function in the rat. *Endocrinology*, 144, 2003, 5, 1787–1792.
108. **Toshinai K, H Yamaguchi, Y Sun et al.**, Des-acyl ghrelin induced food intake by a mechanism independent of growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*, 147, 2006, 2306–2314.
109. **Trudel L, C Tomasetto, MC Rio et al.**, Ghrelin/motilin-related peptide is a potent prokinetic to reverse gastric postoperative ileus in rat. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*, 282, 2002, 6, G948–G952.
110. **Tschöp M, DL Smiley, ML Heiman.** Ghrelin induces adiposity in rodents *Nature.*, 407, 2000, 6806, 908–913.
111. **Ueno N, MG Dube, A Inui et al.**, Leptin modulates orexigenic effects of ghrelin and attenuates adiponectin and insulin levels and selectively the dark-phase feeding as revealed by central leptin gene therapy. *Endocrinology.*, 145, 2004, 9, 4176–4184.
112. **Van der Lely AJ, M Tschöp, ML Heiman et al.**, Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev.*, 25, 2004, 3, 426–457.
113. **Volante M, E Allia, E Fulcheri et al.**, Ghrelin in fetal thyroid and follicular tumors and cell lines: expression and effects on tumor growth. *Am. J. Pathol.*, 162, 2003, 2, 645–654.
114. **Volante M, E Fulcheri, E Allia et al.**, Ghrelin expression in fetal, infant, and adult human lung. *J. Histochem. Cytochem.* 50, 2002a, 1013–1021.

115. **Volante M, E All?a, P Gugliotta et al.**, Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 2002b, 3, 1300-1308.

116. **Weikel JC, A Wichniak, M Ising et al.**, Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284, 2003, 2, E407-E415.

117. **Wiley KE, AP Davenport.** Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br. J. Pharmacol.*, 136, 2002, 8, 1146- 1152.

118. **Wren AM, LJ Seal, MA Cohen et al.**, Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 2001, 12, 5992.

119. **Wren AM, CJ Small, HL Ward et al.**, The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology.*, 141, 2000, 11, 4325-4328.

120. **Yamazaki M, H Kobayashi, T Tanaka et al.**, Ghrelin-induced growth hormone release from isolated rat anterior pituitary cells depends on intracellular and extracellular Ca^{2+} sources. *J. Neuroendocrinol.*, 16, 2004, 10, 825-831.

121. **Yang J, MS Brown, G Liang et al.**, Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*, 132, 2008, 387-396.

122. **Zhan M, F Yuan, H Liu et al.**, Inhibition of proliferation and apoptosis of vascular smooth muscle cells by ghrelin. *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. 40, 2008, 9, 769-776.

123. **Zhang W, M Chen, X Chen et al.**, Inhibition of pancreatic protein secretion by ghrelin in the rat. *J. Physiol.*, 537, 2001, (Pt 1), 231-236.

124. **Zhang Y, B Ying, L Shi et al.**, Ghrelin inhibit cell apoptosis in pancreatic beta cell line HIT-T15 via mitogen-activated protein kinase/phosphoinositide 3-kinase pathways. *Toxicology.*, 237, 2007, 1-3, 194-202.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Александър Своб. Александров
Институт по биофизика и биомедицинско
инженерство, Българска Академия на науките,
ул. „Акад. Г. Бончев“, бл. 21, 1113 София
E mail: asalexandrov@abv.bg, alex@bio.bas.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Alexander S. Alexandrov
Institute of Biophysics and Biomedical Engineering,
Bulgarian Academy of Science,
Acad. G. Bonchev Str., Bl. 21, 1113 Sofia, Bulgaria
E mail: asalexandrov@abv.bg, alex@bio.bas.bg

Щитовидна жлеза и сърце

К. Христозов

Клиника по ендокринология, МУ-Варна

Thyroid Gland and the Heart

K. Hristozov

Clinic of Endocrinology, Medical University Varna

Резюме

Явният хипотиреозизъм се характеризира с нарушена ендотелна функция, нормална до потисната систолна функция, левокамерна диастолна дисфункция в покой, систолна и диастолна дисфункция при усилие и склонност към повишено диастолно артериално налягане в резултат от повишено съдово съпротивление. Пациентите с хипотиреозизъм имат по-висока честота на значима коронарна болест на сърцето, дори след корекция за други рискови фактори като хипертония, захарен диабет или затлъстяване. Хипотиреозизмът провокира традиционните рискови фактори и води до хиперлипидемия с високоатерогенни нископлътности липопротеини, индуцира диастолна хипертония, увеличава съсирваемостта на кръвта и директно въздейства на съдовата стена предизвиквайки ендотелна дисфункция с

Abstract

Overt hypothyroidism is characterized by impaired endothelial function, normal to depressed systolic function, left ventricle diastolic dysfunction at rest, systolic and diastolic dysfunction on effort and a tendency to increased diastolic blood pressure due to increased vascular resistance. Hypothyroid patients have more often clinically significant coronary heart disease, even after correction of other risk factors as hypertension, diabetes mellitus and obesity. Hypothyroidism provokes the traditional risk factors and leads to hyperlipidemia with highly atherogenic low density lipoproteins, induces diastolic hypertension, increases blood coagulability and directly acts on the vessel wall leading to endothelial dysfunction with decreased production of nitric oxide and impaired vasodilatation. The treatment of hypothyroid patients with known or supposed coronary heart disease is a therapeutic dilemma.

намалена продукция на азотен окис и нарушената вазодилатация. Лечението на хипотиреоидизма при болни с известна или предполагаема коронарна атеросклероза е терапевтична дилема.

Явният хипертиреоидизъм увеличава сърдечния ударен обем при ниско системно съдово съпротивление, увеличава сърдечната честота, води до увеличена левокамерна систолна и диастолна функция и увеличена честота на предсърдно мъждане (ПМ). Пациенти с коронарна атеросклероза често развиват ангина по време на тиреотоксикоза. Хипертиреоидизмът също така предразполага към пулмонална хипертония, която се характеризира с подържане на повишено налягане в пулмоналната артерия и се придружава от прогресивно повишаване на белодробната съдова резистентност. Навременното лечение на хипертиреоидизма и възстановяването на еутиреоидно състояние често води до възстановяване на синусовия ритъм и до обратно развитие на сърдечните прояви.

Обширни проучвания доказват, че дори минимални промени в серумните концентрации на щитовидните хормони водят до доловими промени в сърдечно-съдовата функция.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тиреоидна дисфункция, хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм, предсърдно мъждане, коронарна болест на сърцето

През последните години сме свидетели на значителен напредък в разбирането на молекулярните механизми, които лежат в основата на редица сърдечно-съдови последици на тиреоидната дисфункция. Тъй като сърцето е цел за много геномни и негеномни въздействията на щитовидните хормони, повечето пациенти с хипо- или хипертиреоидизъм демонстрират хемодина-

Overt hyperthyroidism increases cardiac output in conditions of reduced systemic vascular resistance, elevates the heart rate, leads to increased left ventricle systolic and diastolic function and increased prevalence of atrial fibrillation. Patients with coronary heart disease often become symptomatic in thyrotoxic state. Hyperthyroidism predisposes to pulmonary hypertension, which is characterized by increased blood pressure in the pulmonary artery and is accompanied by progressive elevation in pulmonary vascular resistance. Timely treatment of hyperthyroidism and restoration of euthyroid state results in a restoration of sinus rhythm and reversal of cardiac manifestations. Large surveys have proved that even minimal changes in serum concentrations of thyroid hormones lead to considerable changes in cardiovascular function.

KEY WORDS: thyroid dysfunction, hypothyroidism, hyperthyroidism, atrial fibrillation, coronary heart disease

мични и сърдечно-съдови прояви.

Определянето на хормоналните тиреоидни нива и TSH остава опора на диагностиката за нарушения във функцията на жлезата. Поредица от нетиреоидни заболявания и сърдечно-съдови медикаменти могат да променят серумните хормонални нива и да затруднят диагностицирането на тиреоидна дисфункция.

Натрупаните доказателства за ефекта на щитовидните хормони върху регулацията на липидния и хомоцистеинов метаболизъм, съдовата реактивност и артериалното налягане и модулирането на други атеросклеротични фактори доведе до частично обяснение за това, как хипотиреоидизма предразполага пациентите към ССЗ. В допълнение на тази патогенетична връзка, множествените директни и индиректни действия на ТХ върху сърцето и периферната съдова функция могат да затруднят лечението на хипотиреоидни пациенти с коронарна болест на сърцето.

Погобреният клиничен изход за тези пациенти понастоящем се дължи в по-голяма степен на напредъка на кардиоваскуларната медицина отколкото на ендокринната практика. В бъдеще развитието на тиромиметиците, които селективно регулират липидния метаболизъм и специфични аспекти на сърдечно-съдовата функция ще позволи в по-голяма степен да въздейства в тази насока.

Ефекти на сърдечно-съдовите заболявания и лекарства върху нивата на тиреоидните хормони

Нетиреоидни заболявания при възрастни

Нетиреоидните системни заболявания могат да доведат до значителни промени в нивата на тиреоидните хормони при пациенти без доловимо заболяване на щитовидната жлеза. Те обикновено се проявяват като т.н. нисък Т₃-синдром (Low T₃ syndrome или euthyroid sick syndrome) или при по-тежко болни като нисък Т₃/Т₄ синдром. През острата фаза на заболяването нивото на ТSH може да е ниско или нормално и да се повиши през възстановителния период. Степената на промени в хормоналните нива зависи от тежестта на заболяването и е независим предиктор за преживяемост. (1)

Ниско Т₃ ниво се установява до 50-75% от хоспитализираните пациенти, както и

при много от пациентите със сърдечна недостатъчност и след коронарно-артериален байпас хирургия.

Заболявания на сърцето и функция на щитовидната жлеза

Обзорът на многобройни проучвания показва, че приблизително 30% от пациентите със застойна сърдечна недостатъчност имат ниски нива на Т₃. Намалването на серумния Т₃ е пропорционално на тежестта на сърдечно-съдовите заболявания, оценен по класификацията на NYHA.

Ниският Т₃ синдром се определя като спад на серумния Т₃ придружен от нормален серумен Т₄ и нормални нива на TSH, като синдромът е резултат на нарушена чернодробна конверсия на Т₄ към биологично активния Т₃ от 5'-монодейодиназата. Сърдечните миоцити нямат достатъчна дейодиназна активност и затова разчитат до голяма степен на плазмата като източник на Т₃.

Съществуват значителни прилики между хипотиреоидния фенотип и фенотипа при сърдечна недостатъчност. Сърдечно-съдовите промени, които настъпват и при двете състояния включват намален сърдечен контрактилитет и сърдечен дебит и променен профил на генна експресия. Тези промени са нетен резултат от намаляване на серумните нива на Т₃ и по двата механизми на въздействие върху сърцето и съдовете – геномен и негеномен при наличие на застойна сърдечна недостатъчност.

Намаленият серумен Т₃ е значим предиктор за сърдечно-съдова смъртност, дори по-силен от възрастта, левокамерната фракция на изтласкване и дислипидемията. Това предполага, че физиологична Т₃ терапия би могла да подобри сърдечната функция в тази клинична ситуация. (2)

Медикаменти и тиреоидна функция

Множество лекарства, често използвани в кардиологичната практика могат да променят нивата на хормоните на щитовидната жлеза, при еутиреоидни пациенти. (Табл 1). Основно се разделят на медикаменти засягащи функционалните тиреоидни тестове и такива променящи тиреоидната функция. Понижението на TSH се предизвиква от Допамин и глюкокортикоиди. Основно значение за промяна в тиреоидната функция имат йод-съдържащите медикаменти и радиоконтрастни веществ-

ва използвани много често в изобразителните методи в кардиологията (коронарна ангиография и компютърна томография). Йод – съдържащите вещества и медикаменти могат да предизвикат при нормална щитовидна жлеза транзиторно намаление на T₃ и T₄ секрецията и повишение на TSH; при еутиреоидни пациенти с хроничен аутоимунен тиреоидит - персистиращ хипотиреоидизъм, а при пациенти с тиреоидна автономия (многовъзлеста гуша) – персистиращ хипертиреоидизъм. С най-голямо клинично значение е *Амиодарон-индуцираната тиреотоксикоза*. (3)

Таблица 1. Ефекти на сърдечно-съдови медикаменти върху нивата на щитовидните хормони и TSH (→ без промяна, ↑ увеличение, ↓ намаление)

Table 1. Effects of some cardiovascular drugs on thyroid hormonal levels and TSH

Лекарство	Механизъм на действие	Вариации на тиреоидните хормони в серума
Амиодарон (i.v.)	Блокиране на конверсията от T ₄ → T ₃	→ TCX, ↑ T ₄ , ↓ T ₃
Амиодарон (хронична терапия)	Блокиране на конверсията от T ₄ → T ₃	↑ T ₄ , → T ₃ , → TCX
Фуросемид (i.v.)	Блокиране на T ₃ /T ₄ обвързан с TBG	↑ T ₄ , леко ↑ ФТ4
Хепарин (i.v.)	Блокиране на тъканното разпределение на T ₄	леко ↑ T ₄ и ↑ ФТ4
Пропранолол	Блокиране на T ₄ (периферна конверсия)	леко ↓ T ₃
Пропранолол (високи дози)	Блокиране на T ₄ клетъчното захващане	↑ T ₄ и ФТ4
Метопролол/атенолол	Без ефект	→ T ₃ /T ₄ , → TCX
Калциеви блокери	Блокиране на тъканно T ₃ захващане	?
Клофибрат	Увеличение на TBG серумната концентрация	↑ T ₄
Никотинова киселина	Намаление на TBG серумната концентрация	↓ T ₄
Допамин	Потискане на TCX продукцията	↓ TCX, → T ₃ /T ₄

Амиодаронът е бензофуранов дериват, който се използва широко в кардиологията за лечение на сърдечни аритмии. Той съдържа по два йодни атома на молекула, които съставят 37,5% от теглото му. Съединението се отлага в мастната тъкан и полуживота му в организма е 2-3 мес. с постепенно и продължително освобождаване на йод. Обичайната дневна погръщаща доза на амиодарон от 200 мг., освобождава 6000 мкг/дн йод, което сравнено с нормалното ежедневно необходимо количество от 150 мкг, представлява огромен йоден внос. Структурата на амиодарона наподобява на T_3 и се приема, че част от депресиращите сърдечни ефекти на Амиодарона са в резултат от свързването и блокирането на T_3 рецепторите в сърдечния мускул.

Ефектите на Амиодарона върху щитовидната жлеза са в резултат отчасти на директен ефект на йода върху тиреоцита - да потиска или стимулира хормоналния синтез или цитотоксичен ефект върху фоликулните клетки, предизвиквайки деструкция на клетките и освобождаване на складираните хормони. По този начин медикамента може да предизвика *хипотиреоидизъм*, който се преодолява със заместително лечение или *хипертиреоидизъм*, който поради често подлежащо сърдечно заболяване е по-труден за лечение и е свързан с по-голяма степен на спешност.

Съществуват два основни механизма за възникване на *хипертиреоидизъм*:

1. Високите йодни нива при многовъзлеста гуша или при пациенти с латентна Базедова болест или дори при предварително нормална щитовидна жлеза могат да индуцират *хипертиреоидизъм* (тип I)

2. Токсичният ефект на Амиодарона сам по себе си може да предизвика остър или хроничен деструктивен тиреоидит, при който се освобождават T_3 и T_4 в циркулацията, предизвиквайки различна по тежест деструктивна тиреотоксикоза (тип II).

Пациентите с амиодарон-индуцирана

тиреотоксикоза може да са били на лечение с Амиодарон в продължение на месеци или години. Постепенното влошаване на подлежащото сърдечно заболяване (увеличаване честотата на епизоди от аритмии и сърдечна недостатъчност), независимо от прилаганото лечение е основание за съмнение. Когато към това се добавят загуба на тегло, непоносимост към топлина, повишена нервност и подчертана мускулна слабост, неболезнена възлеста или дифузно увеличена щитовидна жлеза, тахикардия с или без ПМ, тремор, повишени рефлексии, лагофталм или втрепен поглед, диагнозата да голяма степен е става явна. За съжаление много често липсват специфични симптоми и белези подсказващи тиреоидно заболяване. Лабораторните промени са типични, тъй като Амиодарона потиска конверсията на T_4 в T_3 . Ето защо дори при еутиреоидни пациенти приемачи Амиодарон, TT_4 може да бъде повишен, докато св. T_4 и TSH са нормални. При хипертиреоидни пациенти св. T_4 е подчертано увеличен, а ТТХ е потиснат под 0,01 mIU/l. (4)

Не винаги е възможно да бъдат разграничени двете форми на амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза, още повече че съществуват и смесени форми. (Табл 2)

По принцип лечението на амиодарон-индуцираната тиреотоксикоза е трудно. (5) В идеалните случаи Амиодарона би трябвало да бъде спряно, но не винаги това може да стане поради подлежащото сърдечно заболяване, а дори и да бъде спряно йодния инфлукс персистира в продължение на месеци.

По - натъчната синтеза на T_4 трябва да бъде блокирана с метимазол в доза 40-60 мг./дн. или пропилтиоурацил 300-400 мг./дн. Приложението на бета-адренергична блокада с пропранолол или подобен медикамент зависи от сърдечния статус ако го позволява. Добавянето на калиев рехлорат 250 мг./6 ч. потиска по-натъчния йоден захват и намалява итратиреоидното йодно съдържание. Нежелан страничен

Таблица 2. Различия между амиодарон-индуциран хипертиреозизъм и деструктивна тиреотоксикоза
Table 2. Differences between amiodaron-induced hyperthyroidism and destructive thyrotoxicosis

АМИОДАРОН-ИНДУЦИРАНА ТИРЕОТОКСИКОЗА		
	ТИП 1	ТИП 2
Патогенеза	Йод-индуциран хипертиреозизъм	Деструктивна тиреотоксикоза
Предходно тиреоидно заболяване	Да	Не
Физикално изследване	Нодозна или дифузна гуша	Н или малка плътна гуша
Тиреоидни антитела	Може да има	Най-често липсват
Тиреоидна RAIU	Ниска или нормална	Ниска или липсваща
Ултразвук	Възлеста или дифузна гуша	Хетерогенност
Доплер-ултразвук	Нормален или увеличен	Намален
⁹⁹ mTc-sMIBI	Ясно тиреоидно загържане	Липсва тиреоиден uptake
Спонтанна ремисия	Малко вероятна	Възможна
Предпочитано лечение	КСЮ + тионамиди	преднизолон
Последващ хипотиреозизъм	Малко вероятен	Чест

ефект при приложение на високи дози продължително време е апластичната анемия, ето защо курса на лечение не трябва да надвишава 1 мес. Йопаноевата киселина (0,5 г./дн) Р.О., може да намали конверсията на T₄ в T₃. Холестераминът или колестипола в доза 20-30 мг./дн свързват T₄ и T₃ в червата и свалят по-бързо нивата им в кръвта.

Ако има подозрения в полза на деструктивна тиреотоксикоза (увеличен IL-6 и намален доплеров кръвоток), лечението с ГКС често дава драматично добри резултати. Прилага се Преднизолон в доза 40 мг/дн за 20-30 дн., с постепенно намаление на дозата за следващите 2 месеца. В случаите на смесена генеза се използва комбинация от ГКС, тиреостатици и бета-блокери.

Ако медикаментозното лечение не може да контролира заболяването се прилага тиреоидектомия. Йопаноевата киселина може да се използва за подготовка на пациентите за хирургично лечение. Периоперативната смъртност е около 8-9% в зависимост от подлежащото сърдечно заболяване.

ЩИТОВИДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И СЪРДЕЧНОСЪДОВ РИСК

Дисфункцията на щитовидната жлеза, проявяваща се независимо с намалена или повишена секреция на щитовидни хормони уврежда и в двата случая сърцето, променяйки сърдечно-съдовата функция.

Явният хипотиреозизъм се характеризира с нарушена ендотелна функция,

нормална до потисната систолна функция, левокамерна диастолна дисфункция в покой, систолна и диастолна дисфункция при усилие и склонност към повишено диастолно артериално налягане в резултат от повишено съдово съпротивление.

Явният хипертиреоидизъм увеличава сърдечния ударен обем при ниско системно съдово съпротивление, увеличава сърдечна честота, води до увеличена левокамерна систолна и диастолна функция и увеличена честота на предсърдно мъждене (ПМ).

Обширни проучвания доказват, че дори минимални промени в серумните концентрации на щитовидните хормони водят до доловими промени в сърдечно-съдовата функция. Субклиничният хипотиреоидизъм е свързан с нарушена левокамерна диастолна функция, едва доловима систолна дисфункция и повишен риск за атеросклероза и миокарден инфаркт, докато субклиничният хипертиреоидизъм е свързан с увеличена сърдечна честота, предсърдни аритмии, увеличена левокамерна маса, нарушена камерна релаксация и намалена работа на сърцето при физически усилия.

Сърдечно – съдов риск при явен хипертиреоидизъм

Връзката между хипертиреоидизма и сърцето е била известна отдавна. Днес е добре доказано, че тиреоидния ексцес води до тахикардия, палпитации, ПМ, увеличена кислородна консумация, загуба на тегло и мускулна слабост. Регулацията на сърдечната честота от T_3 е комплексен механизъм, при който геномни и негеномни ефекти, както и симпатико-вагалния баланс въздействат върху синусовия пейсмейкър.

Хипертиреоидните пациенти с продължителен T_3 ексцес могат да развият миокардна хипертрофия. Този ефект се медира от увеличения сърдечен работен товар. Развитието на хипертрофия може да бъде в резултат от директния ефект на T_3 върху миокарда или индиректно от стимулация на адренергичната нервна система,

увеличения сърдечен товар или локалното активиране на РАСС. Систолното артериално налягане е почти неизменно повишено, а диастолното намалява при пациенти с явен хипертиреоидизъм, така че пулсовото налягане е характерно по-широко, а средното артериално налягане – леко намалено. Почти 30% от хипертиреоидните пациенти стават хипертензивни. Загубата на еластичност на артериите при по-възрастни хипертиреоидни пациенти е причина за значително увеличение на систолното АН.

Уязвимата популация за тежките сърдечни последици са възрастните пациенти с нелекуван и персистиращ хипертиреоидизъм и лица с предходно сърдечно заболяване. (6)

Ритъмни нарушения и хипертиреоидизъм

Синусовата тахикардия (в покой) е най-честото ритъмно нарушение при хипертиреоидизъм. (7) Въпреки това, предсърдното мъждене (ПМ) най-често се асоциира с тиреотоксикозата. Честота на ПМ при хипертиреоидизъм е между 2% и 20%. Разпространението на ПМ при пациенти с нормална щитовидна функция е 2,3% в сравнение с 13,8% при пациенти с изявен хипертиреоидизъм. В скорошен доклад се установява, че при над 13000 хипертиреоидни пациенти честотата на ПМ е под 2%, което може би е резултат от по-ранно разпознаване на заболяването и лечение му. (8) При анализиране по възраст, се установява увеличение на честотата, която достига връх от 15% при пациенти над 70 години. Това потвърждават данните от групата на 40628 хипертиреоидни пациенти в Датския Национален регистър, при които се установява ПМ в 8,3%, като с най-висок риск са пациенти от мъжкия пол, с исхемична болест на сърцето, клапен порок или конгестивна сърдечна недостатъчност. Оказва се, че субклиничният хипертиреоидизъм носи същия висок относителен риск от ПМ, както клинично изявения. (9) Този явен парадокс е най-добре

обясним в по-напреднала възраст и комбинация с други болестни състояния. При не-селектирани пациенти, които се представят с ПМ, под 1% е резултат от явен хипертиреоидизъм. Въпреки че, честотата на тиреоидните заболявания при пациенти с новоопоявило се предсърдно мъждане е ниска, възможността да се възстанови синусовия ритъм при възстановяване на еутиреоидното състояние оправдава изследването на щитовидните хормони.

Навременната диагностика на хипертиреоидизма и успешно му лечение с радиоiod или тиреостатици е свързано с възстановяване на синусовия ритъм в по-голяма част от пациентите в рамките на 2 до 3 месеца. При възрастните пациенти (над 60 години) с ПМ и по-голяма давност, е по-малко вероятно спонтанното възстановяване на синусовия ритъм. Ето защо, след възстановяване на еутиреоидно състояние, ако ПМ персистира, трябва да се опита електрическа или фармакологична кардиоверсия. При лекувани по този начин пациенти, по-голяма част от тях могат да възстановят синусов ритъм, който да се задържи за по-продължителен период от време.

Сърдечна недостатъчност и хипертиреоидизъм

Много често пациентите с хипертиреоидизъм могат да са с признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност. С оглед на повечето проучвания, които показват увеличен сърдечен дебит и сърдечен контрактилитет, този факт е парадоксален. (10) Преди литературата се позоваваше на това като пример за високо дебитна недостатъчност. Този термин не се прилага точно. Въпреки това, в група от пациенти с тежък и хроничен хипертиреоидизъм, високочестотна синусова тахикардия или ПМ могат да доведат до постахикардна левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност. Това обяснява защо много пациенти с комбинация от хипертиреоидизъм и белези на сърдечна недостатъчност, нямат т.н. високоскоростна

сърдечна недостатъчност. Съществуващата исхемична болест на сърцето или хипертония може също да предразположи хипертиреоидния пациент за развитието на сърдечна недостатъчност. (11)

И при Базедовата болест и при тиреоидита на Хашимото е известна по-високата честотата на пролапса на митралната клапа. Последното от своя страна може да бъде причина за уголемяване на лявото предсърдие и предсърдно мъждане. Сред хората над 60 годишна възраст, ниското ниво на TSH е свързано с повишен риск от предсърдно мъждане, което на свой ред може да доведе до застойна сърдечна недостатъчност.

Първоначално лечението с β -адренергични блокери на тиреотоксични пациенти за намаляване на сърдечната честота е било противопоказано. Сега то е първа линия в терапията на тези пациенти. (12) При пациенти с изявена сърдечна недостатъчност включваща белодробен застой е подходяща употребата на дигиталисови препарати и диуретици.

Дефинитивното лечение на избор при пациенти със Базедова болест и сърдечна недостатъчност е радиоiodлечението. (13) Това е по-безопасно и ефективно лечение, особено когато се комбинира с β -адренергични блокери. Лечението на хипертиреоидизма и възстановяването на еутиреоидно състояние често води до възстановяване на синусовия ритъм и до обратно развитие на сърдечните прояви. Значението на подходящата и адекватна терапия е доказано от проучвания, в които сърдечно-съдовите усложнения на тиреотоксикозата са се оказали основната причина за смърт.

Ангина пекторис и тиреотоксикоза

Пациенти с коронарна атеросклероза често развиват ангина по време на тиреотоксикоза. Понякога ангина се проявява де novo при млади жени с артериографски доказани нормални коронарни артерии. Това състояние се свързва с дисбаланс между

увеличаване работата на сърцето и кръвоснабдяването, така че се среща функционален дефицит на кръвоснабдяването дори при здрави съдове. Тежък коронарен вазоспазъм е наблюдаван по време на ангиография при пациенти с Базедова болест (14), а при токсични пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и нормални коронарните съдове може да се достигне и до остър миокарден инфаркт (15).

Хипертиреозидизмът също така предразполага към пулмонална хипертония, която се характеризира с подържане на повишено налягане в пулмоналната артерия и се придружава от прогресивно повишаване на белодробната съдова резистентност. Честотата на белодробната хипертония е била 47% при ЕхоКГ изследване на 75 хипертиреозидни пациенти с нормална АК систолна функция (16).

Субклиничен хипертиреозидизъм и сърдечно-съдов риск

Разпространението на субклиничния хипертиреозидизъм се увеличава с напредване на възрастта. 10-годишно кохортно проучване на възрастни пациенти, установява, че ниското ниво на TSH е било свързано с повишен риск от сърдечно-съдова смъртност и ПМ. (17) Най-честата причина за потискане на TSH в общата популация е екзогенния прием на хормони на щитовидната жлеза.

Лечението на субклиничния хипертиреозидизъм е до известна степен противоречиво, но то се препоръчва при по-възрастни пациенти с многовъзлеста гуша или Базедова болест, особено ако те се считат за рискови за сърдечно-съдови заболявания (наличие на ПМ или друго сърдечно-съдово заболяване). Ползите от възстановяване на нивата на TSH в тези случаи до нормални стойности се счита, че превъзхождат риска. Ако се касае за екзогенен прием на щитовидни хормони е необходимо намаляване на предписаната доза и повторна проверка на серумния TSH 6-8 седмици по-къс-

но. Ако причината е ендемогенен хипертиреозидизъм той би трябвало да се лекува както явния.

ЕФЕКТИ НА ХИПОТИРЕОИДИЗМА ВЪРХУ СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА СИСТЕМА

Сърдечно-съдовата система е главна мишена за въздействие на щитовидните хормони. Промените в сърдечната хемодинамика зависят от тежестта на хормоналния дефицит, като най-често при хипотиреоидните пациенти е повишена системната съдова резистентност, налице е диастолна дисфункция, намалена е систолната функция и е намален диастолния сърдечен предтовар (18,19,20). Хипертонията, хиперлипидемията, диабета и тютюнопушенето са известни главни, независими рискови фактори за сърдечно-съдово заболяване. Повишеният риск за атеросклероза е потвърден от аутопсионни и епидемиологични проучвания при пациенти с хипотиреоизъм и до голяма степен е свързан с хиперхолестеролемията и повишения LDL - холестерол при това състояние. Диастолната хипертония в резултат от повишената системна съдова резистентност, намалената съдова еластичност и ендотелна дисфункция, нарушения в коагулацията и увеличените нива на С-реактивния протеин(CRP) могат допълнително да повишават сърдечно-съдовия риск свързан с явния и вероятно със субклиничния хипотиреоизъм. (21) Промените в сърдечната структура и функция при хипотиреоизма са до голяма степен обратими при заместително лечение с левотироксин.

Коронарна болест и атеросклероза при хипотиреоизъм

Пациентите с хипотиреоизъм имат висока честота на значима коронарна болест, дори след корекция за други рискови фактори като хипертония, захарен диабет или затлъстяване. Хипотиреоизмът провокира традиционните рискови

фактори и води до хиперлипидемия с високоатерогенни нископлътности липопротеини, индуцира диастолна хипертония, увеличава съсирваемостта на кръвта и директно въздействува на съдовата стена предизвиквайки ендотелна дисфункция с намалена продукция на азотен окис и нарушената вазодилатация. Промененото ниво на известни кардиоваскуларни рискови фактори като хомоцистеин, С-реактивен протеин, фактор на von Willebrand, както и на някои нови - остеропротеггерин и инсулинова резистентност доказват, че връзката между хипотиреозидизма и атеросклерозата не е случайно съвпадение, а е патогенетична. (22,23). Редица проучвания демонстрират, че CRP постепенно нараства с влошаване на тиреоидната функция. Хомоцистеинът, имайки предвид неговия комплексен метаболизъм, е доказано, че се повишава при пациенти с явен хипотиреозидизъм и би се очаквало тези промени да присъстват в началния субклиничен стадий на заболяването (24,25).

Perk доказва, че лечението с неадекватни дози L-T₄ води до прогресия на коронарните плаки за период от 8 до 24 месеца, докато хипотиреоидните пациенти, получаващи адекватни дози L-T₄ не показват подобна прогресия. 26) Недостатъчната заместителна доза на L-T₄, което се наблюдава до 20% от пациентите с хипотиреозидизъм, води до увеличен риск за сърдечно-съдова болест и исхемична болест на сърцето (27).

При пациентите със субклиничен хипотиреозидизъм резултатите са доста противоречиви. В Ротердамското проучване се установява по-голяма честота на атеросклерозата на аортата и на миокардните инфаркти, докато в Whickham Survey Cardiovascular Health Studies подобни разлики не се установяват.

Хормоно-заместителна терапия при пациенти с известна атеросклероза

Лечението на хипотиреозидизма при болни с известна или предполагаема коронарна атеросклероза е терапевтична дилема за клинициста. Хипометаболитното

състояние при хипотиреозидизъм е известно, че намалява периферната O₂ утилизация, а брадикардията и намаления миокарден контрактилитет са характеристика на намалената сърдечна работа. Благоприятните ефекти на тиреоидните хормони, да ускоряват тъканната калоригенеза и да упражняват позитивен хронотропен и инотропен ефекти върху сърцето, пораждат възможността заместителната терапия да предизвика влошаване на миокардна исхемия(28).

Метаболитните и сърдечни промени придружаващи хипотиреозидизма са били основание през 50-те год. радиоаблацията да бъде прилагана за лечение на неповлияваща се ангина, като в резултат на това лечение е отчитано подобряване на симптомите в 76% от пациентите в серии от над 1000 пациенти. Разбира се този относително примитивен подход е бил изоставен с подобрение на медикаментозното и хирургично лечение на коронарната болест на сърцето и по-доброто разбиране, че дори субклиничния хипотиреозидизъм може да бъде свързан с повишен риск за прогресираща атеросклероза.

Въпреки това, остават доста предположения относно възможността за новопоявили се сърдечни артмии, сърдечна недостатъчност и/или МИ, когато хормонална терапия се прилага при пациенти с известна КС. Bernstein и съавт. доказват посредством радионуклеидно изобразяване на миокардната перфузия, нарушение в коронарната вазодилатация при хипотиреоидни пациенти по време на натоварване без да имат коронарна болест на сърцето.(29) Въпреки че, тези изследователи наблюдават нормализиране на регионалната перфузия след достигане на еутиреозидизъм, краткосрочната комбинация от увеличена O₂ консумация и компенсаторнонарушената коронарна вазодилатация създава потенциално неблагоприятни условия в началото на заместителното лечение.

Промяната на коагулационните показатели от тенденция за кръвене при те-

жък хипотиреоидизъм към увеличена съсирваемост при средно изразен, може да ускори възникване на остра тромбоза и миокарден инфаркт.

Съществуват фактори, които могат да намалят кислородните нужди на миокарда, да подобрят миокардната работоспособност и намалят риска от неблагоприятни кардиоваскуларни събития, когато се приложат щитовидните хормони.

Известно е, че хипотиреоидизмът е свързан с прекомерна вазоконстрикция в резултат на повишена периферна съдова резистентност и средно артериално налягане. Очакваната редукция на следнатоварването свързано с вазодилатация след включване на хормонална терапия може да има благоприятен ефект.

Второ, изразеният хипотиреоидизъм може да предизвика левокамерна дилатация, увеличавайки нейните крйни диастолни и систолни размери, повишаващи напрежението в сърдечната стена. Покачването на миокардния контрактилитет от тиреоидните хормони може да намали тези фактори на преднатоварването с $\frac{1}{4}$ и съответно миокардната кислородна консумация.

Проучване използвайки PET подкрепя твърдението, че лечението с щитовидни хормони може да има благоприятен ефект. Въпреки че, потвърждава намалението на кислородната консумация в хипотиреоидно състояние, също така показва, че дори по-същественото намаление на сърдечната работа, предполага по-малка сърдечна ефективност при заместителната терапия. Тази относителна неефикасност, се възстановява след лечение и това подобрение на миокардната ефикасност може да доведе до едновременно подобрение на ангиозната симптоматика. (30)

Неконтролирани клинични проучвания показват значителна вариабилност в клиничните отговори на хипотиреоидни пациенти с ангина пекторис, при които е започнато заместителното лечение с щитовидни хормони.

Сред 51 пациенти с хипотиреоидизъм и съпътстващи ангина пекторис, проучени от Ливайн, 13% са имали отличен контрол на симптомите на АП при заместителна терапия, добър контрол в 54%, 26% със задоволителен контрол и само 8% лош.(31)

Кийтинг и съавт. съобщават за серия от 1503 пациенти с хипотиреоидизъм, от които 55 (3%) са с ангина пекторис по време на диагнозата. Сред тези пациенти с предшестваща ангина пекторис, с подобрение или без промяна в симптомите са били 84% след включване на хормони на щитовидната жлеза, а с влошаване на АП само 16%. Тридесет и пет пациенти (2%), без предходна ангина, я развиват след започване на лечението. Едногодишната сърдечно-съдовата смъртност при тези пациенти с предшестваща ангина пекторис и лекуван хипотиреоидизъм е била 3%, което е значително по-малко от 9-15%, което е 1-год сърдечна смъртност докладвана за пациенти с АП за същия епидемиологичен период на популационна смъртност.(32)

Препоръките за започване и титриране на T_4 заместителна терапия при пациенти с явен хипотиреоидизъм и известна или предполагаема атеросклеротична болест се основават на широко разпространената догма, че започването на T_4 терапията с ниска доза и бавно титриране (starting low and going slow), е безопасно и ефективно при повечето пациенти с исхемична болест на сърцето. (33)

За съжаление по този въпрос липсват достатъчно данни от модерни, контролирани проучвания, въпреки подобрената диагноза и лечение на ССЗ, стандартизирането на T_4 препаратите и използването точни тестове за TSH мониторинг.

Традиционно препоръчваната начална доза на T_4 терапия е 12,5-25 μg на ден, с увеличение 12,5 до 25 μg на 4- до 6-седмични интервали, докато серумното TSH ниво достигне нормални граници.

При някои пациенти поради тежки и необратими лезии на малките съдове, както и след байпас не може да се въведе пълното заместващо лечение.

Ако терапията предизвиква влошаване на ангина пекторис, временно трябва да се намали дозата на T_4 заедно с максимизиране на коронародилатиращата медикаментозна терапия съчетана с β -адренергични рецепторни блокери и се обсъди подходяща реваскуларизация.

Възможно е лечението с по-селективни аналози на хормони на щитовидната жлеза (тиромиметици), да постигне този ефект, но без да се увеличават кислородните изисквания на миокарда.

За пациенти, при които медикаментозното лечение на исхемична болест на сърцето вече не е достатъчно ефективно се изисква коронарна реваскуларизация.

Дилема пред специалистите, е дали да се започне лечение за хипотиреоидизъм преди сърдечната хирургия или ангиопластика или да се изчака това да стане след възстановяване на коронарното кръвообращение. Опасенията, свързани с изостряне на инфарктната сърдечна исхемия от предоперативното лечение с щитовидни хормони би трябвало да бъдат претеглени срещу потенциалните хирургически рискове, както и други периоперативни усложнения, които биха могли да бъдат по-вероятни в състояние на хипотиреоидизъм. Това се отнася за обостряне на сърдечна недостатъчност, неконтролирана хипотония, хиповентилация, нарушена бъбречна екскреция на вода, хипонатриемия, стомашно-чревен хипомотилитет, чувствителност към лекарства и упойки, хипотермия, липса на фебрилен отговор към сепсис и повишена чувствителност към невропсихиатрични проблеми. (34)

Ретроспективен анализ на 18 хипотиреоидни пациенти предполага, че сърдечната исхемия, предизвикана от предоперативното въвеждане на пълната хормонална заместителна терапия, е без периоперативна полза, в сравнение с нерандомизирана група хипотиреоидни пациенти, които не са получили предоперативна T_4 терапия. (35)

Перкутанната транслуминална коронарна ангиопластика (РТСА) все по-често

е привлекателна алтернатива на коронарния артериален байпас при пациенти с висок оперативен риск, подобен на хипотиреоидизма.

В проучване, разглеждащо изхода на пациенти с хипотиреоидизъм след РТСА, не са откриват разлики в резултатите, по отношение на ранно реоклузиране или усложнения между тези с хипотиреоидизъм и еутиреоидни лица.

В допълнение, пациентите с хипотиреоидизъм, които са претърпели РТСА, имат по-малко усложнения в сравнение с предходна кохорта от хипотиреоидни пациенти, които са претърпели коронарно артериален байпас. (36)

Второ ретроспективно проучване сравнява ефекта на РТСА при 44 пациенти със субклиничен хипотиреоидизъм спрямо еутиреоидни контроли. Затвърждава се впечатлението, че субклиничният хипотиреоидизъм не е рисков фактор за значима коронарна недостатъчност, степен на заболяемост или увеличена смъртност. (37)

Тези данни показват, че РТСА е много добра възможност свързана с ниска заболяемост при пациенти с хипотиреоидизъм, които се нуждаят от коронарна реваскуларизация. (38)

В допълнение към въпросите, повдигнати при пациенти с комбинация от хипотиреоидизъм и исхемична болест на сърцето, съществува интерес и по отношение на потенциалната терапевтична употреба на щитовидни хормони при лечението на пациенти с кардиомиопатия и напреднала застойна сърдечна недостатъчност или на пост коронарно-артериален байпас (CABG) или други сърдечни процедури.

В доклад, при 23 пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност (средна фракция на изтласкване 22%) са приложени до 2,7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{T}$ liothyronine (T_3) за повече от 6 часа, с увеличение на сърдечния дебит и понижение на системното съдово съпротивление, но без повишаване на сърдечната честота или метаболитните нива. (39)

Подобни ефекти са наблюдавани с доза от liothyronine до 110 µg, за повече от 6 часа след CABG. В допълнение, намерено е намаляване на честотата на ПМ след операция при пациентите лекувани с T₃.

Liothyronine е прилаган постоперативно при лечение на вродени болести на сърцето и е отчетено подобрене в сърдечната работа и намаляване на съдовото съпротивление, без прояви на нежелани странични ефекти.(40) Тези резултати предполагат, че в някои терапевтични ситуации, приложението на T₃ може да бъде полезно като съпътстваща терапия при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност поради ефект от релаксация на гладката мускулатура на съдовете.

Субклиничен хипотиреозидизъм

За пациентите със субклиничен хипотиреозидизъм (СХ), който е значително по-чест в популацията, липсват категорични данни дали сам по себе си може да предизвика клинично изявено сърдечно-съдово заболяване. (41) Епидемиологичните проучвания за връзката между СХ и атеросклерозата дават противоречиви резултати. Доста категорични резултати в тази посока дава Ротердамското проучване, което доказва, че СХ е независим рисков фактор свързан, както с аортната склероза така и с миокарден инфаркт. Проучването обхващащо 1149 постменопаузални жени, с честота на СХ 10,8% (нива на ТТХ>4,0), установява както изходно, така и по време на наблюдението продължило 4,5 год., статистически значимо по-често калцификати на аортата, анамнеза за прекаран МИ или първи ОМИ при жените със субклиничен хипотиреозидизъм. (42). При проучване тип cross-sectional доказва че СХ е свързан с ИБС независимо от възраст, АН, ВМІ, хол., тютюнопушене и ЗД (43).

Жени на възраст над 50 год., тютюнопушачки със СХ и с TSH>10 mIU/l имат доказано повишен кардиоваскуларен риск.(44) Busselton Health Study (Australia) установява 2-3кратно повишен риск за КБС и 1,5 пъти

риск за сърдечно-съдова смъртност при пациенти със СХ.

Противоположно на това Cardiovascular Health Study, проспективно проучване при 3233 пациенти над 65 год, наблюдавани за период от 12 до 13 год. не открива разлики в честотата на КБС, МСБ или сърдечно-съдова смъртност между лица с или без СХ.

Доколко изолираните промени в холестероловите нива присъстват при СХ е все още спорно. В полза на тази възможност е връзката между повишеното ниво на TSH и отношението общ хол. /HDL-хол., обаче когато е налице повишена инсулинова чувствителност (45). Първото двойно слъпо, проспективно проучване-Basel Thyroid Study при лечение на субклиничен хипотиреозидизъм с левотироксин, установява по-значимо намаление на LDL-холестерола при нива на ТТХ>12mU/L, доказващо по този начин предполагаемата връзка(46).

Flow-mediated вазодилатация, която е маркер на ендотелна дисфункция е значимо нарушена при болни със субклиничен хипотиреозидизъм. Намалената променливост на сърдечната честота, маркер за автономна активност, подсказва функционални нарушения в парасимпатиковата нервна система. С тези промени се свързват по-честата ангинозна симптоматика, дисекация и реоклузия след проведена коронарна реваскуларизация. При пациенти с хипотиреозидизъм рискът за развитие на артериална хипертония е няколко пъти по-висок в сравнение с контролни групи. Повишеният TSH може директно да въздейства върху коронарните артерии, чрез рецептори разположени върху артериите, предсърдието и камерите (47,48).

Субклиничен хипотиреозидизъм: кога да започнем лечение?

Анализът на последни насоки за лечение на СХ препоръчва лечение при TSH >10 mU/L с цел предотвратяване на прогресия до явен хипотиреозидизъм. Лечение на СХ базирано на сърдечно-съдовия риск не се препоръчва поради недостатъчни и неубе-

дителни данни от досегашни проучвания (49) Въпреки това трябва да се приеме, че лекия хипотиреоидизъм (TSH <10 mU/L) може да въздейства негативно на сърдечно-съдовата система, особено на диастолната функция, ендотелната функция и системната съдова резистентност. Лечението на тази форма на хипо- може да подобри сърдечно-съдовата функция и да предотврати атеросклерозата и КБС, намалявайки по този начин сърдечно-съдовия риск.

При повечето пациенти със СХ и съпътстваща хиперхолестеролемия е препоръчително прилагането на левотироксина терапия (50,51). Най-малко тримесечен курс на лечение може да даде отговор дали може да се коригира дислипидемията или трябва да се добави статинова терапия с повече странични действия и по-голяма финансова стойност.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, et al. Low-T3 syndrome. A strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation* 2003;107:708.
2. Pingitore A, Landi P, Taddei MC, Ripoli A, L'Abbate A, Iervasi G. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am J Med*. 2005;118:132-136.
3. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1987;9:175-183.
4. Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001 86 3-8.
5. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi, Burelli A & Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996 81 2930-2933.
6. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G et al. Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med*. 2002 Dec 3;137(11):904-14.
7. Cacciatori V, Bellavere F, Pezzarossa A, Dellera A, Gemma ML, Thomaseth K, Castello R, Moghetti P, Muggeo M. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81: 2828-2835.
8. Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, Ishikawa N, Sugino K, Ito K, Hardman SM. Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2000; 21: 327-333
9. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2004; 164:1675-1678.
10. Park K, Dai H, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Selkoe F. Direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg*. 1997;85:734-738.
11. Klein I. Endocrine disorders and cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 7th ed. Philadelphia, Pa. W.B. Saunders; 2005:2051-2065.
12. Ventrella S, Klein I. Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *The Endocrinologist*. 1994;4:391-399.
13. Delit C, Silver S, Yohalem SB, Segal RL. Thyrocardiac disease and its management with radioactive iodine I-131. *JAMA*. 1961;29:262-267.
14. DeTommasi A, Rogge S, Houghton JL. Refractory vasomotor angina in subclinical hyperthyroidism demonstrating focal and segmental coronary vasoconstriction. *J Invasive Cardiol*. 2003 May;15(5):289-92.
15. Timurkaynak T, Aydogdu G, Cengel A. Acute myocardial infarction secondary to thyrotoxicosis. *Acta Cardiol*. 2002 Dec;57(6):439-42.
16. Piquilloud L, Blanc MH, Suva F, Periat M. Primary pulmonary hypertension arterial and Basedow disease. *Rev Med Suisse Romande*. 2002 Nov;122(11):545-7.
17. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet*. 2001;358:861-865.
18. Klein I, Ojamaa K 2001 Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 344:501-509
19. Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B 2004 Recent Prog Horm Res 59:31-50
20. Biondi B, Klein I 2004 Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine* 24:1-13
21. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2000 Aug;10(8):665-79.
22. Lindeman RD, Romero LJ, Schade DS et al. Impact of subclinical hypothyroidism on serum total homocysteine concentrations, the prevalence of coronary heart disease (CHD), and CHD risk factors in the New Mexico Elder Health Survey. *Thyroid*. 2003 Jun;13(6):595-600.
23. Oravec S, Oravec D, Dieplinger H. Lipoprotein(a) a risk factor for coronary sclerosis in patients with hypothyroidism. *Vnitř Lek*. 1998 Jan;44(1):8-12.
24. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003 Feb;166(2):379-86.

25. **Deicher R, Vierhapper H.** Homocysteine: a risk factor for cardiovascular disease in subclinical hypothyroidism? *Thyroid*. 2002 Aug;12(8):733-6.
26. **Perk M, O'Neill BJ.** The effect of thyroid hormone therapy on angiographic coronary artery disease progression. *Can J Cardiol* 13: 273-276,1997
27. **Fowler PB.** Risk in cardiovascular disease. Subclinical hypothyroidism is risk factor for coronary heart disease. *BMJ*. 2000 Jul 15;321(7254):175
28. **Kohno A, Hara Y.** Severe myocardial ischemia following hormone replacement in two cases of hypothyroidism with normal coronary arteriogram. *Endocr J*. 2001 Oct;48(5):565-72.
29. **Bernstein R, Muller C, Midtbo K, Smith G, Haug E, Hertenberg L** 1995 Silent myocardial ischemia in hypothyroidism. *Thyroid* 5:443-447
30. **Bengel FM, Nekolla SG, Ibrahim T, Weniger C, Ziegler SI, Schwaiger M** 2000 Effect of thyroid hormones on cardiac function, geometry, and oxidative metabolism assessed noninvasively by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1822-1827
31. **Levine H** 1980 Compromise therapy in the patient with angina pectoris and hypothyroidism. *Am J Med* 69:411-418
32. **Keating F, Parkin T, Selby JB, Dickinson L** 1961 Treatment of heart disease associated with myxedema. *Prog Cardiovasc Dis* 3:364-381
33. **Ladenson PW** 1990 Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. *Am J Med* 88:638-641
34. **Ladenson PW, Levin AA, Ridgway EC, Daniels GH** 1984 Complications of surgery in hypothyroid patients. *Am J Med* 77:261-266
35. **Drucker DJ, Burrow GN** 1985 Cardiovascular surgery in the hypothyroid patient. *Arch Intern Med* 145:1585-1587
36. **Hay I, Duick DS, Vlietstra RE, Maloney JD, Pluth JR** 1981 Thyroxine therapy in hypothyroid patients undergoing coronary revascularization: A retrospective analysis. *Ann Intern Med* 95:456-457
37. **Mantzoros CS, Evagelopoulou K, Moses AC** 1995 Outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 5:383-387
38. **Sherman SI, Ladenson PW** 1991 Percutaneous transluminal coronary angioplasty in hypothyroidism. *Am J Med* 90:367-370
39. **Fiorilli R, Del Prete G, Fasano ML, Sacco I.** Dilated thyrotoxic cardiomyopathy *Ital Heart J*. 2000 Jul;1(7 Suppl):931-4.
40. **Bettendorf M, Schmidt KG, Grulich-Henn J, Ulmer HE & Heinrich UE** 2000 Tri-iodothyronine treatment in children after cardiac surgery: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet* 356 529-534.
41. **Mya MM, Aronow WS.** Subclinical hypothyroidism is associated with coronary artery disease in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 Oct;57(10):M658-9.
42. **Hak AE, Pols HA, Visser TJ et al.** Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med*. 2000 Feb 15;132(4):270-8)
43. **Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S et al.** Risk of ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol* 89: 3365-3370, 2004.
44. **Luboshitzky R, Aviv A, Herer P et al.** Risk factors for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2002 May;12(5):421-5
45. **Bakker SJ et al** The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86:1206-1211
46. **Meier C., J.Straub, C.Roth et al.** TSH-controlled L-thyroxine therapy reduced cholesterol level and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled trial (*The Basel Thyroid Study*). *JCE&M*, 2001, 86:4860-4866
47. **Sellitti DF, Hill R, Doi SQ, Akamizu T, Czaja J, Tao S, Koshiyama H** 1997 Differential expression of thyrotropin receptor mRNA in the porcine heart. *Thyroid* 7: 641-646
48. **Drvota V, Janson A, Norman C, Sylven C, Haggblad J, Bronnegard M, Marcus C** 1995 Evidence for the presence of functional thyrotropin receptor in cardiac muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 211:426-431
49. **Surks M, Ortiz E, Daniels GH et al.** Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 291: 228-238,2004.
50. **Milionis HJ, Efstathiadou Z, Tselepis AD et al.** Lipoprotein (a) levels and apolipoprotein (a) isoform size in patients with subclinical hypothyroidism: effect of treatment with levothyroxine. *Thyroid*. 2003 Apr;13(4):365-9.
51. **Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F.** Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1533-8.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

К. Христозов

Клиника по Ендокринология и Болести на обмяната, УМБАЛ „Света Марина“, ул. „Христо Смирненски“1, гр. Варна 9010 България

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

K. Hristozov

Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, UMHAT „St. Marina“, 1, Hristo Smirnenki str., Varna 9010 Bulgaria

Допаминови агонисти и риск от фиброзна увреда на сърдечните клапи при пациенти с пролактином

А. Еленкова, С. Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, МУ, София

Dopamine Agonists and the Risk for Fibrous Valve Lesions in Patients with Prolactinomas

A. Elenkova, S. Zacharieva

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Допаминовите агонисти са средство на първи избор при лечение на пролактином. Продължителното лечение с тези медикаменти води не само до нормализиране на серумните пролактинови нива, но също и до свиване на тумора в резултат на дегенеративни промени в туморните клетки. От друга страна, няколко трансверзални проучвания демонстрираха статистически значимо повишен риск от сърдечна клапна фиброза при пациенти с Паркинсонова болест, продължително лекувани с допаминовите агонисти перголид и каберголин. Загълбочени научни изследвания в последните 10 години установиха ключова роля на 5HT_{2B} рецептори в патогенезата на фиброзната клапна болест. Агонизмът към 5-HT_{2B} рецепторите изглежда не е обща характеристика на целия клас ерго-де-ривати (ерголини). Перголид и каберголин

Abstract

Dopamine agonists represent the first-line agents for the management of prolactinomas. Long-term treatment leads not only to normalization of serum prolactin levels but also to tumor shrinkage due to the degenerative changes into the tumor cells. On the other hand, several cross-sectional studies have demonstrated a significantly increased risk of valvular fibrosis in Parkinsonian patients treated with the ergot-derived dopamine agonists pergolide and cabergoline. Extensive research over the last decade has highlighted the crucial role of serotonin 5HT_{2B} receptors in the pathogenesis of this fibrotic valvular heart disease. Agonism of 5-HT_{2B} receptors seems not to be a class effect of the ergolines. Pergolide and cabergoline have been shown to exert full agonistic activity, bromocriptine acts as a partial agonist whereas lisuride and terguride are potent 5-HT_{2B} antagonists. Although the doses used for the treat

действат като пълни агонисти, бромокриптин се отнася като парциален агонист, докато лизурид и тергурид са мощни 5-HT_{2B} антагонисти. Въпреки, че голямата част от използваните за лечение на пролактиноми са приблизително десет пъти по-ниски от тези за лечение на Паркинсонова болест, рискът от фиброза на клапната клапа при пролактином е един от „горещите проблеми“ на съвременната ендокринология. До момента са публикувани резултатите от 10 наблюдателни проучвания върху пациенти, лекувани с каберголин. Седем от тях не установяват връзка между лечението с каберголин и честотата на фиброзната клапна болест. Две проучвания демонстрират по-чести субклинични клапни лезии и само едно от тях показва повишена честота на умерена трикуспидална регургитация и корелация между кумулативната доза и риска за клинично значима клапна увреда при лица с пролактином. На този етап въпросът остава неразрешен главно поради противоречивите резултати и поради липсата на данни от продължителни проспективни наблюдения.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: сърдечна клапна болест; допаминови агонисти; пролактином; каберголин; бромокриптин; 5-HT рецептори

Според съвременните препоръки пероралното приложение на допаминови агонисти (ДА) е лечение на първи избор при всички пациенти с пролактином, независимо от размера на тумора (7,25). Индикациите за оперативно лечение са твърде ограничени. На трансфеноидална аденомектомия подлежат пациенти с пролактином, изявили нежелани реакции или резистентност в хода на лечението с допаминови агонисти. Спешна индикация за неврохирургична намеса са част от случаите на

ment of these pituitary tumors are approximately ten times lower compared to those in Parkinson's disease the risk of fibrotic valvulopathy in prolactinoma patients under long-term cabergoline treatment has been one of the current „hot topics“ in endocrine research. To date, ten observational studies have investigated this problem. Seven of them have shown no significant association between treatment with cabergoline and the prevalence of clinically relevant cardiac valve disease. Two trials have demonstrated an increased prevalence of subclinical valvular changes and only one study has reported an increased prevalence of moderate tricuspid regurgitation with a positive correlation between cumulative dose of cabergoline and the risk of clinically relevant valvular damage in subjects with prolactinomas. Nevertheless, the issue remains unresolved mainly due to controversial results and the lack of data from long-term prospective studies.

KEY WORDS: valvular heart disease; dopamine agonists; prolactinoma; cabergoline; bromocriptine; 5-HT receptors

хипофизарна апоплексия, а допълнителна индикация се явява изричното желание на пациента да се лекува по хирургичен път. От друга страна, медикаментозната терапия е продължителна, защото цели не само трайно нормализиране на пролактиновите нива, но и намаляване на обема на тумора, което е резултат на настъпващите дегенеративни промени в клетъчните органи на туморните клетки (апарат на Голджи, зърнест ендоплазмен ретикулум). В клиничната практика най-често използ-

ваните медикаменти за лечение на пролактином са Cabergoline и Bromocriptine, по-ограничено е приложението на Quinagolide.

При лица с микропролактиноми продължителното консервативно лечение в оптимални дози може да доведе до пълно излекуване и негативиране на находката от образното изследване на хипофизата. Въпросът колко дълго да продължи това лечение не е намерил категоричен отговор до момента. Според съвременните препоръки, опит за преустановяване на терапията с ДА може да се направи при трайна нормопролактинемия на фона на поне две-годишна терапия и негативна находка от магнитно-резонансната томография (МРТ) (25). Трябва да се има предвид, че дори при стриктно спазване на тези препоръки, при около 50% от пациентите, отговарящи на условията за прекратяване на лечението, настъпва рецидив на хиперпролактинемията, в над 90% от случаите в рамките на първата година след спиране на терапията (8,22). От друга страна, лечението на макроаденомите е по-правило по-продължително, дори доживотно в някои случаи с инвазивни и агресивни по характер тумори.

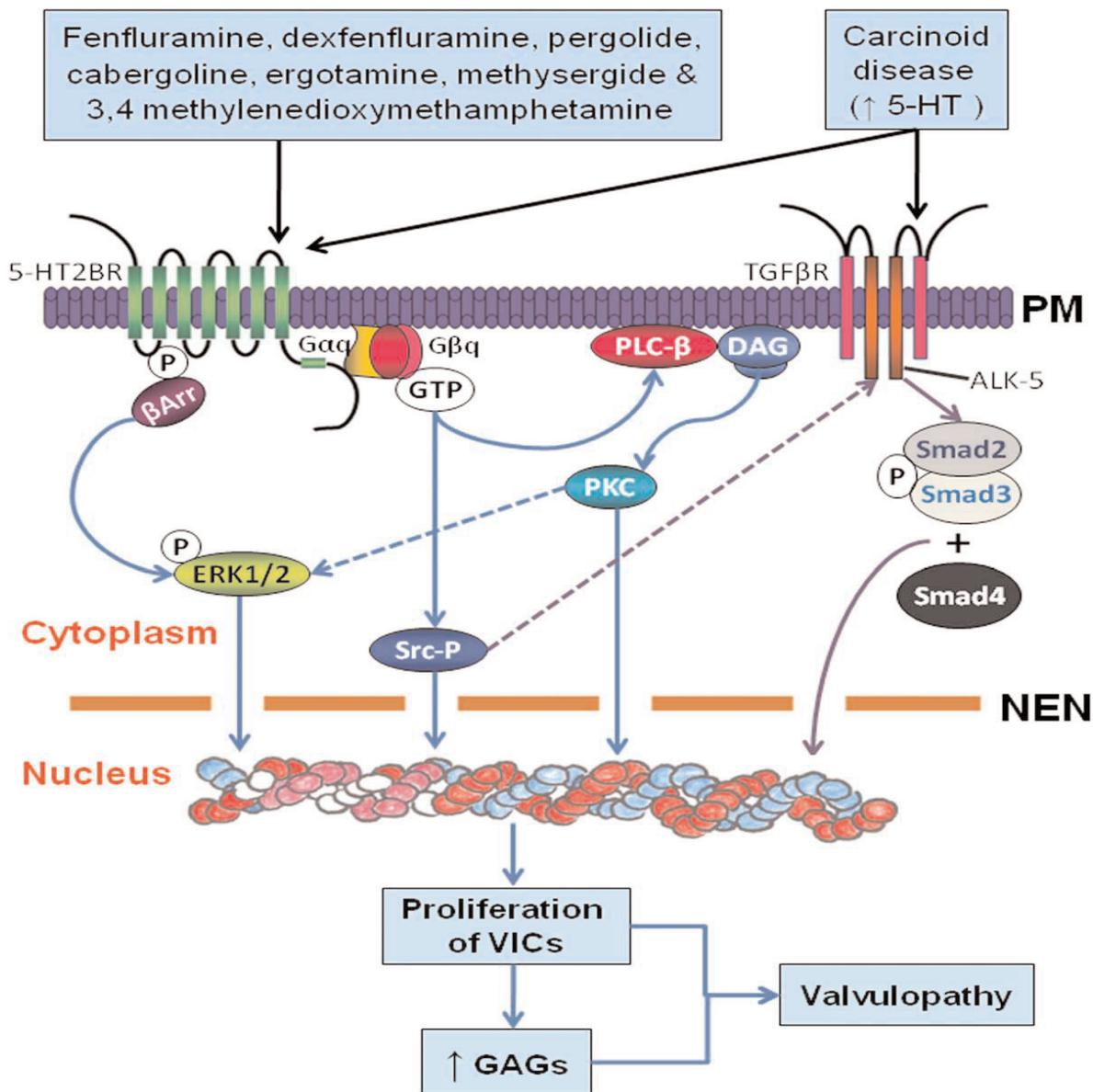
Допаминови агонисти и клапна фиброза: литературни данни

Проучвания от края на деветдесетте години установиха повишен риск от фиброза на клапните платна и последваща инсуфициенция при продължителна употреба на някои класове медикаменти, каквито са апетитопотискащите лекарства, действащи чрез инхибиране на обратното всмукване на серотонина; антимигренозни препарати – агонисти на серотониновите рецептори и някои допаминови агонисти, представляващи ерго-derivати (DA) (10,12,33). Патологоанатомичните промени включват фиброза, удебеляване и калцификация на клапните платна, водещи до различна по степен клапна регургитация. Подобието на клапните лезии с тези при карциноиден синдром доведе до бързо идентифициране на патогенетичния механизъм, по който настъпват тези нежелани реакции (30).

Ключова роля в патогенезата изпълняват 5HT_{2B} субтип серотонинови рецептори, които са силно експресирани от клапните платна (21). Активирането на тези рецептори води до дисоциация на хетеротримерния G протеин – освобождаването на Gal α q-субединицата активира фосфолипаза C, която от своя страна задейства каскадата на протеинкиназа C. Настъпва фибробластна пролиферация с последваща фиброза на клапните платна (30). (Фиг.1).

Различните допаминови агонисти имат различно действие върху този субтип рецептори. Pergolide и Cabergoline са пълни агонисти, Bromocriptine и Quinagolide – парциални агонисти, а Lisuride и Terguride действат като мощни антагонисти на тези рецептори (6,15). Тези данни са в съответствие с резултатите от няколко обсервационни проучвания, които показаха сигнификантно повишен риск от сърдечна фиброзна валвулопатия при пациенти с Паркинсонова болест, продължително лекувани с Pergolide или Cabergoline (1,16,28,29,31,38,40,41). Публикуването им в началото на 2007 год. беше последвано от спиране от употреба и изтегляне от аптечната мрежа на медикамента Pergolide в САЩ (13). Медикаментозно-индуцираната клапна фиброза е дозо-зависим процес. За препарата Cabergoline за cut-off по отношение на риска от фиброзна клапна болест се приемат дневна доза над 3 мг и кумулативна доза над 4 г (16,28,41). Данните относно Бромокриптин на този етап са оскъдни.

Въпреки, че обичайните дози за лечение на пациенти с пролактином (0,25–3,0 mg седмично) са десетократно по-ниски от тези, които се използват при лечение на Паркинсонова болест, риска от поява на сърдечни клапни регургитации при пациенти на продължително лечение с каберголине обект на 10 публикувани до момента сериозни обсервационни проучвания (2, 9, 14, 20, 23, 24, 26, 35, 37, 39). Пет от тях не показват сигнификантна асоциация на честотата на хемодинамично значимите регургитации от лечението (2, 14, 23, 24, 37).



Фигура 1. Патогенетичен механизъм на развитие на фибозна валвулопатия при лечение с допаминови агонисти

Figure 1. Pathogenetic mechanism in the development of dopamine agonist-induced valvulopathy

По **Elangbam CS.** Drug-induced valvulopathy: an update. *Toxicol Pathol.* 2010;38 (6):837-48.

Легенда/Legend

PKC – протеин-киназа С
 PLC-β – фосфолипаза С-β
 DAG – диацил-глицерол
 Src – Src-киназа
 Src-P – фосфорелирувана Src-киназа

ERK 1,2 – екстрацелуларни сигнално регулирани кинази
 BARR – Бета-арестин
 ALK-5 – активин-подобна киназа (рецептор за TGF β1)
 SMAD 2,3,4 – сигнални протеини
 GAGs – глюкозаминогликани

Четири проучвания установяват по-висока честота на хемодинамично незначими клапни лезии като: леки регургитации на трикуспидалната (20,26) и пулмоналната клапа (39), както и субклинични промени на митралната клапа (24). Проучването на Солао и сътр. е единственото до момента, което показва повишена честота на хемодинамично значимия /умерена по степен/ трикуспидална регургитация и позитивна корелация на риска за развитието ѝ от кумулативната доза на каберголин при лица с пролактином (9).

За разлика от Cabergoline, данните относно риска от фиброза на валвулопатия при продължително лечение с Bromocriptine, са твърде ограничени. Въпреки, че това е най-старият допаминов агонист и клиничният опит с този медикамент е най-голям, липсата на информация по този проблем има своите логични обяснения. Първо, скоро след появата си, Cabergoline почти напълно измести Bromocriptine за хронично лечение на пациенти с пролактином поради три безусловни предимства: по-добра поносимост, по-изявен туморосвиващ ефект и депо-действие, позволяващо двукратен или дори еднократен седмичен прием. Така голяма част от пациентите, приемали бромокриптин са преминали на лечение с каберголин и следователно, не могат да бъдат анализирани в подобни проучвания, тъй като са приемали и двата медикамента. Второ, до скоро Bromocriptine беше неправилно възприеман като антагонист на 5-HT_{2B} рецептори (27). По-нови студии представиха доказателства в полза на парциалния агонистичен ефект на bromocriptine по отношение на 5-HT_{2B} рецепторите (17). В унисон с тези данни са и резултатите от наблюдението на Тап и сътр. за сигнификантно по-висок и дозо-зависим риск от фиброзни клапни лезии при болни с Паркинсонова болест, лекувани с Bromocriptine (36). От друга страна, в литературата има достатъчно съобщения за плеврална, ретроперитонеална и сърдечна клапна фиброза при пациенти на дългогодишно лечение с Bromocriptine (4, 5, 11, 19, 32).

Bromocriptine не е широко използван за лечение на Паркинсонова болест, тъй като е с кратък полуживот, а терапевтичните дози при това заболяване са прекалено високи, което налага прием на голям брой таблетки дневно. От друга страна, медикаментът е често използван при лица с пролактином, особено при млади жени с микроаденоми, изискващи ниски поддържащи дози. Оценката на сърдечно-съдовия профил на безопасност на медикамента е от изключително значение за младите жени поради факта, че на този етап, той е единственият препарат, одобрен за употреба по време на бременност.

Подобно на пълните агонисти, парциалната агонистична активност на бромокриптин по отношение на 5-HT_{2B} рецепторите налага изследване за възможен риск от клапна фиброза при продължителна употреба на медикамента. Литературните данни по проблема са твърде оскъдни и на практика се свеждат до две публикации. В проучването на Kars и сътр. пациентите на лечение с каберголин са сравнявани с група лица, лекувани с други допаминови агонисти (Bromocriptine, Quinagolide или Terguride) (20). Трите медикамента имат различно действие върху 5-HT_{2B} рецептори (Bromocriptine и Quinagolide са парциални агонисти, а Terguride е антагонист), поради което поставянето им в една група прави резултатите неинтерпретируеми. Другото публикувано проучване е върху много малък брой пациенти (групата на Bromocriptine включва само 19 пациенти), което увеличава възможността за статистическа грешка (3).

Допаминови агонисти и клапна фиброза: има ли реален риск?

Въпреки натрупаните в медицинската литература данни по проблема, въпросът дали съществува повишен риск от фиброзна клапна болест при пациенти с пролактином на продължително лечение с допаминови агонисти до момента не е намерил категоричен отговор. Интерпретаци-

Таблица 1. Резултати от публикуваните трансверзални проучвания върху честотата на фиброзни клапни лезии при пациенти с пролактином

Table 1. Results from published studies on the frequency of fibrous valve lesions in patients with prolactinomas

Публикация	Пациенти/ Контроли	Кумулативна гоза	Продължителност на лечението	Сърдечен клапен апарат
Bogazzi et al.	100/100	279 мг	67 мес.	Без сигнификантни промени
Valette et al.	70/70	282 мг	55 мес.	Без сигнификантни промени
Herring et al.	50/50	443 мг	79 мес.	Без сигнификантни промени
Lafeber et al.	115/115	227 мг	115 мес.	Без сигнификантни промени
Tan et al.	72/72	126 мг	53 мес.	Без сигнификантни промени
Lancellotti et al.	102/51	204 мг	79 мес.	Субклинични промени на Мi клапа
Kars et al.	47/78	363 мг	62 мес.	↑честота на лека TR; Мi и Ао-калцификация
Wakil et al.	44/556	311 мг	45 мес.	↑честота на лека TR и лека PR
Nachtigall	100/100	253 мг	48 мес.	↑честота на лека TR при женския пол
Colao et al.	50/50	414 мг	74 мес.	↑умерена TR

ята на публикуваните данни трябва да бъде много внимателна като се вземат под внимание някои обстоятелства. Първо, броят на пациентите и здравите лица в изследваните групи на всяко от горецитираните проучвания е относително малък като се има предвид честотата на клапните регургитации в общата популация, определена на базата на големите популационни студии (18,34). Второ, артериалната хипертония не е изключващ критерий в нито едно от публикуваните студии, а според Framingham Heart Study тя се явява

една от основните клинични детерминанти за честотата и тежестта на митралната регургитация в общата популация (34). Трето, контролната група от здрави лица при някои от проучванията са набирани от ехокардиографски бази данни, което крие риск от фалшиво положителни резултати като се вземе под внимание факта, че при болшинството от лицата, въпреки негативната анамнеза за сърдечни заболявания, ехокардиографското изследване е извършено по повод на палпитации или друга сърдечна симптоматика (35,37). И

не на последно място, данните на лицата с Паркинсонова болест и тези с пролактином са несъпоставими поради съществени разлики в три важни аспекта:

1. Съотношението по пол в изследваните групи: мъжкият пол доминира при паркинсонците, женският пол – при лицата с пролактином;

2. Възрастта: пациентите с Паркинсонова болест са средно две декади по-възрастни от тези с пролактином;

3. Кумулативната доза е 10 пъти по-висока при Паркинсонова болест в сравнение с дозата при пролактином.

Различните проучвания показват и различия по отношение на засегнатите клапи. В проучването на Colaо и сътр. хемодинамично значимите регургитации засягат предимно трикуспидалната клапа (9). По-чести, макар и хемодинамично незначими, са лезиите на трикуспидалната клапа и в три други проучвания (20, 26, 39). Lancelotti и сътр. установяват субклинични промени на митралната клапа (24), докато Kars публикува данни за по-честа калцификация на аортните клапни платна при продължи

телно лекувани с каберголин пациенти с пролактином (20). Факторите, които обуславят предилекционното засягане на една или друга клапа са неясни. Тъй като публикуваните до момента проучвания са трансверзални, а болшинството от участниците нямат изходна ехокардиография, не може категорично да се изключи съществуването на клапните лезии още преди началото на лечението. Неясен е и въпросът дали ако изходно има фибротични клапни промени, те биха авансирани на фона на лечение с допаминови агонисти. От друга страна, хипотетично различията могат да бъдат обяснени с генетично детерминирани разлики в експресията на 5HT_{2B} тип рецепторите в клапните платна. Локализацията на лезиите, обаче, не позволява извършването на *in vivo* изследвания за проверка на подобна хипотеза. Извършването на проспективни проучвания върху пациенти с интактен клапен апарат от изходното ехокардиографско изследване преди започване на терапията биха спомогнали за изясняването на този въпрос.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Baseman DG, O'Suilleabhain PE, Reimold SC, Laskar SR, Baseman JG & Dewey RB, Jr.** Pergolide use in Parkinson disease is associated with cardiac valve regurgitation. *Neurology*. 2004 63 301-4.

2. **Bogazzi F, Buralli S, Manetti L, Raffaelli V, Cigni T, Lombardi M, Boresi F, Taddei S, Salvetti A&Martino E.** Treatment with low doses of cabergoline is not associated with increased prevalence of cardiac valve regurgitation in patients with hyperprolactinaemia. *Int J Clin Pract*. 2008; 62 (12):1864-9.

3. **Boguszewski CL, Dos Santos CM, Sakamoto KS, Marini LC, de Souza AM, Azevedo M.** A comparison of cabergoline and bromocriptine on the risk of valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary*. 2011 Aug 17. [Epub ahead of print]

4. Ciubotaru V, Poinsignon Y, Brunet-Bourgin F, Messtasi M&Rosenbaum D. Severe pleuropericarditis induced by long-term bromocriptin therapy, report of a case and review of the literature. *Rev Med Interne*. 2004 25 310-4.
5. Champagne S, Coste E, Peyrière H, Nigond J, Mania E, Pons M, Hillaire-Buys D, Balmes P, Blayac JP&Davy JM. Chronic constrictive pericarditis induced by long-term bromocriptine therapy: report of two cases. *Ann Pharmacother*. 1999 33 1050-4
6. Cheung D&Heaney A. Dopamine agonists and valvular heart disease. Current Opinion in Endocrinology, *Diabetes & Obesity*: 2009 16 4 316-320
7. Colao A, Savastano S. Medical treatment of prolactinomas. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 (5):267-78.
8. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 2003 349:2023–2033
9. Colao A, Galderisi M, Di Sarno A, Pardo M, Gaccione M, D'Andrea M, Guerra E, Pivonello R, Lerro G&Lombardi G. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 93 3777-84.
10. Connolly HN, Jack LMD, Crary M.D., McGoon M.D., Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD& Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *N Engl J Med* 1997: 337 581-588
11. Debove P, Simon F, Vaylet F, Renard JL&L'Her P. Pleuropneumopathy caused by bromocriptine in a patient with Parkinson disease. *Review of the literature apropos of a new case Ann Med Interne (Paris)*. 1998 149 167-71.
12. Devereux RB. Appetite suppressants and valvular heart disease. *N Engl J Med* 1998 339 765-766
13. Food and Drug Administration. FDA news. FDA Announces Voluntary Withdrawal of Pergolide Products. Agency Working with Product Manufacturers - P07-54 March 29, 2007.
14. Herring N, Szmigielski C, Becher H, Karavitaki N&Wass JA. Valvular heart disease and the use of cabergoline for the treatment of prolactinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 70 104-8.
15. Hofmann C, Penner U, Dorow R, Pertz HH, Jähnichen S, Horowski R, Latté KP, Palla D, Schurad B „Lisuride, a dopamine receptor agonist with 5-HT_{2B} receptor antagonist properties: absence of cardiac valvulopathy adverse drug reaction reports supports the concept of a crucial role for 5-HT_{2B} receptor agonism in cardiac valvular fibrosis“. *Clin Neuropharmacology* 2006 29 80–6.
16. Horvath J, Fross RD, Kleiner-Fisman G, Lerch R, Stalder H, Liaudat S, Raskoff WJ, Flachsbarth KD, Rakowski H, Pache JC, Burkhard PR&Lang AE. Severe multivalvular heart disease: a new complication of the ergot derivative dopamine agonists. *Mov Disord*. 2004 19 656-62.
17. Jähnichen S, R. Horowski & H. Pertz. Agonism at 5-HT_{2B} receptors is not a class effect of the ergolines. *European Journal of Pharmacology*. 2005 513 225-228.
18. Jones EC, Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, Fishman D, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*. 2001 87 298-304.
19. Kains JP, Hardy JC, Chevalier C&Collier A. Retroperitoneal fibrosis in two patients with Parkinson's disease treated with bromocriptine. *Acta Clin Belg*. 1990 45 306-10.
20. Kars M, Delgado V, Holman ER, Feelders RA, Smit JW, Romijn JA, Bax JJ, Pereira AM. Aortic valve calcification and mild tricuspid regurgitation but no clinical heart disease after 8 years of dopamine agonist therapy for prolactinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 93 3348-56.
21. Kaumann AJ&Levy FO. 5-hydroxytryptamine receptors in the human cardiovascular system. *Pharmacol Ther*. 2006 111 674-706.
22. Klibanski A. Dopamine agonist therapy in prolactinomas: when can treatment be discontinued? *J Clin Endocrinol Metab* 2009 94:2247–2249
23. Lafeber M, Stades AM, Valk GD, Cramer MJ, Teding van Berkhout F&Zelissen PM. Absence of major fibrotic adverse events in hyperprolactinemic patients treated with cabergoline. *Eur J Endocrinol*. 2010 162 667-75.
24. Lancellotti P, Livadariu E, Markov M, Daly AF, Burlacu MC, Betea D, Pierard L&Beckers A. Cabergoline and the risk of valvular lesions in endocrine disease. *Eur J Endocrinol*. 2008 159 1-5.
25. Melmed S, F. Casanueva, A.R. Hoffman, D.L. Kleinberg, V.M.Montori, J.A. Schlechte, J.H. Wass. Diagnosis and Treatment of Hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2):273–288
26. Nachtigall LB, Valassi E, Lo J, McCarty D, Passeri J, Biller BM, Miller KK, Utz A, Grinspoon S, Lawson EA& Klibanski A. Gender effects on cardiac valvular function in hyperprolactinaemic patients receiving cabergoline: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 72 53-58.
27. Newman-Tancredi A, Cussac D, Quentric Y, Touzard M, Verri?le L, Carpentier N&Millan MJ. Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. III. Agonist and antagonist properties at serotonin, 5-HT(1) and 5-HT(2), receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 303 815-22.
28. Pinero A, Marcos-Alberca P&Fortes J. Cabergoline-related severe restrictive mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2005 353 1976-7.
29. Pritchett AM, Morrison JF, Edwards WD, Schaff HV, Connolly HM &Espinosa RE. Valvular heart disease in patients taking pergolide. *Mayo Clin Proc*. 2002 77 1280-6.
30. Rothman RB, Baumann MH, Savage JE, Rauser L, McBride A, Hufeisen SJ& Roth BL. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation* 2000 102 2836-2841

31. **Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W&Garbe E.** Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med.* 2007 356 29-38.
32. **Serratrice J, Disdier P, Habib G, Viallet F&Weiller PJ.** Fibrotic valvular heart disease subsequent to bromocriptine treatment. *Cardiol Rev.* 2002 10 334-6.
33. **Silberstein SD.** Methysergide. *Cephalalgia.* 1998 7 421-35.
34. **Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL, Lehman B&Benjamin EJ.** Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 1999 83 897-902.
35. **Tan T, Cabrita IZ, Hensman D, Grogono J, Dhillo WS, Baynes KC, Eliahoo J, Meeran K, Robinson S, Nihoyannopoulos P&Martin NM.** Assessment of cardiac valve dysfunction in patients receiving cabergoline treatment for hyperprolactinaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 73(3):369-74.
36. **Tan LC, Ng KK, Au WL, Lee RK, Chan YH&Tan NC.** Bromocriptine use and the risk of valvular heart disease. *Mov Disord.* 2009 24 344-9.
37. **Vallette S, Serri K, Rivera J, Santagata P, Delorme S, Garfield N, Kahtani N, Beauregard H, Aris-Jilwan N, Houde G, Serri O.** Long-term cabergoline therapy is not associated with valvular heart disease in patients with prolactinomas. *Pituitary.* 2009 12 153-7.
38. **Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, Goldstein J, Perdaens C & Schoors D.** Heart valvular disease in patients with Parkinson's disease treated with high-dose pergolide. *Neurology.* 2003 61 859-61.
39. **Wakil A, Rigby AS, Clark AL, Kallvikbacka-Bennett A&Atkin SL.** Low dose cabergoline for hyperprolactinaemia is not associated with clinically significant valvular heart disease. *Eur J Endocrinol.* 2008 159 R11-4.
40. **Yamamoto M, Uesugi T& Nakayama T.** Dopamine agonists and cardiac valvulopathy in Parkinson disease: a case-control study. *Neurology.* 2006 67 1225-9.
41. **Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S&Pezzoli G.** Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2007 356 39-46.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Атанаска Еленкова

Клиничен Център по Ендокринология
УСБАЛЕ „Акад.Иван Пенчев“
ул. „Здраве“ №2, София, България
e-mail: atanaskae@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Atanaska Elenkova, M.D.

Clinical Centre of Endocrinology, USHATE
„Acad. Ivan Penchev“ 2, „Zdrave“ Str.
Sofia, Bulgaria
e-mail: atanaskae@yahoo.com

Туморни дендритни клетки. Дендритни клетки и карцином на щитовидната жлеза

Мая Гълъбова, Ерман Йонал, Кони Иванова

Катедра по обща и клинична патология, Медицински факултет, Тракийски Университет, Стара Загора

Tumor Dendritic Cells. Dendritic Cells and Thyroid Cancer

Maya Gulubova, Erkan Onal, Koni Ivanova

Department of general and clinical pathology, Medical faculty, Trakia University, Stara Zagora

Резюме

Дендритните клетки (ДК) могат да мобилизират CD8⁺ цитотоксични Т лимфоцити, CD4⁺ Т хелперите, НК/НКТ клетките в противотуморния имунитет. ДК участват в диференцирането на регулаторните Т клетки (T-reg) и в поддръжката на имунния толеранс. ДК се разделят на плазмоцитоидни ДК (CD123⁺), които образуват IFN- α , IL-12 и IL10, и на миелоидни ДК (CD11c⁺), секретират IL-10. ДК в напреднали тумори не могат да индуцират ефективен Т клетъчен отговор, като е намерено е, че миелоидните (CD11c⁺), а не плазмоцитоидните (CD123⁺) ДК са значително по-малко на брой при някои тумори. Установено е, че локализацията на CD1a⁺ и CD83⁺ ДК варира в туморната и в перитуморната тъкан.

Abstract

Dendritic cells (DC) can mobilized CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes, CD4⁺ T helper, NK / NKT cells in anti-tumor immunity. DC involved in the differentiation of regulatory T cells (T-reg) and maintenance of immune tolerance. DCs is divided into plasmacytoid DCs (CD123⁺), forming IFN- α , IL-12 and IL10, and myeloid DCs (CD11c⁺), secreting IL-10. In advanced tumors DCs can induce effective T cell response, it was found that myeloid (CD11c⁺), and not plasmacytoid (CD123⁺) DCs were significantly fewer in some tumors. It was found that the localization of CD1a⁺ and CD83⁺ DCs varied in tumor stroma and tumor border.

DCs in the tumors are predominantly immature phenotype and can induce partial immune tolerance. It has been shown that cytokines such as VEGF, IL-6 and TGF-beta ham-

ДК в туморите са предимно с незрял фенотип и могат да индуцират частичен имуен толеранс. Доказано е, че цитокини като VEGF, IL-6 и TGF-beta затормозяват зреенето на ДК в туморите. Съществуват малко проучвания за ДК в карцинома на щитовидната жлеза, като например инфилтрацията от макрофаги и незрели ДК при папиларния карцином, S-100+, CD34+ и CD83+ ДК при злокачествени и доброкачествени лезии. Изследвана е връзката между рецепторите за тиреоидни хормони върху ДК и Th1 имунния отговор. Доказано е, че стимулираните с T₃, LPS-активирани ДК синтезират IL-12p70 като по този начин T₃ насочва ДК към развитие на ефективен Th₁ имуен отговор.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: дендритни клетки, карцином, щитовидната жлеза.

Дендритните клетки (ДК) са най-моцните антиген-презентиращи клетки, способни да индуцират първичен имуен отговор. Те показват характерна морфология с множество клетъчни израстъци (10). ДК могат да мобилизират няколко имунни механизма в противотуморния имунитет, а именно CD8+ цитотоксичните Т лимфоцити, CD4+ Т хелперите, NK и NKT клетките.

ДК индуцират имуен отговор като активират CD4+Т хелперите (Th1 клетките) и цитотоксичните CD8+ Т лимфоцити (32), наивните В клетки и В-клетките свързани с имунологичната памет (11). В допълнение ДК активират NK и NKT клетките. Всеки от тези клетъчни типове има способността да разпознава и убива туморни клетки – CD8+ цитотоксичните Т лимфоцити и CD4+ Т клетки – чрез MHC class I и II медирана цитотоксичност, а NK и NKT клетките – без предварително цитокиново стимулиране (24). ДК са специализирани да улавят и преработват туморните антигени и да ги презентират на Т лимфоци-

per DCs maturation in tumors. There are few studies on DCs in thyroid carcinoma, such as infiltration of macrophages and immature DCs in papillary carcinoma, S-100+, CD34+ and CD83+ DC in malignant and benign lesions. There is investigations of the relationship between thyroid hormone receptors on DC and Th₁ immune response. It has been shown that T₃ stimulation, LPS-activated DCs synthesize IL-12p70 and thus directs T₃ DCs to develop effective Th₁ immune response.

KEY WORDS: dendritic cells, carcinoma, thyroid gland.

тите, както и да участват в диференцирането на регулаторните Т клетки (T-reg) и в поддръжката на имунния толеранс (26). Като такива ДК играят важна роля в поддръжането на баланса между ефективния имуен отговор и имунния толеранс (24).

Органните ДК произлизат от костномозъчни прекурсори, които се диференцират като миелоидни и плазмоцитoidни (лимфоидни). Смята се, че тип I ДК са миелоидните, наречени още конвенционални, а тип II ДК са лимфоидните и плазмоцитoidните (24). Тези клетки могат да се диференцират като незрели ДК, експресиращи ниски нива CD80, CD86, CD40 и CD83, които притежават потенциал да развият имуен толеранс (17). След като мигрират в тъканта ДК се активират и стават антиген-презентиращи клетки, които експресират високи нива на CD80, CD86, CD40 и CD83 и HLA DR (26). ДК се разделят на плазмоцитoidни (pDCs) (CD123+), които образуват IFN-α, IL-12 и IL10, и на миелоидни (mDCs) (CD11c+), секретират IL-10 (24).

Локалната микросреда, влияе също на инфилтрацията и на съзряването на ДК.

ДК са едни от първите клетки, инфилтриращи тумора. Със своя имуногенен или толерогенен ефект те могат да имат положителен или отрицателен ефект върху туморната прогресия (24). Увеличеният брой ДК в туморната строма при различни първични тумори често се асоциира с по-добра прогноза. Например при 132 пациенти с карциноми на главата и шията е доказано, че болните с ниска честота на ДК в тумора имат по-лоша прогноза в сравнение с тези с висока честота (18). Доказано е също така, че зрелите CD83⁺ ДК, намиращи се в инвазивния ръб на метастази от колоректален карцином имат статистически значимо по-добро прогностично значение (10). В не-лимфоидните органи, като кожа и лигавица, повечето ДК са незрели, експресиращи S 100 и CD1a (26). Те притежават способността да фагоцитират и обработват антигените или апоптотичните туморни клетки чрез поредица от рецептори. След стимулация или по време на миграцията им към вторичните лимфоидни органи, ДК съзряват и презентират туморните антигени на Т лимфоцитите чрез МНС рецептори. Зрелите ДК се характеризират по способността си да активират наивните Т лимфоцити и да експресират високи нива на клас I и клас II МНС антигените, а също и ко-стимулаторните молекули CD40, CD80, CD83 или CD86 (26).

В резултат на всички тези проучвания можем да заключим, че ДК имат имунорегулираща функция и могат да служат като прогностични фактори за туморното развитие. Някои данни сочат, че функцията на ДК е силно нарушена при пациенти с напреднали в своето развитие тумори (8). Може да се каже, че повечето ДК в туморите са незрели и неподдаващи се на зряне (17). При оценяване на имунологичния статус на пациенти с тумори се наблюдава умерена имunosупресия в началните стадии на туморното развитие и силно нарушена функция на имунната система

при напреднали тумори (24). ДК в напреднали тумори не могат да индуцират ефективен Т клетъчен отговор (8,33). Туморната среда влияе и върху броя и разпределението в тъканите и в серума на миелоидните и плазмоцитоидните ДК. Намерено е, че миелоидните (CD11c⁺), а не плазмоцитоидните (CD123⁺) ДК са значително по-малко на брой при рака на устната кухина (21), при рака на млечната жлеза и на рака на белия гроб (29). Нещо повече, при пациенти с карциноми ДК показват ниски нива на HLA DR, CD11c, CD83, CD86 и на манозния рецептор и високи нива на CXCR4 както и намалена стимулация на Т лимфоцитите (24).

Повечето автори намират изразена хетерогенност в разпределението на ДК в туморната и в перитуморната тъкан. При карцинома на млечната жлеза незрелите CD1a⁺ ДК са разположени предимно в туморната строма, докато зрелите CD83⁺-Lamp⁺ ДК се наблюдават в перитуморната тъкан (3). Установено е също така, че незрелите ДК индуцират образуването на регулаторни Т клетки. Вероятно туморните клетки могат прогресивно да променят фенотипа и/или функцията на ДК, като по този начин стимулират натрупването в тъканта на регулаторни Т лимфоцити. Регулаторните Т клетки от своя страна играят ключова роля в подтискането на имунния отговор в тумора и по този начин позволяват на тумора да се развива. В подкрепа на тази хипотеза е доказано, че клетки на простатен карцином променят фенотипа и честотата на разпространение на ДК и на CD4⁺CD25⁺ регулаторните Т клетки (27).

Тъй като ДК играят ключова роля в иницирането и регулацията на естествения и на придобития имунитет, включително и в противотуморния имунен отговор, туморите от своя страна са си изработили механизми, които увреждат функцията на ДК като пречат на нормалната им диференциация, трафик, активиране и продължителност на живот.

→

Трафикът на ДК и локализацията им в тъканите се повлиява от хемокините и хемокиновите рецептори върху незрелите и зрелите ДК. Миграцията на CCR6⁺ ДК от периферната кръв към тъканите се регулира от цитокинов CCL20 градиент, отгледящ се в огнището на възпаление или от туморната микросреда (6). Освен това CNCL14 хемокина стимулира зреенето и активирането на ДК, както и антигенната презентация на Т лимфоцитите (23).

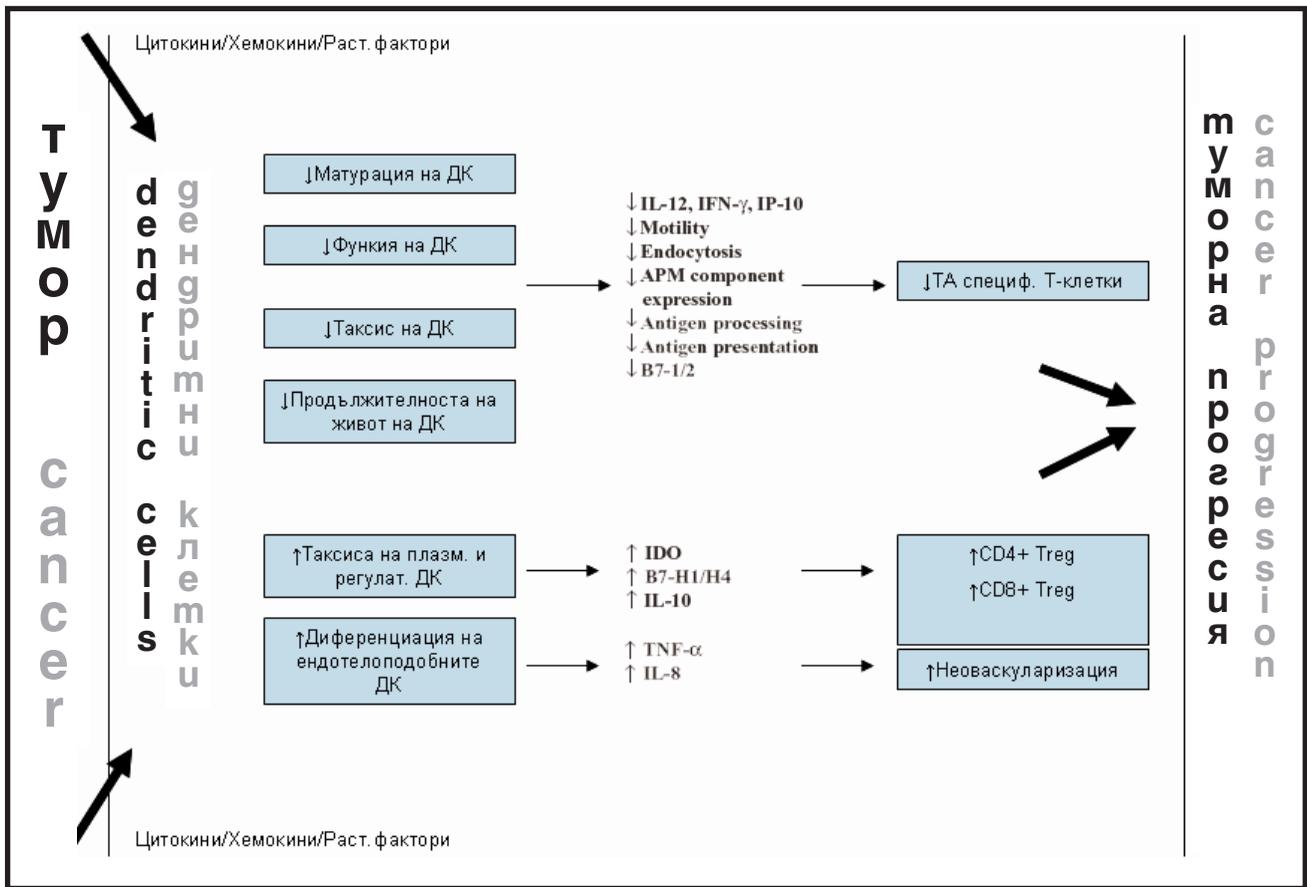
Някои проучвания показват, че тумор-инфилтриращите ДК са предимно с незрял фенотип и могат да индуцират частичен имуноен толеранс към туморните клетки, като се предполага, че съзряването на ДК в туморната микросреда е затормозено и по този начин не е ефективна антигенната презентация на Т лимфоцитите. Така например антиген-презентиращите ДК не експресират ко-стимулаторните молекули CD80 и CD86 и така не дават пълноценен сигнал за туморно разпознаване на Т лимфоцитите (24). Някои цитокини като VEGF, IL-6 и TGF-beta (24) е доказано че затормозяват зреенето на ДК в туморите, спират диференциацията им и намаляват активността им. Следователно някои цитокини, растежни фактори и хемокини в туморната микросреда играят съществена роля при инфилтрацията, зреенето, диференциацията и функцията на ДК. Изследването на тези взаимоотношения би хвърлило повече светлина върху туморната прогресия.

Карциномът на щитовидната жлеза е най-честата ендокринна неоплазия, с непрекъснато увеличаваща се честота. Той може да възникне от фоликуларния епител или от парафоликуларните тъкани. Фоликуларният карцином може да бъде три степени – високо-диференциран, ниско-диференциран и анапластичен вариант. Високо-диференцираният карцином на щитовидната жлеза може да бъде папилиферен или фоликуларен вариант – два типа, различаващи се по характерни хистологични белези (12). Ниско-диференцираните и анапла-

стичните карциноми трудно се поддават на консервативно и хирургично лечение (9). Медуларният карцином, произлизащ от С – клетките на щитовидната жлеза, е податлив на хирургично лечение. Този тумор може да е наследствено-гетерминиран (автозомно-доминантен тип) при MEN2 синдрома – MEN2A, MEN2B и при фамилия медуларен тиреоиден карцином (19).

В литературата съществуват относително малко проучвания относно карцинома на щитовидната жлеза и тумор-инфилтриращите възпалителни клетки (лимфоцити, ДК и макрофаги). Установено е, че лимфоцитният инфилтрат преобладава при папиларния тиреоиден карцином в сравнение с доброкачествените лезии на щитовидната жлеза (16), докато при ниско-диференцирания и анапластичния карциноми на щитовидната жлеза той е силно редуциран (28). Описана е инфилтрацията от макрофаги и незрели ДК главно при папиларния карцином на щитовидната жлеза (22). Смята се, че тумор-асоциираните макрофаги са с про-туморогенен ефект (25). Ryder и сътр. 2008 намират, че количеството на тумор-инфилтриращите макрофаги е по-голямо при ниско-диференцирания и анапластичния тиреоиден карцином в сравнение с папиларния и фоликуларния карциноми. Нещо повече, увеличената плътност на тумор-инфилтриращите макрофаги корелира с наличието на капсулна инвазия, екстратиреоидна експанзия и лоша прогноза (20). Напоследък се изследва ролята на имunosупресорните миелоидни имунни клетки CD11b⁺ и Gr1⁺, които медуцират изплъзването на тумора от имунния отговор (7,14).

В литературата съществуват изследвания върху значението на S-100⁺ и CD34⁺ ДК при злокачествени и доброкачествени лезии на щитовидната жлеза (2). Установено е, че най-интензивни клетъчни инфилтрати от ДК се срещат при папилиферния тиреоиден карцином, докато при фоликуларния карцином и аденом и при анапластичния карцином количеството на



Фигура 1. Влияние на тумора и секретираниите от него цитокини, хемокини и растежни фактори върху модулацията на дендритните клетки (по Shurin и съавт., 2006).

Figure 1. Effect of tumor secreted cytokines from it, chemokines and growth factors on the modulation of dendritic cells (by Shurin et al., 2006).

ДК е умерено. Авторите свързват по-големият брой ДК с по-добра прогноза за пациентите с папилиферен карцином на щитовидната жлеза (2).

Експресията на S-100 протеин и на CD83⁺ ДК е описана и в щитовидната жлеза при автоимунни болести като тиреоидитът на Хашимото и при болестта на Graves (30,31). Авторите установяват, че броят на ДК е най-голям при пациентите с автоимунни болести в сравнение с тиреоидния агеном. При изследване на карцинома на щитовидната жлеза най-голям брой S-100⁺ ДК е установен при папилиферния карцином, докато CD83⁺ ДК липсват в ту-

морната строма (32). Последните са намечени само в перитуморната тъкан. Нещо повече, доказано е, че некротичните тиреоцити стимулират зреенето и диференциацията на ДК, като отключват експресията на МНС клас II молекулите, необходими за разпознаването на антигените, а също иницират експресията на ко-стимулаторните молекули CD80, CD86 и CD40 – отговорни за ефективен имуен отговор. По този начин зрелите и активирани ДК от некротичните тиреоцити участват в развитието на автоимунния тиреоидит (13).

Напоследък в литературата се появяват данни за ролята на тиреоидните хор-

мони в поддържането на имунната хомеостаза и на участието на рецепторите за тиреоидни хормони (TRs) в диференциацията на ДК (15). Взаимодействието между хормоните на хипофизата и щитовидната жлеза и имунната система се осъществява главно чрез наличието на рецептори за тиреотропните и тиреоидни хормони върху лимфоцитите (5) и ДК (15). Класическата геномна функция на тиреоидните хормони (T_3 и T_4) се медуира от TRs, които действат като хормон-индуцируеми транскрипционни фактори. TRs имат няколко изоформи като $TR\alpha$ и $TR\beta$, които са кодирани респективно от *TRA* и *TRB* гените. Най-широко разпространени са $TR\alpha_1$, $TR\alpha_2$, $TR\beta_1$ и $TR\beta_3$ изоформите (1). Намерено е, че в цитоплазмата на зрелите и незрели ДК се експресира основно $TR\beta_1$ и че тиреоидните хормони (предимно T_3) индуцират зреенето на ДК и увеличената им стимулаторна активност върху Т-лимфоцитите. Доказано е, че стимулираните с T_3 , LPS-активирани ДК синтезират IL-12p70, а не IL-10 като по този начин T_3 насочва ДК към развитие на ефективен Th_1 имунен отговор (15).

Установено е, че след стимулиране с LPS ДК се активират и диференцират чрез участието на някои сигнални пътища като MAPK-киназа /екстрацелуларна сигнал-регулирана киназа, потенцираща преживяемостта на ДК и NF- κ B пътя, участващ в зреенето на последните (4). Сигнализирането чрез NF- κ B пътя определя увеличената експресия на МНС клас II и на ко-стимулаторните молекули върху ДК, секрецията на про-инфламаторни цитокини и хемокини от тях, както и тяхната миграция и струпване в тъканите (15).

Наличието на различни субтипове ДК, взаимоотношенията им с тумор-инфилтриращите макрофаги и с някои цитокини, модулиращи имуногенния Th_1 и толерогенен Th_2 имунен отговор, както и участието на TRs и на NF- κ B пътя за развитието на карцинома на щитовидната жлеза остава да бъде по-широко изследвано.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Basset, J., H., C. B. Harvey, G. R. Williams. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions. *Mol Cell Endocrinol* 2003;213:1-11.
2. **Batistatou, A., V. Zolota, C.D. Scopa.** S-100 protein+ dendritic cells and CD34+ dendritic interstitial cells in thyroid lesions. *Endocrine Pathol* 2002;13(2):111-115.
3. **Bell, D., P. Chomarat, D. Broyles, G. Netto, G. M. Harb, S. Lebecque, J. Valladeau, J. Davoust, K. A. Palucka, J. Banchereau.** In breast carcinoma tissue, immature dendritic cells reside within the tumor, whereas mature dendritic cells are located in peritumoral areas. *J Exp Med* 1999;190:1417-1426.
4. **Bottero, V., S. Withoff, I. M. Verma.** NF- κ B and the regulation of hematopoiesis. *Cell Death Differ* 2006;13:785-797.
5. **Davis, P. J., F. B. Davis, V. Cody.** Membrane receptors mediating thyroid hormone action. *Trends Endocrinol Metab* 2005;16:429-435.
6. **Dieu, M. C., B. Vanbervliet, A. Vicari, J. M. Bridon, E. Oldham, S. Ait-Yahia, F. Beriere, S. Lebecque, C. Caux.** Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *Journal of Experimental Medicine* 1998;188:373-386.
7. **Gabrilovich D., I., S. Nagaraj.** Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009;9:162-174.
8. **Gabrilovich D., I., H. L. Chen, K. R. Girgis, H. T. Cunningham, G. M. Meny, S. Nadaf, D. Kavanaugh, D. P. Carbone.** Production of vascular endothelial growth factor by human tumors inhibits the functional maturation of dendritic cells. *Nature Medicine* 1996;2:1096-1103.
9. **Guarino, V., M. D. Castellone, E. Avilla, R. M. Melillo.** Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:94-102.
10. **Gulubova, M., I. Manolova, G. Cirovski, D. Sivrev.** Recruitment of dendritic cells in human liver with metastases *Clin Exp Metast* 2008;25:777-785.
11. **Jego, G., A. K. Palucka, J. P. Blank, C. Chalouni, V. Pascual, J. Banchereau.** Plasmacytoid dendritic cells induce plasma cell differentiation through type I interferon and interleukin 6. *Immunity* 2003;19:225-234.
12. **Kondo, T., S. Ezzat, S. L. Asa.** Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2006;6:292-306.
13. **Li, H., S., P. Verginis, G. Carayanniotis.** Maturation of dendritic cells by necrotic thyrocytes facilitates induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol* 2006;144:467-474.

14. **Marigo, I., L. Dolcetti, P. Serafini, P. Zanovello, V. Bronte.** Tumor-induced tolerance and immune suppression by myeloid-derived suppressor cells. *Immunol Rev* 2008;222:162-179.
15. **Mascanfroni, I., M. del Mar Montesinos, S. Susperreguy, L. Cervi, J. M. Ilarregui, V. D. Ramseyer, A. M. Masini-Repiso, H. M. Targovnik, G. A. Rabinovich, C. G. Pellizas.** Control of dendritic cell maturation and function by triiodothyronine. *FASEB J* 2008;22:1032-1042.
16. **Okayasu, I.,** The relationship of lymphocytic thyroiditis to the development of thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 1997;8:225-230.
17. **Perrot, I., C. Blanchard, N. Freymond, S. Isaac, B. Guibert, Y. Pacheco, S. Lebecque.** Dendritic cells infiltrating human non-small cell lung cancer are blocked at immature stage. *J Immunol* 2007;178:2763-2769.
18. **Reichert, T., E., C. Scheuer, R. Day, W. Wagner, T. L. Whiteside.** The number of intratumoral dendritic cells and zeta-chain expression in T cells as prognostic and survival biomarkers in patients with oral carcinoma. *Cancer* 2001;91:2136-2147.
19. Roman, S., P. Mehta, J. A. Sosa. Medullary thyroid cancer: early detection and novel treatments. *Curr Opin Oncol* 2009;21:5-10.
20. **Ryder, M., R. A. Ghossein, J. C. Ricarte-Filho, J. A. Knauf, J. A. Fagin.** Increased density of tumor-associated macrophages is associated with decreased survival in advanced thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1069-1074.
21. **Sakakura, K., K. Chikamatsu, T. Sakurai, K. Takahashi, T. Murata, N. Oriuchi, N. Furuya.** Infiltration of dendritic cells and NK cells into the sentinel lymph node in the oral cavity cancer. *Oral Oncology* 2005; 41:89-96.
22. **Scarpino, S., A. Stoppacciaro, F. Ballerini, M. Marchesi, M. Prat, M. C. Stella, S. Sozzani, P. Allavena, A. Mantovani, L. P. Ruco.** Papillary carcinoma of the thyroid: hepatocyte growth factor (HGF) stimulates tumor cells to release chemokines active in recruiting dendritic cells. *Am J Pathol* 2000;156:831-837.
23. **Shurin, G., V., R. Ferris, I. L. Tourkova, L. Perez, A. Lokshin, L. Balkir L, B. Collins, G. S. Chatta, M. R. Shurin.** Loss of new chemokine CXCL14 in tumor tissue is associated with low infiltration by dendritic cells (DC), while restoration of human CXCL14 expression in tumor cells causes attraction of DC both in vitro and in vivo. *Journal of Immunology* 2005;174:5490-5498.
24. **Shurin, M., R., G. V. Shurin, A. Lokshin, Z. R. Yurkovetsky, D. W. Gutkin, G. Chatta, H. Zhong, B. Han, R. L. Ferris.** Intratumoral cytokines/chemokines/growth factors and tumor infiltrating dendritic cells: friends or enemies? *Cancer Metastasis Rev* 2006;25:333-356.
25. **Sica, A., P. Allavena, A. Mantovani.** Cancer related inflammation: the macrophage connection. *Cancer Lett* 2008;267:204-215.
26. **Talmadge, J., E., M. Donkor, E. Scholar.** Inflammatory infiltration of tumors: Jekyll or Hyde *Cancer Metastasis Rev* 2007;26:373-400.
27. **Tien, A, H., L. Xu, C. D. Helgason.** Altered immunity accompanies disease progression in a mouse model of prostate dysplasia. *Cancer Research* 2005; 65: 2947-2955.
28. **Ugolini, C., F. Basolo, A. Proietti, P. Vitti, R. Elisei, P. Miccoli, A. Toniolo.** Lymphocyte and immature dendritic cell infiltrates in differentiated, poorly differentiated, and undifferentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2007; 389-393.
29. **Wojas, K., J. Tabarkiewicz, M. Jankiewicz, J. Rolinski.** Dendritic cells in peripheral blood of patients with breast and lung cancer – a pilot study. *Folia Histochemica and Cytobiologica* 2004;42:45-48.
30. **Xu, W., S. Chen, J. Huang, Z. Zheng, L. Chen, W. Zhang.** The expression and distribution of S-100 protein and CD83 in thyroid tissues of autoimmune thyroid diseases. *Cell Mol Immunol* 2004;1(5):378-382.
31. **Xu, W., C., S. R. Chen, J. X. Huang, Z. C. Zheng, L. X. Chen, J. J. Lin, Y. G. Li.** Expression and distribution of S-100 protein, CD83 and apoptosis-related proteins (Fas, FasL and Bcl-2) in the thyroid tissues of autoimmune thyroid diseases. *Eur J Histochem* 2007;51:291-300.
32. **Xu, W., X. Li, S. Chen, J. Huang, S. Lin, J. Lin, Y. Li, X. Tan.** Expression and distribution of S-100, CD83 and apoptosis-related proteins (Fas, FasL and Bcl-2) in tissues of thyroid carcinoma. *Eur J Histochem* 2008;52(3):153-162.
33. **Yanagimoto, H., S. Takai, S. Sato, H. Toyokawa, K Takahashi, N. Terakawa, A. H. Kwon, Y. Kamiyama.** Impaired function of circulating dendritic cells in patients with pancreatic cancer. *Clin Immunol* 2005;114:52-60.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Кони Иванова
Катедра по обща и клинична патология,
Медицински факултет,
Тракийски Университет,
Ул. Армейска 11, Стара Загора 6000
e-mail: koni_ivanova@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Koni Ivanova
Department of general and clinical pathology,
Medical faculty, Trakia University,
6000 Stara Zagora, Bulgaria
e-mail: koni_ivanova@yahoo.com

Списание
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131
Българското дружество по
ендокринология (БДЕ)

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – МБАЛ по ендокринология, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;
Проф. Б. Лозанов
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов),
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

Journal
ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131
Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;

Prof. B. Lozanov, Editor in Chief
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишеща 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, 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).

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).

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

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 вътре в текста е препоръчително да бъдат отбелязвани само с номерата им в книгосписа.

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

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). This 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.

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

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 остава 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 фамилията на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последва ни от фамилията (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книгата, началната и крайната страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват пълното заглавие на книгата, имената на редакторите (в скоби), издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница.

Примери:

Статия от списание:

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

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.

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

Reference to a book chapter:

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

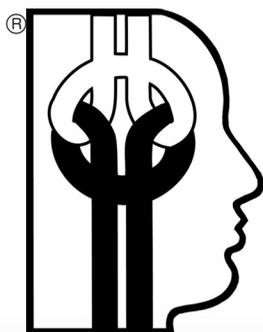
Submission of manuscripts

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.

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobil (+0359) 888 680 343 Lozanov,
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ

Научен секретар
Р. КОВАЧЕВА

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
R. KOVATCEVA

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

Списание „Ендокринология“ се индексира в следните база-данни/
The journal „Endocrinologia“ is indexed by:

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases (from 2001)
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index (from 1996)

Институции-партньори, получаващи сп. Ендокринология
Institution/Partners Receiving „Endocrinologia“

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases, Netherlands
- National Library of Medicine, Bethesda
- The Librarian Royal Society of Medicine, London
- WHO Health Organization Library, Geneva
- Academic National de medicine Bibliotheque, Paris
- Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa
- ВИНТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ, Москва
- ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА, Киев