

ISSN 1310-8131

Том XI / Volume XI

Книжка 2 / Number 2, 2006

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ **ENDOCRINOLOGIA**

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Гл. редактор: Боян Лозанов
Научен секретар: Филип Куманов

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

M. Bogoev (Skopie), A. Bulatov (Moscow),
M. Coculescu (Bucharest),
F. Delange (Brussels), G. Erdogan (Ankara),
J. Fovenyi (Budapest), A. Isidori (Rome),
C. Jaffiol (Monpellier), B. Karanfilski (Scopie),
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),
D. A. Koutras (Athens), G. Krassas (Thessaloniki),
J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag (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 XI, книжка 2, 2006

Съдържание

Обзор

Емилия Лакова, Генка Кръстева

Ренин-ангиотензинова система в мастната тъкан – участие в патогенезата на затлъстяването, хипертонията, инсулиновата резистентност и метаболитния синдром 68

Й. Матророва, С. Захариева

Първичен алдостеронизъм – промяна в диагностичните и лечебните концепции 76

Оригинални статии

Н. Чобанова, М. Вуков, А. Ягова, Р. Иванова

Епидемиологично проучване на заболяемостта от рак на щитовидната жлеза в България след Чернобилската авария 86

Роман В. Розиванов, Галина А. Мелниченко, Юрий И. Сунцов, Светлана И. Калинченко

Еректилна дисфункция при пациенти със захарен диабет 96

М. Петкова, Б. Дишлянова, Г. Кирилов, Г. Генчев

Тотален антиоксидантен статус в постпрандиалния период при пациенти с тип 2 захарен диабет 104

П. Каменова

Оценка на инсулиновата резистентност при лица с нормален глюкозен толеранс 112

Хроника 121

Указания за авторите 124

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

The journal is indexed in:
• ExtraMed (London)
• Elsevier Science (Amsterdam)
• Raymon Mulford Library (Ohio)
• Bulgarian Citation Index

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume XI, number 2, 2006

Contents

Review

Emilia Lakova, Genka Krasteva

The Adipose Tissue Renin-Angiotensin System Involvement in the Pathogenesis of Obesity, Hypertension, Insulin Resistance and Metabolic Syndrome 68

J. Matrozova, S. Zacharieva

Primary Aldosteronism – Changing Concepts in Diagnosis and Treatment 76

Original articles

N. Chobanova, M. Vukov, A. Yagova, R. Ivanova

Epidemiological Study on Thyroid Cancer Incidence After the Chernobyl Fallout in Bulgaria 86

Roman V. Rozhivanov, Galina A. Melnichenko, Yuriy I. Suntsov, Svetlana Y. Kalinchenko

Erectile Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus 96

M. Petkova, B. Dishlyanova, G. Kirilov, G. Genchev

Total Antioxidant Status During the Postprandial Period in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus 104

P. Kamenova

Assessment of Insulin Resistance in Subjects with Normal Glucose Tolerance 112

Chronicle 121

Instructions to Authors 124

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

Ренин-ангиотензинова система в мастната тъкан – участие в патогенезата на затлъстяването, хипертонията, инсулиновата резистентност и метаболитния синдром

Емилия Лакова, Генка Кръстева*

Категра по биология и патофизиология Категория по фармакология*,
Медицински Университет, Плевен

The Adipose Tissue Renin-Angiotensin System Involvement in the Pathogenesis of Obesity, Hypertension, Insulin Resistance and Metabolic Syndrome

Emilia Lakova, Genka Krasteva*

Department of Biology and Pathophysiology Department of Pharmacology*
Medical University, Pleven

Резюме

В мастната тъкан е установена локална ренин-ангиотензиновата система (РАС). Адипоцитите притежават всички ензими за ренин-зависим и неренин-зависим синтез на ангиотензин II (АНГII). Мастната тъкан секретира ангиотензиноген (АГТ) в циркулацията, което води до повишаване на нивото на АНГII. Различни ангиотензини (АНГII, АНГIII, АНГIV) и ангиотензинови рецептори (AT1, AT2) също са представени в мастната тъкан. РАС в мастната тъкан се контролира от симпатиковата нервна система и различни хормони (инсулин, лептин, стероиди) и цитокини.

Abstract

A local renin-angiotensin system (RAS) has been identified in adipose tissue. Adipocytes possess all enzymes of renin-dependent and nonrenin-dependent synthesis of angiotensin II (ANG II). Adipose tissue secretes angiotensinogen (AGT) into the circulation increasing ANGII level. Different angiotensins (ANGII, ANGIII, ANGIV) and angiotensin receptors (AT1, AT2) are demonstrated in adipose tissue too.

The adipose tissue RAS is controlled by sympathetic nervous system and different hormones (insulin, leptin, steroids), and cytokines. ANGII takes part in obesity development regulating adipocyte growth, differentiation and lipo-

АНПІ участва в развитието на затлъстяването, тъй като регулира растежа, диференциацията на адипоцитите и липогенезата. АГТ и АНПІ в мастната тъкан се включват в контрола на артериалното налягане и играят важна роля в хипертонията при затлъстяване. АНПІ засяга действието на инсулина, както и инсулиновата резистентност – основна причина за метаболитния синдром.

Благоприятните ефекти на АСЕ-инхибиторите и рецепторните блокери на АНПІ при затлъстяване и хипертония, както и предотвратяването на диабет тип 2 при високо-рискови хипертоници потвърждават значението на РАС в мастната тъкан.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ренин-ангиотензин, мастна тъкан, хипертония при затлъстяване, инсулинова резистентност, метаболитен синдром

В редица обзорни статии през последните години се разглеждат многобройните ендокринни фактори синтезирани в мастната тъкан (1, 14). Сред тях са и компонентите на ренин-ангиотензиновата система (РАС). Оказва се, че в мастната тъкан съществува локална РАС, независима от циркулиращата. Такива тъканни РАС-ми функционират в различни органи: сърце, кръвоносни съдове, мозък, бъбреци, надбъбреци и др.

I. Компоненти на РАС в мастната тъкан

Източник на протеините от РАС в мастната тъкан са не само адипоцитите, но и ендотелните и гладкомускулните клетки на кръвоносните съдове, моноцити/макрофаги и др.

В изследвания на подкожна мастна тъкан е установено, че тя синтезира ренин, както и др. ензими от т. нар. не-ренин-ангиотензинова система: катепсин D, който, както ренина, превръща ангиотензиногена (АГТ) в ангиотензин I (Анг I); химаза и ка-

genesis. АГТ and АНПІ in adipose tissue participate in blood pressure control and play crucial role in obesity hypertension. АНПІ affects insulin action as well as insulin resistance – the underlying cause of metabolic syndrome.

Beneficial effects of ACE-inhibitors and angiotensin II receptor blockers in obesity hypertension and prevention of type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients suggest the importance of adipose RAS.

KEY WORDS: renin-angiotensin, adipose tissue, obesity hypertension, insulin resistance, metabolic syndrome

менсин G, които действат като ангиотензин-конвертиращия ензим (АКЕ) – превръщат Анг I в Анг II (13). Субстратът на ренина – АГТ е открит в мастната тъкан, тъканни култури от адипоцити и диференциращи се преадипоцити на животни и хора. Експресията на АГТ във висцералната мастна тъкан е по-висока отколкото в подкожната, както при хора, така и при някои породи плъхове. От мастната тъкан АГТ се секретира в циркулацията, в която основен източник на АГТ е черният гроб (15).

В адипоцитите е установен и АКЕ. Експресията му във висцералната мастна тъкан е по-силно изразена в сравнение с подкожната.

Анг II е основният пептид на РАС, който се образува в адипоцитите. Количеството на Анг III и Анг IV е незначително (3). Продукцията на Анг II се повишава с адипоцитната диференциация и е в пряка зависимост от масата на мастната тъкан.

В адипоцити от хора и гризачи са установени като мРНК и като протеин и двата вида ангиотензинови рецептори –

AT1 и AT2. Броят на AT1 намалява с възрастта, когато се повишава масата на мастната тъкан и продукцията на Анг II в нея (7).

II. Регулация на PAC в мастната тъкан

Регулацията на PAC засяга не само ключовия ензим ренин, но и неговия субстрат-АГТ, също АКЕ и ангиотензиновите рецептори. Това се отнася както за циркулиращата PAC, така и за PAC в мастната тъкан.

Нивото на изброените компоненти на PAC зависи от генетично предаваната информация за тяхната белтъчна структура. Напр. при хора полиморфизмът по отношение на гена на АКЕ (хомозиготност за D алела в интрон 16 на хромозома 17) е свързан с високо ниво на АКЕ в мастната тъкан и в циркулацията и абдоминално затлъстяване с напредване на възрастта (24).

В наблюденията върху животни е установено, че експресията на АГТ в мастната тъкан зависи от приема на храна - при гладуване има редукция, а при хранене - увеличение (7).

Може да се предполага, че увеличената маса на мастната тъкан регулира синтеза на Анг II посредством хормона лептин. Съществуват данни за положителна корелация между плазмените нива на лептина, АГТ и масата на мазнините, както и за връзка между активността на ренина в плазмата и лептина (23). Друг хормон с доказан ефект върху активността на PAC в мастната тъкан е инсулинът, който стимулира експресията на АГТ и секрецията на Анг²² посредством действието си върху TNF- α - цитокин продуциран от адипоцитите (11). При плъхове със стрептозоточив захарен диабет експресията на АГТ в мастната тъкан е намалена и се възстановява след лечение с инсулин (7). Регулацията на PAC в мастната тъкан от инсулин придобива особено значение в случаите на инсулинова резистентност и последваща компенсаторна хиперинсулинемия.

Стероидните хормони също повлияват активността на PAC в мастната тъ-

кан. Глюкокортикоидите стимулират синтеза на АГТ както в черния гроб, така и в адипоцитите. Ефект имат и локално активираните глюकोкортикоиди. Свърхекспресията на 11 β HSD1 - ензима отговорен за активирането на глюкокортикоидите в адипоцитите води до висцерално затлъстяване, активиране на PAC и покачване на артериалното налягане (17). Тестостеронът стимулира синтеза на АГТ в мастната тъкан, но естрогените нямат такъв ефект - те повишават продукцията на АГТ само в черния гроб.

Експресията на АГТ и AT1 в мастната тъкан зависи от състоянието на циркулиращата PAC. Напр. след нефректомия, когато ренинът в циркулацията изчезва, експресията на АГТ в адипоцитите е стимулирана (7).

Освен от хуморални фактори, активността на PAC в мастната тъкан зависи от симпатиковата регулация - повишената симпатикова активност е причина за увеличен синтез на АГТ от адипоцитите (7).

III. Ефекти на адипозната PAC и участието ѝ в патогенезата на затлъстяването и свързаните с него нарушения

Продуцираният от адипоцитите Анг II повлиява по автокринен и паракринен начин структурата и метаболизма на мастната тъкан. Анг II контролира растежа и диференциацията на адипоцитите. При гризачи е установено, че Анг II действа посредством простаглицина - метаболит на арахидоновата киселина, който е специфичен ефектор на адипоцитната диференциация. В мастната тъкан на експериментални животни Анг II стимулира липогенезата. Ако се блокира продукцията на Анг II с АКЕ-инхибитор в млада възраст, това води до намален обем на адипоцитите и редуциран растеж на мастната тъкан. Значението на локалната PAC за липидния метаболизъм се демонстрира при експериментални животни експресиращи АГТ само в мастната тъкан - при тях се наблюдава хипертрофия на адипоцитите, нарастване

на масата на мастната тъкан поради стимулиращия ефект на Анг II върху липогенезата и акумулацията на триглицериди (15).

При генно-модифицирани мишки с дефицит на АГТ се установява противоположното – хипотрофия на адипоцитите, намалено съдържание на триглицериди в мастната тъкан и по-ниско телесно тегло (16).

В мастната тъкан на човек Анг II стимулира липолизата.

Изследвания на човешки адипоцити *in vitro* показват, че Анг II от зрелите клетки чрез АТ1 рецептори инхибира диференциацията на преадипоцитите, т.е. функционира паракринна негативна обратна връзка (12). Прилагането на АКЕ-инхибитори при човек не повлиява масата на мастната тъкан.

Затлъстяването създава условия за промени в активността на РАС в мастната тъкан. В зависимост от вида на затлъстяването при експериментални животни се установява повишена експресия на АГТ-гена във висцералната мастна тъкан, напр. при алиментарното затлъстяване (приемането на диета богата на мазнини), при пълхове с дефицит или резистентност спрямо лептина. Затлъстяването при пълхове с тип 2 захарен диабет, обаче, води до намалена експресия на ангиотензиногеновия ген (18).

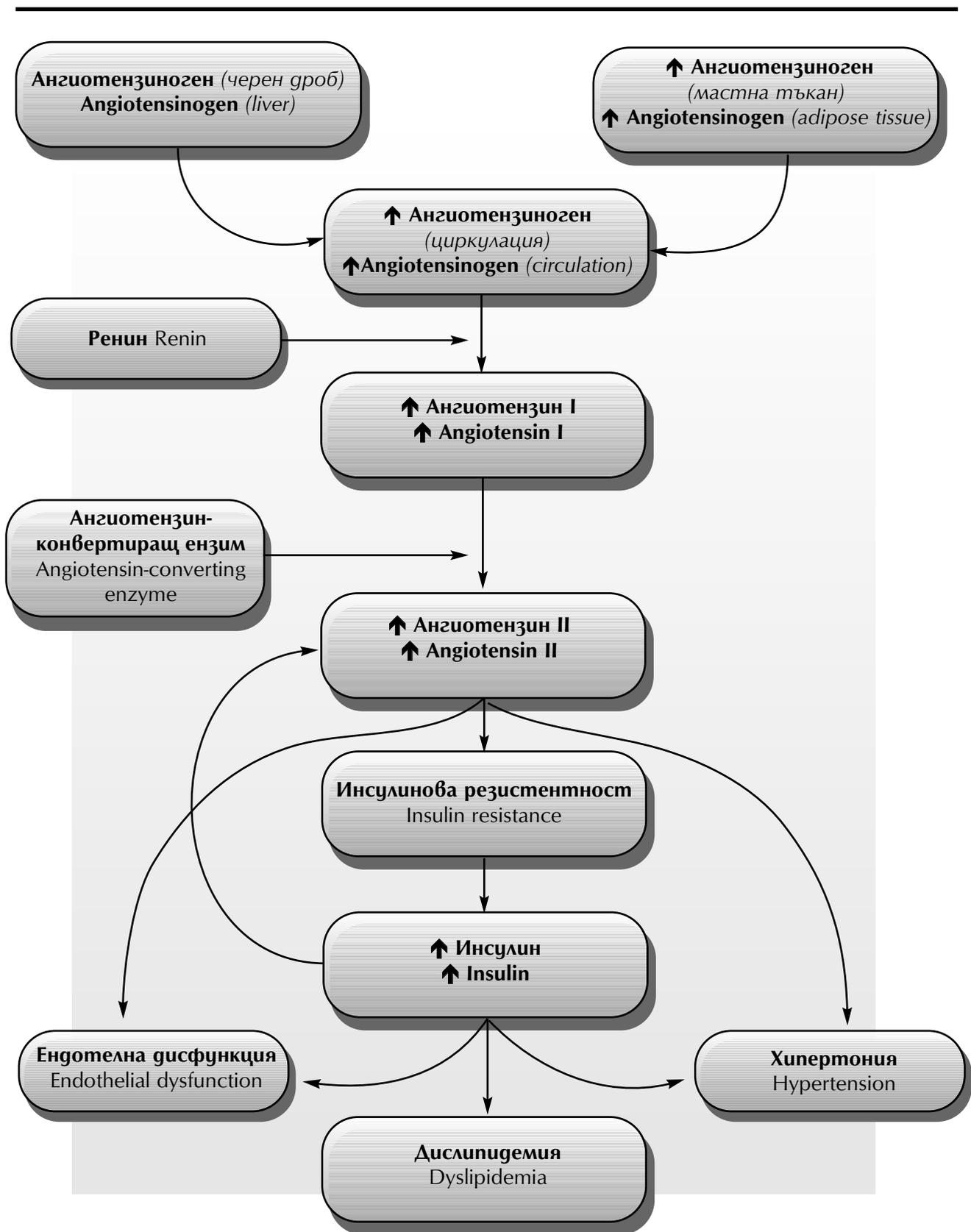
При пациенти със затлъстяване има противоречиви данни за активността на РАС в мастната тъкан – не се намират различия в експресията на гена на АГТ или тя е редуцирана в сравнение с пациенти с нормално телесно тегло (6, 8).

За активността на РАС в циркулацията при затлъстяване също има противоположни мнения. Според някои данни при нормотензивни пациенти със затлъстяване не се установяват промени в нивата на ренина и алдостерона в плазмата (8). Съществуват, обаче, и други клинични наблюдения и експериментални доказателства разкриващи механизма на активиране на РАС в циркулацията (21). Увеличената маса на мастната тъкан е причина за повишено ниво на лептина в циркулацията, той активира централно симпатиковите струк-

тури и увеличава симпатиковата импулсация към периферията, вкл. към юкстагломерулните клетки. При пациенти със затлъстяване се повишава не само нивото на ренина и алдостерона в циркулацията, повишени са и стойностите на АГТ и АКЕ. Редуцията на телесното тегло предизвикана от намален калориен прием води до понижение на споменатите компоненти на циркулиращата РАС, както и на експресията на АГТ в подкожната мастна тъкан (6).

Трябва да се отбележи, че когато затлъстяването при хора или животни се съчетава с артериална хипертония, има често промени в активността на РАС-ми както в циркулацията, така и в мастната тъкан (2,8).

Най-демонстративните данни от експериментални изследвания, които показват, че РАС в мастната тъкан може да регулира артериалното налягане, са получени върху генно-модифицирани мишки експресиращи АГТ само в мастната тъкан. При тях е установено, че синтезираният в адипоцитите АГТ преминава в циркулацията и чрез Анг II повишава трайно артериалното налягане (15). Възможно е Анг II в мастната тъкан да повлиява локално съдовата резистентност. Продуцираният от адипоцитите Анг II регулира синтеза на други биологично активни субстанции от същите клетки: лептин, цитокини, адипонектин, азотен оксид, простаглицин (3, 10, 20), които имат отношение към регулацията на метаболизма в мастната тъкан и артериалното налягане. Компоненти на РАС има и в периваскуларните адипоцити. Мастната тъкан около кръвоносните съдове се увеличава в процеса на стареене и при затлъстяване. Тя синтезира редица вазоактивни вещества, растежни фактори, цитокини и така участва в ремоделирането на съдовата стена и регулацията на съдовия тонус. Ролята на РАС в периваскуларната мастна тъкан за контрола на артериалното налягане вероятно се определя от взаимодействието с останалите вазоконстриктори и вазодилататори продуцирани от адипоцитите (5).



Фигура 1. Взаимовръзки между РАС и инсулина при затлъстяване
Figure 1. Relationships between RAS and insulin in obesity

Не всички пациенти със затлъстяване развиват хипертония, но около 75 % от мъжете и 65 % от жените с хипертония са със затлъстяване. За хипертонията при затлъстяване имат значение хиперлептинемията, повишената симпатикова активност, промените в структурата и функцията на бъбрека, които водят до повишено интрааренално налягане, активирането на локалната интрааренална РАС (4,21). Въпреки задръжката на натрий и вода, циркулаторната РАС е с повишена активност, тъй като от мастната тъкан в циркулацията се секретират повече АПТ, съответно образува се повече Анг II, който повишава артериалното налягане (2). Друг механизъм на хипертензивното действие на адипоцитния Анг II е предизвикването на инсулинова резистентност и компенсаторна хиперинсулинемия. Инсулинът от своя страна покачва артериалното налягане като предизвиква симпатикова активация, натриево задръжка в бъбрека, намален синтез на азотен оксид и активиране на ендотелин-1 в съдовия ендотел, пролиферация на съдовите гладкомускулни клетки. Има и противоположни данни, отричащи напълно хипертензивното действие на инсулина (4). От изложеното се вижда, че прилагането на АKE-инхибитори и АТ1-антагонисти при пациенти с хипертония и затлъстяване има своето патогенетично основание. Тези медикаменти нямат нежеланите странични действия на други антихипертензивни средства (бета-блокери и диуретици) върху метаболизма. Предимство имат АТ1-антагонистите, защото блокират действието на Анг II продуциран и по двата пътя: зависим и независим от АKE, докато АKE-инхибиторите предотвратяват синтеза на Анг II само от АKE.

Локално синтезираният Анг II предизвиква инсулинова резистентност в адипоцитите директно, като взаимодейства с инсулиновия рецепторен субстрат-1 (IRS-1) (9) или индиректно чрез TNF- α (20) и др. адипокини. От друга страна, инсулино-

вата резистентност и хиперинсулинемията, които съществуват при затлъстяване, стимулират РАС в мастната тъкан и експресията на АТ1 в ендотелните клетки, предизвиква се оксидативен стрес в съдовата стена и ендотелна дисфункция (22). АKE-инхибиторите и АТ1-антагонистите премахват тези ефекти на хиперинсулинемията върху съдовата стена. Освен това, споменатите медикаменти редуцират ефекта на Анг II върху инсулиновата сигнална система и увеличават инсулиновата чувствителност.

„Инсулиновата резистентност и метаболичният синдром не са синоними“ (19), но намалената инсулинова чувствителност и компенсаторната хиперинсулинемия са в основата на комплекса от метаболитни нарушения (абдоминално затлъстяване, хипергликемия, дислипидемия с повишени триглицериди, повишен LDL-хол и намален HDL-хол, повишено ниво на адхезивни молекули), които създава условия за развитие на захарен диабет тип 2, ендотелна дисфункция и повишен кардиоваскуларен риск. Като създава инсулинова резистентност локалната РАС в мастната тъкан има патологична роля в развитието на метаболичния синдром. Това се потвърждава от факта, че прилагането на АKE-инхибитори и ангиотензин II-рецепторни антагонисти при пациенти с хипертония и затлъстяване или хипертония и инсулинова резистентност не само нормализира артериалното налягане, но и предотвратява развитието на захарен диабет тип 2 (21). Фармакологичната блокада на РАС при хипертония увеличава в циркулацията нивото на адипонектина – единствения протеин секретран от адипоцитите, който има антиатерогенно и противовъзпалително действие (10). По този начин може да се обяснят благоприятните ефекти на лекарствата блокиращи РАС върху усложненията при пациенти със затлъстяване и свързаните с него заболявания на сърдечно-съдовата система.

Заклучение

Компонентите на адипоцитната РАС по автокринен, паракринен и ендокринен механизъм участват в развитието на затлъстяването и неговите усложнения – хипертония, инсулинова резистентност и метаболитен синдром. Блокирането на РАС с АКЕ-инхибитори и АТ1-антагонисти има значение не само за профилактиката и лечението на тези състояния, но и за разкриването на нови данни за функциите на мастната тъкан.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Милчева, Б., М. Орбецова. Мастната тъкан – ендокринен орган. *Ендокринология*, IX, 2004, 2, 64-72.
2. Boustany, C.M., K. Bharadwaj, A. Daucherty et al. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet-induced obesity and hypertension. *Am.J.Physiol.*, 287, 2004, 4, R943-R949
3. Cassis, L.A., V.L. English, K. Bharadwaj et al. Differential effects of local versus system angiotensin II in the regulation of leptin release from adipocytes. *Endocrinology*, 145, 2004, 1, 169-174
4. Davy, K.P., J.E. Hall. Obesity and hypertension: two epidemics or one? *Am. J. Physiol.*, 286, 2004, 5, R803-R813
5. Engeli, S. Is there a pathophysiological role for perivascular adipocytes? *Am.J.Physiol.*, 289, 2005, 5, H1794-H1795
6. Engeli, S., J. Bohnke, K. Gorzelniak et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*, 45, 2005, 3, 356-362
7. Engeli, S., R. Negrel, A.M. Sharma. Physiology and pathophysiology of the adipose tissue renin-angiotensin system. *Hypertension*, 35, 2000, 6, 1270-1277
8. Faloiu, E., C. Gatti, M.A. Camilloni et al. Comparison of circulating and local adipose tissue renin-angiotensin system in normotensive and hypertensive obese subjects. *J. Endocrinol. Invest.*, 25, 2002, 4, 309-314
9. Folli, F., M.J. Saad, L. Velloso et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 107, 1999, 2, 133-139
10. Furuhashi, M., N. Ura, K. Higashiura et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension*, 42, 2003, 1, 76-81
11. Harte, A., Ph. McTernan, R. Chetty et al. Insulin-mediated upregulation of the renin-angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone. *Circulation*, 111, 2005, 15, 1954-1961
12. Janke, J., S. Engeli, K. Gorzelniak et al. Mature adipocytes inhibit in vitro differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors. *Diabetes*, 51, 2002, 6, 1699-1707
13. Karlsson, C., K. Lindell, M. Ottosson et al. Human adipose tissue expresses angiotensinogen and enzymes required for its conversion to angiotensin II. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83, 1998, 11, 3925-3929
14. Kershaw, E.E., J.S. Flier. Adipose tissue as an endocrine organ. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, 2004, 6, 2548-2556.
15. Massiera, F., M. Bloch-Faure, D. Ceiler et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *FASEB J.*, 15, 2001, 14, 2727-2729
16. Massiera, F., J. Seydoux, A. Geloën et al. Angiotensinogen-deficient mice exhibit impairment of diet-induced weight gain with alteration in adipose tissue development and increased locomotor activity. *Endocrinology*, 142, 2001, 12, 5220-5225
17. Masuzaki, H., H. Yamamoto, Ch. J. Kenon et al. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J. Clin. Invest.*, 112, 2003, 1, 83-90
18. Rahmouni, K., A.L. Mark, W.G. Haynes et al. Adipose depot-specific modulation of angiotensinogen gene expression in diet-induced obesity. *Am.J.Physiol.* 286, 2004, 6, E891-E895
19. Reaven, G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*, 106, 2002, 3, 286-288

20. Savage, D.B., K.F. Petersen, G.I. Shulman. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension*, 45, 2005, 5, 828 - 833

21. Sharma, A.M. Is there a rationale for angiotensin blockade in the management of obesity hypertension? *Hypertension*, 44, 2004, 1, 12-19

22. Shinozaki, K., K. Ayajiki, Y. Nishio et al. Evidence for a causal role of the rennin-angiotensin system in vascular dysfunction associated with insulin resistance. *Hypertension*, 43, 2004, 2, 255-262

23. Stenvinkel, P. Leptin and blood pressure - is there a link? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 15, 2000, 8, 1115-1117

24. Strazzullo, P., R. Iaccone, L. Iacoviello et al. Genetic variation in the renin-angiotensin system and abdominal adiposity in men: the Olivetti prospective heart study. *Ann. Intern. Med.*, 138, 2003, 1, 17-23

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Емилия Лакова
Катедра по биология и патофизиология
Медицински Университет, ул „Св. Кл. Охридски“ №1, 5800 Плевен, България
тел: 064/884 273, 064/884 252
e-mail: elakova@yahoo.co.uk

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Emilia Lakova
Department of Biology and Pathophysiology,
Medical University, 1 St. Kl. Ohridski Str., 5800
Pleven, Bulgaria

Първичен алдостеронизъм – промяна в диагностичните и лечебните концепции

Й. Матрозова, С. Захариева

Клиничен център по Ендокринология и Геронтология,
Медицински университет – София

Primary Aldosteronism – Changing Concepts in Diagnosis and Treatment

J. Matroзова, S. Zacharieva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Първичният алдостеронизъм (ПА) е една от най-разпространените ендокринни хипертонии. Идиопатичният хипералдостеронизъм и аденомът на Кон са най-често срещаните форми на ПА. По-рядко се откриват едностранна хиперплазия, надбъбречен карцином и фамилни форми на заболяването.

Подобрените диагностични методи (въвеждането на съотношението алдостерон/ренин) и скринирането на по-широка популация от хипертоници, включително и

Abstract

Primary aldosteronism (PA) is one of the most common forms of endocrine hypertension. Idiopathic hyperaldosteronism (IHA) and aldosterone-producing adenoma (APA) are the most common subtypes of PA. Much less common forms are unilateral hyperplasia, adrenal carcinoma and familial forms of PA.

Improved methods of screening /use of aldosterone to renin ratio/, and the application of screening to a wider population of hypertensives, including normoklaemic patients, has led to a marked increase in reported rates of detec-

нормокалиемични пациенти, доведе до значимо увеличение на откриваемостта на ПА. Доскоро се считаше, че ПА заема 0,05-2 % от случаите с артериална хипертония, но според по-нови проучвания честотата варира между 5 % -35 % от хипертониците.

Много от съвременните проучвания са посветени на генетичните форми на ПА (дексаметазон – зависим хипералдостеронизъм и фамилен хипералдостеронизъм тип 2). Изучават се и генетичните основи на спорадичния алдостеронизъм. Изясняването на генетичната същност на заболяването ще доведе и до усъвършенстване на диагнозата и лечението на ПА.

Напоследък се установиха вредни ефекти на алдостерона върху сърдечно-съдовата система, независими от артериалното налягане (развитие на сърдечна фиброза и левокамерна хипертрофия). Необходимостта от ранна диагностика се определя от факта, че ПА е заболяване, свързано с повишен сърдечно-съдов риск и некократно увеличена смъртност, което е лечимо при навременна диагноза- оперативно при аеном на Кон и медикаментозно при идиопатичен хипералдостеронизъм.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: първичен алдостеронизъм, съотношение алдостерон/ренин.

Началото

След откриването на алдостерона през 1952 г., първоначално наричан електроркортин, д-р Джеръм Кон, ендокринолог от Мичиганския университет, дава и брилянтното за времето си първо описание на първичния алдостеронизъм (ПА). През 1954 г. той за пръв път докладва новия синдром, включващ хипертония, хипокалиемия, бъбречна загуба на калий и метаболитна алкалоза (6). През следващите няколко години Кон методично изучава клиничните прояви и патофизиологията на забо-

tion. Until recently, it was thought that PA affected 0,05-2 % of patients with hypertension. However, recent studies demonstrate that PA is a much more common cause of hypertension than was previously thought, accounting for as many as 5% to 35% of hypertensive patients.

Recent studies focus on the familial forms of PA (glucocorticoid remediable hyperaldosteronism and familial hyperaldosteronism type II). A number of studies on the genetics of sporadic aldosteronism are being performed. The further elucidation of the genetic basis of PA will lead to improved methods of diagnosis and treatment.

Recently published studies have shown that aldosterone exerts deleterious effects on the cardiovascular system (cardiac fibrosis, left ventricular hypertrophy), independently of blood pressure. Primary aldosteronism should be an issue of investigation since this is a disease with harmful effects on the cardiovascular system that lead to a marked increase in patients' mortality and on the other hand, it is an identifiable condition, which is specifically treatable- surgically in cases of APA, and medically in cases of IHA.

KEY WORDS: primary aldosteronism, aldosterone/renin ratio.

ляването. Той изказва прегположение, че честотата на ПА е около 10 % – подобно на съвременните виждания от последните години. Освен това Кон посочва нивата на ренин и алдостерон като по-чувствителен критерий за поставянето на диагнозата в сравнение с калиемията, предсказвайки по този начин широката употреба на съотношението алдостерон/ренин днес (5).

Характеристика на първичния алдостеронизъм

Първичният алдостеронизъм включва няколко подтипа, чиято обща характерис-

тика е автономната секреция на алдостерон. Идиопатичният хипералдостеронизъм, дължащ се на двустранна надбъбречна хиперплазия, и аеномът на Кон са най-често срещаните форми на ПА. По-рядко се откриват едностранната хиперплазия и надбъбречен карцином. Описани са и фамилен форми на заболяването – фамилен хипералдостеронизъм тип I (хипералдостеронизъм, зависим от дексаметазон) и фамилен хипералдостеронизъм тип II.

Доскоро се приемаше, че честотата на аенома на Кон превишава тази на идиопатичния хипералдостеронизъм (ИХА). По-новите данни показват, че относителният дял на болните с ИХА е по-голям от този на аенома на Кон (11, 38).

Аеномът на Кон преобладава при жени и поставянето на диагнозата често се осъществява в по-млада възраст в сравнение с тази при ИХА, като се наблюдава тенденция за тежко протичане на хипертонията и по-ниски нива на калия в кръвта (11). Аеномът на Кон обикновено представлява солитарен възел с различна хистологична характеристика, най-вероятно свързана с отговора към ангиотензин 2. Предполага се, че тумори, съдържащи предимно тип клетки „зона гломерулоза“, показват отговор към действието на ангиотензин 2, докато тумори, изградени предимно от клетки тип „зона фасцикулата“, не реагират на ангиотензин 2, което има значение при диагностициране на заболяването (14).

Честота на първичния алдостеронизъм

Доскоро се считаше, че ПА заема 0,05-2% от случаите с артериална хипертония. Днес все повече се налага становището, че ПА е една от най-честите форми на симптоматична артериална хипертония, тъй като е причина за над 10 % от случаите (25, 26). Между 1993 и 2004 г. се появяват съобщения за изследване на честотата на ПА в различни гържави и сред различни етнически групи на петте конти-

нента, която варира между 5-35% от хипертониците (Чили – 7,2 %, Минесота – 10,8 %, Италия – 8 % (24)

Първичният алдостеронизъм с неговата класическа изява – хипертония, хипокалемия и метаболитна алкалоза се среща рядко. Оказва се, че хипертонията не винаги е резистентна на лечение, както се считаше доскоро, а напротив – клиничната картина варира от пациенти с тежка хипертония до нормотензивни болни (35, 3). През последните години се натрупаха данни, доказващи, че ПА може да се прояви само с артериална хипертония, без хипокалемия и да протече напълно безсимптомно, поради което болните да бъдат отнесени погрешно към групата на есенциалната хипертония (9). Нормокалемичните форми на ПА се движат по данни на различни автори от 7 % до 61 % (19, 23). Това означава, че ако скринингът се ограничи само за хипертоници със спонтанна или лесно провокираща се хипокалемия, съществува вероятност голяма част от нормокалемичните болни с ПА да бъдат пропуснати и заболяването да бъде диагностицирано късно, често пъти по повод на усложнения (сърдечна недостатъчност, мозъчен инсулт, бъбречна недостатъчност).

Диагноза на първичния алдостеронизъм

1. Скрининг

Методът, използван за скриниране на пациентите през последното десетилетие, е съотношението алдостерон/ренин, което се базира на характерната дисоциация за ПА – високо ниво на плазмения алдостерон при ниско ниво на ренина. Въведен е през 1981 г. от Hiramatsu и сътр. с идеята да се открият болни с ПА не само между хипокалемичните, но и между нормокалемичните пациенти с артериална хипертония (16).

Съотношението алдостерон/ренин се утвърди като по-надежден и по-удобен тест за поставяне на диагнозата ПА в сравнение с използваните досега лабораторни методи като доказване на хипокале-

мия, самостоятелно изследване на алдостерона и ренина в плазмата (33, 2).

– Самостоятелното изследване на плазмен алдостерон не притежава достатъчна чувствителност като тест за диагноза на ПА (33). Описани са пациенти, между които и такива с аденоми, продуциращи алдостерон, оперирани и възстановили впоследствие нормалното си артериално налягане, които винаги са имали нормални нива на алдостерона в кръвта (33).

– Самостоятелното изследване на плазмен ренин има висока чувствителност, но ниска специфичност за доказването на ПА (33). Неспецифичността на теста се определя от наличието на редица други състояния, протичащи с потискане на производството на ренин. Като пример може да се посочи нивото на ренина при възрастни пациенти, което е по-ниско поради намаляващата с възрастта бъбречна функция (7). Увеличеният натриев прием и хроничната бъбречна недостатъчност също водят до потискане на производството на ренин (15), както и някои ниско-ренинови хипертонии – например синдром на Liddle (36)

При практическото изследване на съотношението алдостерон-ренин трябва да се има предвид и влиянието на медикаментите върху нивата на алдостерона и ренина. Различни лекарствени средства водят до фалшивоположителни резултати чрез намаляване нивата на ренин и увеличаване на съотношението алдостерон/ренин: такива са бета блокерите, клонидин, метилдопа, нестероидните противовъзпалителни средства, оралните контрацептиви (33). Други медикаменти водят до намаляване на съотношението алдостерон/ренин и до фалшивоотрицателни резултати. Такива са лекарствата, стимулиращи продукцията на ренин: диуретиците, дихидрипиридиновите калциеви антагонисти, АСЕ-инхибиторите и ангиотензин II рецепторните антагонисти (33). Медикаментите, водещи до понижаване на синтеза на алдостерон (тиазидни диурети-

ци, дихидрипиридинови калциеви антагонисти) също водят до фалшивоотрицателни резултати (33).

Според някои данни от последните проучвания обаче, съотношението алдостерон-ренин може да се използва като скринингов тест за ПА и на фона на антихипертензивна терапия (32), като е необходимо извършването на още изследвания в тази насока.

Обобщените данни от клинични проучвания показват, че при използване на съотношението алдостерон/ренин откриваемостта на ПА се е увеличила 10 пъти (9,29) и заболяването се диагностицира в 2,7 % до 32 % от нормокалемичните болни с артериална хипертония (29).

2. Потвърдителни тестове

За доказване на заболяването е необходимо потвърждение на автономната хиперсекреция на алдостерон. Въведени са разнообразни потвърдителни тестове, които се базират на липсата на потискане на секрецията на алдостерон при супресия на РААС: (а) Инфузия на натрий или натоварване с натрий пер ос – при пациентите с първичен алдостеронизъм нивата на алдостерон не се потискат след натоварване с натрий; (б) Каптоприлов тест – осъществява се измерване на ренин и алдостерон преди и 2ч след еднократното прилагане на 25мг Каптоприл; АСЕ-инхибиторът би трябвало да доведе до снижаване нивата на алдостерона, което при автономна хиперсекреция не се осъществява; (г) Флудрокортизонов тест – притежава най-голяма чувствителност; недостатък се явява необходимостта от хоспитализация и рискът от появата на хипокалиемия и тежка хипертонична реакция; осъществява се чрез прилагане на синтетичен минералокортикоид флудрокортизон (0,1 мг на 6 ч за 3 дни), както и високонатриева диета. При здрави хора, за разлика от пациенти с ПА, секрецията на алдостерон е напълно потисната.

При използването на съотношението

алдостерон/ренин като скринингов метод честотата на диагностициране на ПА достига до 30%, а при използването и на потвърдителен тест – 4,6 % - 17 % (13). На табл. 1 са показани праговете стойности на съотношението алдостерон/ренин, използвани при скрининг на ПА от различни автори, както и процентът на откриваемост на ПА /при самостоятелно прилагане на съотношението и при използване и на потвърдителен тест/.

към ортостатичния тест (14); (б) Визуализиращи методи- КТ и ЯМР на надбъбречни жлези се прилагат за визуализиране на патологични формации. За съжаление и тези съвременни методи на образната диагностика могат да доведат до заблуждаващи резултати – например малки нодули (пог 1см) могат да бъдат пропуснати, а в нормални по размери надбъбречни органи може да има хиперплазия (10). Съществува и възможност за едновременно наличие на

Таблица 1. Прагови стойности на съотношението алдостерон/ренин за скрининг на ПА, използвани от различните автори, и процент на откриваемост на ПА

Table 1. Cut-off values for the aldosterone/renin ratio as a positive screening test for PA, used by different investigators, and percentage of cases of PA

Автори <i>Authors</i>	Брой пациенти с АХ <i>Patients with</i>	Съотношение алдостерон/ренин <i>Aldosterone/renin ratio</i>	Пациенти с повишено съотношение (%) <i>Subjects with elevated ratio (%)</i>	Пациенти с доказан ПА (%) <i>Subjects with proven PA (%)</i>
Hiramatsu et al, 1981	348	60 (ng/dl)/(ng/ml/h)	3 %	3 %
Lim et al, 2000	456	750 (pmol/l)/(ng/ml/h)	16,6 %	9,2 %
Loh et al, 2000	350	20 (ng/dl)/(ng/ml/h)	18 %	> 5 %
Gallay et al, 2001	90	100 (ng/dl)/(ng/ml/h)	17 %	17 %
Mulatero et al, 2002	2160	50 (ng/dl)/(ng/ml/h)	11 %	7 %
Strauch et al, 2003	402	50 (ng/dl)/(ng/ml/h)	21,6 %	>19 %

3. Диференциална диагноза на първичния алдостеронизъм

При диференциалната диагноза на ПА се използват различни методи за уточняване на етиологичните форми на заболяването: (а) Ортостатичен тест – принципът на ортостатичния тест се състои в промяната на нивата на алдостерона при ортостатизъм при различните форми на ПА. Според класическите схващания при аденوما на Кон няма реакция при ортостатичния тест, докато при надбъбречната хиперплазия има нормална реакция и по този начин двете форми могат да бъдат разграничени. Последните проучвания обаче доказаха, че съществуват аденоми на Кон, които са ренин – чувствителни, и случаи на хиперплазия, при които липсва реакция

хиперплазия и нодули в надбъбречната жлеза (в) Катетеризация на надбъбречните вени – златен стандарт за определяне на източника на секреция на алдостерон. При катетеризацията на надбъбречните вени се измерва съотношението алдостерон/кортизол. При стойности 2-4 пъти по-високи унилатерално се предполага наличие на аденом или хиперплазия от същата страна, тъй като повишените нива на алдостерона определят повишено съотношение алдостерон/кортизол при еднаква секреция на кортизол в двете надбъбречни жлези. За реализирането на този метод е необходим екип от опитни специалисти. Чувствителността на катетеризацията на надбъбречните вени е 80-84 % (10).

Диференциалната диагноза на първич-

ния алдостеронизъм често създава значителни затруднения – само при 24 % от пациентите с аденом се наблюдава патологичен ортостатичен тест и формация при КТ или ЯМР. Само при 50 % от пациентите с хиперплазия има нормален ортостатичен тест, комбиниран с негативен КТ образ (27).

Все още не съществува утвърден световен консенсус по отношение на скрининга и диагностиката на ПА, поради което и процентът на откриваемост се различава според използваните в отделните клинични центрове протоколи за хормонални, образни изследвания и потвърдителни тестове.

Генетика на първичния алдостеронизъм

1. Фамилен хипералдостеронизъм тип I

Фамилният хипералдостеронизъм (ФХА) тип I е известен още като хипералдостеронизъм, зависим от дексаметазон. ФХА представлява моногенна форма на артериална хипертония, която се предава по автозомно - доминантен път. Основният дефект е генна дупликация с неравномерен crossing-over между два хомоложни гена (CYP11B1 и CYP11B2) (18). CYP11B2 е ген, експресиран в зона фасцикулата, който отговаря за синтеза на алдостерон-синтезата, а CYP11B1 отговаря за синтеза на 11-бета хидроксилазата. Физиологично ренин-ангиотензиновата система стимулира секрецията на алдостерон в зона гломерулоза. В резултат на сливането на двата гена се получава допълнителен хибриден ген и повишена секреция на алдостерон под влияние на АКТХ. 18- хидроксилацията и 18- оксидацията на кортизол довежда до продукцията на хибридни стероиди (18-хидроксикортизол и 18-оксокортизол) (23).

Интересът към диагностициране на заболяването се определя от факта, че нормокалемичните форми се срещат най-често именно сред случаите на дексаметазон-зависим хипералдостеронизъм (22) и по този начин пациентите могат да бъдат причислени погрешно към групата на есен-

циалната хипертония. Освен това за ФХА е характерна повишена заболяемост и смъртност, обусловени от мозъчно-съдови усложнения – хеморагичен мозъчен инфаркт и руптура на интракраниални аневризми (21).

Досега са докладвани няколко случая на нормотензивни пациенти с ФХА тип I (34). При изследването на тези болни се установяват увеличени хибридни стероиди, което доказва наличието на функциониращ хибриден ген, при липсата на артериална хипертония (34). Това означава, че фенотипната изява на заболяването се модифицира от съществуването и на други генетични варианти. Мястото на осъществяване на кросинг-овера също влияе на степента на артериалната хипертония, като при наличието на повече последователности от CYP11B2 гена в хибридният ген се индуцира по-усилена синтеза на алдостерон, а оттам и повишено артериално налягане (34).

Идентифицирането на хибридният ген се извършва с високоспециализирани методи - Southern blot и PCR. Регулаторната роля на АКТХ при ФХА тип I е патофизиологичната основа на терапията – приложение на екзогенни глюкокортикоиди (0,5-0,75 мг дексаметазон дневно). Установено е обаче, че дори и след продължителна супресия на АКТХ чрез дексаметазон, нормалната синтеза на алдостерон трудно се възстановява. Това означава, че при заболяването вероятно има нарушение в механизмите на регулация чрез PAC (34).

2. Фамилен хипералдостеронизъм тип II

При фамилният хипералдостеронизъм(ФХА) тип II пациентите имат фамилна история на ПА с аденом на надбъбречната жлеза или надбъбречна хиперплазия. Всеки от случаите в семейството е клинично, биохимично и морфологично неразличим от спорадичния хипералдостеронизъм. В повечето семейства вертикалното предаване предполага автозомно доминантно унаследяване, но за разлика от хипералдостеронизма, зависим от дексаметазон, ФХА тип II не се асоциира с наличието на хибриден

ген. Генетичните изследвания в момента са насочени към изучаване на 7p22 хромозомата (34). Напоследък вниманието беше фокусирано към няколко кандидат-гена, между които и PRKQR1B-ген на регулаторен протеин тип 1 бета. Регулаторните протеини тип алфа и бета регулират протеин-киназа А. PRKQR1B-ген представлява интерес, тъй като е свързан с PRKQR1A гена за регулаторен протеин тип алфа, показващ мутация при комплекса на Карни. Посочените гени вземат участие в туморогенезата или играят роля в регулацията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (23). Според последните генетични изследвания (12) PRKQR1B-гена вече е изключен като кандидат-ген за фамилен алдостеронизъм тип II. В момента като кандидат-гени за заболяването се изследват RAC1, участващ в контрола на клетъчния растеж, PMS2 вземащ участие в репаративните процеси на ДНК и GNA12-онкоген. От съвременните проучвания се установява, че за разлика от дексаметазон-зависимия хипералдостеронизъм, ФХА тип II най-вероятно се обуславя от няколко различни генетични мутации, всяка от които взема участие в адрено-кортикалната хиперплазия и автономната секреция на алдостерон (34).

3. Спорадичен първичен алдостеронизъм

Предполага се, че адrenalната хиперплазия, развитието на надбъбречни тумори и ексцесивна секреция на алдостерон при спорадичния ПА са обусловени от един или няколко генетични варианта (мутации и полиморфизми). Генетичните варианти може да са соматични или полово свързани и да действат самостоятелно или в комбинация с други генетични фактори или фактори на средата. Хипотезата за соматични мутации е особено вероятна при алдостерон-продуциращите агеноми.

При повечето пациенти с алдостерон-продуциращи агеноми, секрецията на алдостерон е зависима от АКТХ и се наблюдават повишени нива на хибридни стероиди. Въпреки че тези особености напомнят на

ФХА тип I, при спорадичния ПА хибриден ген не е идентифициран. Изследванията в момента са насочени към търсене на полиморфизми в CYP11B2 гена, като съществуват множество данни, свързващи посочения locus и с есенциалната артериална хипертония (23).

4. Генетични варианти, оказващи влияние на фенотипната изява на заболяването

Въпреки че за ПА е характерна средна до тежка хипертония, неговите клинични и биохимични характеристики са много разнообразни. Например, докладвани са случаи на пациенти с алдостерон-продуциращи агеноми и ФХА тип I, които са нормотензивни (23). Голяма част от фенотипната хетерогенност вероятно произлиза от т. нар. механизъм на избягване, който компенсират увеличената продукция на алдостерон, независимо от нейната етиология, и може би е генетично детерминиран. В тази насока в момента се изучава ролята на алфа-адуцин, рецепторите на брадикинина тип 2, рецепторът на натриуретичен пептид тип C, както и алдостерон синтезата (23). Предполага се съществуването на генетични варианти, които повлияват клиничния фенотип при ПА.

Работи се по създаването на генетичен тест, при който чрез еднократно взимане на кръвна проба ще се получава информация за генетична предиспозиция към развитието на ПА. Предполага се прогностичната роля на полиморфизмите на ензимите в стероидната каскада (C344T полиморфизъм на CYP11B2 ген) (13).

Влияние на алдостерона върху сърдечно-съдовата система

Интересът към изучаване на разпространението на заболяването се обуславя и от новите изследвания относно влиянието на алдостерона върху сърдечно-съдовата система. Анализът на данните от последното десетилетие показва вредни ефекти на алдостерона върху сърцето и съдовете (развитие на васкулит, фиброза,

ремоделиране на камерите), независими от повишеното кръвно налягане (29).

Експериментално е установено, че алдостеронът може да се синтезира в миокарда и съдовите ендотелни клетки, където упражнява автокринни или паракринни ефекти (4). Изследвания *in vitro* показват, че алдостеронът стимулира синтеза на колаген в сърдечните фибробласти (38). При плъхове хроничното приложение на алдостерон довежда до увеличено колагенообразуване не само в лявата камера, но и в дясната, което показва, че тези ефекти са независими от повишеното артериално налягане (38). При появата на фиброза на лявата камера участва и увеличеното образуване на свободни радикали под влияние на алдостерона (29). Освен това алдостеронът има директни неблагоприятни ефекти върху сърцето и съдовете, когато плазмените концентрации са несъответно високи за солевия статус (28).

Данните от последните години за директен неблагоприятен ефект на алдостерона върху сърцето и съдовете обуславят необходимостта от откриване и ранно лечение на болните с първичен алдостеронизъм.

Лечение

Практическата полза от търсенето и изследването на честотата на първичния алдостеронизъм се обуславя от факта, че в много случаи заболяването е напълно лечимо – аденомът на Сопп по хирургичен път, идиопатичният алдостеронизъм и дексаметазон – зависимият алдостеронизъм – медикаментозно.

Едностранныя адrenaлектomia е единствената алтернатива при болни с аденом на Сопп. Лапароскопската адrenaлектomia е предпочитаният хирургичен подход, тъй като е свързан с по-малко усложнения, болните се възстановяват по-бързо и болничният престой е по-кратък (23, 1). Анализът на публикациите от различни центрове, даващи данни за постоперативно проследяване на поне 50 болни с първичен алдостеронизъм, показва, че относителни-

ят дял на болните, които са възстановили напълно нормалното си артериално налягане, варира от 33,3 % до 70,0 % (31). Едностранныя адrenaлектomia е довела до нормализиране на нивото на серумния калий при всички пациенти с аденом на Сопп или първична надбъбречна хиперплазия (31).

При известен брой пациенти, подложени на оперативна интервенция по повод аденом на Кон, значимо подобрение и излекуване по отношение на повишеното артериално налягане не се наблюдава, поради ригидността на съдовете след дълготрайно съществуващата хипертония. Надежди се възлагат на генетичните изследвания, подпомагащи предоперативно диференциране на пациентите, които биха имали реална полза от извършването на операция (13).

При болните с идиопатична хиперплазия или при противопоказания за оперативно лечение се провежда медикаментозно лечение с рецепторен антагонист на алдостерона – най-често спиронолактон. При повечето пациенти, подложени на такова лечение, се получава напълно задоволителен контрол на кръвното налягане (20).

Селективният алдостеронов рецепторен антагонист еплеренон е нов антиминералокортикоид със стероидна структура (39). Откриването на този още по-селективен рецепторен блокер на алдостерона ще подобри качеството на медикаментозното лечение на хипералдостеронизма (8). В сравнение със спиронолактон, еплеренон има 0,1 % от афинитета за свързване с тестостероновия рецептор на спиронолактон и по-малко от 1 % от свързващия афинитет с прогестероновия рецептор (38).

Заклучение

Ранната диагноза на ПА е от изключително голямо значение, тъй като заболяването е свързано с повишен сърдечно-съдов риск, оттам и с повишена заболеваемост и смъртност. Подобренията диагностични методи /съотношение алдосте-

рон/ренин, образни методи, катетеризация/ и скринирането на по-широка популация от хипертоници, включително и нормокалиемични пациенти, доведе до значимо увеличение на откриваемостта на ПА. По този начин е възможно диагностицирането на пациенти с една лечима форма на артериална хипертония (оперативно или медикаментозно). Изясняването на генетичната същност на заболяването ще доведе и до усъвършенстване на подхода към пациенти с ПА.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Захариева С, Г Ганчев, М Орбецова, К Калинов. Оценка на факторите, допринасящи за нормализиране на кръвното налягане след оперативно лечение при болни с първичен алдостеронизъм. *Ендокринология* 2004, т. 2X, №3, 157-162
2. Захариева С, Г Кирилов, А Еленкова К Калинов. Отношението алдостерон / ренин - надежден тест за доказване на първичен алдостеронизъм. *Ендокринология* 2005; 10 (2):86-93.
3. Захариева С, А Стойнев. Циркадианни ритми на артериалното налягане и сърдечната честота при болни с първичен алдостеронизъм. *Ендокринология*, 2002, 2, 80-87;
4. Ahmad N, DG Romero, EP Gomez-Sanchez. Do human vascular endothelial cells produce aldosterone? *Endocrinology*, 145, 2004, 3626-3629
5. Conn JW. Plasma renin activity in primary aldosteronism. Importance in differential diagnosis and in research of essential hypertension. *JAMA*, 150, 1964, 222-5
6. Conn JW. Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J Lab Clin Med*, 45,1955, 6-17
7. Crane MG, JJ Haris. Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J Lab Clin Med*, 87, 1976, 947-959.
8. Delyani JA, R Rocha, CS Cook, et al. Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardio-vasc Drug Rev.*, 19, 2001, 185-200
9. Fardella C, L Mosso, C Gomez- Sanchez, P Cortes, J Soto, L Gomez, M Pinto, A Huete, E Oestreicher, A Foradori, J Montero. Primary Hyperaldosteronism in Essential Hypertensives: Prevalence, Biochemical Profile, and *Molecular Biology J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2000,1863-1867
10. Fradley M, J Lui, M Atta. Primary aldosteronism with HIV infection : important considerations when using the aldosterone:renin ratio to screen this unique population. *American Journal of Therapeutics*, 12, 2005, 368-374
11. Ganguly A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med*, 339, 1998, 1828-1834
12. Gordon R, J Laragh, J Funder. Low renin hypertensive states: perspectives, unsolved problems, future research. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16, 2005, 3,108-13.
13. Gordon R. Primary aldosteronism- actual epidemics or false alarm? *Arq Bras Endocrinol Metab*, 48, 2004, 5, 666-673
14. Gordon RD, M Stowasser, SA Klemm, TJ Tunny. Primary aldosteronism- some genetic, morphological, and biochemical aspects of subtypes. *Steroids*, 60, 1995, 35-41
15. Gordon RD. Diagnostic investigations of primary aldosteronism. In: Zanchetti A, ed. *Clinical Medicine Series on Hypertension*. Maidenhead, UK: *McGraw-Hill International (UK) Ltd*, 2001, 101-114
16. Hiramatsu K, Yamada T, Komiya I et al. A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity. *Arch Intern Med*, 1981, 141, 1589-1593
17. Lamarre- Cliche M, J Champlain, Y Lacourciere, L Poirier, M Karas, P Laroche. Effects of circadian rhythms, posture and medication on renin-aldosterone interrelations in essential hypertensives. *Am J Hypertens*, 18, 2005, 56-64
18. Lifton RP, RG Dluhy, M Powers et al. A chimeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature*, 355, 1992, 262-265
19. Lim P, E Dow, G Brennan, R Jung, T MacDonald. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *Journal of human hypertension*, 14, 2000, 311-315
20. Lim PO, WF Young, TM MacDonald. A review of the medical treatment of primary aldosteronism. *J Hypertens*, 19, 2001, 353-361
21. Litchfield WR, BF Anderson, RJ Weiss, RP Lifton, RG Dluhy. Intracranial aneurysm and hemorrhagic stroke in glucocorticoid-remediable aldosteronism. *Hypertension*, 31,1998, 445-450.
22. Litchfield WR, C Coolidge, P Silva, RP Lifton, F Fallo, GH Williams, RG Dluhy. Impaired potassium-stimulated aldosterone production: a possible explanation for normokalemic glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1997,1507-1510.
23. Mulatero P, F Morello, F Veglio. Genetics of primary aldosteronism. *Journal of Hypertension*, 22, 2004, 663-670

24. Mulatero P, M Stowasser, K-C Loh, CE Fardella, R Gordon, L Mosso, et al. Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents] *Clin Endocrinol Metab*, 89, 2004, 1045-1050
25. New M, D Geller, F Fallo, R Wilson. Monogenic low renin hypertension. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 16, 2005, 3, 92-7
26. Omura M, J Saito, K Yamaguchi, Y Kakuta, T Nishikawa. *Prospective Study on the Prevalence of Secondary Hypertension among Hypertensive Patients Visiting a General Outpatient Clinic in Japan Hypertens Res*, 27, 2004, 193-202
27. Philips JL, MM Walther, JC Pezzulo, W Rayford, PL Choyke, AA Berman, et al. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma, *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2000, 4526-33
28. Rocha R, AE Rudolph, GE Friedrich et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283, 2002, H1802-H1810
29. Rossi GP. Primary aldosteronism: a needle in a haystack or a yellow cab on fifth avenue. *Current hypertension reports*, 6, 2004, 1-4
30. Rossi H, A Kim, RA Prinz. Primary aldosteronism in the era of laparoscopic adrenalectomy. *Am Surg*, 68, 2002, 253-256
31. Sawka AM, WF Yang, GB Thompson, et al. Primary aldosteronism: Factors associated with normalisation of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med*, 135, 2001, 258-261
32. Schwartz GL, ST Turner. Screening for primary aldosteronism in essential hypertension: diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem.*, 51, 2005, 2, 386-94
33. Stowasser M, R Gordon. The Aldosterone-Renin Ratio in Screening for Primary Aldosteronism. *The Endocrinologist*, 14, 2004, 267-276
34. Stowasser M, RD Gordon. Familial hyperaldosteronism. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 78, 2001, 215-229
35. Vantyghem MC, N Ronci, et al. Aldosterone-producing adenoma without hypertension: a report of two cases. *Eur J Endocrinol.*, 141, 1999, 3, 279-85.
36. Warnock DG. Liddle syndrome: genetics and mechanisms of Na channel defects. *Am J Med Sci.*, 322, 2001, 302-307
37. Weber KT, CG Brilla. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*, 83, 1991, 1849-1865.
38. Young W. Minireview: Primary Aldosteronism- Changing Concepts in Diagnosis and Treatment. *Endocrinology*, 6, 2003, 2208-2213
39. Zillich AJ, BL Carter. Eplerenone: a novel selective aldosterone blocker. *Ann Pharmacother*, 36, 2002, 1567-1576

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Йоанна Матрозова
Клиничен център по Ендокринология и Геронтология
ул. Дамян Груев 6-8, 1303 София
e-mail: jmatrozova@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Joanna Matrozova
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, Damian Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria
e-mail: jmatrozova@abv.bg

Епидемиологично проучване на заболяемостта от рак на щитовидната жлеза в България след Чернобилската авария

Н. Чобанова¹, М. Вуков², А. Ягова¹, Р. Иванова³

Национален център по радиобиология и радиационна защита¹, София

Национален център по здравна информация², София

Клиничен център по ендокринология и геронтология³, София

Epidemiological Study on Thyroid Cancer Incidence after the Chernobyl Fallout in Bulgaria

N. Chobanova¹, M. Vukov², A. Yagova¹, R. Ivanova³

National Center of Radiobiology and Radiation Protection¹, Sofia;

National Center of Health Information², Sofia;

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology³, Sofia;

Резюме

Проведено е ретроспективно епидемиологично проучване „случай-контрола“ за определяне на относителния риск (ОР) (оценен чрез отношението на шансовете) от облъчването вследствие Чернобилската авария (ЧА) и от други рискови фактори. Проучването се основава на 63 случая с рак на щитовидната жлеза (РЦЖ), регистрирани на територията на два района различаващи се по радиоактивните отлагания вследствие аварията за периода 1990-2003г. Контролите са 126 и съответстват на случаите по пол, възраст и местоживее-не. За определяне на отношението на шансовете е приложен еднофакторен и множествен логистичен регресионен анализ.

Abstract

The retrospective epidemiological „case-control“ study was carried out to assess relative risk (OR) (estimated as odds ratio) after Chernobyl fallout (CF) exposure as well as other risk factors. The study is based on 63 cases with thyroid cancer (TC), diagnosed in two regions of the country, differently radioactive contaminated after the accident, during the period 1990-2003. Controls are 126 subjects sex, age and residence matched.

Univariate and multivariate logistic regression analyses are used for assessment of relative risk.

Analyses of the risk of TC in consequence of CF are based on detailed thyroid gland's exposure dose received by the population from different regions. The study didn't found increase

Анализът на риска за заболяване от РЩЖ вследствие облъчването от ЧА се основава на уточнените дози на облъчване на щитовидната жлеза на населението в различните райони на страната. Не се открива нарастване на заболяемостта от РЩЖ след ЧА сред населението в районите, в които облъчването е най-високо в сравнение с районите с най-ниско.

Потвърждава се известната връзка между минали заболявания на щитовидната жлеза и РЩЖ. Доказана е зависимост между РЩЖ и фамилна обремененост, както по отношение на незлокачествени заболявания на щитовидната жлеза, така и на ракови заболявания, което е доказателство за наличието на вредности от околната среда, общи за всички членове на семейството. Не е установен риск за заболяване от РЩЖ от диагностични процедури с йонизиращи лъчения.

Не се доказва повишаване на заболяемостта от РЩЖ в България вследствие влиянието на ЧА.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Чернобилска авария, България, облъчване, рак на щитовидната жлеза.

УВОД

Вследствие аварията в Чернобилската атомна електроцентрала в атмосферата бе изхвърлено голямо количество радиоактивни вещества (27, 28). Радиоактивните замърсявания, достигнали България, повишиха облъчването на българското население над естествения радиационен фон. Като средно за първата година след аварията облъчването се оценява на 0,8 mSv (индивидуална ефективна доза) и ще нарастне 2-3 пъти през следващите около 50 години. Радиоактивното замърсяване на територията на България бе подчертан неравномерно. Най-високото облъчване е реализирано в райони, в които плътността на отлаганията бе най-висока, предимно с по-голяма надморска височина (1, 30, 31).

in the incidence of TC in the regions with the highest radioactive contamination compared to thosenith the lowest one.

A well known relationship between history of thyroid diseases and TC was confirmed. It was proved dependence between TC and family heredity according to non cancer, as well as cancer thyroid disease. This fact demonstrated the presence of environmental harmful factors common for the family. There was no risk of increased TC incidence from diagnostics procedures with ionizing radiation.

The study didn't prove any increase in thyroid cancer incidence in Bulgaria after the Chernobyl falloud.

KEY WORDS: Chernobyl falloud, Bulgaria, exposure, thyroid cancer.

Основните източници на облъчване на човешкия организъм са главно три: външно гама-лъчение от радиоактивните отлагания; вътрешно облъчване от инкорпориран йод-131; вътрешно облъчване от инкорпориран цезий-137. Тези източници имат почти равно участие в посочената ефективна доза.

Аварийното Чернобилско облъчване е почти равномерно за всички органи и системи на тялото, с изключение на щитовидната жлеза (ЩЖ), която селективно натрупва йод, в т.ч. и неговите радиоактивни изотопи. В ранните срокове след аварията (няколко седмици) ЩЖ получава облъчване, което е с един до два порядъка по-високо от това за останалите органи (1, 30). При тези дози на облъчване не мо-

гат да се очакват соматични детерминирани ефекти и трябва да се насочим към евентуалните канцерогенни ефекти след Чернобилската авария (ЧА) (наследствените биха се проявили в следващите поколения) (27, 28, 31).

Целта на настоящето изследване е проучване на заболяемостта от рака на щитовидната жлеза (РЩЖ) след ЧА в България с оглед проверка на хипотезата за статистически достоверна връзка на заболяемостта от РЩЖ и влиянието на Чернобилските замърсявания.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Отлагането на йод-131 с общите радиоактивни отлагания в България през м. май 1986г. е по-високо за Южна България, а също и за районите с по-голяма надморска височина. Районите, които отговарят и на двата показателя, са няколко зони в средните и източните Родопи, като Асеновград, Смолян, Чепеларе и др. Може да се очаква, че отделни групи – предимно деца са консумирали контаминирано с йод-131 мляко – овче и краве, също млечни продукти и листникови зеленчуци, при което погълнатите дози за щитовидните жлези биха могли да достигнат в посочения период стойности от порядъка на 150-200 mGy (1, 3). От изследваните 63 болни с РЩЖ, 17 са мъже и 46 – жени. Разпределението на абсолютния брой на случаите и контролите е на таблица 1. Средната възраст на случаите и контролите в зависимост от годината на диагностициране е 48 години.

На таблица 2 е показано разпределението на случаите в зависимост от възрастта им през 1986г. По четири са случаите на възраст 0-19 през 1986г. Има по един случай общо от рисковите райони и от контролния (община Враца), които през 1986г са били 0-4 годишни.

Изследваните случаи включват всички хистологично доказани новозаболенели с рак на щитовидната жлеза (папиларен и фоликуларен) от общини Самоков, Смолян, Чепеларе и Враца за периода 1990-2003г. Общи

на Враца, съгласно оценките за радиоактивните отлагания, е относително най-чист район, поради което е избран за контролен. Контролите са лица от същите населени места, отговарящи на определени критерии. Съотношението случай-контрол е 1:2.

Всички случаи бяха повторно прегледани от патоморфолог, който нямаше информация, кои лица с РЩЖ от кой район са. В изследването са включени само случаите, които са хистологично потвърдени.

Данните, необходими за изследването, се събираха от двете групи чрез специално подготвена за целта анкетна карта. Подходът при събиране на информацията беше еднакъв и за двете групи (6). Включени са въпроси за местопребиваване по време на ЧА, за вида и произхода на консумираните мляко и млечни продукти през 1986г, за йодна профилактика през периода след аварията, както и за някои рискови фактори за РЩЖ (минали заболявания на ЩЖ, фамилна обремененост за струма или други заболявания на ЩЖ, фамилна обремененост за ракови заболявания, провеждани диагностични изследвания с йонизиращи лъчения).

Източници на използваната информация

Източник на информация за определяне на дозите на щитовидните жлези е националният информационен фонд от данни, който включва измервания на радиационните характеристики на околната среда и облъчването на човека, събрани в периода след 26 април 1986г. (14, 15). Анализът на тези данни позволява да се направят достатъчно достоверни оценки за облъчването на българското население, дължащо се на ЧА (3).

Източник на данните за заболяемостта от РЩЖ е Националният раков регистър (18). Допълнителна информация бе получена от архивите на районните диагностично клинични центрове, ендокринологите и личните лекари на заболяемите в съответните населени места, така също от

Таблица 1. Разпределение на случаите и контролите по пол и възраст при поставяне на диагнозата.
Table 1. Distributions of the cases and controls according the sex and age at diagnosis.

Пол Sex	Случаи (брой %) Cases (number %)	Контроли (брой %) Controls (number %)
Жени Female	46 (73%)	92 (73%)
Мъже Male	17 (27%)	34 (27%)
Общо/Total	63 (100%)	126 (100%)
Възраст при поставяне на диагнозата /Age at diagnosis		
0-19	2 (3%)	2 (1%)
20-39	15 (24%)	26 (21%)
40-59	32 (51%)	67 (53%)
60-85+	14 (22%)	31 (25%)
Общо/Total	63 (100%)	126 (100%)

Таблица 2. Разпределение на случаите в зависимост от възрастта през 1986г. от общини Смолян, Чепеларе, Самоков и Враца.

Table 2. Distributions of the cases according age in 1986 from municipalities Smoljan, Chepelare, Samokov and Vratza.

Възраст през 1986 г. Age in 1986	Общини Смолян, Чепеларе, Самоков (брой %) Smolyan, Chepelare, Samokov Municipalities (number %)	Община Враца (брой %) Vratza Municipality (number %)	Общо (брой %) Total (number %)
0-19	4 (12%)	4 (15%)	8 (13%)
20-39	16 (44%)	12 (44%)	28 (44%)
40-85+	16 (44%)	11 (41%)	27 (43%)
Общо/Total	36 (100%)	27 (100%)	63 (100%)

Клиниката по лъчелечение и радиоизотопни изследвания към Медицински институт – гр. Пловдив и Областен онкологичен диспансер гр. Враца.

Данните за брой население по пол, възраст и местоживееене са от годишните справочници на Централен статистически институт (4).

Статистическа обработка

Относителният риск (OR), при използване на логистичен регресионен анализ, е

оценен чрез отношението на шансовете. $OR > 1$, означава че изследваният фактор (в рамките на това изследване) е рисков относно заболяването, а $OR < 1$, че е с протективно действие. За всички фактори е изчислен 95 % доверителен интервал (ДИ) на OR (6). Отделни фактори с ниска честота оценихме, като ги превърнахме в дихотомни. Беше изучено самостоятелното и съвместното действие на рисковите фактори.

Логистичният регресионен модел

Таблица 3. Хистологична характеристика на изследваните случаи с тиреоиден карцином

Table 3. Histological characteristics of carcinomas.

	Общини Смолян, Чепеларе, Самоков Smolyan, Chelopeare, Samokov Municipalities	Община Враца Vratsa Municipality	Общо Total
<i>Хистологичен вид/Histological type</i>			
Папиларен Papillary Ca	29 (81 %) (5 фоликуларен вариант) (follicular type)	19 (70 %) (7 фоликуларен вариант) follicular type)	48 (76 %)
Фоликуларен Follicular Ca	7 (19 %)	8 (30 %)	15 (24 %)
TNM – Classification (%)			
T1	9 (22 %)	13 (42 %)	22 (31%)
T2	23 (56 %)	13 (42 %)	27 (50 %)
T3	7 (17 %)	2 (6 %)	9 (12 %)
T4	2 (5 %)	3 (10 %)	5 (7 %)
Лимфни метастази - N1/ Lymphnode metastases	1	0	1 (1,6 %)

включва множество променливи. Уравнението, чрез което може да се изчисли принадлежността на едно лице към категорията „болен“, има следния общ вид:

$P(\text{болен}) = 1 / (1 + e^{-Z})$, където като е основата на естествените логаритми – приблизително равна на 2,7182, Z има вида

$Z = B_0 + B_1 \cdot X_1 + B_2 \cdot X_2 + \dots + B_n \cdot X_n$, където X_1, X_2, \dots, X_n са означения на стойностите на рисковите фактори в модела, а $B_0, B_1, B_2, \dots, B_n$ са коефициенти на модела.

Множествен логистичен регресионен анализ беше използван, за да се определи множество от фактори (модел), чрез които може добре да се определи вероятността едно лице да бъде в групата на

болните или в групата на здравите (6). В нашият анализ са използвани факторите образование, незлокачествени заболявания на ЩЖ в семейството, ракови заболявания в семейството, консумация на пресни зеленчуци. При такъв подход отношенията на шансовете на участващите в модела фактори се променят (но не твърде много) както се вижда от таблица 4. Когато за определено лице се заместят стойностите на участващите в модела четири фактори, от това уравнение се намира вероятността лицето да е болно. Когато тази вероятност е по-малка от 0,5 лицето е в групата на здравите, а при вероятност по-голяма или равна на 0,5, в групата на болните. Тази класификация може да се

Таблица 4. Относителен риск за възникване на РЦЖ (логистична регресия) с включени в модела: образование, заболявания на щитовидната жлеза и ракови заболявания в семейството и консумиране на пресни, зелени зеленчуци.

Table 4. Odds ratio for induction of thyroid cancer (logistic regression) based on a model considering: education, history of thyroid diseases and cancer in the family and consumption of fresh, green vegetables.

Фактор Factor Odds Ratio	Отношение на шансовете Odds Ratio	95% доверителен интервал 95% confidence interval	P
Образование/Education висше <i>higher</i> средно <i>high</i> основно <i>secondary or primary</i>	Референтна група Reference group 2,35 5,27	0,82 ÷ 6,70 1,44 ÷ 19,28	0,111 0,012
История на заболявания на ЩЖ в семейството <i>History of thyroid diseases in family</i>	8,78	3,70 ÷ 20,84	< 0,001
История на ракови заболявания в семейството <i>History of cancer in family</i>	3,28	1,21 ÷ 8,91	0,020
Консумация на пресни, зелени зеленчуци <i>Consumption of fresh, green vegetables</i>	0,32	0,10 ÷ 1,00	0,05

сравни с реалния статус на всяко лице. Могат да бъдат построени и други модели за прогнозиране, но в тях ще участват повече фактори, които е трудно да бъдат установени. В този смисъл създадения модел може да се оцени като оптимален.

При обработка на данните бяха използвани пакети приложни програми за анализ на данни от епидемиологични проучвания – SPSS for Windows, Release 11,0,1 и STATA 6,0 for Windows 98/95/NT.

РЕЗУЛТАТИ

Честотата на двата основни хистологични вида на РЦЖ е показана на таблица 3. Случаите с диагностициран папиларен РЦЖ са 29 (81 %) общо в общини Смолян, Чепеларе и Самоков и 19 (70 %) във Враца. Фоликуларният вид е установен при 7 случая от рисковите райони и 8 случая от контролния. И в двете групи преобладават случаите с ранен стадий на развитие на тумора (T1 и T2).

При нито едно от изследваните лица не е измерена радиоактивност на ЩЖ, нито е била проведена йодна профилактика.

Само два случая и две контроли са били в други райони. Не се установява зависимост между местопребиваването през двата месеца след ЧА и риска за РЩЖ.

Не е установена разлика в заболяемостта от РЩЖ сред населението от най-замърсените и от най-чистите райони за периода 1990-2003г.

За целите на сравнителния анализ се приемат три степени на нивата на образование: основно (без образование и основно), средно и висше. За референтна група е приета тази с висше образование. Относителният риск е статистически значим и е най-висок за лицата с най-ниско образование: за тези с основно образование отношението на шансовете е $OR=3,69$, 95 % ДИ: 1,25; 10,92, $P=0,02$, а за лицата със средно е по-нисък $OR=1,31$, 95 % ДИ: 0,54; 3,18, $P=0,54$ в сравнение с групата лица с висше образование.

Изследвана е връзката между миналите заболявания на ЩЖ и РЩЖ. Анализът показва, че предхождащото заболяване на ЩЖ значимо повишава риска за заболяване от РЩЖ. Отношението на шансовете е определено на $OR=3,81$ (95 % ДИ: 1,07; 13,56), и $P=0,04$.

Информацията за фамилната обремененост включва неракови заболявания на ЩЖ (струма, тиреотоксикоза базедова болест, хипотиреозидизъм, микседем). Такава информация е търсена за кръвните родственици – майка, баща, братя, сестри. При 12 случая и 5 контроли роднините съобщават за заболяване на ЩЖ. Анализът показва, че при наличието на тиреоидна патология в семейството, рискът от РЩЖ е повишен: $OR=7,6$, 95 % ДИ: 3,5; 16,5, $P=0,01$. Когато се определя рискът само от гуша в семейството, то тогава отношението на шансовете е: $OR=3,24$, 95 % ДИ: 1,27; 8,29, $P=0,01$.

Фамилната обремененост е търсена и за ракови заболявания сред кръвните родственици, които водят до достоверно по-

вишаване на OR . В случаите, когато роднините имат ракови заболявания, $OR=4,0$, 95 % ДИ: 1,63; 9,84, $P=0,003$.

В анкетната карта за всеки случай и контрола е записвана цялата налична информация за рентгено диагностични медицински изследвания (какво изследване, по какъв повод е направено и кога). Резултатите показват, че диагностичните рентгенови процедури не са рисков фактор за възникване на РЩЖ. $OR= 0,78$, 95 % ДИ 0,41; 1,47, $P= 0,44$. Няма случаи, при които са провеждани диагностични процедури с йонизиращи лъчения в детска и юношеска възраст, т.е. през периода, за който е доказана висока лъчечувствителност за ЩЖ.

Установено е, че консумирането на зеле и пресни зелени зеленчуци поне един път в седмицата, може да има протективен ефект ($OR = 0,32$, 95 % ДИ 0,12; 0,84, при $P = 0,02$).

ОБСЪЖДАНЕ

Не се установяват разлики между заболяемостта от РЩЖ за периода 1990-2003 между районите с по-високо и с по-ниско облъчване. Ето защо за изучаване на действието на факторите и за подобряване на статистическите характеристики на извадката бяха обединени данните за двата района. От диагностираните случаи с РЩЖ и в двата района има само по един случай, които през 1986г. са били на възраст 0-4 годни, т.е. в най-рисковата група. Независимо, че има разлики в дозите на ЩЖ, получени от населението в отделните райони, то това не може да се свърже със заболяемостта от РЩЖ.

Няма разлика в честотата на папиларния и фоликуларния хистологичен вид в изследваните райони, което е в съответствие с литературните данни (16, 17, 24).

Местопребиваването през периода май-юни 1986г. има значение за получената доза от ЩЖ и съответно за риска за РЩЖ. Основният източник на облъчване на ЩЖ е консумирането на контаминирани с йод мляко и млечни продукти, като опасно се оказва овчето (и козето) в срав-

нение с кравето. В районите, които изследвахме (Смолян, Чепеларе, Самоков) основен поминък е животновъдството (предимно отглеждане на овце, кози и крави). Населението тук консумира повече мляко и млечни продукти и то предимно собствено производство. Съществено значение за получената доза за ЩЖ е произхода (търговска мрежа и/или частно производство) на млякото, включено в хранителния режим. Съгласно предварителните оценки (представи), очаква се зависимост между източника на млякото и риска за РЩЖ. Такава зависимост, обаче, не се установява. Няма връзка и между типа (овче, козе, краве) мляко и риска за заболяване на РЩЖ. Това вероятно се дължи на факта, че дозите на щитовидната жлеза са като правило под 0.1 Gy.

Установено е, че консумирането на мляко определя 55% до 80% от облъчването (3). Основните защитни мерки срещу облъчването на ЩЖ са строг контрол на замърсяването на млякото, млечните продукти и недопускането им за консумиране от населението през първите няколко седмици от аварията. Това се отнася най-вече за овчето и козето мляко.

В България по време на ЧА не бе провеждана йодна профилактика, т.е. блокиране на ЩЖ посредством на препарати, съдържащи стабилен йод (14, 19, 27, 28, 29).

В настоящето проучване се изучават и някои от вероятните рискови фактори за РЩЖ (7, 9, 10, 11, 13, 16, 17, 20, 21, 22, 23, 32, 33).

Образованието се приема като индикатор за социално-икономическото положение на личността. Социалната принадлежност не оказва влияние директно върху риска за заболяване от РЩЖ, (9), но образованието има отношение с упражняваната професия. Лица с ниска професионална квалификация работят по-ниско квалифициран труд и вероятността да са в контакт с професионални вредни агенти е по-голяма. Настоящото изследване установява по висок риск за РЩЖ за лица с по-ниско

образование.

Връзката между РЩЖ и предшестващи заболявания на ЩЖ, както се доказва в нашето проучване, е установено и от други епидемиологични изследвания (7, 16, 33). В комбинираният анализ от 12 изследвания от типа „случай-контрола“, включващ 2519 случая с РЩЖ, се установява връзка между струма, агенони, нодули и РЩЖ. Шест пъти е по-висок риска от РЩЖ за жени, при които е имало предшестваща струма (7).

Настоящият анализ установява връзка между РЩЖ и наличие на незлокачествени заболявания на щитовидната жлеза в семейството. При 3-6% от случаите с РЩЖ е доказано фамилно предразположение, което съответства с изводите на други автори (17, 20, 24). Този резултат се обяснява с наличието на вредности от околната и битова среда, които действат върху всички членове на семейството (25).

По-високата честота на рак сред членовете на семейството, както показват нашите резултати, също подкрепя хипотезата, че генетичната предразположеност и общите фактори от околната среда (хранителни навици, социално икономическо състояние) играят роля в етиологията на различни форми на РЩЖ.

Приема се, че няма риск за РЩЖ, свързан с медицинската рентгенова диагностика, или е много малък. Нашето изследване потвърждава отрицателните резултати на други епидемиологични проучвания (10, 13, 21, 23). Като се има предвид широкото използване на рентгеновите лъчи в медицинската диагностика, всяко проучване на канцерогенния риск от този източник заслужава внимание.

Много от пресните, зелени зеленчуци са източник на каротиноиди, вкл. бета-каротини и други антиоксиданти, които вероятно имат протективен ефект при раковите заболявания (26). Намалването на риска при консумиране на такива зеленчу-

ци е доказано от редица изследвания (5, 20), като има и проучвания обаче, които, не подкрепят тази хипотеза (8, 12). Протективният ефект при консумирането на пресни зелени зеленчуци се установява и от проведененият анализ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Проведеното аналитично епидемиологично проучване не доказва, че ЧА има влияние за възникването на РЦЖ в България.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Василев, Г. Оценка на здравните последици от Чернобилската авария в България съобразно уточнените дози на облъчване и новите рисковни коефициенти, предлагани от МКРЗ. *Рентгенология и Радиология*, 32, 1993, 2, 11-14.

2. Ильин, Л.А. Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности. *Атомиздат*, Москва, 1972.

3. Чобанова, Н., Т. Хаджиева, Г. Василев. Облъчване на щитовидните жлези на лица от българското население, гължащо се на радиоактивното замърсяване на страната по време на аварията на ЧА-ЕЦ през 1986 г. *Рентгенология и радиология*, XLIV, 2005, 3, 203-218.

4. Национален статистически институт. Население и демографски процеси. *Статистическо издателство, НСИ*, София, 1990, 1991, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004.

5. Bosetti, Cr., E. Negri, L. Kolonel et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. VII. Cruciferous and other vegetables (International). *Cancer Causes and Control*, 13, 2002, 765-775.

6. Breslow, N., N. Day. Statistical methods in cancer research, vol. 1, The analysis of case-control studies. *IARC Scientific publications № 32*, Lyon, 1980.

7. Franceschi, S., S. Preston-Martin, L. Dal Maso et al. A pooled analysis of thyroid cancer case-control studies. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control*, 10, 1999, 583-595.

8. Galatini, M., L. Hansson, R. Bergstrom et al. Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a population-based case-control study in Sweden and Norway. *Cancer Causes Control*, 8, 1997, 205-214.

9. Giskes, K., A. E. Kunst, J. Benach et al. Trends in smoking behavior between 1985 and 2000 in nine European countries by education, *Epidemiol. Comm. Health*, 59, 2005, 395-401.

10. Hallquist, A., L. Hardell, A. Degerman et al. Medical diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk for thyroid cancer: a case-control study. *Eur. J. Cancer Prev.*, 3, 1994, 259-267.

11. Hallquist, A., L. Hardell, A. Degerman et al. Thyroid cancer: reproductive factors, previous diseases, drug intake, family history and diet. A case-control study. *Eur J. Cancer Prev.*, 3, 1994, 481-488.

12. Horn-Ross, P., K. J. Hoggatt and Marion M. Lee. Phytoestrogens and thyroid cancer risk. The San Francisco Bay area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol. Biom. & Prev.*, 11, 2002, 43-49.

13. Inskip, P., A. Ekblom, M. Galanti et al. Medical diagnostic X rays and thyroid cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 87, 1995, 1613-1621.

14. IAEA The results of studying the radiation situation in the People's Republic of Bulgaria after the accident at Chernobyl nuclear power plant. 1986, 12-22 Vienna, 1986.

15. International Atomic Energy Agency (IAEA). Summary of the conference results. In: One decade after Chernobyl. Summing up the consequences of the accident. *Proceedings of an International Conference*. Vienna, 8-12 April 1996. Vienna: IAEA; STI/PUB/1001; 1996:3-17.

16. Knudsen, N., P. Laurberg, H. Perrild et al. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid*, 12, 2002, 10, 879-888.

17. Nagataki, Sh., E. Nystrom. Epidemiology and primary prevention of thyroid cancer. *Thyroid*, 12, 2002, 10, 879-888.

18. National Cancer Register. Cancer Incidence in Bulgaria, vol. I-VII *Oncologia, Suppl., Medicina and Fizkultura*, Sofia, 1990 - 2000.

19. Risks and Benefits of Stable Iodine Prophylaxis. In: Iodine Prophylaxis Following Nuclear Accidents. Proceeding of a joint WHO/CEC Workshop. July 1988. *Ed. Rubery E, Smales E. Pergamon Press*, 1990.

20. Ron, E., R. Kleinerman, J. Boice et al. A population-based case-control study of thyroid cancer. 79, *JNCI*, 1987, 1, 1-12.

21. Ron, E., J. Lubin, R. Shore et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Rad. Res.*, 141, 1995, 259-277.

22. Ron, E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. *Pediatr. Radiol.*, 32, 2002, 232-237.

23. Ron, E. Cancer risk from medical radiation. *Health Phys.*, 85, 2003, 1, 47-59.

24. Shore, R. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Rad. Res.*, 131, 1992, 98-111.

25. Sokic, S.I., B.J. Adana, H.D. Vlajinac et al. Risk factors for thyroid cancer, *Neoplasma*, 41, 1994, 6, 371-373.
26. Steinmetz, K., J. Potter. Vegetables, fruit and cancer prevention: a review. *J. Am. Diet. Assoc.*, 96, 1996, 1027-1039.
27. UNSCEAR, 1988. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, report, UN, 1988.
28. UNSCEAR, 2000. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, report, UN, 2000.*
29. USSR State Committee on the Utilization of Atomic Energy. The accident at the Chernobyl NPP and its consequences. Vienna: *International Atomic Energy Agency; Post Accident Review Meeting*, 1986.
30. Vassilev, G., A. Bairakova, I. Belokonski. Artificial radionuclide concentrations in the Bulgarian population over the period 1986-1988: An assessment of the irradiation of the Bulgarian population as a result of the global radioactive contamination of the Country after 1 May 1986. *Internat. Symp. Environmental contamination following a Major Nuclear Accident, vol. 1*, Vienna, 16-20 Oct. IAEA, 1989, 159-165.
31. Vassilev, G. Radiation doses in Bulgaria after the Chernobyl Accident. In: *Proceedings of International Conference „One Decade after Chernobyl“*, IAEA, Vienna, 1997, 3, 174-177.
32. Wakeford, R. The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene*, 23, 2004, 6404-6428.
33. Wong, F., E. Ron, T. Gierlowski et al. Benign thyroid tumors: General risk factors and their effects on radiation risk estimation. *Am. J. Epidem.*, 144, 1996, 8, 728-733.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Н. Чобанова
Национален център по радиобиология и
радиационна защита
Бул. „Кл. Охридски“ 132, 1756 София,
България Тел. 02 8626037/232.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. N. Chobanova
National Center of Radiobiology and Radiation
Protection
132, „Kl. Ohridsky“ blvd., 1756 Sofia, Bulgaria
Tel. 02 8626037/232

Еректилна дисфункция при пациенти със захарен диабет

Роман В. Розиванов, Галина А. Мелниченко, Юрий И. Сунцов,
Светлана И. Калининко

Руски изследователски център по ендокринология,
Руска академия на медицинските науки, Москва

Erectile Dysfunction in Patients with Diabetes Mellitus

Roman V. Rozhivanov, Galina A. Melnichenko, Yuriy I. Suntsov, Svetlana Y. Kalinchenko
Russian Research Center of Endocrinology Russian, Academy of Medical Sciences, Moscow
(Head – academician RAS and RAMS, prof. I. I. Dedov)

Резюме

Редица автори съобщават наличие на еректилна дисфункция (ЕД) при над 50 % от мъжете със захарен диабет, но досега данни за Руската Федерация няма. В настоящото проучване са включени 276 мъже с диабет тип 1 и 335 мъже с диабет тип 2, както и контролна група от 70 мъже. Изследвани бяха HbA_{1c}, сексуална функция, психологически статус и усложнения на диабета. Общата честота на ЕД сред пациентите с тип 1 и тип 2 захарен диабет беше 38,7 % и 66,2 %, съответно, като показва

Abstract

According to the different authors the frequency of sexual dysfunction is more than 50 % in diabetic men, but there is no data about Russian Federation. We studied 276 and 335 men with diabetes mellitus type 1 and 2, respectively and 70 men of control group. We assessed the HbA_{1c}, sexual function, psychological status, and diabetes complication. The total frequency of ED among patients with diabetes type 1 and 2 is 38,7 % and 66,2 %, respectively. It increased with aging and duration of diabetes. The frequency of ED in diabetic men is higher compared

нарастване с възрастта. Честотата на ЕД беше 3,3 пъти по-висока сред диабетиците в сравнение с контролите без диабет. Ние установихме връзка между ЕД и компенсацията и усложненията на диабета. ЕД оказва също така негативен ефект върху психологическия статус. Основният патогенетичен фактор за ЕД при диабетно болните беше невронията (съответно 91,7 % и 76,1 % за тип 1 и тип 2 диабет). Неврогенната ЕД възниква при 46,1 % от пациентите със захарен диабет преди първите клинични поряби на дистална невронията. Атеросклерозата на кавернозните артерии (артериогенна ЕД) се доказва при 19,6 % от болните с ЕД и захарен диабет тип 1 и при 47,3 % от тези със захарен диабет тип 2. При мъжете с диабет артериогенната ЕД възниква в 53 % преди първите признаци на оклузивна периферно-съдова болест, в 18% преди появата на стенокардия и в 25,7 % от случаите преди инфаркта на миокарда. ЕД все още не се диагностицира навреме в амбулаторната практика. ЕД може да се използва като ранен клиничен маркер за неврогенни и артериогенни усложнения на захарния диабет.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: еректилна дисфункция, захарен диабет, епидемиология

Background of study

According to WHO there are about 180 million patients with diabetes mellitus on the planet, and their number progressively increases. The same situation can be seen in the Russian Federation with 8 million patients with diabetes mellitus [1]. In previous epidemiologic studies the frequency of sexual dysfunction was more than 50 % in patients with diabetes mellitus [7]. Erectile dysfunction (ED) is the most common type of sexual dysfunctions [4]. But there were no epidemiological studies of ED in men with diabetes in the Russian Federation (in different geographic regions with different diabetes compensation).

with men without diabetes 3,3 times. We revealed connection between ED and diabetes compensation and its complications. There was negative effect of ED on psychological status. The main pathogenetic factor of ED in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 was neuropathy (91,7 % and 76,3 %, respectively). Neurogenic ED in diabetic men develops earlier than first clinical signs of distal neuropathy in 46,1% of cases. Cavernosal arteries athero-sclerosis (arteriogenic ED) was revealed in 19,6 % and 47,3 % of cases in patients with ED and diabetes type 1 and 2, respectively. Arteriogenic ED develops in diabetic men earlier than the first clinical signs of peripheral occlusive arterial disease, stenocardia and myocardial infarction in 53 %, 18 % and 25,7 % of cases, respectively. ED is still poorly diagnosed by general practitioners. ED can be used as an early clinical marker of neuro-genic and arteriogenic complications.

KEY WORDS: erectile dysfunctions, diabetes, epidemiology

In the present study, we examined the frequency of ED in men with diabetes mellitus type 1 and 2 and its association with other complications of diabetes.

Patients and methods

We studied randomly selected cohorts of men with diabetes type 1 (276 men) and 2 (335 men), living in different geographic regions of the Russian Federation (Moscow-city, Nizhegorodskaya, Tyumenskaya, Omskaya areas). 70 men without diabetes with normal oral glucosetolerance test (WHO recommendations) were included as a control group [2].

The level of glycated haemoglobin

(HbA_{1c}) was measured in all the patients with „DCA 2000+“ „Bayer“, Germany). We assessed sexual and diabetological history, sexual function (International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5)) and prevalence of depressive mood, nervousness or anxiety (AMS scale: psychological subscale [3]). We examined vibraton, tactile, temperature sensitivity of the penis, the bulbo-cavernosal reflex [5] and symptoms of distal diabetic polyneuropathy (DNP) by the scale Neuropathy Disability Score (NDS) [10]. To assess penile haemodynamic duplex ultrasonography (Minimax Doppler Fono - 10 Mgz) of a. cavernosa and a. dorsalis pedis with pharmacological test was made.

Statistical analyses were done using Mann-

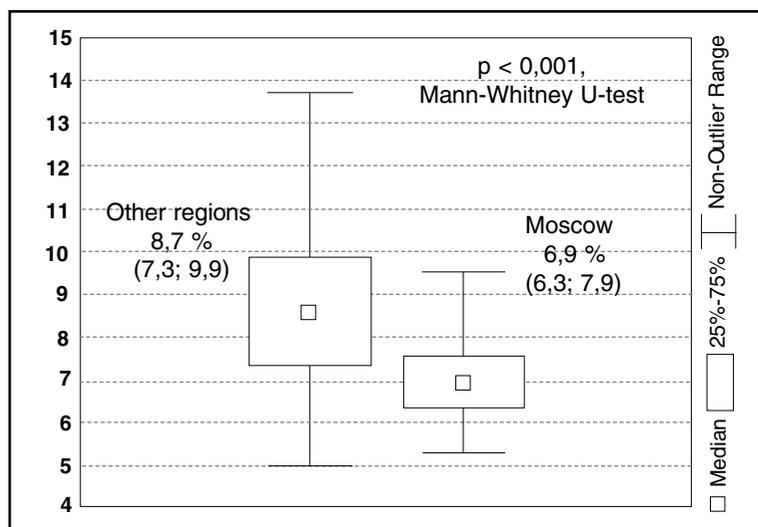
Whitney U-test, Fisher exact p-test and Spearman correlations test by STATISTICA program (StatSoft Inc. USA, 6.0). p values less than 0,05 were considered to be statistically significant. The quantitative data are presented as median and inter - outlier range (Me [25 %; 75 %]). Qualitative data are presented as percent (%).

Results and discussion

The Frequency of ED in men with diabetes mellitus type 1 and 2 varied in different regions of the Russian Federation (groups were compared by age and number of objects). However, we have not revealed any significant differences in the frequency of ED in different regions of Russian Federation, except Moscow (Table 1).

Таблица 1. Честота на ЕД при мъже със захарен диабет тип 1 и 2, в различни райони на Руската федерация
Table 1. The frequency of ED in men with diabetes mellitus type 1 and 2 in different regions of Russian Federation

Diabetes mellitus захарен диабет	Nizhegorodskaya area * Нижегородска област	Tyumenskaya area * Тюменска област	Omskaya area * Омска област	Moscow ** Москва	p= (Fisher exact p-test) Тест на Фишер
Type 1 Тип 1	31,8 % (21/66)	42,6 % (32/75)	40,8 % (29/71)	23,4 % (15/64)	*p>>0,05 **p<0,001
Type 2 Тип 2	65,4 % (70/107)	61,9 % (65/105)	74,6 % (47/63)	35,0 % (21/60)	*p>>0,05 **p<0,001



Patients in Moscow were more often observed by endocrinologists than in regions, and the level of HbA_{1c} in these patients was significantly lower compare with patients in other regions of Russian Federation (diagram 1).

Фигура 1. Ниба на HbA_{1c} при пациенти от Москва и други райони на Руската федерация

Figure 1. The level of HbA_{1c} in patients in Moscow and other regions of Russian Federation

Therefore, the frequency of ED among the patients, living in Moscow does not correspond to the real frequency of ED in patients with diabetes mellitus in the Russian Federation. When

we excluded the data, received in Moscow, the total frequency of ED among patients with diabetes mellitus type 1 and 2 became 38,7 % and 66,2 %, respectively. It increased with age (table 2).

Таблица 2. Честота на ЕД при мъже със захарен диабет тип 1 и 2 сред контролната група (без данните за Москва)

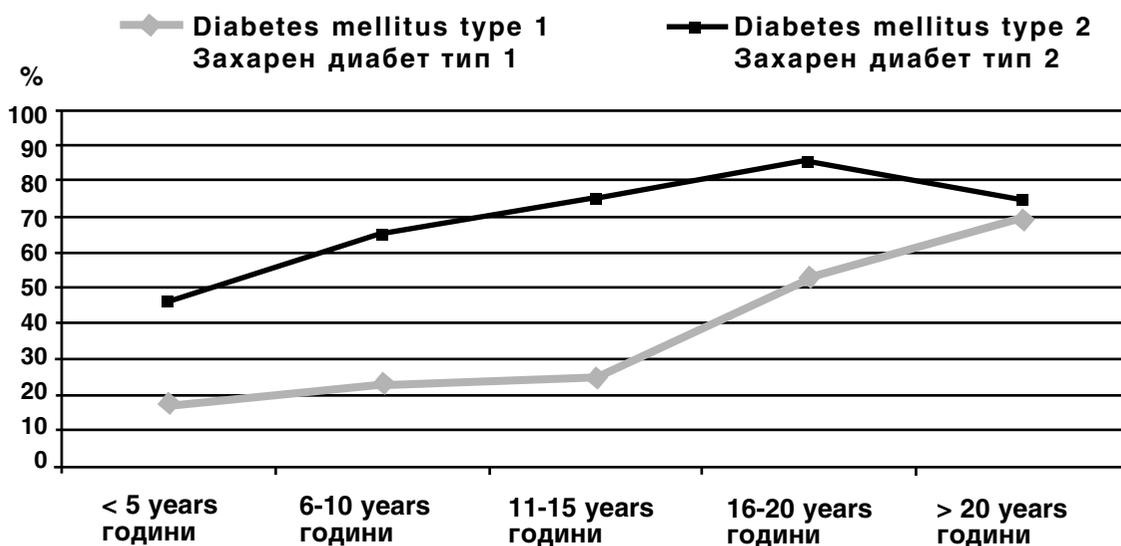
Table 2. The frequency of ED in men with diabetes mellitus type 1 and 2 and in the control group (without Moscow data)

Age group възрастова група	Diabetes mellitus type 1 Захарен диабет тип 1	Diabetes mellitus type 2 Захарен диабет тип 2	Control group Контролна група
18-30 years/з	9,6 % (8/83)		0 % (0/20)
31-50 years/з	50,9 % (55/108)	43,3 % (26/60)	13,3 % (4/20)
> 50 years/з	90,5 % (19/21)	72,5 % (156/215)	35 % (7/20)
Total/ Общо	38,7 % (82/212)	66,2 % (182/275)	15,7 % (11/70)

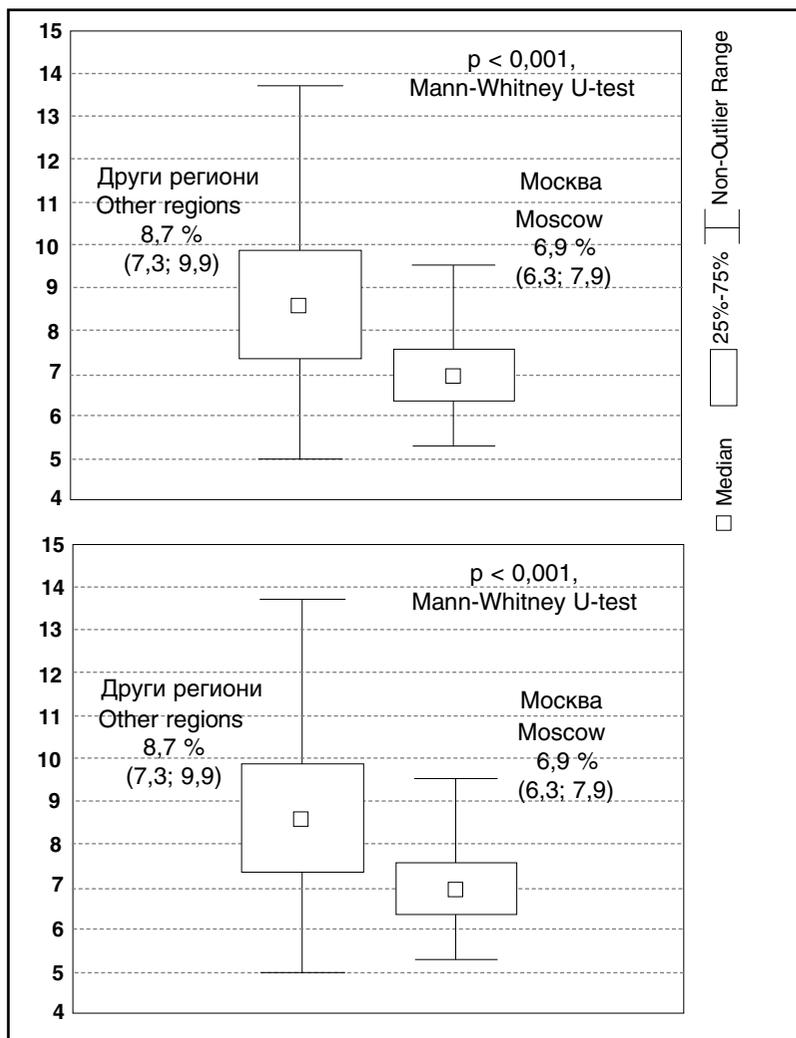
The total frequency of ED in the control group was 15,7 %. Therefore, the frequency of ED in men with diabetes is 3,3 times (2,5-4,2) higher than in men without a diabetes.

The frequency of ED also increased with the increasing duration of diabetes (diagram 2).

On the diagram 3 is our data, which demonstrates the connection between ED and diabetes mellitus compensation.



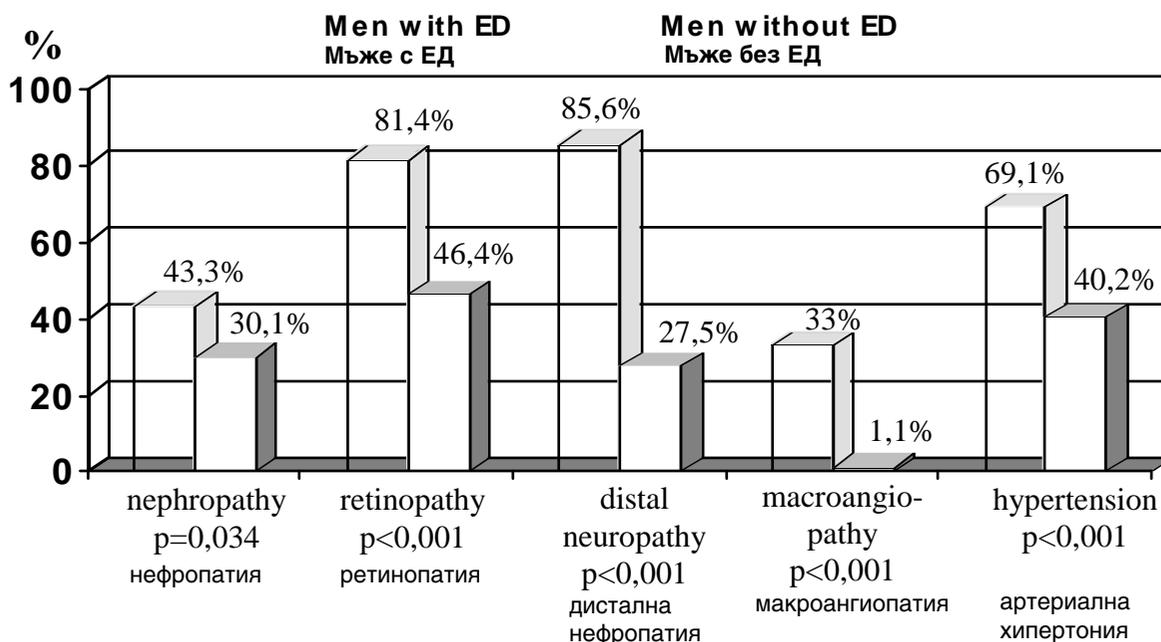
Фигура 2. Честота на ЕД и давност на диабета
Figure 2. The frequency of ED and duration of diabetes



Фигура 3. Нивата на HbA_{1c} при пациенти с и без ЕД

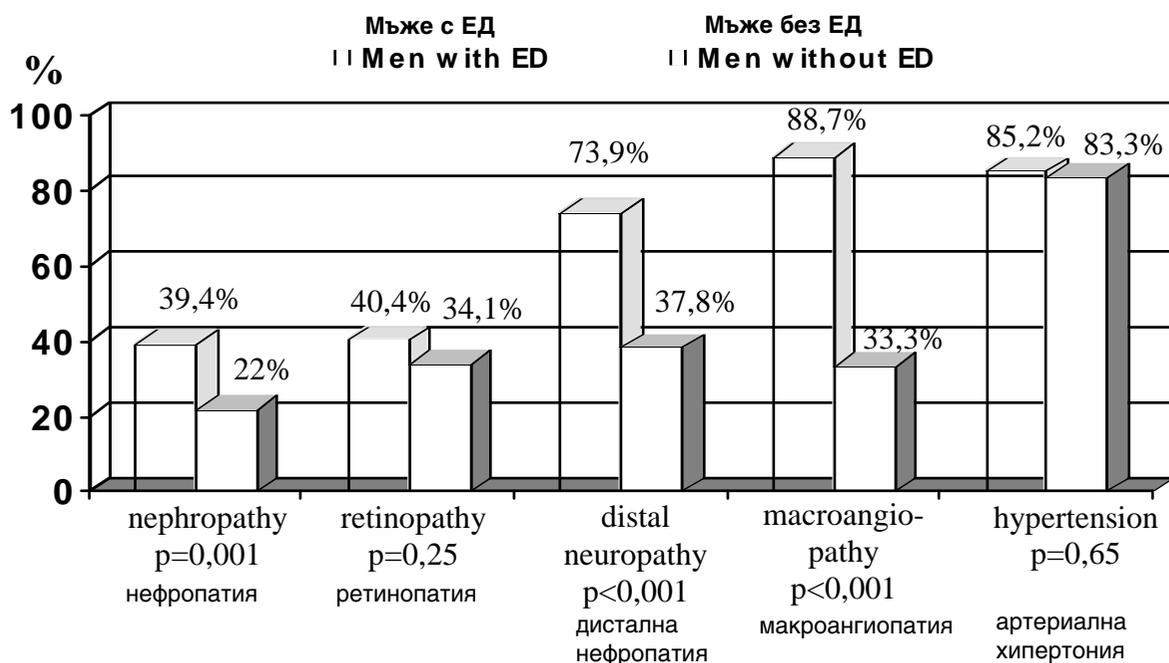
Figure 3. The level of HbA_{1c} in patients with and without ED

We also revealed the higher prevalence other diabetic complications in diabetic patients with ED (Fisher exact p-test) compared with patients without ED (diagram 4 and 5).



Фигура 4. ЕД и други усложнения на ЗД тип 1

Figure 4. ED and other complications of diabetes mellitus type 1



Фигура 5. ЕД и други усложнения на ЗД тип 2
Figure 5. ED and other complications of diabetes mellitus type 2

The prevalence of depressive mood, nervousness or anxiety in patients with ED and diabetes mellitus also was significantly higher compared with diabetic patients without ED. The prevalence of depressive mood, nervousness or anxiety in patients with ED and diabetes mellitus type 1 was 39,2 %, and it was significantly higher ($p<0,001$, Fisher exact p-test), compared with diabetic men without ED (8,4 %). The prevalence of depressive mood, nervousness or anxiety in patients with ED and diabetes mellitus type 2 was 30,0 %, and it also was significantly higher ($p=0,03$, Fisher exact p-test), compared with diabetic men without ED (18,9 %). The data demonstrates a negative effect of ED on the psychological status of the patients.

The main pathogenetic factor of ED in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 was neuropathy (91,7 % and 76,3 %, respectively). The IIEF-5 score in men with neurogenic ED and diabetes mellitus type 1 was 14 [13;18], and in men with neurogenic ED and diabetes mellitus type 2 it was 14 [7;17]. There was a significant correlation (Spearman correlations test)

between IIEF-5 score and NDS in patients with neurogenic ED and diabetes mellitus type 1 and 2 ($r = -0,39$; $p < 0,001$ and $r = -0,46$; $p < 0,001$, respectively).

Cavernosal arteries atherosclerosis (arteriogenic ED) was found in 19,6 % and 47,3 % of the cases in patients with ED and diabetes mellitus type 1 and 2, respectively. The prevalence of arteriogenic ED increased with age. It was significantly (Fisher exact p-test) higher in older age groups patients with ED (>50 years), compared with younger (31-50 years) age groups: diabetes mellitus type 1 (43,5 % vs. 14,1 %, respectively, $p=0,007$), diabetes mellitus type 2 (51,2 % vs. 27,3 %, respectively, $p=0,013$). Patients with cavernosal arteries atherosclerosis had more severe ED. Median IIEF-5 score in men with arteriogenic ED and diabetes mellitus type 1 was 13 [10;14], and in men with arteriogenic ED and diabetes mellitus type 2 it was 10 [6;14].

Some studies demonstrated ED as the first sign of diabetic neuropathy and as an early predictor of atherosclerosis and ischemic heart disease [6,8,9]. We have analyzed the develop-

ment rates of ED and other complications of diabetes mellitus. We revealed that neurogenic ED in patients with diabetes mellitus develops earlier than the first clinical signs of DNP in 46,1 % of cases. Arteriogenic ED develops in patients with the diabetes mellitus earlier than the first clinical signs of peripheral occlusive arterial disease, stenocardia and myocardial infarction in 53 %, 18 % and 25,7 % of cases, respectively.

Despite the extremely high frequency of ED in patients with diabetes mellitus type 1 and 2, and its association with the development and progression of other complications of diabetes, ED is still under diagnosed by primary care doctors. Only 22,7 % of patients with ED and diabetes mellitus type 1 have previously discussed their sexual problems with the doctor. The same is true for patients with diabetes mellitus type 2: only 19,2 % of patients with ED have discussed their sexual problems with the physician. This problem was observed in all regions.

Conclusion

ED is a common complication of diabetes mellitus type 1 (38,7 %) and 2 (66,2 %), which is associated with the compensation, duration of diabetes and the age of the patients. ED can play an important role as a factor of motivation for patients to improve the compensation.

As ED is still under diagnosed by primary care physicians, it is necessary to seek for signs of sexual dysfunction actively. When revealing ED, we must diagnose the form of ED: neurogenic and arteriogenic forms of ED are common complications of diabetes and can be used as an early clinical marker of DNP, peripheral occlusive arterial disease and ischemic heart disease, respectively.

Early revealing and pathogenetic treatment of ED can not only improve the quality of life of the patients with diabetes mellitus but also prevent the development of other more severe neurogenic and arteriogenic complications of diabetes.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Дегов. И. И., Ю. И. Сунцов, С. В. Кудрякова. Эпидемиология сахарного диабета. В: „Сахарный диабет“ Под ред. И. И. Дегов, М. В. Шестакова, Универсум Паблшинг., Москва, 2003, 75-93.
2. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation, 1999.
3. Heinemann, L. A. J., F. Saad, T. Zimmermann, A. Novak, E. Myon, X. Badia, P. Potthoff, G. T'Sjoen, P. Pollanen, N. P. Goncharow, S. Kim, C. Giroudet. The Aging Males' Symptoms (AMS) scale: Update and compilation of international versions. *Health Qual. Life Outcomes.*, 1, 2003, 1, 15.
4. Kubin, M., G. Wagner, A. R. Fugl-Meyer. Epidemiology of erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.*, 15, 2003, 1, 63 - 71.
5. Rozhivanov, R.V., S. Y. Kalinchenko. Neurological criteria of neurogenic erectile dysfunction diagnostics in patients with diabetes. *Andrologia.*, 36, 2004, 4, 193.
6. Sasayama, S., N. Ishii, F. Ishikura, G. Kamijima, S. Ogawa, K. Kanmatsuse, Y. Kimoto, I. Sakuma, H. Nonogi,

A. Matsumori, Y. Yamamoto. Men's Health Study: epidemiology of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Circ. J.*, 67, 2003, 8, 656 - 659.

7. Schiel, R., U.A. Muller. Prevalence of sexual disorders in a selection-free diabetic population (JEVIN). *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 44, 1999, 2, 115 - 121.

8. Sullivan, M. E., C. S. Thompson, M. R. Dashwood, M. A. Khan, J. Y. Jeremy, R. J. Morgan, D. P. Mikhailidis. Nitric oxide and penile erection: is erectile dysfunction another manifestation of vascular disease? *Cardiovasc. Res.*, 43, 1999, 3, 658 - 665.

9. Vinik, A.I., R.E. Maser, B.D. Mitchell, R. Freeman. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.*, 26, 2003, 5, 1553 - 1579.

10. Young, M. J., A. J. Boulton, A. F. MacLeod, D. R. Williams, P.H. Sonksen. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia.*, 36, 1993, 2, 150 - 154.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Roman V. Rozhivanov: Fax: +7 (495) 124-43-01 E-mail: rrozhivanov@mail.ru

Galina A. Melnichenko: Fax: +7 (495) 718-05-22 E-mail: melnich@endocrincentr.ru

Yuriy I. Suntsov: Fax: +7 (495) 124-10-21 E-mail: registr@endocrincenter.ru

Svetlana Y. Kalinchenko: Fax: +7 (495) 124-43-01 E-mail: kalinchenko@list.ru

Moscow, 117136, Russia,
Research Center for Endocrinology,
Russian Academy of Medical Sciences, Str.
Dmitria Ulyanova 11.

Тотален антиоксидантен статус в постпрандиалния период при пациенти с Тип 2 захарен диабет

М. Петкова¹, Б. Дишлянова², Г. Кирилов³, Г. Генчев⁴

¹ Клиника по ендокринология, УМБАЛ „Г. Странски“, Плевен

² Клинична лаборатория, УМБАЛ „Александровска“, София

³ Клиничен център по ендокринология и геронтология, МУ, София

⁴ Секция по Медицинска информатика и биостатистика, МУ, София

Total Antioxidant Status During the Postprandial Period in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

M. Petkova¹, B. Dishlyanova², G. Kirilov³, G. Genchev⁴

¹ Clinic of Endocrinology, University Hospital „G. Stranski“, Pleven

² Clinical Laboratory, University Hospital „Alexandrovska“, Sofia

³ Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

⁴ Section of Medical Informatics and Biostatistics, Medical University, Sofia

Резюме

Метаболитните промени и оксидативният стрес в постпрандиалния период се определят като рискови фактори за поява на сърдечно-съдови заболявания.

Цел на настоящето проучване беше да се изследват промените в нивото на тоталния антиоксидантен капацитет на плазмата (ТАОС) след прием на стандартна закуска при пациенти с тип 2 захарен диабет (ЗД) и връзката им с останалите метаболитни параметри.

В изследването участваха 18 пациенти (10 мъже и 8 жени) на възраст – $51,25 \pm 2,76$ год.; давност на захарния диабет – $4,51 \pm 4,20$ год.; индекс на телесна маса (ИТМ) – $28,02 \pm 3,0$ kg/m²; HbA_{1c}: $8,77 \pm 1,0$ %. Провежданото антидиабетно лечение беше преустановено 2 седмици преди експеримента. Нива-

Abstract

Mealtime hyperglycemia and oxidative stress during the postprandial period are independent risk factors for cardiovascular mortality in Type II diabetic patients, but the mechanisms which may explain the relationship between postprandial blood glucose level and macrovascular disease are poorly known.

Aim of the study was to investigate the plasma total antioxidant status during the postprandial period in NIDDM patients and its relations with the rest of the metabolic parameters.

Eighteen patients (10 male and 8 female) with mean age: $51,25 \pm 2,76$ years, duration of the disease: $4,51 \pm 4,20$ years, BMI: $28,02 \pm 3,0$ kg/m², HbA_{1c}: $8,77 \pm 1,0$ % participated in the study. The antidiabetic medication of the patients was interrupted for 2 weeks prior to the study. The levels of: glycaemia, insulin, c-peptide, cholesterol, TGL

та на: гликемията, инсулина, α -пептида, тоталния холестерол (хол.), триглицеридите (ТГЛ), ТАОС се измерваха изходно и 30, 60, 90, 120, 180 и 240 мин. след стандартна закуска (Sustacal®).

Тоталният антиоксидантен статус на плазмата при пациентите с тип 2 ЗД беше сравнен с този при контроли без ЗД, съответстващи по възраст, пол и ИТМ.

При пациентите с тип 2 ЗД нивото на ТАОС беше статистически значимо по-ниско в сравнение с контролите - $0,95 \pm 0,43$ и $1,32 \pm 0,14$ mmol/l съответно ($p=0,025$). По време на постпрандиалния период ТАОС намалява в сравнение с изходното ниво като на 180 мин. то е 80,2 % от базалното, но статистически незначително ($p>0,05$). Статистически значима обратна корелация беше установена между нивата на ТАОС на 60 и 90 мин. с нивото на гликемията на 60 мин. ($r = -0,8$, $p<0,05$). Позитивна корелация беше намерена между нивата на ТАОС на 180 мин. и нивото на ТГЛ на 120 мин ($r=0,99$, $p<0,01$), както и между базалните нива на ТАОС и тези на инсулина на 120- и 240 мин. ($r=0,86$, $p<0,05$).

Нашите резултати показват, че при пациенти с тип 2 ЗД нивото на ТАОС е по-ниско в сравнение с това при лица без ЗД. Умерената хипергликемия след прием на смесена храна не предизвиква статистически значимо понижение на ТАОС при пациенти с тип 2 ЗД.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет тип 2, тотален антиоксидативен статус, постпрандиален период

Увод

Захарният диабет се придружава със сърдечно-съдови усложнения за възникването на които основно място заема високото гликемично ниво. Метаболитните промени в постпрандиалния период бяха определени като важен фактор, допринасящ за появата на атеросклеротичните

and total antioxidant status (TAOS) were measured from 0 to 240 min after mixed meal (Sustacal). Patients' TAOS was compared to those of healthy age, sex and BMI matched subjects. In NIDDM patients TAOS was significantly lower compared to TAOS in non-diabetics ($0,95 \pm 0,43$ vs $1,32 \pm 0,14$ mmol/l; $p=0,025$). TAOS was decreased during the postprandial period compared to the basal level, but not statistically significant ($p>0,05$). At 180 min TAOS was 80,6 % vs basal. A significant negative relationship was found between TAOS at 60-and 90 min and glycemia at 60 min ($r = -0,8$, $p<0,05$). Positive relationship between TAOS at 180 min and TGL at 120 min ($r = 0,99$, $p<0,01$), and between basal TAOS and plasma insulin at 120- and 240 min ($r = 0,86$, $p<0,05$) was revealed.

The results showed that the level of total antioxidant status in patients with type 2 DM was lower compared to non-diabetic subjects. Moderate hyperglycemia after mixed meal did not cause significant change in the total antioxidant status in NIDDM patients.

KEY WORDS: diabetes mellitus type 2, total antioxidant status, postprandial period

промени (7). При пациенти без диабет за появата на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) водеща роля има постпрандиалната хипертриглицеридемия (10), докато при пациенти със захарен диабет (ЗД), такава роля играе постпрандиалната хипергликемия (6). При ЗД, обаче в постпрандиалната както на хипергликемията, така и на хипертриглицеридемията (3). Механизмите,

фаза са налице едновременно и двете посочени нарушения и тяхната роля и значение в патогенезата на сърдечно-съдовите усложнения при това заболяване са обект на дискусии.

В последните години Brownlee M. открива унифицирания биохимичен механизъм, чрез който се активират всички процеси, участващи в патогенезата на диабетните усложнения, а именно: повишен поток през полиоловия път, повишено образуване на крайни продукти на гликирането (AGE), повишена активност на protein kinase C (PKC) и на nuclear factor- κ B (NF- κ B) и повишен поток през хексозаминовия път (2). Хипергликемията индуцира свърхпродукция на супероксиди от митохондриалната верига за електронен транспорт. Натрупването на супероксиди редуцира активността на ендотелната NO-synthase (eNOS), но посредством NF- κ B и PKC активира NAD (P)H и повишава експресията на индуцираната NO-synthase (iNOS). Камо краен ефект от тези процеси генерирането на NO се повишава. Това състояние благоприятства формирането на силния оксидант пероксинитрид, което нарушава равновесието между eNOS и iNOS с резултат образуването на супероксид вместо NO. Последното води до увреждане на ДНК, което пък е стимул за активиране на нуклеарния ензим poly (ADP-ribose) polymerase. Това води до намаляване концентрацията на неговия интрацелуларен субстрат-NAD⁺, редуцирайки скоростта на гликолизата, електронния транспорт, формирането на ATP и продуцирането на ADP ribosylation на GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase). Подтиснатата активност на този ензим задвижва останалите патогенетични механизми (5).

Редица директни и индиректни доказателства подкрепят схващането, че острата хипергликемия оказва своите ефекти, продуцирайки оксидативен стрес. Нещо повече, изказано е предположение, че последният може би е медиатор на ефектите които са в основата на повишеното образуване на свободни радикали в условията

на хипергликемия и хипертриглицеридемия се медиатират чрез индукцията активността на NADPH (14).

В повечето проучвания, касаещи промените в нивото на оксидативния стрес в прандиалния период се използват храни с високо съдържание на въглехидрати или мазнини (13) или комбинация от двете (4). Взаимовръзките между метаболитните промени, след прием на смесена храна и оксидативния стрес не са подробно изследвани при пациенти с тип 2 ЗД.

Цел на настоящето проучване беше да се изследват промените в нивото на тоталния антиоксидантен капацитет на плазмата (ТАОС) след прием на стандартна закуска при пациенти с тип 2 захарен диабет (ЗД) и тяхната връзка с останалите метаболитни параметри в постпрандиалния период.

Пациенти и методи

Изследването беше одобрено от Комисията по етика към Диабетен Център „Св. Лука“.

В изследването участваха 18 пациенти (10 мъже и 8 жени), които отговаряха на следните критерии:

- 1) възраст от 30-70 год.;
- 2) диагностициран НИЗЗД най-малко 6 месеца преди изследването;
- 3) провеждащи лечение с перорални противодиабетни средства в продължение най-малко на 3 месеца;
- 4) кръвна глюкоза на гладно - 6,6 и <13,9 ммол/л в края на първата седмица след спиране на досегашното лечение;
- 5) HbA_{1c} - >7,0 - <11% и след подписване на информирано съгласие за участие в изследването.

От наблюдението бяха изключвани пациенти с:

- 1) ИТМ > 40кг/м²;
- 2) пролиферативна ретинопатия или нефропатия;
- 3) тежки чернодробни, бъбречни или кардиоваскуларни заболявания;
- 4) анамнестични данни за стомашно-чревна дисфункция или постоянно използващи лаксативни

средства;

4) лекувани с глюкокортикоидни медикаменти до 6 м. преди изследването;

5) неконтролирана хипертония >180/110мм Hg.

Две седмици след спиране на лечението с перорални средства пациентите се оценяваха въз основа на резултатите от предварителните изследвания и бяха включвани в наблюдението, ако отговаряха на гореизброените критерии.

Изследването беше извършено в амбулаторни условия. Всеки пациент се явяваше сутрин, на гладно, най-малко 12 часа след последното хранене. Всеки един от пациентите приемаше готова стандартна закуска (Sustacal®), която съдържаше 240 kcal: 33гр. въглехидрати, 15гр. протеини и 6гр. мазнини. Преди и 30, 60, 90, 120, 180 и 240 мин. след стандартната закуска бяха измервани следните параметри: гликемия, инсулин, с-пептид, тотален хол., ТГЛ, ТАОС. Нивото на ТАОС на гладно при пациентите с диабет беше сравнено с това при 12 контроли без диабет, съответстващи по пол, възраст и ИТМ.

Плазмен холестерол се определяше чрез ензимен колориметричен метод след ензимна хидролиза и оксигация (CHOD-PAP-METHOD, HUMAN GESELLSCHAFT fur BIO-CHEMICA und DIAGNOSTICA, GERMANY). Пл. ТГЛ се определяха с помощта на ензимен колориметричен метод след ензимна хидролиза с липаза (GPO-PDP method), с реактиви на фирмата: HUMAN GESELLSCHAFT fur BIO-CHEMICA und DIAGNOSTICA, GERMANY) или на Hoffmann-La Roche, Wien, Austria.

За измерване на ТАОС на плазмата беше използван кит Randox Total Antioxidant Satus, на фирмата Randox Laboratories Ltd, UK. посредством измерване нивата на интрацелуларните антиоксиданти – glutathione peroxidase и superoxide dismutase. Нивото на свободен инсулин беше изследвано с помощта Microparticle enzyme immunoassay, Abbott Laboratories, Japan. С-пептидното ниво (норма 1,79-5,4нг/мл) се измерваше чрез радиомунологичен метод, RIA, Вук-Sangneric Diagnostica, Germany.

Статистически методи

Статистическата обработка на данните беше извършена с компютърна програма за биостатистически анализ SPSS. Използвани бяха методи за параметричен и непараметричен анализ (Chi-squared Pearson's, Mann Whitney U test, ANANOVA). Използван беше регресионен анализ за определяне вида на зависимостта. Изследваните показатели са отразени като средни стойности ± стандартна грешка Std E (Standart error). Стойност на $p < 0,05$ е приета за сигнификантна.

Резултати

Клиничните данни на пациентите са представени на табл. 1.

Таблица 1. Клинични данни на пациентите
Table 1. Clinical data of the patients

Възраст (гог.) Age (yrs)	51,25±2,76
Давност на захарния диабет (гог.) Duration of Diabetes mellitus (yrs)	4,50±4,20
ИТМ (кг/м ²) BMI (kg/m ²)	28,02±3,0
HbA _{1c} (%)	8,77±1,0

Изходните нива на общия холестерол (3,85±1,3ммол/л) и ТГЛ (1,02±0,43ммол/л) при контролите бяха статистически сигнификантно по-ниски ($p < 0,05$) сравнение с тези при пациентите със ЗД (4,63±2,2ммол/л и 2,16±2,01ммол/л съответно). Бяха установени статистически значимо по-високи базални нива на ТАОС при контролните лица (1,32±0,14ммол/л) в сравнение с тези при пациентите с диабет (0,95±0,33ммол/л, $p = 0,025$).

При пациентите със ЗД беше установено статистически значимо повишение на гликемията 30, 60, 90 и 120 мин. след консумация на стандартна закуска в сравне-

ние с изходните гликемични нива ($p < 0,05$). Подобно повишение се отбелязва и по отношение на постпрандиалните нива на ИРИ, за които статистически значимо повишение над изходното ниво се отбелязва на 60 и 90 мин ($p < 0,05$). Измерените нива на с-peptide в същите минути не показват статистически значими промени в сравнение с изходните стойности ($0,43 \pm 0,32$ - $0,64 \pm 0,44$ - $0,79 \pm 0,54$ - $0,76 \pm 0,66$ - $0,80 \pm 0,73$ - $0,63 \pm 0,67$ - $0,55 \pm 0,51$ нмол/л на 0 - 30 - 60 - 90 - 120 - 180 и 240 мин. съответно). Промените в нивата на общия холестерол и ТГЛ са представени на Таб. 2. Не бяха установени статистически значими промени в нивата на последните параметри по време на периода след нахранване в сравнение

нива на ТАОС и тези на инсулина на 120- и 240 мин. ($r = 0,86$, $p < 0,05$), както и между нивата на ТАОС на 180 мин. и нивото на ТГЛ на 120 мин ($r = 0,99$, $p < 0,01$),

Дискусия

Нивата на общия хол. и ТГЛ на гладно при пациентите с тип 2 ЗД, участвали в нашето изследване бяха статистически сигнификантно по-високи, а нивото на ТАОС беше статистически значимо по-ниско в сравнение нивата при контролните лица. Още преди изявата на ЗД, в условията на инсулинова резистентност и нарушен глюкозен толеранс, рискът за поява на кардиоваскуларни заболявания е повишен. Тип 2 ЗД се придружава с оксидативен стрес,

Таблица 2. Нива на холестерол и ТГЛ в постпрандиалния период
Table 2. Cholesterol and TGL levels during the postprandial period

Време (мин.) Time (min)	Общ холестерол (ммол/л) Total Cholesterol (mmol/l)	ТГЛ (ммол/л) TGL (mmol/l)
0	$4,64 \pm 2,2$	$2,2 \pm 2,0$
30	$4,12 \pm 2,1$	$2,1 \pm 2,1$
60	$4,26 \pm 1,6$	$2,4 \pm 2,0$
90	$4,19 \pm 1,4$	$2,2 \pm 2,1$
120	$4,94 \pm 2,5$	$2,5 \pm 2,7$
180	$5,10 \pm 1,4$	$2,4 \pm 2,7$
240	$4,80 \pm 1,2$	$2,6 \pm 2,3$

с базалните ($p > 0,05$).

В постпрандиалния период нивото на ТАОС при пациентите със ЗД се понижава и 180 мин. след приема на стандартна закуска то е 80,6% по-ниско в сравнение с изходното. Посоченото снижение, обаче, е статистически недостоверно ($p > 0,05$). Промените на ТАОС в постпрандиалния период са представени на фиг. 2.

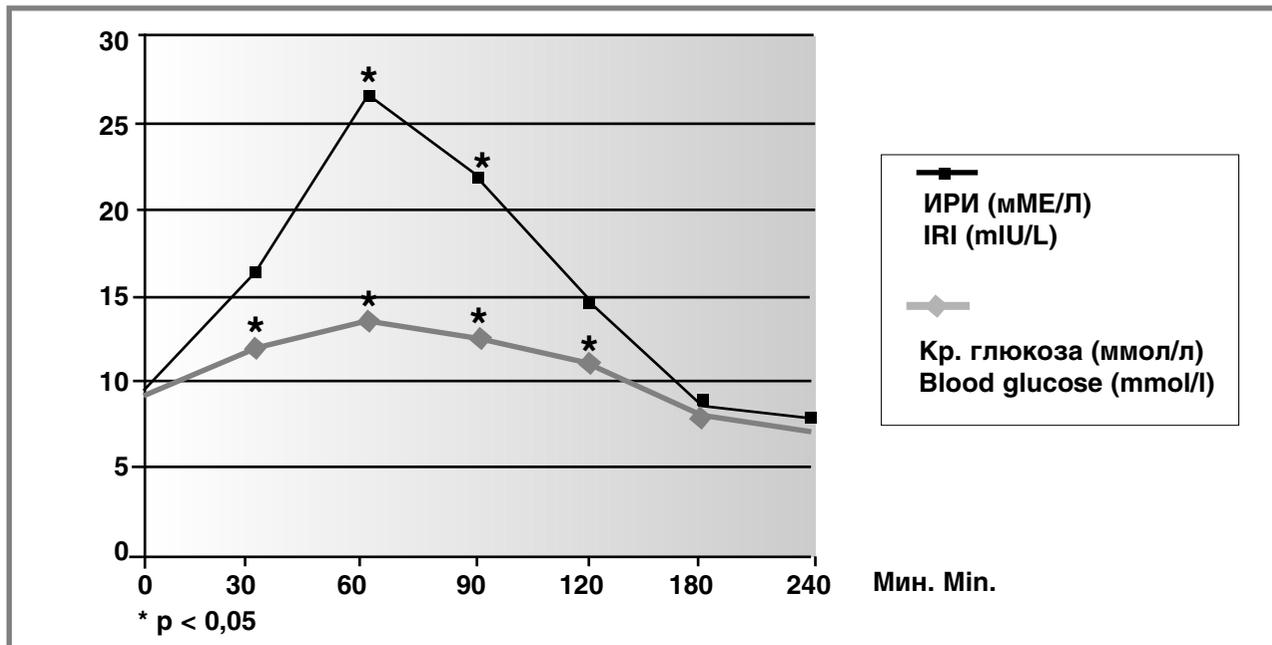
Статистически значима обратна корелция беше установена между нивата на ТАОС на 60 и 90 мин. с нивото на гликемията на 60 мин. ($r = -0,8$, $p < 0,05$). Позитивна корелация беше намерена между базалните

за който се смята, че е патогенетичният механизъм, свързващ инсулиновата резистентност с дисфункцията както на ендотелиума, така и на бета-клетките (8). Авторите на редица епидемиологични проучвания (1) и някои интервенционни студии (9) определят постпрандиалната хипергликемия като директен и независим рисков фактор за сърдечно-съдови заболявания. Повечето рискови фактори се модифицират по време на постпрандиалния период и директно се повлияват от високата гликемия при пациенти с тип 2 ЗД.

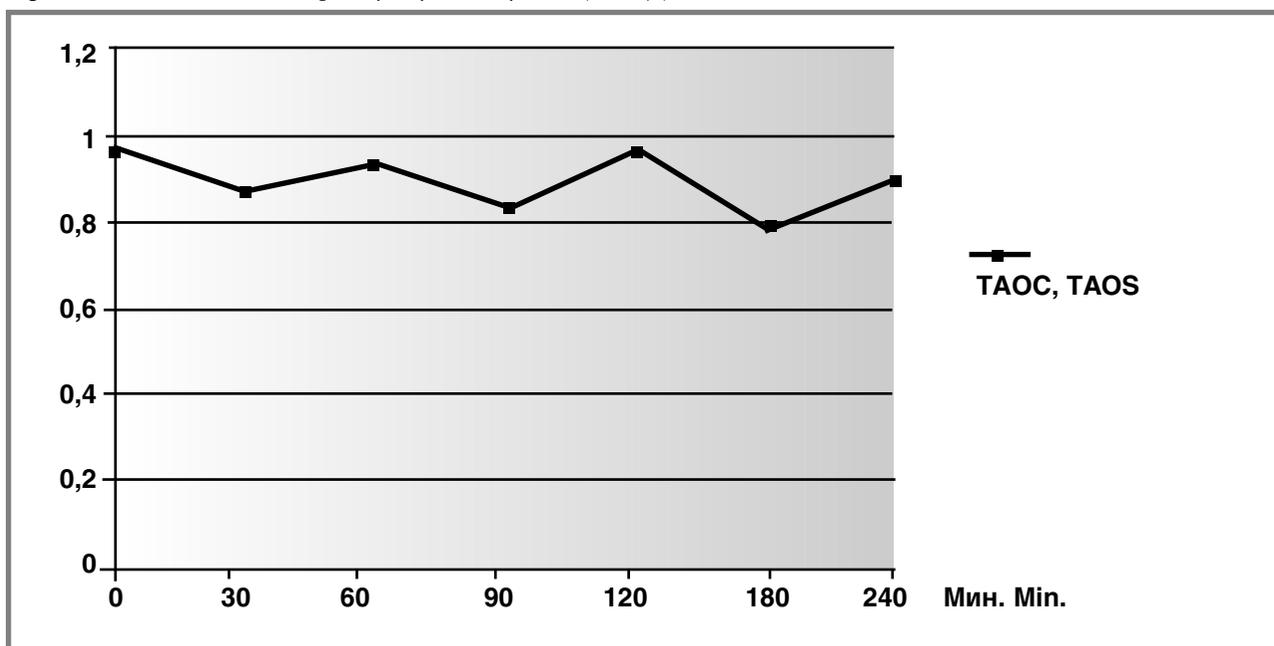
За целите на нашето изследване беше

използвана стандартна закуска, приготвена фабрично и съдържаща основните нутриенти в съотношения, съответстващи на препоръките за здравословно хранене.

Фигура 1. Постпрандиални нива на кр. глюкоза и ИРИ
Figure 1. Postprandial blood glucose and IRI levels



Фигура 2. Промени в нивото на ТАОС (ммол/л) в постпрандиалния период
Figure 2. Level of TAOS during the postprandial period (mmol/l)



Освен това храната не съдържаше антиоксиданти, които биха повлияли резултатите от наблюдението. При нашите пациенти нивото на гликемията 30, 60 и 120 мин. след прием на експерименталната храна беше статистически значимо по-високо в сравнение с изходното. Това повишение се придружаваше със статистически значимо по-високо нивото на инсулина 60 и 90 мин. постпрандиално в сравнение с базалното.

Статистически несигнификантно повишение беше установено по отношение нивата на общия хол. и ТГЛ в сравнение с изходните. В нашия експеримент използваната стандартна закуска съдържаше умерени количества въглехидрати и само бг. мазнини, което е вероятната причина за незначителното повишение на посочените параметри.

Въпреки, че нивото на c-peptide 120 мин. след прием на стандартната закуска при нашите пациенти се удвоява в сравнение с изходното, това повишение е статистически незначимо. Ниското ниво на c-peptide участва в патогенезата на експерименталната диабетна невропатия, но механизмите на тези ефекти остават неизяснени до момента. Приложението на c-peptide при животни със стрептозотемин-индуциран диабет, обаче не повлиява невровакуларния оксидативен стрес, а само невровакуларните механизми и NO (8). При нашето изследване ние също не намерихме взаимовръзка между нивото на c-peptide и ТАОС в постпрандиалния период. При обработката на нашите данни беше използван регресионен анализ за анализиране на взаимовръзките между изследваните параметри поради малкия брой пациенти, участвали в изследването. Намерената от нас статистически значима обратно пропорционална връзка между нивото на ТАОС на плазмата и това на гликемията и право пропорционална такава с инсулинемията в постпрандиалния период, доказват в клиничен аспект ролята на оксидативния стрес за възникване и поддържане на инсулиновата резистентност при

пациенти с тип 2 ЗД. При инсулин-резистентни животински модели хипергликемията самостоятелно не продуцира оксидативен стрес и хипертония. Комбинацията между хипергликемия и високо инсулиново ниво, обаче, индуцират образуването на супероксидни аниони в култури от гладкомускулни клетки при експерименталните животни с тип 2, но не с тип 1 ЗД (15). Състоянието след нахранване се асоциира със свръхпродукция на реактивни радикали като hydrogen peroxide, които служат като сигнални молекули, участваща в регулацията на клетъчната функция. Повишеното образуване на тези молекули или редуцираният капацитет за тяхното елиминиране нарушават сигналната система на клетката и водят до възникването на възпаление и инсулинова резистентност. В условията на оксидативен стрес настъпва активиране на serine/threonine kinase каскадата, което има за резултат фосфорилиране на редица таргети, включително на инсулин рецепторните субстрати (ИРС) протеини. Повишеното serine-фосфорилиране намалява способността на ИРС да претърпят thryozine-фосфорилиране и ускоряват тяхната деградация и по-специално на ИРС-1 (12).

За разлика от други автори, които намират сигнификантна обратна корелация между нивото на плазмените свободни мастни киселини и отношението редуциран/окислен glutathione, който е най-мощният ендогенен антиоксидант (11), ние не установихме подобна зависимост между базалните нива на ТГЛ и ТАОС. Право пропорционална зависимост беше намерена само за нивата на ТГЛ в определени моменти от постпрандиалния период. Това вероятно се дължи на липсата на статистически значими промени в нивата на ТГЛ и ТАОС в постпрандиалния период в сравнение с базалните.

Изводи

Нашите резултати показват, че при пациенти с тип 2 ЗД нивото на ТАОС е по-ниско в сравнение с това при лица без ЗД. Умерената хипергликемия след прием на смесена храна не предизвиква статистически значимо понижение на ТАОС при пациенти с тип 2 ЗД.

Нивата на гликемията, инсулина, ТГЛ и ТАОС в постпрандиалния период взаимно се влияват, но за детайлизиране на тези взаимовръзки е необходимо да бъдат изследвани по-голям брой пациенти с тип 2 ЗД.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bonora E, M. Muggeo: Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia*, 44, 2001, 2107-2114.

2. Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414, 2001, 813-820.

3. Ceriello A, E. Falletti, E. Motz, C. Taboga, L. Tonutti, Z. Ezsol, F. Gonano, E. Bartoli: Hyperglycemia-induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress. *Horm Metab Res*, 30, 1998, 146-149.

4. Ceriello A, L. Quagliaro, L. Piconi et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and possible role of simvastatin treatment. *Diabetes*, 53, 2004, 3, 701-10.

5. Ceriello A. Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications: Is It Time to Treat? *Diabetes*, 54, 2005, 1, 1-7.

6. Ceriello A: The emerging role of postprandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetes complications. *Diabet Med.*, 15, 1998, 118-193.

7. Ceriello A: The possible role of postprandial hyperglycemia in the pathogenesis of diabetes complications. *Diabetologia*, 46, 2003. (suppl. 1), M9-M16.

8. Ceriello A., E Motz. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Tromb Vask Biol.*, 24, 2004, 5, 816-23.

9. Chiasson JL, R.G. Josse, R. Gomis, M. Hanefeld, A. Karasik, M. Laakso. The STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.*, 290, 2003, 486-494.

10. Ebenbichler CF, R. Kirchmair, C. Egger, J.R. Patsch: Postprandial state and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.*, 6, 1995, 286-290.

11. Evans JL, I.D. Goldfine, B.A. Maddux, G.M. Grodsky. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction?. *Diabetes*, 52, 2003, 1, 1-8.

12. Evans JL, B.A. Maddux, I.D. Goldfine. The molecular basis for oxidative stress-induced insulin resistances. *Antioxid Redox Signal*, 7, 2005, 7-8, 1040-52.

13. Evans M, R.A. Anderson, J.C. Smith, N. Khan et al. Effects of insulin lispro and chronic vitamin C therapy on postprandial lipaemia, oxidative stress and endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.*, 33, 2003, 3, 231-8.

14. Jagla A, J. Schrezenmeir. Postprandial triglycerides and endothelial function. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 109, 2001, S533-S547.

15. Midaoui AE, J. de Champlain. Effects of glucose and insulin on the development of oxidative stress and hypertension in animal models with type 1 and type 2 diabetes. *J Hypertens.*, 23, 2005, 3, 581-8.

16. Stevens MJ, W. Zhang, F. Li, A.A. Sima. C-peptide corrects endoneurial blood flow but not oxidative stress in type 1 BB/Wor rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*, 287, 2004, 3, E497-505.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р М. Петкова

Клиника по ендокринология, УМБАЛ
„Г. Странски“, Плевен

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. M. Petkova

Clinic of Endocrinology, University Hospital
„G. Stranski“, Pleven

Оценка на инсулиновата резистентност при лица с нормален глюкозен толеранс

П. Каменова

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Assessment of Insulin Resistance in Subjects with Normal Glucose Tolerance

P. Kamenova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Инсулиновата резистентност е задължителен компонент на метаболитния синдром според дефинициите на Световната здравна организация и Европейската Група за изучаване на Инсулиновата резистентност (EGIR). Целта на настоящето проучване беше да се оцени инсулиновата резистентност при лица с наднормено тегло или затлъстяване и нормален глюкозен толеранс, прилагайки „златния стандарт“ – хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и индексите-хомеостазен модел на инсулинова резистентност (HOMA-IR) и серумния инсулин на гладно с оглед скрининг за метаболитен синдром. 15 лица (6 мъже, 9 жени) с нормален глюкозен толе-

Abstract

Insulin resistance is an obligatory component of the metabolic syndrome, according to the definitions of World Health Organization and European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). The aim of the present study was to assess insulin resistance in overweight or obese persons with normal glucose tolerance applying the „gold standard“ – hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique and indexes-homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and fasting serum insulin for screening of the metabolic syndrome. 15 persons (6 males, 9 females) with normal glucose tolerance and without family history of diabetes of mean age – 50,7±15,4 yrs, BMI-30,9±6,0 kg/m², systolic blood pressure-141±28 mmHg,

ранс и без наследствена обремененост от захарен диабет на средна възраст-50,7±15,4 г., BMI-30,9±6,0 kg/m², систолично артериално налягане-141±28 mmHg, диастолично артериално налягане - 88±11 mmHg участвуваха в проучването. Инсулиновата чувствителност бе измерена със „златния стандарт“ – хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и изразена като количество метаболизирана глюкоза (M) в последните 30 min на кламп теста. Бяха определени и индексите на инсулинова резистентност-серумен инсулин на гладно и HOMA-IR-[Кръвна захар (mmol/l)-0 min x Инсулин (mIU/l)-0 min]/ 22,5. Критериите на СЗО, EGIR и Американската национална образователна програма за холестерола (NCEP) за дефиниране на метаболитен синдром при лица с нормален глюкозен толеранс бяха приложени. Данните са представени като средни със стандартно отклонение, медиана, граница, минимално и максимално ниво и персантили. Инсулиновата чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза (M) бе 6,296±3,176 mg/kg/min (средна±SD) при минимално ниво - 1,364 и максимално ниво-10,094 mg/kg/min. Серулният инсулин на гладно бе-16,7±10,7 mIU/l (средна±SD) при минимално ниво - 4,6 и максимално ниво - 32 mIU/l, а HOMA-IR бе- 3,48±2,33 (средна±SD) при минимално ниво - 0,88 и максимално ниво - 7,25. Според критериите на СЗО за инсулинова резистентност, най-ниският кюртил на количеството метаболизирана глюкоза (M) бе 2,779 mg/kg/min, а най-високият кюртил на HOMA - 5,64. Според критерия на EGIR за инсулинова резистентност най-високият кюртил на серулният инсулин на гладно беше-27,3 mIU/l. Беше установена значима негативна корелационна зависимост между M и HOMA IR-r=-0,9014, p< 0,001 и между M и серулният инсулин на гладно-r=-0,9251, p<0,001 и значима позитивна корелационна зависимост между HOMA IR и серулният инсулин на гладно-r=0,9847, p< 0,001. При пет лица от изследваната група, прилагайки дефиницията на

diastolic blood pressure - 88±11 mmHg participated in the study. Insulin sensitivity was measured with the „gold standard“ – hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique and expressed as an amount of glucose metabolized (M) in the last 30 minutes of the clamp test. Indexes of insulin resistance-fasting serum insulin and HOMA-IR [Glucose (mmol/l)-0 min x Insulin (mIU/l) - 0 min]/ 22,5 were defined as well. The criteria of WHO, EGIR and National Cholesterol Education Program (NCEP) for definition of the metabolic syndrome in persons with normal glucose tolerance were applied. The data are presented as mean with standard deviation, median, range, minimal and maximal level and percentiles. Insulin sensitivity expressed as the amount of glucose metabolized (M) was 6,296±3,176 mg/kg/min (mean±SD) at minimal level - 1,364 and maximal level-10,094 mg/kg/min. Fasting serum insulin was - 16,7±10,7 mIU/l (mean±SD) at minimal level - 4,6 and maximal level - 32 mIU/l and HOMA-IR was 3,48±2,33 (mean±SD) at minimal level 0,88 and maximal level - 7,25. According to WHO criteria for insulin resistance, the lowest quartile of the amount of glucose metabolized (M) was 2,779 mg/kg/min and the highest quartile of HOMA was 5,64. According to criterion of EGIR for insulin resistance, the highest quartile of fasting serum insulin was 27,3 mIU/l. A significant negative correlation was established between M and HOMA IR-r=-0,9014, p< 0,001 and between M and fasting serum insulin-r=-0,9251, p<0,001 and a significant positive correlation between HOMA IR and fasting serum insulin-r=0,9847, p< 0,001. In five persons from the study group, applying the definition of WHO, EGIR and NCEP the presence of the metabolic syndrome was accepted. In all of them the WHO criteria were fulfilled.

The present study assessed the insulin resistance according to the levels of the amount of glucose metabolized, defined with clamp technique, homeostasis model assessment of insulin resistance and fasting serum insulin which could be in consideration in persons with normal glucose tolerance and overweight or obesity for screening for the metabolic syndrome.

СЗО, EGIR и NCEP бе прието наличие на метаболитен синдром. При всички бяха изпълнени критериите на Световната здравна организация.

Настоящото проучване оцени инсулиновата резистентност според нивата на количеството метаболизирана глюкоза, определено с кламп техника, хомеостазния модел на инсулинова резистентност и серумния инсулин на гладно, които биха могли да се имат пред вид при лица с нормален глюкозен толеранс и наднормено тегло или затлъстяване за скрининг на метаболитен синдром.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: инсулинова резистентност, инсулин, хомеостазен модел на инсулинова резистентност (HOMA-IR), метаболитен синдром

Метаболитният синдром е съчетание от метаболитни нарушения, които определят преградоположението към повишен сърдечно-съдов риск. Скринингът на индивиди с метаболитен синдром е наложителен за своевременно лечение на сърдечно-съдовите рискови фактори и намаление честотата на сърдечно-съдовата болест (6). Значимостта на инсулиновата резистентност като обединяващ фактор на сърдечно-съдовата съвкупност на метаболитния синдром е подчертана в дефинициите на две авторитетни европейски организации – Световната здравна организация и Европейската група за изучаване на инсулиновата резистентност (EGIR). Инсулиновата резистентност е задължителният компонент за диагностициране на метаболитния синдром. Различни са показателите на инсулиновата резистентност в двете дефиниции. Световната здравна организация изтъква хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника, която измерва директно инсулиновата чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза и хомеостазният мо-

KEY WORDS: insulin resistance, insulin, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), metabolic syndrome

дел на инсулинова резистентност, а EGIR-значително по-простият за изпълнение индекс-серумният инсулин на гладно (2,15). Цялостното и особено висцералното затлъстяване е компонент на метаболитния синдром според критериите на водещите ръководства за диагностицирането му (2,11,15).

Настоящото проучване имаше за цел да се оцени инсулиновата резистентност при лица с наднормено тегло или затлъстяване и нормален глюкозен толеранс, прилагайки златния стандарт-хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и индексите- хомеостазен модел на инсулинова резистентност и серумен инсулин на гладно с оглед скрининг за метаболитен синдром.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

15 лица а с нормален глюкозен толеранс, доказан с орален глюкозен толерансен тест и наднормено тегло или затлъстяване, без наследствена обремененост от захарен диабет, бяха включени в проучването. Тяхната характеристика е предс-

тавена на табл.1. Орален глюкозен толерансен тест (ОГТТ) бе извършен при всички лица и интерпретиран според критериите на СЗО, 1999. Кръвната захар (Beckman Glucose Analyzer) бе измерена на 0 мин. и след прием на 75 г. глюкоза на 30, 60, 90 и 120 мин. Наличието на нормален глюкозен толеранс бе прието при плазмена глюкоза на гладно $< 6,1$ mmol/l и на 2 h $< 11,1$ mmol/l (15).

Инсулиновата чувствителност бе определена със златния стандарт-мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника, осъществена поне 7 дни след ОГТТ (3). Тестът бе извършен сутрин след 12-часов глад, като след изходното измерване на кръвната захар бе включена 10 минутна първична по-висока инсулинова инфузия, продължена с трайна – 40 mU/m²/min за 2 часа. На 4 min бе стартирана инфузия на 20 % глюкоза за поддържане еугликемично ниво на плазмената глюкоза – 5 mmol/l, осъществено чрез измерване на кръвната захар на 5 минутни интервали по принципа на отрицателната обратна връзка. Инсулиновата чувствителност бе изразена като количество метаболизирана глюкоза (M) през последните 30 мин на теста (steady state) период, през който настъпва изравняване на плазмената и тъканна инсулинова концентрация и количеството инфузирана глюкоза за поддържане на еугликемично ниво на кръвната захар е еквивалентно на количеството утилизирана глюкоза от периферните тъкани, главно скелетни мускули. Инсулиновата резистентност бе определена с хомеостазният модел за инсулинова резистентност [Кръвна захар на гладно (mmol/l) x Инсулин на гладно (mIU/l)] / 22,5 (9) и серумният инсулин на гладно (MEIA, Abbott, Germany, референтна граница – 2-25 mIU/l).

За дефиниране на метаболитния синдром при лица с нормален глюкозен толеранс бяха използвани критериите на СЗО, EGIR и Американската национална образователна програма за холестерола – трети $\$94$ cm (мъже) и $\$80$ cm (жени) (2) Критери доклад на експертен панел за лечение на висок холестерол при възрастни (NCEP-

АТР-III) (2,11,15). Според СЗО задължителен критерий е наличието на инсулинова резистентност, определена като най-ниският куортил на количеството метаболизирана глюкоза измерено с кламп техника или най-високият куортил на НОМА IR и два или повече от следващите- артериална хипертония (RR $\$ 140/90$ mmHg), триглицериди $> 1,7$ mmol/l и/или HDL холестерол $< 0,9$ mmol/l (мъже) и $< 1,0$ mmol/l (жени), централно затлъстяване- отношение талия/ханш $> 0,90$ (мъже) и $> 0,85$ (жени) и/или BMI > 30 kg/m² и микроалбуминурия (15). Инсулиновата резистентност е задължителен критерий и според EGIR, дефинирана като най-високият куортил на серумния инсулин на гладно в съчетание с два или повече от следващите – артериална хипертония (RR $\$140/90$ mm Hg), триглицериди $> 2,0$ mmol/l и/ или HDL холестерол $< 1,0$ mmol/l и централно затлъстяване – обиколка талията на NCEP включваха 3 от следните- RR $\$130/85$ mmHg, триглицериди $\$1,7$ mmol/l, HDL холестерол $< 1,0$ (мъже) и $< 1,3$ mmol/l (жени) и абдоминално затлъстяване- обиколка талия > 102 cm (мъже) и > 88 cm (жени) (11).

Статистическата обработка на резултатите бе извършена с компютърна програма SPSS. Данните са представени като средни \pm SD, медиана, граница, минимално и максимално ниво и персантили.

РЕЗУЛТАТИ

При всички лица при изпълнението на кламп техниката бе поддържано еугликемично ниво на плазмената глюкоза. Изходната кръвна захар бе $4,57\pm 0,44$ mmol/l, средната кръвна захар (0-120 min) – $5,04 \pm 0,10$ mmol/l, а steady state кръвна захар (90-120 min) – $5,01\pm 0,10$ mmol/l. С трайната инсулинова инфузия бе постигнато ниво на steady state серумния инсулин – $89,3\pm 26,4$ mIU/l, което е достатъчно високо за да подтисне собствената инсулинова секреция и чернодробна продукция на глюкоза, задължително условие за възпроизводителността на теста (4).

На табл. 2 са представени средните стойности, стандартно отклонение, медиана, граница, минимално и максимално ниво на инсулиновата чувствителност (M), определена с кламп техника, HOMA IR и серумният инсулин на гладно и разпределението им по персантили. Най-ниският кюртил (25 персантил) на инсулин медицираното глюкозно усвояване, определено с кламп техника (M) и най-високите кюртили на HOMA IR и серумният инсулин на гладно (75 персантил) определелиха нивото за наличие на инсулинова резистентност при изследваните лица с нормален глюкозен толеранс и наднормено тегло или затлъстяване. Установихме значима негативна корелационна зависимост между M и HOMA

IR – $r = -0,9014$, $p < 0,001$ и M и серумният инсулин на гладно – $r = -0,9251$, $p < 0,001$ и значима позитивна корелационна зависимост между HOMA IR и серумният инсулин на гладно – $r = 0,9847$, $p < 0,001$.

На табл. 3 е представена характеристиката на лицата с инсулинова резистентност, при които се установи и наличие на метаболитен синдром според критериите на СЗО, EGIR и NCEP. Прави впечатление, че и при петте лица с метаболитен синдром е налице висцерално затлъстяване, изразено с отношението талия/ханш според критериите на СЗО. Другите компоненти на метаболитния синдром-инсулинова чувствителност, определена от количеството метаболизирана глюкоза,

Таблица 1. Характеристика на лицата с нормален глюкозен толеранс (средни±SD)

Table 1. Characteristics of persons with normal glucose tolerance (mean±SD)

Показатели/ Parameters	Лица с нормален глюкозен толеранс/ Persons with normal glucose tolerance
Брой/ Number	15
Пол/ Sex	6 мъже, 9 жени/ 6 males, 9 females
Възраст (год.)/ Age (yrs)	50,1±15,4
Индекс на телесна маса/ Body mass index (kg/m ²)	30,9±6,0
Отношение талия/ханш/ Waist/Hip ratio	0,94±0,03
Обиколка талия/ Waist circumference (cm)	99,5±15,2
Систолично артериално налягане/ Systolic blood pressure (mmHg)	141±28
Диастолично артериално налягане/ Diastolic blood pressure (mmHg)	88±11
Кръвна захар на гладно/ Fasting blood glucose (mmol/l)	4,24±0,53
2-ч ОГТТ кръвна захар/ 2-h OGTT blood glucose (mmol/l)	5,50±1,25
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)	2,02±1,02
Общ холестерол/ Total cholesterol (mmol/l)	5,54±0,89
HDL-холестерол/ HDL-cholesterol (mmol/l)	0,99±0,31
LDL-холестерол/ LDL-cholesterol (mmol/l)	3,72±0,81

Таблица 2. Инсулинова чувствителност (M), HOMA-IR и инсулин на гладно – средна \pm SD, медиана, граница-минимално и максимално ниво и персантили

Table 2. Insulin sensitivity (M), HOMA-IR and fasting serum insulin- mean \pm SD, median, range- minimum and maximum level and percentiles

Статистика/ Statistics	Инсулинова чувствителност (M)/ Insulin sensitivity (M) (mg/kg/min)	HOMA-IR	Инсулин на гладно/ Fasting insulin (mIU/l)
Средна \pm SD/ Mean \pm SD	6,296 \pm 3,176	3,48 \pm 2,33	16,7 \pm 10,7
Медиана/ Median	8,004	3,42	15,4
Граница/ Range	8,730	6,37	27,4
Минимално ниво/ Minimum level	1,364	0,88	4,6
Максимално ниво/ Maximum level	10,094	7,25	32,0
Персантили/ Percentiles			
25	2,779	1,09	5,9
50	8,004	3,42	15,4
75	9,152	5,64	27,3
100	10,094	7,25	32,0

НОМА индекса и инсулина на гладно, триглицериди, HDL-холестерол, BMI, обиколка на талия и артериално налягане се установяват при четири от петте лица, в различни съчетания с останалите показатели.

Интересен е фактът, че при случай № 4 липсва инсулинова резистентност, определена с кламп техника, но всички останали критерии на метаболитния синдром са налице. От петте лица 3 имат положителни 8 критерия за метаболитен синдром (от общо 9), един мъж-7, а една жена-5 критерия.

ОБСЪЖДАНЕ

Метаболитният синдром е съчетание от няколко фактора, които могат да имат обща етиология и всеки един от тях е рисков фактор за сърдечно-съдова болест. Различни описания на метаболитния синдром съществуват в последните две десетилетия, следващи оригиналното на инсу-

лин резистентния синдром или синдром X на Reaven. Той съчетава инсулинова резистентност, нарушен глюкозен толеранс, дислипидемия и артериална хипертония (12). Дефиниции на метаболитния синдром, които включват централното затлъстяване са въведени между 1999 и 2001 год. от Световната здравна организация, Европейската група за изучаване на инсулиновата резистентност и Американската национална образователна програма за холестерола (2,11,15). В зависимост от дефиницията, която се прилага, метаболитният синдром може да включва цялостното затлъстяване, изразено чрез индекса на телесна маса; централното затлъстяване, определено от обиколката на талията или отношението талия/ханш; дислипидемията, изразена чрез нивото на HDL холестерола и/или триглицеридите; хипергликемия, инсулинова резистентност и артериална хипертония. Само дефиницията на СЗО

Таблица 3. Характеристика на лицата с нормален глюкозен толеранс (НГТ) и метаболитен синдром (МС) според критериите на Световната здравна организация (СЗО), Американската национална образователна програма за холестерола (NCEP) и Европейската група за изучаване на инсулиновата резистентност (EGIR)

Table 3. Characteristics of persons with normal glucose tolerance (NGT) and metabolic syndrome (MS) according to the criteria of the World Health Organization (WHO), National Cholesterol Education Program (NCEP) and the European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR)

Показатели/ Parameters	Лица с НГТ и МС/ Persons with NGT and MS				
	1	2	3	4	5
Пол/ Sex	мъж/ man	мъж/ man	жена/ woman	жена/ woman	жена/ woman
Възраст (год.)/ Age (yrs)	38	36	66	68	32
Инсулинова чувствителност (M)/ Insulin sensitivity (M) (mg/kg/min)	1,364*	2,779*	2,557*	2,998	2,568*
НОМА-IR	5,00	7,25*	6,47*	6,19*	4,92
Инсулин на гладно/ Fasting insulin (mIU/l)	24,5	32,0†	29,1†	27,3†	29,1†
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)	2,31*†#	2,03*†#	3,11*†#	3,26*†#	1,10
HDL-холестерол/ HDL-cholesterol (mmol/l)	0,91#	0,84*†#	1,29	1,13#	0,67*†#
Индекс на телесна маса/ Body mass index (kg/m ²)	38,20*	45,36*	36,16*	36,26*	28,24
Отношение талия/ханш/ Waist-Hip ratio	1,01*	0,95*	1,10*	1,20*	0,87*
Обиколка талия/ Waist circumference (cm)	122†#	93	110†#	112†#	90†#
Артериално налягане/ Arterial blood pressure (mmHg)	140/90*†#	140/90*†#	200/110*†#	200/100*†#	120/80

* WHO критерии за метаболитен синдром † EGIR критерии за метаболитен синдром # NCEP критерии за метаболитен синдром * WHO criteria for metabolic syndrome † EGIR criteria for metabolic syndrome # NCEP criteria for metabolic syndrome

включва и наличието на микроалбуминурия. Литературните данни за значимостта на метаболитния синдром и на отделните негови компоненти за развитието на сърдечно-съдова болест са противоречиви. Framingham Offspring Study, което включва 3323 мъже и жени на средна възраст 52 години с 8 годишно проследяване е установило, че метаболитният синдром според критериите на NCEP определя около половината от риска за развитие на захарен диабет и ¼ от проявите на сърдечно-съдова

болест (5). Метаболитният синдром е посилен предиктор за развитие на коронарна сърдечна болест, сърдечно-съдова болест и обща смъртност от отделните сърдечно-съдови рискови фактори, които го съставят (8). В противоположност на това, крос-секционно проучване е установило, че метаболитният синдром като цяло няма значим, независим от отделните компоненти ефект върху честотата на сърдечно-съдовата болест (1). Различните ръководства дефинират и различни нива на

компонентите на метаболитния синдром. Инсулиновата резистентност като задължителен фактор се приема от СЗО и EGIR. Двете ръководства приемат различни критерии за наличие на инсулинова резистентност. Липсва единно становище не само за най-точния заместител на всеобщо признатия „златен стандарт“ – хиперинсулинемичната кламп техника, но и за връзката му със сърдечно-съдовата болест. Най-високият тертил на НОМА, използван като показател за инсулинова резистентност и при лица с нормален глюкозен толеранс, и при тип 2 диабетици асоциира със сигнификантно по-висок риск за сърдечно-съдови събития (14). В Strong Heart Study при 2283 лица с нормален глюкозен толеранс нито НОМА-IR, нито наличието на метаболитен синдром според критериите на NCEP самостоятелно и независимо от другите сърдечно-съдови рискови фактори предсказва развитието на сърдечно-съдова болест (13). Метаболитният синдром, дефиниран според критериите на Световната здравна организация идентифицира индивиди с повишена сърдечно-съдова болестност и смъртност. Според тези критерии, при 1988 индивида с нормален глюкозен толеранс, честотата на инсулинова резистентност, дефинирана с най-високия кюртил на НОМА сред мъжете е 28 %, а на метаболитния синдром – 10 %, а сред жените – 24 % са с инсулинова резистентност и 15 % – с метаболитен синдром (7).

При изследваните лица с нормален глюкозен толеранс и наднормено тегло или затлъстяване се установи ниво на инсулинова резистентност, изразена като количество метаболизирана глюкоза, определено с хиперинсулинемична еугликемична кламп техника (M)-2,779 mg/kg/min и ниво на НОМА IR (горният кюртил на изследваната група) – 5,64 според критериите на Световната здравна организация (15). За инсулинова резистентност при изследваните лица би трябвало да се приеме ниво на серумния инсулин на гладно – 27,3 mIU/l

според критериите на Европейската група за изучаване на инсулиновата резистентност (2). Нашите резултати показаха, че инсулиновата резистентност при метаболитен синдром може да се съпътствава от нормален глюкозен толеранс и обясняват защо тя е задължителен критерий според дефинициите на СЗО и EGIR.

В настоящето проучване неслучайно бяха подбрани лица с наднормено тегло или затлъстяване. Добре известно е, че при тях метаболитният синдром се среща значително по-често. Един показателен пример е Framingham Offspring Study, в което е била установена 3 % честота на метаболитния синдром при лицата с нормално телесно тегло ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) и 32 % при лицата с наднормено телесно тегло или затлъстяване ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) (10).

При пет лица от изследваните (табл. 3), прилагайки дефиницията на СЗО, EGIR и NCEP приехме наличие на метаболитен синдром. При всички бяха изпълнени критериите на Световната здравна организация. При три от тях се установиха черти на метаболитен синдром според критериите и на трите авторитетни ръководства. При две от лицата с метаболитен синдром (36 годишен мъж и 66 годишна жена) бе налице съвпадение на инсулиновата резистентност, определена с кламп техника, НОМА индексът и серумният инсулин на гладно. При четвъртото лице-68 годишна жена приехме наличие на инсулинова резистентност според нивото на серумния инсулин на гладно и НОМА IR, но липсваше съвпадение между НОМА индексът и количеството метаболизирана глюкоза, определено с кламп техника. При 38 годишен мъж приехме инсулинова резистентност според количеството метаболизирана глюкоза (M). Този задължителен критерий бе съпътствувал от още три-триглицериди, индекс на телесна маса, отношение талия/ханш и артериално налягане. При него бе налице метаболитен синдром и според критериите на NCEP, която не посочва като задължителен признак инсулиновата

резистентност, имайки пред вид нивото на триглицеридите, HDL холестерола, обиколката на талията и артериалното налягане. При петото лице с метаболитен синдром според критериите на ръководствата, задължително изискващи инсулинова резистентност (32 годишна жена), установихме само два критерия-HDL холестерол и обиколка на талия, които не бяха достатъчни според NCEP.

Нашето проучване установи нива на количеството метаболизирана глюкоза, определено с кламп техника, хомеостазния модел на инсулинова резистентност и серумния инсулин на гладно, които биха могли да се имат пред вид за наличие на инсулинова резистентност при лица с нормален глюкозен толеранс и наднормено тегло или затлъстяване с оглед скрининг на метаболитен синдром.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Alexander, C. M., P. B. Landsman, S. M. Teutsch et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, 52, 2003, 5, 1210-1214.
2. Balkau, B. and M. A. Charles. Comment on the provisional report from the WHO Consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 16, 1999, 5, 442-443.
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. 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.
5. Grundy, S. M., H. B. Brewer, J. I. Cleeman et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart. Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109, 2004, 3, 433-438.

6. Haffner, S., and H. B. Cassels. Metabolic syndrome-a new risk factor of coronary heart disease? *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 5, 2003, 359-370.

7. Isomaa, B., P. Almgren, T. Tuomi et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 24, 2001, 683-689.

8. Malik, S., N. D. Wong, S. S. Franklin et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*, 110, 2004, 10, 1240-1245.

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

10. McKeown, N. M., J. B. Meigs, J. B. Liu et al. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes Care*, 27, 2004, 2, 538-546.

11. NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (*Adult Treatment Panel III*). *JAMA*

12. Reaven. G. M. Banting lecture, 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1988, 12, 1595-1607.

13. Resnick, H. E., K. Jones, G. Ruotolo et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians. *Diabetes care*, 26, 2003, 861-867.

14. Robins, S. J., H. B. Rubins, F. H. Faas et al. Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol. The Veterans Affairs Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care*, 26, 2003, 1513-1517.

15. WHO Consultation. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus and its Complications. Part 1: *Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus*. Geneva, 1999.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Петя Каменова, ДМ

Клиничен Център по ендокринология
ул. Дамян Груев 6, София 1303
E-mail: kamenovap@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Petya Kamenova, MD, PhD
Clinical Center of Endocrinology
6, D. Gruev Blvd., 1303, Sofia, Bulgaria
E-mail: kamenovap@abv.bg

13 August 2006
to 17 August 2006

**7th International Ruminant Reproduction Symposium
Wellington, New Zealand**

Contact: David Wells david.wells@agresearch.co.nz Web:
<http://www.ruminantsymposium2006.co.nz>

31 August 2006
to 2 September 2006

„From Gene to Gender“ - 2nd International Symposium on Disorders of Sex Development (DSD) Lübeck, Germany

Contact: Netzwerk Intersexualitaet, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UK S-H,
E-mail: info@netzwerk-is.de Web: <http://www.netzwerk-is.de>

2 September 2006
to 6 September 2006

**31st Annual Meeting of the European Thyroid Association
Naples, Italy**

Contact: Fasi SRL, Viale Gorizia 24 c, Rome, 00198
E-mail: info@fasiweb.com Web: <http://www.eta2006.com>

3 September 2006
to 8 September 2006

10th International Congress on Obesity Sydney, Australia

Contact: ICO 2006 Secretariat, GPO Box 2609, Sydney 2001
Tel: +61 2 9241 1478 Fax: +61 2 9251 3552
E-mail: enquiries@ico2006.com Web: <http://www.ico2006.com/>

11 September 2006
to 13 September 2006

7th Royan International Congress on Reproductive Biomedicine & Stem Cells Tehran, Iran

Contact: Kamal Alizadeh, info@royaninstitute.org, P.O.Box: 19395-4644, 19879
E-mail: info@royaninstitute.org Web: <http://www.royaninstitute.org>

13 September 2006
to 17 September 2006

12th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer Athens, Greece

Contact: Congress Organizing Bureau, Erasmus Conferences Tours & Travel S.A., 1 Kolofontos & Evidikis street, 161 21 Athens, Greece Tel: +30 210 7257693 Fax: +30 210 7257532
E-mail: info@erasmus.gr Web: <http://www.erasmus.gr/web/pages.asp?lang=2&page=1073>

15 September 2006
to 19 September 2006

American Society for Bone and Mineral Research, Annual Meeting 2006 Philadelphia, USA

Contact: ASBMR, 2025 M Street, NW, Suite 800, Washington, DC 20036-3309 Tel: +1 202 3671161 Fax: +1 202 3672161
E-mail: asbmr@smithbucklin.com Web: <http://www.asbmr.org>

6 October 2006
to 6 October 2006

Resolution of inflammatory responses: signalling networks and novel therapeutic strategies London, UK

Contact: Natalie Serman, Biochemical Society, Third Floor, Eagle House, 16 Procter Street, London, WC1V 6NX
Tel: 0044 20 7280 4150 Fax: 0044 20 7280 4167
E-mail: meetings@biochemistry.org Web: <http://www.biochemistry.org/meetings>

12 October 2006
to 14 October 2006

**2nd ESE Postgraduate Course in Clinical Endocrinology
Kosice, Slovakia**

Contact: Ivica Lazurova Tel: +421 55 640 3516
E-mail: lazurova@central.medic.upjs.sk Web: <http://www.eseslovakia2006.sk>

21 October 2006
to 24 October 2006

**ENEA2006 12th meeting of the European Neuroendocrine Society
Athens, Greece**

Contact: ERA Ltd, 17, Asklipiou St, 10681 Tel: +30 2103634944 Fax: +302103631690
E-mail: info@era.gr Web: <http://www.enea2006.com>

1 November 2006
to 1 November 2006

Communication in Diabetes Care Leeds, UK

Contact: Holly Small, Innervate Ltd Tel: 01483 243 336
E-mail: holly@innervate.co.uk Web: <http://www.innervate.co.uk/eventdiabetes.asp>

9 November 2006
to 12 November 2006

**Continuing Professional Development (CPD) Symposium: 5th
Practical Diabetes Updates Kuala Lumpur, Malaysia**

Contact: Dr. Nor` Aini Hj Abu Bakar, National Diabetes Institute (NADI), No.1, Jalan SS3/50, Petaling Jaya, 47300
Tel: +603-7876 1676 Fax: +603-7876 1679
E-mail: nadi@myjaring.net Web: <http://www.nadidiabetes.com.my>

15 November 2006
to 17 November 2006

IVI America Congress - Reproductive Medicine Mexico DF, Mexico

Contact: Ana Dipierri, Aloha Congress, S.L., Joan G?44-148, 08028
Tel: +34-93-363-39-51 Fax: +34-93-439-35-94
E-mail: ivicongress@tecnicviajes.com Web: <http://www.ivicongress.com>

5 December 2006
to 7 December 2006

IDF 2006 19th World Diabetes Congress Cape Town, South Africa

Contact: Congress Unit, International Diabetes Federation, Avenue Emile De Mot 19, B-1000 Brussels
Tel: +32-2-5431631 Fax: +32-2-5385114
E-mail: WorldDiabetesCongress@idf.org Web: <http://www.idf2006.org>

5 March 2007
to 8 March 2007

**Society for Endocrinology Annual BES Meeting 2007
Birmingham ICC, UK**

Contact: Shirine Borbor, Society for Endocrinology, 22 Apex Court, Woodlands, Bradley Stoke, Bristol, BS32 4JT
Tel: +44 (0)1454 642212 Fax: +44 (0)1454 642222
E-mail: shirine.borbor@endocrinology.org Web: <http://www.endocrinology.org/SFE/confs.htm#26bes>

8 March 2007
to 11 March 2007

The 2nd World Congress on Gender-Specific Medicine Rome, Italy

Contact: Ms. Michal Pink
Tel: 972-3-5666166 Fax: 972-3-5666177
E-mail: gender@gendermedicine.com Web: <http://www.gendermedicine.com>

28 April 2007
to 2 May 2007

9th European Congress of Endocrinology Budapest, Hungary

Contact: Blaguss Ltd Congress Bureau, PO.Box 706, 1365 Budapest
Tel: + 36 1 374 7030 Fax: + 36 1 312 1582
E-mail: benyhe@blaguss-congress.hu

30 April 2007
to 5 May 2007

IFFS 2007 - 19th World Congress on Fertility and Sterility Durban, South Africa

Contact: Paul Dalmeyer, IFFS2007 President
E-mail: pdal@iafrica.com Web: <http://www.iffs-reproduction.org/>

27 June 2007
to 30 June 2007

46th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Helsinki, Finland

Contact: Linda Nordstrom, P. O. Box 5619, SE-114 86 Stockholm
Tel: +46 8 459 66 00 Fax: +46 8 661 91 25
E-mail: espe2007@congrex.se Web: <http://www.congrex.com/espe2007/>

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. Списание то излиза на български език с подробни резюмета на български и английски. Заглавията, авторските колективи, а също надписите и означенията на илюстрациите и в таблиците се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чужди автори се поместват на английски с цялостен или подбран превод на български.

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

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

Илюстрации и таблици

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист и 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 остава място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

Книгопис

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

References

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

Examples

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

Submission of manuscripts

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

Примери:

Статия от списание:

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

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

ВАЖНО!

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

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

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

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

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

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

Каталожен
номер 938

Абонамент

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

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

Цена за едногодишен абонамент – 30 лв.

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