



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

**Списание
на Българското гружество
по ендокринология
към СНМД в България**

Гл. редактор: Боян Лозанов
Зам. гл. редактор: Драгомир Коев
Научен секретар: Филип Куманов

Редакционна колегия:

М. Андреева, Г. Дашев,
Л. Дянков, С. Захариева,
К. Коприварова, Ив. Мендизов,
М. Протич, Вл. Христов

Редакционен съвет:

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,
Г. Кирилов, Л. Коева,
Ст. Миланов, Хр. Нончев,
Н. Овчарова, Т. Сечанов,
С. Симеонов, Ив. Цинликов

Международен научен съвет:

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

**Journal of
the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)**

Editor-in-Chief: Bojan Lozanov (Sofia)
Deputy Editor: Dragomir Koev (Sofia)
Scientific Secretary: Philip Kumanov (Sofia)

Editorial Board:

М. Andreeva (Sofia), V. Christov (Sofia),
G. Dachev (Sofia), L. Diankov (Sofia),
K. Koprivarova (Sofia), I. Mendizov (Sofia),
M. Protich (Sofia), S. Zacharieva (Sofia),

Advisory Board:

Р. Angelova-Gateva (Sofia), G. Kirilov (Sofia),
L. Koeva (Varna), S. Milanov (Sofia),
Chr. Nonchev (Sofia), N. Ovcharova (Sofia),
T. Sechanov (Sofia), S. Simeonov (Plovdiv),
B. Vassileva (Sofia), I. Zinlicov (Pleven)

International Scientific Board:

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

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том II, кн. 2, 1997

Съдържание

Обзори

- Д. Коев:** Инсулинова резистентност – причини и последици 4
М. Боянов, М. Петкова, М. Протич: Вътреклетъчни механизми
на предаване на инсулиновия сигнал 13
В. Христов, М. Боянов, П. Попиванов, А. Проданова:
Метаболитният синдром – нова нозологична единица.
Етиопатогенеза и епидемиологична характеристика 19
Р. В. Иванова: Щитовидна жлеза и бременност 26

Оригинални статии

- В. Христов, П. Попиванов, Д. Манолов, К. Павлов:**
Приложение на препарата Акарбоза (Glucobay) при
болни с неинсулинозависим захарен диабет и
вторична резистентност към сулфанилурейни препарати.
Резултати от многоцентрово проучване 31
**Л. Коева, Д. Коев, Х. Бохчелян, К. Визев, А. Клисарова,
М. Радева, Д. Чаръкчиев, А. Ангелов:** Клинични резултати
от лечението на периферната диабетна макроангиопатия със
Sulodexide (Vessel due F) 38
Ю. Стойнов: Дилтиаземът като антиадренергично средство
при есктирпация на феохромоцитом 45
В. Демирчев, В. Иванов, Л. Митев, Ф. Куманов: Синдром на 46 XX мъже 49

- Хроника** 52
Съобщение 54
Указания за авторите 54
Талон за абонамент 64

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център по ендокринология и геронтология
ул. „Дамян Груев“ № 6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987-72-01; факс (0359) (02) 874-145
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар



Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. II, Number 2, 1997

Contents

Review

D. Koev: Insulin resistance – causes and consequences	4
M. Boyanov, M. Petkova, M. Protich: Intracellular mechanisms of insulin signal transduction	13
V. Christov, M. Boyanov, P. Popivanov, A. Prodanova: The metabolic syndrome – a new entity. Etiopathogenetic and epidemiological data	19
R. B. Ivanova: The thyroid and pregnancy	26

Original articles

V. Christov, P. Popivanov, D. Manolov, K. Pavlov, S. Vladeva, R. Missov: Acarbose (Glucobay) treatment of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary sulphonilurea failure. Results from a multicenter study	31
L. Koeva, D. Koev, H. Bohchelian, K. Vizev, A. Klisarova, M. Radeva, D. Tcharactchiev, A. Angelov: Clinical experience from the treatment of peripheral diabetic macro angiopathy with Sulodexide (Vessel due F)	38
J. Stoinov: The use of diltiazem as an anti-adrenergic agent in the pheochromocytoma surgery	45
V. Demirshiev, V. Ivanov, L. Mitev, Ph. Kumanov: A case report of a 46 XX male	49

Chronicle	52
New Item	54
Instructions to Authors	54
Subscription form	64

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
 6 Damjan Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; phone (0359) (02)987-72-01; Fax (0359) (02)-874-145
 Prof. B. Lozanov, Editor-in-chief; Assoc. Prof. Ph. Kumanov, Scientific Secretary

Инсулинова резистентност – причини и последици

Д. Коев

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

Insulin resistance – causes and consequences

D. Koev

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Инсулиновата резистентност е субнормална биологична реакция спрямо определена концентрация инсулин. Тя се съчетава с редица чести метаболитни и сърдечносъдови заболявания като неинсулинозависим захарен диабет, коронарна болест на сърцето, хипертония, затлъстяване и дислипидемия. Съчетанието на тези заболявания се определя като нов синдром, наречен Синдром на инсулинова резистентност (Синдром X). Инсулиновата резистентност е характерна особеност на процеса на естествено стареене. Ето защо развитието на атеросклероза може да се свърже с инсулиновата резистентност и последващата компенсаторна хиперинсулинемия. Инсулинът предизвиква пролиферация на гладкомускулните клетки, увеличава активността на LDL-рецептора и увеличава синтеза на ендогенен холестерол в тези клетки, фибробластите и мононуклеарните клетки. Инсулиновата резистентност тип А е свързана с генетични нарушения на рецепторно и пострецепторно ниво, а тази от тип В се дължи на появата на инсулин-рецепторни антитела.

Затлъстяването предизвиква инсулинова резистентност, която може да е генетично детер-

Abstract

Insulin resistance means a subnormal biological response to a given insulin concentration. It is associated with a number of common metabolic and cardiovascular disorders including non-insulin-dependent diabetes mellitus, coronary heart disease, hypertension, obesity, and dyslipidaemia. Clustering of these disorders defines a new syndrome, called Insulin Resistance Syndrome (Syndrome X). Insulin resistance is a characteristic feature of the normal aging process. Thus, the development of atherosclerosis may be associated with insulin resistance and resulting compensatory hyperinsulinaemia. Insulin causes smooth cells proliferation, enhances ldl-receptor activity and increases the synthesis of endogenous cholesterol and triglycerides in these cells, fibroblasts and mononuclear cells. Insulin resistance type A is associated with genetic disturbances at the insulin receptor and at the postreceptor levels. Insulin resistance type B is due to the development of insulin-receptor antibodies. Obesity causes insulin resistance which might be genetically determined because of insensitivity of hypothalamic leptin receptor and consequent hyperleptinaemia. Abdominal (visceral) obesity is associated

минирана поради нечувствителност на лептиновия рецептор в хипоталамуса с последваща хиперлептинемия. Абдоминалното (висцерално) затлъстяване е свързано с наличие на β_3 -адренорецептори с повишена склонност към липолиза и увеличени свободни мастни киселини, които индуцират синтез на масти и глюконеогенеза в черния дроб. Нарушенията в мастния метаболизъм също участват в инсулиновата резистентност. Увеличеното окисление на мастни киселини води до намалено усвояване на глюкоза и потискане на гликогеновия цикъл в скелетните мускули. От друга страна, хроничната хипергликемия също причинява инсулинова резистентност (концепция за „токсичността на глюкозата“).

Причините за инсулиновата резистентност при артериална хипертония са неизвестни, но тя се наблюдава още в ранния стадий на хипертонията. На свой ред хиперинсулинемията чрез няколко патогенетични механизма предразполага към развитие на хипертония. За преодоляване на инсулиновата резистентност е необходимо да се отстранят рисковите фактори: свръххранене, затлъстяване, консумация на много мазнини, физически инактивитет, психогенен стрес.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: инсулинова резистентност, синдром X, неинсулинозависим захарен диабет, затлъстяване, лептин.

Инсулиновата резистентност се дефинира като субнормална биологична реакция спрямо определена концентрация инсулин [4]. Инсулинът има биологично действие върху въглехидратния, мастния, белтъчния и електролитния обмен. Инсулиновата резистентност може да не е еднаква, а селективна за различните обмени и тъкани. Инсулинът повлиява най-силно въглехидратния метаболизъм, докато другите видове обмени се регулират не само от него, но и от редица други хормони и фактори. Ето защо главните последици от инсулиновата резистентност се отнасят до въглехидратната обмяна.

Инсулиновата резистентност се установява лабораторно. Този синдром няма специфични клинични прояви, но повишеното съотношение на поясната към бедрената обиколка,

with the presence of β_3 – adrenoreceptors and increased predisposition to lipolysis resulting in higher free fatty acids, which induces synthesis of lipids and gluconeogenesis in the liver. Disorders in lipid metabolism are also involved in insulin resistance. Increased oxidation of lipids results in a lower glucose disposal and suppression of glycolysis in skeletal muscles. On the other hand, chronic hyperglycaemia causes insulin resistance, as well (the “glucose toxicity” concept). The cause of insulin resistance in arterial hypertension is unknown but it is present from an early stage of the disease. In its turn, hyperinsulinaemia predisposes to arterial hypertension through several pathogenetic ways. It is necessary to eliminate the risk factors, such as overeating, obesity, consumption of much fat, physical inactivity, psychogenic stress etc. in order to overcome the insulin resistance.

KEY WORDS: insulin resistance, syndrome X, non-insulin-dependent diabetes mellitus, obesity, leptin.

което определя андроидното затлъстяване, е показател, който предполага наличие на инсулинова резистентност. Най-достъпният маркер за инсулинова резистентност е увеличеното плазмено инсулиново ниво на гладно. Други маркери са увеличеният инсулинов отговор при орален или венозен глюкозотолерансен тест, инсулино-толерансният тест и инсулиновите реакции на променящи се концентрации на кръвната глюкоза, установени чрез математично моделиране. Референтният метод обаче е хиперинсулинемичната глюкозна кламп-техника. Този метод не е подходящ за рутинна употреба, а се прилага главно за научни цели.

Има няколко типа инсулинова резистентност, а именно: тип А, тип В и липодистрофия. Последният тип се отнася до вродени или при-

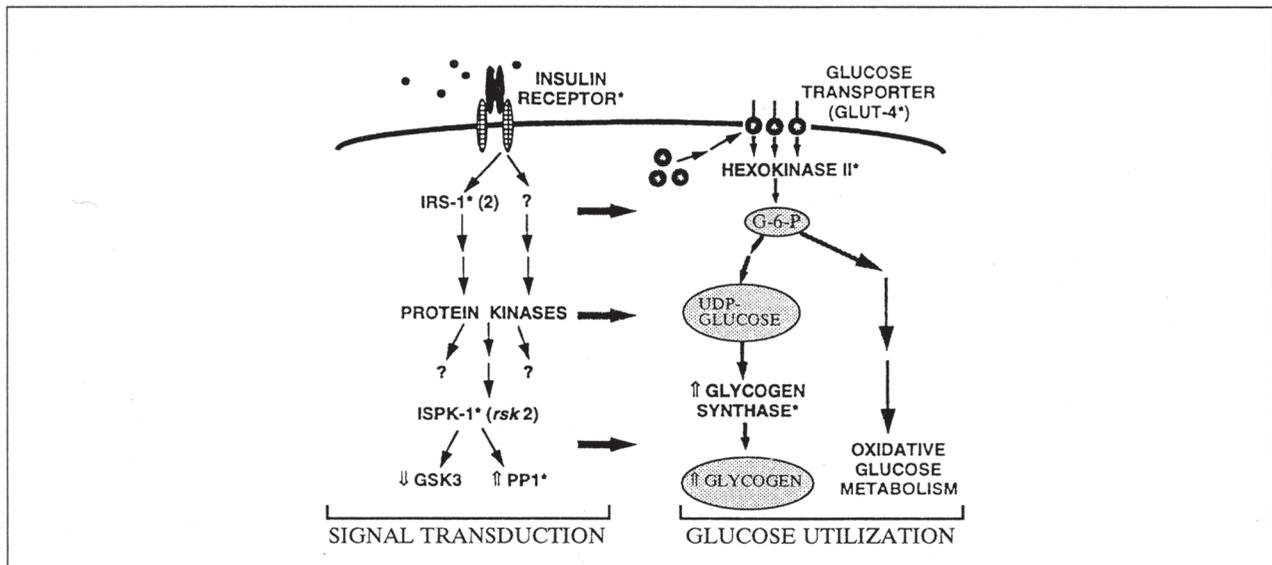
добити нарушения с частична или пълна липоатрофия.

Инсулиновата резистентност тип А се характеризира с намален глюкозен толеранс, който може да прогресира до явен неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД), повишено инсулиново ниво, аcanthosis nigricans и хирзутизм, дължащ се на синдрома на поликистозните яйчници. Поради инсулинова нечувствителност на прицелните клетки инсулиновото лечение при този тип инсулинова резистентност е неефективно.

Рядка форма на инсулинова резистентност тип А е синдромът на Rabson–Mendelhall, който се състои от характерните особености на резистентност тип А, пинеална дисплазия, дентална дисплазия и други дисморфични прояви. Друга рядка вродена форма е лепрехаунизмът, характеризиращ се с вътреутробно забавяне на развитието и липоатрофия [4].

Главни причини за инсулинова резистентност тип А са мутации в гена на инсулино-

вия рецептор и дефекти в пострецепторните процеси, които са решаващи за метаболизма на глюкозата. Списъкът на гените, които са кандидати да причинят инсулинова резистентност, бързо се увеличава [24]. Те кодират молекули, участващи в действието на инсулина *in vivo*. Биологичното действие на инсулина на периферно ниво обхваща два главни физиологични процеса: 1) предаване на сигнала от инсулиновия рецептор и протеинкиназите, и 2) усвояване на глюкозата чрез действието на глюкозните транспортери и ензимите, участващи в окислителното и неокислителното разграждане на глюкозата. Установени са редица специфични мутации в гена на инсулиновия рецептор. Понастоящем те са над 35. Повечето от тях са точкови мутации, но е описана и делеционна мутация. Установени са при синдрома на Rabson–Mendelhall и лепрехаунизма, но само при онези болни, които са с инсулинова резистентност [24]. При болните с обичайно срещания НИЗЗД обаче рядко се намират рецепторни мутации [24].



Фиг. 1. Усвояване на глюкозата в периферната клетка и възможните пострецепторни дефекти като причина за инсулинова резистентност. След свързване на инсулина с неговия рецептор се задвижват два процеса в клетката: предаване на сигнала и усвояване на глюкозата. Със звездичка са означени евентуалните дефектни молекули, които биха могли да предизвикат смущения в пострецепторните процеси.

Съкращения: IRS-1 – инсулин-рецепторен субстрат – 1; ISPK-1 – инсулин-стимулирана протеин-киназа – 1; GSK3 – гликоген-синтаза К3; PP1 – протеин-фосфатаза 1; G-6-P – глюкозо-6-фосфат; UDP-glucose – уридин-дифосфат-глюкоза.

Fig. 1. Glucose disposal in a target cell and possible postreceptor defects as causes for insulin resistance. After binding of insulin to its receptor two pathways are induced: signal transduction and glucose utilization. The possible defects in some molecules which might be responsible for disturbances in postreceptor pathways are marked with an asteriks.

Abbreviations: IRS-1 – insulin-receptor substrate – 1; ISPK-1 – insulin-stimulated protein-kinase – 1; GSK3 – glycogen synthase K3; PP1 – protein-phosphatase 1; G-6-P – glucose-6-phosphate; UDP-glucose – uridine-diphosphate-glucose.

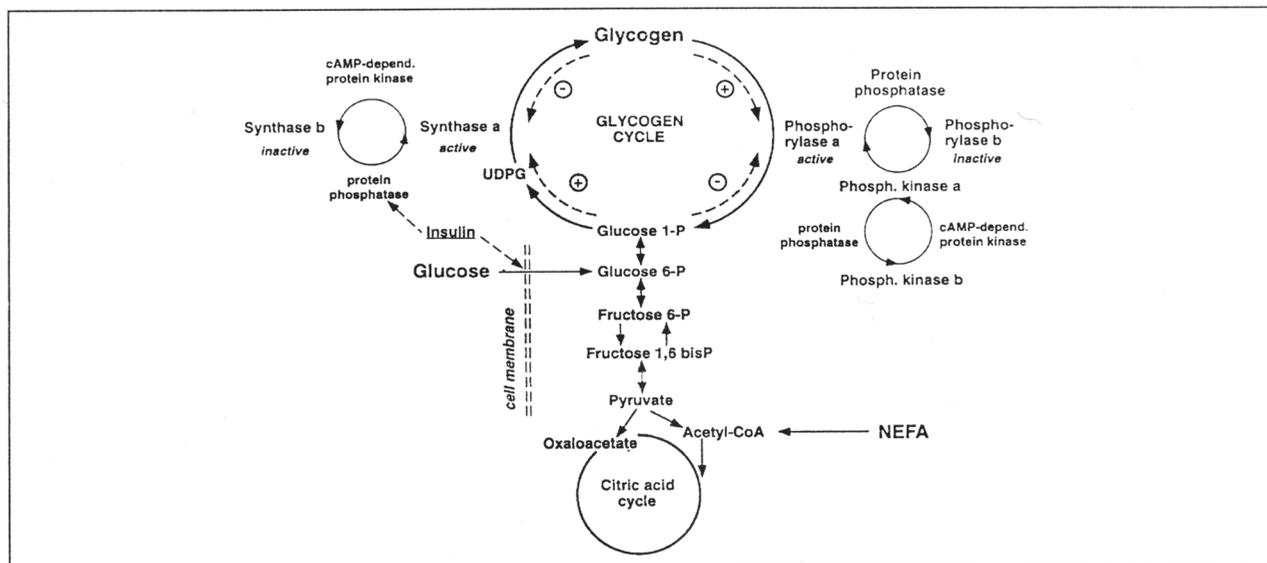
Мутациите биха могли да модифицират някои сигнализиращи молекули в клетката, каквито са инсулин-рецепторният субстрат 1 (IRS-1), инсулинстимулираната протеинкиназа 1 (ISPK-1) и протеин-фосфатаза 1 (PP-1). Последните две молекули са промотери за активирането на гликоген-синтазата. Но досега не са намерени промени в гените, които кодират горните молекули, за да се свържат с наличието на инсулинова резистентност. От друга страна, обаче, има данни, които предполагат наличието на дефекти в глюкозните транспортери, във фосфорилирането на глюкозата и в неокислителното ѝ усвояване под форма превръщането ѝ в гликоген. Установени са два варианта на глюкозния транспортер GLUT-4 с променени аминокиселини, три промотерни варианта с неизвестно функционално значение [6, 8, 11] и три аминокиселинни варианта на хексокиназа II [17, 35].

Установени са също така различни промени в гликоген-синтазата и е възможно нейната активност да е намалена в мускулите на бол-

ни от НИЗЗД [6, 34]. Установена е мутация на гена на мускулната гликоген-синтаза. Това е точкова мутация (замяна на метионин с валин на 416-о място: мутация M41 6V) във фрагмента на ДНК, съответстващ на екзон 10. Тази мутация се съпътства от намалена инсулинова чувствителност [30], а това означава нарушено неокислително усвояване на глюкозата при болни от НИЗЗД.

Рядката вродена генерализирана липоатрофия, известна като липоатрофичен диабет, е автозомно рецесивно заболяване с инсулинова резистентност, високи триглицериди и свободни мастни киселини (СМК). При това заболяване са установени генетични промени във или близо до локуса на гена на липопротеиновата липаза, които се свързват с проявите на инсулинова резистентност [2]. Възможно е високите концентрации на триглицеридите и СМК поради генетични дефекти да предизвикат на свой ред инсулинова резистентност.

Днес е известно, че затлъстяването мо-



Фиг. 2. Усвояване на глюкозата в мускулната клетка. То става или чрез разграждане по гликолитичната верига, или чрез превръщане в гликоген. Инсулинът и повишеният глюкозо-6-фосфат активират гликоген-синтазата (Synthase a), а натрупаният в голямо количество гликоген я потиска. Разграждането на гликогена се реализира от гликоген-фосфорилазата (Phosphorylase a), която се активира от повишените концентрации гликоген и се потиска от инсулина и глюкозо-6-фосфата. Съкращения: cAMP – цикличен аденозин-монофосфат; UDPG – уридин-дифосфат-глюкоза; NEFA – свободни мастни киселини

Fig. 2. Glucose disposal in a muscle cell. It is possible either through glycolysis pathway or through synthesis of glycogen. Insulin and increased glucose-6-phosphate activate glycogen-synthase (Synthase a) and a large quantity of stored glycogen suppress it. Breaking down the glycogen is realized by glycogen-phosphorylase (Phosphorylase a), which is activated by increased concentrations of glycogen and suppressed by insulin and glucose-6-phosphate.

Abbreviations: cAMP – cyclic adenosine-monophosphate; UDPG – uridine-diphosphate-glucose; NEFA – free fatty acids.

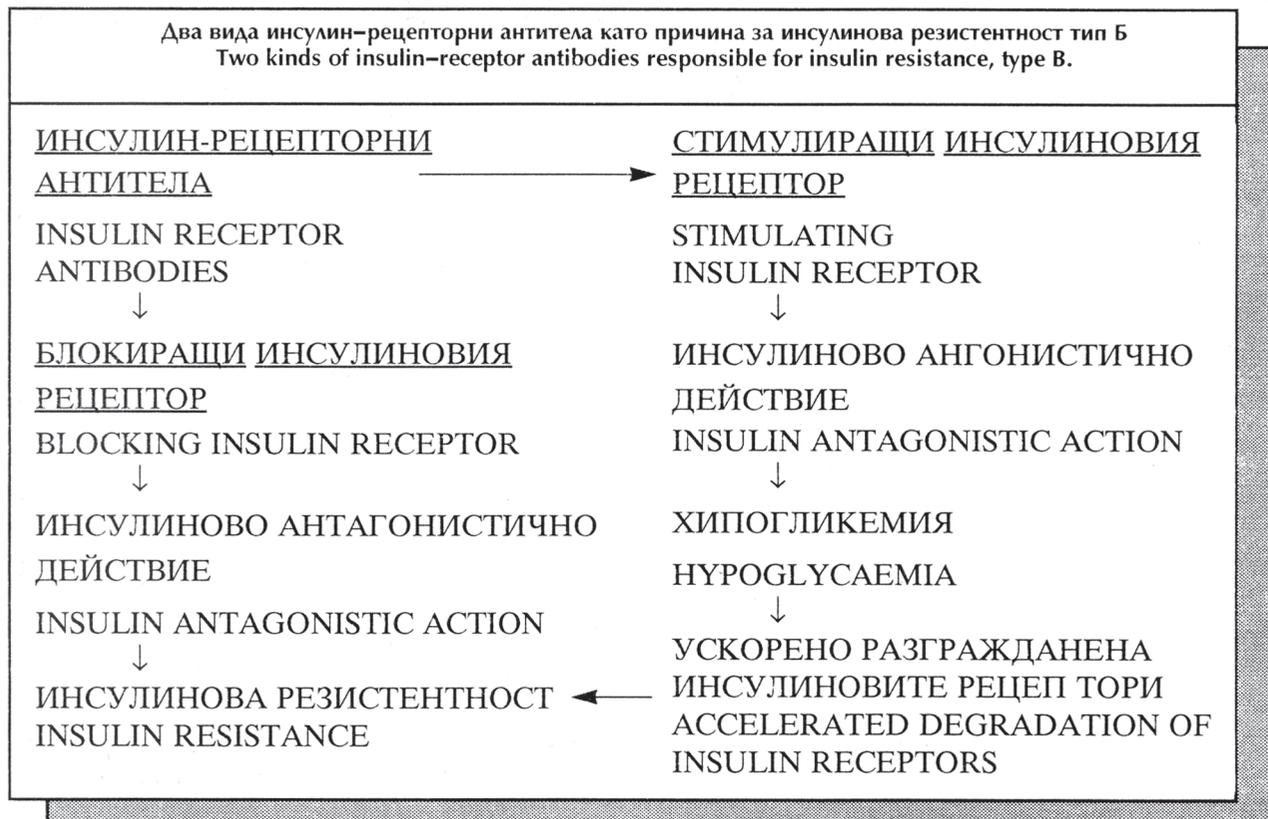
же да се дължи на генетичен дефект. Доказано е, че значителното затлъстяване и тежката инсулинова резистентност у мишки се дължи на мутация на новоклонирани обезен ген (ов-ген) [24]. Всеки генетичен дефект, водещ до затлъстяване, би могъл да се приеме и за ген, създаващ инсулинова резистентност. Очевидно може да е генетично детерминирана и да предшества развитието на заболявания, свързани с нея, какъвто е НИЗЗД.

Инсулиновата резистентност тип В е придобита тежка инсулинова резистентност, причинена от антитела срещу инсулиновия рецептор. Тя може да се съпътства от други органично-специфични автоантитела и/или от други аутоимунни заболявания. Инсулин-рецепторните антитела са два вида. Първият тип са антитела,

причиняват инсулинова резистентност. Ако стимулиращите инсулин-рецепторни антитела съществуват продължително време, те ускоряват разграждането на рецепторите. Този феномен обяснява транзитория хипогликемичен ефект на споменатите антитела. Освен това хроничното въздействие на антителата върху инсулиновите рецептори намалява чувствителността на целевите клетки спрямо действието на инсулина. Продължителното въздействие намалява и броя на инсулиновите рецептори, поради тяхното разграждане, и последва поява на инсулинова резистентност. Така крайният резултат е намален глюкозен толеранс или НИЗЗД [1].

Докато синдромите с тежка инсулинова резистентност са сравнително редки, има редица заболявания, съпътствани от инсулинова ре-

Таблица 1. / Table 1.



които, свързвайки се с инсулиновия рецептор, имат стимулиращо действие. Те са инсулинови агонисти и предизвикват хипогликемия. Тяхното действие е транзиторно. Вторият тип са антитела, които блокират инсулиновите рецептори и имат инсулиново антагонистично действие. Те

зистентност. Такива са затлъстяването, НИЗЗД, инсулинозависимият захарен диабет (ИЗЗД), есенциалната хипертония и синдром Х (синдром на инсулиновата резистентност). Тяхната поява, както и намаленото инсулиново действие, се свързва с напредването на възрастта и

намалената физическа активност. Напредналата възраст се характеризира с намалена инсулинова чувствителност. Това се дължи на намалена мускулна маса, отчасти на увеличените мастни депа, общия инактивитет и наличието на различни заболявания. Освен това и други фактори могат да влошат функциите на бета-клетката, като продължителното лечение с калий-губещи диуретици и неселективни бета-адренергични блокери, които увеличават честотата на диабета с напредване на възрастта [22].

не се дължи на инсулиновата резистентност. Нарушено е усвояването на глюкозата и по оксидативния, и по неоксидативния път на разграждане в периферните тъкани. Освен това има отрицателна корелация между наднорменото тегло и броя на инсулиновите рецептори. Изследванията в нашата клиника потвърждават, че високостепенното затлъстяване се съпътства от значително намаление на инсулин-рецепторно свързване [32]. Има отрицателна корелация между индекса на телесната маса (BMI) и броя



Фиг. 3. Регулация на апетита и количеството на мастната тъкан чрез механизма на обратна връзка между хипоталамуса и мастните депа с участието на хормона лептин
Fig. 3. Regulation of appetits and quantity of adipose tissue through food-back mechanism between hypothalamus and fat stores mediated by leptin.

Има сигурни доказателства, че развитието и поддържането на наднормено тегло се дължи на генетични фактори. Генетичната основа на затлъстяването най-вероятно е комплексна и полигенна, не се дължи на дефект на един ген, и е свързана главно с изобилието на храна.

В сравнение с контролите с нормално тегло затлъстелите лица имат увеличена секреция на инсулин базално и постпрандиално. Общата 24-часова инсулинова секреция е почти два пъти по-висока у затлъстелите в сравнение с лица с нормално тегло. Степента на увеличената секреция корелира със степента на затлъстяването [26]. Хиперинсулинемията при затлъстява-

на инсулиновите рецептори на клетка ($r = 0,96$). Не е изключено обаче намаленият брой рецептори да е следствие от хиперинсулинемията при затлъстяването.

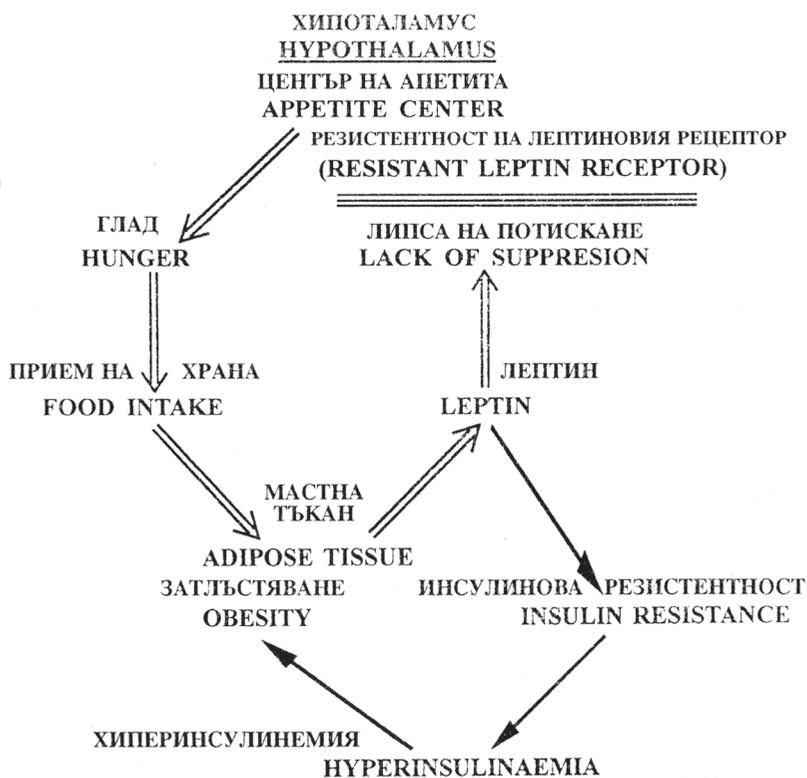
Има много причини за увеличение на теглото. Затлъстяването се дължи на просто прехранване, пристрастяване към въглехидрати, консумация на мазни храни, ниска основна обмяна, генетично предразположение. Напоследък значително внимание се обръща на хипоталамуса по отношение на апетита и на насищането. Установено е, че увеличената концентрация на невропептид Y (NPY) в хипоталамуса се съчетава с увеличена мастна тъкан у генетично зат-

лъстели животни [27]. Интравентрикулното инжектиране на NPY предизвиква затлъстяване у незатлъстели гризачи [38].

Напоследък беше изолиран нов протеин, тясно свързан с апетита и телесното тегло. Пептидът е наречен лептин. Прилагането на лептин при генетично затлъстели мишки води до незабавно намаление приема на храна, увеличен разход на енергия и голямо намаление на теглото и на мастната тъкан повече от 10 пъти за две седмици [12]. Вероятно при нормални условия съществува обратна връзка между мастната тъкан и хипоталамуса. Лептинът, секретирани от адипоцитите, подтиква апетита, вследствие на което мастната тъкан намалява и вторично се намалява производството на лептин [39]. При мутации в ов-гена възможно е да се предизвика липса или ниско ниво на лептин в циркулацията с неконтролиран прием на храна и затлъстяване. Напълно възможно е лептинът да играе роля при затлъстяването у човека, което да представлява състояние на лептинов дефицит и невъзможност да се активира хипоталамичният център на насищане.

Въпреки всичко обаче при затлъстели хора е установена не хипо-, а хиперлептинемия [13, 29]. Предполага се, че това се дължи на дефектна обратна връзка между лептина и хипоталамуса поради абнормен лептинов рецептор в хипоталамуса [39]. Предложена е хипотезата за причинна връзка между лептинемията и инсулиновата чувствителност [39]. Дефектът в хипоталамичния лептинов рецептор (или даун-регулацията) води до вторично повишение на лептиновото ниво в циркулацията. Лептинът може да причини инсулинова резистентност и хиперинсулинемия, която се последва от натрупване на мастна тъкан и увеличение на теглото. Увеличената мастна тъкан увеличава общата продукция на лептин и хиперлептинемията, като се създава един порочен кръг [39].

Висцералното или андроидно затлъстяване се съпътства от инсулинова резистентност. Добре известно е, че андрогените могат да причинят инсулинова нечувствителност при жени. Хиперандрогенните синдроми се съчетават с инсулинова резистентност, която се коригира чрез понижаване на тестостероновите нива.



Фиг. 4. Нарушения в регулацията на апетита и натрупване на мастна тъкан при затлъстяване поради резистентност на лептиновия рецептор в хипоталамуса. Хиперлептинемията води до инсулинова резистентност и хиперинсулинемия

Fig. 4. Disturbances in the regulation of appetite and accumulation of adipose tissue in obesity due to hypothalamic leptin receptor resistance. Hyperleptinaemia results in insulin resistance and consequent hyperinsulinaemia.

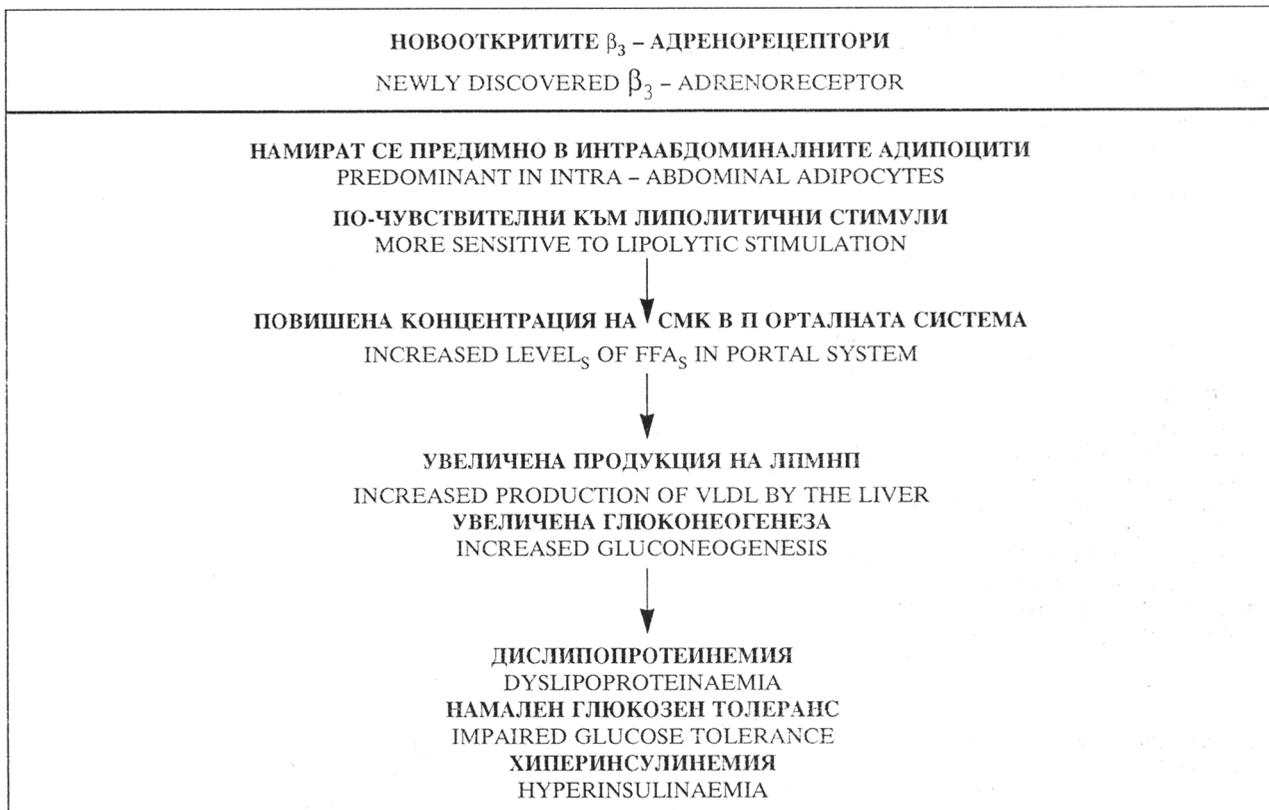
Жените, приемащи анаболни стероиди, също получават хиперинсулинемия поради инсулинова резистентност.

Механизмът на селективно натрупване на висцерална мастна тъкан не е добре изяснен. Известно е, че при човека увеличеното отделяне на СМК в порталната система в резултат на липолиза се повлиява главно от катехоламините и че този процес се регулира или чрез стимулиращите β_1 и β_2 – адренорецептори или чрез инхибиращите α_2 – адренорецептори. Неотдавнашни проучвания разкриха наличието на ген, кодиращ трети вид стимулиращи β –адренорецептори у човека [18], които са функционално активни главно в адипоцитите на оментума [16, 23]. Това са β_3 – адренорецепторите. Те могат да играят патогенетична роля при затлъстяване в горната част на тялото.

Едно скоротно проучване показва, че лица с висцерално затлъстяване имат увеличена чувствителност на β_3 –адренорецепторите към някои липолитични стимули [21]. Същевременно

но те имат по-високи инсулин-глюкоза и триглицериди в плазмата, а по-нисък HDL – холестерол и по-високо кръвно налягане. Вероятно увеличената липолиза поради стимулиране на β_3 –адренорецепторите в интраабдоминалните адипоцити увеличава нивото на СМК на гладно. От друга страна инхибиторното действие на инсулина върху освобождаването на СМК от интраабдоминалните адипоцити е намалено. Вследствие на това по-високите СМК в порталната система стимулират производството на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и глюконеогенезата, които водят до дислиппротеинемия, намален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия [5].

Генетично детерминираното наличие на β_3 –адренорецептори би могло да обясни предразположението към висцерално затлъстяване и развитие на синдром X. Мутация на β_3 –адренорецепторния ген (кодон 64) може да се свърже с абдоминалното затлъстяване, увеличение на телото и инсулинова резистентност. Установено е,



Фиг. 5. Участие на β_3 –адренорецепторите в развитието на нарушения в липидната и въглехидратната обмяна. ЛПМНП–липопротеини с много ниска плътност.

Fig. 5. Involvement of β_3 – adrenoreceptors in the development of disturbances in lipid and carbohydrate metabolism. VLDL – very low density lipoproteins.

че мутацията със замяна на аргинин с триптофан на 64-то място в β_3 -рецепторния ген се съчетава със синдрома на инсулинова резистентност [10].

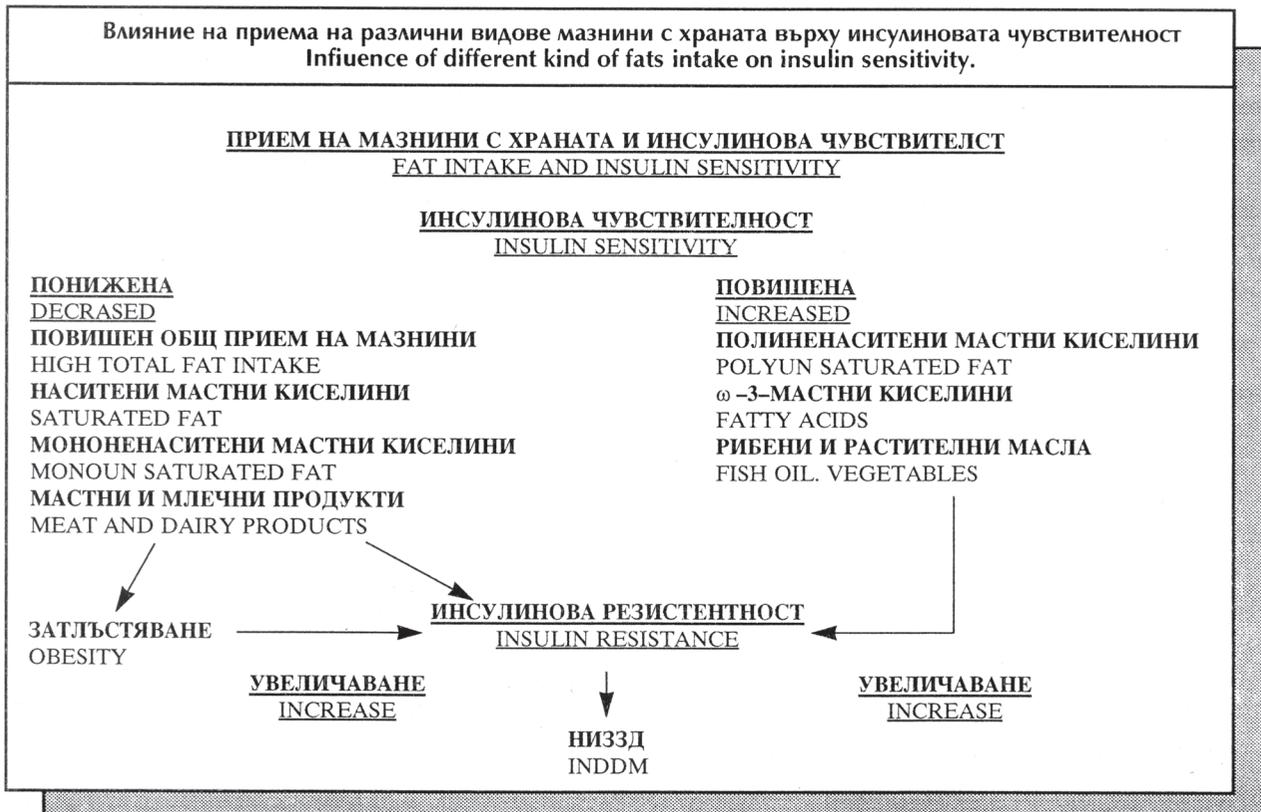
Промените в липидната обмяна са свързани също с инсулинова резистентност и вторична хиперинсулинемия. Начален етап в липопротеиновия метаболизъм е синтезата на VLDL в черния дроб. VLDL се превръщат в липопротеини с ниска плътност (LDL) чрез прогресиращо отстраняване на липиди и апопротеини (аро AI и аро AII) и натрупване на аро C и аро E. По време на превръщането на VLDL в LDL се образуват липопротеини с междинна плътност (IDL), които са особено атерогенни [15].

У болни от НИЗЗД има дефект в действието на инсулина да понижава плазмените СМК. Има голяма корелация между тази резистентност към понижаващото СМК –действие на инсулина и резистентността на периферните тъкани към усвояването на глюкоза под влияние на инсулина. Така че по-високото плазмено ниво на глюкозата се съчетава с по-висока концентрация на плазмените СМК.

Компенсаторната хиперинсулинемия при инсулиновата резистентност наред с повишените СМК и глюкоза в плазмата увеличава синтезата и освобождаването на VLDL от черния дроб. Циркулиращите VLDL би трябвало да се отстранят от липопротеиновата липаза, локализирана в съдовия ендотел. Този ензим се активира от инсулина. Комбинацията от увеличена синтеза на VLDL и нарушеното му отстраняване води до повишена концентрация на VLDL в плазмата. Чрез простото действие на своята по-голяма маса VLDL се превръщат в IDL и LDL-холестерол. Нещо повече, при НИЗЗД частиците LDL са очевидно абнормни. Доминират по-малките, по-плътни LDL-частици, които участват в абнормното разпределение на липопротеините. Те се свързват ускорено от LDL-рецептора и затова са по-атерогенни.

Увеличението на плазмените VLDL се последва от намаление на HDL-холестерола. Зрелите HDL-частици се образуват чрез трансфер на липиди и апопротеини от VLDL, хидролизирани от липопротеиновата липаза. Инсули-

Таблица 2. / Table 2.



новата резистентност не позволява активиране на липопротеиновата липаза и образуването на HDL силно намалява. От друга страна, изглежда, че хиперинсулинемията ускорява катаболизма на HDL и крайният резултат е намаление на концентрацията на HDL и повишен риск от атеросклероза.

Важно е да се отбележи, че приемът на мазнини с храната повлиява инсулиновата чувствителност. Приемът на много мазнини трайно влошава усвояването на глюкоза от мастната тъкан и мускулите под влияние на инсулина [31]. Точният механизъм за това не е добре изяснен, но се обяснява с цикъла на Randle (глюкоза-мастни киселини), намалението на глюкозния транспортер GLUT 4 и намалената активна форма на гликоген-синтазата в мускулите при консумация на богата на мастни храна [31].

Друг механизъм за поява на инсулинова резистентност е съставът на фосфолипидите в мембраните на мускулните клетки. Увеличеният прием на масти, намаленият прием на ω -3 мастни киселини и затлъстяването се свързват с увеличение на процента на наситените фосфолипиди в мускулните мембрани. Промененият състав на мускулните мембрани затруднява преминаването на глюкозата. Това предизвиква намалено усвояване на глюкоза от мускулите и развитие на инсулинова резистентност [7, 25, 33].

Важен път за елиминране на глюкозата от кръвта е нейният неоксидативен метаболизъм и в частност превръщането на глюкозата в гликоген в мускулите. За разлика от глюкозата, складирана под форма на гликоген в черния дроб, която може да се освобождава и да постъпва обратно в системното кръвообращение, глюкозата като мускулен гликоген не може да се връща обратно в кръвообращението. Тя може да се окислява само на място или да се превръща в лактат или аланин, които постъпват в кръвта. Гликогенните депа в мускулите са ограничени. Ако се намали окислението от гликогенните депа, по-нататъшното превръщане на глюкозата в гликоген силно се намалява, а това води до намалено използване на глюкоза и развитие на намален глюкозен толеранс [19].

Гликоген-синтазата е ензимът, от който зависи и синтезата, и разграждането на гликогена. Инсулинът и повишената концентрация на глюкозо-6-фосфат активират гликоген-синтазата

и производството на гликоген се увеличава. Повишената концентрация на гликоген на свой ред обратно подтиска гликоген-синтазата. Разграждането на гликогена се катализира от гликоген-фосфорилазата, която се стимулира от повишената концентрация на гликоген и се подтиска от инсулина и глюкозо-6-фосфата.

Установено е, че при НИЗЗД инсулинът има по-слаб стимулиращ ефект върху гликоген-синтазата в мускулите [14]. Това е установено не само при диабетно болни, но и при техните първостепенни родственици, които нямат диабет [3]. Това означава, че е възможно да има първичен дефект в активността на гликоген-синтазата и че той може да е генетично детерминиран. Счита се, обаче, че гликоген-синтазата сама по себе си не е дефектна. Изглежда, че дефектът се състои в нарушено предаване на сигнала от инсулиновия рецептор до гликоген-синтазата [20]. Първичен онаследен дефект в активността на гликоген-синтазата може да бъде установен 3–4 десетилетия преди развитието на явен диабет и преди да се установят нарушения в чернодробната продукция на глюкоза [3]. Този дефект може да се компенсира дълги години чрез постепенно увеличение на гликемията, която стимулира активността на гликоген-синтазата.

При хипергликемия у диабетно болните към генетичния дефект в продукцията на гликоген се добавя и отрицателното действие на повишените СМК. Р. J. Randle и сътр. [14, 15] установиха, че увеличеното окисление на СМК може да подтисне директно активността на гликоген-синтазата чрез дисоциирането на нейните субединици [14].

Наблюденията върху гликемичния контрол при диабетно болни доказаха влиянието на хипергликемията върху инсулиновата чувствителност. Ако болните с НИЗЗД увеличат кръвната си глюкоза само за 24 часа, това е достатъчно да се предизвика инсулинова резистентност в скелетните мускули [36]. Хипергликемията сама по себе си влошава и инсулиновата секреция, и инсулиновата чувствителност. Този феномен е известен като „глюкозна токсичност“, който е важен фактор в патогенезата на НИЗЗД, тъй като утежнява двете основни нарушения на болестта: нарушената инсулинова секреция и инсулиновата резистентност. Отново се създава порочен кръг, като хипергликемията може да

допринася за прогресирането на намаления глюкозен толеранс в явен диабет [37].

Глюкозната токсичност може да се преодолее, като се намали хипергликемията чрез който и да е терапевтичен подход – диета, намаление на теглото, инсулин, сулфониурейни препарати – метформин или акарбоза. Всички методи, подобрявайки гликемията, подобряват и инсулиновата чувствителност [28]. Ето защо не е възможно да се предпочита един тип лечение пред друг на базата на ефекта върху инсулиновата резистентност.

Практикуващите лекари често забелязват съчетанието на НИЗЗД с есенциална хипертония. Много проучвания потвърждават връзката между инсулиновата резистентност, хиперинсулинемията и повишеното кръвно налягане. Затлъстелите хипертензивни лица имат трикратно по-голям инсулинов отговор при орален глю-

козотолерансен тест в сравнение със затлъстелите нормотензивни контроли [15].

Има много наблюдения, че инсулиновата резистентност или самостоятелно, или чрез реактивната хиперинсулинемия е причина за повишението на кръвното налягане при затлъстяване. Установено е, че болните с есенциална хипертония имат нарушение в неоксидативното усвояване на глюкозата, подобни на дефекта в биологичното действие на инсулина, наблюдаван при НИЗЗД и затлъстяване [15]. Компенсаторната хиперинсулинемия при инсулинова резистентност може да увеличи реабсорбцията на натрий в бъбреците, да стимулира симпатикосовата нервна система и да активира натриевите помпи, които се намират във всички клетъчни мембрани, включително и в съдовите гладкомускулни клетки. Инсулинът, приет пер ос, има директно съдоразширяващо действие. Но при инсулинова резистентност това действие не

Таблица 3. / Table 3.

Клинична характеристика на синдрома на инсулинова резистентност Clinical features of Insulin Resistance Syndrome
СИНДРОМ НА ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ INSULIN RESISTANCE SYNDROME
ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ INSULIN RESISTANCE
ХИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ HYPERINSULINAEMIA
АБДОМИНАЛНО (ВИСЦЕРАЛНО) ЗАТЪЛСТЯВАНЕ ABDOMINAL (VISCERAL) OBESITY
НАМАЛЕН ГЛЮКОЗЕН ТОЛЕРАНС IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE
НЕИНСУЛИНОЗАВИСИМ ЗАХАРЕН ДИАБЕТ NON INSULINDEPENDENT DIABETES MELLITUS
АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ ARTERIAL HYPERTENSION
ДИСЛИПИДЕМИЯ DYSLIPIDAEMIA
ХИПЕРУРИКЕМИЯ HYPERURICAEMIA
УВЕЛИЧЕН ИНХИБИТОР НА ПЛАЗМИНОГЕН АКТИВАТОРА-1 (PAI-1) INCREASED PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1)

функционира и предизвиканата от инсулина стимулация на симпатиковата нервна система предизвиква вазоконстрикция. Крайният резултат от всички тези действия е увеличение на извънклетъчните течности и на общото съдържание на натрий в организма. Увеличените вътреклетъчни натрий и калций повишават чувствителността на съдовите гладкомускулни клетки спрямо ангиотензин II и норадреналина, като предизвикват вазоконстрикция.

Друг механизъм, чрез който инсулинът може да предизвика хипертония, е неговото влияние върху растежа. Инсулинът е мощен растежен фактор. Той може директно или индиректно чрез стимулиране на други растежни фактори да предизвика хипертония чрез съдова хипертрофия и стесняване на лумена на съдовете.

Инсулиновата резистентност е основният механизъм за редица заболявания. Тя се проявява главно чрез компенсаторната хиперинсулинемия. Ето защо при заболяванията, свързани с инсулинова резистентност, много от симптомите и метаболитните нарушения се отдават на хиперинсулинемията. Reaven обобщава всички чести заболявания, свързани с инсулинова резистентност, в т. нар. Синдром X. Може би по-подходящият термин за тяхното обобщение е терминът Синдром на инсулинова резистентност. В него се включват: инсулинова резистентност, хиперинсулинемия, абдоминално затлъстяване, намален глюкозен толеранс, НИЗЗД, артериална хипертония, дислипидемия (увеличени VLDL и намален HDL – холестерол в плазмата), хиперурикемия и увеличен инхибитор на плазминоген-активатора-1 (PAI-1). Всички тези заболявания са рискови фактори за атерогенеза с различна значимост. Но действатки заедно, те ускоряват и утежняват атеросклеротичните лезии.

Освен това инсулинът, особено при хиперинсулинемия, има директно действие върху артериалните тъкани: предизвиква пролиферация на гладкомускулните клетки, стимулира синтезата на съединителната тъкан, увеличава синтезата на холестерола и увеличава активността на LDL-рецепторите, стимулира растежните фактори и увеличава формирането, а намалява регресията на липидните плаки.

Въпреки факта, че някои от горните заболявания могат да се изявят самостоятелно, рискът от развитието на останалите е много голям, тъй като имат общо нарушение и то е инсу-

линовата резистентност. Представянето на инсулиновата резистентност като подводната част на айсберга е илюстрация на взаимовръзките между отделните съставки на този синдром.

За да се избегнат рисковете от това основно нарушение в метаболизма, главната цел е да се подобри инсулиновата чувствителност чрез елиминиране на вредните външни фактори като свръххраненето, консумацията на много мазнини, физическия инактивитет, затлъстяването, психогенния стрес и др. Като се знаят причините, ще бъде по-лесно да се намерят и подходящите противодействащи средства за преодоляване на синдрома на инсулиновата резистентност.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Accili D., S. I. Taylor – *Autoimmune hypoglycaemia caused by antibodies to the insulin receptor*, in: *Hypoglycemia*, D. Andreani et al. editors, Raven Press, New York, 1987, 89–104.
2. Ahn Y. I., R. E. Ferrel, R. F. Hamman, M. I. Kamboh, – *Association of Lipoprotein Lipase gene variation with the physiological components of the insulin resistance syndrome in the population of the San Luis Valley, Colorado*, *Diabetes Care*, 16, 1993, 1502–1506.
3. Beck-Nielsen H., A. Vaag, P. Dambso et al., – *Insulin insensitivity in skeletal muscles in type 2 diabetes*, in: *Second Internat. Copenhagen Symposium on type 2 diabetes*, Ph. D. Home ed., Medicom, Brussels, 1991, 13–17.
4. Bell P. M., – *Clinical significance of insulin resistance*, *Diabetic Med.*, 13, 1996, № 6, 504–509.
5. Bjorntorp P, – *„Bortal” adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes*, *Arteriosclerosis*, 10, 1990, 493–496.
6. Bjorbaek C, S. M. Echwald, P. Hubricht et al., – *Genetic variant in promoters and coding regions of the muscle glycogen synthase and the insulin-responsive GLUT-4 genes in NIDDM*, *Diabetes*, 43, 1994, 976–983.
7. Borkman M, L. H. Storlien, D. A. Pan et al., – *The relationship between insulin sensitivity and the fatty acid composition of phospholipids of skeletal muscle*, *N. Engl. J. Med.*, 328, 1993, 238–244.
8. Buse J. B., K. Yasuda, T. P. Lay et al., – *Human GLUT-4 (muscle-fat glucose transporter gene: characterization and genetic variation*, *Diabetes*, 41, 1992, 1436–1445.
9. Campfield L. A., F. J. Smith, Y. Guisez et al., – *Recombinant mouse ob protein: Evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural network*, *Science*, 269, 1995, 543–546.
10. Carlson M., M. Orho, M. Lehto, L. Groop, – *Uncoupling protein polymorphism and β_3 – adrenergic receptor mutation in Swedish NIDDM patients*, *Diabetologia*, 39, 1996, suppl. 1, A 72 (Abstract).

11. Choi W. H., S. O`Rahilly, J. B. Buse et al., – *Molecular scanning of the insulin-responsive glucose transporter (GLUT-4) gene in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*, *Diabetes*, 40, 1991, 1712–1718.
12. Coleman D. L., – *Effects of parabiosis of obese with diabetes and normal mice*, *Diabetologia*, 9, 1973, 294–298.
13. Considine R. V., M. K. Sinha, M. L. Heiman et al., – *Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans*, *New Engl. J. Med.*, 334, 1996, 292–295.
14. De Fronzo R. A., – *The triumvirate: β – cell, muscle, liver; a collusion responsible for NIDDM*, *Diabetes*, 37, 1988, 667–687.
15. De Fronzo R. A., – *The metabolic-cardiovascular syndrome: insulin, resistance, hyperinsulinemia, coronary artery disease, hypertension and dyslipidemia*, *Progress in Diabetes, Excerpta Med.*, 4, 1992, 1–12.
16. DEL Bario A. S., A. Rocandio, E. Diaz et al., – *Beta-atypical adrenergic response from different adipose tissues*, *Internat. J. Obesity*, 18, 1994, suppl. 2, 18 (Abstract).
17. Echwald S. M., C. Bjorbaek, T. Hansen et al., – *Identification of four aminoacid substitutions in hexokinase II and studies of relationship to NIDDM, glucose effectiveness and insulin sensitivity*, *Diabetes*, 44, 1995, 347–353.
18. Emorine L. J., S. Marullo, M. M. Briend-Sutren et al., – *Molecular characterization of the human β_3 – adrenergic receptor*, *Science*, 245, 1989, 1118–1121.
19. Felber J. P., E. Haesler, Jèquir, – *Metabolic origin of insulin resistance in obesity with and without type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus*, *Diabetologia*, 36, 1993, № 12, 1221–1229.
20. Häring H. U., H. Mehnert, – *Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mel; candidates for a signal transmitter defect causing insulin resistance of the skeletal muscle*, *Diabetologia*, 36, 1993, № 2, 176–182.
21. Hoffstedt J., H. Wahrenberg, A. Thörne, F. Lönnqvist, – *The metabolic syndrome is related to β_3 – adrenergic receptor sensitivity in visceral adipose tissue*, *Diabetologia*, 39, 1996, № 7, 838–844.
22. Koev D., T. Staikov, N. Vasilevski, S. Hubaveshki, – *Epidemiology of diabetes mellitus in Bulgaria, Savremenna Medicina (Sofia)*, 37, 1986, № 4, 38–41 (in Bulgaria, Summary in English).
23. Lönnqvist, F., S. Krief, A. D. Strosberg et al., – *Evidence for a functional β_3 – adrenergic receptor in man*, *Brit. J. Pharmacol.*, 110, 1993, 929–936.
24. Moller D. E., C. Bjorbaek, A. Vidal-Puig, – *Candidates genes for insulin resistance*, *Diabetes Care*, 19, 1996, № 4, 396–400.
25. Pan D. A., S. Lillioja, M. R. Milner et al., – *Skeletal muscle membrane lipid composition is related to adiposity and insulin action*, *J. Clin. Invest.*, 96, 1995, 2802–2808.
26. Polonsky K. S., – *The secretion of insulin, proinsulin, C-peptide and islet amyloid polypeptide in type 2 diabetes*, in: *Second Internat. Copenhagen Symposium on type 2 diabetes*, Proceedings, Ph. D. Home ed., Medicom, Bussum, 1991, 25–28.
27. Rohner-Jeanrenaud F., – *A neuroendocrine reappraisal of the duocentre hypothesis: its implications for obesity and insulin resistance*, *Internat. J. Obesity*, 19, 1995, 517–534.
28. Rossetti L., A. Giaccari, R. A. De Fronzo, – *Glucose toxicity*, *Diabetes Care*, 13, 1990, 610–630.
29. Saladin R., P. De Vos, M. Guerre-Millo et al., – *Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration*, *Nature*, 377, 1995, 527–529.
30. Shimonura H., T. Sanke, K. Ueda et al., – *A mutation of muscle glycogen synthase gene is related with insulin resistance in Japanese NIDDM*, *Diabetologia*, 39, 1996, suppl. 1, A45 (Abstract).
31. Storlien L. H., L. A. Baur, A. D. Kriketos et al., – *Dietary fats and insulin action*, *Diabetologia*, 39, 1996, 621–631.
32. Tankova T., D. Koev, M. Karapeeva, – *Insulin-receptor binding in obesity*, *Internat. J. Obesity*, 17, 1993, suppl. 2, 98 (Abstract).
33. Vessby B., S. Tengblad, H. Lithell, – *Insulin sensitivity is related to the fatty acid composition of serum lipids and skeletal muscle phospholipids in 70-year-old men*, *Diabetologia*, 37, 1994, 1044–1050.
34. Vestergaard H., C. Bjorbaek, P. H. Andersen et al., – *Impaired expression of glycogen synthase mRNA in skeletal muscle of NIDDM patients*, *Diabetes*, 40, 1991, 1740–1745.
35. Vidal-Puig A., R. L. Pritz, I. M. Stratton et al., – *Analysis of the hexokinase II gene in subjects with insulin resistance and NIDDM and detection of Gln 142`His substitution*, – *Diabetes*, 44, 1995, 340–346.
36. Vuorinen –Markkola H., V. A. koivisto, H. Yki-Järvinen, – *Mechanisms of hyperglycemia-induced insulin resistance in whole body and skeletal muscle of type I diabetic patients*, *Diabetes*, 41, 1992, 571–580.
37. Yki-Järvinen H., – *Role of insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM*, *Diabetologia*, 36, 1995, № 12, 1378–1388.
38. Zhang Y., R. Proenca, M. Maffei et al., – *Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue*, *Nature*, 372, 1994, 425–432.
39. Zimmet P., K. G. M. M. Alberti, – *Leptin: is it important in diabetes*, *Diabetic Med.*, 13, 1996, № 6, 501–503.

Статията е постъпила в редакцията на 17.03.1997 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Д. Коев
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д. Груев“ № 6, 1303 София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. D. Koev
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6, D. Gruiev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Вътреклетъчни механизми на предаване на инсулиновия сигнал

М. Боянов, М. Петкова¹, М. Протич

Клиника по ендокринология, Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

¹ Православна диабетна поликлиника – София

Intracellular mechanisms of insulin signal transduction

M. Boyanov, M. Petkova¹, M. Protich

Endocrinology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical University – Sofia

¹ Orthodox Diabetes Polyclinic – Sofia

Резюме

Целта на тази статия е да обобщи най-новите данни за инсулиновата сигнална мрежа. На първо място се разглежда строежът на инсулиновия рецептор, както и тирозинкиназната му активност. Особено внимание се обръща на рецепторния субстрат на инсулина (IRS-1) и неговата уникална роля в свързването на други медиаторни белтъци, а също така и на наскоро открития IRS-2. По-нататък в детайли е показано активирането на фосфатидил-инозитоловата киназа 3 (PI-3-киназа), както и транслокацията на глюкозния транспортер GLUT-4. Участието на каскадите от кинази се разглежда като важен механизъм за фосфорилиране на транскрипционни фактори като c-fos, c-jun и други, отговорни за различни събития в клетъчното ядро (клетъчно размножаване, растеж и метаболизъм). Обсъдени са и някои нови данни за други съществуващи механизми. Вниманието на клиницистите е насочено към значимостта на молекулярната патология при лечението на синдрома на инсулинова резистентност или използването на инсулинови аналози при болни с диабет от I тип. По този начин познанията в областта на молекулярната биология се оказват важен инст-

Abstract

The aim of this article is to review recent data about the insulin signalling network. The first point to be discussed is the structure of the insulin receptor and its tyrosine kinase activity. The attention is focused also on the Insulin-receptor-substrate-1 (IRS-1) and its unique role as a “docking” protein, as well as on the newly discovered IRS-2. Further, the activation of phosphatidylinositol-3-kinase (PI-3-kinase) and the translocation of the glucose transporter GLUT-4 are shown in details. The involvement of the kinase cascades is regarded as an important mechanism of phosphorylation of transcriptional factors, such as c-fos, c-jun and others, responsible for different nuclear events (cellular proliferation, growth and metabolism). Some recent data about other existing pathways are reviewed. The clinicians attention is focused on the clinical implications of this molecular background in the treatment of the insulin resistance syndrome or the use of insulin analogues in type I diabetic patients. In this way, the knowledge about the existing molecular background proves to be an essential tool when choosing the most appropriate therapeutic approach.

румент при избора на най-правилното терапевтично поведение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: инсулинов рецептор, инсулинов рецепторен субстрат 1, киназни каскади, инсулинови аналози.

KEY WORDS: Insulin receptor, Insulin-receptor-substrate-1, Kinase-cascades, insulin analogues.

Инсулинът е един от *хормоните с централна роля* в обмяната на веществата. Отклоненията в инсулиновото действие имат за последица сериозни заболявания като захарния диабет и инсулиновата резистентност с цялата гама прояви на метаболитния синдром.

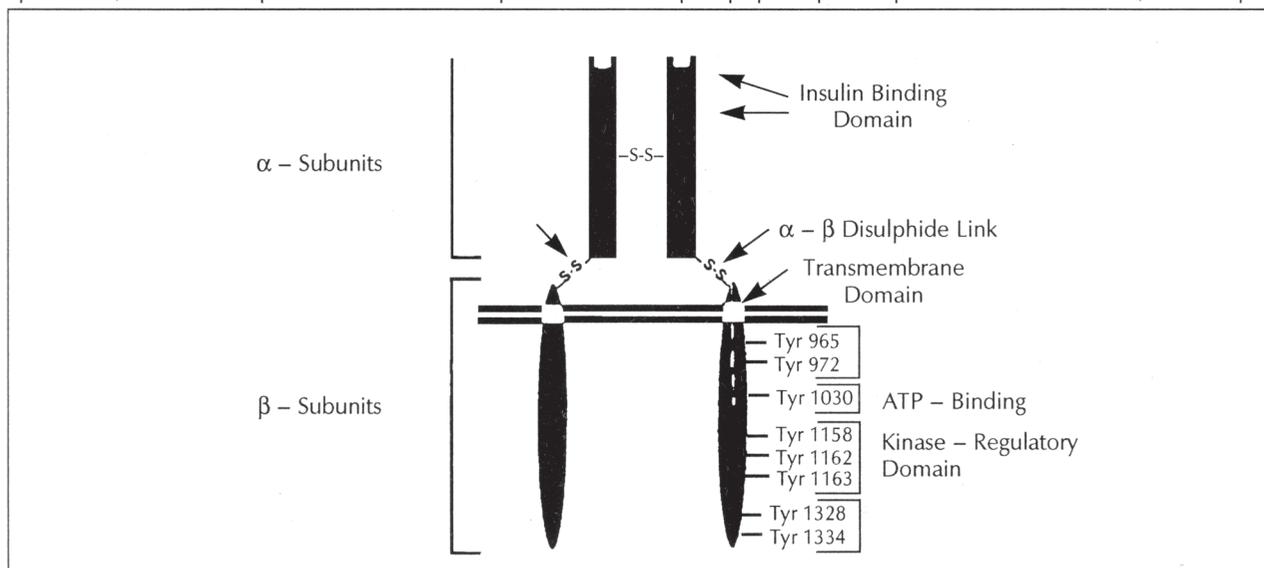
Интересът към клетъчните и молекулните механизми на действие на инсулина е бил винаги много голям. В исторически план първата стъпка е била описанието на инсулиновия рецептор [4, 5, 10, 16]. **Инсулиновият рецептор е член на семейството тирозинкиназни рецептори** заедно с рецептора за IGF-I (инсулиноподобен растежен фактор 1), EGF (епидермален растежен фактор) и др. Генът на инсулиновия рецептор се намира върху късото рамо на 19 хромозома. Самият рецептор се състои от *2 алфа- и 2 бета-вериги*, свързани помежду си с дисулфидни мостове (**виж фиг. 1**). Известни са *2 изоформи на рецептора*, резултат на транскрипционна и транслационна хетерогенност (т.е. на различно

дълги опашки от нуклеотида А (аденин), прикрепени към 3'-края на РНК-веригата и „изрязване“ и „съшиване“ по различен начин на копирани участъци от рецепторния ген). Рецепторът е „потопен“ в клетъчната мембрана. Трите му компонента (*извънклетъчна, трансмембранна и цитоплазмена част*) имат различни функции [1, 4]:

А. Извънклетъчната част свързва инсулина с висок афинитет и регулира активността на вътреклетъчната част.

Б. Трансмембранната осигурява стабилност на рецептора и вероятно участва в интернализацията, деградацията и рециклирането на рецепторните молекули и лиганда (инсулина).

В. Цитоплазмената част играе ролята на тирозинкиназа, т.е. на ензим, който фосфорилира тирозиновите остатъци както в самия себе си (автофосфорилиране [1]), така и върху други протеини. Нивото на автофосфорилиране се регулира от вътреклетъчни фосфатази, които дефосфорилират тирозиновите остатъци. Фосфо-



Фиг. 1. Структура на инсулиновия рецептор [по 6]
Fig. 1. Structure of the insulin receptor [6]

рилирането на друг вид аминокиселинни остатъци в рецепторната молекула, напр. треонин и серин, е друг механизъм, намаляващ силата на предаване на инсулиновия сигнал. Най-важни измежду протеините, които се фосфорилират от тирозинкиназата на инсулиновия рецептор, са IRS-1 (*insulin-receptor substrate 1* = рецепторен субстрат на инсулина тип 1) [20, 22] и наскоро откритият IRS-2 (*insulin-receptor substrate 2*) [21].

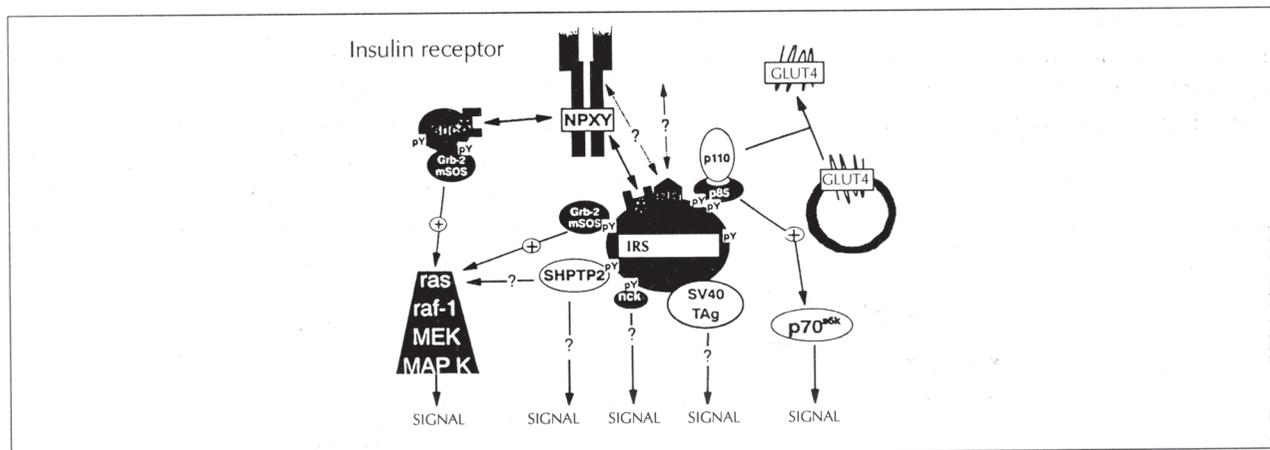
Ролята на IRS-1 като разпределител на вътреклетъчния сигнал

IRS-1 е споменат за първи път през 1985 г. от Kalno и сътр., получен е в пречистено състояние през 1991 (Rothenberg et al.), а генната му последователност е описана подробно през 1993 г. от Araki [20]. IRS-1 има молекулна маса от 185 kD [3]. Генът на IRS-1 се състои само от един екзон (участък от ген, който се транскрибира). IRS-1 играе ролята на централен разпределител в опосредстването на инсулиновия сигнал. В неактивно състояние са фосфорилирани основно сериновите и треониновите остатъци в

IRS-1, напр. с т. нар. YMXM и YXXM мотиви (последователности от тирозин-метионин-произволна АК-метионин и тирозин-произволна АК-метионин). В тези мотиви тирозините остатъци се фосфорилират от тирозинкиназата на рецептора.

Много интересен е въпросът за регулацията на IRS-1 и неговото фосфорилиране [6]. При третиране със стрептозоцин пльхове (токсичен за панкреаса агент) е намерено понижено ниво и активност на IRS-1 в мускулите и повишено в черния дроб. В клетъчни култури, напр. дексаметазонът, намалява автофосфорилирането на инсулиновия рецептор и оттам фосфорилирането на IRS-1. Продължителното лечение с инсулин също води до намаляване нивата на инсулиновия рецептор и IRS-1.

Описаният през 1995 г. IRS-2 има сходна роля. В крайна сметка IRS-1 и евентуално IRS-2 играят ролята на втори посредник (*second messenger*) при реализиране на инсулиновото действие. Една обобщена схема на възможните вътреклетъчни механизми на това ниво би изглеждала по следния начин (виж фиг. 2).



Фиг. 2. Предаване на инсулиновия сигнал [по 14]
Fig. 2. Insulin signal transduction [14]

неговата молекула. IRS-1 има обаче поне 20 тирозинови остатъка, подлежащи на фосфорилиране от тирозинкиназата (т.е. вътреклетъчната част на инсулиновия рецептор). Веднъж фосфорилирани, тези участъци имат способността да свързват белтъчни молекули с т. нар. SH2-хомология (наричана още src-хомология от 2-ри тип) [21]. Отнася се за протеини, чиито активни центрове се свързват с определена последователност от аминокиселини (АК) в молекулата на

Всеки от представените на фиг. 2. белтъци има специфични функции за предаването на инсулиновия сигнал [6, 14].

PI-3 (фосфатидилинозитол-3-киназа)

PI-3 се състои от регулаторна част, която притежава SH2-хомоложни участъци и се свързва с IRS-1 (обозначена на фиг. 2. като p110)

110) и от каталитична част (pp 85), която се активира след това свързване. **PI-3** е важен елемент в митогенезата, клетъчната трансформация и диференциация, хемотаксиса и промените в мембранната пропускливост. Нейната стимулация от инсулин е описана от Rudeman [6]. PI-3 има поне 2 основни функции [14]:

1. Осъществяване на клетъчния растеж, доказано върху яйцеклетки (ооцити) от Хепорус. Това действие вероятно е опосредствено от активирането от PI-3-киназата на **друга киназа, наречена pp 70S6**, която вероятно фосфорилира транскрипционни фактори.

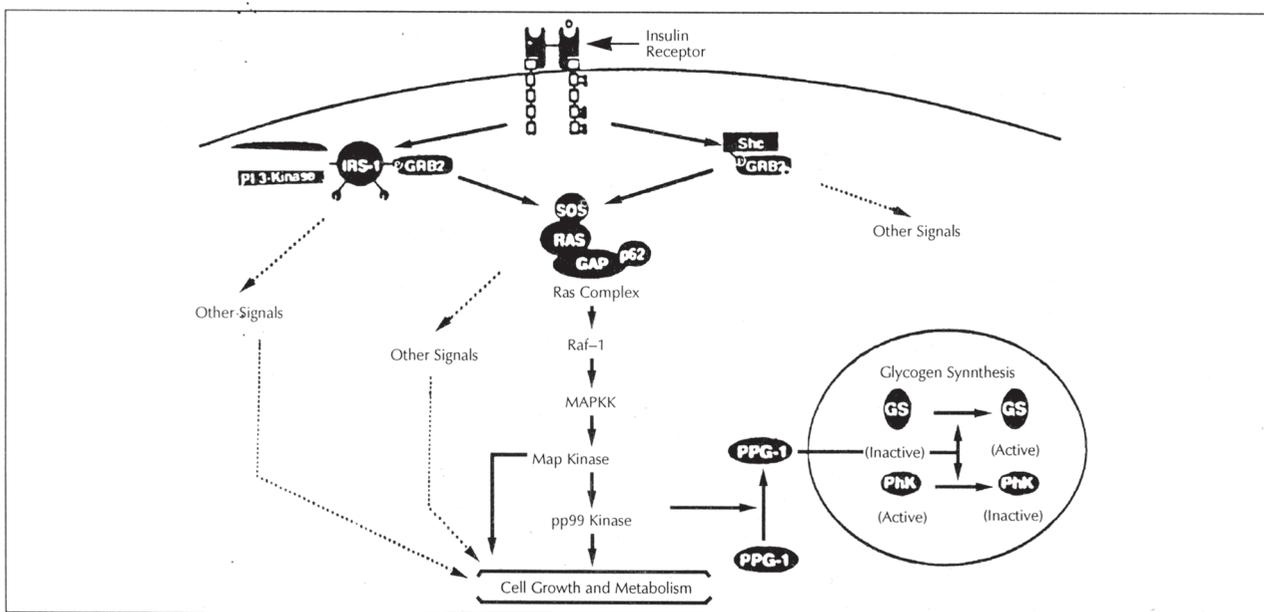
2. Транслокация на **глюкозния транспортер GLUT-4** от вътреклетъчен склад ("pool") от гъсто струпани везикули до клетъчната мембрана. Познати са **5 вида GLUT-системи**. GLUT-4 е единствената от тези транспортни системи, която е зависима от действието на инсулина и се експримира в **инсулин-зависимите тъкани** (мускули и мастна тъкан). PI-3-киназата води до транслокация на съдържащи GLUT-4 и добавъчни протеини везикули от вътрешността на клетката в клетъчната мембрана и следователно до значително увеличаване на глюकोзния транспорт (до 20-30 пъти) [14]. Възможно е в този процес на транслокация като втори посредник да участват липидните продукти на PI-3 (фосфатидинозитоди- и трифосфати) [14].

ДРУГИ ЕФЕКТОРНИ ПРОТЕИНИ

(виж фиг. 2 и фиг. 3)

GRB-2 е адапторна молекула, която свързва **IRS-1** със **сигналната каскада**, започваща с **p21^{ras}** [18]. Отнася се за **ензимна каскада**, чийто краен ефект е активирането на регулиращи дейността на различни транскрипционни фактори кинази, напр. **MAP-киназата** (mitogen-activated-protein kinase = митогенно активирана протеинкиназа), **pp 90S6-киназата**, както и на протеинфосфатаза, регулираща глюкозеновия синтез (**PPG-1** = **glycogen-associated protein phosphatase 1**).

P21^{ras} е GTP-свързващ протеин [12], член на семейство протеини, повлияващи клетъчния растеж, ендо- и екзоцитозата и транспорта на белтъци. Следващите стъпала в каскадата са активирането на **Raf-1-киназата** [19], **MAP-киназа-киназата**, **MAP-киназата** [17] и **pp 90S6-киназата** [19]. Последните две кинази **повлияват клетъчния растеж и метаболизъм** като фосфорилират различни белтъци – **транскрипционни фактори**, които се свързват с участъци от веригата на ДНК и регулират транскрипцията (т.е. експресията) на различни гени посредством гени-промотори и гени-регулатори [11]. Класически пример за такива транскрипционни фактори са **белтъците от фамилията AP-1** и по-точно **протеините c-jun и c-fos** [11]. Фосфорилирането на последните от различни кинази (напр. протеинкиназа А и С, глюкоген-син-



Фиг. 3. Разширена схема на медиаторите и ефекторите на инсулиновия сигнал
Fig. 3. Schematic representation of insulin signalling mediators

тетаза-киназа 3 и др.) променя способността им за свързване с определени участъци в молекулата на ДНК, а оттам и експресията на различни гени.

Другата важна функция на *pp90S6*-киназата е регулирането на активността на протеинфосфатазата PPG-1, която превръща **гликогенсинтетазата** от неактивна в активна форма и дезактивира разграждащата гликогена фосфоорилаза-киназа [7]. Крайният ефект е засилената синтеза на гликоген в клетката.

Интересен е фактът, че горепосочената ензимна каскада може да се активира и по друг, *алтернативен път, без участието на IRS-1*. Това е възможно след фосфорилирането от тирозинкиназата (т.е. ензимната активност на инсулиновия рецептор) на наскоро идентифициран **протеин, наречен SHC** [15]. Този протеин притежава способността да свързва GRB-2, mSOS и така да активира gas-комплекса. Съществува хипотеза, че той може би е основният път, по който се активира gas-комплексът [22].

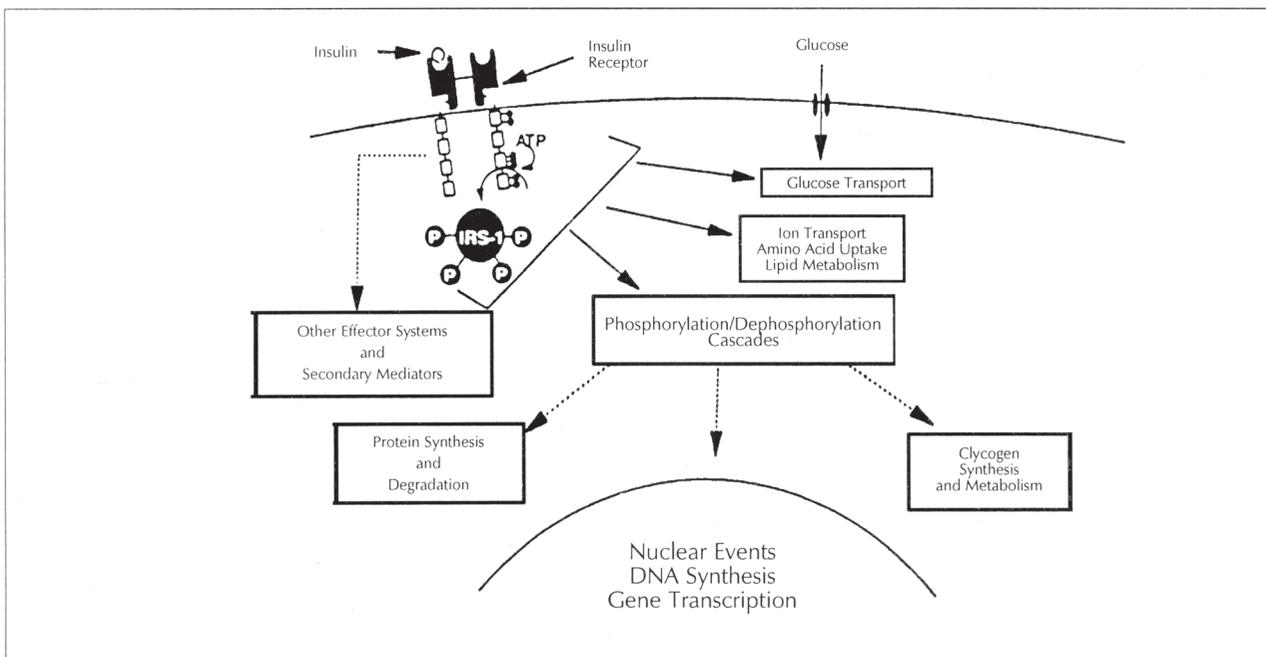
В последните години бяха открити и *други белтъци, съдържащи SH2-хомоложни области (виж по-горе)*, които взаимодействат с IRS-1. Такива протеини са **Syp** (тирозинфосфатаза, регулираща raf-1) и **Nck** (с роля в клетъчната пролиферация) [6].

IRS-2

В хода на изследванията на IRS-1 бе открит втори подобен на него белтък, наречен IRS-2. Този протеин е бил описан подробно от Araki и сътр. [2] при мишки с дефектен ген за IRS-1 и днес се нарича IRS-2. Различията между IRS-1 и IRS-2 са в местата на фосфорилиране от рецептора и във факта, че те опосредстват различни, макар и отчасти припокриващи се сигнали [21].

Изследователски групи откриват все нови и **нови фактори**, въввлечени в опосредстване на инсулиновото действие. Такъв е например асоциираният със захарен диабет II тип белтък *RAD (ras-associated with diabetes)*. Откриват се и нови хипотетични пътища за активиране на транскрипционни фактори директно от IRS-1 без посредничеството на ензимните каскади от фамилията на MAP-киназите.

Фигура 3 илюстрира още веднъж огромното богатство и разнообразие на вътреклетъчната сигнална мрежа. Биологичният смисъл на предавания сигнал е представен на фиг. 4. Отклонения във функцията само на един посредник (напр. точкова мутация в неговия ген или промотор) могат да доведат до клинично значима увреда, т.е. до проява на болест [13]. *Подобни от-*



Фиг. 4. Биологична роля на инсулиновия сигнал [по 6]

Fig. 4. Biological role of the insulin signal [6]

клонения ще станат прицел на генната терапия, едно многообещаващо лечение на бъдещето.

Разбирането на фундаменталните механизми на инсулин-рецепторните взаимодействия и предаването на сигнала са в основата на опитите за подобряване на конвенционалните инсулинови препарати. Рекомбинантната ДНК-технология направи възможна инженерната модификация на аминокиселинната последователност на инсулиновата молекула и създаването на **аналози на инсулина** с подобрени терапевтични качества. Тези модифицирани молекули обаче биха могли да нарушат баланса между метаболитния и стимулиращите растежа ефекти на инсулина. Кинетиката на рецепторното свързване на инсулиновите аналози определя тяхното разпределение и ефекти в таргетните тъкани [8].

Инсулин LysPro (Ely Lilly, Indianapolis, Indiana, USA) е биосинтетичен инсулинов аналог, при който естествената последователност на пролин и лизин в С-терминалния край на В-веригата е променена и техните места (позиции 28 и 29 съответно) са разменени [9]. Посредством тази елегантна манипулация е създадена нова молекула с понижена склонност към асоцииране, а отгук – и по-бързо дисоцииране, по-бърза абсорбция от инжекционното място, по-бързо начало и по-кратка продължителност на действие в сравнение с конвенционалния бързодействащ човешки инсулин. Под наименованието *Humalog* този инсулинов аналог е навлязъл в клиничната практика на много страни, включително и в България.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Митев В.: Инсулинова трансдукционна система, *Молекулярна медицина*, 1. 1992, 2, 3–8.
2. Araki, E., X. Sun et al.: Human skeletal muscle insulin receptor substrate 1: characterization of the c-DNA, gene and chromosomal localization, *Diabetes*, 1993, 42, 1041–1054.
3. Araki, E., M. Lipes et al: Alternative pathway of insulin signalling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene, *Nature*, 1994, 372, 186–190.
4. Ashcroft, F., S. Ashcroft (Eds.): *Insulin Receptor*, in "Insulin: molecular biology and pathology", 1992, Oxford University Press.
5. Boyle, T., J. Campana et al.: Subunit structure of the purified placental insulin receptor. Intramolecular subunit dissociation by sodium-dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis, *J. Biol. Chem.*, 1985, 260, 8593–8600.
6. Cheatham, B., C. Kahn: *Insulin action and the Insulin Signaling Network*, *Endocrine Reviews* 16, 1985, 2, 117–142.
7. Dent, P., A. Lavoigne et al.: *The molecular mecha-*

nisms by which insulin stimulates glycogen synthesis in mammalian skeletal muscle, *Nature*, 1990, 348, 302–307.

8. Dreier, K.: *The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake*, *Diabetes/Metabolism Reviews*, 8, 1992, 3, 259–286.

9. Galloway, J., R. Chance: Improving insulin therapy: achievements and challenges, *Horm. metab. Res.*, 1994, 26, 591–598.

10. Kahn, C.: Current concepts of the molecular mechanism of insulin action, *Annual Review of Medicine.*, 1985, 36, 429–451.

11. Karin, M., P. Angel: The role of Jun, Fos and AP-1 complex in cell proliferation and transformation, *Biophys. Acta*, 1072, 129–157.

12. Medima, R., J. Bos: The role of p21ras in receptor tyrosine kinase signaling, *Crit. Rev. Oncogenesis*, 4, 615–661.

13. Mitev, V., L. Sirakov: Recent data about insulin signaling system and insulin resistance states, *Biomedical Reviews*, 1996, 5, 47–55.

14. Myers, M., M. White: New frontiers in insulin receptor substrate signaling, *Trends Endocrinol. Metabolism*, 1995, 6, 209–215.

15. Pelicci, G. et al: A novel transforming protein (SHC) with an SH2 domain is implicated in mitogenic signal transduction, *Cell*, 1992, 70, 93–104.

16. Reddy, S., C. Kahn: Insulin resistance: a look at the role of insulin receptor kinase, *Diabetic Medicine*, 1988, 5, 621–629.

17. Seger, R.: The mitogen-activated protein kinase cascades, *Sifma immunonotes*, 1996, 14, 1–3.

18. Skolnik, E., C. Lee et al: The SH2/SH3 domain containing protein GRB2 interacts with phosphorylated IRS-1 and SHC: implications for insulin control of ras signaling, *EMBO J.*, 12, 1929–36.

19. Sturill, T., L. Ray et al: Insulin-stimulated MAP-kinase phosphorylates and activates ribosomal protein S6 Kinase II, *Nature.*, 1988, 334, 715–718.

20. Sun, X., P. Rothenberg, C. Kahn et al: Structure of the insulin-receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein, *Nature*, 1991, 352, 73–77.

21. Waters, S.: Insulin receptor substrate 1 and 2 (IRS1 and IRS2): what a tangled web we weave, *Trends in Cell-Biology*, 1996, 6, 1–3.

22. White, M.: The IRS-signaling system in insulin action, *The Diabetes-Annual/9*, 1995.

Статията е постъпила в редакцията на 08.04.1997 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р М. Боянов
Клиника по ендокринология
Александровска болница,
ул. „Г. Софийски“ № 1, София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. M. Boyanov
Clinic of Endocrinology, Hosp. Alexandrovska,
1 G. Sofiiski Str., Sofia, Bulgaria

Метаболитният синдром – нова нозологична единица. Етиопатогенеза и епидемиологична характеристика

В. Христов, М. Боянов, П. Попиванов, А. Проданова
Клиника по ендокринология, КВБ, Медицински университет – София

The metabolic syndrome – a new entity. Etiopathogenetic and epidemiological data

V. Christov, M. Boyanov, P. Popivanov, A. Prodanova
Clinic of Endocrinology, Department of Internal Diseases, Medical University, Sofia

Резюме

Синдромът на инсулинова резистентност е дефиниран от Gerald Reaven през 1988 г. Настоящият обзор спира вниманието на неговите характеристики и клинична значимост, обобщени са и историческите данни по въпроса. Накратко са изложени епидемиологични данни, подкрепящи съществуването на метаболитния синдром, а също и ключовата роля на инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията. Обсъждат се възможни етиологични фактори като пострецепторен дефект в мускулите или черния дроб, ролята на абдоминалния тип затлъстяване и други. Подчертава се участието на ЦНС и на така наречения „пестелив генотип“. В подробности е представена патофизиологията на синдрома на инсулинова резистентност. Показани са четирите основни фактора – мускулите, черния дроб, интраабдоминалната мастна тъкан и панкреасната бета-клетка. Очертани са и метаболитните последствия като дислипотеинемия, хиперкоагулация, артериал-

Abstract

The insulin resistance syndrome has been defined by Gerald Reaven in 1988. This review focuses the attention on its features and possible clinical implications. A short recapitulation of historical advances on the topic is made. Epidemiological data supporting the existence of the metabolic syndrome and the key role of insulin resistance and hyperinsulinaemia are briefly outlined. Possible etiological factors are discussed, such as postreceptor defects in the muscles and liver, the role of upper-body obesity and others. The involvement of the central nervous system is emphasized as well as the so called thrifty genotype. The pathophysiology of the insulin resistance syndrome is discussed in details. The role of the four key-players; the muscles, the liver, the intraabdominal fat and the pancreatic beta-cells, is displayed. The consequent metabolic disturbances such as hyperlipidaemia, hypercoagulation, hypertension and the early onset of atherosclerosis are shown. It is clearly stated, that insulin resistance

на хипертония и ранна атеросклероза. Ясно е подчертано, че инсулиновата резистентност води пряко до повишаване на сърдечносъдовия риск и риска от неинсулинозависим захарен диабет. Въпреки че се унаследяват, инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията могат да бъдат профилактирани или най-малко отложени във времето при правилен начин на живот, хранене и подходяща физическа активност.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: инсулинова резистентност, епидемиология, етиология, патофизиология, сърдечносъдов риск.

can lead directly to an increase of cardiovascular disease risk and to non-insulin-dependent diabetes mellitus. Although hereditary, insulin resistance and hyperinsulinaemia can be prevented or at least delayed by proper lifestyle, diet and physical exercise.

KEY WORDS: Insulin resistance, Epidemiology, Etiology, Pathophysiology, CVD risk

Метаболитният синдром, наричан още синдром X, или синдром на инсулинова резистентност, е описан за първи път от Gerald Reaven през 1988 г. [12]. Според него **метаболитният синдром** представлява съчетание на **инсулинова резистентност и хиперинсулинемия** с последващо развитие на патогенетично свързани **артериална хипертония, дислиппротеинемия (повишени триглицериди и понижен HDL-холестерол), хиперурикемия и повишение на инхибитора на плазминогенния активатор – PAI-I**. Всички те участват в етиологията и патогенезата на исхемичната болест на сърцето (**ИБС**), неинсулинозависимия захарен диабет (**НИЗЗД**) и **атеросклерозата**. По-късно Paul Zimmet добави към синдрома **затлъстяването от андроиден тип** и означил пациентите с метаболически синдром и свързте го като болни от синдром X (+), а тези без затлъстяване – като синдром X(-) [19]. Почти по същото време Kaplan говори за смъртоносния квартет (“the deadly quartet”) на нарушения въглеводороден толеранс, хипертриглицеридемията, хипертонията и затлъстяването от андроиден тип [8]. Още през 1987г. De Fronzo обосновава естественото развитие на НИЗЗД с дефекти в дейността на т. нар. „*триумвират*“ – панкреасната бета-клетка, мускулната и чернодробната клетка [5]. През 1995 г. Reaven допълва представите ни за метаболически синдром и НИЗЗД с картината на „*четиримата мускетари*“: бета-клетка, мускулна, чернодробна клетка и мастна тъкан [14].

Метаболитният синдром като отделна нозологична единица

Още през 30-те години Himsworth въвежда понятието „*инсулинова нечувствителност*“ [6] и я измерва в хода на глюкозотолерансен тест. Днес „златен стандарт“ за оценка на инсулиновото действие в периферията е *еугликемичната хиперинсулинова кламп-техника*. Инсулиновата чувствителност или съответно резистентност се определят по количеството глюкоза, необходимо за поддържането на еугликемия при постоянно високо ниво на инсулинемията. De Fronzo описва т. нар. *U-образна Старлингова крива* на инсулиновата секреция [5]. Чрез нея той установява, че до определени нива на хипергликемия инсулинемията в хода на пероралния глюкозо-толерансен тест (ОГТТ) силно нараства и започва да се понижава едва след достигане на кръвно-захарно ниво на гладно от около 6,6 mmol/l. Следователно до това ниво на гликемията дори и непропорционално високата инсулинемия не успява да я коригира. Това според него е и най-нагледното доказателство за наличен дефект в действието на инсулина при НИЗЗД, т.е. на инсулинова резистентност.

Проучени са много от статистическите и причинно-следствени **връзки на инсулиновата резистентност** с останалите изяви на метаболически синдром, напр. с *артериалната хипертония* [17] (главно у бялата раса), *дислиппротеинемията* [11], *атеросклерозата и коронарната болест*

Таблица 1. / Table 1.

Сравнителни резултати от епидемиологичните проучвания за ролята на хиперинсулинемията [по 20] Comparison of epidemiological data about the role of high insulin levels [20]		
Проучване/ Study	Изследвани лица/ Population studied	Самостоятелни предиктори на коронарен риск/ Independent predictors of coronary risk
Busselton (Австралия)	2000 възрастни за 12 години	систолично и диастолично налягане инсулинемия на 60-ата мин от ОГТТ
Helsinki Policemen Study (Хелзинки)	няколко хиляди мъже за повече от 10 години	диастолично налягане, възраст, тютюнопушене, HDL-холест., инсулинемия на 60-ата мин от ОГТТ
Paris Prospective Study (Париж)	7000 мъже за 9 години	инсулинемия на 120-ата мин от ОГТТ, възраст, тютюнопушене, общ холестерол, диастолично налягане

[4]. Още по-добре изучена от епидемиологична и патофизиологична гледна точка е хиперинсулинемията [20]. Най-често цитирани са 3 големи проучвания, доказващи ролята на **хиперинсулинемията** като *самостоятелен рисков фактор за ИБС (виж табл. 1)*. Днес не съществува съмнение във факта, че инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията са двете основни черти, общи за метаболитния синдром, а фенотипната му изява под формата на хипертония и/или дислипотеинемия, и/или нарушен въглехидратен толеранс и т.н., зависи от генетичните особености на засегнатия индивид.

Епидемиологичните проучвания насочиха вниманието на изследователите и към ролята на **затлъстяването от андроиден тип**, наричано още затлъстяване от абдоминален тип „ябълка“ и т.н. [7]. Оказа се, че високото съотношение ханш–талия (WHR, waist-hip ratio) – над 1,0 при мъжете и над 0,8 при жените, е по-важен *рисков фактор за коронарна болест* от повишението на индекса на телесната маса (BMI, body mass index) над 27 за мъжете и над 26 – за жените. В последно време много разработки се концентрираха и върху проблема за токсичното действие на хипергликемията върху бета-клетката и инсулиночувствителните тъкани, т. нар. **глюкотоксичност** [6].

Значението на метаболитния синдром днес се подчертава от факта, че Reaven открива

инсулинова резистентност и/или хиперинсулинемия в до 25 % от общата привидно здрава популация.

Етиология на метаболитния синдром

Етиологията на метаболитния синдром и досега не е напълно изяснена. Повечето автори са единни, че се отнася за **наследствен генетичен дефект**. Това се доказва от факта, че инсулинова резистентност и хиперинсулинемия се наблюдават и при здрави лица, а също и при родственици на лица с НИЗЗД или синдром X [16]. С напредване на възрастта индивидите с безсимптомна инсулинова резистентност и хиперинсулинемия развиват чертите на метаболитния синдром особено при неблагоприятен начин на живот (**въздействие на факторите на средата**).

Генетичен дефект е търсен на различни нива в инсулиночувствителните тъкани, напр.:

- пострецепторен дефект на *мускулната клетка* [6],
- дефект на β_3 -адренергичния рецептор в *мастната тъкан* [18],
- свръхактивност на Na^+ / H^+ -помпи [15],
- дефект в *липопротеинлипазата* [1],
- генетичен дефект в *бета-клетката* или в клетъчната кооперация в панкреаса [10],

– *секреция на амилин* от панкреаса, подтискащ периферното оползотворяване на глюкозата и инсулиновата секреция (евентуално свързващо звено между бета-клетката и периферията) [6].

Още по-интересни са хипотезите за участието на *ЦНС и централните метаболитни регулаторни механизми*. Изтъква се участието на оста хипоталамус-хипофиза, както и въздействието върху нея на хроничния стрес, тютюнопушенето и алкохолизма. Търсят се и промени в галанин-секретиращите клетки, управляващи апетита, в GABA (ГАМК) – медиацията [3] и др.

Търсена е и връзка между *типа поведение* и развитието на метаболитен синдром. Единични проучвания показват, че той се развива у хора с песимистична или тревожна нагласа и/или умствена преумора [9]. Негативната емоционалност (агресивност, тревожност), силно подчертаното усещане за отговорност, се асоциират с развитието на метаболитен синдром в по-късна възраст. В хода на редица изследвания е доказано, че първите черти на метаболитния синдром се развиват в детска и юношеска възраст [2] и могат да бъдат модулирани посредством стила на живот.

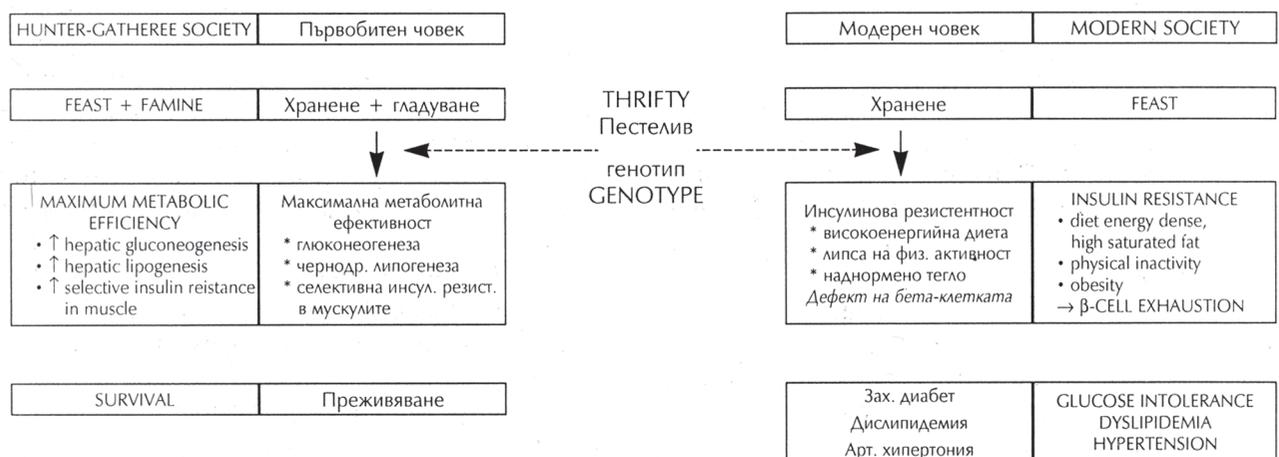
Много интересна в еволюционно отношение е и хипотезата на Zimmet [20] за наличие на т. нар. „пестелив генотип“ (пестящ и съхраняващ енергията, “thrifty genotype”). Той е бил еволюционно полезен за първобитния човек,

който невинаги е имал достъпен източник на храна и е трябвало да оползотворява изцяло погълнатите калории. Подобни хора имат дихателни вериги с преобладаване на NAD (никотинадениндинуклеотид), създаващи по 3 молекули АТФ при преноса на 1 водороден атом вместо с FAD (флавиндинуклеотид), синтезиращи само 2 молекули АТФ с отделяне на топлина. Такъв тип пестелив метаболизъм, съчетан с модерния стил на живот – системно прехранване и липса на физическа активност, води до изява на инсулинова резистентност, хиперинсулинемия и абдоминално затлъстяване с последващо развитие на пълната гама на метаболитния синдром (виж фиг. 1).

Патофизиология на метаболитния синдром

Много интересен е въпросът за **локализацията на инсулиновата резистентност**. На първо място тя е търсена в напречно-набръзнатата *мускулна тъкан*, тъй като тя оползотворява около 70–80% от глюкозата [6, 30]. Изтъквани възможности са:

1. Наличие на по-голям дял мускулни фибри тип В, които са по-нечувствителни към действието на инсулина [6].
2. Намалена капиляризация на мускулите [6].
3. Преобладаване на изоформите HIR-B на инсулиновия рецептор [6].
4. Пострецепторен дефект [10] на ниво-



Фиг. 1. „Пестеливият генотип“, влошеният въгледиагратен толеранс и другите рискови фактори за ИБС [20]
Fig 1. “The thrifty genotype”, the impaired glucose tolerance and other risk factors of CHD [20]

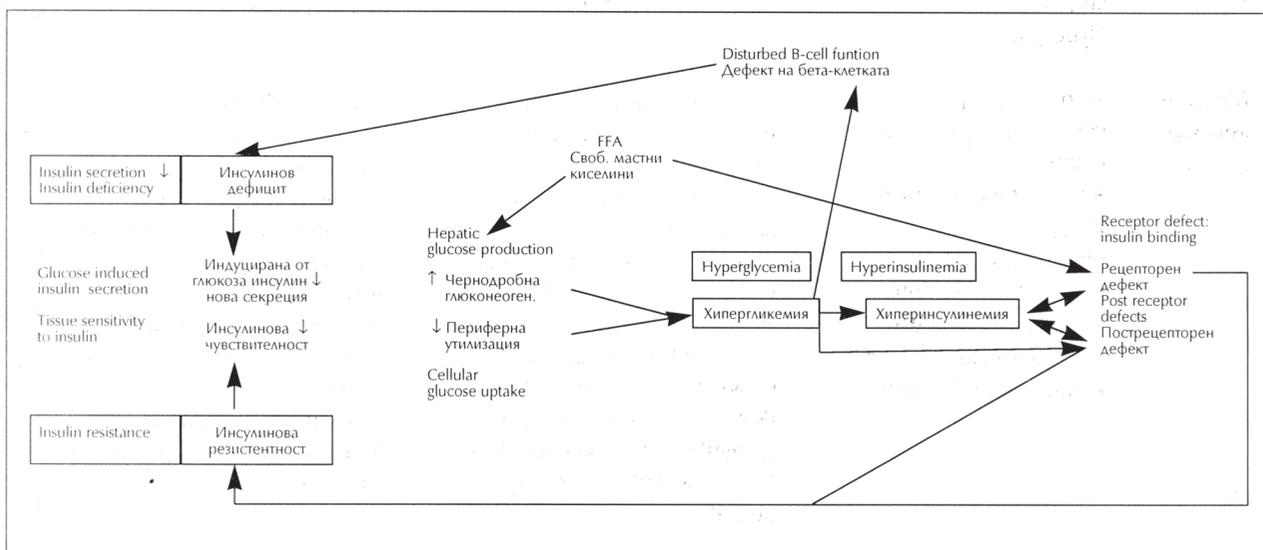
то на фосфатазите и фосфокиназите (предаващи инсулиновия сигнал на субклетъчно ниво), на гликогенсинтазата и глюкозните транспортери.

Днес най-разпространена е теорията за наличието на пострецепторен дефект. Инсулиновата резистентност в мускулната клетка е причина за хипергликемията след хранене, т.е. за хипергликемията при инсулинова стимулация.

На второ място наличие на инсулинова резистентност е доказано в чернодробната клетка [6]. Инсулинът не успява да подтиска в достатъчна степен глюконеогенезата. И тъй като тя е най-активна нощем, при този дефект се развива нощна и сутрешна хипергликемия на гладно.

ринсулинемията. Най-логична изглежда следната хипотеза за последователност на събитията във времето [6]:

1. Инсулинова резистентност в мускулите.
2. Компенсаторна свръхреакция и по-късно изтощение на бета-клетката.
3. Включване на абдоминалната мастна тъкан. Свободните мастни киселини допълнително увреждат останалите трима „участника“.
4. Съучастие на чернодробната клетка с хипергликемия на гладно.



Фиг. 2. Патофизиологични зависимости при метаболитен синдром [6]

Fig 2. Pathophysiological pathways in the metabolic syndrome [6]

На трето място инсулинорезистентна е и абдоминалната мастна тъкан [6, 7, 19]. Тя е по-чувствителна към липолитични стимули (главно катехоламини) и поддържа високи нивата на свободните мастни киселини в кръвта. А те от своя страна влошават инсулиновата чувствителност на мускулите и черния дроб и действат токсично върху панкреасната бета-клетка.

Едновременно с инсулиновата резистентност или като последваща компенсаторна реакция се развива и **хиперинсулинемия** [20], която за известно време коригира гликемията за сметка на тежки метаболитни отклонения. След това се образува **порочен кръг**, който води до пълната изява на основните характеристики на метаболитния синдром (виж фиг. 2).

Спори се кое е първоначалното отклонение – инсулиновата резистентност или хипе-

Патофизиологични последствия от хиперинсулинемията

Те са представени в таблица 2.

Хиперинсулинемията е асоциирана и с:

- повишение на инхибитора на плазминогенния активатор (PAI-I), смутен синтез на простациклини и др. [6], а следователно и със свръхсърваемост на кръвта,
- хиперурикемия [10],
- чернодробна стеатоза (повишен внос на прекурсори за синтез на масти) [6].

ИЗВОДИ

В заключение от всичко, изложено дотук, става ясно, че метаболитният синдром:

- се унаследява,

– налице е асимптомно в млада възраст,
 – модулира се от факторите на средата и начина на живот (хранене, физическа активност и др.),
 – при изява води до сходни нарушения, застъпени в различна степен в различните инди-

види – артериална хипертония, дислиппротеинемия, влошен въглехидратен толеранс или захарен диабет, бързо напредваща атеросклероза и т.н.
 – повишава значително риска от атеросклероза на съдовете, а оттам и съдовия риск, и смъртността от коронарен или мозъчно-съдов инцидент.

Таблица 2. / Table 2.

Неблагоприятни ефекти на хиперинсулинемията Adverse effects of high insulin levels			
Ефект/ Effect	Артериална хипертония [17]/ Hypertension	Дислиппротеинемия [11]/ Dyslipoproteinemia	Атерогенеза [6]/ Atherogenesis
Механизми/ Mechanisms	<ul style="list-style-type: none"> – повишена реабсорбция на N^+ в бъбреците – повишен симпатикотонус – променена активност на K^+/Na^+ – помпи и Ca^{2+}/Mg^{2+} - канали – пролиферация на мускулни клетки в стената 	<ul style="list-style-type: none"> – повишена активност на чернодробната триглицеридлипаза – понижена активност на липопротеинлипазата – повишен синтез и секреция на триглицериди и VLDL-холестерол – смутен метаболизъм и почистване на LDL и VLDL <p>Резултат: повишени триглицериди и VLDL-хол., понижен HDL-холестерол; малки плътни LDL-частици</p>	<ul style="list-style-type: none"> – митогенен ефект на инсулина върху ендотела – лезии на стената при отстраняване от макрофагите на неензимно гликираните протеини (при хипергликемия) – дислиппротеинемия – артериалната хипертония „напомпва“ липидите в съдовата стена – подтискане на фибринолизата (PAI-I) и повишено тромбообразуване

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Ahn, Y., R. Ferrel, R. Humman et al.: Association of lipoproteinlipase gene variation with the physiologic components of the insulin resistance syndrome in the population of the San Luis Valley Colorado, *Diabetes care*, 16, 1993, 11, 1502–1506.

2. Bergstrom, E., O. Hernell et al.: *Insulin resistance syndrome in adolescents*, *Metabolism*, 45, 1996, 7, 908–914.

3. Blasi, C., B. Jeanrenaud: *Insulin resistance syndrome: detective GABA-neuromodulation as a possible hereditary pathogenetic factor (the „GABA hypothesis“)*, *Med. Hypotheses*, 40, 1993, 4, 197–206.

4. De Fronzo, R., E. Ferrannini: *Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease*, *Diabetes Care*, 1991, 14, 173–194.

5. De Fronzo, R.: *The triumvirate: B-cell, Muscle and liver. A collusion responsible for NIDDM*, *Diabetes*, 1988, 37, 667–687.

6. Hanefeld, M.: *A practical guide in the Therapy of Type II Diabetes-Pathophysiology, Metabolic Syndrome, Differential Therapy, Late Complications*. (Eds. M. Hanefeld), 1995, Walter de Gruyter, Berlin-New York, 1–70, 98–110, 126–197.

7. Hauner, H.: *Abdominal obesity and coronary heart disease. Pathophysiology and clinical significance*, *Herz*, 20, 1995, 1, 47–55.
8. Kaplan, N.: *The deadly quartett: upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension*, *Arch. Int. Med.*, 1989, 149, 1514–1520.
9. Keltikangas-Jarvinen, L., K. Raikonen et al.: *Vital exhaustion, anger expression and pituitary and adrenocortical hormones. Implications for the insulin resistance syndrome*, *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.*, 16, 1996, 2, 275–280.
10. Lefebvre, P., E. Standl: *New aspects in Diabetes. Treatment Strategies with Alpha-Glucosidase inhibitors*. (Eds. P. Lefebvre, E. Standl), 1992, Walter de Gruyter, Berlin–New York, 13–70 87–95.
11. Muller-Wieland, D., W. Krone: *Disorders of lipid metabolism in insulin resistance*, *Herz*, 20, 1995, 1, 33–46.
12. Reaven, G.: *Role of insulin resistance in human disease*, *Diabetes*, 1988, 37, 1595–1607.
13. Reaven, G.: *Pathophysiology of insulin resistance in human disease*, *Phys. Rev.*, 75, 1995, 3, 473–485.
14. Reaven, G.: *The fourth Musketeer – from Alexandre Dumas to Claude Bernard*, *Diabetologia*, 38, 1995, 1, 3–13.
15. Ruiz, P., T. Toledo: *Primary Na⁺/K⁻ exchanger dysfunction: a possible explanation for insulin resistance syndrome*, *Med. Hypotheses*, 41, 1993, 2, 186–189.
16. Stewart, M., D. Humphris et al.: *Features of syndrome X in first degree relatives of NIDDM patients*, *Diabetes Care*, 18, 1995, 7, 1020–1022.
17. Weidmann, P., D. Muller-Wieland, W. Krone: *Insulin resistance and arterial hypertension*, *Herz*, 20, 1995, 1, 16–32.
18. Widen, E., m. Lehto et al.: *Association of a polymorphism in the beta₃-adrenergic receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns*, *N. Engl. J. Med*, 336, 1995, 6, 348–351.
19. Zimmet, P., S. Baba: *Central obesity, glucose intolerance and other cardiovascular disease risk factors: an old syndrome rediscovered*, *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1990, 10, S167–S171.
20. Zimmet, P.: *Hyperinsulinemia – how innocent a Bystander?*, *Diabetes Care*, 16, 1993, Suppl 3, 56–70.

Статията е постъпила в редакцията на 15.05.1997 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Вл. Христов,
Клиника по ендокринология
Александровска болница,
бул. „Г. Софийски“ № 1, София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. V. Christov,
Clinic of Endocrinology, Hosp. Alexandrovska,
1 G. Sofiiski Str., Sofia, Bulgaria
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Щитовидна жлеза и бременност

Р. Иванова

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

The thyroid and pregnancy

R. B. Ivanova

Clinical Center of Endocrinology and gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Клиницистите познават отдавна постоянната зависимост между тиреоидната функция и бременността. Бременността може да бъде сериозно повлияна от промените в щитовидната функция. Адекватният йоден внос има важно значение за нормалната функция на майчината и феталната щитовидна жлеза. В последните години е постигнат значителен прогрес в разбирането на взаимоотношенията майка /плод. Въпреки че техните тиреоидни функции се регулират независимо, те са тясно свързани чрез трансфер през плацентата на различни субстанции от майчин произход – йодид, TRH, различни медикаменти и тиреоидни антитела.

При нормалната бременност майчината щитовидна жлеза се регулира от 3 главни фактора, които заедно с промените в йодната кинетика водят до адекватна адаптация към повишените изисквания във връзка с нарастващите нужди от тиреоидни хормони. Настъпват типични промени в нивата на общите, свободните тиреоидни хормони и ТСХ, което налага преценката на всеки отделен тиреоиден проблем през бременността да бъде индивидуална и отговорна.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: бременност, щитовидна жлеза, Базедова болест, хипотиреоидизъм.

Abstract

Clinicians know the constant relationship between the thyroid function and pregnancy from long time. The pregnancy may be seriously influenced by the changes in thyroid function. Adequate iodine intake has important significance for the normal function of both maternal and fetal thyroid glands. In recent years there is considerable progress in the understanding of the relationship between mother and fetus. Although their thyroid functions are regulated independently, the latter are closely connected via the transplacental transfer of different substances of maternal origin – iodide, TRH, various drugs and thyroid antibodies.

In normal pregnancy the maternal thyroid gland is regulated by 3 important factors. Together with the changes in iodine kinetic they ensure the adequate adaptation to the increased requirements for thyroid hormones. Characteristic changes in the levels of the total and free thyroid hormones and TSH occur, which necessitate an individual and responsible approach in the evaluation of every thyroid problem throughout pregnancy.

KEY WORDS: pregnancy, thyroid gland, Basedow's disease, hypothyroidism.

Бременността специфично повлиява физиологичното състояние на майчината щитовидна жлеза и кинетиката на йодния метаболизъм. В условия на достатъчен йоден прием майчината тиреоидея е адекватно адаптирана към повишените изисквания във връзка с нарастващите нужди от тиреоидни хормони [1, 4]. При условия на йоден дефицит бременността и следродовият период са свързани с нарастване на майчината щитовидна жлеза, нерядко със субклинични или изявиени функционални нарушения, водещи до патология на бременността и вторично до нарушения в развитието на плода (понякога трайни).

В последните години интересът към регулацията на тиреоидната функция при здрави бременни жени и при такива с изявиени предшестващи тиреоидни нарушения нараства и е насочен към различни струмигенни стимули по време на бременността, промените на имунния отговор при бременни с автоимунни тиреоидни нарушения, с разглеждане на диагностичните и прогностичните критерии, както и уточняване на терапевтично поведение.

Нормалната бременност повлиява физиологичното състояние на майчината щитовидна жлеза чрез три основни механизма:

1. Повишаване на тироксин-свързващия капацитет на плазмата (ТсГ).
2. Наличие на плацентарни тиреоидни стимулатори (чХГ).
3. Активност на плацентарната дейодозна система.

Променя се кинетиката на йодния метаболизъм на бременната:

1. Повишава се реналният йоден клирънс от 15-а гестационна седмица (г. с.) до края на бременността с нормализиране в първите седмици след раждането (ефект на хиперестрогенемията).
2. Повишава се средният тиреоиден клирънс на йода в резултат на нарастване на екстратиреоидния пул на тироксина (Т4).
3. Настъпва намаление на неорганичния плазмен йод, достигащ много ниски стойности и оставащ така до раждането.
4. Компенсаторно се повишава абсолютната йодна каптация на майчината щитовидна жлеза в сравнение с тази у небременни жени.
5. След 12 г. с. допълнително се включват нуждите на феталната щитовидна жлеза за собствена хормоносинтеза.

Описаните механизми и фактори водят до типични промени в серумните концентрации на свободните и общи тиреоидни хормони, както и на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) през различ-

ните срокове на нормална бременност, представляващи един адаптивен механизъм за правилно протичане на бременността, а също и за растежа и развитието на плода.

Под влияние на хиперестрогенемията в ранните стадии на бременността се повишава активността на чернодробните ензими, участващи в синтезата на главния транспортен протеин за тиреоидните хормони – Тироксин-свързващият глобулин (ТсГ). Същият се различава от синтезирания извън бременността (ТсГ) по структурен състав и се очиства по-бавно от циркулацията. Пиково нарастване се установява между 6 и 21 г. с., след което ТсГ се задържа под формата на плато до края на бременността, показвайки 2,5–3 пъти повишение в сравнение с небременни. След раждането същият прогресивно намалява и се нормализира към 5–6-ата седмица. Нарастването на ТсГ води до увеличение на екстратиреоидния пул на Т4 и до необходимост от повишена тиреоидна секреция на Т4 (през първия триместър нараства с 1–2% дневно), като съотношението Т4/ТсГ се запазва (37–40%). Съотношението Т3/Т4 остава непроменено.

Естрогените не повлияват тироксин-свързващия преалбумин и албумин. Посоченият механизъм отразява промените в нивото на общия Т4 – с рязко покачване между 6 и 9 г. с., след което същият бавно нараства до края на 18 г. с. с установяване на плато. При общия Т3 отсъства бърз отскок, той бавно и постепенно нараства до 18 г. с.

Серумните нива на свободните Т4 (СТ4) и Т3 (СТ3) прогресивно намаляват в хода на бременността. Понякога през първия триместър СТ4 може да бъде повишен (под влияние на ефекта на чХГ). Най-ниски нива СТ4 достига около 30 г. с. (12,5 nmol/ml), докато СТ3 е с най-ниски стойности около 20 г. с. (3,0 nmol/ml). В края на бременността двата хормона са с около 30% по-ниски отколкото в началото и при небременни жени, докато серумният обратен Т3 (oТ3) се повишава по време на бременността.

През I триместър стойностите на ТСХ са ниски (0,5–0,75 mY/l), като постепенно нарастват и през II и III триместри достигат 1,0–1,2 mY/l. В хода на бременността в райони с нормален йоден прием нивата на тиреоглобулина и обемът на щитовидната жлеза не се променят.

В ранните срокове на бременността се установява тиреоид-стимулираща активност на серума на бременни, която е различна от ТСХ и е с по-слаб ефект в сравнение с него. Същата има плацентарен произход и се дължи на човешкия хормон-гонадотропин (чХГ). Пикът в секрецията му е между 8 и 14 г. с., като е установено, че през този

период той се удвоява на всеки втори ден. Повторно повишение е регистрирано в термина, без да се достигат стойностите от I триместър. В ранна бременност чХГ е отговорен за невъзприемчивостта на майчината щитовидна жлеза към ТСХ, но при някои жени може да причини транзиторен гестационен хипертиреоидизъм, протичащ с емезис и хиперемезис. В последните 4–5 години няколко колектива в свои проучвания съобщават за установена значителна хетерогенност в структурата на чХГ, като се обсъжда възможността различни негови структурни вариации да бъдат причина за повлияване на биологичната му активност [8, 12]. Някои автори въвеждат нозологичната единица „Гестационна тиреотоксикоза с емезис гравидарум“, доказвайки тиреоидстимулираща активност, дължаща се на асиало ХГ [11]. Разграничаването на Базедовата болест от транзиторния гестационен хипертиреоидизъм е трудно по време на първия триместър. Препоръките са за наблюдение, лечение на емезиса и изчаквателно поведение преди включването на тиреостатично лечение.

Човешката плацента съдържа големи количества алфа дейодаза, тип III (5-Д), дейодираща изключително тирозиловия пръстен на Т4 и Т3, с получаване на Т3 и Т2, имащи слаб афинитет към ядрените рецептори на тиреоидните хормони, поради което същите са метаболитно неактивни. Дейодаза тип III служи по време на феталното развитие за предпазване на мозъка на плода и други структури от ексцесивно високо ниво на активните тиреоидни хормони (ТХ). Повишената плацентарна дейодазна активност допринася за промените в метаболизма на ТХ.

Известно е, че в райони с различен по степен йоден дефицит бременността и следродовият период са свързани с нарастване на щитовидната жлеза на майката. Проспективни проучвания в райони с различен йоден дефицит установяват увеличение на щитовидната жлеза при 1/3 от родилките [5, 4], нарастване на ехографския обем до 50% през II и III триместър в сравнение с небременни и преди забременяването [10]. Функционалните изследвания показват намаляване на СТ4 към долни референтни граници за срока на бременността, релативно повишена Т3 секреция и ТСХ стимулация [3, 4]. В ендемичните райони с адекватна йодна профилактика всички параметри на тиреоидната функция на майката и показателите на йодната кинетика остават непроменени в сравнение с небременни контроли [2]. За преценка на йодния дефицит и необходимостта от суплементация се използват йодната уринна екскреция, нивото на тиреогло-

булина в серума и размерът на жлезата [1, 2, 10]. Честотата на тиреоидните нарушения при майката могат да бъдат повлияни от взаимодействието на имунологични и нутритивни фактори, което довежда и до нарушение в плода [6].

В някои европейски страни йодният внос е далеч под задоволителния. В повечето случаи при бременни и кърмачки се препоръчва около 200 mkg дневен йоден прием. За оценка на йодния прием служи степента на йодна екскреция както следва: липсващ йоден дефицит – при екскреция над 10 mkg/dl; лек йоден дефицит – при екскреция между 9,9–3,5 mkg/dl; умерен – 3,4–1,5 mkg/dl; тежък – под 1,5 mkg/dl [14].

ПРЕЦЕНКА НА ТИРЕОИДНИЯ СТАТУС ПРИ БРЕМЕННОСТ

Главен критерий за преценка на тиреоидната функция при бременни е серумното ниво на ТСХ, определено чрез ултрасензитивен метод и на СТ4 и СТ3. При повечето бременни с хипертиреоидизъм свободните хормони са повишени. При някои от тях стойностите на СТ4 са само гранично повишени, поради което пълното разграничаване от еутиреоидни лица зависи от стойностите на Т3 и ТСХ. При хипертиреоидизъм ТСХ е недоловим, поради което ТРХ-тестът, провеждан по-рано в случаите на лек хипертиреоидизъм, може да бъде избегнат. При хипотиреоидизъм също се преценяват стойностите на СТ4, СТ3 и ТСХ съобразно срока на бременността и очакваните физиологични промени.

ТИРЕОТОКСИКОЗА ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ

Съобщава се за честота 0,2% от всички бременни, като са изключени формите на трофобластни тумори. Тиреотоксикозата с автоимунен произход е най-честата форма на хипертиреоидизъм при бременни. Останалите форми, включително токсичната възлеза струма, са редки. Освен това съществува една особена група тиреотоксични нарушения през бременността, свързана с чХГ. Тя включва гестационните трофобластни заболявания и хиперемезис гравидарум. По правило жените с автоимунен хипертиреоидизъм показват тенденция към ремисия на тиреотоксикозата по време на бременност с обостряне в постпарталния период. Подтискането на майчиния имунен отговор се счита причина за подобряването на болестта при бременност. Медикаторите на имуно-супресивния ефект са от хормонален и нехормонален произход и включват:

1. Хормони-естрогени, прогестерон, чХГ, плацентарен лактоген, 1–25 /ОН/ 2.

2. Асоциирани с бременността плазмени протеини – вкл. алфа фетопротеини.

3. Имунни комплекси.

4. Простагландини и лимфокини.

5. Майчини блокиращи антитела.

6. Активност и брой на Т-лимфоцитите (намаляване на CD4 и НК клетки) и спадане броя на В-лимфоцитите и майчината циркулация.

7. Наличие на фетални супресорни Т-лимфоцити.

Титърът на антителата започва да спада през първото тримесечие и е най-нисък през третото. Имунната супресия се задържа 1–2 месеца след раждането и се нормализира от 3-ия до 5-ия месец. Това обяснява и обичайното обостряне в ранна бременност и в постпарталния период.

При нелекувани бременни с тиреотоксикоза се констатира висока честота на аборт, раждане на деца с ниско тегло, повишена неонатална смъртност и малформации на външните органи при новородените. Висок е рискът от развитие на тиреотоксична криза по време на раждане, а също така и развитие на еклампсия или сърдечна недостатъчност. Диагнозата на хипертиреозидизма се основава главно на лабораторните данни (ТСХ, СТ4, СТ3). Бременните понесат добре лекия и среднотезкия хипертиреозидизъм, ето защо и при несигурна диагноза не е фатално изчакване от 3 до 4 седмици и повторно изследване на хормоналните показатели.

Най-често използваните средства за лечение на Базедова болест при бременни са тионамидните препарати. Двете главни тиурейни съединения Пропилтиоурацил и Метимазол имат еднакви фармакокинетични особености и механизъм на действие както при небременни и еутиреоидни лица. Пропилтиоурацилът поради по-високото си свързване със серумните белтъци, по-слабата си мастна разтворимост и по-кратката си продължителност на действието е предпочитан при бременни и кърмачки. Въпреки че и двата препарата преминават фетоплацентарната бариера, при Пропилтиоурацила същото е 4 пъти по-слабо. Страничните прояви към тиреостатиците са същите както при небременни. Доза, която поддържа майчиния тироксин в горните граници на нормата за бременност, е оптимална за феталното развитие. Желателно е да се постигне контрол на тиреотоксичното състояние, като дозите се повишават постепенно до необходимото ниво. Функционалните тестове следва да се извършват ежемесечно. През II триместър тионамидното лечение може да се спре за около 2

седмици поради възможно настъпване на ремисия, отхвърляща необходимостта от по-нататъшно лечение. Рисковете са за сметка на плода при медикаментозен хипотиреоидизъм (конгенитален хипотиреоидизъм със струма). При евентуален медикаментозен хипотиреоидизъм на майката се включва L-тироксин. Поради това, че последният не преминава през плацентата, при хипотиреоидизъм на плода е предложен синтетичен аналог на тироксина–изопропил–тиронин (DIMIT), преминаващ фетоплацентарната бариера. Оперативно лечение може да се извърши във втория триместър само при компресивни прояви или съмнение за карцином. Бета-блокери се прилагат само при строги индикации. Терапия с йод-131 не влиза в съображение при бременни.

БРЕМЕННОСТ И ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Честотата на хипотиреоидизъм при бременни е между 0,02 и 3 % при изследване на СТ4 и ТСХ. Някои автори посочват данни за по-висок процент хипотиреоидизъм в сравнение с хипотиреоидизма при бременност. При хипотиреоидизъм е по-голяма честотата на абортите, перинаталната смъртност и честотата на вродените малформации. Съобщава се, че през последните години се наблюдават по-рядко компликации, вероятно поради по-леките случаи на заболяването. При субклиничен хипотиреоидизъм се съобщава за висока честота на прееклампсия. При жени с асимптоматични аутоимунни тиреоидни заболявания рискът от развитие на субклиничен хипотиреоидизъм по време на бременност е повишен независимо от установеното намаляване на титъра на антителата. Същият възниква в резултат на намалената способност на майчината щитовидна жлеза да се приспособи към променената тиреоидна икономика, свързана с бременността. Тенденцията при отделните болни към развитие на изследването на ТСХ и тиреопероксидазните антитела (ТРО) ТСХ остава по-висок, макар и в горни граници на нормата отколкото при контролите. Проследяването на тези параметри е важно при жени с повишен риск и при необходимост се прилага L-тироксин [6]. Въз основа на няколко проучвания в области с нисък йоден внос [5] се установява, че тироксиновите нужди през време на бременността се увеличават с 1/3 в сравнение с дозата преди забременяването, специално при жени, които са били под 100 мкг/дн. Това налага ежемесечен контрол, тъй като тиреоидната функция се променя през бременността при всяка жена и никой не може да предскаже измененията за всеки отделен случай.

Препоръчва се хормонално лечение на случаите със субклиничен хипотиреозидизъм, особено в райони на йоден дефицит [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В райони с недостатъчен йоден внос (под 100 мкг йод дневно) бременността и следродовият период са свързани с повишен риск от развитие на ендемична гуша при майката и плода, което може да се предотврати с прием на 200 мкг йод дневно при бременност и кърмене.

При Базедова болест на майката, протичаща с високи нива на СТ4 и ТТХ–рецепторни антитела, е необходимо прилагането не само за лечение на майчиния, но и на потенциалния фетален хипотиреозидизъм. В хода на тионамидното лечение плодът трябва да се поддържа в еутиреоидно състояние, особено около термина, когато тиреоидните хормони са особено важни за мозъчното развитие. Липсват съществени различия в ефектите на Пропицил и Метимазол върху майчината тиреоидна функция.

Хипотиреозидизмът има неблагоприятни ефекти върху изхода на бременността. Задължително е уточняването и прилагането на заместителна доза тиреоидни хормони по време на бременност. Субклиничният хипотиреозидизъм особено в райони на йоден дефицит също трябва да бъде лекуван.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Becers, C. *Iodine economy in and around pregnancy*. In: "The thyroid in pregnancy" Eds. C. Becker & D. Reinwein Schattaner, Stuttgart-New York, 1991, 25–33.
2. Berghout, A., E. Endert, A. Ross. *Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women, living in an iodine replete area*. Clin. Endocrinol. Oxf, 41, 1994, 3, 375–9.
3. Glinoe, D. *Maternal thyroid function in pregnancy*. J. Endocrinol. Invest. 1993, 16, 5, 374–8.
4. Glinoe, D., Ph. de Nayer, P. Bourdax et al. *Regulation of maternal thyroid during pregnancy*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 71, 1990, 3, 276–87.
5. Glinoe, D., F. Delange, L. Laboureur et al. *Maternal and neonatal thyroid function at birth in area of marginally low iodine intake*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 75, 1992, 3, 800–5.

6. Glinoe, D., J. P. Grun. *Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders*. J. Clin. Endocrinol. Metabol., 79, 1994.

7. 197-204.7. Hall, R.m, J. H. Lazaurus. *Changing iodine intake and the effect on thyroid disease*. Br. Med. J., 1987, 294.

8. Hershman J. M. *Role of human chorionic gonadotrophin as thyroid stimulator*. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 74, 1992, 258–59.

9. Koutras, D. A., *Prevention and treatment of nontoxic goitre during pregnancy*. In: "The thyroid and pregnancy" Eds. C. Becker & D. Reinwein/Shataner, Stuttgart-New York, 1991, 125–30.

10. Rasmussen, N. G., P.J. Hornnes, L. Hegedus. *Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and postpartum. The goitrogenic effect of pregnancy*. Am. J. Obstet. Gynecol., 160, 1989, 1216–20.

11. Tsuruta, E., H. Tada, H. Tamaki et al. *Pathogenic role of human chorionic gonadotropin in gestational thyrotoxicosis*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 80, 1995, 350–55.

12. Yoshikawa, N., M. Nishikawa, M. Hiromoto et al. *Thyroid stimulating activity in sera of normal pregnant women*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 69, 1989, 891–95.

13. Wing, D., L.K. Millar, P.P. Koonings et al. *A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy*. Am. J. Obstet. Gynecol., 170, 1994, 90–5.

14. ВХО/УН14ИЕ(D/1411И14АА, НУТ 94. 6. WHO/UNICEF/ICCIDD. Nut. 94.6. *Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt iodization*.

Статията е постъпила в редакцията на 22.05.1997 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Ралица Иванова,
КЦЕГ, ул. Д. Груев № 6, София – 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Ralitsa Ivanova
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Приложение на препарата Акарбоза (Glucobay) при болни с неинсулинозависим захарен диабет и вторична резистентност към сулфанилурейни препарати. Резултати от многоцентрово проучване

В. Христов, П. Попиванов, Д. Манолов, К. Павлов¹

Клиника по ендокринология, КВБ, Медицински университет – София

¹ Клиника по ендокринология, Медицински университет – Пловдив, Диабетен център

Acarbose (Glucobay) treatment of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary sulphoniurea failure. Results from a multicenter study

V. Christov, P. Popivanov, D. Manolov, K. Pavlov¹, S. Vladeva, R. Missov

Clinic of endocrinology, Department of internal diseases, Medical University, Sofia

¹ Clinic of endocrinology, Medical University, Plovdiv

Резюме

Проведено е многоцентрово проучване за ефекта на препарата глюкобай/акарбоза при 65 диабетици с неинсулинозависим диабет и вторична резистентност към сулфанилурейните препарати. Болните са на средна възраст 59 ± 66 г. и продължителност на заболяването $11 \pm 5,9$ г., с индекс на телесна маса $30 \pm 4,4$ кг/м². Лечението с глюкобай е с продължителност 60 дни при последователно увеличение на дозировката от 3 x 50 мг за 30 дни и 3 x 100 мг за следващите 30 дни, последвани от 20-дневен период на отмяна на препарата. След края на втория месец е налице достоверно намаление на стойностите на средната гликемия и гликемиите на гладно и постпрандиално в сравнение с изходните стойности. В края на втория лечебен период (3 x 100 мг дневно) е налице допълнителна

Abstract

We conducted a multi-center study on the effect of Glucobay (Acarbose) in 65 non-insulin dependent diabetes patients with secondary sulfonylurea failure. Their mean age was 59 ± 8.6 yrs, the mean duration of diabetes – 11 ± 5.9 yrs, and mean body mass index – 30 ± 4.4 kg/m². They were treated with Glucobay for 60 days in a dose regimen 3 x 50 mg for 30 days and 3 x 100 mg for another 30 days, followed by a 20-day withdrawal period. At the end of the first month we found a significant decrease in fasting, postprandial and mean glycemia in comparison to baseline. At the outcome of the second treatment period (3 x 100 mg) a further significantly different from the outcome of the first treatment period (3 x 50 mg) reduction of mean and postprandial glycemia occurred. Significant reduction of fructosamine lev-

редукция на постпрандиалните и средни кръв-нозахарни стойности, която е достоверна в сравнение с края на първия лечебен период (3 x 50 мг). Достоверно намалени са и стойностите на фруктозамина в края на всеки лечебен период в сравнение с изходните. Стойностите на серумните триглицериди също са достоверно намалени в сравнение с изходните в края на първи и втори лечебен период. Няма достоверна разлика в стойностите на общия холестерол и фракциите му в хода на лечението с глюкобай. Странични ефекти са наблюдавани при 9 от болните (13,8%), като в хода на лечението те чувствително намаляват.

Заклучението е, че препаратът акарбоза (Glucobay) е ефективно и надеждно средство за допълнително лечение на II тип диабет с вторична резистентност към СУП и представлява добра алтернатива на инсулиновата терапия в подобни случаи.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: неинсулинозависим диабет, вторична резистентност към СУП, акарбоза, инсулинова резистентност.

Вторичната резистентност към сулфанилурейни препарати (СУП) е проблем, който съществува от въвеждането на тези средства в клиничната практика. Дефинира се като постепенно развитие на неефективност на лекарственото действие въпреки максималната дозировка на медикамента, след като първоначално е бил налице добър отговор в продължение поне на 3–4 месеца [2, 4]. Честотата на вторичната резистентност към СУП всяка следваща година от началото на лечението варира между 5–10%. Според Haurt и сътр. съществува линейна зависимост между продължителността на лечение със СУП и развитието на вторична резистентност към тях [4]. Тъй като досегашната единствена алтернатива при подобна ситуация беше преминаването към инсулинолечение, което, както е известно, създава редица неудобства, всеки нов терапевтичен подход, отсрочващ инсулинолечението, има своята сериозна индикация.

Алфа-глюкозидазните инхибитори са открити и въведени в клиничната практика в пос-

els compared to baseline was proved at the end of each treatment period. The same was true for serum triglyceride levels. There was no significant difference in total cholesterol levels and its fractions during the treatment with Glucobay. Side-effects were observed in 9 patients (13,8%), which became milder in the course of the treatment.

Our conclusion is that the medication with Glucobay is a very efficient and reliable tool for further treatment of type 2 diabetes in secondary sulfonylurea failure and is a very good alternative to the insulin therapy in such cases.

KEY WORDS: Non-insulin dependent Diabetes Mellitus, Secondary Sulfonylurea Failure, Acarbose, Insulin Resistance.

ледно време с идеята, че потискането на глюкозното освобождаване в тънките черва ще подобри метаболитния контрол при диабета по физиологичен начин [1, 3, 7]. В това отношение препаратът акарбоза (Glucobay) е potentен алфа-глюкозидазен инхибитор. Чрез забавяне на глюкозното освобождаване от липо- и полизахаридите постпрандиалната хипергликемия се адаптира по-добре към забавената инсулинова секреция, характерна за неинсулинозависимия диабет [5, 7]. Понеже акарбозата намалява значително постпрандиалната хипергликемия и до известна степен хипергликемията на гладно, с това се облекчава въздействието на последната върху панкреасната островна тъкан и се редуцира допълнително наличната хиперинсулинемия. Това на свой ред има благоприятен ефект върху периферната инсулинова чувствителност [1, 7, 8]. Досегашните резултати от проведени клинични изследвания са насърчителни в това отношение [1, 3, 5, 6, 8, 9].

С настоящото многоцентрово проучва-

не си поставихме за задача да проучим ефекта на препарата акарбоза (Glucobay) при болни с неинсулинозависим диабет и вторична резистентност към СУП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването е осъществено в три клинични центъра (Клиника по ендокринология на катедра по вътрешни болести при Медицински университет–София, Клиника по ендокринология на ВМИ–Пловдив и Диабетен център–София) върху 65 пациенти – 26 мъже и 39 жени, чиято клинична характеристика е посочена на табл. 1.

Таблица 1. / Table 1.

Клинична характеристика на болните Clinical characteristics of the patients		
	Средна стойност Mean value	Стандартно отклонение/ SD
Възраст, години/ Age, years	59	8,6
Давност на диабет (г) Diabetes duration, years	11	5,9
Индекс на телесна маса (кг/м ²) BMI kg/m ²	30	4,4
Систолно артериално налягане Systolic pressure, mmHg	155	20
Диастолно артериално налягане Diastolic pressure, mmHg	92	14

Вторичната резистентност към СУП е дефинирана при кръвнозахарни стойности от 7,8 ммол/л на гладно и от 11,1 ммол/л постпрандиално при максимална дозировка със СУП и спазване на подходящ диетичен режим. Периодът на клиничното проучване обхваща 100 дни и е съществен при следния дизайн:

- предварителен период на активно наблюдение при оптимален диетичен контрол – **20 дни**,
- третиране с акарбоза (Glucobay) в дозировка 3 x 50 мг дневно за **30 дни** при спазена доза СУП,
- последващо увеличение на дозата на Glucobay на 3 x 100 мг дневно за нови **30 дни**,
- период на отмяна на препарата – **20 дни**.

Следните изследвания са осъществени на 20-ия ден (приключване на предварителния

период), 50-ия, 80-ия и 100-ния ден:

- кръвнозахарна стойност на гладно сутрин,
- постпрандиална сутрешна кръвнозахарна стойност,
- средна кръвнозахарна стойност от шесткратен профил,
- серумен фруктозамин,
- показатели на мастната обмяна: общ холестерол, ХДЛ–, ЛДЛ–, и ВЛДЛ–холестерол, серумни триглицериди.

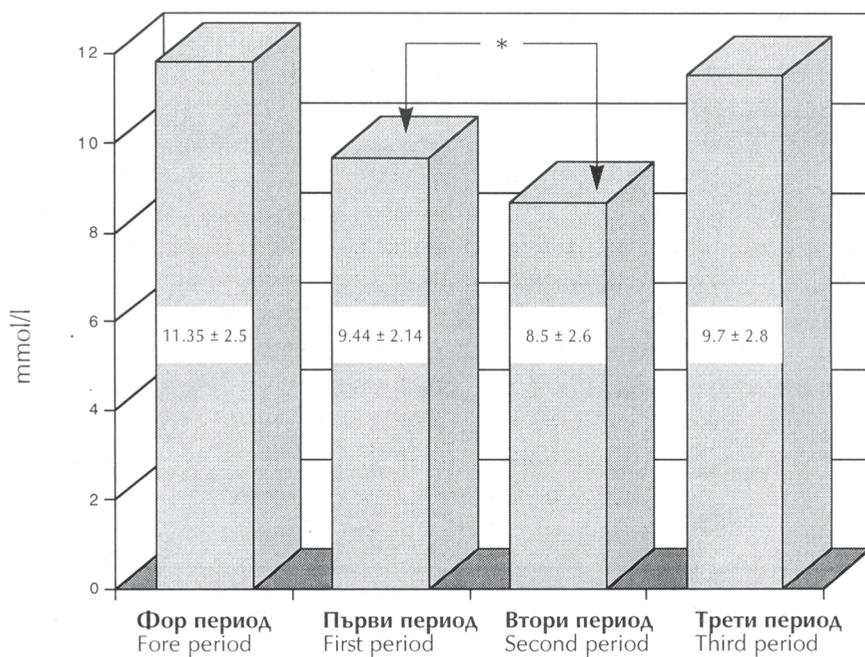
Отчитани са субективните симптоми по време на лечението като метеоризъм, флатуленция, диария и др. При 5 от болните се е наложило преждевременно преустановяване на лече-

нието с акарбоза поради персистиращи гастроинтестинални оплаквания. Тези болни са изключени от проучването.

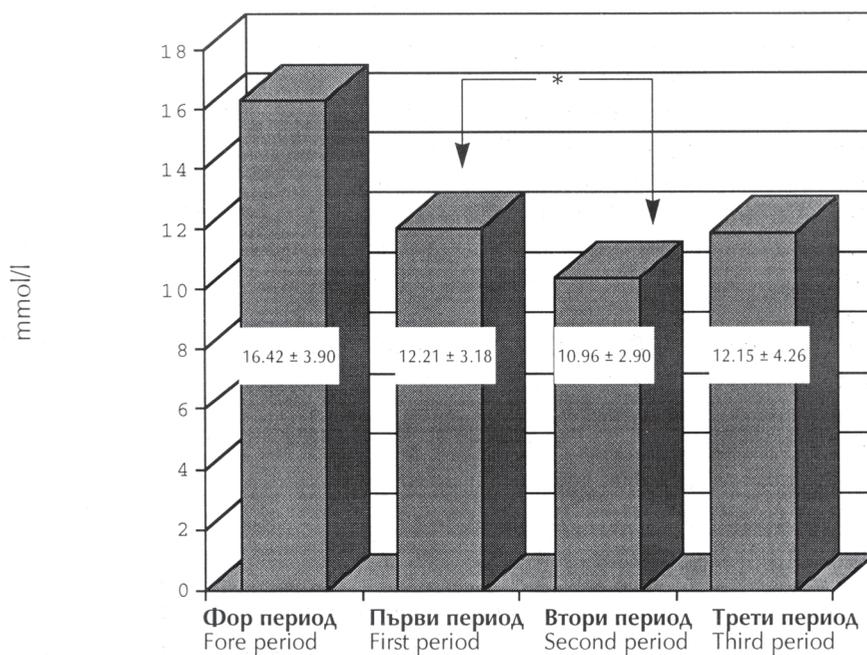
За анализ на промяната на параметрите в хода на лечението е използван стандартен t –тест при данни от една съвкупност. Експерименталните данни са обработени с персонален компютър IBM AT386 с помощта на процедура BMDP 3D от пакета BMDP.

РЕЗУЛТАТИ

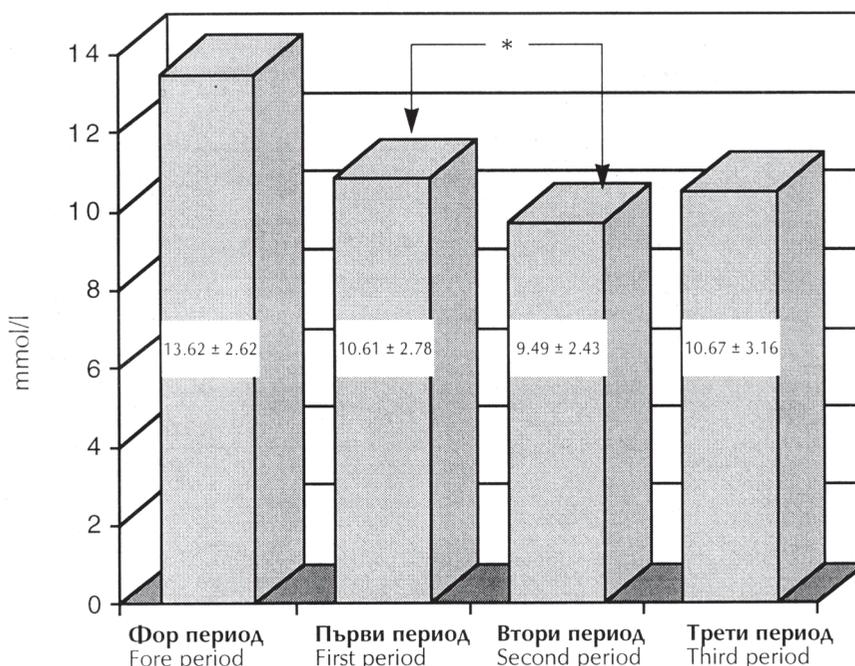
Стойностите на кръвната захар (на гладно, постпрандиално и средна от 6–кратен профил) са представени на фиг. 1, 2 и 3. Налице е достоверното им намаление в края на I и II период в сравнение с изходните стойности. В края на II лечебен период (3 x 100 мг дневно) е налице допълнителната редукция на потспрандиал-



Фиг. 1. Кръвна глюкоза – преди хранене
 Fig. 1. Blood glucose – fasting



Фиг. 2. Кръвна глюкоза – след хранене
 Fig. 2. Blood glucose – postprandial



Фиг. 3. Кръвна глюкоза – средно
Fig. 3. Blood glucose – mean

ните и средни кръвнoзахарни стойности, която е достоверна в сравнение с края на първия лечебен период (3 x 50 мг). Двадесетдневната отмяна на препарата се характеризира с умерено недостоверно повишение на кръвнoзахарните стойности в сравнение с тези след двата лечебни периода.

В стойностите на фруктозамина (фиг. 4) е налице също достоверно намаление в края на I и II период в сравнение с изходните стойности. В края на II период (3 x 100 мг) е налице също така достоверно намаление в сравнение с I период (3 x 50 мг).

Няма достоверна разлика в стойностите на общия холестерин и фракциите му (ХДЛ, ЛДЛ и ВЛДЛ) в хода на лечението и след отмяна на препарата в сравнение с изходните стойности. Единствено серумните триглицериди показват понижение в сравнение с изходните стойности в края на I и II период (разликите са достоверни, табл. 2).

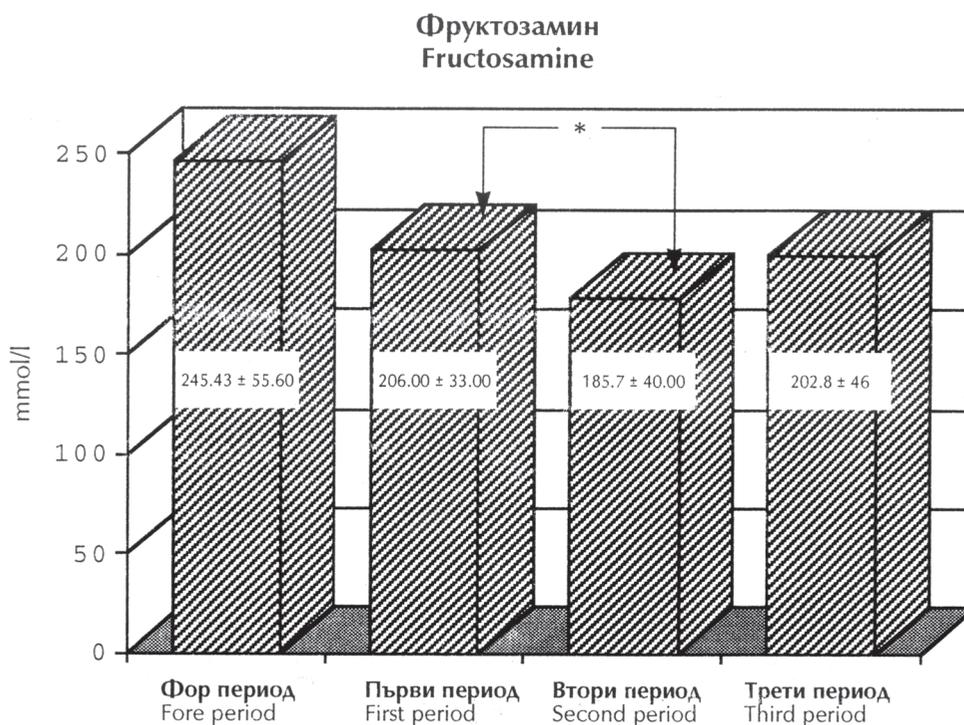
Не е констатирана достоверна промяна в теглото и артериалното налягане през периода на провежданото изследване.

Странични ефекти бяха наблюдавани при 9 от болните (13,8%), изразяващи се главно в метеоризъм и флатуленция. Трябва да се отбележи, че в хода на лечението техният интензитет намаля чувствително.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатът от нашето проучване показва, че включването на средство, притежаващо нов, качествено различен, редуциращ кръвнoзахарното ниво принцип, се отразява благоприятно върху метаболитния контрол при болни с неинсулинозависим захарен диабет и вторична резистентност към СУП. Подобни резултати, включително и при плацебо-контролирани изследвания, съобщават и други автори [3, 5, 6, 8, 9].

Хипергликемията при неинсулинозависим захарен диабет е последица от нарушена инсулинова секреция, загуба на ранната фаза на инсулиновия отговор към глюкозни стимули и периферно-инсулинова резистентност. По този начин хипергликемията има негативен ефект върху секреторния капацитет на бета-клетките,



Фиг. 4. Фруктозамин
Fig. 4. Fructosamine

Таблица 2. / Table 2.

Показатели на мастната обмяна Lipid metabolism profiles				
	Изходни Basal	I период I period	II период II period	След спиране After withdrawal
Общ холестерол Total cholesterol	16,79 ± 1,52	6,81 ± 1,60	6,58 ± 1,34	6,51 ± 1,37
ЛВП-холестерол HDL-cholesterol	1,23 ± 0,35	1,29 ± 0,30	1,28 ± 0,28	1,38 ± 0,39
ЛНП-холестерол LDL-cholesterol	15,13 ± 1,30	5,36 ± 1,50	5,05 ± 1,41	4,94 ± 1,23
ЛМНП-холестерол VLDV-cholesterol	0,48 ± 0,26	0,46 ± 0,23	0,52 ± 0,25	0,47 ± 0,22

отразяващ се на ефективността на СУП, водещ до нарушено постъпване на глюкоза в мускули, мастна тъкан и мозък. Kosaka и сътр. доказват, че намаляването на кръвната захар, независимо от терапевтичния принцип, подобрява ендогенната инсулинова секреция и глюкозната асимилация [6]. Характерно за лечението с

акарбоза при II тип диабет е забавянето и намаляването на постпрандиалната хипергликемия, а оттам и на хипергликемията на гладно. Това се наблюдава при нашето изследване и се маркира още при употребата на 150 мг акарбоза (Glucobay) дневно. Забавянето и намаляването на постпрандиалната гликемия, причинени от

акарбоза, съвпада със загубата на ранния инсулин-секторен пик, наблюдаван при болните с неинсулинозависим диабет. Това води до известно облекчаване на инсулин-глюкозното взаимодействие след прием на храна и продължително подобрене на глюकोзния метаболизъм, обективизирано с достоверно намаление на кръвнотехарните нива и стойностите на серумния фруктозамин.

В нашето проучване е налице и достоверно намаление на серумните триглицериди в хода на терапията с акарбоза. Подобни данни съобщават и други автори [1, 7, 9]. Вероятно причина за това е намаление на чернодробния триглицериден синтез в резултат на намаление на хиперинсулинемията, последвала благоприятните промени във въглехидратната обмяна след прилагане на медикамента.

Колкото се отнася до страничните явления като диария, флатуленция, метеоризъм и стомашно-чревен дискомфорт, те са наблюдавани в относително малък контингент от болни (13,8%). От други проучвания е известно, че появата на странични действия е зависима от дозата, поради което постепенното ѝ увеличение е относително добра гаранция за по-рядка проява на странични действия [7, 9].

В заключение може да се каже, че акарбозата (Glucobay) е ефективно и надеждно средство за допълнително лечение на II тип диабет с вторична резистентност към СУП и представлява добра алтернатива на инсулиновата терапия, която се предприема в подобни случаи.

4. Haupt, E. Blutzuckersenkende Sulfonamide. *Standort der modernen Substanzen im Vergleich zu alteren Antidiabetica*. Verlag Chemie, Weinheim, 1977, 1–169.

5. Keen, H. *Glucomodulation: a new therapeutic approach*. Practical Diabetes. 1993, Suppl. 6, S5–S9.

6. Kosaks, K. et al. *Increase in insulin response after treatment of overt maturity-onset diabetes is independent of the mode of treatment*. Diabetologia, 1980, 13–23.

7. Puls, W., *Diabetes mellitus and glucobay*. Schwes Verlag, Stuttgart, 1991.

8. Rosak, C. *Glucosidase inhibition and sulphonylurea secondary failure*. Diab. Nutr. Metab., 1990, Suppl. 1, 59–62.

9. Spengler, M., M. Cagatay. *Evaluation of efficacy and tolerability of acarbose by postmarketing surveillance*. Diab. Soffw., 1992, 1, 218–222.

Статията е постъпила в редакцията на 15.05.1997 г.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Bischoff, h. *Pharmacology of alfa-glucosidase inhibitors*. In: *New aspects of diabetes mellitus treatment. Proceedings from an international symposium*. Tokyo, 1992, 10–13.

2. Groop, L. et al. *Does secondary oral failure represent slowly evolving Type I diabetes? In: Cameron D. et al. (Eds). Non-insulin dependent diabetes mellitus*. Excerpta Medica, 1989, 48–51.

3. Hanefeld, M. et al. *Potential use of acarbose as first line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone*. diab. Nutr. and Metab. 1990, Suppl. 1, 51–57.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Вл. Христов,
Клиника по ендокринология,
Александровска болница
ул. „Г. Софийски“ № 1, София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. V. Christov
Clinic of Endocrinology, Hosp. Alexandrovska
1 G. Sofiiski Str., Sofia, Bulgaria

Клинични резултати от лечението на периферната диабетна макроангиопатия със Sulodexide (Vessel due F)

Л. Коева¹, Д. Коев², Х. Бохчелян¹, К. Визев², А. Кларова¹,
М. Радева², Д. Чаръкчиев², А. Ангелов¹

¹ Клиника по ендокринология, Медицински университет – Варна

² Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

Clinical experience from the treatment of peripheral diabetic macroangiopathy with Sulodexide (Vessel due F)

L. Koeva¹, D. Koev², H. Bohchelian¹, K. Vizev², A. Klisarova¹,
M. Radeva², D. Tcharactchiev², A. Angelov¹

¹ Clinic of Endocrinology, Medical University of Varna

² Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University of, Sofia

Резюме

Проведено е клинично проучване върху ефекта на медикамента Sulodexide (Vessel due F) при болни с неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД) с изразена диабетна периферна макроангиопатия, проявяваща се с клаудикацио интермитенс. Sulodexide (Vessel due F) съдържа глюкозаминогликани (80% хепариноподобна субстанция и 20% дерматан сулфат), които имат антитромботичен, антикоагулантен и фибринолитичен ефект. Освен това укрепват съдовия ендотел, нормализират кръвния вискозитет, имат антилипемично и антиатерогенно действие. Клиничното проучване е проведено върху 30 болни от НИЗЗД с добър гликемичен контрол и данни за периферна диабетна макроангиопатия. След информирано съгласие на болните е приложен Sulodexide в продължение на 10 дни под форма на мускулна инжекция по 1 ампула дневно, последвани от орален прием

Abstract

A clinical trial on the efficacy of Sulodexide (Vessel Due F) in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients with peripheral diabetic macroangiopathy demonstrated with intermittent claudication, was performed. Sulodexide (Vessel Due F) contains glucosaminoglycans (80% heparin-like substance and 20% dermatan sulphate) which have antithrombotic, anticoagulant and fibrinolytic effects. Besides, they strengthen the endothelium, normalize the blood viscosity and have antilipemic and antiatherogenic action. The clinical trial was performed on 30 NIDDM patients in a state of good glycaemic control and with signs and symptoms of peripheral diabetic macroangiopathy. After an informed consent of the patients Sulodexide was administered as an intramuscular injection once daily for 10 days followed by an oral administration of one tablet twice daily for additional 60 days. After the

на 1 таблетка два пъти дневно още 60 дни. Установява се достоверно намаление на субективните прояви на макроангиопатията на долните крайници след терапевтичния курс: намаление на нощните болки, крампите, студенината и изтръпването на крайниците, на оточността на глезените. Увеличено е изминатото разстояние пеш без болка в краката. Радиоизотопната ангиография, доплерографията и измерването на кислородното тъканно напрежение показват подобро кръвоснабдяване на долните крайници в резултат от лечението. Показателите на хемостаза показваха намаление на риска от тромбообразуване. Намалена е тромбоцитната агрегация, удължава се времето за кръвосъсирване, намалява фибриногенемията, съкращава се протромбиновото време. Sulodexide понижава липидите в серума, като се намаляват общият холестерол и триглицеридите, а се повишава нивото на HDL-холестерола. Клиничното проучване установи благоприятно действие на Sulodexide върху периферната диабетна макроангиопатия, както и изразено антиатерогенно действие, без да се нарушава добрият гликемичен контрол на захарния диабет. Медикаментът се понася добре, като само при двама болни е наблюдавано преходно вертиго и главоболие, изчезнали спонтанно в хода на лечението.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, диабетна макроангиопатия, Sulodexide, глюкозаминогликани.

По-ранната поява и по-тежката степен на атеросклерозата при неинсулинозависимия захарен диабет (НИЗД) е свързана със съчетаното действие на няколко атерогенни фактора: хипергликемия, хиперинсулинемия, хиперлипотеинемия, артериална хипертония и хиперкоагулация. Увреждането на съдовата стена е свързано и с намаленото количество на глюкозаминогликани в съдовия ендотел при захарен диабет. Глюкозаминогликаните се синтезират от ендотелните клетки на съдовете и се намират в съдовата стена. Техният електронегативен товар отблъсква белтъчните молекули от съдовата стена, като така се предотвратява евентуалното им преминаване през нея. Със своето структурно присъствие те предпазват ендотела от увреж-

reatment course a significant decrease of patients' complaints connected with the macroangiopathy of the lower limbs was established: an amelioration of night pains, cramps, the coldness and parasthesiae, ankle oedema. An enlargement of the walking distance without pain was recorded. Radionuclide angiography, Doppler sonography and tissue oxygen tension measurement established an improved blood flow in the lower limbs. Haemocoagulation variables demonstrated a decrease of the risk of thrombogenesis. Platelets aggregation decreased, coagulation time rose, fibrinogen levels lowered, prothrombin time shortened. Sulodexide decreased serum lipids, as total cholesterol and triglycerides decreased and HDL-cholesterol increased. The clinical trial proved favourable effects of Sulodexide in peripheral diabetes macroangiopathy, as well as a marked antiatherogenic action without any disturbance of the good glycaemic control of diabetes. The drug was well tolerated. Only two patients experienced transient vertigo and headache disappearing spontaneously during the treatment.

KEY WORDS: Diabetes mellitus, diabetic macroangiopathy, Sulodexide, glucosaminoglycans.

дане и поддържат интегритета на съдовата стена и нейната непропускливост. Освен това те активират освобождаването на тъканен плазминоген-активатор, съдоразширяващи простагландини и липопротеиновата липаза от ендотелните клетки [5]. Глюкозаминогликаните в циркулацията имат антитромботично и антикоагулантно действие и поддържат съдовата проходимост. Ето защо намаленото количество глюкозаминогликани при НИЗД увеличава съдовата пропускливост, намалява проходимостта на съдовете и затруднява фибринолизата. Обратно, екзогенно въведените глюкозаминогликани подпомагат физиологичната защита спрямо атеросклеротичните увреждания на съдовете.

Sulodexide (Vessel due F) е естествен продукт, изолиран от чревна лигавица. Съставен е от два главни компонента: ендогенна нискомолекулярна хепариноподобна фракция – 80% и дерматан сулфат – 20%.

Тъй като и двата компонента са глюкозоаминогликани, медикаментът има действие, подобно на физиологичното действие на собствените глюкозоаминогликани на болния. Ето защо Sulodexide (Vessel due F) има следните терапевтични ефекти:

1. Има антитромботична активност, като задържа развитието на артериални, венозни и капилярни тромби. Това се дължи на потискането на активиращия фактор X и тромбина, на намалението на адхезията на тромбоцитите и на понижението на фибриногена [1].

2. Има фибринолитична активност, като увеличава освобождаването на тъканния плазминоген-активатор от съдовата стена и намалява нивото на инхибитора на плазминоген-активатора в циркулацията [6].

3. Потиска пролиферацията на субендотелните гладкомускулни клетки, с което задържа развитието на атероматозните плаки.

4. Понижава патологично повишените липиди.

Целта на настоящото проучване беше да се прецени клиничната ефективност на медикамента Sulodexide (Vessel due F) при болни от НИЗЗД и клаудикацио интермиттенс поради периферна диабетна макроангиопатия.

ПОДБОР НА БОЛНИТЕ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

В проучването бяха включени 30 болни от НИЗЗД с изразена макроангиопатия на долните крайници, изявяваща се с клаудикацио интермиттенс. Обективизирането на интермитентното клаудикацио беше извършено с помощта на Тредмил-тест с показатели между 100 и 300 метра. В критериите за включване фигурираха още евентуална хиперлипипропротеинемия и хиперфибриногенемия.

Всички болни бяха с добър метаболитен контрол. Изследваните бяха дали доброволно информирани съгласие за прилагане на препарата. Средната възраст на болните беше 52,3 години (от 43 до 70 години), като мъже бяха 14 души, а жени – 16. Телесното тегло на болните

беше в границите на нормата (индекс на телесната маса – BMI $23,4 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$).

От проучването бяха изключени лица над 70 години, болни с остър миокарден инфаркт и церебрален инсулт, с тежки хронични сърдечносъдови и мозъчни заболявания, болни с хронична бъбречна недостатъчност и на хемодиализно лечение, болни с тромбангитис облитеранс, колагенозни тромбоемболии и болни със съдови операции в последните 6 месеца, болни с малигнени тумори. При болните, приемащи антикоагуланти, антиагреганти, бета-блокери и други вазоактивни медикаменти последните бяха спрени най-малко 10 дни преди началото на проучването (т. нар. изчистващ период – wash-out period).

Sulodexide (Vessel due F) беше прилаган в продължение на 60 дни, от които първите 10 дни парентерално и по 1 ампула интрамускулно дневно, след което 2 пъти по 1 драже дневно. През цялото време на проучването се поддържаше добър контрол на гликемията чрез прилагане на уточненото привично антидиабетно лечение при всеки отделен болен.

Изследвания на болните бяха извършени преди и в края на лечението. Извършена беше пълна клинична оценка на болните (анамнеза, физикален статус, ръст, тегло, BMI, артериално налягане, фундусскопия, ЕКГ), както и лабораторни и инструментални изследвания. Субективните оплаквания на болните бяха оценени по тристепенна скала по отношение нощна болка, болка при вървене, студенина, крампи и оток на крайниците. Лабораторните изследвания включваха: пълна кръвна картина, време на кръвене и съсирване, тромбиново, протромбиново време, каолин-кефалиново време (парциално тромбoplastиново време – РТТ – s), време на еуглобулинова лиза, агрегация на тромбоцити, антиромбин III, фибриноген, фибрин-деградационни продукти. Биохимичните изследвания включваха: пре- и постпрандиални гликемии, гликиран хемоглобин, общ холестерол, LDL-холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, ASAT, ALAT, урея, креатинин, креатин-фосфокиназа, микроалбуминурия, креатининов клирънс. Проходимостта на съдовете на долните крайници беше оценена чрез промените в изминатото разстояние посредством Тредмил-теста, доплерография с определяне на индекса на систоличното кръвно налягане на *a. dorsalis*

pedis/a. radialis, измерване на кислородното тъканно напрежение, както и радиоизотопна ангиография.

Въвеждаше се болусно 15 мCi Tc^{99m}-DTPA венозно в кубиталната вена в обем 0,5 мл. Правеше се запис за 5 минути на фремове в секунда на гама-камера. Използваха се компютърни програми със сумиране на образа и изграждане на криви, отразяващи натрупването на нуклида в определени зони за дадено време. Резултатите се отчитаха поотделно за двата крайника.

За преценка на периферната невропатия се определяше вибрационният усет на големия пръст на двата долни крайника и електромиографско изследване на скоростта на нервната проводимост по сетивните и моторни влакна при 10 болни. За оценка на състоянието на костите при част от болните беше извършена костна сцинтиграфия с MDP-Tc^{99m}.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от лечението със Sulodexide са отразени в таблици № 1, 2, 3 и фигура 1. През целия период на проследяване болните бяха поддържани в състояние на относително добър гликемичен контрол (табл. 2), като кръвната захар не се промени съществено в хода на лечението.

Телесното тегло на болните не претърпя промени. Артериалното налягане показва тенденция към нормализиране, като достоверно се понижи диастоличното кръвно налягане (табл. 1).

Установиха се благоприятни промени в показателите на липидната обмяна. Общият холестерол спадна достоверно при запазване на нивото на LDL-холестерола и повишение на HDL-холестерола. Това показва, че понижението на общия холестерол е за сметка главно на понижението на VLDL-холестерола. Значимо понижението се регистрира за триглицеридите – около 25% (табл. 2).

Показателите за хемокоагулацията показва тенденция за намаляване на риска от тромбообразуване. Намалява тромбоцитната агрегация, удължава се времето на кървене, намалява фибриногенемията, съкращава се протромбиновото време (табл. 3). Тези промени в съчетание с благоприятните промени в липидните показатели създават условия за подобрене на проходимостта на кръвоносните съдове и задържане на атерогенезата.

Доказателство за такова действие са показателите за периферната артериална недостатъчност. Удължава се максималното изминато разстояние без болки (ICD) и се удължава абсолютното клаудикационно разстояние (ACD) при проведения Тредмил-тест (табл. 1). Подобро е периферното тъканно оросяване, което се доказва с повишеното кислородно тъканно напрежение (табл. 1) и данните от гама-камерната изотопна ангиография на долните крайници (фиг. 1).

Изотопното изследване, проведено преди лечението, показва тежко нарушение в кръво-

Таблица 1. / Table 1.

Влияние на Sulodexide върху кръвното налягане, изминатото разстояние при Тредмил-теста и доплерографското изследване на долните крайници при болни от НИЗД и клаудикацио интермиттенс			
Influence of Sulodexide on the blood pressure, walking distance in Trendmill-test and Doppler sonography of lower limbs in NIDDM patients with claudicatio intermittens.			
Показател Variables	преди лечение before treatment	след лечение after treatment	p
систолично артериално налягане (mm Hg) systolic arterial Blood pressure (mm Hg)	154,6 ± 12,1	142,5 ± 10,3	p > 0,05
диастолично артериално налягане (mm Hg) diastolic arterial Blood pressure (mm Hg)	94,3 ± 15,0	81,2 ± 9,5	p < 0,05
Тредмил-тест, изминато разстояние – ICD (m) Treadmill-test, walking distance – ICD (m)	139,2 ± 68,8	290,9 ± 43,3	p < 0,05
Тредмил-тест, изминато разстояние – ACD (m) Treadmill-test, walking distance – ACD (m)	352,4 ± 70,3	455,6 ± 59,5	p < 0,05
Индекс на систоличното кръвно налягане на a. dorsalis pedis/a. radialis Index of systolic blood pressure of a. dorsalis pedis/a. radialis	0,80 ± 0,10	0,85 ± 0,15	p > 0,05
Кислородно тъканно напрежение (%) Tissue oxygen tension (%)	91,2 ± 1,1	94,0 ± 1,2	p < 0,05

ICD – начално клаудикационно разстояние/initial claudicatio distance

ACD – абсолютно клаудикационно разстояние/absolute claudicatio distance

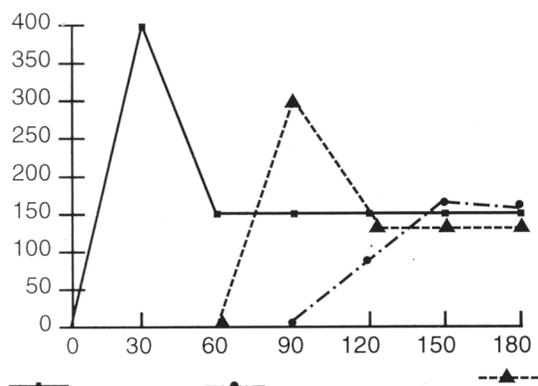
Таблица 2. / Table 2.

Показатели на въглехидратната и липидната обмяна преди и след лечение със Sulodexide на болни от НИЗДА Variables of carbohydrate and lipid metabolism before and after Sulodexide treatment of NIDDM patients.			
Показател Variables	преди лечение before treatment	след лечение after treatment	p
препрандиална кръвна глюкоза (mmol/l) preprandial blood glucose (mmol/l)	8,2 ± 1,9	7,8 ± 2,1	p > 0,05
постпрандиална кръвна глюкоза (mmol/l) postprandial blood glucose (mmol/l)	9,8 ± 2,3	9,4 ± 3,1	p > 0,05
гликиран хемоглобин НвА _{1с} % glycated haemoglobin HbA _{1c} %	8,1 ± 1,4	–	–
общ холестерол (mmol/l) total cholesterol (mmol/l)	7,5 ± 0,8	5,7 ± 0,6	p < 0,001
VLDL-холестерол (mmol/l) VLDL-cholesterol (mmol/l)	1,02 ± 0,15	0,83 ± 0,16	p < 0,05
LDL-холестерол (mmol/l) LDL-cholesterol (mmol/l)	3,5 ± 0,5	3,4 ± 0,6	p > 0,05
HDL-холестерол (mmol/l) HDL-cholesterol (mmol/l)	0,9 ± 0,2	1,2 ± 0,1	p < 0,05
триглицериди (mmol/l) triglycerides (mmol/l)	2,5 ± 0,5	1,8 ± 0,4	p < 0,05

Таблица 3. / Table 3.

Показатели на хемокоагулацията преди и след лечение със Sulodexide на болни от НИЗДА Variables of haemocoagulation before and after Sulodexide treatment of NIDDM patients			
Показател Variables	преди лечение before treatment	след лечение after treatment	p
време на кървене sec./bleeding time sec.	90,0 ± 12,6	110,0 ± 15,1	p < 0,05
време на съсирване sec./coagulation time sec.	300,0 ± 14,6	320,0 ± 10,3	p > 0,05
тромбиново време sec./thrombin time sec.	17,1 ± 2,3	23,2 ± 3,2	p < 0,05
каолин-кефалиново време = РТТ-парци- ално тромбопластиново време sec. caolin-kephalin time = PTT-partial thromboplastin time sec.	41,3 ± 8,1	45,4 ± 5,6	p > 0,05
протромбиново време (%) prothrombin time (%)	90,0 ± 6,7	72,6 ± 7,2	p < 0,001
време на еуглобулинова лиза euglobulin lysis time sec.	210,2 ± 11,8	260,3 ± 6,2	p < 0,001
антиромбин III k/ml antithrombin III k/ml	9,6 ± 2,4	9,3 ± 4,1	p > 0,05
фибриноген g/l fibrinogen g/l	4,9 ± 0,4	3,1 ± 0,5	p < 0,05
фибрин-деградационни продукти (+/-) fibrin-degradation products (+/-)	отр.	отр.	
тромбоцитна агрегация-максимална амплитуда % platelet aggregation-maximal amplitude %	48,2 ± 5,1	24,3 ± 6,2	p < 0,05
тромбоцитна агрегация – време sec. platelet aggregation-time sec.	149,5 ± 13,0	195,7 ± 8,3	p < 0,05

оросяването на долните крайници. Радиоактивният болус се появяваше по-късно в сравнение



Здрави/Healthy Болни с периферна диабетна макроангиопатия, преди лечение/Peripheral diabetic macroangiopathy, bef treatment Болни с периферна диабетна макроангиопатия, след лечение/Peripheral diabetic macroangiopathy, after treatment

Фиг. 1. Радионуклидна диагностика на перфузия на долни крайници с 99 m TC-DTPA

Fig. 1. Radionuclide perfusion of low limbs with 99m TC-DTPA

със здравите лица. Характерният пик на радиоактивността не се проявяваше, като вместо него се очертаваше ниска и плоска крива, понякога със заоблен връх и тенденция към плато, забавен еквилибриум. Тези данни показват повишено периферно съдово съпротивление и намалена перфузия на периферните артерии. След лечението се установи значителна промяна в ангиографските криви, като радиоактивният болус се появяваше по-рано, а наред с това се оформи пик на кривата. Така цялостната ангиографска крива се придвижи наляво – в посока към нормалната крива, и по форма значително наподобя нормалната крива, въпреки че пикът остана по-нисък и явяващ се по-късно.

Успоредно с изброените по-горе обективни промени се отчете и съществено подобрене в субективните оплаквания на болните. По приетата тристепенна скала болните съобщиха намаление на нощната болка, болките при вървене, студенината на крайниците, крампите и отока по глезените, които при една част от тях изчезнаха, а при останалите станаха много по-слаби след 3-месечното лечение със Sulodexide (табл. 4).

Приложеният медикамент Sulodexide (Vessel due F) се понесе много добре от всички болни, като само при двама се наблюдаваха преходно вертиго и главоболие, които не наложиха спиране на лечението и изчезнаха спонтанно в хода му.

Получените от нас резултати показват значително подобрене на субективните оплаквания в резултат на диабетната периферна макроангиопатия и артериалната недостатъчност на долните крайници. Силно изразените нощни болки и крампи намаляха и при повечето болни изчезнаха или пък станаха съвсем поносими. Студенината на пръстите също намаля, както и изтръп-

ОБСЪЖДАНЕ

Получените от нас резултати показват значително подобрене на субективните оплаквания в резултат на диабетната периферна макроангиопатия и артериалната недостатъчност на долните крайници. Силно изразените нощни болки и крампи намаляха и при повечето болни изчезнаха или пък станаха съвсем поносими. Студенината на пръстите също намаля, както и изтръп-

Таблица 4. / Table 4.

Промяна в субективните оплаквания на болните, свързани с наличието на диабетна макроангиопатия, преди и след лечение със Sulodexide Changes of the patients' complaints due to the diabetic macroangiopathy before and after Sulodexide treatment			
Субективни оплаквания (степен 0–3) Patients' complaints (degree 0–3)	преди лечение before treatment	след лечение after treatment	p
Нощна болка/Night pain	2,5 ± 0,7	1,2 ± 0,5	p < 0,001
Студени крайници/Coldness of the limbs	2,7 ± 0,5	2,1 ± 0,3	p < 0,05
Кожни/нокетни промени/Skin/nails changes	2,6 ± 0,9	2,5 ± 0,8	p > 0,05
Крампии/Cramps	2,9 ± 0,8	1,2 ± 0,6	p < 0,001
Оток на глезените/Ankle oedema	2,4 ± 0,5	1,8 ± 0,4	p < 0,05
Главоболие/Headache	2,6 ± 0,5	1,5 ± 0,7	p < 0,05
Вертиго/Vertigo	2,3 ± 0,4	1,7 ± 0,4	p < 0,05

ванията и чувството за тежест в крайниците. Тези резултати са в пълно съзвучие с резултатите на F. Bonalumi и сътр. [2], които отбелязват достоверно намаление на всички гореспоменати оплаквания, като най-силно се е повлиял болковият синдром.

Обективното изследване с помощта на Тредмил-теста подкрепя подобрения кръвоток на долните крайници, тъй като се увеличи изминатото разстояние без болка. Особено убедителна е радиоизотопната ангиография, която показва доближаване на първоначално силно патологичната крива на кръвотока до кривата на здравите лица с поява на характерния пик на радиоактивния болус и ускоряване на периферната циркулация в долните крайници. Така се намалява исхемията на тъканите и проявите на клаудикацио интермиттенс рязко намаляват. Сnižението на диастоличното кръвно налягане в резултат на лечението със Sulodexide значително намалява. Ние установяваме достоверно понижаване на хиперфибриногенемията и подобрение на фибринолизата. Други автори установяват, че този медикамент понижава фибринопептида и инхибитора на плазминоген-активатора, докато тъканният плазминоген-активатор се повишава [3]. Така се подобрява съдовият статус и се предотвратява вътресъдовата коагулация и по-нататъшната обструкция на съдовете на долните крайници.

Установеното от нас влияние на Sulodexide върху серумните липиди има подчертан антиатерогенен ефект: намаляват се триглицеридите и общият холестерол, които са атерогенни, а се увеличават протективният холестерин с висока плътност (HDL-холестерол). Този ефект е установен и при едно двойно сляпо мултицентрово италианско проучване, при което се намира освен това увеличение и на apo-A1 [4]. Тези благоприятни промени в липидния статус също имат превантивно значение по отношение напредване и разширяване на атеросклеротичните плаки в артериите на долните крайници, а оттам и за напредване на исхемията с всички застрашителни за здравето на болния последици.

В заключение следва да се изтъкне, че Sulodexide има много добър ефект при болни с периферна диабетна макроангиопатия и клаудикацио интермиттенс, като подобрява не само актуалното кръвоснабдяване на долните крайници и съответната симптоматика, но и че с въздействието си върху кръвосъсирването и липидния обмен има и протективно антиатеросклеротично действие, което в по-далечен план ще предотврати напредването на атеросклеротичния процес и появата на евентуална диабетна

гангрена, като се има предвид, че Sulodexide освен това има благоприятен ефект и върху болни с венозна недостатъчност [7]. Този препарат би бил особено подходящ при болни от захарен диабет с едновременно съчетание на артериална и венозна недостатъчност, което не е никак рядко срещано и често създава трудности в избора на подходящ медикамент за въздействие и върху двете съдови увреждания.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Barbanti, M., F. Calanni, E. Marchi. *Attività antitrombotica e fibrinolitica di Sulodexide*, Minerva Angiol., 16, 1991, № 2, 131–133.
2. Bonalumi, F., A. Sarcina, P. Bonadeo, L. Mad-dineli. *A randomised protocol for the management of chronic peripheral arterial disease by means of Sulodexide*, Eur. Rev. Med. Pharm. Sci., VIII, 1986, 123–128.
3. Cèriello A., A. Quattraroq, E. Marchi et. al. *Impaired fibrinolytic response to increased thrombin activation in type I diabetes mellitus: – Diabete & Metabolisme*, 19, 1993, № 3, 225–229.
4. Crepaldi, G., R. Fellin, A. Calabro, A. Rossi et al. *Double-blind multicenter trial on a new medium molecular weight glucosaminoglycan. Current therapeutic effects and perspectives for clinical use*. *Atherosclerosis*, 81, 1990, 223–228.
5. Gambro, G., B. Baggio. *Role of Glucosaminoglycans in diabetic nephropathy*. *Acta diabetologica*, 29, 1992, № 2, 149–155.
6. Crepaldi, G., A. O. Cavazzana, P. Luzi, A. Piccpli et al. *Glucosaminoglycans prevent morphological renal alteration and albuminuria in diabetic rats*, *Kidney International*, V. 42, 1992, № 3, 285–291.
7. Mauro, M., G. Ferraro, G. Palmieri. *Profibrinolytic and antithrombotic effects of Sulodexide oral administration: a double-blind, crossover, placebo study*. *Ther. Res.*, 51, 1992, № 1, 1–5.

Статията е постъпила в редакцията на 24.03.1997 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. д-р. Л. Коева
Клиника по ендокринология, Медицински
университет Варна
ул. „Марин Дринов“ № 55, Варна 9002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Dr. L. Koeva
Clinic of endocrinology, Medical University – Varna,
55, Marin Drinov Str., Varna 9002, Bulgaria

Дилтиаземът като антиадренергично средство при екстирпация на феохромоцитом

Ю. Стойнов

Клиника по ендокринна хирургия, Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

The use of Diltiazem as an anti-adrenergic agent in the pheochromocytoma surgery

J. Stoinov

Clinic for endocrine surgery, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Понастоящем единственото лечение на феохромоцитомата е неговото хирургично отстраняване. Операцията на фона на постоянна или пароксизмална катехоламинава хиперсекреция е свързана с висок риск. Сама по себе си общата анестезия не е в състояние да овладее хемодинамичните нарушения, предизвикани от манипулация върху тумора. Утвърдените в практиката алфа и бета-адренергични блокери невинаги възпрепятстват хемодинамичната нестабилност по време на екстирпацията. Прякото отношение на калциевите йони към секрецията и действието на катехоламините налагат извода, че прилагането на техните антагонисти е интересна терапевтична алтернатива. Проследени са тринадесет случая на пациенти, оперирани от феохромоцитом за период от три години (1994–1996). Резултатите от настоящето изслед-

Abstract

The only curative treatment of phaeochromocytoma consists in surgical removal. This carries a high risk due to the acute release of catecholamines. General anaesthesia cannot by itself prevent haemodynamic disturbances during surgical manipulation of the tumor. Despite recommended preoperative preparation with alpha and beta-adrenergic blockers, severe hemodynamic instability may occur during operations to resect pheochromocytoma. Since voltage-dependent calcium channels are involved in both secretion and action of catecholamines, calcium-channel antagonists might be an interesting therapeutic alternative. Thirteen patients operated for pheochromocytoma for a period of three years (1994–1996) are reviewed. The main conclusions of this study approve that diltiazem provides useful therapeutic tools to control, rapidly and with a

ване потвърждават значението на дилтиацема като средство на избор за бърз и ефикасен контрол на хипертензивните кризи и за избягване на нежелани хемодинамични реакции по време на операцията.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: дилтиацем/фармакология, хемодинамика/физиология, феохромоцитом.

Малко нарушения на ендокринните функции протичат така драматично като тези, причинени от феохромоцитом. Животозастрашаващите кардиоциркулаторни усложнения – миокардна исхемия, сърдечна недостатъчност и повишаване на интракраниалното налягане – заемат водещо място при формирането на периперативния леталитет. Лечението на този тумор, изхождащ от хромафинните клетки на надбъбречните жлези и предизвикващ пароксизмална или перманентна хипертония, обусловена от хиперсекрецията на адреналин и норадреналин от надбъбречната медула, е само хирургично и изисква добре отработена корелация между хирурга и анестезиолога по време на оперативната интервенция. Предоперативната подготовка с алфа и бета-адренергични блокери, препоръчвана от някои автори [7, 8, 9] невинаги води до преодоляване на тежката хемодинамична нестабилност, придружаваща тези операции и характеризираща се с два основни етапа: 1) хипертензивни кризи като пресорен отговор на ларингоскопията и в резултат от пряката манипулация върху тумора, и 2) бързо настъпваща хипотония, достигаща нерядко до трудноповлияващ се циркулаторен колапс след лигирането на *v. centralis suprarenalis* и премаването на тумора. Венозното прилагане на алфа-адреноблокера фентоламин (режитин) е отдавна утвърдено средство за контролиране на хипертензията в първия етап от операцията [1, 7, 10]. Сред неудобствата на фентоламина, които някои автори посочват [2, 4], са сравнително бързото усвояване и относително дългия период на действие, който затруднява точната регулация на кръвното налягане. От друга страна заради важното значение на калциевите йони за секрецията и действието на катехоламините, употребата на калциевите антагонисти представлява интересна терапевтична алтернатива, коменти-

dose-dependent effect, any undesired hemodynamic event during surgery.

KEY WORDS: diltiazem/pharmacology, hemodynamic/physiology, pheochromocytoma.

рана напоследък и в литературата [5, 6]. Цел на проучването бе да се проследи ефективността на дилтиацема за овладяване на хипертонията по време на увода в анестезия и в първия етап до екстирпацията на феохромоцитомата.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

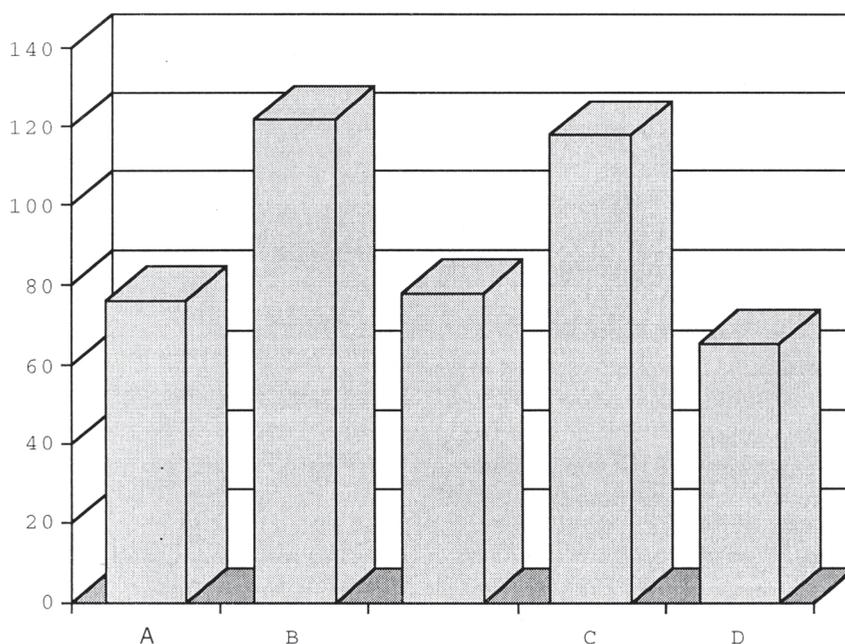
Проучването обхваща 13 болни с потвърдена диагноза феохромоцитом, оперирани в Клиниката по ендокринна хирургия за период от три години. Всички пациенти имаха повишение на серумното или уринното ниво на катехоламини или техните метаболити. 8 пациенти бяха подготвени в предоперативния период с феноксифензамин в доза 10–140 mg/ден (средно 55,4 mg/ден) и двама с пропранолол в доза 40–80 mg/ден (средно 50 mg/ден) за период от две седмици. При 3 пациенти не се наложи предоперативна корекция на кръвното налягане. Пациентите се премедикараха с 0,5 mg атропин, 0,05 mg/kg мидазолам и фентанил (0,2–0,5 mcg/kg). Избягваше се употребата на дроперидол заради опасността от хипертензивни пристъпи както пре- така и следоперативно [2, 7].

Уводът в анестезия се осъществяваше с помощта на мидазолам или тиопентал в дозировка според възрастта и обективното състояние на пациента. Пациентите се интубираха след прилагане на миорелаксин (1,2–1,5 mg/kg т. м.). Продължителната анестезия се постигаше с ардуан (начална доза – 0,055 mg/kg т. м.) с последващи поддържащи дози от 1/2 до 2/3 от първоначалната. При всички пациенти общата анестезия се поддържаше с райски газ/кислород 1:1 и фракционирани дози фентанил (1–1,5 mcg/kg). Дилтиацемът се въвеждаше интравенозно преди увода в анестезия в доза от 1–6 mcg/kg /min. Хипертензията по време на интубацията или при манипулации върху тумора се контролираше чрез увели-

чаване скоростта на въвеждане на дилтацем до 5 mcg/kg/min. Инфузията на калциев антагонист продължаваше до момента на лигиране на v. centralis suprarenalis. Пропранолол (обсидан) в дози от 1–5 mg се прилагаше за корекция на тахикардията. След екстирпацията на тумора хипотензията се коригираше с бързо вливане на плазма, кръв и водно-електролитни разтвори, допамин 2–5 mcg/kg /min, добутамин 3–8 и норепинефрин (0,1–0,2 mcg/kg/min). Използвани бяха и глюкокортикоиди, които, както е известно, повишават чувствителността на периферните съдове към пресорните амини [7].

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

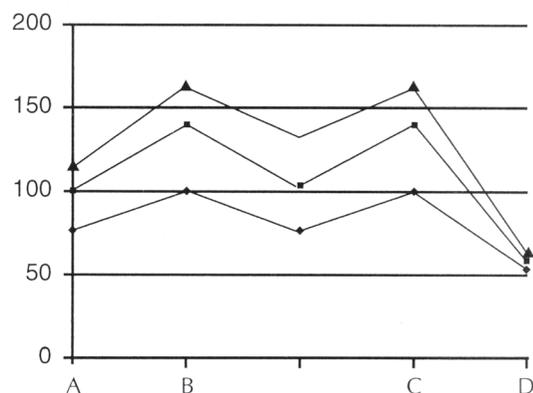
По време на анестезията бяха мониторираны сърдечната честота, неинвазивно RR, FiO₂, insp. CO₂, insp. N₂O и endtidal CO₂ посредством Servo-Gas monitor 120 и CO₂ Analyzer 930 на Siemens. За сравнение на промените в хемодинамичните показатели, регистрирани по време на операцията, бяха използвани данните на RR и сърдечната честота в следните 3 момента: непосредствено преди увода в анестезия, след интубацията и след лигирането на v. centralis suprarenalis. На **фиг. 1** са показани промените



Фиг. 1. Главните букви от графиката означават: А – преди увод, В – след интубация, С – преди екстирпация на тумора, D – след туморната екстирпация

Fig. 1. Main letters correspond to: A – before induction, B – after induction, C – before tumor removal, D – after tumor removal

ните в пулсовата честота в посочените моменти. Средните стойности преди увода (А) и след интубацията (В) бяха съответно 77 и 123 уд/мин. На **фиг. 2** са показани промените в систолното, диастолното налягане и средното артериално налягане (САН) за същия период от време. По време на интубацията САН нарасна с $36,5 \pm 7,7$ mm/hg с максимална стойност средно 2 минути след интубацията. По-значително нарастване на



Фиг. 2. Главните букви от графиката означават: А – преди увод, В – след интубация, С – преди екстирпация на тумора, D – след туморната екстирпация

Fig. 2. Main letters correspond to: A – before induction, B – after induction, C – before tumor removal, D – after tumor removal

САН $38,07 \pm 6,3$ mm/hg бе отбелязано в момента на директно манипулиране върху хромафинния тумор (средно 25–40 минута), докато в периода след неговата екстирпация стойностите на артериалното налягане показваха склонност към трайно понижаване. Въпреки добре изразената и очаквана тенденция за покачване на пулсовата честота, систолното и диастолното артериално налягане в първия етап от операцията, техните стойности се запазиха в границите на клинично допустимото, без да бъдат регистрирани резки колебания. Тези резултати съвпадат с получените от някои автори [5], докато Furino et al. [6] отчита добър ефект от прилагане на дилтиазем само в преоперативния период. Необходимо е да се отбележи обаче липсата досега на системно изследване по този въпрос и малкият брой на съобщаваните случаи, по-често а case-report [2, 8], за разлика от настоящото проучване, обхващащо тринадесет случая на това сравнително рядко заболяване.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хемодинамичната стабилност при екстирпация на феохромоцитом е важна предпоставка за успешното протичане на операцията. Главна задача на анестезиолога в първия етап от операцията е овладяване критичното повишаване на системното артериално налягане в резултат от адренергичната стимулация. Анализът на резултатите от настоящото изследване показва, че дилтиаземът, употребен самостоятелно или в комбинация с бета-блокери, може да бъде средство на избор при контролиране на хипертензията през първия етап от операцията. Сигурният ефект и липсата на странични действия на този калциев антагонист, намиращ напоследък все по-широко разпространение за лечението на хипертоничната болест и миокардната исхемия, разширяват възможностите за корекция на хемодинамичните нарушения при операция за феохромоцитом и намаляват значително периоперативния сърдечносъдов риск.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Agana-Defensor R., Proch M. *Pheochromocytoma: a clinical review*. AACN Clinical Issues in Critical Care Nursing. 3 (2) : 309–18, 1992 May.
2. Beeton Ag., Shipton EA., Katz BJ. *Unexplained hypertension during induction of a patient with pheochromocytoma*. South African Journal of Surgery. 30 (4) : 165–7, 1992 Dec.
3. Black, T. E. *Reducing the haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation*. Anaesthesia, 39, 1984, № 9, 883–887.
4. David D., Prangle C. *The Use of nitroglycerin in preventing the hypertensive response to tracheal intubation in severe preeclampsia*.
5. Fujiwara M., Zaha M., Odashiro M., Kawamura J., Hayashi I., Mizoguchi H. *Use of diltiazem in the anesthetic management of epinephrine predominant pheochromocytoma*. Japanese Journal of Anesthesiology. 41 (7) : 1175–9, 1992 Jul.
6. Furino, A., Massgli C., Pescl C. V., Vulpis V. *Clinical experience with alpha blockers and calcium antagonists in the perioperative treatment of pheochromocytoma*. Minevra Anesthesiol. 1994, 60 (12), 719–723
7. Oyama T. *Endocrinology and the Anaesthetist*, Amsterdam 1983, 123–133
8. Palot M., Burde A., Quereux C., Flament JB., Grulet H. *Anesthesie pour cesarienne et exeresse d'un pheochromocytoma du au syndrome de Sipple*. Annales Francaises d Anesthesie et de Reanimation. 10 (1) : 84–7, 1991.
9. Turner MC., Leiberman E., De Quatto V. *The perioperative management of pheochromocytoma in children*. Clinical Pediatrics. 31 (10) : 583–9, 1992 Oct.
10. Uchita K., Abe T. *Management of hemodynamic during pheochromocytoma resection using direct hemoperfusion*. Nippon Rinsho – Japanese Journal of Clinical Medicine. 50 Suppl: 364–9, Jan 1992.

Статията е постъпила в редакцията на 31.03.1997 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Ю. Стойнов,
КЦЕГ, ул. „Д. Груев“ № 6, София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. J. Stoinov.
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6 D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Синдром на 46 XX мъже

В. Демирчев¹, В. Иванов¹, Л. Митев¹, Ф. Куманов²

¹ ВМА – Клиника по ендокринология; цитогенетична лаборатория

² Клиничен център по ендокринология и геронтология, МУ – София

A case report of a 46 XX male

V. Demirshev¹, V. Ivanov¹, L. Mitev¹, Ph. Kumanov²

¹ Military Medical Academy–Department of endocrinology, Cytogenetic laboratory

² Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Описан е един много рядко наблюдаван в клиничната практика синдром на 46 XX мъже. Детайлно са описани и анализирани клиничните белези, спермограмата, хормоналните и цитогенетични находки, като същите са сравнени с описаните други случаи на 46 XX мъже. Установява се, че докато азоспермията, ниският тестостерон и високите гонадотропини задължително присъстват в клиничната картина на синдрома, то гинекомастията, хипоспадията и високият ръст не са задължителен симптом.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: 46 XX мъже, крипторхизъм, ФСХ, ЛХ, тестостерон, азоспермия.

В Y-гонозомата се намира SRY-генът, който е един от решаващите фактори за диференцирането на първично бисексуалната гонада в тестис. Молекулярните изследвания показват, че от гена SRY зависи един протеин, свързващ се с ДНК и така най-вероятно се отключва транскрипцията на каскада от гени, които водят до оформяне на тестиса.

В човешката патология съществуват състояния, които не се подчиняват на този основен

Abstract

A syndrome occurring extremely rarely in clinical practice has been described -the syndrome of 46 XX males. The clinical characteristics, the spermogram, the hormonal and cytogenetical findings have all been described in details, analysed and compared to the corresponding values of the other XX male cases. It has been established that while the azoospermia, low testosterone and high gonadotropins are always presented in the clinical picture of the syndrome, gynecomastia, hypospadias and stature variations are not always observed.

KEY WORDS: 46 XX men, cryptorchidism gonadotrophins, testosterone, azoospermia.

механизъм за диференцирането на гонадата от SRY-гена. Едно от тях е известно като мъже с кариотип 46 XX, при които има мъжко соматично развитие и двустранно диференциране на гонадата в тестис. SRY-генът се среща в повечето 46 XX мъже без генитален хермафродитизъм, както и в малка част от мъжете 46 XX с интерсексуализирани полови органи [8].

През 1964 г. De la Chapel и сътрудници описват за първи път случай на мъж с женски ка-

риотип 46 XX [2, 3]. Оттогава в литературата са описани над 50 случая [6].

Честотата варира около 1 на 20 000–25 000 новородени мъже [2, 8]. Синдромът се наблюдава у лица с нормално мъжко диференциране на половите органи, мъжки вторични полови характеристики, нормален интелект и мъжка психика. По правило липсват соматични аномалии, най-често тестисите са по-малки и е налице първичен стерилитет. В патогенетичен аспект чрез високорезолютивен анализ на ранни метафазни хромозоми е установена транслокация на сегменти от Y генозомата върху някоя автозома или върху X генозома.

В България са описани 2 случая – от Д. Цветков [1] и от Ph. Kumanov, L. Veraha [6].

Синдромът е много рядък и всеки отделен случай може да допринесе за разширяване както на познанията за патогенезата, така и за обогатяване на клиничната картина.

Представяме собствено наблюдение върху мъж в репродуктивна възраст с кариотип 46 XX.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Н. И. Н., 19 г., амбулаторен № 4541/18. 12. 1996 г. Роден от първа, нормално протекла бременност, завършила със *sectio Caesarea*. В ранно детство се развивал нормално и не се отличавал от връстниците си. На 5–6-годишна възраст му е установен двустранен крипторхизъм, коригиран на 10-годишна възраст оперативно. Забелязал поява на окосмяване около 15-годишна възраст. По същото време настъпила първата еякулация.

Болният не съобщи за сериозни заболявания в рода си.

При клиничния преглед установихме: нормален интелект, ръст 172 см, тегло 68 кг, набелязани евнухоидни пропорции, ниска инсерция на косата. Окосмяване на лицето, тялото и крайниците липсваше, в аксилите бе оскъдно, а пубисното – от женски тип. Дължината на пениса бе 3 см, скротумът – ненабръчкан и слабо пигментиран, тестисите се оказаха хипотрофични с обеми съответно десен – 0,5 мл, ляв – 1 мл (определени с орхидометъра на Prader). Други отклонения не се установиха.

Изследването на еякулата показва: обем 0,4 мл, рН 7,5, вискозитет – нормален, азоспермия.

Цитогенетичният анализ се извърши на периферна кръв (№ 469/06. 01. 97 г.) – изследвани бяха 50 метафазни пластинки. Кариотипът се оказа 46 XX (фиг. 1).



Фиг. 1. Кариотип на болния
Fig. 1. Karyotype of the patient

Кръв за изследване на хормоните се взе сутрин на гладно в легнало положение, като дотогава болният не бе приемал никакви лекарства, за които се знае, че влияят на ендокринната система. Кръвта беше центрофугирана и сурмът замразен до извършване на определянията. Нивото на хормоните се определи с готови набори реактиви по RIA. Хормоналните резултати са представени в **таблица 1**.

ОБСЪЖДАНЕ

Представя се случай на съчетание на женски кариотип с мъжки фенотип. Ръстът при описания от нас болен бе 172 см. Подобна височина (дори до 179 см, [9]) е наблюдавана и от други автори [1, 10, 11], докато De la Chapel, Kumanov и Veraha [4, 6] съобщават за нисък ръст – около 160 см. Считаме обаче, че определена височина не е задължителна за симптомокомплекса на Синдрома XX мъже, а се дължи повече на конституционални моменти.

Пенисът на болния бе твърде малък и слабо развит, но не открихме хипоспадия. Тя се среща до 9% от описаните от De la Chapel [4], както и у редица случаи на други автори [6, 7, 9, 10].

Ние специално отбелязваме наличие на двустранен крипторхизъм. За подобна аномалия не се съобщава в достъпната ни литература.

Гинекомастия не наблюдавахме, но тя е често срещан синдром в клиничната картина на XX мъжете [1, 6, 7, 10].

Таблица 1. / Table 1.

Серумно ниво на хормоните при болния с 46 XX синдром Serum hormonal levels of patient with 46 XX syndrome.		
Хормон Index	Стойност Patient	Норми за мъже в репрод. възраст Normal values
1. LH (IU/l)	14,1	3,3–11,3
2. FSH (IU/l)	10,8	2,3–8,7
3. Тестостерон (nmol/l)	6,7	10–31

При всички досега описани случаи серумното ниво на тестостерона е било ниско, а на FSH и LH – високо. Тази констелация е характерна за хипергонадотропния хипогонадизъм. Това, както и малките тестиси с азоспермия в еякулата, дава основание на някои да приемат, че синдромът XX мъже е вариант на синдрома на Klinefelter (по Lindstein) нещо, което не се приема от повечето автори [1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10].

Модерното схващане за синдрома XX мъже, е, че фрагмент от Y хромозомата, най-вероятно SRY, се отцепва и се прикачва към аутозома или към някоя от X хромозомите. SRY е сигналът, който подтиква недиференцираната гонада да се развие в тестис. Сега от генетиците се приема, че SRY функционира като репресор за транскрипцията на все още неизяснен инхибитор на мъжкото развитие [8].

6. Kumanov Ph., L. Beraha – *Klinische und hormonelle Untersuchungen an einem Mann mit Karyotyp 46, XX – Andrologia*, 15, 1983, 5 426-430.

7. Lopez M, L. Tores., G P. Mendez et al – *Clinical traits and molecular findings in 46 XX males – Clinical genetics*, 48, 1995, 29–34.

8. McElreavey K., S. Barbaux, A. Ion – *The genetic basis of murine and human sex determination: a review – Heredity*, 75, 1995, 599–611.

9. Pusch H., K. Held, C Schirren und J. Grabski – *Das XX – male Syndrom aus andrologischer Sicht. Andrologia*, 12, 1980, 3, 219–224.

10. Schweikert H, L. Weissbach, G. Leyendecker et al *Clinical, endocrinological, and cytological characterization of two 46 XX males – Clin. Endocrinol. and Metabol*, 54, 1982 № 4, 745–752.

11. Fukutani K., T. Kajiwara, S. Nagafuchi et al – *Detection of the testis determining factor in an XX man. – J. Urol.*, 149, 1993, 126–128.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Цветков Д. – Принос към един случай с нормален мъжки фенотип съчетан с женски кариотип със стерилитет. „Съвременна медицина“ XXXIV, 1983, бр. 8, 472–473.

2. Birnbacher R., H. Frisch – *Hormonal, Genetic and Clinical Findings in an XX Male. Horm Res* 43, 1995; 213–215.

3. Buckle V J, Y. Boyd, N. Fraser et al – *Localisation of Y chromosome sequences in normal and XX male – J. M. Genet.*, 24, 1987, 197–203.

4. De la Chapel A. – *Nature and origin of males with XX Sex Chromosomes – American J. Genet*, 24, 1979, 1, 71-105.

5. De la Chapel A., J. Hastbacka, T. Korhonen, J. Maempaa – *The etiology of XX sex reversal. – Reprod Nutr Dev suppl* 1, 1990, 39s–41s.

Статията е постъпила в редакцията на 22.05.1997 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р В. Демирчев
София ВМА
ул. „Георги Софийски“ № 3
Клиника по ендокринология

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. V. Demirchev
Military Medical Academy
3 G. Sofiiski Str., Sofia, Bulgaria

Подготовка на университетски екипи за обучение на болни от захарен диабет

Започна реализацията на българо-датската програма за обучение в областта на захарния диабет (вж. сп. Ендокринология, 1997 г. бр. 1, стр. 48). В изпълнение на първия етап от програмата през м. април 1997 г. четири университетски екипа, както и екипи от два диабетни центъра в София и два педиатрични екипа, преминаха курс „Практическа диабетология“ в „Стено диабетес център“, Копенхаген, Дания. Освен лекциите съществена роля в курса беше отделена на работата по групи за решаване на практически казуси. Участниците се запознаха с организацията на работата в „Стено диабетес център“, методите на обучение, лечение и проследяване на болните. Курсът завърши със запознаване с основните стратегии и подходи при обучение на болните от захарен диабет и приемане на консенсус по програмите за обучение и организация на подготовката на регионалните центрове за обучение на болните в България.

Проф. Д. Коев

IX балкански конгрес по ендокринология

Поредният IX балкански конгрес по ендокринология се състоя от 7 до 11 май 1997 г. в Солун, Гърция. Фирмата „Ново Нордиск“ спонсорира участието на голяма група български ендокринолози на този форум, а някои ендокри-

нолози участваха с помощта на други спонсори.

Конгресът беше много добре организиран и много добре посетен. Общият брой на участниците надхвърли 400 души. С големи групи участваха колегите от Гърция, България, Югославия и Турция. По-малко бяха представителите на Словения, Хърватска, Румъния и Македония. Програмата на конгреса беше много наситена, като заседанията започваха в 8,30 ч. и завършваха едва в 21,30 ч. Бяха организирани няколко тематични симпозиума, пленарни лекции, сесии „Среща с професора“, сесии за устни съобщения и две постерни сесии.

Освен ендокринолози от балканските страни имаше и няколко лектори от САЩ, Канада и Великобритания, предимно от гръцки произход. Докладите се отличаваха с високо научно ниво и прецизно оформление. Особен акцент беше поставен върху вътреклетъчните механизми и молекулярните процеси в регулацията и патологията на ендокринните жлези. Българското участие беше отбелязано с доклада на проф. Б. Лозанов върху Тиреоид-асоциираната офталмопатия в симпозиума по щитовидна патология, доклада на проф. Коева в сесията „Среща с професора“, посветен на диабетното стъпало, устното съобщение на проф. Д. Коев и сътр. върху окислителния стрес при захарен диабет и 28 постера по различни проблеми на ендокринологията. Българското представяне беше високо оценено и съпроводено с много дискусии и

искрени поздравления от останалите колеги-участници в конгреса.

Висока оценка получиха представените от д-р А. М. Борисова и д-р Р. Ковачева постери, а този на проф. Ат. Киряков и сътр. беше награден със сумата 200 000 гръцки драхми за високата му научна стойност. Впечатлението, което се създаде, е, че при общо взето високото научно ниво на този конгрес българското участие беше много успешно. Осъществиха се и неформални контакти с колеги от съседните страни и широк обмен на идеи и информация.

В рамките на конгреса се състоя работна среща на председателите на националните дружества по ендокринология на балканските страни. Взето бе решение да се учреди Балканска федерация на ендокринологичните дружества, като се възложи на проф. Таласинос от Гърция да подготви проектоустав на федерацията. Поканени бяха колегите от други страни да публикуват свои научни статии в българското списание „Ендокринология“, тъй като в момента само българското и турското ендокринологични дружества имат собствени научни списания.

Взето беше решение следващият 10-и Балкански конгрес по ендокринология да се състои през м. май 1999 г. в Белград, Югославия. На този конгрес се предвижда да се състои и общо събрание на ендокринологите от балканските страни, на което да се приеме уставът на федерацията и да се избере нейно легитимно ръководство. За момента въпросите на федерацията ще се решават от инициативен комитет, съставен от председателите на националните дружества на България, Гърция, Турция и Югославия като съпредседатели.

Гръцките колеги изразиха желание за по-активно взаимодействие с българските ендокринологи и за организиране на по-чести съвместни научни прояви, например на двустранен гръцко-български ендокринологичен симпозиум. Между Медицинския университет – Варна и Медицинския факултет на Университета в Солун вече е установено трайно сътрудничество в областта на учебната и научната работа (обмяна на информация, преподаватели и студенти и др.), като бяха договорени нови проекти за разширяване на взаимодействието между тях.

Проф. Д. Коев – Председател
на Българското дружество по ендокринология

Съобщение

Организационният комитет на III национален симпозиум по ендокринология „Акад. Ив. Пенчев“ – „Физиология и патология по калциево-фосфорната обмяна“ – гр. Пловдив, съобщава, че симпозиумът **се отлага** по технически причини от 2–3. 10. 1997 г. за **16–17. 10. 1997** год. Условието за участие остават същите: такса за правоучастие – 1000 лв., и платен внос за Българското дружество по ендокринология – 100 лв. Краен срок за изпращане на резюмета за участие с доклади – 30 юни 1997г.

Адрес на организационния комитет:
Проф. Драгомир Коев,
ДУБЕГ, ул. „Дамян Груев“ № 6, София 1303
Тел.: (02) 987-72-01 (201, 221), (02) 87-14-97,
факс (02) 87-41-45

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Българско дружество по ендокринология

Journal

ENDOCRINOLOGIA

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

Адрес на редакционната колегия

Клиничен център по ендокринология и геронтология, проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов ул. „Д. Груев“ № 6, 1303 София тел. (02) 987-72-01; факс: (02) 874-145

Editorial Board Address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology Prof. B. Lozanov or Assoc. Prof. Ph. Kumanov 6, Dame Gruev Str., 1303 Sofia – BULGARIA phone (0359) (02) 987-72-01; fax (0359) (02) 874-145

Списание „*Ендокринология*“, издание на Българското научно дружество по ендокринология, ще излиза в четири книжки годишно. В

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „*Endocrinologia*“ will be published in 4 issues per year. It accepts for publication orig-

него ще бъдат отпечатвани оригинални научни статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на **клиничната ендокринология**. Списанието ще излиза на български език с подробни резюмета на български и английски. Заглавията, авторските колективи, а също надписите и означенията на илюстрациите ще се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чуждестранни автори, ще се поместват на английски с цялостен или подробен превод на български. Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишешца машина или компютър, на хартия формат А4 (21 x 30 см), с формат 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. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25–30 машинописни реда). Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната хипотеза и целта на разработката, използваните методи, най-важните резултати и заключения. Ключовите думи (до 5), съобразени с „Medline“, трябва да се посочат в края на всяко резюме.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

inal 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 will be published in Bulgarian. The detailed abstracts and the titles of the articles, the authors' and the institutions' names as well as the text of the illustrations (figures and tables) will be printed in Bulgarian and English. The papers from abroad will be published "ex tenso" in English, with complete or extended translation in Bulgarian assured by the Editorial Board.

The manuscripts should be submitted in two printed copies, on standard sheets of paper A4 (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 p. for reviews, 3 p. for case reports, 2 p. for short communications, 4 p. for discussions or correspondence on scientific events in Bulgaria or abroad, 1-2 p. for opinions on medical books or chronicles. The references or illustrations are included in this size (two 9x13 cm figures, photographs, tables or schemes 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 the principal conclusions. The abstracts should not exceed one standard typewritten page of 200 words.

The basic structure of manuscripts

Title page

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

Text of the article

The original research reports should have

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

Основен текст на статията

Оригиналните статии задължително трябва да имат следната структура: увод, материал и методи, собствени резултати, обсъждане, заключение или изводи. Методиките следва да бъдат подробно описани (включително видът и фирмата-производител на използваните реактиви и апаратура). Същото се отнася и за статистическите методи

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

Илюстрации

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми, 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 прилагат на отделен лист-опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и положението (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

the following structure: introduction (state the purpose, summarize the rationale for the study), subjects and materials, methods (procedure and apparatus in sufficient detail, statistical methods), results, discussion, conclusions (link these with the aims of the study but avoid unqualified statements not completely supported by your data). These requirements are not valid for the other types of manuscripts. Only officially recognized abbreviations should be used, all others should be explained in the text. Units should be used according to the International System of Units (S.I. units). Numbers to bibliographic references should be used according to their enumeration in the references list.

Illustrations

The figures, diagrams, schemes, photos should be supplied separately from the text (one original and two copies) in size 9x13 cm, all of them described on their back side with: consecutive number (written in Arabic figures), title of the article and the 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. Papers by foreign authors will be translated into Bulgarian. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective pages the recommended space for them.

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended the number of references not to 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 placed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic orders. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials; the 2nd and other authors should be placed with initials followed by family names. The full title of

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

Примери:

а) Статия от списание:

1) Hegedus, L. J. Hansen, U. Peld-Rasmussen et al.: Influence of thyroid treatment on..., Clin. Endocrinol., 35, 1991, 2, 253 – 238.

б) Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

the cited article should be written, followed by the name of the journal where it was published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, the first and the last pages. Chapter of books should be cited in the same way, the full title 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) Hegedus, L., J. Hansen, U. Peld-Rasmussen et al.: Influence of thyroid treatment on....., Clin Endocrinol., 35, 1991, 2, 235-238.

Reference to a book-chapter:

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

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Submit the original and one copy of the complete manuscript together with a covering letter which must include the consent of all authors for the publication of the article as well as a statement that it has not been previously published elsewhere and signed by the first author. The Editors do not accept responsibility for damage or loss of papers submitted. If the paper returned to authors for revision is not received back in 60 days, it will be treated as a new submission. If the article is accepted for publication the manuscript will not be returned.

Address for sending manuscripts and other editorial correspondence:

Editorial Board:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6, Dame Gruev Str., 1303 Sofia – BULGARIA
Prof. B. Lozanov (Editor-in-chief)
or Assoc. Prof. Ph. Kumanov (Scientific Secretary)

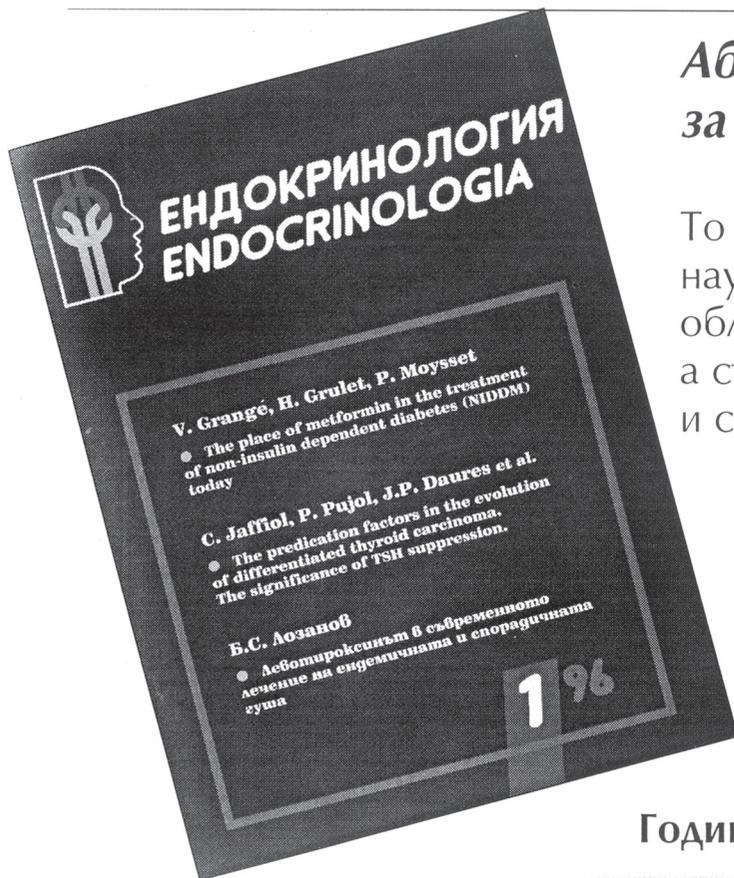
Всяка седмица

ФОРУМ

МЕДИКУС

*вестникът
на професионалистите
в медицината*

СОФИЯ 1202
ул. „Ил. Макариополски“ 10
тел./факс 02/33 41 84
02/33 40 23, 02/33 50 18
гл. ред. Дарина Стоева



Абонирайте се за списание „Ендокринология“!

То ще Ви предостави съвременна научна информация във всички области на специалността, а също така за научните форуми и събития у нас и в чужбина.

Годишен абонамент за 1997 година

4 книжки	2000 лева
Единична цена	500 лева

Свободната продажба е в ограничен брой, само в книжарниците на медицинските университети

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Име Презиме Фамилия
Селище Община Ул. Вх. ... Ет. ... Ап. ...

Моля да бъде абониран за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

Стойността на абонамента за 1997 г. е преведена с пощенски запис № от или по сметка на Центъра Б. код 66084219, с-ка 3010030311, БИН 7442010004, ТБ БИОХИМ АД – клон Батемберг.
Заявител:

(при лични заявки)

Директор
Гл. счетоводител
(при служебни заявки)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



Списание
на Българското Дружество
по Ендокринология
към СНМД в България

Journal of
the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян Лозанов

Научен секретар
Доц. Филип Куманов

Редактор
Илияна Велева

Редактор на английския текст
Д^р Александър Шинков

Художествен редактор
Румен Нинов

Първа корица и графичен дизайн
Румен Нинов

Издателство ТИЛИА 
ул. „Цариградско шосе“ № 117,
тел. 974 35 54

Печат
„Образование и наука“ ЕАД

С този талон може да се абонирате за списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ за 1997 г. За допълнителна информация тел. 02/522 342, факс: 02/522 393

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Подател:

.....
.....
.....

Център за информация
по медицина (ЦИМ)
бул. Г. Софийски 1
София 1431