



ISSN 1310-8131

Том IX / Volume IX

Книжка 2 / Number 2, 2004

# **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** **ENDOCRINOLOGIA**

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

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

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

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

**Редакционна колегия:**

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

**Editorial Board:**

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

**Редакционен съвет:**

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

**Advisory Board:**

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

**Международен научен съвет:**

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

**International Scientific Board:**

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

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

ISSN 1310-8131

## Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том IX, книжка 2, 2004

## Съдържание

### Обзори

- Бойка Милчева, Мария Орбецова**  
Мастната тъкан – ендокринен орган ..... 64
- Н. Златарева, С. Захариева, Е. Начев**  
Акромегална кардиомиопатия ..... 73
- П. Каменова, Д. Коев, Г. Кирилов, Л. Даковска**  
Клинична приложимост на индексите на инсулинова чувствителност като заместители на хиперинсулинемичната еугликемична кламп-техника ..... 81

### Оригинални статии

- А. Еленкова, С. Захариева**  
Синдром на Гителман и синдром на Бартер: моногенни форми на вторичен хипералдостеронизъм с нормотония. (описание на клиничен случай и литературен обзор) ..... 89
- Г. Кирилов, Е. Начев, С. Захариева, Л. Даковска, П. Дукова, А. Александров**  
Ендотелинът и хомоцистеинът като биохимични маркери за сърдечно-съдов риск при акромегалия ..... 97
- Р. Ненков, Р. Радев, Я. Кузманов, С. Корновски, С. Кузманов, К. Христозов, И. Красналиев**  
Аргон-плазмена резекция на щитовидната жлеза при тиреоидит на Хашимото ..... 104

### Дискусия

- Г. Кирилов, А. Александров**  
ТСХ: необходима ли е промяна на референтните стойности? ..... 111

**Хроника** ..... 116

**Указания за авторите** ..... 120

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“  
ул. “Д. Груев” №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145  
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар  
<http://www.medicalnet-bg.org> (GSM 0888/68 03 43)

Journal  
**ENDOCRINOLOGIA**

volume IX, number 2, 2004

**Contents**

**Reviews**

- Boika Milcheva, Maria Orbetzova**  
Adipose tissue – an endocrine organ ..... 64
- N. Zlatareva, S. Zaharieva, E. Nachev**  
Acromegalic cardiomyopathy ..... 73
- P. Kamenova, D. Koev, G. Kirilov, L. Dakovska**  
Clinical application of insulin sensitivity indices as surrogate measures  
of hyperinsulinaemic euglycaemic clamp-technique ..... 81

**Original article**

- A. Elenkova, S. Zaharieva**  
Gitelman's syndrome and Bartter's syndrome: monogenic forms of secondary hyperaldosteronism with normotony. .... 89
- G. Kirilov, E. Natchev, S. Zaharieva, L. Dakovska, P. Doukova, A. Alexandrov**  
Endothelin and homocystein as biochemical markers for cardiovascular risk in acromegaly ..... 97
- R. Nenkov, R. Radev, Y. Kuzmanov, S. Kornovsky, S. Kuzmanov, K. Christozov, I. Krasnaliev**  
Argonoplasma Resection in Thyroid Surgery for Hashimoto Thyroiditis, ..... 104

**Дискусия**

- G. Kirilov, A. Alexandrov**  
TSH: Is it necessary to change the reference range? ..... 111

**Cronicle** ..... 116

**Instructions to Authors** ..... 120

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

## Маснатата тъкан – ендокринен орган

Бойка Милчева, Мария Орбецова

Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология  
Медицински Университет - София

## Adipose tissue – an endocrine organ

Boika Milcheva, Maria Orbetzova

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology  
Medical University - Sofia

### Резюме

Маснатата тъкан при човека е най-големият енергиен резерв. До скоро се смяташе, че адипоцитите са пасивен участник в запазването на енергийния баланс. Днес вече е известно, че те участват активно в този процес. Откриването на лептина потвърди схващането, че маснатата тъкан представлява ендокринен орган. Адипоцитите секретират редица субстанции, които могат да допринесат за възникване на периферна инсулинова резистентност. Това са лептин, туморнекротизиращ фактор алфа, адипонектин, резистин, интерлевкин 6. Нарастват данните за участието на адипонектина в регулацията на глюкозния и липидния метаболизъм и ролята му като антиатерогенен белтък. Съществуват сигурни доказателства, че наднорменото тегло и затлъстяването са рискови фактори за редица сериозни социалнозначими заболявания.

### Abstract

Adipose tissue is the body's largest reserve of fuel. Until recently, adipocytes were viewed as playing a passive role in fuel homeostasis. Today it is already known that they take active part in this process. The discovery of leptin confirmed the endocrine function of adipose tissue. Adipocytes secrete numerous substances that might contribute to peripheral insulin sensitivity. These include leptin, tumor necrosis factor  $\alpha$ , adiponectin, resistin, Interleukin 6. There is a growing amount of data about the role of adiponectin in the regulation of glucose and lipid homeostasis and as an antiatherogenic protein. There are a lot of clues that overweight and obesity are associated with an increased risk of health care consuming. The android obesity pattern associated with a variety of metabolic derangements affects a growing amount of the population especially in the developed countries.

---

Метаболитните нарушения, свързани с висцералното затлъстяване засягат все по-голяма част от популацията, особено в развитите страни. По тази причина изучаването на интимните механизми на тези процеси има не само научна стойност, но и голямо социално-икономическо значение.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** мастна тъкан – затлъстяване, хормони на мастната тъкан – метаболитен синдром

---

### I. Въведение

Мастната тъкан при човека е най-големият енергиен резерв. Енергията е складирана под формата на триглицериди и може бързо да се мобилизира при глад или други нужди на организма. Хормонални сигнали от различни органи предизвикват освобождаването на енергийния резерв на адипоцитите. До скоро се смяташе, че адипоцитите са пасивен участник в запазването на енергийния баланс. Днес вече е известно, че те участват активно в този процес. Откриването на лептина, чиято липса причинява значително затлъстяване у мишки и хора (22), потвърди схващането, че мастната тъкан представлява ендокринен орган.

### II. Етиопатогенеза и невроендокринна регулация на затлъстяването. Хормони, секретирани от адипоцитите.

Адипоцитите секретират редица субстанции, които могат да допринесат за възникване на периферна инсулинова резистентност. Това са лептин, тумор некротизиращ фактор алфа (TNF- $\alpha$ ), адипонектин, резистин, интерлевкин 6. Затлъстяването е заболяване с многофакторна етиология, но водещо се оказва генетичното предразположение. Установени са най-малко 6 самостоятелни гена, които имат отношение към това заболяване. Първият такъв ген води до продукция на протеин със 133 аминокиселини, който предизвиква повишен апетит и увеличен прием на храна. Вторият ген е *ob/ob* (*obesitas*) генът, който кодира продукцията на белтъчния хормон лептин. Друг ген, който играе роля в развитието на затлъстяването е генът кодиращ TNF- $\alpha$ .

That is way exploring of mechanisms of these processes has not only scientific value, but a socio-economic impact as well.

---

**KEY WORDS:** adipose tissue – obesity, adipose tissue hormones – metabolic syndrom

---

**Лептинът** е основният протеин, секретирани от адипоцитите. Открит е преди 9 години. През декември 1994 г. Фридман и сътрудници съобщават за ген на затлъстяването – *ob* ген, отговорен за типичен фенотип – затлъстяване, захарен диабет и инсулинова резистентност при хомозиготни – *ob/ob* мишки. Малко по-късно е идентифициран човешки хомоложен ген, който в 84% е идентичен с този при мишките. Белтъчният продукт на този ген е идентифициран и е наречен лептин – от гръцката дума *leptos* - слаб. Това е 16-kDa пептиден хормон - цитокин, съставен от 167 аминокиселини, който се установява предимно в адипоцитите, но присъства и в стомаха, мускулите, плацентата и някои тъкани на зародиша.

Редица изследвания бяха насочени към установяване ролята на лептина в регулацията на телесното тегло и патофизиологията на затлъстяването при хора. Налице са достатъчно доказателства за това, че лептинът е важен не само за регулацията на енергийния баланс и приема на храна, но и че изпълнява роля на метаболитен и невроендокринен хормон. Лептинът участва също в глюкозния метаболизъм, в нормалното сексуално развитие и репродуктивните процеси, взаимодейства с оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек, с щитовидната жлеза и растежния хормон, намесва се дори в хемопоезата и имунната система.

Едно от основните действия на лептина е участието му в регулацията на телесното тегло, както и в отлагането на мазнините в мастните депа. По този начин плазмените му нива тясно корелират с индекса на телесна маса (ИТМ) и

количеството мастна тъкан. В циркулацията лептинът играе ролята на сигнален фактор в механизма на обратна връзка и информира главния мозък за количеството мазнини в тялото. Рецептори за лептин са установени в хориоидния плексус и хипоталамуса, структури за които е известно, че участват в регулацията на апетита, приема на храна и телесното тегло. Лептинови рецептори се откриват и в някои периферни тъкани.

От досега натрупаните данни изглежда, че лептинът в мозъка взаимодейства с почти всички известни невропептиди, които се включват в регулацията на енергийния баланс и приема на храна. Така, лептинът потиска секрецията на **невропептид Y**. Невропептид Y се секретира от хипоталамуса, стимулира апетита, предизвиква хиперфагия, увеличение на мастните депа, намаление на термогенезата и потискане на симпатиковата активност. При хранене лептинът се повишава и се свързва със своите рецептори в хипоталамуса, което води до потискане на секрецията на невропептид Y. Посредством действието си на хипоталамично ниво високите лептинови нива водят до намаляване на мастната тъкан, увеличаване на термогенезата и осигуряване на чувство на ситост. Инжектирането на лептин при лептинов дефицит води до намаляване на апетита, приема на храна, повишаване на енергийния разход и загуба на телесно тегло; нормализират се серумните нива на кръвната захар, инсулина, липидите, както и телесната температура. За редуцията на телесно тегло не е задължително наличието на периферни рецептори. При осъществяването на цялостния енергиен баланс на тялото доминират централно – медираните ефекти на лептина - активиране на невроендокринни пътища, свързани с приема на храна и активността на симпатиковата нервна система. От друга страна ефектите на лептина върху глюкозния и липидния метаболизъм не изискват промени в хранителните навици и загуба на телесно тегло. В последните години са натрупани доста данни за ролята на периферните лептинови рецептори в контролирането на клетъчния липиден баланс в скелетните мускули, черния дроб и панкреаса, чрез активиране на бета оксидацията и липолизата и потискане синтезата на триацилглицерол.

Лептиновите рецептори принадлежат към фамилията на клас I цитокини, които се характеризират с единична мембраносвързана част. Трябва да се подчертае, че колкото повече се увеличава процентът мастна тъкан, толкова по-трудно високите лептинови нива предизвикват адекватни метаболитни отговори. Лептинът увеличава и експресията на **кортикотропин рилизинг хормона (CRF)** в паравентрикуларните ядра (27). Той взаимодейства също с **глюкагоноподобния пептид 1 (GLP-1)**, **проопиомеланокортина (POMC)**, **галанина**.

При някои болни със затлъстяване е установена мутация в об гена с последваща недостатъчна лептинова секреция. В повечето случаи при болни със затлъстяване генът кодиращ лептина е нормален (27). Често лептиновите нива са доста по-високи при затлъстели лица в сравнение със слаби и показват положителна корелация с телесните мазнини. Тези данни предполагат съществуването на някакъв вид лептинова нечувствителност или лептинова резистентност, която наподобява инсулиновата резистентност при тип 2 захарен диабет. Някои автори разглеждат затлъстяването като състояние на *лептинова резистентност* (7).

Като причина за лептинова резистентност се допуска рецепторен дефект, който води до нарушено свързване и активиране на лептиновия рецептор. При човека този дефект е наблюдаван изключително рядко (25). До сега в литературата е описан само един случай на мутация в гена на лептиновия рецептор (10). Установени са няколко случая на полиморфизъм на лептиновия рецептор (25, 10), но при нито един не е имало промени в телесното тегло или в количеството на отложена мастна тъкан. Като втори възможен механизъм за развитие на лептинова резистентност се допуска повишено свързване на лептина със свързващия го протеин, в резултат на което се намалява биологичната му активност (25, 10, 17, 7, 12, 29). Нарушеният транспорт на лептина през кръвно-мозъчната бариера в централната нервна система също би могъл да доведе до лептинова резистентност. При затлъстели индивиди е установено, че нивото на лептина в цереброспиналната течност е по-ниско отколкото в серума (7). Лептинова резистентност

може да бъде причинена от пострецепторни дефекти, които правят невъзможно активирането на споменатите вече невроендокринни медиатори. Тези механизми все още не са напълно изяснени и са предмет на редица проучвания (12).

Липсата на рецептори за лептин в хипоталамуса, или тяхната резистентност, води до липса на чувство за ситост и до хиперфагия. В тези случаи, въпреки високото си ниво, лептинът не успява да потисне секрецията на невропептид Y. Развива се затлъстяване поради свръхранене, имащо за резултат инсулинова резистентност с последваща хиперинсулинемия. В подкрепа на това е намерената положителна корелация между нивата на инсулина и лептина в плазмата. Лептиновите нива спадат успоредно с понижаването на инсулина, а лептиновата резистентност намалява, когато индивидът става по-чувствителен към инсулин (27).

**Инсулинът** е важен хормонален регулатор на приема на храна. Когато той постъпи в циркулацията в по-големи количества и понижи силно глюкозата в кръвта, се появява чувство на глад. При трайна хиперинсулинемия апетитът нараства и започва наддаване на тегло. Малките дози инсулин, обаче, потискат апетита, което се обяснява с потискане секрецията на невропептид Y в *p. arcuatus* на мозъка.

Проучвания върху гените в мастните клетки, които се повлияват от тиазолидиндионите, е довело до откриването на протеин, секретиран специфично от адипоцитите и наречен **резистин**. Известно е, че тиазолидиндионите регулират генната транскрипция чрез свързване с група ядрени рецептори в периферните клетки, известни **като рецептори, активирани от пероксизомния пролифератор (PPAR $\gamma$ )**. Тези рецептори се откриват в голямо количество в адипоцитите. В експериментални условия е доказано, че приложението на резистин предизвиква инсулинова резистентност и че нивата му се покачват при затлъстели гризачи, а намаляват при приложение на тиазолидиндиони. Резистинът се намира в повишени концентрации при болни със затлъстяване и упражнява въздействия върху глюкозния метаболизъм, противоположни на действието на инсулина. Допуска се, че резистинът е потенциалната връзка между тиазолидиндионите,

затлъстяването и инсулиновата резистентност. Приложението на антирезистинови антитела при мишки с алиментарно затлъстяване, инсулинова резистентност и хипергликемия, отчасти коригира кръвната захар и подобрява чувствителността към екзогенен инсулин. Тези данни показват, че увеличените нива на циркулиращия резистин допринасят за хипергликемията и инсулиновата резистентност. Приложението на рекомбинантен резистин при нормални мишки води до умерено нарушение в глюкозния толеранс. Има данни, че при намаляване експресията на резистин в адипоцитите се увеличава инсулиновата чувствителност при мишки с инсулинова резистентност. (34). Ефектите на тиазолидиндионите върху експресията на резистин са противоречиви. При хомозиготни *ob/ob* мишки, третирани с тиазолидиндиони (розиглитазон) се наблюдава намаляване нивата на резистина (29). Друга група изследователи установяват повишаване на транспортната РНК при затлъстели мишки и плъхове, третирани с розиглитазон (32). Идентифициран е предполагаемия човешки хомолог на резистина – белтък, кодиран от ген в 19 хромозома. (29) Налице са обаче множество данни, поставящи под съмнение идентичността на човешкия белтък и този при мишките – различия в аминокиселинната последователност, различни места на синтез.

Напоследък голямо внимание се отделя на още един продукт отделен от мастната клетка - **тумор некротизиращ фактор  $\alpha$  – TNF $\alpha$** . Това е цитокин, произвеждан от лимфоцитите, макрофагите и мастната тъкан. Подобно на лептина той действа като регулатор на отлагането на масти в организма (34). При затлъстели хора (увеличен брой мастни клетки в организма) производството на TNF $\alpha$  от адипоцитите е увеличено. Обратно, при отслабване на тегло и намаляване на мастните отлагания в клетките, както и при намаляване броя на мастните клетки нивото на TNF $\alpha$  се понижава. Множество изследвания показват, че паралелно с промяната в нивата на TNF се променя и инсулиновата резистентност. TNF $\alpha$  е пептид, който се намесва в инсулиновото действие (21). Той променя инсулиновите рецептори и нарушава инсулинрецепторния сигнал в периферните клетки. TNF $\alpha$

инхибира фосфорилирането на тирозиновите молекули в  $\beta$  субединицата на инсулиновия рецептор и инсулинрецепторния субстрат 1 (IRS 1). Това предизвиква пострецепторен дефект и инсулинова резистентност. От друга страна, TNF $\alpha$  потиска превръщането на младите незрели мастни клетки в зрели адипоцити. Така се ограничава броят на пълноценните мастни клетки с техните специфични функции, каквито са секрецията на лептин и на нов TNF $\alpha$ .

Въз основа на тези данни се оформя предположението, че увеличената секреция на TNF $\alpha$  при затлъстяване е предпазен механизъм с оглед ограничаване на по-нататъшното увеличение на телото. Експерименти с инжектиране на TNF $\alpha$  показват, че той има краткотрайно апетитопотискащо действие (26). Следователно, при физиологични условия лептинът и TNF $\alpha$ , секретирани от мастните клетки, са хормоналните фактори на down-регулацията, целяща да ограничи отлагането на масти. Но ако тези два пептида не успеят да намалят мастните депа, постоянното действие на TNF $\alpha$  ще води до увеличаване броя незрели адипоцити, които ще се делят и ще се увеличават още повече. Така, ще се увеличи броят на мастните клетки, които при хиперкалорично хранене ще отлагат и повече масти с последващо увеличаване на телесното тегло. Неутрализирането на действието на TNF $\alpha$  при ob/ob мишки със затлъстяване и инсулинова резистентност води до подобряване на инсулиновата чувствителност, но подобен ефект не е наблюдаван при хората (31).

Интерлекин 6 (IL 6) е цитокин, който се произвежда от различни видове клетки – фибробласти, незрели клетки на имунната система, ендотелни клетки, миоцити и ендокринни клетки. IL 6 се секретира както от адипоцитите, така и от стромата на мастната тъкан. При затлъстяване се наблюдават повишени нива на IL 6. Висцералната мастна тъкан отделя 2 до 3 пъти повече IL 6 отколкото подкожната мастна тъкан при затлъстели пациенти без захарен диабет тип 2. Установена е положителна връзка между инсулиновата резистентност и нивата на циркулиращия IL 6 при сравнителни изследвания на слаби и затлъстели жени (5). IL 6 увеличава секрецията на 3-глицериди от черния дроб и намалява активността на липопротеинлипазата в мастната тъкан (13).

Следователно, IL 6 предизвиква инсулинова резистентност при затлъстяване вероятно чрез увеличаване на свободните мастни киселини в циркулацията.

### **ФАКТОРИ НА КОМПЛЕМЕНТА И ПРОТЕИИ СТИМУЛИРАЩ АЦИЛИРАНЕТО /ПСА/**

Мастните клетки секретират три компонента от системата на комплемента – фактор В, фактор С 3, и фактор Д /адипсин/. Адипсинът (9) е един от първите идентифицирани протеини, секретирани от мастната тъкан. Има наблюдения, че нивата на адипсина са ниски при затлъстели мишки и е много вероятно той да участва в регулацията на енергийния метаболизъм. За разлика от мишките, при хората експресията на адипсин нараства при хранене и затлъстяване и намалява при постене, кахектични състояния и липодистрофия. Адипсинът е необходим при формирането на ПСА (28). Този протеин вероятно участва в липидния метаболизъм. Получава се чрез разцепване на С 3а фракция на комплемента, която се синтезира от С3 и изисква адипсин и фактор В от системата на комплемента. ПСА се увеличава при хранене и се включва в синтезата и складирането на триглицеридите. Мишките с ниски нива на ПСА имат намалена мастна тъкан и високи нива на свободни мастни киселини постпрандиално. Хората с дефицит на адипсин обаче са с нормално телесно тегло и не се наблюдават видими метаболитни разстройства. Тези последни данни отхвърлят ролята на факторите на комплемента в енергийния метаболизъм на хората.

Адипонектинът е протеин, който специфично се секретира от мастната тъкан и плазмените му нива намаляват при затлъстяване и инсулинова резистентност (6). Нарастват данните за участието на адипонектина в регулацията на глюкозия и липидния метаболизъм и ролята му като антиатерогенен белтък (6). Основният ефект на адипонектина се изразява в увеличаване на инсулиновото действие в черния дроб с последващо намаляване на производството на глюкоза от черния дроб. Той също намалява нивото на триглицеридите в скелетните мускули. Следователно, намалените нива на адипонектин наблюдавани при затлъстяване допринасят за метаболитните дисфункции свързани със затлъстяването. Тази

концепция се подкрепя от изследвания върху мишки, при които адипонектинът убедително намалява инсулиновата резистентност, наблюдавана и при липоатрофия и при обезитет. Тези данни показват, че адипонектинът вероятно би могъл да се използва за „заместителна“ терапия. За разлика от другите „адипокини“ като TNF $\alpha$ , лептин, резистин, които нарастват при затлъстяване, концентрациите на адипонектина намаляват при затлъстели индивиди, при болни със сърдечносъдови заболявания или тип 2 захарен диабет (35). Ниските концентрации на адипонектин се свързват с атерогенен липиден профил. Интересен е фактът, че тиазолидиндионите увеличават адипонектина (19). Възможно е да се окаже, че този механизъм е в основата на ефекта им като инсулинови очувствители. Наблюдаваните при бялата раса негативни корелации между адипонектина, ИТМ, инсулиновата концентрация и инсулиновата резистентност не се потвърждават обаче при наблюдение на същите параметри при афроамериканци (20). Изследвания в насока етнически и расови различия биха били от важно значение за разгадаване на механизмите на затлъстяването.

### III. Заболявания и състояния, свързани със затлъстяването

Механизмът на селективно натрупване на висцерална мастна тъкан не е добре изяснен. У лицата с висцерално затлъстяване е доказано наличието на  $\beta$ -3 адрено-рецептори в адипоцитите на оментума. Лицата с висцерално затлъстяване имат увеличена чувствителност на тези рецептори към липолитични стимули. Увеличената липолиза поради стимулиране на  $\beta$ -3 адренорецепторите в абдоминалните адипоцити увеличава концентрацията на свободните мастни киселини в порталната вена на гладно. При постъпването им в черния дроб те увеличават продукцията на липопротеини с много ниска плътност (VLDL) и усилват глюконеогенезата. Това води до хиперлиппротеинемия, намален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия. Съществуват сигурни доказателства, че наднорменото тегло и затлъстяването са рискови фактори за редица сериозни социалнозначими заболя-

вания, сред които водещо място има захарният диабет тип 2. Рискът от развитие на захарен диабет тип 2 нараства сигнификантно дори и при лекостепенно покачване на теглото след 18г. възраст. Висцералното затлъстяване увеличава риска от хиперинсулинемия и нарушен глюкозен толеранс. Най-силна е връзката между висцералното затлъстяване и сърдечносъдовите заболявания. Освен това то често се съчетава с дислиппротеинемия и карциноми.

#### 1. Затлъстяване, хиперинсулинемия, инсулинова резистентност и сърдечно-съдов риск.

Още от 1939 г. Himsworth и сътр. обръщат внимание върху намалена чувствителност към действието на инсулина с напредване на възрастта, при лица със затлъстяване без диабет, както и при диабетници тип 2 със затлъстяване (15). Vague и сътр. за първи път свързват андройдното затлъстяване с повишена честота от НГТ/диабет тип 2 и атеросклероза, а по-късно като общо звено при тези състояния е посочена инсулиновата резистентност. През 1988 г. Reaven въвежда концепцията за синдром X-съчетанието от сърдечно-съдови рискови фактори като хипертония, андройдно затлъстяване, НГТ, повишени ТГл и понижен HDL-холестерол, в чиято основа лежи инсулиновата резистентност (24). Впоследствие редица други метаболитни аномалии се включват в този синдром – микроалбуминурия, хиперурикемия, отклонения в аполиппротеините, аномалии на фибринолизата и коагулацията и се въвежда понятието **синдром X-плюс, синдром на инсулинова резистентност**. През 1998 г. се въвежда дефиницията на СЗО – **Метаболитен синдром** (3). Тъй като състоянието отразява нарушен метаболизъм, за предпочитане е да се нарича **дисметаболитен синдром**. Причинно-следствените връзки на инсулиновата резистентност с останалите изяви на този синдром-артериална хипертония, дислиппротеинемия, ИБС, са вече доказани.

Редица проспективни епидемиологични проучвания (Busselton Study, Helsinki Policemen Study, Paris Prospective Study, Quebec Cardiovascular study) са установили, че хиперинсулинемията – базална и постпрандиална или на 60-та/120-та минута в хода на оГТТ е независим

рисков фактор за ИБС както при диабетици, така и при недиабетици. Напоследък резултатите от проучването ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) показват, че хиперинсулинемията на гладно е по-изявен предиктор на хипертонията, ако последната се явява компонент от комплексен метаболитен синдром, отколкото, ако е възникнала самостоятелно (18).

За обяснение на тази асоциация са предложени редица механизми – повишена активност на симпатиковата нервна активност, пролиферация на съдовите гладкомускулни клетки, нарушения в мембрания катионен транспорт, повишена реабсорбция на натрий с резултат повишена чувствителност към ангиотензин II и норадреналин (1). Има данни за нарушено взаимодействие между инсулина и азотния окис, произвеждан от ендотелните клетки, което е един от потенциалните свързващи механизми между инсулиновата резистентност от една страна и артериалната хипертония, тромбогенезата и атеросклеротичните процеси от друга. Инсулинът повишава и количеството на PAI-1 (инхибитор на плазминогеновия активатор) не само в плазмата, но и локално в атеросклеротичните лезии при пациенти с диабет тип 2, усилвайки атерогенезата. Установено е, че инсулинът бързо индуцира експресия на PPAR- $\gamma$  в човешки адипоцити (подобно действие имат и глюкокортикоидите) и в съдови миоцити. PPAR- $\gamma$  участват в липидния метаболизъм, адипогенезата, гликемичния контрол и съдовата биология. Установени са високи концентрации на PPAR- $\gamma$  в атеросклеротични лезии, ко-локализирани с окислените LDL .

Повечето проучвания показват взаимовръзката между хиперинсулинемията и хипертонията, докато други епидемиологични студии не откриват такава. Генетичната детерминираност на инсулин-индуцираната промяна в генетичната програма на клетките от съдовата стена изглежда е различна при различните раси (23). В последните години интересът към метаболитния синдром беше засилен и поради факта, че инсулинова резистентност и/или хиперинсулинемия се открива в около 25% от общата популация. Използвайки унифицираната от СЗО дефиниция, 10-годишното проучване във Финландия и

Швеция (Botnia Study) открива метаболитен синдром в около 10% от лицата с нормален глюкозен толеранс, в около 50% от лицата с НГТ/НГТ и в около 80% от диабетиците тип 2 (17).

## 2. Липидни атерогенни рискови фактори

Убедително е доказана ролята на хиперхолестеролемията, обусловена от повишено съдържание на VLDL в атерогенезата. Съществува положителна корелация между концентрацията на LDL-холестерола в плазмата и ИБС. Фрамингамското проучване (33) показва наличие на отчетлива обратна връзка между HDL-холестерола и развитието на ИБС, независимо от пола. Съществуването на обратна корелация между HDL-холестерола и риска от ИБС е доказано и при други проспективни проучвания. Helsinki Heart Study показва, че коронарният риск намалява не само при лекарствено индуцираното понижаване на LDL-холестерола, но и при покачането на HDL-холестерола. Налице са доказателства за ролята на ТГл като синергичен рисков фактор.

Въглехидратната и липидната обмяна са тясно интегрирани на различни нива – субклетъчно, клетъчно, регулаторно. Хиперинсулинемията и намалената инсулинова чувствителност обикновено се свързват с липидни нарушения (повишени нива на VLDL, IDL и LDL и намалени нива на HDL, повишени нива на ТГл, повишена относителна концентрация на малките плътни LDL-частици - фенотип В). Механизмите, които се обсъждат в патогенетичната връзка между инсулиновата резистентност и атерогенната дислипидемия са: неспособността на инсулина да инхибира чернодробния синтез на VLDL1; засилен синтез на VLDL и поради повишен транспорт на свободни МК през *v. portae* към черния дроб; нарушено разграждане на VLDL в резултат на намалена активност на липопротеинлипазата, което води до изчерпване на HDL посредством нарушения пренос на апопротеини и фосфолипиди от богатите на ТГл липопротеини към HDL; обмен между холестеролови естери от HDL и VLDL-ТГл; повишена активност на чернодробната липаза, която улеснява клирънса на HDL (16).

Възможно е липидните нарушения да се окажат първични и тяхното третиране да има благоприятен ефект върху въглехидратната обмяна. Така, според проспективно проучване във Финландия върху 1300 мъже и жени фенотип В се съчетава с 2,4 пъти по-висок риск за развитие на диабет тип 2 в течение на 3,5 г. в сравнение с фенотип А (преобладаване на големи, леки LDL-частици). Този резултат е независим от затлъстяването, фамилната анамнеза за захарен диабет или серумното ниво на HDL-холестерола (4). Възможно е атерогенната дислипидопроотеинемия и фенотип В да са индикатори на съществуваща инсулинова резистентност или при генетична предиспозиция на по-късна изява на такава.

Каква е взаимовръзката на инсулиновата резистентност с липидните нарушения и затлъстяването. Затлъстяването може да доведе до повишена продукция на VLDL-ТГл, част от които могат да бъдат отложени в черния дроб ("мастен черен дроб") и друга част в мускулите ("мастен мускул"). Липолизата на повишените интрамускулни ТГл може да доведе до инсулинова резистентност чрез активиране цикъла на Randle (конкуриране за окислени субстрати между глюкозата и свободните мастни киселини). Това дава основание да се допусне, че инсулиновата резистентност на скелетната мускулатура е по-скоро вторично, отколкото първично явление. Предварителни данни с прилагане на тиазолидиндиони показват, че съществува зависимост между лекарствено-индуцираното подобряване на инсулиновата чувствителност и намалението на интрамускулните липиди.

Метаболитните нарушения, свързани с висцералното затлъстяване засягат все по-голяма част от популацията, особено в развитите страни. По тази причина изучаването на интимните механизми на тези процеси има не само научна стойност, но и голямо социално-икономическо значение.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Коев, Д. Инсулинова резистентност - причини и последици. *Ендокринология*, 1997; 2: 4-16.
2. Христов, В., А.Проданова, П.Попиванов, М.Боянов. Висцералното затлъстяване като елемент на метаболитния процес. *Ендокринология*, 1997; 3: 4-11.
3. Alberti, K.G.M., P.Z.Zimmet for the WHO Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998; 15:539-553.
4. Austin, M.A., L.Mykkanen, J.Kuusisto et al. Prospective study of small LDLs as a risk factor for non-insulin-dependent diabetes mellitus in elderly men and women. *Circulation*, 1995; 92: 1770-1778.
5. Bastard J. et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J. Clin Endocrinol. Metab* 2000
6. Berg A, Combs T&Shherer P. ACR P30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2002; 13: 84-89.
7. Caro, J.F. et al. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes*, 1996; 45: 1455-1462.
8. Caro, J.E. et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet*, 1996; 348: 159-161.
9. Choy LN, Rossen BS & Spiegelman BM. Adipsin and an endogenous pathway of complement from adipose cells. *Journal of Biological Chemistry* 1992; 267: 12 736 - 12 741.
10. Clement, K. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 1998; 392: 398-401.
11. Considine, R.V. et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal weight and obese humans. *NEJM*, 1996; 334: 292-295.
12. Elmquist, J.K. et al. From lesions to leptin: hypothalamic control of food intake and body weight. *Neuron*, 1999; 22: 221-232.
13. Fruhbeck G. et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am. J. Physiol.*, 2001; 280: E 827-E847.
14. Heo, M. et al. A preliminary meta-analysis of the association of LEPR polymorphism with antropometric variables. *Obesity Research*, 1999; 7: 378.
15. Himsworth, H.P., R.B.Kerr. Insulin sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clin Sci*, 1939; 4:119-152.
16. Hsueh, W.A., R.E.Law. Insulin signaling in the arterial wall. *Am J Cardiol*, 1999; 84: 28J-32J.
17. Isomaa, B., K.Lahti, P.Almgren et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 2001; 24(4): 683-689.

18. Liese, A.D., E.J. Mayer-Davis, L.E.Chambless et al. Elevated fasting insulin predicts incident hypertension: *The ARIC study. J.Hypertens*, 1999; 17: 1169-1177.
19. Maeda N, Takahashi M, Funahashi T et al. PPAR ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectine, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001; 50: 2094-2099.
20. Mattew W. H., O. Saleh. Ethnic differences in adiponectin levels. *Metabolism*, 2004; 53: 1-3.
21. Moller D.E. Potential role of TNF-in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2000; 11:212-217.
22. Montague C.T. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*, 1997; 387:903-908.
23. Osei, K. Insulin resistance and systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 1999; 84: 33J-36J.
24. Reaven, G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37:1595-1607.
25. Rolland, V. et al. Leptin receptor gene in a large cohort of massively obese subjects: no indication of the fa/fa rat mutation. Detection of an intronic variant with no association with obesity. *Obesity Research*, 1998; 6: 122-127.
26. Schreyer S.A. et al. Obesity and diabetes in TNF-receptor-deficient mice. *J. Clin. Invest.*, 1998; 102: 402-411.
27. Schwartz, M.W. et al. Identification of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1101-1106.
28. Sniderman AD, Maslowska M & Cianflone K. Of mice and men (and women) and the acylation stimulation protein pathway. *Current Opinion in Lipidology* 2000; 11: 291-296
29. Steppan C.M. et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 2001; 409:307-312.
30. Steppan, C.M., M.A. Lazar. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2002, 13:18-23.
31. Walston J, Seibert M, Jen - Jen C, Cheskin L, Andersen R. Tumor necrosis factor- alpha-238 and - 308 polymorphisms do not associate with traits related to obesity and insulin resistance. *Diabetes* 1999; 48: 2096-8
32. Way J.M. et al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by PPAR agonists. *J. Biol. Chem.*, 2001; 276: 25651-25653.
33. Wilson, P.W.F. W.P.Castelli, W.B.Kannel. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol*, 1987; 58: 91G-94G.
34. Yamauchi T. et al. Inhibition of RXR and PPAR ameliorates diet induced obesity and type 2 diabetes. *J. Clin. Invest.*, 2001;108: 1001-1013.
35. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G et al. (2002) Adiponectin, metabolic risk factors, and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13: 134-141.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Бойка Милчева  
Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология  
Ул. Дамян Груев №6, София 1303.

#### ADRESS FOR CORRESPONDANCE

Boika Milcheva  
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology  
6, Damian Gruev Str., Sofia 1303.

## Акромегална кардиомиопатия

Н. Златарева, \*С. Захариева, \*Е. Начев

Кардиологична клиника, Университетска болница „Царица Йоанна“ – София

\*Клиничен център по ендокринология и геронтология Медицински Университет – София

## Acromegalic cardiomyopathy

N. Zlatareva, \*S. Zaharieva, E. Nachev

Clinic of Cardiology, University Hospital „Queen Giovanna“ – Sofia

\*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology Medical University – Sofia

### Резюме

Сърдечно-съдовите увреждания представляват основна причина за смъртта при болните с акромегалия. Лошата прогноза е свързана не само със системната артериална хипертония и исхемичната болест на сърцето, а така също и със развитието на специфична кардиомиопатия. В последните години са натрупаха доказателства, че свръхпродукцията на растежния хормон (РХ) и инсулин-подобния растежен фактор-1 (IGF-1) при акромегалията причиняват специфични промени в миокардната клетка. Акромегалната кардиомиопатия дълги години може да протича асимптомно преди да се про-

### Abstract

Cardiovascular involvement represents the major cause of death in patients with acromegaly. The poor prognosis is due not only to systemic hypertension and coronary heart disease, but also to a specific cardiomyopathy. In recent years consistent evidence has been produced that chronic growth and IGF-1 (insulin-like growth hormone factor-1) excess in acromegaly causes a specific derangement of cardiac cells. Acromegalic cardiomyopathy may be asymptomatic for many years before showing clinical and/or echocardiographic signs of cardiac impairment.

---

яви клинично и/или ехокардиографски.

Ехокардиографските изследвания при пациентите с акромегалия са фокусирани не само върху структурните промени, а така също и върху диастолната и систолната миокардна функция.

Най-рано се установява левокамерна хипертрофия, съпроводена често с диастолна миокардна дисфункция. Застойната сърдечна недостатъчност със систолна дисфункция обикновено се установява при нелекувана или неуспешно лекувана акромегалия. Тъканната Доплер ехокардиография е нов кардиография е нов ехокардиографски метод, много полезен в оценката на акромегалната кардиомиопатия.

Медикаментозното лечение със соматостатинови аналози в последното десетилетие води до регресия на сърдечно-съдовите промени и вероятно ще подобри лошата прогноза при болните с акромегалия.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** акромегална кардиомиопатия, ехокардиография, диастолна функция, систолна функция.

---

Echocardiographic studies in patients with acromegaly have focused not only on structural abnormalities, but on diastolic and systolic myocardial function as well. Left ventricular hypertrophy occurs first, often leading to diastolic dysfunction. Congestive heart failure with systolic dysfunction may develop when the disease is untreated or unsuccessfully treated. Tissue Doppler imaging is a new echocardiographic method, very useful in evaluation of acromegalic cardiomyopathy.

Medical treatment in the last decade with somatostatin analogs could normalize cardiac performance and probably reverse the poor prognosis of cardiovascular disease in acromegaly.

---

**KEY WORDS:** acromegalic cardiomyopathy, echocardiography, diastolic function, systolic function.

---

## ВЪВЕДЕНИЕ

Акромегалията е заболяване, при което все още съществуват множество нерешени въпроси. Въпреки че сърдечно-съдовите увреждания настъпващи в хода на това тежко хипофизарно заболяване са известни от преди повече от столетие и до този момент те са обект на интензивни експериментални и клинични проучвания.

Достиженията напоследък в областта на хирургичното и особено на медикаментозното лечение на акромегалията до голяма степен оптимизираха сериозната прогноза при тези болни, намалиха честотата и тежестта на наблюдаваните сърдечно-съдови усложнения и смъртността от тях.

В последните години с напредване на медицинските технологии стана възможно по-

детайлното изучаване на структурните и функционалните промени на сърцето. С въвеждането на новите варианти на ехокардиографията като пулс тъканния Доплер се оценяват директно функционалните промени на миокардната стена. Повиши се възможността за установяване предклиничните фази на сърдечните заболявания. Ранното диагностициране на сърдечните увреждания при акромегалията и техните особености е от значение за навременното им и правилното патогенетично лечение. С ранната диагноза е свързан и въпроса за реверзибилността на тези промени и подобряване прогнозата при акромегалията. Въпреки натрупаните данни за действието на растежния хормон (РХ) върху сърцето и до този момент проблемът се изучава с особен интерес. Многостранните ефекти на РХ в човешкия организъм обуславят

насоките на проучванията. Напоследък се натрупаха доказателства, че както повишеното ниво на РХ (15), така и неговият дефицит (1,26,28) оказват ефект върху растежа, структурата и функцията на сърцето.

Поради ефекта на РХ върху сърдечната мускулна маса и увеличаване хиперкинетизма на сърцето е известна употребата му в малки дози като биостимулатор при спортисти с предимството му, че не се долавя при допингов контрол. Някои учени го обвиняват за внезапната сърдечна смърт наблюдавана при спортисти. Възможностите на РХ да подобри контрактилитета и функцията на миокарда след експериментален миокарден инфаркт са доказани при опитни животни. В последните години се докладваха резултатите от клинични проучвания върху употребата на РХ в лечението на тежка сърдечна недостатъчност от неендокринен произход. Резултатите са обнадеждаващи. Установява се подобряване на сърдечната функция и увеличаване на фракцията на изтласкване при болни с терминална сърдечна недостатъчност при идиопатична дилатативна кардиомиопатия според някои автори с около 7% (21). Тези данни обаче е необходимо да получат потвърждение от повече екстензивни проучвания. Намаляване секрецията на РХ с възрастта и връзката му с процеса на стареенето е изградено като хипотеза преди около десетилетие (27). С понижаването на неговото ниво и нарушената ритмиката на секреция му се обяснява намаляването на мускулната маса при възрастните лица и нейното заменяне с мастна тъкан. При лица над 65 г. възраст с хормонален дефицит на РХ се отчита благоприятния ефект на заместителното лечение върху увеличаване на телесната маса, намаляване на мастната тъкан и увеличаване на костната плътност. Напоследък се отбелязва възраждане на интереса по отношение промените на секрецията на РХ с напредване на възрастта и даже се обсъжда въпроса дали този хормон би могъл да забави процеса на стареенето. Установява се благоприятния ефект на РХ върху телесната композиция, но не е отчетено увеличаване на мускулната сила.

В последните години се утвърждава схващането, че сърцето е таргетен орган за действи-

ето на РХ (27). Хиперсекрецията на РХ се следва от резултантно увеличаване на инсулин-подобния растежен фактор-1 (IGF-1), наречен още соматомедин-С. IGF-1 се продуцира в черния дроб и медира действието на РХ. Неговото ниво корелира с клиничните и метаболитните маркери за активността на заболяването. Повишените нива на РХ и IGF-1 предизвикват редица промени в сърдечната структура и функция (11,18), като хипертрофията на сърцето е константна находка (20,24). Обяснение за това са установените напоследък рецептори за РХ и IGF-1 в миокардната клетка. Висцеромегалията е характерна за това заболяване. В най-значителна степен тя засяга сърцето.

В последните години клиничните достижения по отношение на акромегалията отбелязаха значим напредък главно по две причини – първата е, че се натрупаха надеждни доказателства за реверзибилност на заболяването и наблюдаваните в хода му усложнения при оптимално лечение и втората е появата на ефективни медикаменти инхибиращи хиперсекрецията на РХ (соматостатинови аналози и рецепторни антагонисти).

Проучвания върху опитни животни *in vivo* и *in vitro* доказват, че повишеното ниво на РХ директно или медирано посредством IGF-1 действие предизвиква хипертрофия с миокардна фиброза, като промените засягат и двете камери. Хистологично се описва интерстициална фиброза, лимфомононуклеарна инфилтрация и полета на моноцитна некроза, наподобяваща промените при миокардит и всичките тези промени резултират в увеличаване на левокамерната мускулна маса и концентрична хипертрофия. В последните няколко години се появиха данни, че РХ и IGF-1 играят значителна роля в развитието и растежа на миокарда. РХ влияе на сърцето по два механизма – директно и чрез IGF-1 -продукцията.

Експериментално при оперативно отстраняване на хипофизната жлеза при плъхове те реагира с повишено съдържание на IGF-1 в сърцето и повишено ниво на информационната РНК-секреция по дозозависим начин. IGF-1 предизвиква хипертрофия на кардиомиоцитите при тъканни култури на плъх поради влияние върху

тези клетки чрез специфични рецептори (10). Повишаването на системното артериално налягане е доказан фактор за сърдечна хипертрофия и при експериментална хипертония след бандиране на асцендентната аорта, аорто-кавален шънт или артериална ренална хипертония при плъхове се установяват високи стойности на IGF-1 и информационна РНК в кардиомиоцитите. Повишеното ниво на IGF-1 води до повишаване съдържанието на информационната РНК в саркомерните белтъци, включително и миозин леките 2-вериги и тропонина. Двойният ефект на артериалната хипертония и повишените нива на РХ и IGF-1 водят до увеличаване на сърдечната мускулна маса. Установеният повишен контрактилитет на сърдечните мускулни клетки при експерименти с тъканни култури под въздействието на РХ вероятно е свързан с увеличено отреагиране на миофилamentите. Тези експериментални доказателства подкрепят съществуването на специфична за акромегалията кардиомиопатия. Установените хисто-морфо-логични промени са в основата на миокардната хипертрофия, увеличаването на левокамерната мускулна маса и наличието на миокардна дисфункция.

Дълго просъществуващата нелекувана акромегалия води до увреждания на миокарда с вентрикулна дисфункция и прояви на застойна сърдечна недостатъчност, но точният механизъм на тези изменения предстои да бъде изяснен. Единични проучвания посредством сърдечна катетаризация и ендомиокардна биопсия (17) са проведени с цел да се установи степент на клетъчната смърт (апоптозата) на миокардните клетки при болните с акромегалия. Наред с интерстициалната фиброза, огнищна миоцитна некроза, дезорганизация на миокардните фибрили и микроангиопатия се установява засилена миоцитна и интерстициална апоптоза, която корелира с промените във фракцията на изтласкване и продължителността на акромегалията.

Апоптозата при акромегалия не е свързана с повишено натрупване на колаген във вентрикулната стена. Този тип апоптоза не води до ремоделиране на обемната композиция на миокарда. Изразява се схващането, че необратимите

промени в миокардната функция се дължат на засилена апоптоза на миокардните клетки при дълго просъществувала акромегалия (10). Клетъчната смърт вероятно е причина за необратимостта на промените в миокардната структура и функция даже и при успешно лечение на заболяването.

Артериалната хипертония и нарушената въглехидратна обмяна често съпътстват акромегалията и допълнително усложняват състоянието на тези болни (8,22). Високи стойности на артериалното налягане се установяват при около 30 до 50% от пациентите с акромегалия, но патогенезата на хипертонията свързана с акромегалията не е достатъчно изяснена. Рениновото ниво е ниско и алдостероновото ниво също не е повишено. Смята се, че РХ притежава антинариуретичен ефект и с този факт се свързва наличната хипертония. Левокамерната хипертрофия е значително по-силно изразена при хипертензивните акромегалици в сравнение с нормотензивните. Артериалната хипертония трудно се понася от болните с акромегалия.

Стремежът на повечето изследователи е да установят самостоятелното действие на високите стойности на РХ върху миокардната функция. Това предполага да се подбере група пациенти без клинични данни за сърдечно увреждане, без артериална хипертония и нарушен въглехидратен толеранс поради възможността самите тези съпътстващи фактори да променят миокардната функция. Поради високата честота на артериалната хипертония при болните с акромегалия (между 35 и 50%) е трудно да се проследи хомогенна група с акромегалия без хипертония. С времето се натрупаха ехокардиографски доказателства за налична миокардна дисфункция даже и при нормални стойности на артериалното налягане. Въпреки че степента на сърдечните увреждания при акромегалия е свързана с продължителността на заболяването нови проучвания напоследък доказват, че структурни промени са налице и при краткотрайна анамнеза за акромегалия (14). Понеже това е хронично страдание с бавно развитие диагнозата понякога закъснява поради необходимост от пълно развитие на симптомите. Всички тези съображения налагат прецизно

уточняване състоянието на сърдечносъдовата система след поставяне на диагнозата. Повечето изследователи въз основа на данните от проучванията си изразяват становището, че увеличената левокамерна мускулна маса и диастолна дисфункция при запазена систолна функция е най-честата находка в миокардните промени при акромегалното сърце.

Дълго време изследователите са оценявали преди всичко промените в лявовентрикулната миокардна функция при болни с акромегалия. В последното десетилетие усилено се изучава ефекта на РХ и върху дясната камера. В научната литература се натрупаха ехокардиографски доказателства за паралелност на промените в лявата камера и дясната камера (16). Анализът на тези резултати дава възможност да се направи заключение, че функционалните промени при болните с акромегалия са налице рано в хода на заболяването и засягат успоредно както лявата, така и дясната камера. Високата честота а дясновентрикулната диастолна дисфункция дава сериозни основания да се приеме наличието на специфично увреждане на сърцето под влияние на хиперсекрецията на РХ. Наличието на бивентрикуларна дисфункция подкрепя тезата за самостоятелното съществуване на акромегалната кардиомиопатия.

Все още недостатъчни са данните даващи представа за ефекта на активността на заболяването върху миокардната функция. Напоследък този проблем се изучава с повишен интерес (4). Това стана възможно с появата в последните години на нови по-усъвършенствани варианти на ехокардиографията като тъканния Доплер.

Докато конвенционалната Доплер ехокардиография оценява движението на вътрекухинния сърдечен кръвоток то чрез тъканния Доплер стана възможно да се осъществи количествено измерване директно на скоростите на контракция и релаксация на самата миокардна стена. Пулс-тъканният Доплер като разновидност на тъканния Доплер дава информация за количествено измерване на скоростта на движение в определени сегменти на миокарда (84).

Посредством тази методика се получава инфор-

мация за най-ранните промени в миокардната функция.

Върху оценката на хемодинамиката при лицата с акромегалия докладваните в литературата данни са малко. В проучване върху 102 болни (13) се установява, че прояви на сърдечна недостатъчност са налице в 10 %. Изследвани са следните параметри: индекс на ЛКММ, фракция на изтласкване, фракция на скъсяване, телесистолен стрес на стената на лявата камера и сърдечния индекс. Пациентите с акромегалия и сърдечна недостатъчност имат сигнификантно по-висок индекс на ЛКММ и по-голям теледиастолен диаметър на лявата камера и умерено намалена фракция на изтласкване. Средния сърдечен индекс е сигнификантно по-висок при болните с акромегалия и сърдечна недостатъчност. Въз основа на получените данни се изказва становището, че при пациентите с акромегалия сърдечната недостатъчност се характеризира с увеличен сърдечен индекс и умерено намалена ФИ. Лявовентрикулната хипертрофия при тези пациенти се придружава от дилатация и увеличена левокамерна мускулна маса. Изказва се становището, че увеличеният периферен кръвен ток е отговорен за състоянието на сърдечен хиперкинетизъм при кратко продължила акромегалия и има значение за развитието на хипертония, която често се наблюдава при дълго просъществувала акромегалия. Повечето проведени проучвания върху хемодинамиката в ранния стадий на заболяването установяват данни за хиперкинетизъм, с ускоряване на честотата на сърдечната дейност и увеличен ударен обем, което обуславя увеличеният сърдечен индекс. В по-късните стадии на заболяването е налице систолна дисфункция с намалена фракция на изтласкване и клинични прояви на застойна сърдечна недостатъчност.

Идеята за обратимостта на сърдечно-съдовите изменения след корегирание на РХ-хиперсекрецията е обект на многобройни проучвания. Ефектът на хирургичното или медикаментозното лечение на акромегалията е оценяван от голям брой изследователи. Очакванията за подобряване на клиничната симптоматика на заболяването с последващо обратно развитие на промените в миокардната структура и функ-

ция не се потвърждават от всички изследователи. Болшинството изследвания изтъкват благоприятни промени по отношение структурните изменения - намаляване на сърдечните размери, дебелината на септума и свободната стена на лявата и дясната камера и левокамерната мускулна маса (30). Но проучванията оценяващи ефекта на редуцирането или нормализирането на РХ върху миокардната функция са противоречиви. Напоследък се появиха данни, че снижаването на нивото на РХ намалява mortalитета при болните с акромегалия (3,6,23), но тези проучвания са ретроспективни и данните се нуждаят от по-нататъшни потвърждения. Някои автори не установяват промени в миокардната функция въпреки снижението или нормализирането на стойностите на РХ (30). Налице са обаче и доказателства за подобряване предимно на диастолната дисфункция в хода на успешно лекуваната или контролираната акромегалия (25). Други данни демонстрират подобряване на фракцията на изтласкване при неповлияване на диастолната функция в процеса на лечение на акромегалията (29). Обобщавайки резултатите от наблюденията оценяващи ефекта на оперативното лечение върху миокардната структура и функция може да се изтъкне, че постоперативно са налице благоприятно намаляване на левокамерната мускулна маса, а в някои случаи и на размерите на сърдечните кухини. Няма единомислие по въпроса обаче дали подобряването на морфологичните промени във всички случаи е свързано с подобряване на миокардната дисфункция. На този етап може да се каже, че обратими промени в миокардната структура и функция са налице при лицата в млада възраст и при кратка продължителност на заболяването.

Откриването на соматостатиновите аналози е ново терапевтично достижение при акромегалията. Напоследък с повишен интерес се изучава ефекта на лечението с тези медикаменти върху структурата и функцията на сърцето. Въпреки че болшинството автори, изучаващи ефекта на медикаментозната супресия на РХ и IGF-1 със соматостатинови аналози-октреотид, ланреотид, вапреотид и др. отчитат намаляване на лявоентрикулната мускулна маса (2) все още

не е решен въпроса дали успешната супресия на повишеното ниво на РХ довежда до подобряване и на миокардната дисфункция. По-подробно е проучен ефекта на лечението върху диастолна дисфункция, тъй като тя по-често е променена. Повечето автори установяват, че намаляването на лявоентрикулната мускулна маса се последва от подобряване на диастолната миокардната функция, но този факт се нуждае от допълнителни проучвания. Не е достатъчно изяснен и въпроса дали в случаите с установена намалена фракция на изтласкване соматостатиновите аналози могат да повлияят наличната систолна дисфункция. Обобщавайки резултатите от проучванията върху реверзибилността на промените в миокардната структура и функция в хода на провежданото лечение при болните с акромегалия се установява, че до известна степен те са противоречиви. Соматостатиновите аналози редуцират нивото на РХ и IGF-1 в 80% от лекуваните, а в 40-60% от случаите нормализират хормоналното ниво. Миокардната хипертрофия намалява в хода на медикаментозното лечение и това води до намаляване на ЛКММ и дебелината на стената на лявата камера и септума. Но при лицата с акромегалия е налице голяма вариабилност по отношение индивидуалния отговор към лечението, съгласно критериите за лечение на акромегалията (19). Някои от проучванията доказват намаляване на левокамерната мускулна маса при продължително лечение с октреотид или ланреотид (5,7,11). Корекцията на РХ-хиперсекрецията е свързана с подобряване на кардиоваскуларните промени и това е обнадеждаващо за намаляване морбилитета и mortalитета при болните с акромегалия. Обаче даже и при пълно нормализиране на нивата на РХ и IGF-1 много от кардиоваскуларните промени перзистират и повдигат съмнение в пълната реверзибилност на акромегалната кардиомиопатия. Лечението със соматостатинови аналози не повлиява съществено показателите на систолната функция (фракцията на скъсяване и фракцията на изтласкване). Показателите на диастолното пълнене не при всички болни се нормализират.

В случаите когато промените в диастолната



13. Damjanovic SS, Neskovic AN, Petakov MS, et al. High output heart failure in patients with acromegaly. *Am J Med* 2002 Jun 1;112(8):610-6.
14. Fazio S, Cittadini A, Biondi B, Palmieri EA, Riccio G, Olivero U. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85,179-182.
15. Fazio S, Sabatini D, Cittadini A, et al. Growth hormone and the heart. *Cardiologia* 1993 Aug; 38(8):513-8
16. Francisko MO, Antonio M, Juan G, Martinez M, et al. Alteration de la fonction diastolica de ambos ventriculos en la acromegalia. *Esp Cardio* 2001; 54:37-42.
17. Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, Guerra S, Corsello S, Crea F, Leri A, Kajstura J, Anversa P, Maseri A. Cell Death in Acromegalic Cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:1426-1434.
18. Galiuto L, Ignone G, De Maria A. Contraction and relaxation velocities of normal left ventricular using puls-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*, 1998,81;609-614.
19. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85:526-9.
20. Herrmann B, Bruch C, Bartel T, et al. Acromegaly: evidence for a direct relation between disease activity and cardiac dysfunction in patients without ventricular hypertrophy. *Clinical Endocrinology*, 2002 May; 56(5):595-602.
21. Houck WV, Pan LC, Kribbs et al. Effects of growth Hormone Supplementation on Left Ventricular Morphology and Myocyte Function With the Development of Congestive Heart Failure. *Circulation*, 1999,100:2003-2009.
22. Jaffrain- Rea ML, Moroni C, Baldelli R, et al. Relationship between blood pressure and glucose tolerance in acromegaly. *Clinical Endocrinology*, 2001 February, Vol 54, Issue 2, Page 189.
23. Kreutzer J, Vance ML, Lopes MBS, Laws ER. Surgical management of GH-secreting pituitary adenomas: an outcome study using modern remission criteria. *Journal of Endocrinol and Metabol*, 2001, 85,4072-4077.
24. Lombardi G, Colao A, Marzullo P, et al. Improvement of left ventricular hypertrophy and arrhythmias after lanreotide-induced GH and IGF-1 decrease in acromegaly. A prospective multi-center study. *J Endocrinol Invest* 2002,25:971-976.
25. Minniti G, Moroni C, Jaffrain - Rea ML, et al. Marked improvement in cardiovascular function after successful transsphenoidal surgery in acromegalic patients. *Clinical Endocrinology* 2001, Sep ;Vol 55, Issue 3, Page 307.
26. Roland W, Mc Callum, Petrie J, et al. Growth hormone deficiency and vascular risk. *Clinical Endocrinology* 2002 July Vol 57, Issue 1, Page 11.
27. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*; 1990;323:1- 6.
28. Sas T, Mulder P, Hokken-Koelega. Body Composition, Blood Pressure and Lipid Metabolism before and during Long-Term Growth Hormone (GH) Treatment in Children With Short Stature Born Small for Gestational Age Either with or without GH Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, October;85(10):3786-3792.
29. Twardowski R, Mandecki T, Mizia-Stec K, et al. Left and right ventricular function in acromegalic patients. *Pol Arch Med Wewn* 2001 Aug;106(2):669-74.
30. Vianna CB, Vieira ML, Mady C, et al. Treatment of acromegaly improves myocardial abnormalities. *Am Heart J* 2002, May; 143(5):873-6.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Н. Златарева  
Кардиологична клиника  
Университетска болница  
„Царица Йоанна“  
ул. Бяло море 8, София 1504

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

N. Zlatareva, MD  
Clinic of Cardiology  
University Hospital "Queen Giovanna"  
8, Bialo more Str. 1504 Sofia, Bulgaria

## Клинична приложимост на индексите на инсулинова чувствителност като заместители на хиперинсулинемичната еугликемична кламп-техника

П. Каменова, Д. Коев, Г. Кирилов, Л. Даковска

Клиничен център по ендокринология и геронтология Медицински университет – София

## Clinical application of indices of insulin sensitivity as surrogate measures of hyperinsulinaemic euglycaemic clamp-technique

P. Kamenova, D. Koev, G. Kirilov, L. Dakovska

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology Medical University – Sofia

### Резюме

„Златният стандарт“ за количествено определяне на инсулиновата чувствителност е хиперинсулинемичната еугликемична кламп-техника. Този метод е физиологичен, неинвазивен, възпроизводим и високо информативен, но изисква специални знания и умения и е трудно приложим в широко мащабни проучвания. Това поражда интерес към по-прости показатели на инсулинова чувствителност. Цел на проучването бе да се установи дали индексите хомеостазен модел на инсулинова резистентност (HOMA IR), инсулин резистентен индекс на гладно (FIRI) и глюкоза/инсулин (G/I) отношението са реални заместители на инсулиновата чувствителност определена с хиперинсулинемична еугликемична кламп техника. 63 (29 мъже, 34 жени), добре контролирани ( $HbA_{1c} - 6,38 \pm 0,58\%$ ) пациенти с тип 2 захарен диабет, на възраст  $52,0 \pm 8,7$  г.,

### Abstract

The „gold standard“ for quantitative assessment of insulin sensitivity is the hyperinsulinaemic euglycaemic clamp-technique. This method is physiological, noninvasive, reproducible and highly informative, but it requires special knowledge and skills and it is difficult to use in large scale trials. This arises interest to simpler estimates of insulin sensitivity. The aim of the study was to elucidate whether the indices Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA IR), Fasting Insulin Resistance Index (FIRI) and Glucose/Insulin (G/I) ratio are reliable surrogate measures of insulin sensitivity determined by a hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique. 63 (29 males, 34 females), well controlled ( $HbA_{1c} - 6,38 \pm 0,58\%$ ) type 2 diabetic patients, aged  $52,0 \pm 8,7$  yrs, BMI- $31,53 \pm 6,32$  kg/m<sup>2</sup>, fasting insulin- $14,93 \pm 9,82$  mIU/l and 15 normal glucose tolerant persons, aged  $50,1 \pm 15,4$  yrs, BMI-

BMI- $31,53 \pm 6,32 \text{ kg/m}^2$ , инсулин на гладно- $14,93 \pm 9,82 \text{ mIU/l}$  и 15 лица с нормален глюкозен толеранс, на възраст  $50,1 \pm 15,4 \text{ г.}$ , BMI-  $30,9 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$ , инсулин на гладно-  $16,67 \pm 10,66 \text{ mIU/l}$  бяха включени в крос-секционно проучване. Инсулиновата чувствителност бе определена с мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и изразена като количество метаболизирана глюкоза (M). Инсулиновата чувствителност на пациентите с тип 2 захарен диабет бе сигнификантно по-ниска-M-  $3,934 \pm 2,744 \text{ mg/kg/min}$  от тази на лицата с нормален глюкозен толеранс-M-  $6,296 \pm 3,176 \text{ mg/kg/min}$ ,  $p < 0,01$ . Медианата на HOMA бе 3,4 на лицата с нормален глюкозен толеранс, а на диабетиците -4,13. Нямаше значима разлика между HOMA и FIRI на лицата с нормален глюкозен толеранс и пациентите със захарен диабет-  $3,48 \pm 2,33$  спрямо  $5,18 \pm 3,55$  и  $3,13 \pm 2,10$  спрямо  $4,66 \pm 3,20$ , последователно. G/I отношението бе сигнификантно по-ниско при лицата с нормален глюкозен толеранс, сравнено с това на диабетиците- $0,44 \pm 0,31$  спрямо  $0,71 \pm 0,43$ ,  $p < 0,05$ . Установихме негативна корелационна зависимост на M с HOMA и FIRI-  $r = -0,503$ ,  $p < 0,001$ , независимо от пол, възраст, систолично артериално налягане, диастолично артериално налягане, триглицериди, общ холестерол, HDL холестерол и LDL холестерол и позитивна корелационна зависимост с G/I-  $r = 0,397$ ,  $p < 0,02$  при пациентите с тип 2 захарен диабет. HOMA индексът не корелираше сигнификантно с M при хиперинсулинемия (инсулин на гладно- $15 \text{ mIU/l}$ ), затлъстяване (BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) и централно разпределение на мастната тъкан, изразено чрез обиколка на талията  $\geq 88 \text{ cm}$  и отношение талия/ханш  $\geq 0,85$  при жените и обиколка на талията  $\geq 102 \text{ cm}$  и отношение талия/ханш  $\geq 0,95$  при мъжете.

Нашите резултати показват, че индексите HOMA IR, FIRI и G/I отношението не са реални заместители на инсулиновата чувствителност при сравнение между лица с нормален глюкозен толеранс и пациенти с тип 2 захарен диабет. Асоциацията между количеството метаболизирана глюкоза от кламп теста и широко използвания индекс HOMA е зависима от инсулина на гладно, индекса на телесна маса, обиколката на талията и отношението талия/ханш. HOMA не отразява

$30,9 \pm 6,0 \text{ kg/m}^2$ , fasting insulin- $16,67 \pm 10,66 \text{ mIU/l}$  were enrolled in a cross-sectional study. Insulin sensitivity was assessed by a manual hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique and expressed as a glucose disposal rate (M). Insulin sensitivity of type 2 diabetic patients was significantly lower-M-  $3,934 \pm 2,744 \text{ mg/kg/min}$  than that of persons with normal glucose tolerance-M- $6,296 \pm 3,176 \text{ mg/kg/min}$ ,  $p < 0,01$ . The median level of HOMA was 3,4 in subjects with normal glucose tolerance and 4,13 in diabetic patients. There was no a meaningful difference between HOMA and FIRI in normal glucose tolerant subjects and diabetic patients-  $3,48 \pm 2,33$  vs  $5,18 \pm 3,55$  and  $3,13 \pm 2,10$  vs  $4,66 \pm 3,20$ , consecutively. G/I ratio was significantly lower in normal glucose tolerant subjects compared to that of diabetic patients- $0,44 \pm 0,31$  vs  $0,71 \pm 0,43$ ,  $p < 0,05$ . We found a negative correlation of M with HOMA and FIRI -  $r = -0,503$ ,  $p < 0,001$ , independently of sex, age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglycerides, total cholesterol, HDL cholesterol and LDL cholesterol and positive correlation with G/I -  $r = 0,397$ ,  $p < 0,02$  in type 2 diabetic patients. HOMA did not correlate significantly with M in hyperinsulinaemia (fasting insulin  $\geq 15 \text{ mIU/l}$ ), obesity (BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) and central fat distribution expressed by waist circumference  $\geq 88 \text{ cm}$  and waist- to- hip ratio  $\geq 0,85$  in women and waist circumference  $\geq 102 \text{ cm}$  and waist- to- hip ratio  $\geq 0,95$  in men.

Our results indicate that HOMA, FIRI and G/I ratio are not reliable surrogate measures of insulin sensitivity when comparing persons with normal glucose tolerance and type 2 diabetic patients. Association between glucose metabolized from clamp and the widely used index HOMA is dependent on fasting insulin, body mass index, waist circumference and waist- to- hip ratio. HOMA does not reflect insulin sensitivity in hyperinsulinaemia and central obesity.

---

реално инсулиновата чувствителност при хиперинсулинемия и централно затлъстяване.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** инсулинова чувствителност, хиперинсулинемична еугликемична кламп-техника, HOMA IR, FIRI, G/I отношение

---

Инсулиновата резистентност е фундаментален дефект на тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдов рисков фактор. Определянето на инсулиновата чувствителност е наложително за идентифициране на индивиди с повишен риск от развитие на тип 2 диабет, метаболитен синдром и сърдечно-съдова болест – заболявания с голяма медико-социална значимост в световен мащаб. Хиперинсулинемичната еугликемична кламп-техника е най-прецизният метод за количествено определяне на инсулиновата чувствителност *in vivo*, възприета като „златен стандарт“ (3,4,8,16). Тя обаче изисква специални знания и умения, време, и е трудно приложима при големи епидемиологични проучвания. Това налага необходимостта от въвеждане на „прости“ индекси на инсулинова чувствителност като „заместители“ на „златния стандарт“. Най-често използваният в клиничната практика е хомеостазният модел на инсулинова резистентност (HOMA IR) и по-рядко приложимите инсулин резистентен индекс на гладно (FIRI) и отношението глюкоза/инсулин (G/I) (2,5,11,12,13,14,16,17).

Данните за информативната стойност на посочените показатели на инсулинова чувствителност са противоречиви. Някои изследователи установяват висока степен на корелация на HOMA с инсулиновата чувствителност, определена с кламп-техника както при лица с нормален глюкозен толеранс, така и при пациенти с тип 2 захарен диабет (2,8,11,17). Изтъква се обаче, че HOMA отразява метаболитни процеси, а не инсулиновата резистентност *per se* и е подходящ индекс на инсулинова чувствителност в широко мащабни проучвания с голям брой пациенти и в предиабетното състояние (4,8,18). Duncan, 1995 въвежда емпиричния FIRI

---

**KEY WORDS:** insulin sensitivity, hyperinsulinaemic euglycaemic clamp-technique, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA IR), Fasting Insulin Resistance Index (FIRI), Glucose/Insulin (G/I) ratio

---

и отбелязва перфектна линейна зависимост с HOMA и сигнификантна асоциация с инсулиновата чувствителност, определена в хода на венозен глюкозен толерансен тест с минимален модел анализ (5). Legro, 1998 отбелязва най-добра корелация на отношението G/I с инсулиновата чувствителност определена със същия метод (13).

**Цел** на настоящето проучване беше да се установи дали индексите хомеостазен модел на инсулинова резистентност (HOMA), инсулин резистентен индекс на гладно (FIRI) и отношението глюкоза/инсулин (G/I) са реални заместители на инсулиновата чувствителност, определена с хиперинсулинемична еугликемична кламп-техника.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

63 (29 мъже, 34 жени) пациента с тип 2 захарен диабет на средна възраст-52,0 ± 8,7г., индекс на телесна маса-31,53 ± 6,32 kg/m<sup>2</sup>, серумен инсулин на гладно-14,93 ± 9,82 mIU/l, с добър гликемичен контрол, обективизиран с изследването на HbA<sub>1c</sub>-6,38 ± 0,58% при лечение с перорални антидиабетни средства и/или диета участваха в проучване с крос-секционен дизайн.

Индексът на телесна маса на диабетичите мъже бе 28,86 ± 4,94 kg/m<sup>2</sup>, а на диабетичите жени-33,81 ± 6,53 kg/m<sup>2</sup> (средни с SD). 15 лица с нормален глюкозен толеранс, доказан с орален глюкозен толерансен тест, напълно съпоставими с пациентите, на средна възраст-50,1 ± 15,4 г., индекс на телесна маса-30,9 ± 6,0 kg/m<sup>2</sup>, серумен инсулин на гладно-16,67 ± 10,66 mIU/l участваха като контроли по отношение на инсулиновата чувствителност. Тя бе определена с мануална

хиперинсулинемична еугликемична кламп-техника. При пациентите с тип 2 захарен диабет след изходното определяне на кръвната захар бе включена първична по-висока инсулинова инфузия до спадане на кръвната захар до 5 mmol/l, след което бе продължена трайната инсулинова инфузия- 40 mU/m<sup>2</sup>/min (инсулин Actrapid HM-Novo Nordisk) в продължение на 2 часа. Поддържането на кръвната захар на еугликемично ниво бе осъществено с 20 % разтвор на глюкоза като количеството инфузирана глюкоза бе определено според нивото на плазмената глюкоза, изследвана на 5 минутни интервали по принципа на отрицателната обратна връзка. При лицата с нормален глюкозен толеранс поради нормалното изходно кръвноразхарно ниво, трайната инсулинова инфузия бе включена на 10 min, а глюкозната инфузия – на 4 min от началото на теста (3). Кръвната захар бе измерена на глюкозен анализатор Beckman чрез глюкозооксидазен метод, а серумният инсулин- чрез имуно ензимен метод (MEIA, IMX, Abbott, USA, референтна граница-2-25 mIU/l). Инсулиновата чувствителност бе определена от количеството инфузирана глюкоза през послед-

ните 30 min на теста (steady-state период), което е еквивалентно на количеството метаболизирана глюкоза (M) от периферните тъкани, главно мускули, изразено в mg/kg/min (3).

Инсулиновата чувствителност бе определена и с индексите:

HOMA IR – Кръвна захар-0 мин. x Инсулин- 0 мин. / 22.5 (17)

FIRI – Кръвна захар-0 мин. x Инсулин-0 мин. / 25 (5)

G/I – Кръвна захар-0 мин. / Инсулин-0 мин. (13)

Статистическата обработка на резултатите бе извършена с компютърна статистическа програма SPSS-9.0, включвайки вариационен анализ (t критерий на Student, ANOVA), корелационен анализ (Pearson) и регресионен анализ. За ниво на значимост бе прието  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

При пациентите с тип 2 захарен диабет и лицата с нормален глюкозен толеранс не бе установена разлика в изследваните параметри на мануалната хиперинсулинемична еугликемична

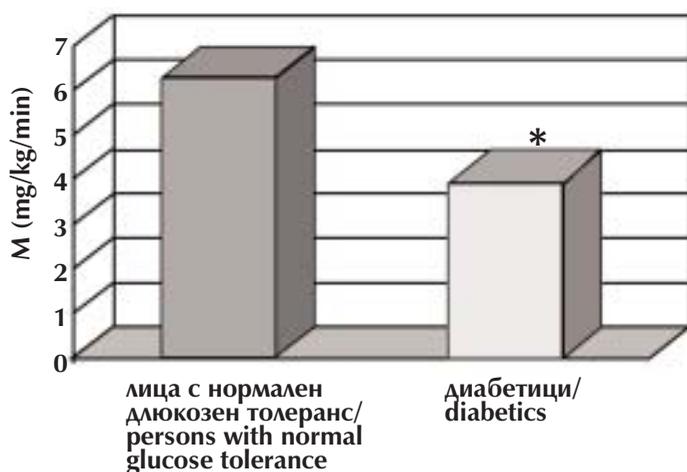
**Таблица 1.** Показатели на мануалната хиперинсулинемична еугликемична кламп-техника при пациентите с тип 2 захарен диабет и лицата с нормален глюкозен толеранс (НГТ) (средни  $\pm$  SD)

**Table 1.** Parameters of the manual hyperinsulinaemic euglycaemic clamp-technique in type 2 diabetic patients and persons with normal glucose tolerance (NGT) (mean  $\pm$  SD)

Показатели/ Parameters	Тип 2 диабетци/ Type 2 diabetic patients	Лица с НГТ/ Persons with NGT
Кръвна захар на гладно / Fasting blood glucose (mmol/l)	7,62 $\pm$ 1,78	4,57 $\pm$ 0,44*
Средна кръвна захар/ Mean blood glucose- 0-120 min (mmol/l)	5,001 $\pm$ 0,197	5,043 $\pm$ 0,104
Steady-state кръвна захар/ Steady-state blood glucose- 90-120min (mmol/l)	5,049 $\pm$ 0,197	5,006 $\pm$ 0,104
Серумен инсулин на гладно/ Fasting serum insulin (mIU/l)	15,64 $\pm$ 10,80	16,67 $\pm$ 10,66
Steady-state серумен инсулин/ Steady-state serum insulin- 90-120 min (mIU/l)	84,71 $\pm$ 33,29	89,33 $\pm$ 26,38

\* $p < 0,001$  спрямо диабетците \* $p < 0,001$  versus diabetic patients

кламп-техника с изключение на кръвната захар на гладно. При всички кламп-тестове бе поддържано еугликемично ниво на средната и steady-state плазмена глюкоза (Табл.1). Инсулиновата чувствителност на диабетците, изразена като количество метаболизирана глюкоза (M)  $-3,934 \pm 2,744$  mg/kg/min бе значимо по-ниска от тази на лицата с нормален глюкозен толеранс  $-6,296 \pm 3,176$  mg/kg/min (Фиг.1). Медианата на HOMA беше 3,4 при лицата с нормален глюкозен толеранс и 4,13 при пациентите с тип 2 захарен диабет. Не установихме сигнификантна разлика в индексите HOMA и FIRI, а отношението G/I бе значимо по-ниско при лицата с нормален глюкозен толеранс (Табл. 2).



**Фигура 1.** Инсулинова чувствителност (M) на диабетците и лицата с нормален глюкозен толеранс, \* $p < 0,01$  спрямо лицата с нормален глюкозен толеранс

**Figure 1.** Insulin sensitivity (M) of the diabetics and persons with normal glucose tolerance, \* $p < 0,01$  versus persons with normal glucose tolerance

Инсулиновата чувствителност на жените диабетци, изразена като количество метаболизирана глюкоза (M)  $-3,228 \pm 1,749$  mg/kg/min бе сигнификантно по-ниска от тази на мъжете диабетци  $-4,264 \pm 2,810$  mg/kg/min (Фиг.2). Липсваше значима разлика в индексите на инсулиновата чувствителност между двата пола (Табл.3).

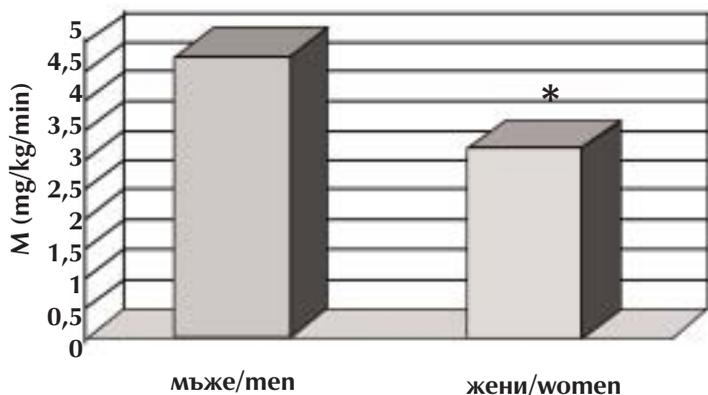
Инсулиновата чувствителност на пациентите с тип 2 захарен диабет, определена с кламп-техника значимо корелираше с отношението глюкоза/инсулин  $-r = 0,397$ ,  $p < 0,02$ . Установихме сигнификантна негативна корелационна зависимост на M с HOMA и FIRI  $-r = -0,503$ ,  $p < 0,001$ , без значима разлика между мъже и жени, помлади ( $< 50$  г.) и по-възрастни ( $> 50$  г.), нормотензивни (артериално налягане  $< 130/80$ ) и хипертензивни (артериално налягане  $> 130/80$ ), пациенти с хипертриглицеридемия (серумни триглицериди  $> 1,7$  mmol/l) и с нормално ниво на триглицеридите (триглицериди  $< 1,7$  mmol/l), с висок общ холестерол ( $> 4,8$  mmol/l) и нормален общ холестерол ( $< 4,8$  mmol/l), с нисък HDL холестерол ( $< 1,2$  mmol/l) и нормален HDL холестерол ( $> 1,2$  mmol/l), с висок LDL холестерол ( $> 3,0$  mmol/l) и нормален LDL холестерол ( $< 3,0$  mmol/l). Не установихме значима асоциация на количеството метаболизирана глюкоза, определено с кламп-техника с HOMA индекса при хиперинсулинемия (серумен инсулин  $> 15$  mIU/l)  $-r = -0,252$ ,  $p = 0,247$ , затлъстяване (BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>)  $-r = -0,225$ ,  $p = 0,194$ , централно разпределение на мастната тъкан при жените според отношението талия/ханш  $> 0,85$   $-r = -0,226$ ,  $p = 0,324$  и обиколка на талията  $> 88$  cm  $-r = -0,235$ ,  $p = 0,219$

**Таблица 2.** Индекси на инсулинова чувствителност при пациентите с тип 2 захарен диабет и лицата с нормален глюкозен толеранс ( средни  $\pm$  SD )

**Table 2.** Indices of insulin sensitivity in type 2 diabetic patients and persons with normal glucose tolerance ( mean  $\pm$  SD )

Индекси на инсулинова чувствителност/ Indices of insulin sensitivity	Пациенти с тип 2 захарен диабет/ Type 2 diabetic patients	Лица с нормален глюкозен толеранс/ Persons with normal glucose tolerance
HOMA IR	5,18 $\pm$ 3,55	3,48 $\pm$ 2,33
FIRI	4,66 $\pm$ 3,20	3,13 $\pm$ 2,10
G/I	0,71 $\pm$ 0,43	0,44 $\pm$ 0,31*

\* $p < 0,05$  спрямо диабетците \* $p < 0,05$  versus diabetics



**Фигура 2.** Инсулинова чувствителност (M) на мъжете диабетици и жените диабетици, \* $p < 0,05$  спрямо мъжете

**Figure 2.** Insulin sensitivity (M) of diabetic men and diabetic women, \* $p < 0,05$  versus men

и при мъжете според отношението талия/ханш  $> 0,95$  - $r = -0,502$ ,  $p = 0,08$  и обиколка на талията  $> 102$  cm,  $r = -0,365$ ,  $p = 0,22$ . При мъжкия пол НОМА определяше 46,2 % от вариацията на инсулиновата чувствителност, определена като количество метаболизирана глюкоза, а при женския – 31,2 %.

### ОБСЪЖДАНЕ

При кламп тестовете на пациентите с тип 2 захарен диабет и лицата с нормален глюкозен толеранс бяха постигнати условията, които гарантират прецизността на метода – достатъчно високо инсулиново ниво, за да подтисне чернодробната продукция на глюкоза и ендогенната

инсулинова секреция и поддържане на еугликемия. Поддържането на еднакво еугликемично ниво на кръвната захар - 5 mmol/l позволи не само определянето на инсулиновата чувствителност от количеството инфузирана глюкоза, но и сравнението ѝ при лица с различно ниво на изходната кръвна захар, каквито бяха изследваните. При условията на постигнатата хиперинсулинемия и еугликемия, количеството инфузирана глюкоза отразява количеството метаболизирана глюкоза, и е мярка за инсулин медираното глюкозно усвояване, което е главно в скелетните мускули (3,7). Пациентите с тип 2 захарен диабет имаха значимо по-ниска инсулинова чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза от лицата с нормален глюкозен толеранс, които бяха напълно съпоставими с тях по възраст, телесно тегло и всички изследвани антропометрични, клинични и метаболитни показатели. Не установихме значима разлика в индексите на инсулинова чувствителност, а отношението глюкоза/инсулин бе сигнификантно по-ниско при лицата с нормален глюкозен толеранс. Нашите данни утвърждават схващането, че това отношение има стойност само при индивиди, при които кръвната захар и инсулина се покачват симултанно. В останалите случаи то дава погрешна информация (3,5,15). Лицата с нормален глюкозен толеранс са с нормално ниво на кръвната захар и несъответно по-висок инсулин на гладно (над горния тертил на пациентите с тип 2 диабет), поради което отношението глюкоза/инсулин отразява нереално по-ниска инсулинова чувствителност при тези лица (17).

**Таблица 3.** Индекси на инсулинова чувствителност при мъжете диабетици и жените диабетици ( средни  $\pm$  SD )

**Table 3.** Indices of insulin sensitivity in diabetic men and diabetic women ( mean  $\pm$  SD )

Индекси на инсулинова чувствителност/ Indices of insulin sensitivity	Мъже/ Men	Жени/ Women
HOMA IR	4,71 $\pm$ 3,85	5,58 $\pm$ 3,28
FIRI	4,23 $\pm$ 3,45	5,04 $\pm$ 2,97
G/I	0,79 $\pm$ 0,48	0,64 $\pm$ 0,38

В нашето проучване те имаха сигнификантно по-ниска кръвна захар от диабетиците, но липсваше значима разлика в нивото на инсулина на гладно между двете групи, поради което това отношение не би следвало да се използва като реален заместител на инсулиновата чувствителност при сравнението между тях. Отношението глюкоза/инсулин не отразява реално инсулиновата чувствителност при сравнението между индивиди със значима разлика на един от изследваните показатели, в случая кръвната захар на гладно.

Потвърждава се становището, че хомеостазният модел НОМА и емпиричният FIRI отразяват метаболитни процеси, а не инсулиновата резистентност *per se* (1,10,18). Ние не установихме корелационна зависимост между количеството метаболизирана глюкоза и индексите НОМА и FIRI при ниво на инсулина на гладно > 15 mIU/l, от което следва, че при хиперинсулинемия, те не са реални заместители на инсулиновата чувствителност. Това би обяснило липсата на значима разлика в тези показатели при сравнението между лицата с нормален глюкозен толеранс и диабетиците.

Инсулиновата чувствителност (M) на мъжете диабетици бе значимо по-висока от тази на жените диабетици. Някои автори посочват по-висока инсулинова чувствителност при мъжкия пол, което би могло да се обясни с по-голямата мускулна маса при мъжете, където е главното място на усвояване на глюкозата (6). Ние обясняваме този факт със сигнификантно по-ниския индекс на телесна маса и добре известната зависимост между затлъстяването и инсулиновата резистентност (9). Не бе установена сигнификантна разлика в индексите на инсулинова чувствителност. *Wopora*, 2000 посочва значима негативна корелационна зависимост между НОМА индекса и количеството метаболизирана глюкоза, определено с кламп техника независимо от телесното тегло като разграничителното ниво за затлъстяване е индекс на телесна маса – 27 kg/m<sup>2</sup> (2). Нашите данни показаха, че асоциацията на инсулиновата чувствителност – M с НОМА и FIRI, между които установихме перфектна линейна зависимост, е зависима от телесното тегло. Инсулиновата чувствителност сигнификантно корелираше с тези показатели при наднормено тегло

( BMI > 25-30 kg/m<sup>2</sup>), но не и при затлъстяване (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>). Това обяснява липсата на значима разлика в индексите на инсулинова чувствителност между двата пола.

Нашите резултати биха могли да обосноват различните референтни стойности на НОМА посочвани в литературата, които зависят от глюкозния толеранс и телесното тегло. В проучване на *Kuwana*, 2002 при 90 лица с нормален глюкозен толеранс и 282 тип 2 диабетици референтната граница на НОМА е 1,77 ± 0,44 при лицата с нормален глюкозен толеранс и нормално телесно тегло. Разграничителното ниво за инсулинова резистентност на лица с нормален глюкозен толеранс от диабетици е 2,53 при индивиди без затлъстяване и 3,5 при такива със затлъстяване. Тези нива се определят за диагноза на инсулинова резистентност при пациентите с тип 2 захарен диабет (12). В проучване в Сингапур за инсулинова резистентност се приема ниво > 1,479 при лица – недиабетици с наднормено тегло и затлъстяване (14). Според *Matthews*, 1985 медианното ниво на НОМА е 1,21 при лица с нормален глюкозен толеранс и 2,89 при диабетиците (17). В нашето проучване медианните нива на НОМА при лицата с нормален глюкозен толеранс и затлъстяване и при диабетиците са в съгласие с данните на *Kuwana* (12).

В китайска популация се установява значима корелация между количеството метаболизирана глюкоза и НОМА индекса както при пациенти със захарен диабет, така и при индивиди с нормален глюкозен толеранс (11). За разлика от нашето проучване, възрастта е фактор, който повлиява асоциацията на количеството метаболизирана глюкоза с НОМА индекса и значима такава е намерена при пациенти с тип 2 захарен диабет на възраст под 70 год., но не и при лицата над 70 годишна възраст (10). НОМА индексът, според нашите данни, определя по-малко от половината от вариацията на инсулиновата чувствителност и при двата пола, което ги присъединява към проучванията, разглеждайки НОМА като надежден показател на инсулинова чувствителност само при голям брой болни (7, 10,18).

В заключение, нашите резултати показват, че широко използваният индекс НОМА и по-малко приложимите - FIRI и отношението глю-

коза/инсулин не са реални заместители на инсулиновата чувствителност при сравнение между лица с нормален глюкозен толеранс и пациенти с тип 2 захарен диабет. Отношението глюкоза/инсулин би следвало да се прилага като заместител на инсулиновата чувствителност само при индивиди, при които кръвната захар и инсулина се покачват едновременно. Асоциацията на НОМА индекса с количеството метаболизирана глюкоза, определено с хиперинсулинемична еугликемична кламп-техника е зависима от серумния инсулин на гладно, индекса на телесна маса, отношението талия/ханш и обиколката на талията. НОМА индексът не отразява реално инсулиновата чувствителност при хиперинсулинемия, затлъстяване и централно разделение на мастната тъкан.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bergman, R. N., D. T. Finegood and S. E. Kahn. The evolution of b-cell dysfunction and insulin resistance in type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest*, 32, 2002, 3, 35-45.
2. Bonora, E., G. Targher, M. Alberiche et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp-technique in the assessment of insulin sensitivity. Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 23, 2000, 57-63.
3. De Fronzo, R. A., J. D. Tobin, and R. Andres. Glucose clamp-technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 237, 1979, 3, E 214- E 223.
4. Del Prato, S. Measurement of insulin resistance in vivo. *Drugs*, 58, 1999, 1, 3-6.
5. Duncan, M. H., B. M. Singh, P. H. Wise et al. A simple measure of insulin resistance. *Lancet*, 346, 1995, 120-121.
6. Flanagan, D. E. H., V. M. Moore, I. F. Godsland et al. Alcohol consumption and insulin resistance in young adults. *Eur J Clin Invest*, 30, 2000, 297-301.
7. Groop, L. Pathogenesis of type 2 diabetes: the reactive contribution of insulin resistance and impaired insulin secretion. *Int J Clin Practice*, 113, 2000, 3-13.
8. Hanson, R. L., R. E. Pratley, C. Bogardus et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiological studies. *Am J Epidemiol*, 151, 2000, 190-198.
9. Kahn, B. B. and J. S. Flier. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest*, 106, 2000, 4, 473-481.

10. Katsuki, A., Y. Sumida, H. Urakawa et al. Neither homeostasis model assessment nor quantitative insulin sensitivity check index can predict insulin resistance in elderly patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2002, 11, 5332-5335.

11. Kuo, C. S., C. M. Hwu, C. F. Kwok et al. Surrogate estimates of insulin sensitivity in Chinese diabetic patients and their offspring. *Diabet Med*, 19, 2002, 9, 735-740.

12. Kuwana, B., O. Urayama, K. Kawai. Reference value for diagnosis of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Rincho Byori*, 50, 2002, 4, 398-403.

13. Legro, R. S., D. Finegood, A. Dunaif. A fasting glucose to insulin ratio is a simple useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1998, 2694-2698.

14. Lim., S. C., B. Y. Tan, S. K. Chew, C. E. Tan. The relationship between insulin resistance and cardiovascular risk factors in overweight/obese non-diabetic Asian adults : the 1992 Singapore National Health Survey. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26, 2002, 11, 1511-1516.

15. Mahler, R. J. and M. L. Adler. Clinical Review 102. Type 2 diabetes mellitus : update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol & Metab*, 84, 1999, 4, 1165-1171.

16. Mather, K. J., A. E. Hunt, H. O. Steinberg et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 2001, 11, 5457-5464.

17. Matthews, D. R., J. P. Hosker, A. S. Rudenski et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$  - cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 1985, 412-419.

18. Wallace, T. M., D. R. Matthews. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med*, 19, 2002, 7, 527-534.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

д-р Петя Каменова  
Клиничен център по ендокринология  
и геронтология  
ул. Дамян Груев № 6, София 1303

### ADDRESS FOR CORRESPONDANCE

Petya Kamenova, MD  
Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology  
6, Damjan Gruev str., 1303 Sofia, Bulgaria

## Синдром на Гителман и синдром на Бартер: моногенни форми на вторичен хипералдостеронизъм с нормотония. (описание на клиничен случай и литературен обзор)

А. Еленкова, С. Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, София

## Gitelman's syndrome and Bartter's syndrome: monogenic forms of secondary hyperaldosteronism with normotony (case report and review of the literature)

A. Elenkova, S. Zaharieva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

### Резюме

Синдромът на Bartter и синдромът на Gitelman представляват първични наследствени тубулопатии с автозомно-рецесивно унаследяване. Характеризират се с хипохлоремия, хипокалиемия, метаболитна алкалоза, хипертрофия на юкстагломерулния апарат и вторичен хипералдостеронизъм с нормално артериално налягане. Двата синдрома са резултат на мутации, водещи до дефект в натриевата реабсорбция в бримката на Хенле при синдрома на Bartter или в дисталните бъбречни тубули при синдрома на Gitelman.

Описан е болен със синдром на Gitelman и малигнен кожен Т-клетъчен лимфом. Представен е и литературен обзор върху патогенезата, биохимичните и клинични аспекти при синдрома на Bartter и синдрома на Gitelman.

### Abstract

Gitelman's syndrome and Bartter's syndrome are primary hereditary recessive autosomal tubulopathies.

They are characterized by hypochloremia, hypokalemia, metabolic alkalosis and hypertrophy of the juxtaglomerular complex with secondary hyperaldosteronism and normal blood pressure. They result from mutations leading to a defect of sodium reabsorption in the Henle's loop (Bartter's syndrome) or in the distal convoluted tubule (Gitelman's syndrome).

This report presents a case of Gitelman's syndrome and malignant skin T-cell lymphoma and a review of the literature on pathogenesis, biochemical and clinical aspects of Gitelman's syndrome and Bartter's syndrome.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** синдром на Gitelman; синдром на Bartter; наследствени тубулопатии; вторичен хипералдостеронизъм.

---

---

**KEY WORDS:** Gitelman's syndrome; Bartter's syndrome; hereditary tubulopathies; secondary hyperaldosteronism.

---

## УВОД

През 1962 г. Frederic Bartter описва двама болни с хипералдостеронизъм, хиперплазия на юкстагломерулния апарат (ЮГА), метаболитна алкалоза и повишена бъбречна екскреция на калий (1). За разлика от типичните форми на хипералдостеронизъм, описаните пациенти били млади, с леко умствено изоставане и нормални стойности на артериалното налягане. Описаният от Bartter „вариант“ на хипералдостеронизъм по-късно е обособен като отделен синдром, носещ неговото име и е отнесен към състоянията с вторично активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС).

Няколко години след описанието на Bartter, Gitelman описва подобен синдром при трима болни, характеризиращ се с хиперренинемия, метаболитна алкалоза и нарушена бъбречна реабсорбция на магнезий (Mg) и калий (K), водещ до хипомагниезимия и хипокалиемия (6). По това време описаният от Gitelman симптомокомплекс погрешно се е приемал като особена форма на описания от Bartter синдром. Едва 35 години по-късно, разкриването на патофизиологичните механизми на тези състояния с методите на молекулярната генетика напълно ги отделили като отделни синдроми.

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Д. А., мъж на 35 години, постъпва в клиниката по хипоталамо-хипофизарни надбъбречни и гонадни заболявания при Клиничен център по ендокринология за диагностично уточняване във връзка с хипокалиемия, хиперкалиурия и метаболитна алкалоза при ниски до нормални стойности на артериалното налягане. Насочен е от интензивно кардиологично отделение, къ-

дето е бил хоспитализиран по спешност с тахикардития при предсърдно мъждене и тежка хипокалиемия (серумен калий до 1,0 ммол/л). Състоянието е овладяно с инфузии на калиев хлорид и последващ перорален прием на калиев препарат (Kalinor). Болният беше приет с приемната диагноза синдром на Бартер. Оплакванията бяха от отпадналост и лесна умора. Около 2-3 месеца преди постъпването е установен кожен Т-клетъчен не-Хочкинов лимфом, доказан чрез биопсия от екзематозно променен кожен участък. На базата на екзематозните кожни промени, липсата на лимфаденомегалия и хепатоспленомегалия пациентът е стадиран като I-ви (екзематозен) стадий. Като лечение не са прилагани кортикостероидни препарати поради тежката хипокалиемия. Пациентът е бил обсъден на специализиран колегиум в Националния център по онкология, София и е препоръчан курс на лечение с интерферон. Насочен е към ендокринологична клиника за диагностично уточняване и корекция на диселектролитемията преди започване на лечението с интерферон. Фамилната анамнеза е необременена. Болният отрича прием на диуретици и лаксатива.

От статуса при постъпването: увредено общо състояние с изявена астено-адинамия; пропорционално нисък ръст- 160 см; редуцирана подкожна мастна тъкан; ритмична нормофреквентна сърд. дейност с честота 70 уд/мин; АН = 110/70 мм Hg. Липсват отоци.

От лабораторните изследвания: СУЕ, ПКК, ДКК, кръвна захар, креатинин, креатининов клирънс, общ белтък, албумин, трансаминази- в референтни граници.

Установи се силно изразена хипокалиемия, хипомагниезимия, хиперкалиурия, хипокалциурия, метаболитна алкалоза и хормонални данни

за вторичен хипералдостеронизъм (резултатите са отразени в таблици 1 и 2).

При пациента се започна субституиращо лечение с калиев препарат (Kalinor, Abbott) в дневна доза 40 ммол, магнезиев препарат (Magnebot, Roche) 3 x 500 мг. Още по време на престоя в клиниката се отбеляза тенденция към покачване нивата на серумния калий и магнезий, а два месеца след дехоспитализацията амбулаторното изследване показва нормализирането им: К- 3,9 ммол/л; Mg- 0,82 ммол/л. По данни на близките след първоначалното нормализиране на електролитите пациентът престава да изпълнява стриктно предписаната терапия. Нередовният прием на медикаментите и липсата на лабораторен контрол довежда до нова хоспитализация в интензивен кардиологичен сектор с ритъмни нарушения на фона на силно изразена хипокалиемия. След относително стабилизиране пациентът е изписан по негово желание от интензивен сектор, но няколко дни по-късно е починал в къщи. Аутопсия не е извършена.

## ДИСКУСИЯ

На базата на горепосочените клинични симптоми, биохимични и хормонални промени, при болния се постави диагноза синдром на Gitelman. Правят впечатление нормалните стойности на алдостерона при изразената хиперениемия, т.е. при болния липсва типичната констелация на вторичен хипералдостеронизъм. Това разхождане в стойностите на ПРА и плазмения алдостерон би могло да се обясни с инхибиращия ефект на тежката хипокалиемия върху алдостерон-синтезата. Подобни „нормални“ стойности на алдостерона сме наблюдавали дори при болни с първичен алдостеронизъм (доказан аденом на Conn), при които нивото на ПРА е било силно потиснато и е имало изразена хипокалиемия.

Съчетанието от две редки нозологични единици (синдром на Gitelman и малигнен кожен Т-клетъчен лимфом) поставя въпроса има ли връзка между тях? Възможно ли е вторичният хипералдостеронизъм и електролитните нарушения да са резултат от засягане на бъбрека

от лимфомния процес? Засягането на бъбреците се установява в около 50 % от случаите с лимфоми (на аутопсионен материал). Дифузните двустранни бъбречни лезии са много почести при В-клетъчните лимфоми (19). Обикновено се касае за вторично засягане на бъбреците от лимфопродлиферативния процес. Първичните бъбречни Т-клетъчни лимфоми са казуистика (рисков контингент са имунокомпрометирани пациенти)(5). Бъбречните увреждания по типа на тубулопатия са чести при мултиплен миелом със синтез на леки вериги ( $\chi$ - или  $\lambda$ -вериги). Налице е протеинурия на леки вериги и симптоматична бъбречна тубулна ацидоза (почесто по типа на проксимална тубулна ацидоза) или синдром на Fanconi при възрастни (увреда на различни транспортни системи в проксималния тубул с последваща аминокиселинна, глюкозурия и хиперфосфатурия). В описания случай е налице метаболитна алкалоза, няма глюкозурия и е фосфатната екскреция е нормална – критерии, изключващи възможността за придобита тубулна ацидоза (и при двата типа тубулна ацидоза е налице метаболитна ацидоза) и вторичен синдром на Fanconi. Публикувани са случаи на токсична нефропатия по типа на „калий-губещ бъбрек“, наподобяваща синдром на Bartter, при пациенти с лимфоми, подложени на комбинирана химиотерапия с Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristin, Prednison (13). В описания конкретен случай обаче, не е провеждана цитостатична терапия. В по-широк диференциално-диагностичен план трябва да бъде обсъден и изключително редкият паранеопластичен вторичен хипералдостеронизъм. Описани са случаи на не-Хочкинови лимфоми, както и при остра миелогенна левкоза с типична констелация на вторичен хипералдостеронизъм в резултат на ектопична продукция на ренин и ренин-подобни субстанции от туморните клетки(14,22). В тези случаи, обаче, е налице истински вторичен хипералдостеронизъм с минерал-кортикоидна хипертония за разлика от синдромите на Bartter и Gitelman, при които има компенсаторно активиране на РААС и артериалното налягане е нормално. На базата на тези аргументи може да се приеме, че в случая се касае

за съчетание между синдром на Gitelman и малигнен кожен Т-клетъчен лимфом.

Леталният изход най-вероятно е резултат на ритмна смърт, в резултат на тежката хипокалиемия и при лош комплайанс от страна на пациента. Кожната форма на Т-клетъчния лимфом се отнася към не-Хочкиновите лимфоми с ниска степен на малигненост, има бавен ход на развитие. До крайния стадий с генерализация (със засягане на слезката, черния дроб и други органи) заболяването може да продължи до 20 години, дори в случаите без лечение.

За изясняване на патофизиологичните промени, настъпващи при синдрома на Bartter и синдрома на Gitelman, е необходимо да си припомним физиологичните механизми на реабсорбция и екскреция на електролитите в бъбречните тубули.

Какво се случва на нивото на дисталния бъбречен тубул? Натриевите и хлорните йони преминават през апикалната мембрана посредством Na-Cl-котранспортер, функциониращ

като хомодимер (NCCT – това е именно транспортера, опосредстващ ефектите на тиазидните диуретици, наричан още тиазид-сензитивен ко-транспортер-TSK) (3,7,11). Натрият се абсорбира през базолатералната мембрана посредством Na-K-АТР-аза и навлиза в циркулацията. Калциевите и магнезиеви катиони преминават през апикалната мембрана посредством магнезиеви и калциеви канали. На базолатералната мембрана се осъществява антипорт чрез транспортни системи, разменящи  $\text{Na}^+$  срещу  $\text{Mg}^{2+}$ , съотв.  $\text{Na}^+$  срещу  $\text{Ca}^{2+}$ . (фиг.1)

Сходството на нарушенията при синдрома на Gitelman с промените, настъпващи при болни, приемали продължително време тиазидни диуретици, насочва изследователите към търсене на дефект в тиазид-сензитивния ко-транспортер. Мутации в гена за TSK водят до нарушена реабсорбция на  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в дисталния тубул с последваща повишена натриурия и хлорурия.

**Таблица 1.** Лабораторни показатели  
**Table 1.** Laboratory parameters

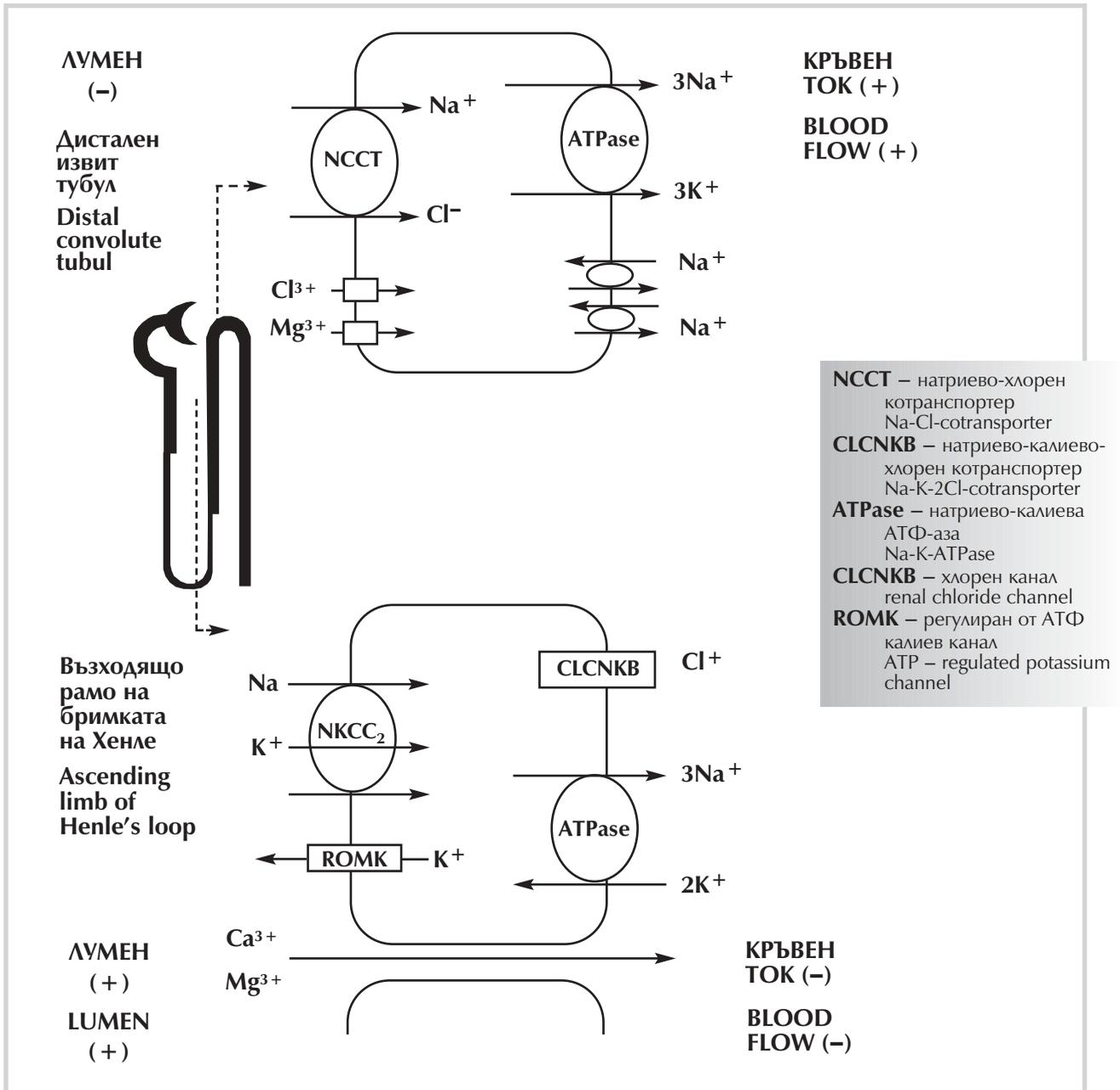
Електролити/ Electrolytes	Кръвни показатели/CBC	Уринен анализ/ Urinalysis
<b>Серумни:</b>	<b>pH- 7,48</b>	<b>pH- 7,0</b>
Na -135;142;144mmol/l	Кръвна захар -3,63	Белтък (-) Protein
K - 2,4- 2,6- 2,9 mmol/l	Креатинин - 79	Захар (-) Glucose
Cl - 97 - 96- 90 mmol/l	Албумин - 46	Кетотела (-) Ketones
Mg - 0,58 - 0,53 mmol/l	СУЕ -4 мм	K - 66 mmol/24h
Ca - 2,27 mmol/l	Хб - 158	Na- 380 mmol/24h
P - 1,45 mmol/l	Хт - 44%	Cl - 320 mmol/24h
	Ер - 4,9	Ca - 1,2 mmol/24h
	Левк.- 8,4	P - 14,5 mmol/24h

**Таблица 2.** Изследване на РААС: ортостатичен тест.

**Table 2.** Evaluation of RAAS: orthostatic test.

	ПРА* /PRA	АЛДОСТЕРОН/ALDOSTERON
ПОКОЙ: Resting	<b>7,65 ng/ml/h</b>	<b>0,259 nmol/l 0,694 nmol/l</b>
Референтни граници/Norme	(0,2-2,8)	(0,028-0,291)
ДВИЖЕНИЕ/Moving	<b>29,9 ng/ml/h</b>	<b>0,694 nmol/l</b>
Референтни граници/Norme	(1,5-5,7)	(0,094-0,757)

\* – Плазмена Ренинова Активност \* – Plasma Renin Activity



**Фигура 1.** Фиг.1. Механизми на реабсорбция на хлорните и натриеви йони във възходящото рамо на бримката на Хенле и дисталния извит тубул на нефрона. (по A. Shaer et al., 2001).

**Figure 1.** Mechanisms of chloride and sodium reabsorption in thick ascending limb of the loop of Henle and the distal convoluted tubule of the nephron (A. Shaer et al., 2001).

Резултатът е хиповолемия, която компенсаторно активира РААС. Покачването на алдостерона води до повишена натриева реабсорбция посредством отваряне на апикалните алдостерон-чувствителни натриеви канали с цел възстановяване на плазмения обем. Повишената натриева реабсорбция е причина за повише-

на тубулна секреция на  $K^+$  и  $H^+$ -йони с резултат хипокалиемия и метаболитна алкалоза. Описани са множество точкови мутации в гена, кодиращ TSK (16q13). Унаследяването е автозомно-рецесивно (12). Хипокалциурията при синдрома на Gitelman може да се обясни от една страна с хиперполяризацията на апикалната

мембрана, предизвикана от нарушената реабсорбция на натрий, която активира волтаж-зависими калциеви канали и повишена калциева реабсорбция. От друга страна, намалената концентрация на натриеви йони в тубулните клетки води до повишен калциев ток чрез базолатералната антипортна система (Na-Ca-exchanger). Механизмите на хипомагниеземия и хипермагниезурия не са напълно изяснени. Допуска се, че те са резултат от блокиране на магниезиитевте апикални канали по натрий-зависим механизъм.

Във възходящото рамо на бримката на Хенле е локализиран друг ко-транспортър: Na/K/2Cl-котранспортър (NKCC2), чиито дефект води до изява на синдрома на Bartter. Бримковите диуретици са антагонисти на тази транспортна система. Ето защо, промените при синдрома на Bartter наподобяват на тези, които

настъпват при продължителен прием на бримкови диуретици. При физиологични условия във възходящото рамо на бримката на Хенле натриевите и хлорни йони преминават през апикалната мембрана посредством ко-транспортър NKCC2 (18). Активността на NKCC2 зависи от т.нар. АТФ-зависим калиев канал (ROMK), посредством който калиевите йони се връщат обратно към лумена (ако има нарушение в активността на ROMK, луменалната концентрация на калий е твърде ниска и това нарушава натриево-калиево-хлоридния ко-транспорт през апикалната мембрана). Хлорните йони постъпват в циркулацията чрез базолатерални хлорни канали CLCNKB. Тези канали също са регулатор на активността на NKCC2. Натриевите йони напускат тубулните клетки посредством базолатералната Na-K-АТФ-аза. Калциевите и магниези-

**Таблица 3.** Диференциална диагноза между синдром на Bartter и синдром на Gitelman: биохимични показатели.

**Table 3.** Differential diagnosis between Bartter's syndrome and Gitelman's syndrome: biochemical parameters.

	S-me Bartter type I	S-me Bartter type II	S-me Bartter type III	S-me Gitelman
Хипомагниеземия Hypomagnesemia	He / Лека No / Mild	He / Лека No / Mild	He / Лека No / Mild	Да Yes
Калциурия Calciuria	↑	↑	↑	↓
Простагландини в урината Urinary prostaglandis	↑	↑	↑	Нормални Normal

**Таблица 4.** Диференциална диагноза между синдром на Bartter и синдром на Gitelman: клинични характеристики.

**Table 4.** Differential diagnosis between Bartter's syndrome and Gitelman's syndrome: clinical characteristics.

	S-me Bartter type I	S-me Bartter type II	S-me Bartter type III	S-me Gitelman
Възраст на изява Age at onset	Неонатална Neonatal	Неонатална Neonatal	Под 6 г възра. < 6 yrs	Юношеска Adolescence
Забавен растеж Delayed growth	Да Yes	Да Yes	Да Yes	He /Леко No / Mild
Полиурия/Polyuria	Да Yes	Да Yes	Да Yes	Възможна/Possible
Тетания /Tetany	He No	He No	He No	Възможна/Possible
Муск. крампи Muscle cramps	He No	He No	He No	Да Yes
Нефрокалциноза Nephrocalcinosis	Да Yes	Да Yes	He No	He No
Хондрокалциноза Chondrocalcinosis	He No	He No	He No	Възможна/Possible

ви йони се реабсорбират парацелуларно. Изясняването на тези физиологични механизми в последните години даде възможност да се изясни патофизиологията на трите типа на синдрома на Bartter. Дефектите в гена, кодиращ Na/K/2Cl-котранспортер (NKCC2), локализиран в 15-та хромозома, определят изявата на синдром на Bartter тип I. Когато дефектът е в гена, кодиращ ROMK (11-та хромозома), се развива синдром на Bartter тип II, а когато е налице мутация в гена за CLCNKB (1-ва хромозома) се изяснява синдром на Bartter тип III.

Общите характеристики на двата синдрома включват: вторичен хипералдостеронизъм; нормотония; хипокалиемия; метаболитна алкалоза; нормокалциемия. В диференциално-диагностичен план съществуват разлики както в биохимичните показатели (табл.3), така и в клиничните симптоми (табл.4). Синдромът на Bartter се характеризира с хиперкалциурия и нефрокалциноза. Клиничната симптоматика се изяснява рано в детството с повръщане, полидипсия, дехидратация, хипотония, мускулна слабост, парестезии и изоставане в развитието.

Често майките на тези деца дават анамнеза за патологична бременност (хидрамнион) или преждевременно раждане (10,16). При синдрома на Gitelman е налице хипомагниезия и хипокалциурия, липсва нефрокалциноза. Заболяването може да протече асимптоматично или олигосимптомно с отпадналост и тетанични прояви (10,16,17).

Изброените разлики обясняват и различния терапевтичен подход при двете заболявания. И при двата синдрома е необходима заместваща терапия с калиев препарат (обикновено във високи дози), а при неповлияване може да се добави калий-задържащ диуретик или ACE-инхибитор (под контрол на артериалното налягане). Нестероидните противовъзпалителни средства (Indomethacin) се прилагат при трите форми на синдрома на Bartter (простагландините са повишени) и са без ефект при синдрома на Gitelman, при който нивата на простагландините са нормални. При синдрома на

Gitelman се налага и корекция на хипомагниезията с перорални магнезиеви препарати. При значително изоставане в растежа в детска възраст може да се прилага рекомбинантен човешки растежен хормон с добър ефект.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bartter FC, P. Pronove, J.R. Gill. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962; 33:811-28
2. Bettinelli A, E. Basilio, M.G. Metta, P. Borella. Magnesium supplementation in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999 May; 13(4): 311-4
3. Decourt C, F. Bridoux, G. Touchard. A monoclonal V kappa light chain responsible for incomplete proximal tubulopathy. *Am J Kidney*. 2003; 41(2):497-504
4. de Jong JC, P.H. Willems, Mooren, et al. The structural unit of the thiazide-sensitive NaCl cotransporter is a homodimer. *J Biol Chem*. 2003; 278(27):24302-7
5. el Omri H., I. Kraiem et al. Primary renal non-Hodgkin lymphoma. *Tunis Med* 2002; 80(5):296-8
6. Deshenes G, D. Feldmann, A. Doucet. Primary molecular changes and secondary biological problems in Bartter and Gitelman syndrome. *Arch Pediatr*. 2002;9(4):406-16
7. Fournier A., J.F. Bernaudin et al. Hypokalemic quadriplegia revealing Fanconi syndrome and myeloma. *Nouv Presse Med* 1977; 4(42): 2983-6
8. Gitelman HJ, J.B. Graham, L.G. Welt. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesaemia. *Trans Assoc Am Phys* 1966; 7:221-35
9. Gordovskaia N.B., T.A. Kravets, I.E. Tareeva. Kidney lesion in multiple myeloma. *Arkh*. 1986; 58(8): 45-8
10. Hansen KW, L. Mosekilde. Gitelman syndrome. An overlooked disease with chronic hypomagnesiemia and hypokalemia in adults. *Ugeskr Laeger*. 2003; 1; 165(11):1123-7
11. Hebert SC, D.B. Mount, G. Gamba. Molecular physiology of cation-coupled Cl (-) co-transport. *Pflugers Arch*. 2003 May 9

12. Konrad M, S. Weber. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14(1):249-60
13. Lieber I.H., S.D. Stoneburner et al. Potassium-wasting nephropathy secondary to chemotherapy simulating Bartters syndrome. *Cancer.* 1984; 54(5):808-10
14. Lynster C.T., Kaushik, Banergee, G. Malcolm. Dose related growth response to indomethacin in Gitelman syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81: 508-510
15. Mulatero P., F. Rabbia , F. Veglio. Paraneoplastic hyperaldosteronism associated with non-Hodgkins lymphoma. *N Engl J Med.* 2001; 344(20):1558-9
16. Ring T, N. Knoers, M.S. Oh, M.L.Halperin. Reevaluation of the criteria for the clinical diagnosis of Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(8):612-6
17. Rubin A. Bartters syndrome. A review of 28 patients followed for 10 years. *Acta Med Scand.* 1988;224(2):165-71
18. Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Bartter and Gitelman syndrome. *Am J Med Sci.* 2001; 322(6):316-32
19. Schurman SJ, L.R. Shoemaker. Bartter and Gitelman syndrome. *Adv Pediatr.* 2000;47:223-48.
20. Tornroth T., M. Heiro, N.. Marcussen, K. Francilla. Lymphomas diagnosed by percutaneous kidney biopsy. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(5):960-71
21. Vantyghem MC, C. Douillard, R. Binaut, F. Provot. Bartter's syndromes. *Ann Endocrinol.* 1999;60(6):465-72
22. Wulf G.G, G. Jahns-Streubel, F. Strutz et al. Paraneoplastic hypokalemia in acute mueloid leukemia : a case of renin activity in AML blast cells. *Ann Hamatol* 1996; 73(3):139-41
23. Yang CL, J. Angell, R. Mitcell, D.H. Ellison. WNK kynases regulate thiazide-sensitive NaCl cotransport. *J Clin Invest* 2003; 111(7):1039-45

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р А. Еленкова  
 Университетска болница по Ендокринология  
 Медицински университет, София  
 ул. Дамян Груев 6, София 1303

#### ADRESS FOR CORRESPONDANCE

A. Elenkova MD  
 University Hospital of Endocrinology, Sofia  
 6 Damian Gruiev Str., Sofia 1303

## Ендотелинът и хомоцистеинът като биохимични маркери за сърдечно-съдов риск при акромегалия

Г. Кирилов<sup>1</sup>, Е. Начев<sup>1</sup>, С. Захариева<sup>1</sup>, Л. Даковска<sup>1</sup>, П. Дукова<sup>2</sup>, А. Александров<sup>3</sup>

Клиничен център по ендокринология, София<sup>1</sup>,

Катедра по клинична лаборатория, Медицински университет, София<sup>2</sup>,

Институт по биофизика, БАН<sup>3</sup>

## Endothelin and homocystein as biochemical markers for cardiovascular risk in acromegaly

G. Kirilov<sup>1</sup>, E. Natchev<sup>1</sup>, S. Zaharieva<sup>1</sup>, L. Dakovska<sup>1</sup>, P. Doukova<sup>2</sup>, A. Alexandrov<sup>3</sup>

Clinical Center of Endocrinology, Sofia<sup>1</sup>,

Department of Clinical Chemistry, Medical University, Sofia<sup>2</sup>,

Institute of Biophysics, Bulgarian Academy of Science<sup>3</sup>

### Резюме

Целта на това проучване е да се изследват плазмените нива на ендотелин (ЕТ) и на тоталния хомоцистеин (тХци) като биохимични маркери за ендотелна дисфункция и атеросклероза при пациенти с акромегалия (n = 28). Болните бяха разделени на две подгрупи: а) болни с активна форма на заболяването /неподтиснат растежен хормон (РХ) > 5 mIU/l и инсулиноподобен растежен фактор-1 (ИРФ-1) > 45 pmol/l, n = 12/ и б) пациенти с не активна акромегалия (n = 16). При активните акромегалии плазмени-

### Abstract

The aim of the present study was to evaluate endothelin (ET) plasma levels and plasma total homocystein (tHcy) as biochemical markers of endothelial dysfunction and atherosclerosis in 28 patients with acromegaly. The patients were divided in two subgroups: a) patients with active disease (non-suppressed GH > 5 mIU/l and IGF-1 > 45 nmol/l, n = 12) and b) non-active cured acromegalics (n = 16). In active acromegalic patients plasma ET levels were  $1,24 \pm 0,2$  fmol/ml, significantly higher ( $p < 0,01$ ) than in both non-

---

те нива на ET ( $1,24 \pm 0,2$  fmol/ml) бяха сигнификантно по-високи ( $p < 0,01$ ) в сравнение с неактивните акромегалии ( $0,39 \pm 0,1$  fmol/ml) и здравите контроли ( $0,46 \pm 0,2$  fmol/ml,  $n = 13$ ). Обратно, концентрациите на tHци не се различаваха достоверно ( $p > 0,05$ ) при всички изследвани групи : неактивни акромегалии ( $8,2 \pm 2,0$   $\mu\text{mol/l}$ ), активни акромегалии ( $9,4 \pm 4,8$   $\mu\text{mol/l}$ ) и контроли ( $10 \pm 3,1$   $\mu\text{mol/l}$ ).

Повишеният плазмен ET вероятно съдейства за преждевременната атеросклероза и представлява нов рисков фактор за ранни сърдечно-съдови усложнения характерни за акромегалията. Препологаме, че секреторният статус на РХ и ИРФ-1 е важен детерминант за нивото на плазмения ET, но не и за нивото на tHци.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** акромегалия, ендотелин, хомоцистеин, биохимични маркери за сърдечно-съдов риск, атеросклероза

---

Известно е, че пациентите с акромегалия имат повишена болестност и смъртност пряко свързани със сърдечно-съдови заболявания (5, 17,18). Установена е ендотелна дисфункция и увеличено съотношение на интима/медия на каротидните артерии като индикатор за ранна атеросклероза (2,15). В хода на заболяването често настъпват усложнения от съпътстващата хипертония, хиперлиппротеинемия, захарен диабет, коронаросклероза и специфична акромегална кардиомиопатия, водеща до сърдечна недостатъчност. Патофизиологично се приема, че сърдечното заболяване при акромегалия е вторична последица от високото ниво на растежния хормон /РХ/ (14). При пациентите с активна акромегалия артериална хипертония се среща в 42,8 %, докато при лекуваните болни е 28 % (21). Интересно е, че и при есенциалната хипертония е установена засилен синтез на инсулиноподобния растежен фактор-1 /ИРФ-1/(7).

active acromegalics ( $0,39 \pm 0,1$  fmol/ml) and age-matched healthy controls ( $0,46 \pm 0,2$  fmol/ml,  $n = 13$ ). On the contrary, plasma tHcy concentrations did not differ significantly ( $p > 0,05$ ) in all studied groups: non-active acromegalics –  $8,2 \pm 2,0$   $\mu\text{mol/l}$ ; active acromegalics –  $9,4 \pm 4,8$   $\mu\text{mol/l}$  and control subjects –  $10 \pm 3,1$   $\mu\text{mol/l}$ .

The increased ET probably contributes to premature atherosclerosis and represents a new risk factor for early vascular complication in acromegaly. We propose that GH and IGF-1 secretory status are important determinants of plasma ET level, but not of tHcy level.

---

**KEY WORDS:** acromegaly, endothelin, homocysteine, biochemical markers for cardiovascular risk, atherosclerosis

---

В мултицентрово ретроспективно проучване при 1362 пациенти с акромегалия е намерена взаимовръзка между хиперсоматотропизма (нива на РХ  $> 5\text{mIU/l}$ ) и повишената смъртност от сърдечно-съдови и малигнени заболявания (17) .

Има съгласие в литературата, че при редица ендокринни заболявания, характеризиращи се с ускорена атерогенеза и ендотелна дисфункция, изследването на плазмените нива на тоталния хомоцистеин (tHци) и ендотелин-1 (ET-1), в качеството им на биохимични маркери, дава надеждна информация за повишен сърдечно-съдов риск и атеросклероза (6,11,12, 13). В този аспект бяха формулирани и целите на настоящото проучване: измерване на плазмените концентрации на tHци и ET при активна и неактивна акромегалия и изясняване влиянието на хиперсоматотропизма – секреторния статус на РХ и ИРФ-1 – върху нивата на tHци и ET.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проучването е проведено при клинични условия в Клиничния център по ендокринология, София и включва 28 пациенти с акромегалия: 16 жени и 12 мъже на средна възраст  $46,4 \pm 10,2$  год. Диагнозата беше поставяна въз основа на клиничните симптоми характеризиращи акромегалията, доказване на хиперсоматотропизма чрез изследване на РХ по време на орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) с 75 г глюкоза, из-

мерване нивото на ИРФ-1 и визуализиране на хипофизната жлеза посредством КАТ или ЯМР.

За контролна група послужиха 13 здрави лица – 5 мъже и 8 жени с кореспондираща на пациентите възраст –  $41,0 \pm 6,5$  год. Всички изследвани лица дадоха информираното си съгласие като бяха спазени условията на декларацията от Хелзинки за правата на човека. Клинико-лабораторните характеристики при изследваните пациенти и контролната група са показани на таблица 1.

**Таблица 1.** Клинико-лабораторни характеристики на пациентите с активна акромегалия, пациентите с неактивна акромегалия и здравите лица.

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of patients with active acromegaly, patients with non-active acromegaly and healthy controls.

	активна акромегалия/ active acromegaly (n = 16)	неактивна акромегалия/ non-active (n = 12)	контроли/ controls (n = 15)	P
Пол ( мъже/жени)/ Gender (male/female)	5 / 7	7 / 9	7 / 8	–
Възраст (год)/ Age (yrs)	$45,5 \pm 11,3$	$47,3 \pm 9,0$	$44,1 \pm 9,2$	нс/нс
Растежен хормон/ growth hormone (mIU/l)	$13,8 \pm 11$	$3,8 \pm 1,2$	–	< 0,001
Продължителност на заболяването (год)/ Duration of disease (years)	$3,5 \pm 2,4$	$5,6 \pm 3,1$	–	нс/нс
Систолично кръвно налягане/ Systolic blood pressure (mmHg)	$144 \pm 20$	$135 \pm 22$	$107 \pm 2,6$	< 0,001
Диастолично кръвно налягане/ Diastolic blood pressure (mmHg)	$89 \pm 12$	$85 \pm 15$	$75 \pm 2,6$	< 0,001
Серумен холестерол/ Serum cholesterol (mmol/l)	$5,8 \pm 0,77$	$5,7 \pm 0,86$	$4,7 \pm 1,1$	< 0,05
Серумни триглицериди/ Serum triglycerides (mmol/l)	$1,5 \pm 0,9$	$1,48 \pm 0,9$	$1,3 \pm 0,6$	нс/нс

средни стойности  $\pm$  стандартно отклонение/ mean values  $\pm$  standard deviation

нс -несигнификантно/ ns - non significant

Сигнификантността се отнася при сравняване стойностите на контролите с двете групи пациенти.

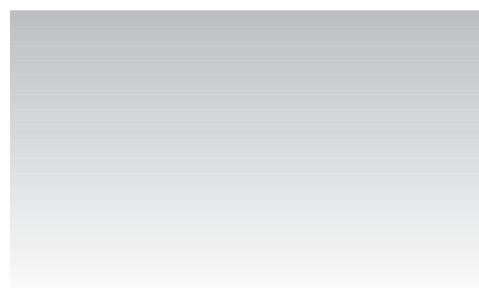
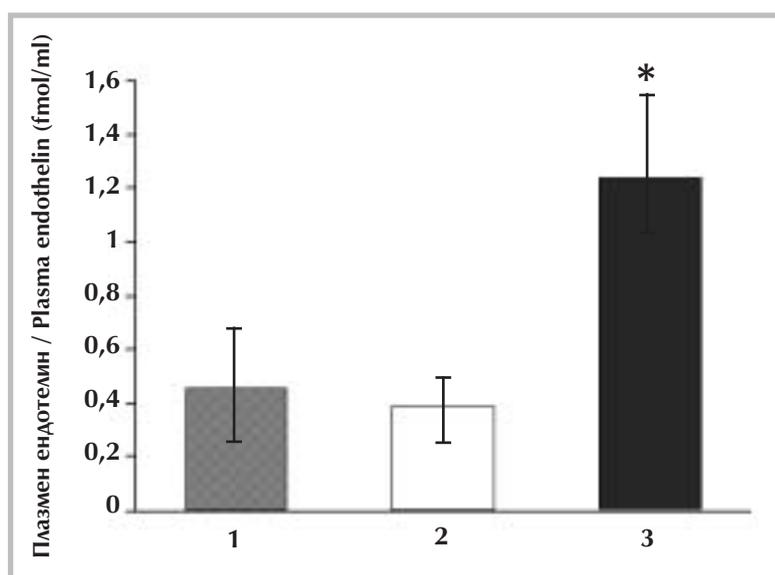
С изключение на растежния хормон всички останали параметри показват несигнификантност между двете групи пациенти.

Съгласно критериите за излекуване (ремисия) на акромегалията пациентите бяха разделени на 2 подгрупи:

1) Пациенти с активна акромегалия (n = 12) – базално ниво на РХ > 5 mIU/L, не супресиращо се ниво на РХ на 120 мин след ОГТТ > 2 mIU/l и ИРФ-1 > 45 pmol/l.

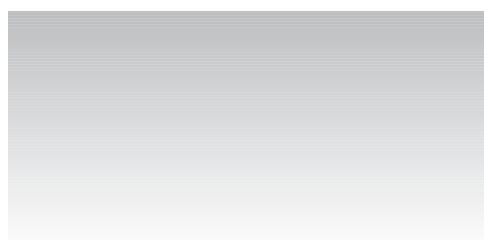
2) Пациенти с неактивна акромегалия (n = 16) след проведено лечение – медикаментозно или неврохирургично (трансфеноидална хипофизектомия).

Венозна кръв за изследване на плазмения ЕТ и плазмения тХци се взимаше сутрин на гладно между 8:00 и 9:00 часа в легнало положение на тялото. Бяха използвани вакутейнери съдържащи 7,5% КЗ EDTA поставяни веднага в лед на 4°C. Измерването на тоталния L-хомоцистеин бе извършвано по метода на флуоресцентната поларизация (FPI) с реагенти на фирмата „Abbott“, имуноанализатор iMx Abbott. Аналитичната граница на определяне беше 0,5 μmol/L. Плазменото ниво на ЕТ-1 (1-21) беше определяно директно с



**Фигура 1.** Плазмени нива на ендотелин при контролната група (1), пациентите с неактивна акромегалия (2) и пациентите с активна акромегалия (3). \*P < 0,01. Колонките са средна стойност с стандартно отклонение.

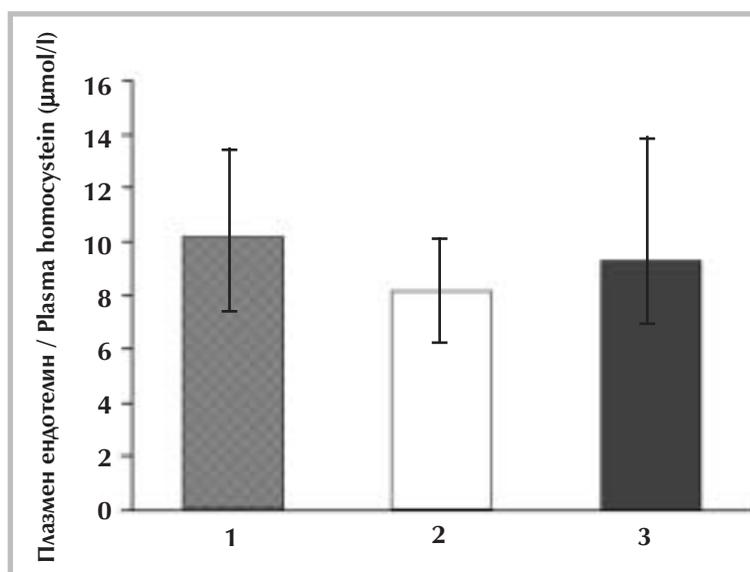
**Figure 1.** Plasma levels of endothelin in controls (1), patients with non-active acromegaly (2) and patients with active acromegaly (3). \*P < 0,01. Bars are means ± S.D.



**Фигура 2.** Плазмени нива на хомоцистеина при контролната група (1), пациентите с неактивна акромегалия (2) и пациентите с активна акромегалия (3)

Всички стойности са несигнификантни (p > 0,05). Колонките са средна стойност с стандартно отклонение.

**Figure 2.** Plasma levels of homocystein in controls (1), patients with non-active acromegaly (2) and patients with active acromegaly (3) All values are non-significant (p > 0,05). Bars are means ± S.D.



високочувствителен ензимно-имуноен метод (EIA) - Biomedica, Виена, Австрия.

Характеристики на метода: чувствителност – 0,05 fmol/ml; кръстосана реактивност с ET-2 - 142% и с ET-3 - 98%; коефициенти на вътрешно и външно определяне – 3% респ. 10%. Серумните концентрации на РХ и ИРФ-1 бяха определяни посредством високочувствителни и специфични имуноанализи – hGH DELFIA, Финландия и IGF-1 Immunotech, Франция.

Статистическата обработка на данните бе извършена чрез използване на готов софтуерен продукт – McGraw-Hill Libri Italiana srl.ed., 1988. Резултатите се изразяваха като средна стойност стандартно отклонение, респективно стандартна грешка. За статистически достоверни се приемаха стойности на  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

При пациентите с активна акромегалия нивото на плазмения ЕТ беше статистически достоверно по-високо ( $p < 0,01$ ), както в сравнение с неактивната акромегалия, така и с контролната група здрави лица:  $1,24 \pm 0,2$  срещу  $0,39 \pm 0,1$  респ.  $0,46 \pm 0,2$  fmol/ml – фиг.1. Очевидно е, че при активно хиперсоматотропно състояние повишението на ЕТ е около три пъти. И при трите изследвани групи обаче плазмената концентрация на тХци не показва сигнификантни отклонения ( $p > 0,05$ ): болни с активна форма на заболяването –  $9,4 \pm 4,8$ , неактивна акромегалия –  $8,2 \pm 2,0$  и контроли –  $10,2 \pm 3,1$   $\mu\text{mol/l}$ .

Стойностите на систоличното и диастоличното кръвно налягане както при пациентите с активна, така и с неактивна акромегалия бяха сигнификантно повишени ( $p < 0,01$ ) в сравнение с контролната група. Въпреки успешното лечение и ремисия на акромегалията артериалната хипертония персистира. Същото важи и за нивото на серумния холестерол, който показва повишени стойности ( $p < 0,05$ ) и при двете групи с акромегалия спрямо здравите лица (таблица 1). Не беше установена сигнификантна корелационна зависимост между нивата на плазмения ЕТ и тХци от една страна и стойностите на кръвното налягане и холестерола. Липсваше корелация между стойностите на РХ и ЕТ.

## ОБСЪЖДАНЕ

През 1972 г. McCully пръв лансира хипотезата за патогенетичната роля на тХци за възникване на атеросклероза (16), като по-късно се изясни, че това се осъществява чрез: директна увреда на ендотелните клетки и причиняване на ендотелна дисфункция, намалено образуване на вазодилаторния медиатор азотен окис (NO), стимулация на митогените и атерогенни пептиди – ЕТ-1 и ангиотензин II с последваща пролиферация на съдовите гладко-мускулни клетки, засилена оксидация на LDL и депозиране върху съдовете, увеличена агрегация на тромбоцитите чрез стимулация на проагреганта тромбоксан А2 с директно активиране на коагулационната каскада (1).

Резултатите от някои епидемиологични проучвания показаха, че леко повишеното ниво на тХци – над  $12 \mu\text{mol/l}$  представлява независим рисков фактор за миокарден инфаркт – релативен риск до 3 пъти и за мозъчен инсулт – риск 1,3-2,8 пъти (19,22). При пациенти със захарен диабет тип 2 беше намерено, че хиперхомоцистеинемията е изявен рисков фактор за повишена смъртност в сравнение с тези без диабет (10). От друга страна ЕТ е най-мощният вазоконстрикторен, митогенен и атерогенен пептид, доказан маркер за ендотелна дисфункция и атеросклероза (9).

В настоящето проучване за първи път се установява, че пациентите с активна акромегалия показват сигнификантно трикратно повишение на плазмения ЕТ в сравнение с групата на неактивните лекувани акромегалии. Може да се допусне, че повишеният плазмен ЕТ индикира, че в условията на хиперсоматотропизъм, при високи стойности на РХ и ИРФ-1, е налице ендотелна дисфункция и вероятно съществува дисбаланс между вазоконстрикторните и вазодилаторните съдови медиатори. Беше подчертано, че ендотелната дисфункция, наред с хиперхолестеролията и хипертонията, представляват сериозни рискови фактори за възникване и подържане на сърдечно-съдова патология при акромегалия (18). Нормализирането на базалните стойности на РХ  $< 5 \text{ mIU/L}$  и на ИРФ-1  $< 45 \text{ ng/ml}$  води до паралелно понижение и

на плазмения ЕТ (нормоендотелинемия), въпреки персистиране на хипертонията и хиперхолестеролемията, което подсказва, че хиперендотелинемията при акромегалия вероятно не е сред патогенетичните фактори за съпътстващата вторична артериална хипертония и дислипидемия. Същото би могло да се допусне и за ИРФ-1, за който беше споменато, че играе роля при есенциалната хипертония (7), тъй като след успешно лечение на акромегалията и нормализиране на ИРФ-1 хипертонията персистира.

От друга страна нашите данни сочат, че секреторният статус на РХ и ИРФ-1 са важни детерминанти за нивото на плазмения ЕТ. По този начин, изхождайки от доказаната атерогенна роля на ендотелина, може да се допусне, че повишените му стойности при активен хиперсоматотропизъм са рисков биохимичен фактор за сърдечно-съдово увреждане. Един от възможните механизми за повишението на ЕТ при акромегалия може би е свързан със стимулиращия ефект на ИРФ-1 върху ендотелиновата биосинтеза в съдово-ендотелните клетки и нарушената продукция на съдовия азотен окис NO, тъй като експерименталните данни сочат, че инсулинът и ИРФ-1 стимулират освобождаването на ЕТ от култивирани аортни ендотелни клетки (8). От друга страна е намерено, че циркулиращите нива на ИРФ-1 и неговият свързващ протеин - ИРФСР-1 са повишени при обструктивната кардиомиопатия, което се свързва с увредата на миокарда (20). Един от изводите на това проучване е, че своевременното нормализирането на РХ и ИРФ-1 е извънредно важна цел при лечението на акромегалията, тъй като чрез нормализирането на плазмения ЕТ се отстранява атерогенното действие на последния. Наскоро, в отворено проспективно проучване беше съобщено, че дълготрайното и стабилно супресиране на РХ и ИРФ-1 възстановява и нормализира патологичните сърдечни характеристики (3). Има данни, че даже и краткосрочната терапия на акромегалията с ланреотид предизвиква обратно развитие на атеросклеротичните промени (4). Тези данни са в съгласие и с нашите, които демонстрират понижаване и нормализиране на ЕТ – биохимичен маркер за ендотелна

дисфункция и атеросклероза – след успешно лечение на хиперсоматотропизма.

Нивото на плазмения тХци при активна акромегалия не се различава от това при неактивна акромегалия и здравите контроли, даже обратното при пациентите с акромегалия има тенденция към по-ниски нива на тХци. Това е непряко доказателство, че хиперсоматотропизмът per se вероятно не влияе върху метаболизма на хомоцистеина и нивото му в плазмата, въпреки че в нашето проучване не сме изследвали фолатния витаминен статус (нива на вит. В6 и фолатите), които са важни детерминанти за нивото на тХци. Даже при пациенти с много високи стойности на РХ > 100 mIU/L и ИРФ-1 > 200 ng/ml плазменият тХци не показва отклонения от референтното ниво.

В заключение, установената от нас хиперендотелинемия при акромегалия е важен биохимичен маркер за ендотелна дисфункция при това заболяване. От друга страна в патофизиологичен аспект се доказва, че повишените нива на РХ и ИРФ-1 се съчетават с повишен ендотелин, но не и с промени в нивото на другия съдово-ендотелен маркер – хомоцистеина.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Кирилов, Г., С. Захариева. Хомоцистеинът-независим фактор за атерогенен риск. Промени в нивото му при ендокринни заболявания. *Съвр. Медицина*, 51, 2000, 7-11.
2. Brevetti, G., P.Marzullo, A. Silvestro et al. Early vascular alterations in acromegaly. *J.Clin.Endocrinol. Metab.*, 87, 2002, 3174-3179.
3. Colao, A., A. Cuocolo, P. Marzullo et al. Is the acromegalic cardiomyopathy reversible? Effect of 5-year normalization of growth hormone and insulin-like growth factor I levels on cardiac performance. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 86, 2001, 1551-1557
4. Colao, A., P.Marzullo, G.Lombardi. Effect of six month treatment with lanreotide on cardiovascular risk factors and arterial intima-media thickness in patients with acromegaly. *Eur.J.Endocrinol.*, 146, 2002, 303-309.

5. Colao, A., L.Spinelli, A.Cuocolo et al. Cardiovascular consequences of early-onset growth hormone excess. *J.Clin. Endocrinol.Metab.*, 87, 2002, 3097-3104.
6. Fonseca, V., S.Cuba, L.Fink. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocrine Rev.*, 20, 1999, 738-759.
7. Galderisi, M., G. Vitale, G. Lupoli et al. Inverse association between free insulin-like growth factor-1 and isovolumic relaxation in arterial systemic hypertension. *Hypertension*, 38, 2001, 840-845.
8. Hattori, I., K.Kasi, T. Nakamura et al. Effect of glucose and insulin on immunoreactive endothelin-1 release from cultured porcine aortic endothelial cells., *Metabolism*, 40, 1991, 165-169.
9. Haynes, W., D. Webb . Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease. *Journal of Hypertension*, 16, 1998, 1081-1098.
10. Hoogeveen, E., P.Kostense, C.Jakobs et al. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes. *Circulation*, 101, 2000, 1506-1511.
11. Kirilov, G., L.Dakovska, A.M.Borissova et al. Increased plasma endothelin levels in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage vascular complications. *Horm.Metab.Res.*, 26, 1994, 119-120.
12. Kirilov, G., A. Tomova, L.Dakovska et al. Elevated plasma endothelin as an additional cardiovascular risk factor in patients with Cushing's syndrome. *Eur.J.Endocrinol.*, 149, 2003, 549-553.
13. Kumanov, P., A.Tomova, G. Kirilov et al. Increased plasma endothelin levels in patients with male hypogonadism. *Andrologia*, 34, 2002, 29-33.
14. Lombardi, G., Colao, A. Ferone, D. et al. Cardiovascular aspects in acromegaly: effects of treatment. *Metabolism*, 45, 1996, 57-60.
15. Maison, P., P. Demolis, J.Joung et al. Vascular reactivity in acromegalic patients: preliminary evidence for regional endothelial dysfunction and increased sympathetic vasoconstriction. *Clin. Endocrinol.*, 53, 2000, 445-451.
16. McCully, K. Vascular pathology of homocyst(e)inemia: implication for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am.J. Pathol.*, 56, 1969, 111-128
17. Orme S., R. McNally, R.Cartwright, P.Belchetz. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study *J.Clin. Endocrinol.Metab.*, 83, 1998, 2730-2734.
18. Otsuki, M., S.Kasayama, H.Yamamoto et al. Characterization of premature atherosclerosis of carotide arteries in acromegalic patients. *Clin.Endocrinol.*, 54, 2001, 791-796.
19. Perry, I., H. Refsum, R. Morris, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*, 346, 1995, 1395-1398.
20. Saeki, H., M. Hamada, K. Hiwada. Circulating levels of insulin-like growth factor-1 and its binding proteins in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ.J.*, 66, 2002, 639-6443.
21. R. Velasco, H. Escobar-Morreale, B.Vega et al. Cardiac involvement in acromegaly: specific myocardial pathology or consequence of systemic hypertension? *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 82, 1997, 1047-1053.
22. Wald, N., H. Watt, M.Law et al. Homocystein and ischemic heart disease: result of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch.Intern. Med.*, 158, 1998, 862-867.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Георги Кирилов, д.м.  
Клиничен център по ендокринология  
ул. Дамян Груев 6, София 1303  
E-mail: kirilov@uhg.medicalnet-bg.org

#### ADRESS FOR CORRESPONDANCE

Assoc. Prof. Georgi Kirilov, MD  
Clinical Center of Endocrinology  
6, D. Gruev Blvd., 1303, Sofia, Bulgaria  
E-mail: kirilov@uhg.medicalnet-bg.org

## Аргон-плазмена резекция на щитовидната жлеза при тиреоидит на Хашимото – начален опит

Р. Ненков<sup>1</sup>, Р. Радев<sup>1</sup>, Я. Кузманов<sup>1</sup>, С. Корновски<sup>1</sup>,

С. Кузманов<sup>1</sup>, К. Христов<sup>2</sup>, И. Красналиев<sup>3</sup>

Клиника по гръдна хирургия<sup>1</sup>, Клиника по ендокринология<sup>2</sup>,

Център по клинична патология<sup>3</sup>, МУ - Варна

## Argonoplasma Resection in Thyroid Surgery for Hashimoto Thyroiditis, an initial study

R. Nenkov<sup>1</sup>, R. Radev<sup>1</sup>, Y. Kuzmanov<sup>1</sup>, S. Kornovsky<sup>1</sup>,

S. Kuzmanov<sup>1</sup>, K. Christozov<sup>2</sup>, I. Krasnaliev<sup>3</sup>

Clinic of Thoracic Surgery<sup>1</sup>, Clinic of Endocrinology<sup>2</sup>, Clinic of Pathomorphology<sup>3</sup> Medical University, Varna, Bulgaria

### Резюме

Представяме нова хирургическа техника на аргонплазмена резекция / АПР /, приложена засега при показанията за оперативно лечение форми на тиреоидит на Хашимото /ТХ/, целяща да избегне свързаната с конвенционалната резекция кръвозагуба, тъканен травматизъм и да скъси оперативното време.

**Цел:** Да се опише същността на методиката, показанията за извършване, получените резултати и предимствата, сравнени с тези при конвенционалната резекция.

**Материал и методи:** За периода от 01. 01. до 01.06.2003г в Клиниката по гръдна хирургия при МУ – Варна са оперирани 14 болни с ТХ. Всички пациенти са от женски пол, на средна

### Abstract

A new technique of thyroid resection is reported. It uses an argonplasma coagulation system and is applied at the present only in some cases of Hashimoto thyroiditis (HT), indicated for surgical treatment, with the purpose to avoid the substantial blood loss and tissue trauma and to reduce the operative time.

**Aim:** To describe the technique, its indications, results and advantages compared with the conventional thyroid resection.

**Material and methods:** 14 consecutive patients with Hashimoto thyroiditis, admitted for surgical treatment in the Clinic of Thoracic Surgery, Medical University, Varna for the period from 01.01. to 01.06.2003 year. All patients were

---

възраст 34,6г., с хормонални, аутоимунни показатели и ехографски данни потвърждаващи диагнозата ТХ. Показанията за оперативно лечение са били притискане на трахеята от щитовидната жлеза, затрудняващо дишането в първия случай, а в останалите случаи - солитарен възел. При 5 / 35,7 % /от болните е извършена стандартна резекция, а в останалите 9 / 64,3 % /- аргонплазмена резекция.

**Резултати:** Извършени са чрез АПР - 3 истмектомии с парциална резекция на двата дяла, 3 парциални резекции на дял, 2 субтотални резекции на дял и 1 тиреоидектомия. Изполваната мощност е била 20W, без необходимост от налагане на инструменти и допълнителна хемостаза. Предимствата на аргонплазмената резекция които отчитаме са: липса на кръвене; гладка резекционна линия, без „накъсване“ на паренхима; минимално увреждане на остатъчния паренхим, скъсяване на оперативното време.

**Заключение:** Макар и инициален, нашият опит показва, че аргонплазмената резекция, при определени показания има своето място в хирургическото лечение на заболяванията на щитовидната жлеза.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** тиреоидит на Хашимото, Аргонплазмена резекция, хирургическо лечение.

---

Конвенционалната хирургия на щитовидната жлеза, независимо от извършвания обем на резекция изисква налагане на голям брой хемостатични инструменти и лигиране на съдове от различен калибър / 1,2,3 /. Това е свързано с по-малка или по-голяма кръвозагуба, травмиране на остатъчния тиреоиден паренхим, налагане на голям брой лигатури, като същевременно отнема по-голямата част от оперативното време. Представяме нова хирургическа техника на аргонплазмена резекция /АПР/, която в началото приложихме при показанията за оперативно лечение форми на тиреоидит на Хашимото, с цел да избегнем неудобствата на класическата

females, mean age 34,6 years. Preoperative ultrasound examination, thyroid hormone testing and auto antibody assays were performed in all patients for determination of the indications for surgical treatment. In 5 (35,7 %) patients a conventional resection was performed and in the remaining 9 (64,3 %) cases argon-plasma resection (APR) was used.

**Results:** Three isthmectomies with partial resection of both lobes, three partial lobectomies two subtotal lobectomies and one thyroidectomy were performed. 20W power was used without needs for additional instruments and haemostasis. We observed the advantages of argon plasma-technique including lack of bleeding, smooth resection line, without bedraggling of thyroid tissue, shortening of the operative time and hospital stay.

**Conclusions:** Though initial, our experience delineates the argonplasma resection as a safe and valuable tool in the surgical treatment of thyroid diseases in selected patients and indications.

---

**KEY WORDS:** Hashimoto thyroiditis, Argon plasma resection, surgical treatment.

---

резекция. В достъпната литература не намерихме данни за приложение на методиката при резекционната хирургия на щитовидната жлеза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОД

За периода от 01.01. до 30.06.2003г. в Клиниката по гръдна хирургия на Катедрата по хирургически болести при Медицински университет - Варна са приети за оперативно лечение 14 болни с тиреоидит на Хашимото. Всички пациенти са от женски пол, на средна възраст 34,6г. При всички е извършена предоперативна ехография на щитовидната жлеза, изследвани са хор-

монален и автоимунен статус (таблица1). ТАБ е извършена при 3 /23,1 %/ болни, поради съмнение за малигнен процес.

Показанията за оперативно лечение включваха: компресия на трахеята от щитовидната жлеза, затрудняваща дишането, наличие на солитарен възел с големина над 2см или съмнение за малигнен процес.

При 5 /35,7 %/ от болните е извършена резекция по класическия способ чрез налагане на хемостатични инструменти и последващо налагане на лигатури. В останалите 9 /64,3 %/ е извършена аргонплазмена резекция. Хистологичният резултат е установил при всички случаи тиреоидит на Хашимото в съчетание при повечето случаи с нодозна патология.

Използваният за резекцията аргонплазмен коагулатор е изграден от два апарата: генератор на високочестотен ток с работна мощност 20, 40, 60, 80 и 100W, който може да бъде използван като конвенционален електронож и аргонов агрегат, подаващ газ с определено налягане и избиращо зададен дебит. В нашата серия болни е използвана мощност 20W, експозиционно време 15 сек, при дебит на газа 1,5 - 2 l/h. Използвайки формулата: Енергия / J / = Мощност / W / x Време на експозиция / сек /, енергийната плътност / J/cm<sup>2</sup> / приложена при нашите пациенти не надхвърля 300 J/cm<sup>2</sup>.

### ОПЕРАТИВНА ТЕХНИКА

Извършва се класически дъговиден разрез тип Кохер в областта на югуларната ямка. След достигане до щитовидната жлеза по обичайната класическа методика, се извършва експлорация за уточняване на обема на резекция. В случаите на притискане на трахеята от щитовидната жлеза без наличие на тиреоиден възел, се извършва истмектомия с двустранна медиална парциална резекция на двата лоба. Прерязването на истмуса се извършва с аргонплазмен коагулатор при протекция на трахеята чрез наложен дисектор между нея и щитовидната жлеза. Последва поставяне на лигатурни държалки на двата лоба съответно в областта на горния и долен полюс, определящи нивото на резекция. Чрез аргонплазмен коагулатор се извършва парциална резекция на двата лоба, без налага-

не на хемостатични инструменти. Резецираните лобове се капсулират с атравматичен конец.

При съчетание на тиреоидит на Хашимото с възловидна формация, истмектомията е задължителна и се извършва по описания по-горе начин. Горните и долни тиреоидни съдове на лоба, ангажиран от възловидната формация се лигират и прерязват, ако обема на резекция го изисква. Поставят се лигатурни държалки в областта на горния и долен полюс на лоба с последващото му резециране под патологичния субстрат с аргон плазмен коагулатор, без налагане на хемостатични инструменти. Последва капсулиране на жлезата по обичайния начин. При съмнение за неоплазма, потвърдена от гефрира, извършената по този начин резекция не възпрепятства извършването на тиреоидектомия.

### РЕЗУЛТАТИ

Обемът на извършената резекция с аргонплазмен коагулатор е представен на (таблица 2). При три пациентки, без наличие на възловидна патология поради притискане на трахеята е извършена истмектомия с двустранна парциална резекция на двата дяла. При други три, с възловидна форма на тиреоидит на Хашимото, уточнена ехографски и със суспектни данни за неоплазма е извършена истмектомия с едностранна парциална резекция на единия дял, ангажиран от възловидната формация. Експресното хистологично изследване показва нодозна струма, поради което операцията бе завършена при този обем. При две от пациентките, също с ехографски локализиран възел бе извършена истмектомия със субтотална резекция на съответния дял поради ангажиране на по-голямата му част от възловидната формация. Интраоперативния гефрир установи макрофоликуларен аденом, потвърден и от трайния хистологичен резултат. В един от случаите, с установен ехографски възел с големина 1см, се наложи извършване на тиреоидектомия след истмектомия и парциална резекция на единия дял поради данни за фоликуларен карцином, потвърден от трайния хистологичен препарат. При всички болни резекцията е извършена по описаната оперативна техника с прилагане на аргонплазмен коагулатор. По време на резекцията не е ус-

**Таблица 1.** Хормонални, аутоимунни и хистологични показатели на оперираните болни.

**Table 1.** Hormonal, autoimmune and histological parameters of surgically treated patients .

№	ИМЕ Name	ПОЛ Sex	ГОД Age	TSH	FT4	TPO-AL	МАТ	УЗД USD	Хистология Histology
1.	Р.М.С.	Ж/F	38	1,26	0,93	230	–	NS* + TX**	АДЕНОМ + TX
2.	И.Д.Б.	Ж/F	35	2,04	1,10	90	/+ /	NS + ДХ***	NS + TX
3.	Б.В.Г.	Ж/F	26	1,25	1,20	178	–	NS	NS + TX
4.	Е.С.А.	Ж/F	29	2,1	1,12	220	–	NS + ДХ	АДЕНОМ + TX
5.	Х.А.Х	Ж/F	47	3,1	1,01	120	/+ /	NS + TX	АДЕНОМ + TX
6.	А.Х.К	Ж/F	41	1,01	1,2	60	/+ /	NS + TX	АДЕНОМ + TX
7.	С.А.П	Ж/F	40	0,96	1,09	58	–	NS	NS + TX
8.	Г.И.К.	Ж/F	31	2,4	0,86	140	–	NS	TX
9.	С.С.А.	Ж/F	33	2,95	0,98	310	/+ /	TX	TX
10.	Н.А.В	Ж/F	28	1,9	1,09	420	–	NS + ДХ	АДЕНОМ + TX
11.	Д.В.К.	Ж/F	35	2,01	1,04	312	–	NS + TX	NS + TX
12.	С.Д.Х.	Ж/F	27	0,98	1,05	280	/+ /	NS + ДХ	NS + TX
13.	П.А.К	Ж/F	43	1,9	1,10	150	–	TX	TX
14.	И.Х.Н	Ж/F	32	1,8	1,03	130	/+ /	NS	Тир. Са + TX

NS\* – нодозна струма; TX\*\* – тиреоидит на Хашимото; ДХ\*\*\* – дифузна хипоехогенност  
Nodular goiter Hashimoto's thyroiditis Diffuse hypoechogenicity

**Таблица 1.** Обем на извършената АПР

**Table 1.** Volume of ARP thyroid resection

Обем на извършената резекция Resection volume	№
Истмектомия с парциална резекция на двата лоба/Istmectomy wite partial resection	3 пациенти 3 pts
Истмектомия с парциална резекция на единия лоб/Istmectomy wite partial resection	3 пациенти 3 pts
Истмектомия със субтотална резекция на единия лоб/Istmectomy wite subtotal resection of one lobe	2 пациенти 2 pts
Тиреоидектомия/Thyroidectomy	1 пациент/pts
<b>Общо оперирани болни/Total</b>	<b>9</b> пациенти/pts

тановено кървене от паренхима. Получената резекционна линия е с гладки очертания, като се избягва накъсването на паренхима, получаващо се при налагане на хемостатичните инструменти

и резекция по класическия способ (фигура 1). Същевременно увреждането на паренхима от аргоплазмената коагулация в дълбочина е изключително малко, което бе установено и при хистологичното изследване на резекционната линия (фигура 2). Установи се значително скъсяване на оперативното време, свързано с избягване на налагането на голям брой хемостатични инструменти и последващо лигиране.

## ОБСЪЖДАНЕ

В проучената достъпна литература аргонплазмената коагулация е намерила приложение в хирургичната обработка на големи, дифузно кървящи паренхимни повърхности, включително при авансирани неоплазми /5,6,9/ или при интервенции върху кухинни органи с риск от перфорация /7,8,10,11,12,13/. През последните години се публикуват начални проучвания с

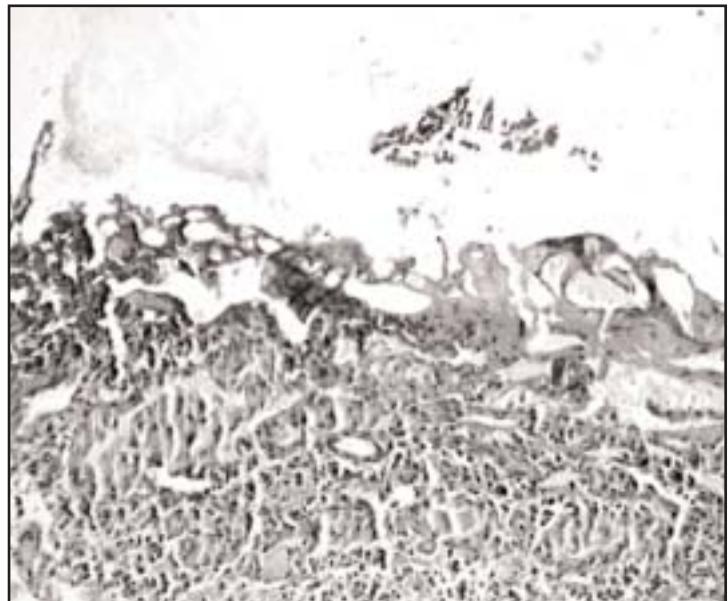


**Фигура 1.** АПР на десен тиреоиден дял  
**Figure 1.** APR of right thyroid lobe



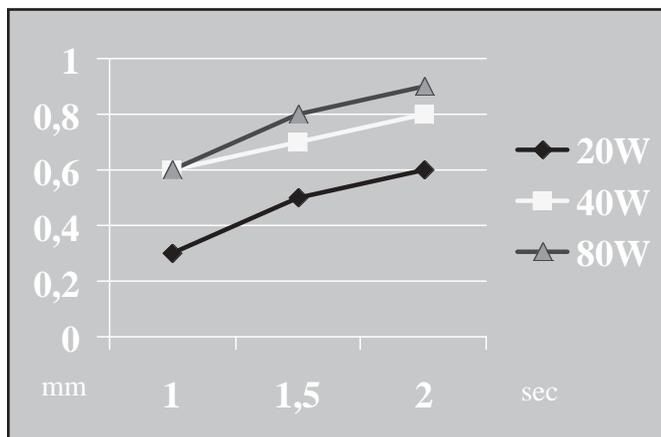
**Фигура 2.** Ограничена, тънка зона на коагулационна некроза от аргон плазмена коагулация при добре съхранени околни тъкан (участък с лимфоцитна инфилтрация); ХЕ, 10x20

**Figure 2.** Thin, limited zone of coagulation necrosis caused by argon plasma coagulation, with well preserved surrounding thyroid tissue (a section with lymphocyte infiltration). HE, 10x20.



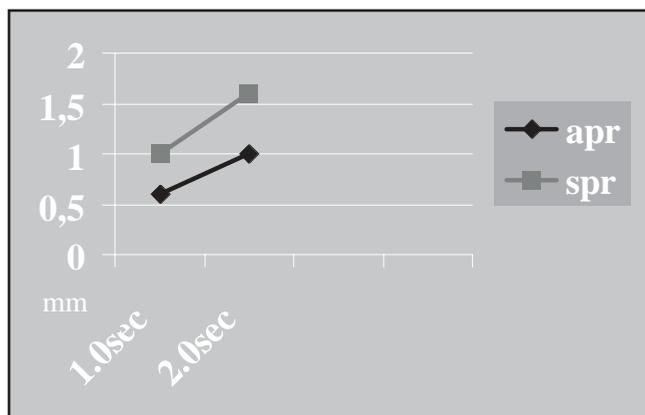
приложение на АПК при тонзилектомии /4/ и постларингеални стенози /14/. Същността на методиката се състои в безконтактна високочестотна електротермична коагулация в атмосфера на инертна аргонска плазма, позволяваща едновременно извършване на резекция, хемостаза и подсушаване на тъканта /9/. Съдържа в себе си принципа на увеличената повърхност за засилване на автогенните хемостазни механизми. Третираниите тъкани не карбонизират. Дълбочината на проникване в тъканите зависи

от мощността и времето на експозиция. Колкото мощността е по-малка и времето за експозиция по-малко, толкова и дълбочината на проникване е по-малка (фигура 3). Основавайки се на тези свойства, добра коагулационна способност и минимално увреждане на остатъчния паренхим в дълбочина, решихме да въведем АПР в клиничната практика при показанията за резекция пациенти с тиреоидит на Хашимото. Изборът за въвеждането на аргонплазменият коагулатор при това заболяване не е случаен.



**Фигура 3.** Дълбочина на проникване на АПК в зависимост от мощността и времето на експонация.

**Figure 3.** Depth of APC penetration, depending on the power and time of exposition



**Фигура 4.** Дълбочина на тъканното увреждане при АПР и с конвенционален електрохирургичен апарат

**Figure 4.** Depth of tissue injury caused by APR and conventional electrocautery

Добре известно е, че паренхимното кървене при тиреоидита на Хашимото е по-слабо, което предполага по-малко усложнения свързани с кървене при начално въвеждане на методиката в хирургията на щитовидната жлеза. От друга страна, известни са трудностите, с които се среща хирурга, започнал резекциране на тиреоиден паренхим при дългогодишен тиреоидитна Хашимото – хрущялната му плътност затруднява изключително много налагането на хемостатичните

инструменти. Получените резултати с АПР показваха, че резекцията се извършва лесно, изключително бързо, като се съкращава значително оперативното време.

Не се налага използването на хемостатични инструменти, същевременно кървене от резецираната повърхност не се наблюдава. Увреждането на остатъчния паренхим е минимално, което е изключително важно при това заболяване. Сравнителното проучване на дълбочината на проникване на аргон плазмения коагулатор и конвенционалния електрохирургичен апарат, показват значително по-дълбоко проникване и увреждане на тъканите при конвенционалния апарат (фигура 4).

Шевен материал се използва значително по-малко – само за капсулиране на жлезата. Интраоперативни и следоперативни усложнения не са наблюдавани.

Нашите наблюдения с приложението на АПР и при други заболявания на щитовидната жлеза нуждаещи се от оперативно лечение също показват добри резултати. Опитът ни в това направление е съвсем начален и е обект на последващи съобщения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проучената от нас литература не намерихме съобщения за използване на аргонплазмената резекция в тиреоидната хирургия. Техниката не е прилагана и в българската хирургия на щитовидната жлеза. Макар и инициален, опитът ни с въвеждането на АПР при резекции на щитовидната жлеза показва безспорни предимства – минимално увреждане на остатъчния тиреоиден паренхим и значително скъсяване на оперативното време.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Василев Н. „Хирургия на щитовидната жлеза „ стр 30-36 Медицина и физкултура - 1989г.;
2. Зографски Стр. „Ендокринна хирургия“ стр.91-99 изд Медицина и физкултура - 1987г.;

3. Мендизов Ив. „Клинична Хирургия“ том II, стр 49-50, изд. Медицина и физкултура

4. Bergler W., K. Huber, N. Hammersmitt et al.: Tonsillectomy with the argon plasma coagulation raspatorium – a prospective randomized single - blind study. *HNO 2000 Feb; 48(2):135-41.*

5. Brand E, N. Pearlman Electrosurgical debulking of ovarian cancer: a new technique using the argon beam coagulator. *Gynecol Oncol 1990;39:115-18*

6. Daniell J, B.Fisher, W. Alexander Laparoscopic evaluation of the argon beam coagulator. Initial report. *J Reprod Med 1993;38:121-5*

7. Farin G, K. E. Grund Technology of argon plasma coagulation with particular regard to endoscopic applications. *Endosc Surg 1994;2:71-7.*

8. Grund KE, D. Storek , G. Farin Endoscopic argon plasma coagulation (APC): first clinical experiences in flexible endoscopy. *Endoscopy 1994;2:42-6.*

9. Hauser U, T. K. Hoffmann, H. Ballo, H. Bier „Argon plasma coagulation (APC) in palliative surgery of head and neck malignancies.“ *Laryngoscope. 2002 Jul;112(7 Pt 1):1275-80.*

10. Kahaleh M, JL. Van Laethem , N. Nagy, M. Cremer, J. Deviere „Long-term follow-up and factors predictive of recurrence in Barrett’s esophagus treated by argon plasma coagulation and acid suppression.“ *Endoscopy. 2002 Dec;34(12):950-5.*

11. Morino M, F. Rebecchi, C. Giaccone, S. Taraglio, L. Sidoli, R. Ferraris „Endoscopic ablation of Barrett’s esophagus using argon plasma coagulation (APC) following surgical laparoscopic fundoplication.“ *Surg Endosc. 2003 Apr;17(4):539-42.* Epub 2003 Feb 17

12. Ono H, H. Kondo, T. Gotoda, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut 2001;48:225-9.*

13. Sagawa T., T. Takayama, T. Oku, T. Hayashi, H. Ota, T. Okamoto, H. Muramatsu, S. Katsuki, Y. Sato, J. Kato and Y. Niitsu „Argon plasma coagulation for successful treatment of early gastric cancer with intramucosal invasion“. *Gut. 2003 Mar;52(3):334-9.*

14. Zawadzka-Glos L., M. Chmielik, A. Gabryszewska *New Medicine – Otorhinolaryngology Vol 4 (2/2001)*

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Румен Ненков  
Клиника по гръдна хирургия  
Медицински университет  
ул. Марин Дринов 55, Варна 9002  
E-mail: nenkovrn@hotmail.com

#### ADDRESS FOR CORRESPONDANCE

Rumen Nenkov MD  
Clinic of Thoracic Surgery  
Medical University  
55 Marin Drinov st.  
E-mail: nenkovrn@hotmail.com

## ТСХ: необходима ли е промяна на референтните стойности?

Г. Кирилов, А. Александров\*

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София,  
Институт по биофизика, БАН\*

## TSH: Is it necessary to change the reference range?

G. Kirilov, A. Alexandrov\*

Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

\*Institute of Biophysics, Bulgarian Academy of Sciences

### Резюме

В проведени наскоро проучвания беше показано, че лабораторният референтен диапазон на ТСХ (0,3-4,0 mIU/L) се нуждае от преразглеждане и установяване на стойности от 0,4 до 2,5 mIU/L, с цел реално отразяване нивата на ТСХ за общата референтна популация. Терапевтичната цел за ТСХ трябва да се ревизира на 0,5 – 2,0 mIU/L, а лечението с L-тироксин да се съобразява с индивидуалното здравословно състояние на пациента и честото измерване на ТСХ. Субклиничният хипотиреоидизъм се дефинира със стойности на ТСХ между 2,5 и 10

### Abstract

Recent findings have been shown that the laboratory TSH reference range (0,3-4,0 mIU/L) needs to be reevaluated and reset to 0,4 to 2,5 mIU/L in order to reflect TSH levels of normal reference population. The TSH therapeutic goal should be re-established at 0,5 to 2,0 mIU/L, and L-thyroxin therapy tailored to patients based on their individual health conditions and by frequent monitoring of TSH levels. The subclinical hypothyroidism defined as a TSH levels between 2,5 and 10 mIU/L with a normal FT4 level, and overt hypothyroidism as TSH greater than 10 mIU/L

---

mIU/L и нормално ниво на СТ4, а изявеният хипотиреозидизъм с ТСХ > 10 mIU/L и подтиснато ниво на СТ4. Пациентите с леко повишен ТСХ ( $\geq 2,0$  mIU/L), които са с позитивни ТПО-ат имат повишен риск за прогресиране от субклиничен към явен хипотиреозидизъм в сравнение с лицата, които са били ТПО-ат негативни.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** ТСХ, ТПОАт, хипотиреозидизъм

---

### Предпоставки за преразглеждане на референтния диапазон на ТСХ

Безспорно е, че ключовият и най-чувствителен диагностичен показател за тиреоидна диагностика е серумният ТСХ (3,5). Наред с аналитичното усъвършенстване на ултрасензитивните имунометрични анализи (ИМА) за определяне на ТСХ (функционална чувствителност < 0,02 mIU/L), през последните години се дискутира усилено върху клинично полезните и реални референтни нива на ТСХ. Общоприетите нормални стойности на ТСХ за популация с достатъчен прием на йод се движат от 0,3 mIU/L до 4,0 mIU/L и те се базират на резултатите от контролните групи здрави лица, но без да е извършвано задълбочено дефиниране на факторите, които променят тиреоидния статус. През последните 20 години сме свидетели на непрекъснато снижаване на *горната референтна граница на ТСХ* – първоначално 10 mIU/L, за да достигне до 4,5 - 4,0 mIU/L. Повод за преосмисляне и преразглеждане на нормалните нива на ТСХ са резултатите от две големи мултицентрови проучвания на тиреоидните нарушения извършени върху добре дефинирани референтни популации (Whickham Survey - Англия и NHANES III - САЩ) (4,7).

В третото проучване NHANES III (4), където е проведен скрининг върху 17353 лица, са изключени всички индивиди с предшестващо

with suppressed FT4 level. The patients with slightly elevated TSH ( $\geq 2,0$  mIU/L) who were positive for TPOAb had a higher risk of progressing from subclinical to overt hypothyroidism than did subjects who were TPOAb negative.

---

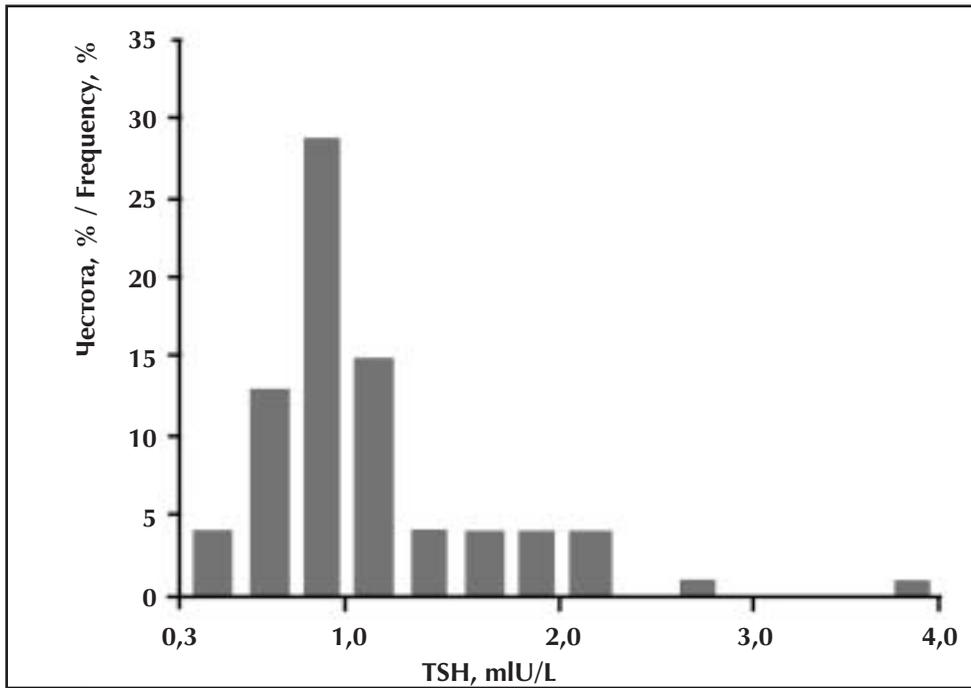
**KEY WORDS:** TSH, TPOab, hypothyroidism

---

тиреоидно заболяване, гуша, бременност, биохимичен хипо- или хипертиреозидизъм и лицата приемащи тиреоидни медикаменти, андрогени и естрогени. По този начин е получена „нормална“ референтна популация състояща се от 13344 души, където при 95% от тях нивата на ТСХ са били от 0,3 mIU/L до 2,5 mIU/L (фиг.1). Въпреки че, ТСХ показва тенденция към повишение с възрастта, най-високото средно ниво за нормалната популация обикновено е леко над 2 mIU/L, а средното ниво за всички възрасти – 1,49 mIU/L.

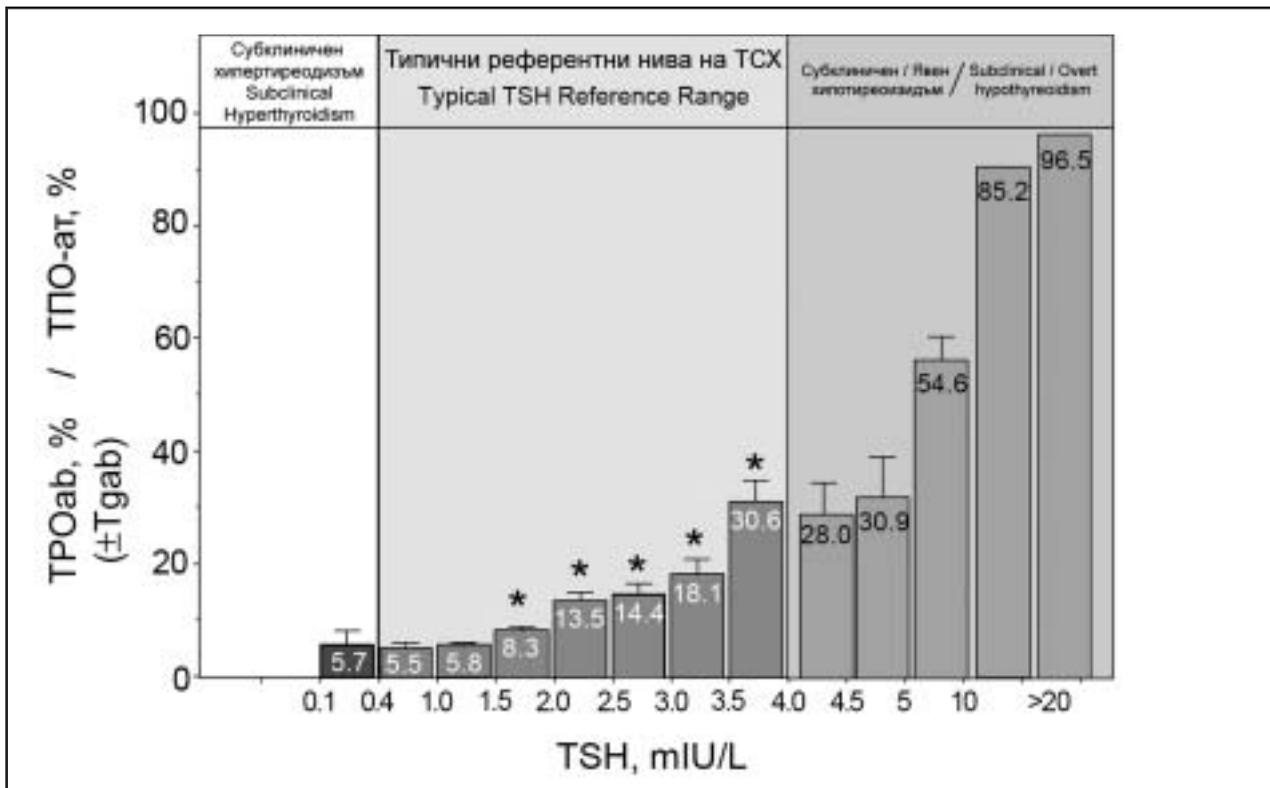
Посочените данни почти съвпадат с резултатите публикувани от Andersen и сътр., 2002 (1), които установяват много тесни индивидуални вариации в концентрациите на Т3 и Т4 и където нивата на ТСХ са били между 0,16 mIU/L и 2,4 mIU/L - средна стойност – 1,27 mIU/L. Следователно, солидните доказателства представени в тези проучвания съдържат сериозни аргументи в полза на нов реалистичен референтен обхват за серумните нива на ТСХ, който според тиреоидните експерти на Американската тиреоидна асоциация би следвало да бъде от 0,4 mIU/L до 2,5 mIU/L (3). Субклиничен хипотиреозидизъм се дефинира при нива на ТСХ от 2,5 mIU/L до 10 mIU/L и нормален СТ4, а изявеният клиничен хипотиреозидизъм се характеризира със стойности на ТСХ > 10 mIU/L и обикновено супресирани СТ4.

Относно *долната референтна граница на ТСХ*,



**Фигура 1.** Приблизително 95% от здравите лица в проучването NHANES III са имали нива на ТСХ между 0,3 и 2,5 mIU/L.

**Figure 1.** Approximately 95% of normal reference subjects in the NHANES III study had TSH levels between 0,3 and 2,5 mIU/L.



**Фигура 2.** Позитивирането на ТПО-ат корелира с повишения ТСХ. Честотата на ТПО-ат се повишава при нива на ТСХ над 2,0 mIU/L.

ТПО-ат – антитела към тиреоидната пероксидаза ; TgAb – антитела към тиреоглобулина  
\* - статистически достоверно

**Figure 2.** TPOab positivity correlates with elevated TSH. TPOab frequency increased at TSH levels greater than 2,0 mIU/L.

TPOab – antibodies to thyroid peroxidase ; TgAb – antibodies to thyroglobulin  
\* – statistically significant

с чувствителните ИМА е доказано, че стойностите на ТСХ в диапазона от 0,1 до 0,4 mIU/L обикновено отразяват излишък на тиреоидни хормони, а при възрастни пациенти те могат да се свържат с повишен риск за предсърдно мъждене и сърдечно-съдова смъртност (6).

### **ТСХ и ТПО-ат: прогностични биохимични маркери за хипотиреоидизъм**

Интерпретацията на резултатите от ТСХ е в пряка зависимост от наличието на ТПО-ат. Известно е, че позитивните стойности на антителата към тиреоидната пероксидаза (ТПО-ат) са основният биохимичен маркер верифициращ аутоимунно тиреоидно заболяване, а също така, че съществува положителна корелация с повишените стойности на ТСХ (3). В проучването NHANES III, 80 % до 90 % от лицата с ТСХ > 10 mIU/L са имали повишени ТПО-ат, докато само 5 % от тези с ТСХ от 0,4 mIU/L до 1,5 mIU/L са били с положителни ТПО-ат (фиг. 2). Резултатите от NHANES разкриват много съществен факт: сигнификантното повишение на ТПО-ат се наблюдава при нива на ТСХ > 2,0 mIU/L.

Също така 20-годишното проследяване в проучването Whickham (7), където са измервани нивата на ТСХ и оценявано прогресирането на хипотиреоидизма при 1700 лица, ясно демонстрира че рискът от развитие на хипотиреоидизъм се увеличава сигнификантно, когато ТСХ нараства над 2,0 mIU/L. По този начин се налага изводът, че при лицата със слабо повишен ТСХ  $\geq 2,0$  mIU/L и позитивни ТПО-ат, съществува риск за прогресиране от субклиничен хипотиреоидизъм към изявен хипотиреоидизъм в сравнение с ТПО-ат негативните индивиди.

### **Индивидуални нива на ТСХ**

Ако се направи сравнение между нормалния референтен интервал намерен в NHANES III и Colorado study (2) – друго проучване посветено на разпространението на тиреоидните заболявания – става очевидно, че нивата на ТСХ за общата популация варират широко – в

95 % те са в интервала между 0,45 mIU/L и 4 mIU/L. Тези големи колебания вероятно се дължат на възрастови и полови различия, съпътстващи заболявания или прием на медикаменти влияещи на нормалната тиреоидна функция, проблеми споменати по-горе.

Важно е да отбележим, че индивидуалните нива на ТСХ и СТ4 варират вътре в широкия референтен диапазон на изследваната популация. Очевидно е, че слабото и краткотрайно повишение или понижение на ТСХ може да стане причина за погрешно диагностициране на леко степенна тиреоидна недостатъчност, респ. хиперфункция при индивиди с нива на ТСХ близки до горния, респективно долния референтен диапазон.

Освен това трябва да припомним, че от физиологична гледна точка секретирането на ТСХ от хипофизата има периодичен и денонощен характер като нивата на ТСХ са по-високи сутрин и по-ниски в късните следобедни и вечерни часове. Следователно, еднократното определяне на ТСХ може да не представи точно индивидуалния референтен обхват на дадения пациент. От тук следва и препоръката, че последващите изследвания за контрол на ТСХ трябва да се извършват по същото време на деня с цел да се избегнат индивидуалните вариации на ТСХ при съответния индивид.

### **Обобщение**

1. Налице са солидни доказателства, че лабораторният референтен диапазон за ТСХ, в частност горната граница, трябва да се промени, като вместо досега утвърденият: 0,3 - 4,0 mIU/L, се въведат **нови нормални стойности от 0,4 до 2,5 mIU/L**, понеже те адекватно отразяват нивата на ТСХ за нормалната референтна популация. Натрупването на достатъчен клиничко лабораторен опит в практиката ще бъде решаващ за потвърждаване на горната теза.
2. За терапевтични цели при лечение с L-тироксин, прицелните стойности на ТСХ би трябвало да се преосмислят. Препоръчва се те да бъдат от 0,5 mIU/L до 2,0 mIU/L,

а терапията с L-тироксин винаги да се съобразява с индивидуалното здравословно състояние и честото измерване на ТСХ.

**3.** При  $ТСХ \geq 2,0$  mIU/L и позитивни ТПО-ат, съществува статистически риск за прогресиране от субклиничен към изявен хипотиреоидизъм в сравнение с ТПО-ат негативните индивиди.

**4.** Очевидно е, че съгласно предлагания нов референтен стандарт, **нива на ТСХ > 3,0 mIU/L не би трябвало да се приемат за нормални.**

**5.** Макар и оспорвано от някои проучвания, за пациенти с нива на ТСХ от 5 mIU/L до 10 mIU/L в повечето случаи терапията с L-T4 е от полза.

**6.** ТСХ вече се възприема не само като показател за контрол на тиреоидния статус, но и като биохимичен маркер за повишен сърдечно-съдов риск.

**7.** Съвременната тенденция за изключително прецизна хормонална диагностика на тиреоидните нарушения изисква измерването на ТСХ и СТ4 да се съобразява с индивидуалните референтни стойности на индивида като за даден пациент измерването на ТСХ се извършва в една и съща лаборатория с ИМА, чиято функционална чувствителност е  $< 0,02$  IU/L (4).

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Andersen, S., K. Pedersen, N. Bruun, P. Laurberg. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 2002, 1068-1072.

2. Canaris, G., N. Manowitz, G. Mayor, E. Ridgway. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch. Intern. Med.*, 160, 2000, 526-534.

3. Demmers, L., C. Spencer. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. *National Academy of Clinical Biochemistry*. Available at: [www.nacb.org](http://www.nacb.org) - accessed Sept. 12, 2003.

4. Hollowell J., N. Staehling, W. Flanders et al. Serum TSH, T(4) and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 2002, 489-499.

5. Ladenson P., P. Singer, K. Ain et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch. Intern. Med.*, 160, 2000, 1573-1575.

6. Parle, J., P. Maisonneuve, M. Sheppard, et al. Prediction of all cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin results: a 10-year study. *Lancet*, 358, 2001, 861 - 865.

7. Vanderpump, M., W. Tunbridge, J. French, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty year follow-up of the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 43, 1995, 55-68.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Георги Кирилов  
Клиничен център по ендокринология,  
1303 София, ул. Д. Груев 6  
E-mail: [kirilov@uheg.medicalnet-bg.org](mailto:kirilov@uheg.medicalnet-bg.org)

### ADDRESS FOR CORRESPONDANCE

Assoc. Prof. Dr. Georgi Kirilov  
Clinical Center of Endocrinology,  
1303 Sofia, Bul. D. Gruev 6  
E-mail: [kirilov@uheg.medicalnet-bg.org](mailto:kirilov@uheg.medicalnet-bg.org)

# ДЕВЕТИ НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ „Диабетът като сърдечносъдов риск“

24-26 юни 2004 година, София

Доц. Анна-Мария Борисова, Председател на БДЕ

От 24 до 26 юни 2004 година в Резиденция Бояна, София се проведе Девети Национален симпозиум по ендокринология на тема „Диабетът като сърдечносъдов риск“, организиран от Българско дружество по ендокринология.

Този симпозиум предизвика много голям интерес сред специалистите ендокринологи, кардиолози, интернисти и общопрактикуващи лекари и в него взеха участие 420 лекари, надвишаващо с 30% очаквания предварително брой.

На симпозиума се проведеха 9 сателитни симпозиума, както и учебни сертификационни курса на две много актуални теми: Артериална хипертония и захарен диабет и втория курс – Сексуални нарушения при захарен диабет. Изнесени бяха 47 доклада в общо 14 сесии. Бяха показани 18 постера, които бяха представени с 5-минутна презентация на две постерни сесии. Проведени бяха и малки интерактивни курсове върху сексуалните нарушения и очните проблеми при захарен диабет, които предизвикаха много голям интерес и одобрение.

Симпозиумът протичаше едновременно в три зали – голяма, учебна и малка и това даваше възможност лекарите да посещават според предпочитанията и интереса си някоя от предложените възможности.



Подобна е ситуацията на Европейските научни събития и това дава ориентация на лекторския екип за предпочитанията на обучаваните.

---

Официални поканени лектори бяха едни от най-известните диабетолози – Prof. Pierre Lefebvre (President of International Diabetes Federation), който изнесе уводната лекция на Симпозиума – The Diabetes Epidemic and the Action of the International Diabetes Federation at the Dawn of the 21-st Century. През втория ден от Симпозиума лекция изнесе Prof. Luc Van Gaal (Belgium) на тема - Diabetes and Obesity as concomitant risk factors for the development of cardiovascular disease. През третия ден участие взе и третия ни гост-лектор – Prof. Geremia Bolli (Italy).

Българско дружество по ендокринология въведе нова традиция – изнасяне на Мемориална лекция на името на Акад. Иван Пенчев от най-видните ендокринолози.

През тази година Проф. Драгомир Коев, д-р изнесе мемориална лекция на тема: Можем ли да повлияем медикаментозно атеросклеротичната плака? По повод 50-годишния юбилей от създаването на Българско дружество по ендокринология бе връ-

чен паметен плакет на Проф. Драгомир Коев от Медицински факултет – София.

Националният Симпозиум по ендокринология бе кредитиран от Съюза на научните медицински дружества (СНМД) като бяха определени 33 кредита и допълнително 5 кредита за двата учебни сертификационни курса.

Изложбата на българските представителства на фармацевтичните компании бе много богата и бе разположена на много голяма площ. Взеха участие 31 фармацевтични компании.

По всеобща оценка научното ниво на Девети национален симпозиум по ендокринология бе изключително високо не само поради участието на високопоставените гост-лектори, но и поради високото ниво на българските лектори. Представените теми бяха съвременни, актуални, на високо научно ниво, но и с голям практически принос.

Да си пожелаем и следващи успешни научни симпозиуми на Българско дружество по ендокринология !

## Чилови дни и летен университет „Проф. д-р КОНСТАНТИН ЧИЛОВ“



Традиционните „Чилови дни“ – 2004, организирани от Българския лекарски съюз и Районната лекарска колегия в Смолян на 4-5 юни т.г., включваха за първи път Летен университет „Проф. д-р Константин Чилов“, в който взеха участие над 140 общопрактикуващи лекари и специалисти от цялата страна. На трите научни сесии в хотел „Перелик“ – Пампорово бяха изнесени 13 научни доклади в различни области на медицината, от тях 7 доклада на ендокринологични теми. Един от тях, изнесен от известния ендокринолог Проф. д-р Герасимос Красас, завеждащ Ендокринологичната клиника към Солунския университет „Аристотелес“, бе посветен на един от актуалните проблеми на ендокринологията – „Тиреоидна дисфункция и репродуктивност“. Състоялите се оживени дискусии по всички доклади бяха насочени главно към клиничната практика.

На втория ден – 5-ти юни, бе отбелязана по добавящ начин паметта на големия български клиницист Чл. кор. на БАН Проф. д-р Константин Чилов /1898-1955/, родом от родопското село Славейно.

Тазгодишните награди на името на Проф. К. Чилов, учредени преди 6 години, бяха връчени на Проф. д-р Боян Лозанов и Проф. д-р Герасимос Красас.

Участниците се поклониха на гроба на Проф. К. Чилов, който е погребан в двора на родната си къща в Славейно – единствената у нас къща-музей на български лекар.

Официално бе представена на обществеността новоиздадената паметна книга за Проф. К. Чилов, съдържаща спомени на негови съвременници и пълна библиографска справка на неговите 205 научни труда в различни области на вътрешната медицина, от тях 20 труда по различни проблеми на ендокринните и обменните заболявания (в т.ч. акромегалия, болестта на Кушинг, Адисоновата болест, Базедовата болест, микседема, тетаниите и други). Фундаментално значение има неговият монографичен труд „Солта като отрова и лекарство“, издаден и многократно цитиран в чужбина.

Проф. К. Чилов е един от основоположниците на клиничната лаборатория у нас. Неговият капитален труд „Клинични лабораторни изследвания и тяхното практическо значение“ (800 стр., издаден за първи път през 1931г. и претърпял 6 издания) е бил основно ръководство в тази област за повече от 30 години. Проф. д-р Константин Чилов е пример за съчетаване на класическата медицина с методите на лабораторния анализ – основа на съвременната научна и практическа медицина.



# 1st International Congress on "Prediabetes" and the Metabolic Syndrome

*Epidemiology, Management and Prevention of Diabetes and  
Cardiovascular Disease*



**Berlin, Germany, April 13-16, 2005**

Celebrating  
Professor Sir George Alberti's First 40 Years in Diabetes Research



*Announcement and Call for Papers*

Website: [www.kenes.com/prediabetes](http://www.kenes.com/prediabetes)

## УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание  
**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** ISSN 1310-8131  
Българското дружество по ендокринология

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

### Адрес на редакционната колегия:

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

### Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

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

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

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

---

в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25-30 машинописни реда).

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 за ведение имената на същите и на съответните автори се маркират с цифри или звездички;

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

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

#### **Основен текст на статията**

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

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

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

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

#### **Title page**

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

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

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

#### **Illustrations**

The figures, diagrams, schemes, photos should be submitted separately from the text

---

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 и таблици**

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

### **Книгопис**

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамиленото име на първия автор,

(one original and two copies) in size 9 x 13 cm, all of them described on the back side with: consecutive number (in Arabic figures); titles of the article and name of the first author. These should be listed together with the corresponding and informative text in the legend (title, keys to symbols, etc.) on a separate sheet in consecutive order. The tables should be presented on separate sheets with Arabic numbers and informative text above each table. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective page the recommended space for them.

### **References**

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

### **Examples**

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

1. McLachan, S. , M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in

---

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

#### **Примери:**

##### **Статия от списание:**

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

##### **Глава (раздел) от книга:**

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

##### **Адрес за кореспонденция с авторите**

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

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

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

Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070-1074.

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

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

##### **Submission of manuscripts**

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

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

Editorial board:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

or Assoc. Prof. Ph. Kumanov

(Scientific Secretary)

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



**Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СМД в България**

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

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

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

*Editor-in-chief*  
Prof. B. Lozanov  
*Scientific secretary*  
Assoc. prof. Ph. Kumanov

*Style editor* Hristo Haritonov  
*English editor* Alexander Shinkov, MD  
*Art director* Rumen Ninov

## ВАЖНО!

Съгласно приетата от Българския Лекарски Съюз единна кредитна система за оценка на формите на продължителна квалификация на лекарите (категория Д), списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ осигурява **5 кредитни точки за едногодишен абонамент и 15 кредитни точки за 3 годишен абонамент.**

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

За всяка следваща година абонаментът се извършва във всички станции на „Български пощи“ в обявения срок (**каталожен номер 938**), а за текущата година – по всяко време, на адреса на редакцията – СБАЛЕНГ, ул. Дамян Груев 6, София 1303, тел. 02/987 72 01 (Габриела Георгиева)

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