



ISSN 1310-8131

Том XIII / Volume XIII

Книжка 2 / Number 2, 2008

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
(БДЕ)

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

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

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

- *Bulgarian Citation Index*
- *National Library of Medicine, Bethesda*
- *The Librarian Royal Society of Medicine, London*
- *Academic National de medicine Bibliotheque, Paris*
- *British Diabetic Association, London*
- *Who Regional Office for Europe, Copenhagen*
- *Who Health Organization Library (periodicals), Geneva*
- *Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa*

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XIII, книжка 2, 2008

Съдържание

Оригинални статии

Б. Лозанов, К. Цачев, Г. Кирилов, Е. Ацева, М. Вуков

Серумна концентрация на селен и тиреоиден статус на бременни жени в условия на системна йодна профилактика 56

А. Еленкова, Й. Матрозова, С. Захариева, Г. Кирилов, К. Калинов

Адипонектин – нов „играч“ в патогенезата на възлехигратните нарушения и повишения сърдечно-съдов риск при пациенти с феохромоцитом? 65

Й. Матрозова, О. Steichen, Г. Кирилов, С. Захариева

Възлехигратни и липидни нарушения при първичен алдостеронизъм и есенциална хипертония - сравнително проучване 75

М. Янева, Ат. Еленкова, З. Абаджиева, Г. Кирилов, А. Лакроа, С. Захариева

Резултати от тестване *in vivo* за ектопични хормонални рецептори при надбъбречни форми на синдрома на Кушинг 84

Н. Стойнев, Н. Чакърова, Л. Даковска, Ц. Танкова

Амбулаторно мониториране на артериалното налягане при лица с предиабет и диабет 92

Казуистика

Д. Димитров, К. Стоева, Р. Панчева, А. Тончев

Нутригеномика – бъдещето на науката за хранене 99

Указания за авторите 105

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), Доц. Р. Ковачева – научен секретар (GSM 0898/60 86 02)

• Elsevier Bibliographic Databases, Netherlands
• Nagasaki University Medical Library, Nagasaki
• Державна Наукова Медична Библиотека, Київ

• Library, National Institute of Infectious Diseases, Tokio
• ВИНТИ/РАН-МинНауке России, Москва

ISSN 1310-8131

Journal
ENDOCRINOLOGIA

volume XIII, number 2, 2008

Contents

Original articles

Lozanov B., Tzachev K., Kirilov G., Aceva E., Vukov M.

Serum Selenium Concentration and Thyroid Status in Pregnant Women on the Background of Systemic Iodine Supplementation 56

A. Elenkova, J. Matrozova, S. Zacharieva, G. Kirilov, K. Kalinov

Adiponectin – a new „Player“ in the Patogenesis of Carbohydrate Metabolism Disturbancies and Increased Cardiovascular Risk in Patients with Pheochromocytoma? 65

J. Matrozova, O. Steichen, G. Kirilov, S. Zacharieva

Carbohydrate and Lipid Disorders in Primary Aldosteronism and Essential Hypertension – a Cross-Sectional Study 75

M. Yaneva, A. Elenkova, Z. Abadziewa, G. Kirilov, A. Lacroix, S. Zacharieva

Results from in vivo testing for ectopic hormonal receptors in adrenal Cushing's syndrome 84

N. Stoynev, N. Chakarova, L. Dakovska, T. Tankova

Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Subjects with Prediabetes and Diabetes 92

Casuistics

D. Dimitrov, K. Stoeva, R. Pancheva, A. Tontchev

Nutrigenomics – the Future of Nutritional Science 99

Instructions to Authors 105

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 (GSM 0888/68 03 43), Assoc. Prof. R. Kovatcheva – Sci. Secretary (GSM 0898/60 86 02)

Серумна концентрация на Селен и тиреоиден статус на бременни жени в условия на системна йодна профилактика

Б. Лозанов (1), К. Цачев (2), Г. Кирилов (1), Е. Ацева (3), М. Вуков (4)

Клиничен център по ендокринология и геронтология – МУ София (1),

Катедра по клинична лаборатория и имунология, МУ – София (2),

Национален център за опазване на общественото здраве (3),

Национален център за здравна информация (4)

Serum Selenium Concentration and Thyroid Status in Pregnant Women on the Background of Systemic Iodine Supplementation

Lozanov B. (1), Tzachev K. (2), Kirilov G. (1), Aceva E. (3), Vukov M. (3)

Clinical Center of Endocrinology (1),

Dept. Clin. Laboratory&Immunology Medical University Sofia (2),

National Center Promotion of Public Health(3)

Резюме

Селеновият дефицит е фактор за възникване на редица тиреоидни нарушения. Целта на това проучване е да бъде изследвана взаимозависимостта между приема на селен и тиреоидния статус в хода на нормална бременост при условия на достатъчен йоден прием.

В проучването са включени 45 жени на средна възраст $27,2 \pm 4,6$ г. в различни срокове на бремеността и контролна група

Abstract

Selenium deficiency is a factor determining a number of thyroid implications.

The aim of this study was to investigate the relationship between Selenium intake and thyroid status in respect to a normal pregnancy in the condition of sufficient iodine supply.

The study comprised 45 pregnant women (PrW) at mean age $27,2y$ and a control group of 45 non-pregnant women (NpW) in two endemic towns – Smolyan (Sm) and Devin (Dv). The

45 небременни жени (ср. в. $34,1 \pm 6,3$ г.) живущи в две ендемични селища – гр. Смолян и гр. Девин.

Използвани лабораторни методи: серумна концентрация на селен (Se) определена с атомно-абсорбционна спектрофотометрия, ТСХ („Delphia“), Anti-TPO- („BRAHMS“), йод в единична порция урина (UI, по J. Dunn и сътр.), ехография на щитовидната жлеза – обем и структура (с апарат „Siemens“ – 7, 5 MHz). Клиничното изследване включва оглед и палпация на жлезата.

Получените резултати показват наличие на високо-значима разлика между средните серумни концентрации на селен между групите бременни в двете селища: 1065 ± 191 nM/L в Смолян срещу 798 ± 171 nM/L в Девин ($p < 0,001$), които кореспондират със средния тиреоиден обем и честотата на гушавостта (съответно 6,6% и 20%). Между контролните групи небременни жени разликата е близка до сигнификантната, съответно 976 ± 233 nM/L и 844 ± 195 nM/L ($p < 0,06$) с честота на гушавостта 3,3% и 12%. Данните за йодната екскреция с урината (UI) показват по-висока медияна при бременните жени ($226,5$ mcg/L в Смолян, 223 mcg/L в Девин) отколкото тази при небременните (съответно 187 mcg/L и 173 mcg/L), което може да се свърже с повишен бъбречен клирънс на йода характерен за бременността, а също и с допълнителния прием на таблетки съдържащи йод и селен („Матерна“) от 30/45 бременни жени.

Средните стойности на ТСХ в серума при бременните и контролите от двете селища са сходни (съответно $1,9$ mIU/ml и $2,1$ mIU/ml), но 11% от бременните имат стойности извън референтните (данни за субклиничен хипо- или хипертиреоидизъм), а 6,6% положителни титри на ТПО-антителата (еутиреоидни). При контролите честотата на тези нарушения е 8,8%.

Нашите резултати доказват наличие на селенов дефицит в един от ендемичните райони на Южна България (гр. Девин),

methods applied were: serum Se measurement by atomic absorption spectrophotometry, TSH, TPO-Ab, urinary iodine (UI), thyroid volumetry by US and clinical examination (palpation).

Results: The data showed a significant difference between the mean serum Se concentrations of PrW in both towns: 1065 ± 191 nM/L and 798 ± 171 nM/L in Sm vs Dv ($p < 0,001$) which corresponded to the mean thyroid volume and goiter prevalence (6,6% and 20% respectively). Similar data were found between NpW groups despite the lack of significant difference between the mean Se values in both towns (976 ± 233 and 844 ± 195 nM/L, $p < 0,06$).

The medians of UI in PrW ($226,5$ mcg/L in Sm, 223 mcg/L in Devin) were higher than in NpW groups (187 mcg/L and 173 mcg/L respectively) probably due to increased renal clearance of iodine characteristic to the pregnancy as well as to Iodine and Se containing tablets („Mater-na“) prescribed of 30/45 PrW.

Mean TSH values in PrW and NpW were similar ($1,9$ and $2,1$ mIU/ml) but 17,6% of the pregnant women had functional or autoimmune thyroid abnormalities (11% subclinical hypo- or hyperthyroidism, others – TPO-Ab positive in euthyroid state), vs 8,8% in NpW groups.

Our results obtained on the background of sufficient iodine supplementation demonstrated the co-existing of Selenium deficiency in some endemic area in South Bulgaria (Devin) which correlated with goiter prevalence and autoimmune thyroid disorders during the normal pregnancy. These data confirmed the rationale for supplementation of pregnant women living in endemic regions with small or moderate doses of Selenium – containing preparations together with the adequate iodine supply.

който при условията на достатъчен йоден прием обуславя по-висока честота на аутоимунните тиреоидни нарушения и гущавостта в хода на нормална бременност. Тези данни поставят въпроса за целесъобразността от суплементация на бременните жени, живеещи в ендемичните райони, с малки до умерени дози селен дадени при условия на адекватен йоден прием.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: селен, бременност, щитовидна жлеза, йод

През последните години бе доказано, че селеновият дефицит е един от факторите за развитие на тиреоидни нарушения, които се дължат на повлияване на хормоносинтезата и метаболизма на тиреоидните хормони. Неговите ефекти са съпоставими с тези на йодния дефицит и се изразяват в стимулиране на струмидогенезата, както и на имунологичните процеси, водещи до снижаване на функционалния капацитет на жлезата и съответна патология. С особено висок риск в това отношение се явява периодът на бременността когато нуждите от селен значително нарастват поради растежа на фетуса и повишения тъканен метаболизъм на майчиния организъм. Този въпрос е все още недостатъчно проучен в световен мащаб като много от съществуващите данни засега са противоречиви. За България досега липсват проучвания в същия аспект въпреки съществуването на райони с доказан селенов дефицит, един от които е Родопският ендемичен район.

Цел на настоящето проучване е да бъдат изследвани взаимовръзките между серумните концентрации на селен и тиреоидния статус на бременни жени, живеещи в ендемична област при условия на системна и контролирана йодна профилактика.

KEY WORDS: Selenium, Pregnancy, Thyroid, Iodine

Дизайн на проучването и използвани методики.

На случаен принцип бяха изследвани 45 бременни жени в различни срокове на нормално протичаща бременност (12-35 гест. седмица) и 45 здрави небременни жени (контроли), чиято средна възраст беше съответно $27 \pm 4,6$ и $34,1 \pm 6,3$ год. Всички жени са постоянно живущи в две ендемични селища на Централно – Родопския ендемичен район (градовете Смолян и Девин), където е провеждана системна и контролирана профилактика с йодирана готварска сол. Някои от бременните (15 от гр. Смолян и 15 от гр. Девин) са приемали дневно по една таблетка „Матерна“ съдържаща поливитаминови и микроелементи, включително 200 мкг йод и 25 мкг селен.

За целта на проучването бяха използвани следните методи:

- 1) клинично изследване чрез оглед и палпация на щитовидна жлеза;
- 2) ехография на жлезата с определяне структурата и обема ѝ в милилитри (с апарат „Siemens“, 7,5 MHz);
- 3) йодна екскреция в еднократни уринни проби – UI (по метода на J. Dunn и сътр.);
- 4) Тиреостимулиращ хормон – TSH;

(„Delfia“, ref. range 0,3 – 4,0 mIU/L);

5) Тиреопероксидазни антитела – ТРО-Ab, („BRAHMS“: позитивни 0-30, суспектни 31-60 U/ml, високи > 60 u/ml);

6) Селен в серума (Se, nM/L) – чрез атомно-абсорбционна спектрофотометрия с платформа на Львов и Зееманова корекция на неселективната абсорбция. Получените резултати бяха статистически обработени и представени като средни величини със съответни стандартни отклонения, персентили и медиани, както и тяхното разпределение (хистограми). Данните бяха изчислени поотделно за бременни и небременни жени за всяко от двесте селища като бяха потърсени статистически значими различия и корелационни зависимости между отделните групи.

РЕЗУЛТАТИ

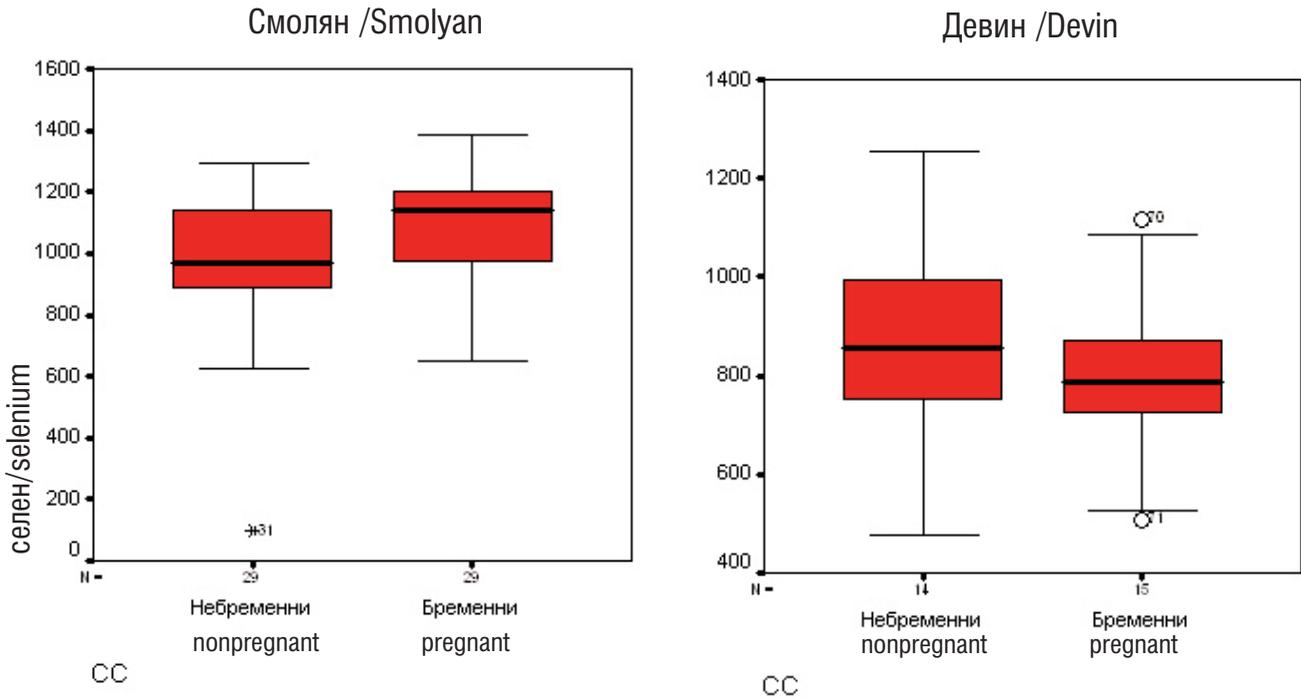
Средните стойности със съответните стандартни отклонения на селен в серума и йод в урината при бременните жени и контролната група (небременни) за двете селища поотделно са представени на таблица №1. Намерената средна стойност на селена при бременните от гр. Смолян е $1065 \pm 191,3$ nM/L, докато при тези от гр. Девин същата е 798 ± 171 nM/L ($p < 0,001$). Съответните медиани са 1139 и 786 мкг/л (фиг. № 1), а разпределението на стойностите за всяко селище е представено на хистограми (фиг №2, фиг. №3). Относително ниски стойности на селен (пог 800 nM/L) бяха намерени при 13,8% от бременните в Смолян и 40% от тези в Девин

Таблица 1. Средни стойности на серумния селен и йодурията при небременни и бременни

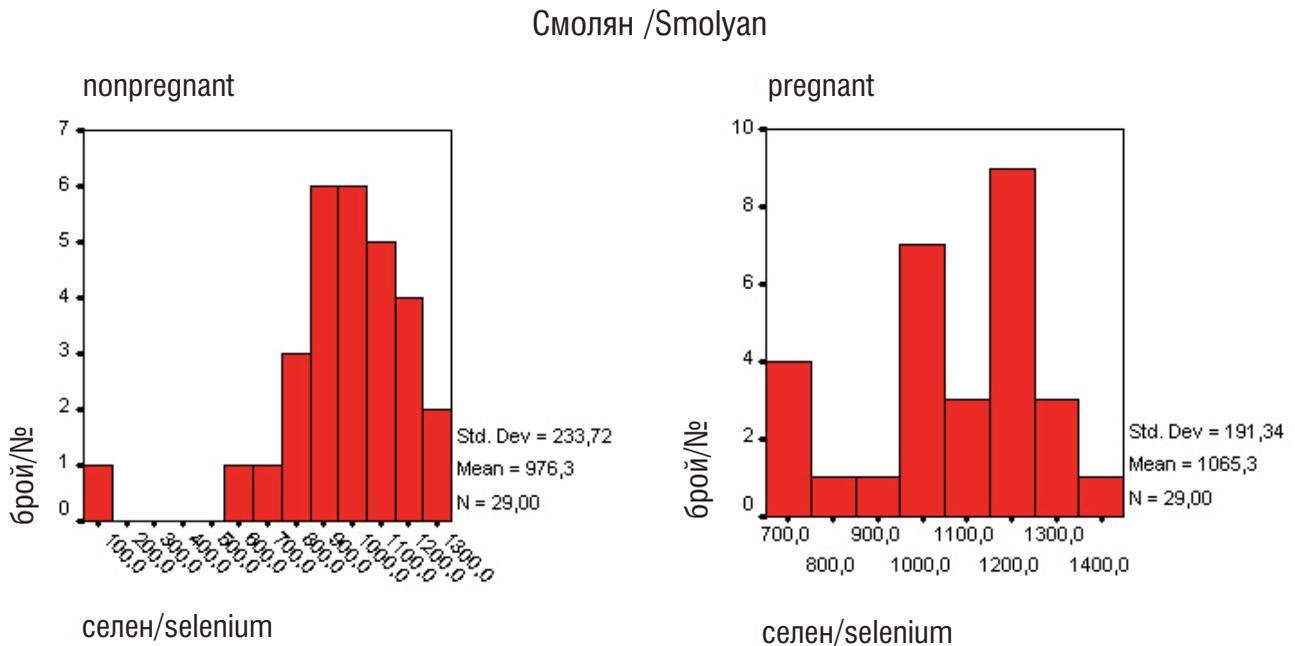
Table 1. Mean values of serum Selenium and Urinary Iodine in non-pregnant and pregnant women

		Град/City	N	Средно/Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
НЕБРЕМЕННИ / NonP	Selenium (nM/L)	1 Смолян /Smolyan	29	976,2810	233,71821	43,40038
		2 Девин /Devin	14	844,1429	195,74075	52,31391
	Iodine (mcg/L) /UI/	1 Смолян /Smolyan	29	177,2414	69,46873	12,90002
		2 Девин /Devin	15	194,6000	96,18420	24,83465
БРЕМЕННИ / PnW	Selenium (nM/L)	1 Смолян /Smolyan	29	1065,3103	191,34059	35,53106
		2 Девин /Devin	15	798,8667	171,17404	44,19695
	Iodine (mcg/L) /UI/	1 Смолян /Smolyan	30	255,6333	139,71189	25,50778
		2 Девин /Devin	15	246,4667	145,29717	37,51557

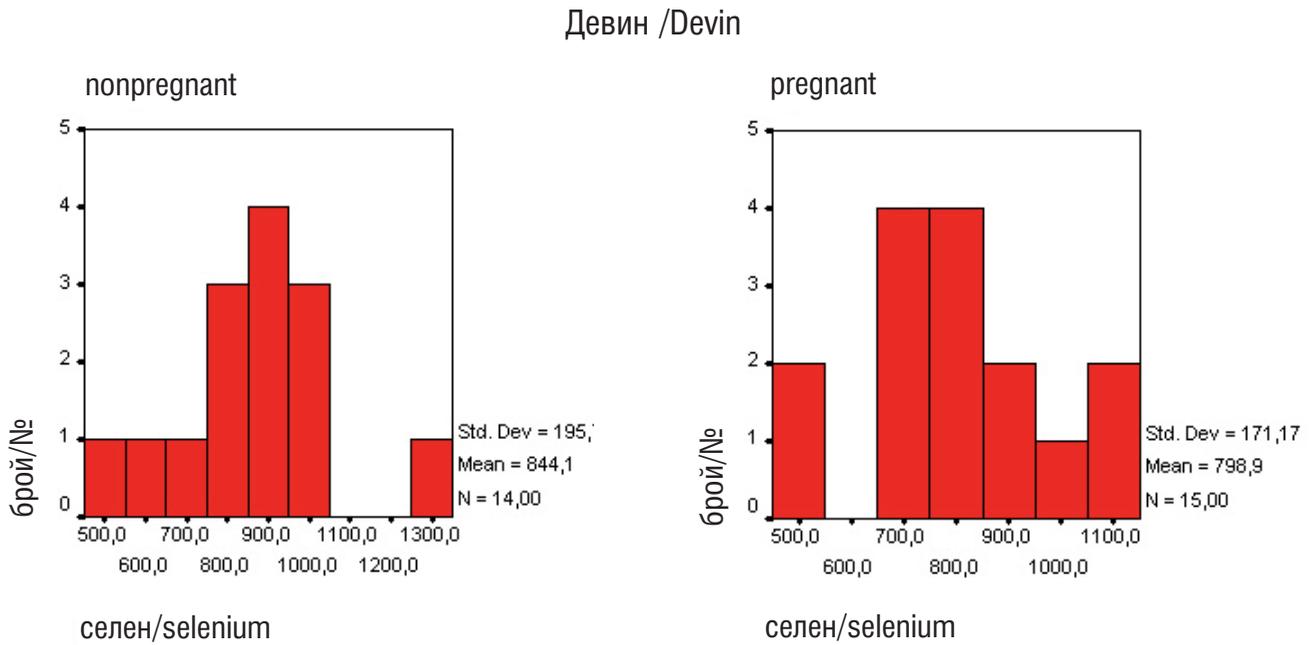
Фигура 1. Медиани (P50) на серумния селен при небременни и бременни от гр. Смолян и гр. Девин
Figure 1. Median of serum Se of pregnant and non-pregnant women in Smolyan and Devin



Фигура 2. Разпределение на стойностите на серумния селен при небременни и бременни от гр. Смолян
Figure 2. Histogram of serum Selenium levels in pregnant women – PrW (right) and non-pregnant women – NpW (left) in Smolyan City

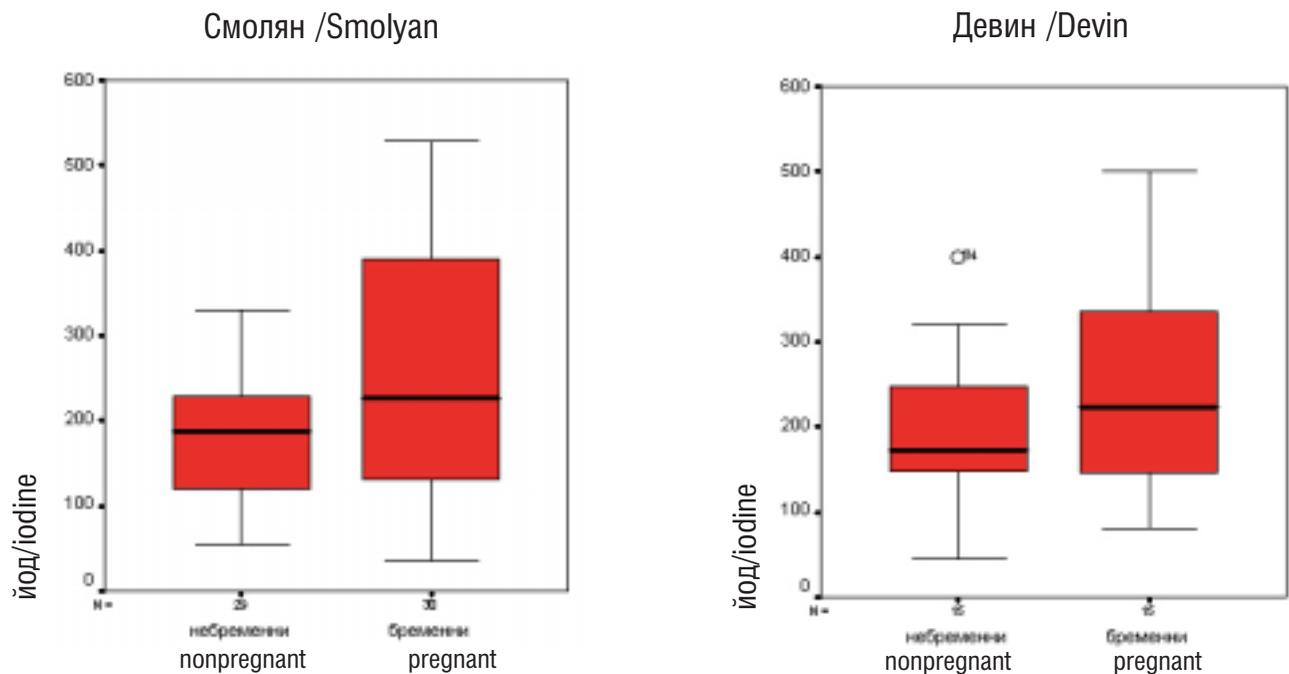


Фигура 3. Разпределение на стойностите на серумния селен при небременни и бременни от гр. Девин
Figure 3. Histograms of the Se in Devin – PrW (right) and NpW (left)



Фигура 4. Медиани (P_{50}) на йодурията при небременни и бременни жени

Figure 4. Median of urinary iodine (UI) of PrW and Npw in Smolyan (left) and devin (right)



Данните в контролните групи (небременни жени) показаха средни стойности на селен както следва: за Смолян – $976,3 \pm 233,7$ пМ/L, за Девин – $844,1 \pm 195,7$ пМ/L ($p < 0,06 > 0,05$); медианите – съответно 968,5 и 856 пМ/L (фиг. 1).

Намерените средни стойности на йодурията при бремените жени са : за Смолян - $255,6 \pm 139,7$ мсг/L (медиана 226,5), за Девин - $246,5 \pm 145,3$ мсг/L (медиана 223,0). При небременните те са съответно $177,2 \pm 69,5$ (медиана 187,0) и $194,6 \pm 96,1$ мсг/L (медиана 173) (фиг. 4). Разликите между средните стойности и медианите при сравняваните групи от двата града са статистически незначими. Разпределението им показва, че само при една от общо 45 бременни в двете селища йодурията е под 100 мсг/L, при 29 (64,4%) същата е между 100 и 300 мсг/L, при 15 (33,3%) е над 300 мсг/L и само в единични случаи достига 500 мсг/L. От контролите при 7 небременни жени (15,9%) йодурията е между 50 и 100, а при останалите 37 (84,1%) – между 100 и 325 мсг/L.

Средният ехографски обем на щитовидната жлеза при бремените от гр. Смолян е 10,1 мл. Само при две от изследваните (6,6%) обемът надхвърля 18 мл.. При небременните от същия град струма бе установена палпаторно и ехографски само при една жена (3,3%), като средният обем на жлезата за цялата група е 9,24 мл. Честотата на гушавостта в Девин е съответно 20% и 12% (по палпаторни критерии), като при два от случаите се установи ногозна струма, потвърдена ехографски.

Липсват статистически значими разлики между средните стойности на ТСХ при бременните жени в сравнение с небременните. Изчислени общо за двете селища същите са съответно $1,94 \pm 2,57$ и $2,16 \pm 1,73$ mIU/ml ($p > 0,05$). Извън референтните граници са 5 от бременните (11,1%) – всички със субклинични форми на аутоимунен хипо- или хипертиреозидизъм, без клинични изяви, с нормални стойности на СТ3и СТ. Три от бременните (6,66%) са с високи

стойности на ТРО-антителата без функционални нарушения (еутиреозидни).

От контролите 4 небременни жени (8,8%) са със субклиничен хипотиреозидизъм и 2 (4,4%) антитяло позитивни, еутиреозидни.

Обсъждане

Известно е, че референтните стойности на селена в серума варират според конкретните геоложки и климатични условия в зависимост от съдържанието на селен в почвите и храните, което е не е еднакво в различните региони (10,13). Това определя регионални разлики в приема и нивото на селена, които интерферират с йодния прием и могат да повлияят тиреозидния статус, специално в рисковите групи каквито са децата и бременните.

Данните от настоящето проучване показват статистически значима разлика между средните стойности на серумния селен при бременните жени от двете селища, като в Смолян същата е сигнификантно по-висока в сравнение с тази в Девин. При небременните жени тенденцията е подобна, като намерената разлика е близка до сигнификантната

Средната стойност и медианата на селена в Девин са по-ниски при бременните жени в сравнение с контролите от същия град въпреки приема на таблетки съдържащи селен в хода на бремеността. В Смолян разликата в стойностите на селена е обратна като 50% от бременните там не са приемали таблетки съдържащи селен. Тези данни съответстват на дистрибуцията, показваща ниски стойности на Se (< 800 пМ/L) при 40% от бременните в Девин и 13,8% от тези в Смолян. Намерените разлики са показателни за наличие на селенов дефицит в района на Девин и са в съгласие с данните съобщавани на чуждестранни автори за прогресивно намаление на серумния селен в хода на бремеността (6,8,12). Те са в съответствие също с нашите данни при ученици на възраст 6-10 г от Смолян и Девин, показали стойности на серумния селен съответно 957 и 876 пМ/L

($p < 0,001$), които са близки до тези получени в настоящето проучване при небременните жени (2).

Проучванията върху йодния статус в България показват, че през последните години йодният дефицит в ендемичните райони е вече ликвидиран в резултат на системна йодна профилактика на цялото население, провеждана с йодирана сол за домакински нужди и в производството на храни (1). Йодният статус показва, че средната стойност и медианата на йодурията при бременните, е над 200 mcg/L, при липса на значима разлика между двете селища. Същата е значително по-висока в сравнение с небременните жени и е свързано с допълнителен прием на йод под форма на комбинирани препарати, съдържащи витамини и няколко микроелементи (табл. „Матерна“ и гр), които са били назначени при 30 от изследваните 45 бременните. Несъмнена роля за това има и повишения бъбречен клирънс на йода, който е физиологичен за бремеността (5). Като се вземат предвид субнормалните стойности, установени при 15,9% от контролите (йодурия между 50 и 100 mcg/L), може да се предположи, че този процент при бременните би бил значимо по-висок ако не е била провеждана допълнителна суплементация с йод-съдържащи препарати. Такива данни получихме при бременни жени от София-град, които бяха изследвани при същите условия (3). Ние считаме, че при липса на допълнителна йодна суплементация в хода на бремеността може да се очакват неблагоприятни ефекти върху развитието на плода, протичането на бремеността и тиреоидния статус на майката ако е налице и съпътстващ селенов дефицит свързан с особеностите на региона или нарушено хранене (6,7,9).

Намереният среден обем и медианата на щитовидната жлеза при бременните и контролите в гр. Смолян е съответно 10,1 мл и 9,2 мл. Дифузна струма от I-ва степен намерихме при 20% от бременните в гр. Девин, което надхвърля честотата на

гушавостта в Смолян (6,6%) и съответства на намерената разлика между средните серумни концентрации на селен при бременните жени от двете населени места. Честотата на струмите в контролната група от Девин е 12% – по-ниска отколкото при бременните от същият район, но значимо по-висока отколкото тази при небременните от Смолян (3,3%).

Средните стойности на ТСХ при бременните и небременните жени от Смолян и Девин са в средната зона на референтните граници ($2 \pm 0,2$ mIU/ml), без статистически значими разлики между отделните групи. Независимо от това, установената честота на функционалните и имунологичните тиреоидни нарушения при бременните от двете селища е значимо по-висока в сравнение с контролите (17,6% срещу 8,8%), като в 11,1% от случаите се отнася за леки (субклинични) форми на хипо- или хипертиреозидизъм, свързани най-често с аутоимунни механизми. Логично е да се очаква, че в следродовия период честотата им ще се повиши значително, особено при селенов дефицит. В тази връзка, суплементацията със селен-съдържащи препарати, които са мощни антиоксидантни средства, е напълно оправдана и трябва да бъде провеждана в хода на бремеността, както и в следродовия период (11).

В заключение, настоящето проучване на селеновия и тиреоидния статус при бременни жени доказва наличие на селенов дефицит в района на гр. Девин, потенциално честотата на гушавостта и развитието на аутоимунни функционални тиреоидни нарушения в хода на бремеността. Резултатите поставят въпроса за целесъобразността от суплементация на бременните с умерени селен на фона на адекватна йодна профилактика, по-специално в онези ендемичните райони, където успоредно с йодния е налице и доказан селенов дефицит. Този въпрос изисква по-разширени епидемиологични проучвания, насочени главно към рисковите групи, каквито са децата и бременните жени преди и след раждане.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Иванова, Р. Б., Г. Кирилов, Л. Б. Иванова и Б. Лозанов: „Оценка на тиреоидния статус при бременни жени при условия на профилактика с йодиграна готварска сол“, *Ендокринология/Endocrinologia*, 8, 2003, 1, 34 – 39
2. Лозанов Б., Л. Иванова, Ц. Тимчева и М. Вуков: „Ликвидиране на йоддефицитните заболявания в България: резултати от национално представително проучване на йодния статус и ендемичната гуша – 2003“, *Ендокринология / Endocrinologia*, 9, 2004, 3, 146-156
3. Лозанов Б., К. Цачев, Г. Кирилов, Р. Ковачева,, Е. Ацева, Ел Апостолова и П. Добриков: „Селен и тиреоиден статус при деца от ендемичен райони в условията на адекватна йодна суплементация“, *Ендокринология/Endocrinologia*, 11, 2006,4, 213 - 222
4. Berghout A.W., W. Wiersinga: Iodine in Pregnancy (Eds. : J. Stanbary, F. Delange, J. Dunn, Ch Pandav), *Oxford University Press, Delhi*, 1998, 36 – 53
5. Glinoe D: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology, *Endocrin. Rev*, 18, 2007, 404-433
6. Havkes W.C., Alkan Z, Lang K, King JC & Plasma selenium decrease during pregnancy associated with glucose intolerance, *Biol. Trace Elem. Res.*, 2004 Jul; 100,1, 19-29
7. Mistry H, M. Ramsay, F. Broughton and M Symonds: Differences in maternal and fetal serum thyroid hormone concentrations between non-pregnant, normal and pre-eclamptic pregnancy, Society for Endocrinology BES 2008, *Endocrine Abstracts*, 15 P333
8. Izquierdo Alvares S, Castanon SG, Ruata ML, et al Updating of normal levels of copper, zinc and selenium; in serum of pregnant women, *J. Trace Elem Med Biol.* 2007; Suppl. 1,49-52
9. Kantola M, Purkunen R, P. Kroger et al: Selenium in pregnancy: is selenium an active defective ion against environmental chemical stress, *Environ Res.* 2004 Sept, 96q1. 51-61
10. Muntau AC et al: Age-related reference value for selenium concentrations in infants and children, *Clin. Chimie*, 48, 2002, 3, 555-600
11. Negro R, Greco G, Mangieri T et al: The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies, *J. Clin Endocrinol Metab*, 2007 Apr, 92, 4, 1263-8
12. Neve J: Selenium and Pregnancy, *Rev Fr Gynecol Obstr.*, 1990 Jan, 85, 1, 29-33
13. Tzachev K et al: Reference values of selenium in blood serum of a healthy Bulgarian subpopulation, 3.rd Intern. Symp. on Trace Elements, Athens, Proc. book, 2001, 426 - 430

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Б. Лозанов
УСБАЛЕ, ул. Д. Груев 6, София 13 03
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. B. Lozanov, MD, PhD

Univ. Hospital of Endocrinology
6 Damian Gruev Str, Sofia 13 03, Bg
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

Адипонектин – нов „играч“ в патогенезата на въгле- хидратните нарушения и повишения сърдечно-съ- дов риск при пациенти с феохромоцитом?

Атанаска Еленкова¹, Йоанна Матрозова¹, Сабина Захариева¹, Георги Кирилов¹,
Красимир Калинов²

¹Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет, София

²Нов Български Университет, София

Adiponectin – a new „Player“ in the Patogenesis of Carbo- hydrate Metabolism Disturbancies and Increased Cardio- vascular Risk in Patients with Pheochromocytoma?

Atanaska Elenkova¹, Joanna Matroзова¹, Sabina Zacharieva¹, Georgi Kirilov¹,
Krasimir Kalinov²

Department of Thyroid and Bone Mineral Diseases,
„Acad. I. Pentchev“ Clinical Center of Endocrinology,
Medical University – Sofia, Bulgaria

Резюме

Адипонектин е произхождащ от адипоцитите пептид с антиатерогенни, антиинфламаторни и антидиабетни свойства. Предполага се, че този адипокин има основна роля в развитието на метаболитния синдром, захарен диабет тип 2 и свързаните с тях сърдечно-съдови заболявания. Нови проучвания показваха намалена синтеза на адипонектин при ендотелна дисфункция и артериална хипертония.

Цел на настоящето проучване беше да се определят нивата на адипонектин при пациенти с ендокринна хипертония в резултат на феохромоцитом, сравнявайки ги с тези при пациенти с есенциална хи-

Abstract

Adiponectin is an adipocyte-derived peptide with anti-atherogenic, anti-inflammatory and anti-diabetic properties. This adipocytokine has been postulated to play a major role in the development of metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus and related cardiovascular diseases. Recent studies have shown a reduced synthesis of adiponectin in endothelial dysfunction and arterial hypertension in humans.

Objective: The aim of the present study was to evaluate adiponectin levels in patients with endocrine hypertension due to pheochromocytoma comparing them to these in patients with essential hypertension and healthy subjects.

Design and methods: three groups of sub-

пертония и здрави лица.

Дизайн и методи: В проучването бяха включени 3 групи пациенти: 16 пациенти с феохромоцитом, 30 пациенти с есенциална хипертония и нормално тегло и 40 здрави контроли. Адипонектиновите нива бяха измерени чрез твърдофазов радиоимунологичен анализ (RIA).

Резултати: Серумните концентрации на адипонектин бяха сигнификантно пониски при пациентите с феохромоцитом, сравнени с тези при есенциалните хипертоници с нормално тегло и здравите контроли. За разлика от предишни проучвания, не се установи сигнификантна разлика между адипонектиновите нива при пациентите с есенциална хипертония с нормално тегло и здравите контроли.

Изводи: Понижените адипонектинови нива при феохромоцитом може да представляват патогенетичен фактор за повишения кардиоваскуларен риск при тези пациенти. Може да се предполага роля на адипонектин в патогенезата на захарния диабет и нарушения въглехидратен толеранс при пациентите с феохромоцитом.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: адипонектин; феохромоцитом; адипоцитокени; ендокринна хипертония.

Бялата мастна тъкан е своеобразен ендокринен орган, продуциращ богата гама от биологично активни молекули (адипокини), намесващи се в регулацията на редица важни физиологични процеси. Особен интерес сред тази група представлява адипонектин – адипокин, чието биологично действие е благоприятно съчетание от антидиабетни и антиатерогенни ефекти.

Антидиабетното действие на адипонектина се изразява в подобряване на инсулиновата чувствителност и се осъществ-

ява по няколко механизма: подобряване на глюкозното поемане от клетките на скелетните мускули и миокарда; потискане на чернодробната глюкозна продукция; стимулиращ ефект върху окислението на мастните киселини в скелетните мускули.

Results: Serum adiponectin concentrations were significantly lower in patients with pheochromocytoma compared to these in normal-weight hypertensive patients and healthy controls. In contrast to previous studies, we did not find a significant difference between circulating adiponectin levels in normal-weight patients with EH and healthy subjects.

Conclusions: Decreased levels of adiponectin in pheochromocytoma patients may represent a possible pathogenic factor for the increased cardio-vascular risk in these patients. A possible role of adiponectin in the pathogenesis of diabetes and impaired glucose tolerance in pheochromocytoma patients may be suggested.

KEY WORDS: adiponectin; pheochromocytoma; adipocytokines; endocrine hypertension.

вява по няколко механизма: подобряване на глюкозното поемане от клетките на скелетните мускули и миокарда; потискане на чернодробната глюкозна продукция; стимулиращ ефект върху окислението на мастните киселини в скелетните мускули.

Антиатерогенното и анти-инфламаторно действие на адипонектина са резултат на: инхибиращ ефект върху продукцията на интрацелуларните адхезионни молекули (ICAM) и моноцитната адхезия към ендотела; потискане трансформацията на макрофагите в „пенести клетки“; прего-

вратяване на натрупването на холестероли естери; ограничаване на стимулираната от растежни фактори клетъчна пролиферация и миграция; повишаване броя на циркулиращите ендотелни прогениторни клетки (EPCs) (4,19,20). Нови проучвания разглеждат адипонектина като маркер за ендотелна дисфункция, лансира се хипотеза за ключова роля на хипоадипонектинемията в патогенезата на съдовите усложнения при лица с артериална хипертония. (17, 22).

Изследването на адипонектиновите нива при лица с есенциална хипертония е обект на редица проучвания, но публикуваните до момента резултати са противоречиви (3,13,15). От друга страна, данните за нивата на адипонектин при ендокринни хипертонии са оскъдни. Хипоадипонектинемия е документирана при пациенти със синдром на Cushing (CS), първичен хиперпаратиреоидизъм (PHPT) и първичен алдостеронизъм – три ендокринни заболявания, характеризирани се с повишен сърдечно-съдов риск (5,6,7). До момента няма публикувани данни относно нивата на адипонектин при пациенти с феохромоцитом – заболяване, характеризиращо се с тежка, често кризисна, а понякога резистентна на конвенционалната антихипертензивна терапия артериална хипертония. В резултат на токсичното действие на супрафизиологичните катехоламинови нива може да се развие катехоламинова кардиомиопатия, манифестираща се с разнообразна ритъмна и проводна патология или прояви на сърдечна декомпенсация. Чести усложнения са миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, ритъмна смърт. Високият кардиоваскуларен риск се подсилва и от възглехидратните нарушения, често съпътстващи това заболяване.

Цел на настоящето проучване беше да се изследват серумните нива на адипонектин при пациенти с ендокринна хипертония при феохромоцитом, като се сравнят с тези при пациенти с есенциална хипертония и група здрави контроли.

Материали и методи

Групи изследвани лица: В проучването бяха включени общо 86 лица, разпределени в 3 групи: 16 пациенти с феохромоцитом (Pheo), 30 есенциални хипертоници с лека до умерена артериална хипертония и нормално телесно тегло (EH) и 40 здрави лица (HS). Артериалната хипертония при хипертензивните лица е потвърдена от многократно измерени стойности на систолното налягане $CH > 140$ mmHg и/или диастолното налягане $DN > 90$ mmHg. Регистрираните в протокола стойности на систолното и диастолно артериално налягане, представляват средно аритметични стойности от 3 измервания с живачен манометър, в седнало положение и минимум 5 минути покой на пациента.

Лица с усложнена артериална хипертония, нестабилна ангина, прекаран миокарден инфаркт, мозъчно-съдова болест, сърдечна или бъбречна недостатъчност бяха изключени от проучването. Пациентите с феохромоцитом и захарен диабет на инсулинолечение също бяха изключени от анализа.

Както пациентите, така и здравите лица подписаха информирано съгласие съобразно протокол на Етичната Комисия към Медицински Университет, София преди включването им в проучването.

Диагнозата феохромоцитом беше поставена на базата на типична клинична картина с кризисно протичаща артериална хипертония с класическата триада (главоболие, изпотяване и сърцебиене) и повишената 24-часова уринна катехоламинова екскреция и данните от образната диагностика (СТ, MRI) за адренален тумор и потвърдена от хистологичния резултат след хирургичната екстирпация.

Диагнозата есенциална хипертония беше приета след изключване на вторична (симптоматична) хипертония (рено-вазална, ренопаренхимна, др. форми на ендокринна хипертония и т.н.).

Лабораторни методи: Кръвните проби

(венозна кръв) за биохимичен и хормонален анализ бяха взети след 12-часов нощен глад в интервала 7,30 - 8,30ч. Отделените серуми се съхраняваха до анализа на -20°C. Серумните концентрации на адипонектин (mg/l) (DRG Instruments GmbH, Germany) бяха определени чрез радиоимунологичен метод (RIA) – чувствителност: < 1 ng/ml; точност: intra-assay CV: 6,3%; intra-assay CV: 6,8%. 24-часовата уринна екскреция на катехоламини (адреналин, норадреналин и допамин) при пациентите с феохромоцитом беше измерена посредством спектрофлуориметрична методика. Серумните нива на инсулина бяха определени имунорадио метрично (IRMA) (Immunotech, Beckman Coulter Company, France) – чувствителност: 0,5 mIU/l; intra-assay CV: 4,3% and inter-assay CV: 3,4%.

Серумната глюкоза на гладно беше определена чрез ензимен хексокиназен метод. Инсулиновата чувствителност беше оценена чрез използването на математичен модел (homeostasis model assessment method) (16) по следната формула:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{fasting glucose (mmol/liter)} \times \text{fasting insulin (mIU/liter)}}{22.5}$$

Статистически анализ: Изследваните показатели са представени като средна \pm SD или като пропорции, като анализът е извършен по групи и по пол. Наличието на статистически значима разлика между трите групи пациенти бе изследвано с помощта на ANOVA (Student-Newman-Keuls тест), а анализът по пол във всяка отделна група бе осъществен с помощта на Т-тест, като бяха изчислени 95% доверителни интервали. При всички анализи се прие ниво на значимост $p < 0,05$.

Резултати

Демографските характеристики и средните стойности на основните изследвани показатели на участниците в проучването са представени в таблица 1. Трите изследвани групи лица са със сравним ин-

декс на телесна маса (BMI) ($24,0 \pm 3,5$ vs. $21,9 \pm 1,7$ vs. $22,1 \pm 2,0$). Не се намери статистически значима разлика в циркулаторните адипонектинови нива между пациентите с есенциална хипертония и нормално тегло и здравите контроли ($17,3 \pm 9,0$ mg/l). Неравномерното разпределение по пол в групата с феохромоцитом не позволява сравняване на адипонектиновите нива с другите две изследвани групи. Наблюдава се сигнификантна разлика в адипонектиновите нива по пол както в групата на здравите лица ($12,9 \pm 5,8$ mg/l мъже vs. $19,0 \pm 8,2$ mg/l жени; $p < 0,05$), така и в другите 2 изследвани групи пациенти: с феохромоцитом ($7,96 \pm 4,4$ mg/l мъже vs. $12,9 \pm 12,0$ mg/l жени; $p < 0,05$) и есенциални хипертоници ($13,4 \pm 7,7$ mg/l мъже vs. $21,3 \pm 8,6$ mg/l жени; $p < 0,05$). С оглед на това беше извършен допълнителен статистически анализ, сравняващ основните показатели между подгрупите по пол (табл. 2 и табл. 3). Мъжете с феохромоцитом показаха сигнификантно по-ниски адипонектинови нива в сравнение със здравите лица и есенциалните хипертоници ($7,96 \pm 4,4$ mg/l vs. $12,9 \pm 5,8$ mg/l vs. $13,4 \pm 7,7$ mg/l; $p < 0,05$), независимо от липсата на значима разлика в индекса на телесна маса между трите подгрупи (BMI= $23,8 \pm 1,8$ kg/m² vs. $22,8 \pm 1,7$ kg/m² vs. $22,8 \pm 1,5$, $p=0,780$). Подобни резултати наблюдавахме и в подгрупите на жените – по-ниски адипонектинови нива при жените с феохромоцитом в сравнение със здравите жени и есенциалните хипертонички ($12,9 \pm 12,0$ mg/l vs. $19,0 \pm 8,2$ mg/l vs. $21,3 \pm 8,6$ mg/l; $p < 0,05$) при сравним ИТМ между трите субгрупи (BMI= $24,2 \pm 5,6$ kg/m² vs. $21,4 \pm 2,1$ kg/m² vs. $21,0 \pm 1,5$, $p=0,099$).

По отношение на въглехидратните нарушения разпределението в групата феохромоцитом беше следното: пациентите с нормален въглехидратен толеранс съставляваха 31% (n=5), лицата с предиабет (нарушен въглехидратен толеранс или нарушена гликемия на гладно) – 25% (n=4), пациентите с манифестен диабет – 44% (n=7).

Таблица 1. Характеристики на пациентите с феохромоцитом (Pheo), есенциални хипертоници с нормално тегло (EH) и здравите лица (HS). Показателите са представени като съотношение или средни стойности \pm стандартно отклонение (SD)

Table 1. Characteristics of patients with pheochromocytoma (Pheo), normal-weight patients with EH (EH) and healthy subjects (HS). Values are proportions or mean \pm SD as appropriate

	Феохромоцитом Pheochromocytoma Pheo (n=16)	Есенциална хипертония/Essential Hypertension (EH) (n=30)	Здрави лица Healthy subjects (HS) (n= 40)	p
Възраст (гог.) Age (years)	46,1 \pm 13,6	44,5 \pm 13,5	35,2 \pm 9,9	*
Пол (М/Ж) Sex (M/F)	10/6	15/15	20/20	**
ИТМ (kg/m²) BMI (kg/m²)	24,0 \pm 3,5	21,9 \pm 1,7	22,1 \pm 2,0	NS
Систолно налягане SBP (mm/Hg)	145 \pm 13,5	140 \pm 18,55	118,2 \pm 4,81	*
Диастолно налягане DBP (mm/Hg)	92,5 \pm 8,9	86,67 \pm 9,85	74,5 \pm 2,89	*
Адипонектин (mg/l) Adiponectin (mg/l)	9,5 \pm 8,4	17,3 \pm 9,0	16,0 \pm 7,6	**
Глюкоза на гладно (mmol/l) Fasting glucose (mmol/l)	7,13 \pm 2,64	4,74 \pm 0,41	4,47 \pm 0,39	**
Инсулин на гладно (mIU/l) Fasting Insulin (mIU/l)	9,80 \pm 7,74	8,33 \pm 6,81	8,62 \pm 8,97	NS
НОМА-индекс НОМА- index	2,94 \pm 2,53	1,77 \pm 1,45	1,72 \pm 1,85	NS

ИТМ = индекс на телесна маса; SBP= систолно артериално налягане; DBP= диастолно артериално налягане;

NS – несигнификантна разлика; *p< 0.05 HS vs. EH, Pheo; ** p< 0.05 Pheo vs. EH,HS

BMI= body mass index; SBP= systolic blood pressure; DBP= diastolic blood pressure; NS – not significant; *p< 0.05 HS vs. EH, Pheo; ** p< 0.05 Pheo vs. EH,HS;

Таблица 2. Характеристики на мъжете с феохромоцитом (Pheo), есенциална хипертония с нормално тегло (EH) и здрави лица (HS). Стойностите са представени като средни \pm стандартно отклонение (SD)

Table 2. Characteristics of male patients with pheochromocytoma (Pheo), normal-weight patients with essential hypertension (EH) and healthy subjects (HS). Multivariate analysis. Values are mean \pm SD as appropriate

	Феохромоцитом (мъже) Pheochromocytoma (men) (n=10)	Есенциална хипертония (мъже) Essential Hypertension (men) (n=15)	Здрави лица (мъже) Healthy subjects (men) (n= 20)	p
Възраст (год.) Age (years)	45,8 \pm 14,4	41,8 \pm 14,5	36,3 \pm 11,9	*
ИТМ (kg/m²) BMI (kg/m²)	23,8 \pm 1,8	22,8 \pm 1,5	22,8 \pm 1,7	NS
Адипонектин (mg/l) Adiponectin (mg/l)	7,96 \pm 4,4	13,4 \pm 7,7	12,9 \pm 5,8	**
Глюкоза на гладно (mmol/l) Fasting glucose (mmol/l)	6,77 \pm 2,22	4,89 \pm 0,45	4,50 \pm 0,39	**
Инсулин на гладно (mIU/l) Fasting Insulin (mIU/l)	9,94 \pm 5,24	10,06 \pm 6,16	6,28 \pm 4,42	*
НОМА-индекс НОМА- index	2,94 \pm 1,62	2,20 \pm 1,41	1,28 \pm 1,00	NS

ИТМ= индекс на телесна маса; NS – несигнификантна разлика; *p< 0.05 HS vs. EH, Pheo; ** p< 0,05 Pheo vs. EH,HS

BMI= body mass index; NS – not significant; *p< 0.05 HS vs. EH, Pheo; ** p< 0.05 Pheo vs. EH, HS;

Всички пациенти от групата с есенциална хипертония бяха с нормален възгледен толеранс. Въпреки сигнификантно по-високото ниво на глюкозата на гладно при пациентите с феохромоцитом в сравнение с есенциалните хипертоници и здравите лица (7,13 \pm 2,64 mmol/l vs. 4,74 \pm 0,41 mmol/l vs. 4,47 \pm 0,39 mmol/l; p=0,001), не установихме статистическа разлика в инсулиновите нива (9,8 \pm 7,74 mmol/l vs. 8,62 \pm 8,97 mmol/l vs. 8,33 \pm 6,81 mmol/l; p>0,05), а НОМА-индекса при пациентите с феохро-

моцитом беше несигнификантно по-висок (2,94 \pm 2,53 mmol/l vs. 1,72 \pm 1,85 mmol/l vs. 1,77 \pm 1,45 mmol/l; p>0,05).

Дискусия

Проучването ни показва сигнификантно понижени серумни адипонектинови концентрации при пациентите с ендокринна хипертония, дължаща се на феохромоцитом, в сравнение с есенциалните хипертоници и здравите контроли. Хипоадипонек-

тинемията може да се обсъжда като основен рисков фактор в патогенезата на повишения кардио-васкуларен риск при това заболяване.

В противоречие с някои предходни проучвания, не установихме статистически значима разлика в адипонектиновите нива между есенциалните хипертоници и здравите лица със сравним индекс на телесна маса (3,13).

Данните от редица проучвания показва, че адипонектиновите нива са значи-

мо по-високи при лицата от женски пол в сравнение с мъже на същата възраст и с подобен индекс на телесна маса (11,28). Като основен патогенетичен механизъм за развитието на този „полов диморфизъм“, настъпващ около началото на пубертета, се приема селективния инхибиторен ефект на тестостерона върху секрецията на високо-молекулната форма на адипонектина (HMW) от адипоцитите (29).

Вероятни допълнителни детерминанти са различията в броя и размера на адипоци-

Таблица 3. Характеристики на жените с феохромоцитом (Pheo), есенциална хипертония с нормално тегло (EH) и здрави лица (HS). Стойностите са представени като средни \pm стандартно отклонение (SD)

Table 3. Characteristics of female patients with pheochromocytoma (Pheo), normal-weight patients with EH (EH) and healthy subjects (HS). Multivariate analysis Values are mean \pm SD as appropriate

	Феохромоцитом (жени) Pheochromocytoma (women) (n=6)	Есенциална хипертония (жени) Essential Hypertension (women) (n=15)	Здрави лица (жени) Healthy subjects (women) (n= 20)	p
Възраст (год.) Age (years)	46,7 \pm 13,5	47,1 \pm 12,3	34,2 \pm 7,6	*
ИТМ (kg/m²) BMI (kg/m ²)	24,2 \pm 5,6	21,0 \pm 1,5	21,4 \pm 2,1	NS
Адипонектин (mg/l) Adiponectin (mg/l)	12,9 \pm 12,0	21,3 \pm 8,6	19,0 \pm 8,2	**
Глюкоза на гладно (mmol/l) Fasting glucose (mmol/l)	7,78 \pm 3,45	4,59 \pm 0,30	4,44 \pm 0,40	**
Инсулин на гладно (mIU/l) Fasting Insulin (mIU/l)	9,54 \pm 13,90	6,60 \pm 7,19	10,94 \pm 11,59	NS
НОМА-индекс НОМА- index	2,94 \pm 3,94	1,33 \pm 1,41	2,16 \pm 2,38	NS

ИТМ= индекс на телесна маса; NS – несигнификантна разлика; *p< 0.05 HS vs. EH, Pheo; **p< 0,05 Pheo vs. EH,HS

BMI= body mass index; NS – not significant; *p< 0.05 HS vs. EH, Pheo and PA; ** p< 0.05 Pheo vs. HS, EH.

тите, както и в разпределението на мастната тъкан при двата пола (1). В подкрепа на това са и данните от някои студии за намалени адипонектинови нива при жени с нормален въглехидратен толеранс и андриоден тип обезитет (2). В настоящото проучване, въпреки междугруповите разлики в адипонектиновите нива, наблюдавахме наличието на този „полов диморфизъм“ и при трите изследвани групи лица.

Експресията на адипонектин рязко контрастира с тази на останалите адипокини - серумните му концентрации са намалени при лица с обезитет и инсулинова резистентност (10,12). Връзката адипонектин - НОМА-индекс като показател за инсулинова резистентност е обект на множество студии, преобладаващата част от които изтъкват обратна корелация. Едно голямо японско проучване върху 661 лица с метаболитен синдром дори установява права корелация между степента на понижение на адипонектиновите нива и броя на компонентите на метаболитния синдром (23). От друга страна, до момента са описани няколко точкови missense-мутации в адипонектиновия ген, водещи до изразена хипоадипонектинемия и развитие на висцерален обезитет, метаболитен синдром и исхемична болест на сърцето (18). Един от локусите, свързан с риск от ранна изява на захарен диабет тип 2 беше картиран в 3q27, където е локализиран ген за адипонектин (14,26). На базата на тези данни, все повече автори лансират хипотезата за ключова роля на адипонектин в патогенезата на захарен диабет тип 2, инсулиновата резистентност и метаболитен синдром.

Интересен е факта, че понижените адипонектинови нива при нашите пациенти с феохромоцитом не могат да бъдат свързани с наднормено тегло, нито с повишен процент на висцерална мастна тъкан. Един от най-характерните симптоми на това заболяване е значителната редукция на тегло в резултат на стимулираната от

катехоламините липолиза. Адипонектиновите нива на тези пациенти са сравними с тези при лица с есенциална хипертония и обезитет, както при мъжете (7.96 ± 4.4 mg/l vs. $8,1 \pm 5,8$ mg/l ; $p=0,618$), така и при жените ($12,9 \pm 12,0$ mg/l vs. $9,1 \pm 4,6$; $p=0,391$), въпреки сигнификантната разлика в ИТМ между групите (Еленкова и сътр, непубликувани данни). Очевидно съществува друг механизъм на супресия на адипонектиновата секреция при феохромоцитом. Базирайки се на горепосочените данни, можем да спекулираме, че установената при феохромоцитом хипоадипонектинемия е свързана с наличие на инсулинова резистентност.

Въглехидратните нарушения са честа находка при болните с феохромоцитом. По литературни данни нарушен въглехидратен толеранс се среща при 25 до 75 % от пациентите, а около 33 % от тях развиват манифестен захарен диабет (24,25). В нашата изследвана група наблюдавахме предиабетни състояния (нарушен въглехидратен толеранс или нарушена гликемия на гладно) при 25%, а изявен захарен диабет при 44% от болните. За основен патогенетичен механизъм на свързания с феохромоцитом захарен диабет се приема намалената инсулинова секреция в резултат на инхибиторния ефект на супрафизиологичните плазмени катехоламинови концентрации, а като допълнителен механизъм - стимулираната глюконеогенеза. По-нови експериментални студии доказаха наличието на инсулинова резистентност при феохромоцитом. Базиращи на еугликемична хиперинсулинемична кламп-техника клинични проучвания от последните няколко години потвърдиха тези данни, като показаха, че в условията на ендогенната катехоламинова хиперпродукция при пациенти с феохромоцитом се развива инсулинова резистентност не само при лицата със захарен диабет, но и при тези с нормален въглехидратен толеранс (27). Натрупват се данни в подкрепа на хипотезата за инхибиторен ефект на катехоламините върху адипонектиновата секреция и възможната ключова

роля на адипонектин в развитието на инсулинова резистентност (8,9).

В заключение, резултатите от нашето проучване са в подкрепа на възможен инхибиторен ефект на супрафизиологичните катехоламинови нива върху адипонектиновата секреция при пациенти с феохромоцитом. Възможно ли е адипонектина да се окаже липсващото звено а патогенезата на въглехидратните нарушения при феохромоцитом и да даде обяснение на съществуващата инсулинова резистентност? Резултатите от нашето проучване установиха несигнификантно повишен НОМА-индекс при болните с феохромоцитом.

Оценката на инсулиновата резистентност, базирана само на тези данни обаче, би била твърде неточна като се вземат под внимание следните факти: на първо място, малкия брой болни с феохромоцитом, обусловен от честотата на заболяването (средно 1 пациент с феохромоцитом на 1000 хипертоници); на второ място – използването на НОМА-индекс като показател за инсулинова резистентност. Необходими са нови проучвания, изследващи динамично инсулиновите и адипонектинови нива в условията на еугликемична хиперинсулинемична кламп-техника при по-голям брой болни с феохромоцитом пре- и постоперативно за да се потвърди или изключи тази хипотеза.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Коев Д. Адипонектин – новият метаболитен регулатор в семейството на адипоцита. *Ендокринология* 2004 (9) 1:22-32.
2. Орбецова М, Захариева С, Аманасова И, Милчева Б, Шигарминова Р, Асланова Н. Адипонектин и връзката му с определени клинични, хормонални и метаболитни характеристики при жени с андрогенно затлъстяване. *Ендокринология* 2007 (12) 1:4-17.
3. Adamczak M., A.Wiecek, T.Funahashi, J.Chudek, F.Kokot & Y.Matsuzawa. Decreased plasma adiponectin concentration in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2003 16 72–75.
4. Arita Y., S. Kihara, N. Ouchi, K. Maeda, H. Kuriyama & Y. Okamoto. Adipocyte derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor r-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell. *Circulation* 2002 105 2893-2898.
5. Delfini E., L. Petramala, C. Caliumi, D. Cotesta, G. De Toma, G. Cavallaro, G. Panzironi, D. Diacinti, S. Minisola, E. D'Erasmus, G.F. Mazzuoli & C. Letizia. Circulating leptin and adiponectin levels in patients with primary hyperparathyroidism. *Metabolism* 2007 56(1) 30-6.
6. Fallo F., Della P. Mea, N. Sonino, C. Bertello, M. Ermani, R. Vettor, F. Veglio & P. Mulatero. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *AJH* 2007 20 855-861.
7. Fallo F., A. Scarda, N. Sonino, A. Paoletta, M. Boscaro, C. Pagano, G. Federspil & R. Vettor. Effect of glucocorticoids on adiponectin: a study in healthy subjects and in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004 150 339-344.
8. Fassauer M., J.Klein, S. Neumann, M. Aszlinger, R. Pashke. Adiponectin gene expression is inhibited by beta-adrenergic stimulation via protein kinase A in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS* 2001 507 142-146.
9. Fu L., K. Tsobe, O. Zeng, K. Suzukawa, K. Takekoshi, Y. Kawakami. Beta-adrenoreceptor agonists downregulate adiponectin but upregulate adiponectin receptor 2 and tumor necrosis factor-alpha expression in adipocytes. *Eur J Pharmacol* 2007 569 156-162
10. Funahashi T., T. Nakamura, J. Shimomura, K. Maeda, H. Kuriyama et al. Role of adipocytokines on the pathogenesis of atherosclerosis in visceral obesity. *Intern Med* 1999; 38:202-206.
11. Gail A. L., E. Barrett-Connor, S. May, C. Langenberg. Association of Adiponectin with Coronary Heart Disease and Mortality. *American Journal of Epidemiology* 2007 165(2):164-174.

12. Im J.A., S.H. Kim, J. Lee, J.Y. Shim, H.R. Lee & D.C. Lee. Association between hypoadiponectinemia and cardiovascular risk factors in nonobese healthy adults. *Metabolism* 2006 55(11) 1546-50.
13. Iwashima Y, T. Katsuya, K. Ishikawa, N. Ouchi, M. Ohishi, K. Sugimoto, Y. Fu, M. Motone, K. Yamamoto, A. Matsuo, K. Ohashi, S. Kihara, T. Funahashi, H. Rakugi, Y. Matsuzawa & T. Ogihara. Hypoadiponectinemia Is an Independent Risk Factor for Hypertension Hypertension 2004 43 1318-23
14. Kissebah A.H., GE Sonnenberg, J Myclebust, M Goldstein, K Broman, RG James, JA Marks, GR Krakower, HJ Jacob, J Weber, L Martin, J Blangero, AG Comuzzie: Quantitative test loci on chromosome 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Procl Natl Acad Sci USA* 2000 97 14478-14483
15. Mallamaci F., C Zoccali, F Cuzzola, G Tripepi, S Cutrupi, S Parlongo, S Tanaka, N Ouchi, S Kihara, T Funahashi & Y Matsuzawa. Adiponectin in essential hypertension. *J Nephrol* 2002 15 507-511
16. Matthews D.R., J.P. Hosker, A.S. Rudenski, B.A. Naylor, D.F. Treacher & R.C. Turner. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985 28 818-822
17. Matsuo Y., T. Imanishi, A. Kuroi, H. Kitabata, T. Kubo et al. Effects of plasma adiponectin levels on the number and function of endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2007;71:1376-1382.
18. Ohashi K., N. Ouchi, S. Kihara, T. Funahashi, T. Nakamura, S. Simitsuji, T. Kawamoto, S. Matsumoto, H. Nagaretani, M. Kumada, Y. Okamoto, H. Nishizawa, K. Kishida, M. Maeda, H. Hiraoka, Y. Iwashima, K. Ishikawa, M. Ohishi, T. Katsuya, H. Rakugi, T. Ogihara, Y. Matsuzawa. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004 43 1195-1200
19. Okamoto Y, S. Kihara, N. Ouchi, M. Nishida, Y. Arita & M. Kumada. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002 106 2767-2770.
20. Ouchi N et al. Adiponectin, adipocyte-derived plasma protein inhibits endothelial NF- κ B signaling through cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-1301.
21. Otsuka F., S. Sugiyama, S. Kojima, H. Maruyoshi, T. Funahashi & K. Matsui. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006 48 1155-1162.
22. Patel J.V., H.S. Lim, E.A. Hughes & G.H. Lip Adiponectin and hypertension: a putative link between adipocyte function and atherosclerotic risk? *Journal of Human Hypertension* 2007 21 1-4.
23. Ryo M., T. Nakamura, S. Kihara, M. Kumada, S. Shibazaki, M. Takahashi, M. Nagai, Y. Matsuzawa, T. Funahashi. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004 68 975-981
24. Stenström G., L. Sjström, U. Smith. Diabetes mellitus in pheochromocytoma: fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with pheochromocytoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984 106 511-515.
25. Turnbull D.M., D.G. Johnston, K.G. Alberti, R. Hall. Hormonal and metabolic studies in a patient with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 1980 51 930-933
26. Viennet N., E.H. Nani, S. Dupont, S. Gallina, S. Franske, S. Dotte, F. De Matos, E. Durant, F. Leprette, C. Lecoeur, P. Gallina, L. Zekiri, C. Dina, P. Froguel. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2 diabetes locus on chromosome 1q21-24. *Am J Hum Genet* 2000 67 1470-1480
27. Wiesner T.D., M. Blüher, M. Windgassen, R. Pashke. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003 8 3632-3636
28. Wurm S, M. Neumeier, J. Weigert, A. Schffler, C. Buechler. Plasma levels of leptin, omentin, collagenous repeat-containing sequence of 26-kDa protein (CORS-26) and adiponectin before and after oral glucose uptake in slim adults. *Cardiovascular Diabetology* 2007 6:7
29. Xu A, K.W. Chan, R.L.C. Hoo, Y. Wang & K.C.B. Tan. Testosterone selectively reduces the high molecular form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chemistry* 2005 280 18073-18080.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Атанаска Еленкова
Клиничен Център по Ендокринология
УСБАЛЕ „Акаг. Иван Пенчев“
ул. „Дамян Груев“ 6-8 София 1303
e-mail: atanaska@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Atanaska Elenkova
Clinical Centre of Endocrinology, USHATE
„Acad. Ivan Penchev“ 6-8, „Damian Gruev“ Str.
1303 Sofia, Bulgaria e-mail:
atanaska@yahoo.com

Въглехидратни и липидни нарушения при първичен алдостеронизъм и есенциална хипертония - сравнително проучване

Йоанна Матрозова, Olivier Steichen*, Георги Кирилов, Сабина Захариева

Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология „Акад. Иван Пенчев“, София,

*Европейска болница „Жорж Помпиду“, Париж

Carbohydrate and Lipid Disorders in Primary Aldosteronism and Essential Hypertension - a Cross-Sectional Study

Joanna Matrozoza, Olivier Steichen, Georgi Kirilov, Sabina Zacharieva

Clinical Center of Endocrinology „Akad. Ivan Penchev“,

*Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Резюме

В последните години се установи, че първичният алдостеронизъм (ПА) е най-честата ендокринна хипертония. При болните с ПА се срещат по-често сърдечно-съдови усложнения в сравнение с пациенти с есенциална хипертония (ЕХ), като е възможно този повишен сърдечно-съдов риск да е свързан с въглехидратни и липидни нарушения при ПА.

Цел. Целта на настоящето проучване бе да се сравнят нивата на кръвната захар на гладно и липидните показатели при група пациенти с ПА и контроли с ЕХ.

Пациенти и методи. За осъществяване на проучването бяха използвани данни на 61 болни с ПА (35 с идиопатичен хипералдостеронизъм (ИХА) и 26 с алдостерон-продуциращ аденом (АПА) и 123 съответни по пол и възраст контроли. Плазменният алдостерон и плазмената ренинова активност

Abstract

In recent years primary aldosteronism (PA) was found to be the most common form of endocrine hypertension. Patients with PA have a higher prevalence of cardiovascular complications than patients with EH, and this increased cardiovascular risk could be due to carbohydrate and lipid disorders in PA.

Aim. The aim of this study was to compare fasting glucose and lipids between patients with PA and control subjects with EH.

Patients and methods. The study population consisted of 61 patients with PA (35 with idiopathic hyperaldosteronism (IHA) and 26 with aldosterone-producing adenoma (APA) and 123 controls with EH, matched for age and sex. Aldosterone and plasma renin activity (PRA) were measured by radioimmunoassay.

Results. Patients with PA were younger at time of hypertension diagnosis ($p=0,002$), they had higher systolic and diastolic blood pressure

(ПРА) бяха определени по радиоимунологичен метод. Резултати. При пациентите с ПА се установи по-млада възраст при диагностициране на артериална хипертония ($p=0,002$), по-високи нива на систоличното и диастоличното артериално налягане (съответно $p<0,001$ и $p=0,005$), по-ниски нива на калий в кръвта ($p<0,001$), по-висок алдостерон ($p<0,05$) и по-ниска ПРА ($p<0,05$) в сравнение с контролите с ЕХ. Не се установи статистически значима разлика по отношение на нивата на кръвна захар на гладно и липидните показатели, честотата на диабетите в двете популации и BMI. При пациентите с ИХА се установи по-висок BMI в сравнение с пациентите с АПА ($p=0,03$).

Изводи. Резултатите от настоящето проучване не показват разлика между ПА и ЕХ по отношение на нивата на кръвната захар и липидните показатели. Установи се тенденция към по-изразени метаболитни нарушения при ИХА в сравнение с АПА, което изисква своевременна диагноза на тези пациенти с оглед превенция на сърдечно-съдови усложнения.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: първичен алдостеронизъм, есенциална хипертония, въглехидратни и липидни нарушения

Първичният алдостеронизъм (ПА) се счита за най-честата ендокринна хипертония, която включва около 5-10% от пациентите с артериална хипертония (1). Установено е, че при болните с ПА се срещат по-често сърдечно-съдови усложнения (миокарден инфаркт, ритъмни нарушения) в сравнение с пациенти с есенциална хипертония (ЕХ) с подобни нива на артериалното налягане (2). Възможно е този повишен сърдечно-съдов риск да е свързан с по-голяма честота на въглехидратни и липидни нарушения при ПА, включително и по-голяма честота на метаболитния синдром при

($p<0,001$ и $p=0,005$ respectively), lower potassium levels ($p<0,001$), higher aldosterone ($p<0,05$) and lower PRA ($p<0,05$) compared to controls with EH. There was no significant difference in terms of fasting blood glucose, lipid parameters, prevalence of diabetics and BMI. Patients with IHA had higher BMI than patients with APA ($p=0,03$).

Conclusions. We didn't find any significant difference in terms of glucose levels and lipid parameters between patients with PA and controls with EH. Subjects with IHA demonstrated a worse metabolic profile, which justifies early diagnosis in view of the need of cardiovascular prevention in these patients.

KEY WORDS: primary aldosteronism, essential hypertensiv, carbohydrate and lipid disorders

ПА в сравнение с ЕХ (3). Хипотезата за връзката между хипергликемията и ПА е изказана още през 1965 г в една от публикациите на откривателя на ПА проф. Дж. Кон (4). Впоследствие ПА е включен в няколко класификации като възможна причина за развитието на захарен диабет (5). Според редица *in vitro* проучвания съществуват убедителни данни за диабетогенен ефект на ПА, като е трудно да се установи дали той се дължи на повишеното ниво на алдостерона или на хипокалиемията (6). От друга страна, според клиничните проучвания данните са противоречиви. Спо-

ред някои изследвания нивата на кръвната захар на гладно са по-високи при пациенти с ПА, сравнени с контроли с ЕХ (3), докато други данни показват липса на статистически значима разлика в гликемията на гладно и в честотата на захарния диабет между болни с ПА и ЕХ (7, 8). Това даде основание за извършване на настоящето ретроспективно проучване, чиято цел бе да се сравнят нивата на кръвната захар на гладно и на липидните показатели при група пациенти с ПА и съответна по пол и възраст група контроли с ЕХ.

Пациенти и методи

Пациенти. За осъществяване на настоящето изследване беше използвана медицинската документация на 61 болни с ПА, диагностицирани в Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология (КЦЕГ) в периода 01.1991-12.2006 г.

Диагноза на първичния алдостеронизъм. Преди извършването на хормонални изследвания за търсена на ПА, евентуалната хипокалиемия беше коригирана предврително чрез прилагане на калий пер ос. Приемът на антихипертензивни лекарства, взаимодействащи с ренин-ангиотензин-алдостероновата система /АСЕ-инхибитори, сартани, бета-блокери, диуретици/, и на нестероидни противовъзпалителни средства беше прекратен 7 дни преди вземане на кръвните проби. За контролиране на артериалната хипертония бяха използвани калциеви антагонисти, алфа блокери и клонидин.

При пациентите, изследвани в периода 2005-2006 г, диагнозата ПА беше поставена въз основа на следния алгоритъм: кръвните проби за ПРА и алдостерон бяха вземани сутрин между 8-10 ч, в седящо положение, след 30 минутна почивка. За поставяне на диагнозата ПА беше използвана прагова стойност на съотношението алдостерон/ПРА $750 \text{ (pmol/l) / (ng/ml/h)}$ (9). Като прагова стойност за нивото на алдостерон в кръвта беше приета 416

pmol/l (10). Като потвърдителен тест се прилагаше теста с Каптоприл. Диагнозата ПА беше приемана при ниво на алдостерона в кръвта над 330 pmol/l на 90-тата минута след приложение на 50 мг Каптоприл пер ос (11). Пациентите, при които беше поставена диагноза ПА се насочваха за образни изследвания (КТ и/или ЯМР) за диференциране на двете основни форми на ПА-алдостерон-продуциращ аденом (АПА) или идиопатичен хипералдостеронизъм (ИХА). При болни с визуализирана формация на надбъбречна жлеза се приемаше диагнозата АПА и се провеждаше оперативно лечение. Диагнозата се потвърждаваше следоперативно чрез използване на хистологичните данни и на показателите при проследяването на болните - излекуване и/или подобрене на артериалната хипертония и/или коригиране на хипокалиемията.

При пациентите, изследвани в периода 1991-2005 г, диагнозата ПА беше поставена въз основа на повишените стойности на плазменния алдостерон и потиснатата ПРА в хода на ортостатичен тест (изследване на алдостерон и ПРА при покой и след 2 часа движение при референтни граници за алдостерон $0,021 - 0,42 \text{ pmol/l}$, а за ПРА $0,2-2,5 \text{ ng/ml/h}$), след което бяха използвани аналогични критерии на описаните по-горе за диференциална диагноза, лечение и потвърждение на диагнозата ПА.

Лабораторни измервания. Кръвта за определяне на плазменния алдостерон беше вземана на стайна температура, а за плазмената ренинова активност (ПРА) - в лед в епруветки с клот активатор. Отделянето на плазмата за ПРА се извършваше на хладилна центрофуга на $(+) 4 \text{ }^\circ\text{C}$, а на серума за алдостерон на обикновена центрофуга, след което плазмите и серумите се съхраняваха на температура $(-) 20 \text{ }^\circ\text{C}$ до момента на изследването на хормоните. Определянето на биохимични показатели (кръвна захар, калий, холестерол, HDL- холестерол, триглицериди) се извърши по стандартни методи в Клинична лаборатория на УСБАЛЕ. Хормоналните измервания

се осъществиха в сертифицирана и централизирана лаборатория (Клинична, стероидна и радиоимунологична лаборатория-УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“). Алдостерон и ПРА бяха измерени по радиоимунологичен метод, като се използваха реактиви съответно на фирмите Immunotest, Франция, и Dia Sorin, Италия.

Статистически методи.

Изследваните показатели бяха сравнени между пациентите с АПА и ИХА, като наличието на статистически значима разлика бе изследвано с помощта на Mann-Whitney и Chi-2 тестове (ниво на значимост: $p < 0,05$). След подбирането на съответни по пол и възраст контроли (по 2 контроли на случай), същите параметри бяха сравнявани между болни с ПА и контроли с ЕХ. Наличието на статистически значима разлика беше изследвано с помощта на логистична регресия (Wald тест).

Резултати

За осъществяване на проучването бяха използвани данни на 61 болни с ПА, сред които 35 с ИХА и 26 с АПА. Сред 303 пациенти с артериална хипертония бяха подбрани 123 контроли, съответни по пол и възраст на пациентите с ПА.

Сравнение между пациентите с ПА и контролите с ЕХ

Резултатите от сравнението между пациентите с ПА и контролите с ЕХ са представени на табл. 1. Спрямо болните с ЕХ пациентите с ПА бяха на по-млада възраст при поставяне на диагнозата артериална хипертония ($p=0,002$), с по-високи нива на систоличното и диастоличното артериално налягане (съотв. $p<0,001$ и $p=0,005$), с пониски нива на серумния калий ($p<0,001$), с по-висок плазмен алдостерон ($p<0,05$) и пониска ПРА ($p<0,05$). Между двете сравнявани групи не се установи статистически значима разлика по отношение на фамилната

история за артериална хипертония и захарен диабет (съотв. $p=0,31$ и $p=0,49$), нивата на кръвната захар на гладно ($p=0,97$), общия холестерол ($p=0,37$), триглицеридите ($p=0,20$), честотата на захарния диабет ($p=0,69$) и ВМІ ($p=0,28$)

Сравнение между пациентите с АПА и ИХА

Данните от сравнението между пациентите с АПА и ИХА са представени на табл. 2. При пациентите с ИХА се установи по-висок ВМІ в сравнение с пациентите с АПА ($p=0,03$). Не се установи статистически значима разлика в пол ($p=0,24$), възраст ($p=0,09$), фамилна история за ЗД и АХ (съотв. $p=0,49$ и $p=0,31$), процент диабетци ($p=0,69$) и давност на АХ ($p=0,05$). Също така не се наблюдаваше статистически значима разлика в стойностите на систолното и диастолично артериално налягане (съотв. $p=0,42$ и $p=0,86$), нивата на кръвната захар на гладно ($p=0,66$), калия ($p=0,74$), общия холестерол ($p=0,71$), HDL-холестерола ($p=0,68$), триглицеридите ($p=0,26$), както и по отношение на ПРА ($p=0,73$) и алдостерона ($p=0,4$)

Дискусия

Съобщенията за увеличената честота на ПА, както и на съпровождащите го сърдечно-съдови инциденти обуславят изучаването на фактори, които биха могли да доведат до повишен сърдечно-съдов риск при тези пациенти.

Въглехидратни нарушения при ПА и ЕХ. В последните години както експериментални, така и клинични проучвания изучават взаимовръзката между алдостерона и въглехидратната обмяна, като главно *in vitro* проучванията представят доказателства за диабетогенен ефект на алдостерона. Възможни механизми на действие на алдостерона в тази насока са потискане на транскрипционната активност на гена на инсулиновия рецептор (12), стимулация на глюконеогенезата чрез глюкокортикоид-

Таблица 1. Сравнение между пациентите с първичен алдостеронизъм (ПА) и съответни по пол и възраст контроли с есенциална хипертония (ЕХ).
Table 1. Comparison of patients with primary aldosteronism (PA) and their respective controls with essential hypertension (EH), matched for age and sex.

	ПА (n=61) ЕХ(n=123) ЕН	РА (n=61) (n=123)	P
Пол /мъже/Men	38%	37%	-
Възраст, г /Age, y	51 [42-57]	50 [43-57]	-
Пациенти със захарен диабет Patients with diabetes mellitus	17%	20%	0.69
Фамилна история за ЗД Family history of diabetes	30%	35%	0.49
Фамилна история за АХ Family history of hypertension	69%	76%	0.31
Възраст при диагностициране на АХ, г Age at hypertension diagnosis,y	36 [31-44]	40 [33-49]	0.002
Систолично АН, mmHg Systolic blood pressure, mm Hg	160 [140-180]	140 [130-150]	<0.001
Диастолично АН, mmHg Diastolic blood pressure, mm Hg	100 [90-105]	90 [80-100]	0.005
БМИ, kg/m² BMI, kg/m²	28,4 [25,8-32,4]	28,7 [25,5-32,6]	0,28
Серумен калий, mmol/l Serum potassium, mmol/l	3,5 [3,0-4,3]	4,8 [4,3-5,1]	<0,001
Кръвна захар на гладно, mmol/l Fasting blood glucose, mmol/l	5,0 [4.3-5.7]	5,2 [4,5-5,8]	0,97
Общ холестерол, mmol/l Total cholesterol, mmol/l	5,28 [4,50-6,05]	5,02 [4,45-5,70]	0,37
HDL-холестерол, mmol/l HDL-cholesterol, mmol/l	1,18 [0,95-1,59]	1,17 [0,9-1,42]	0,51
LDL-холестерол, mmol/l LDL-cholesterol, mmol/l	3,41 [2,36-4,22]	3,32 [2,83-4,02]	0,92
Триглицериди, mmol/l Triglycerides, mmol/l	1,52 [1,06-1,94]	1,30 [0,92-1,87]	0,20

АН – артериално налягане, ЗД – захарен диабет, АХ – артериална хипертония

Таблица 2. Сравнение между пациентите с идиопатичен хипералдостеронизъм (ИХА) и алдостерон-продуциращ аденом (АПА).

Table 2. Comparison between patients with idiopathic hyperaldosteronism (IHA) and aldosterone-producing adenoma (APA)

	ИХА (n=35) IHA (n=35)	АПА (n=26) APA (n=26)	P
Пол /мъже/Men	43%	31%	0,24
Възраст, г /Age, y	51 [45-58]	48,5 [41-54]	0,09
Пациенти със захарен диабет Patients with diabetes mellitus	20%	12%	0,30
Фамилна история за ЗД Family history of diabetes	38%	23%	0,34
Фамилна история за АХ Family history of hypertension	67%	70%	0,53
Давност на АХ, г Duration of hypertension	15 [9-20]	10 [5-15]	0,05
Систолично АН, mmHg Systolic blood pressure, mm Hg	160 [145-180]	160 [140-170]	0,42
Диастолично АН, mmHg Diastolic blood pressure, mm Hg	100 [85-110]	100 [90-100]	0,86
БМИ, kg/m² BMI, kg/m ²	29,4 [27-33,3]	27,4 [23,6-29,6]	0,03
Серумен калий, mmol/l Serum potassium, mmol/l	3,56 [3,06-4,24]	3,6 [2,93-4,3]	0,74
Кръвна захар на гладно, mmol/l Fasting blood glucose, mmol/l	5,14 [4,3-6]	5,1 [4,41-5,5]	0,66
Общ холестерол, mmol/l Total cholesterol, mmol/l	5,02 [4,46-6,25]	5,33 [4,64-5,91]	0,71
HDL-холестерол, mmol/l HDL-cholesterol, mmol/l	1,13 [0,95-1,49]	1,35 [0,88-1,81]	0,68
LDL-холестерол, mmol/l LDL-cholesterol, mmol/l	3,09 [2,55-4,27]	3,29 [2,32-4,13]	0,66
Триглицериди, mmol/l Triglycerides, mmol/l	1,53 [1,2-1,99]	1,22 [0,98-1,85]	0,26

АН- артериално налягане, ЗД- захарен диабет, АХ-артериална хипертония

ния рецептор (13), развитие на инсулинова резистентност чрез разрушаване на инсулин-рецепторния субстрат (14). От друга страна, клиничните проучвания представят противоречиви данни, което вероятно се дължи на малкия брой изследвани болни в отделните групи и различните методи за оценка на въглехидратния метаболизъм. Подобно на резултатите от нашето проучване, няколко изследвания показват липса на статистически значима разлика в нивата на кръвната захар на гладно между пациенти с ПА и контроли с ЕХ (7,8,15). Според други автори обаче се установява повишена гликемия на гладно при болни с ПА в сравнение с пациенти с ЕХ (3, 16). Въпреки че нашите резултати не потвърждават хипотезата за повишена честота на хипергликемията при ПА в сравнение с ЕХ, не е изключена възможността за влошаване на въглехидратните параметри при ПА в сравнение с тези на здрави контроли. Вниманието е фокусирано върху този проблем в няколко проучвания, при които се установява повишена кръвна захар на гладно при ПА в сравнение със здрави лица (17), както и инсулинова резистентност, оценена чрез показателите на кламп-техниката (18) или НОМА-индекса (8). В тази насока от интерес би било определянето на честота на метаболитния синдром и изследването на по-чувствителни параметри за оценка на въглехидратния метаболизъм (ИРИ, НОМА-индекс, проинсулин) и сред българска група пациенти с ПА, сравнени със здрави контроли.

Липидни нарушения при ПА и АХ. По отношение на влиянието на алдостерона върху мастната тъкан отново проучванията *in vitro* показват по-ясни и категорични данни от клиничните изследвания. Според експериментални данни взаимовръзката между алдостерона и мастната тъкан е двустранна, като от една страна алдостеронът директно повлиява основни функции на адипоцитите и стимулира образуването на проинфламаторни адипокини (19), а от друга страна- компоненти на мастната тъкан вероятно синтезират фактори,

стимулиращи синтеза на минералокортикоиди (20). Въпреки че при пациенти с метаболитен синдром има публикувани данни за негативна корелация между алдостерон и HDL-холестерол (21), при болни с ПА досега не са установени влошени липидни показатели в сравнение със здрави контроли или с пациенти с ЕХ (21). Това се потвърждава и от резултатите от настоящето проучване, които не установяват статистически значима разлика в нивата на липидните показатели между пациенти с ПА и ЕХ.

Метаболитен профил при ИХА и АПА. При сравнението на двете основни форми на първичен алдостеронизъм (ИХА и АП) установихме по-висок BMI при пациентите с ИХА. При анализа на получените резултати прави впечатление тенденция за по-ниски нива на HDL-холестерол, по-високи нива на LDL-холестерол, както и по-високи нива триглицериди при пациенти с ИХА в сравнение с болни с АПА. Липсата на статистическа значимост при посочените показатели вероятно се дължи на малкия брой лица в двете подгрупи. Основание за последното ни дава фактът, че резултатите кореспондират с проучване на Матрцова и сътр /непубликувани данни/, при което същите метаболитни параметри са сравнени при по-голяма група болни от френска популация- 237 пациенти с ПА, между които 95 с ИХА и 142 с АПА и са установени аналогични резултати – по-високи нива на BMI ($p < 0,05$), по-ниски нива на HDL-холестерол ($p < 0,05$) и по-високи нива на триглицериди ($p < 0,01$) при ИХА в сравнение с АПА. Други проучвания показват по-голяма честота на пациенти със захарен диабет сред ИХА в сравнение с АПА (22). По този начин при пациентите с ИХА се оформя метаболитен профил, характеризиращ се с влошени въглехидратни и липидни показатели, близък до този на разгърнатия метаболитен синдром. Това предполага, че болните с ИХА са с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания. Ка-то се има предвид, че често ИХА протича

безсимптомно и се диагностицира погрешно като ЕХ, необходимостта от своевременно скрининг се оказва важна стъпка за ранна диагноза на заболяването профилактиката на сърдечно-съдовия риск при тези болни.

Изводи

Резултатите от нашето проучване не установяват разлика между ПА и ЕХ по отношение на показателите на въглехидратната и липидната обмяна. Необходими са допълнителни клинични проучвания с използването на по-чувствителни параметри на въглехидратния и липидния метаболизъм за изясняване на мястото им в сърдечно-съдовия риск при болните с ПА. Установената от нас тенденция за по-изразени метаболитни нарушения при ИХА в сравнение с АПА налага своевременно диагноза на тези пациенти с оглед превенция на сърдечно-съдови усложнения.

***Проучването е осъществено с подкрепата на МОН по проект Рила 3/7 2006г.**

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Mulatero P, M Stowasser, KC Loh, et al. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89, 1045-1050
2. Milliez P, X Girerd, PF Plouin, J Blacher, ME Safar, JJ Mourad. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(8), 1249-50.
3. Fallo F, G Federspil, F Veglio, P Mulatero. The metabolic syndrome in primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*, 2007, 9(2),106-11.
4. Conn JW. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *N Engl J Med* 1965, 273, 1135-43

5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2006, 29 Suppl 1, S43-8.
6. Corry DB, ML Tuck. The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr Hypertens Rep* 2003, 5,106-9
7. Widimský J Jr, B Strauch, G Sindelka, J Skrha. Can primary hyperaldosteronism be considered as a specific form of diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2001, 50(6), 603-7.
8. Catena C, R Lapenna, S Baroselli, E Nadalini, G Colussi, M Novello, G Favret, A Melis, A Cavarape, LA Sechi. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(9), 3457-63
9. 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* 2000; 14: 311-315
10. Loh KC, E Koay, MC Khaw, S Emmanuel, W Young. Prevalence of Primary Aldosteronism among Asian Hypertensive Patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 8:2854-2859
11. Doi SA, S Abalkhail, MM Al-Qudhaiby, K Al-Humood, MF Hafez, KA Al-Shoumer. Optimal use and interpretation of the aldosterone renin ratio to detect aldosterone excess in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006; 20(7):482-9.
12. Campion J, B Maestro, F Mata. Inhibition by aldosterone on insulin receptor mRNA levels and insulin binding in U-937 human promonocytic cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999, 70, 211-8.
13. Yamashita R, T Kikuchi, Y Mori, K Aoki, Y Kaburagi, K Yasuda, H Sekihara. Aldosterone stimulates gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes through the glucocorticoid receptor in a manner independent of the protein kinase B cascade. *Endocr J*. 2004; 51:243-51.
14. Hitomi H, H Kiyomoto, A Nishiyama, T Hara, K Moriwaki, K Kaifu, G Ihara, Y Fujita, T Ugawa, M Kohno. Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells. *Hypertension*, 2007, 50(4), 750-5.
15. Fallo F, P Della Mea, N Sonino, C Bertello, M Ermani, R Vettor, F Veglio, P Mulatero. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*, 2007, 20(8), 855-61
16. Mosso LM, CA Carvajal, A Maiz, EH Ortiz, CR Castillo, RA Artigas, CE Fardella. A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *J Hypertens*. 2007, 25(10), 2125-30
17. Shimamoto K, M Shiiki, T Ise, Y Miyazaki, K Higashiura, Fukuoka M, Hirata A, Masuda A, Nakagawa M, Imura O. Does insulin resistance participate in an impaired glucose tolerance in primary aldosteronism? *J Hum Hypertens*; 1994; 8:755-9.
18. Widimsky J Jr, G Sindelka, T Haas, M Prazny, J Hilgertova, J Skrha. Impaired insulin action in primary hyperaldosteronism. *Physiol Res*. 2000; 49:241-4.

19. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*, 2001, 7, 294(5549), 2166-70

20. Ehrhart-Bornstein M, V Lamounier-Zepter, A Schraven, J Langenbach, HS Willenberg, A Barthel, H Hauner, SM McCann, WA Scherbaum, SR Bornstein. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:14211-6.

21. Fallo F, G Federspil, F Veglio, P Mulatero. The metabolic syndrome in primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep*, 2007, 9(2),106-11.

22. Kreze A Sr, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Diabetes mellitus in primary aldosteronism. *Bratisl Lek Listy*. 2000;101(4):187-90.

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

Резултати от тестване *ин vivo* за ектопични хормонални рецептори при надбъбречни форми на синдрома на Кушинг

М. Янева, А. Еленкова, З. Абаджиева, Г. Кирилов, А. Лакроа*, С. Захариева

Клиничен Център по Ендокринология, Медицински Университет, София

*Клиника по Ендокринология, Университетска болница Hôtel-Dieu, Монреал

Results from *in vivo* testing for ectopic hormonal receptors in adrenal Cushing's syndrome

M. Yaneva, A. Elenkova, Z. Abadziewa, G. Kirilov, A. Lacroix*, S. Zacharieva

Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

*Division of Endocrinology, Department of Medicine, Hôtel-Dieu du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Резюме

Механизмите на секреция на кортизол при първично надбъбречните форми на синдрома на Кушинг (СК) доскоро бяха недобре изяснени. Приемаше се, че е на лице „автономна“ секреция на кортизол. Ограничен брой проучвания през последните години разкриха, че значителна част от АКТХ-независимите форми на СК (и в частност макронодулерната надбъбречна хиперплазия и надбъбречните аденони) са под контрола на аберентни надбъбречни хормонални рецептори. Целта на нашето проучване бе да определим честотата и типа на тези рецептори при пациенти с надбъбречна форма на СК. Изследвани бяха общо 10 пациента с АКТХ-независима форма на СК. Приложени бяха серия от тестове (ортостатична проба, проба „стандартно хранене“, тест с АКТХ, тест с ЛХРХ, тест с ТРХ, тест с глюкагон, тест с вазопресин и тест с Метоклопрамид), разп-

Abstract

The mechanisms of cortisol secretion in primary adrenal Cushing's syndrome (CS) remain still not well elucidated. It was generally accepted as „an autonomous“ cortisol secretion. A limited number of studies in the recent years revealed that a high proportion of adrenal ACTH-independent forms of CS (and particularly the ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) and adrenal adenomas) are regulated by aberrant hormone receptors. The aim of our study was to determine the prevalence and the diversity of these receptors in a consecutive series of patients with adrenal CS. Ten patients with adrenal CS were tested. Several tests were performed (postural test, standard meal test, ACTH test, LHRH test, TRH test, glucagon test, vasopressin test and metoclopramide test) in 4 consecutive days. All patients with AIMAH (n=3) had positive results for aberrant receptors (for vasopressin, LH/hCG, GIP, β -adrenergic agonists, serotonin). In patients with unilateral

ределени в 4 последователни дни. Установи се, че при всички пациенти със СК с АКТХ-независима макронодуларна хиперплазия на надбъбречните жлези (n=3), са налице аберентни рецептори (за вазопресин, ЛХ/чХГ, β-адренергични агонисти, серотонин). При лицата с едностранен надбъбречен тумор (n=7) положителните отговори бяха по-рядко наблюдавани (3 положителни теста при един пациент, 1 или 2 „гранични“ отговора при 5 пациента и липса на положителен отговор при 1 пациент). В заключение, ектопичните рецептори (за вазопресин, ЛХ/чХГ, GIP, β-адренергични агонисти, серотонин) са често явление при АКТХ-независимите макронодуларни надбъбречни хиперплазии, по-рядко се установяват при едностранните надбъбречните тумори.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: синдром на Кушинг, ектопични рецептори, кортизол

Механизмите на секреция на кортизол при първично надбъбречните форми на синдрома на Кушинг (СК) доскоро бяха не добре изяснени. Приемаше се, че е налице „автономна“ секреция на кортизол. Редица данни от последните 20 години сочат, че една част от надбъбречните тумори или хиперплазии са под контрола на ектопични или еутопични, но абнормно функциониращи, рецептори (4,10). Поради изключителната рядкост на тази патология, проучванията в тази област са малко на брой и обхващат малък на брой пациенти, което налага провеждането на повече многоцентрови проучвания с цел изследване на по-голям брой болни.

В настоящата статия ви представяме резултати от ин vivo протокол, разработен съвместно с Университетска болница Hôtel-Dieu, ръководен от проф. André Lacroix.

adrenocortical tumors (n=7) positive results were less frequently observed (3 positive tests in 1 patient, 1 or 2 partial responses in 5 patients and no positive test in 1 patient). Conclusion: Ectopic receptors (for vasopressin, LH/hCG, GIP, β-adrenergic agonists, serotonin) are often identified in patients with AIMAH, less frequently in unilateral adrenal tumors.

KEY WORDS: Cushing's syndrome, ectopic receptors, cortisol

Материал и методи

Пациенти

В проучването бяха включени общо 10 болни (9 жени и 1 мъж) с АКТХ-независима форма на СК. Диагнозата бе поставена на базата на типичната клинична картина и хормонална констелация (повишен свободен уринен кортизол, нарушен циркаден ритъм на кортизола, липса на потискане на кортизола при експресния нощен супресионен тест с 1 мг. Дексаметазон, ниско ниво на АКТХ). Трима от пациентите (1 мъж и 2 жени) бяха с АКТХ-независима двустранна надбъбречна хиперплазия. Останалите 7 изследвани лица бяха с надбъбречни аденоми. От изследваните 10 лица, 9 бяха оперирани и диагнозата бе потвърдена патохистологично. Единият от пациентите отказа оперативно лечение. Пациентите със

СК бяха хоспитализирани в клиниката по хипоталамо-хипофизарно-надбъбречни и гонадни заболявания към Клиничен център по Ендокринология и Геронтология, където се проведоха тестовете от протокола. Тестовете бяха провеждани след подробно информиране и подписване на информирано съгласие от страна на пациентите.

Лабораторен анализ

Свободният уринен кортизол и плазменият кортизол бяха определяни чрез радиоимунологичен метод (Immupotech, Beckman Coulter Co, France). Коефициентите навътрешно и външно определяне бяха съответно 5,8 и 9,2 %. Аналитичната чувствителност на метода беше 10 pmol/l. Кръстосаната реактивност с другите естествени стероиди бе екстремно ниска. Нормите за свободен кортизол в урина са: 38-275 pmol/24ч, за сутрешен плазмен кортизол: 260-720 pmol/l, за вечерен плазмен кортизол – 50-350 pmol/l. АКТХ беше изследван чрез имунорадиоиметричен метод (Brahms, Germany). Аналитичната чувствителност на метода беше 0,26 pmol/l, функционалната чувствителност – 0,52 pmol/l; коефициентите на вътрешно и външно определяне бяха съответно 3,5 и 4,7 %. Кръстосаната реактивност спрямо фрагменти на АКТХ и родствени пептиди бе минимална. Нормалните стойности на АКТХ са 2,2-13,2 pmol/l.

Протокол

Протоколът включваше серия от тестове (ортостатична проба, проба „стандартно хранене“, тест със Synacthène immédiat®)(АКТХ), тест с ЛХРХ, тест с ТРХ, тест с глюкагон, тест с вазопресин (АВП) и тест с Метоклопрамид), разпределени в 4 последователни дни. Протоколът е подробно описан и отразен в статията на Mircescu и сътр. (13)

Критерии за отговор Определени са от André Lacroix и сътр. (10,13). Повишение

на плазмения кортизол под 25% от базалната стойност се определя като липса на отговор. Повишение между 25 и 49% се приема за „частичен, граничен“ отговор, а покачване на плазмения кортизол с над 50% от изходната стойност – като положителен отговор. През цялото време се проследяваха флукуациите на АКТХ, за да се прецени дали отговорът на кортизола е АКТХ-зависим или не.

Резултати

Пълният протокол бе проведен при 8 от общо 10 пациента със СК. При 2 от пациентите бяха осъществени само някои от тестовете, поради проява на странични явления.

Тест „стандартно хранене“ Състои се в прием на стандартна закуска с определено съотношение белтъчини: мазнини: въглехидрати. Закуската се приема максимално бързо (за максимум 10 мин.) с минимално количество вода без пациентът да става от леглото – в седящо или полуседящо положение. Тестът е проведен при всичките 10 пациента.

Резултати (фиг.1):

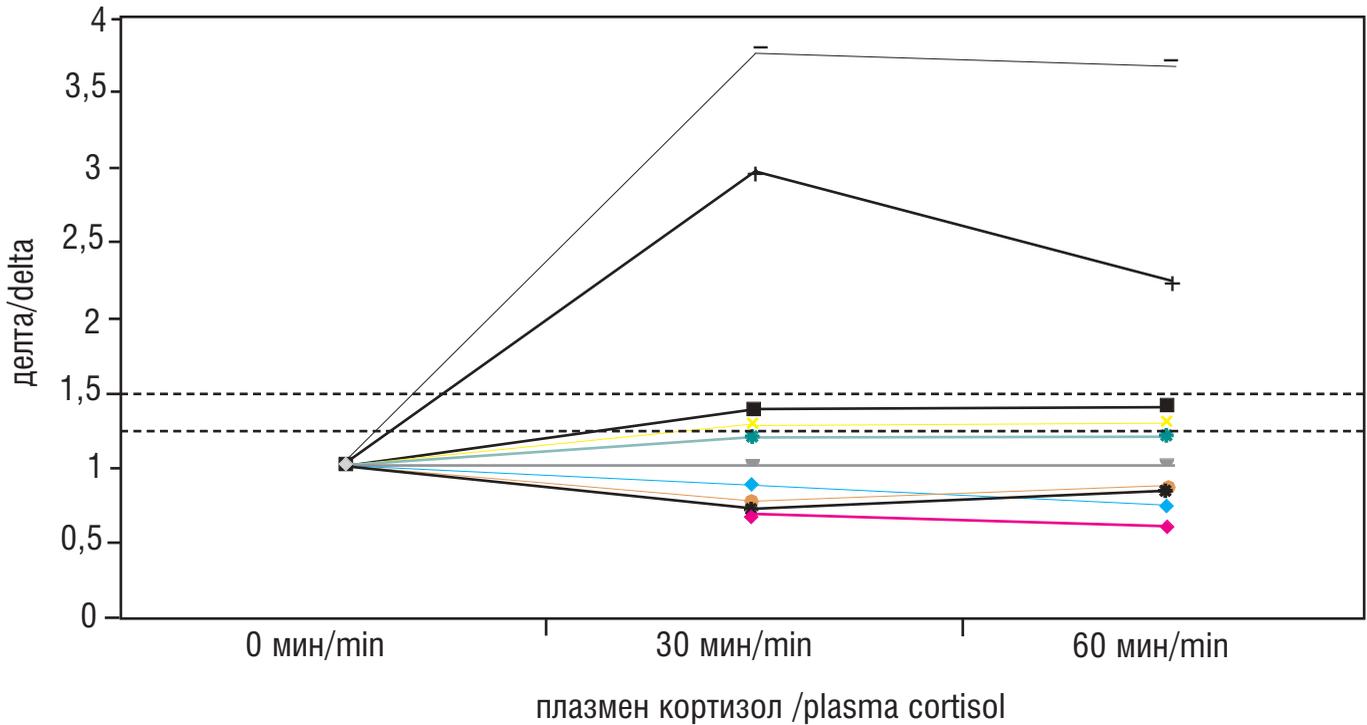
- 1 „граничен“ отговор (покачване на кортизола с 45%), но вероятно АКТХ-обусловен (покачване на АКТХ също с около 45%). При провеждане на ОГПТ (явява се като потвърдителен тест за наличен GIP рецептор) – липсва покачване на плазмения кортизол, т.е. отхвърля наличието на потенциален ектопичен рецептор за GIP.

- 2 положителни отговора, от които в единия аналогично на първия случай не се потвърждава наличието на ектопичен GIP рецептор (липса на покачване на плазмения кортизол при ОГПТ); в другия случай се потвърждава.

В заключение, при нашето *in vivo* изследване установихме ектопичен рецептор за GIP в 1 от 10-те изследвани болни, т.е. в 10% от случаите на АКТХ-независими форми на СК. При болния се доказа едностранен аденом на надбъбречната жлеза.

Фигура 1. Процентно покачване (делта) на плазмения кортизол в хода на теста „стандартно хранене“ при всички изследвани пациенти (n=10).

Figure 1. Percentage rise (delta) of plasma cortisol during „standard meal“ test in all patients (n=10).



Тест „ортостатизъм“ Провежда се като пациентът лежи в продължение на 2 часа, след което стои прав и се разхожда в продължение на други два часа, в хода на които на 30 мин. се взима кръв за проследяване на вариациите на плазмения кортизол и АКТХ.

Резултати:

- 2 положителни отговора.
- 4 „гранични отговора“ (покачване на кортизола между 25-50%).

В заключение, потенциални абнормни β -адренергични рецептори установихме при 2 от 10 изследвани лица, т.е. в 20 % от случаите.

Тест с ЛХРХ Състои се в и.в. инжектирането на 100 мкгр. ЛХРХ (Stimu-LH®, Ferring) и проследяването на отговора на плазмения кортизол, АКТХ, ЛХ и ФСХ на -15, 0, +30, +60, +90, +120 мин. Тестът беше проведен при 9 от общо 10 пациента. Резултати:

2 положителни отговора (22,2%), АКТХ-независими.

Тест с ТРХ Състои се в и.в. инжектирането на 250 мкгр. ТРХ (Stimu-TSH®, Ferring) и проследяването на отговора на плазмения кортизол, АКТХ, фТ4 на съотв. 0, +30, +60, +90, +120 мин. Тестът се проведе при 9 от общо 10 пациента.

Резултати: 1 положителен АКТХ-независим отговор (11,1%).

Тест с глюкагон Състои се в и.в. инжектирането на 1 мг. глюкагон (GlucaGen®, NovoNordisk) и проследяването на отговора на плазмения кортизол, АКТХ, серумната глюкоза на -15, 0, +30, +60, +90, +120 мин. Проведе се при 8 от общо 10 изследвани лица. При нито един болен не се установиха положителни отговори (0%).

Тест с АВП Състои се в и. м. инжектирането на 10 МЕ вазопресин (Vasopressine

injectable USP synthétique®, PPC) и проследяването на отговора на плазмения кортизол, АКТХ, алдостерон на 0, +30, +60, +90, +120 мин. Беше проведен при 9 от общо 10 пациента.

Резултати:

- 2 положителни АКТХ независими отговора (22,2%).
- 2 „гранични“ отговора с покачване на плазмения кортизол между 25-50% (с 40 % и 45 %).

Тест с Метоклопрамид Проведе се при всички 10 пациента. Състои се в приемането пер ос на 10 мг. Cerucal® (Astra Medica AG).

Резултати: 1 положителен АКТХ-независим отговор (10%).

Тест с АКТХ (250 мкггг Synacthène immédiat® и.в.). Проведе се при всички 10 пациенти. Служи като референтен тест. Положителен отговор при всички лица.

Обсъждане на резултатите

Системните проучвания, имащи за цел установяване на интимните механизми на хормонална свръхпродукция при надбъбречни тумори и АКТХ-независими хиперплазии, отговорни за СК, макар да са стартирали преди вече повече от 20 години, остават малко на брой (2,7,10,13). Това се дължи от една страна на рядкостта на патологията (СК е рядко заболяване, а още по-рядка е АКТХ-независимата му форма), а от друга - на изключително трудоемките, скъпоструващи и отнемачи значително време тестове, чрез които се идентифицират тези рецептори. Нещо повече, броят на пациентите, които дават съгласие за участие в подобни протоколи, не е голям. Всичко това обуславя незначителния брой на тези проучвания, както и малкия брой на изследваните лица (от 5-30). Продължават да преобладават докладите на отделни клинични случаи или работи с провеждане на 1 тест с цел идентифициране само на 1

рецептор при по-голяма група (но отново по-голяма от 20-30 лица). В този смисъл, нашата работа върху 10 пациента и то с проведен пълен протокол при тях (съставен от 8 теста), я нареждат сред най-обстойните студии провеждани до сега.

Основният извод на базата на проведените тестове е, че и при тримата изследвани пациенти със СК с АКТХ-независима хиперплазия на надбъбречните жлези, са на лице аберентни рецептори (по 1 в гвама от пациентите и 4 при третия пациент). Тези резултати се потвърждават и от проучването на Mircescu и сътр. (13) (най-обширното проучване до сега), където при 6 от шестимата изследвани лица се идентифицират подобни рецептори, т.е. в 100% от случаите. Това хвърля светлина върху етиологията на тази твърда рядка подформа на СК, смятана доскоро за неизвестна. Нашите резултати са в подкрепа на хипотезата, че основна роля за инициране на стероидогенезата в тези случаи играе експресията на ектопични или еутопични, но абнормно функциониращи рецептори в надбъбречните хиперплазирани тъкани. Нещо повече, в нашето проучване (макар и обхващащо малък брой пациенти) се установява, че най-дискретна е клиничната картина при пациентите с експресия на най-много абнормни рецептори в надбъбречната тъкан (четири на брой) (висцерален обезитет, нарушен глюкозен толеранс и артериална хипертония). Тези резултати ни дават основание да заключим, че по-големият брой на експресирани ектопични рецептори обуславя и по-разноликата клинична картина и определя по-заваоалирания ход на протичане на заболяването (субклинично).

От болните с едностранни аденومي на надбъбречните жлези само при един се наблюдават 3 аберентни рецептора. Останалите пациенти са или без такива патологични рецептори (n=1) или с по 1 или 2 „гранични“ отговора, т.е. с несигурни данни за наличен аберантен рецептор. Тези наши резултати отново се потвърждават

от проучването на Mircescu и сътр. (13), в което се установява по-малка честота на експресия на ектопични рецептори при пациенти с надбъбречни аденони и карциноми (в 3 от 14 случая) в сравнение с надбъбречните хиперплазии.

При анализ на резултатите от отделните тестове (в търсене на наличен конкретен ектопичен рецептор) установихме следното. Първо, по отношение на **ектопичните рецептори за GIP** нашите резултати показваха един съмнителен отговор (покачване на кортизола с 45%), но вероятно АКТХ-обусловен (покачване на АКТХ също с около 45%). При провеждане на ОГПТ (потвърдителен тест за наличен GIP рецептор) – липсваше покачване на плазмения кортизол, което прави малко вероятно наличието на ектопичен рецептор за GIP. Установиха се два положителни отговора, от които в единия аналогично на първия случай не се потвърждава наличието на ектопичен GIP рецептор (липса на покачване на плазмения кортизол при ОГПТ); в другия случай наличието на ектопичен GIP рецептор се потвърждава. Тоест, ектопичен рецептор за GIP се открива при ин виво изследване в 1 от 10 изследвани случая, т.е. в 10 % от случаите на АКТХ независими форми на СК. В този случай става въпрос за едностранен аденон на надбъбречната жлеза. Резултатите на Mircescu и сътр (13) показват 2 положителни отговора от общо 20 изследвани (т.е. идентични с нашите резултати – 10%). В проучването на Groussin и сътр. (7) ин виво протоколът (различаващ се от този, приложен в нашия случай) идентифицира 1 от 30 пациента с едностранен надбъбречен тумор и 2 от 8 пациента с АКТХ-независима надбъбречна хиперплазия. Тоест, при анализ на общите резултати се установява честота на GIP рецептора при провеждане на ин виво протокола в около 8%. Ин витро данните сочат значително по-голяма честота на тази експресия – близо в 50% от случаите при пациентите с АКТХ-независима надбъбречна хиперплазия. Към настоящия момент

усилията на учените са насочени към търсене на генетичните основи на експресията на рецепторите за GIP (1,3,11).

Един от най-често срещаните аберентни рецептори при надбъбречните форми на СК са тези за **вазопресин (V1 рецепторен подтип)** (2,10). Нашите резултати установяват 2 положителни АКТХ-независими отговора (22,2%) и 2 „гранични“ отговора. Данните на Arnaldi и сътр. (2) сочат положителна реакция при въвеждане на АВП при 7 от общо 26 изследвани лица (27%). А в проучването на Mircescu и сътр. (13) се установяват положителни отговори при 3 от 20 изследвани лица (15%).

Абнормният рецептор за **серотонин (5-HT4 подтип)** се идентифицира при 1 от 10 изследвани лица (10%). В проучването на Mircescu и сътр (13) положителен отговор към Метоклопрамид се установява при 1 от 20 изследвани лица.

Към настоящия момент липсват системни проучвания относно честотата на експресията на бета-рецепторите (ортопатичен тест), рецепторите за TRX, LXPX и глюкагон. В литературата са описани само отделни клинични случаи (5,9,12,15).

Установяването на ектопични рецептори при болни със СК в резултат на надбъбречни хиперплазии или тумори, секретращи кортизол би могло да има терапевтично приложение, а именно намирането на блокери на тези рецептори, които биха довели до спиране на стероидогенезата, респ. до нормализиране на хиперкортизолизма. Фармакологичното повлияване на тези състояния би могло да стане сериозна терапевтична алтернатива на адrenaлектomiaта. За съжаление към настоящия момент учените са далеч от тази стъпка, но вече са направени първите успешни опити (6, 8, 14).

Интерес представляват и първите описани случаи на фамилни форми на АКТХ-независима надбъбречна хиперплазия, дължаща се на свърхекспресия на рецептори за АВП и серотонин (16).

В заключение, честотата на експресия на ектопични или еутопични, но абнормно функциониращи рецептори, при надбъбречните форми на СК е висока. Най-висока е честотата при АКТХ-независимите надбъбречни хиперплазии, където достига 100%. Тези данни допринасят за изясняване на интимните механизми на инициране на стероидогенезата при тези редки форми на СК и отваря врати за разработване на нови терапевтични стратегии, алтернативи на адrenaлектomiaта.

Проучването е финансирано по проект на МОН, фонд „Научни изследвания“ (договор №1403/2004).

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Antonini, S.R., V. Baldacchino, J. Tremblay, P. Hamet, A. Lacroix. Expression of ACTH receptor pathway genes in glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 64, 2006, 29-36.
2. Arnaldi, G., J.M. Gasc, Y. de Keyser, M.L. Raffin-Sanson, V. Perraudin, J.M. Kuhn, M.C. Raux-Demay, J.P. Luton, E. Clauser, X. Bertagna. Variable expression of the V1 vasopressin receptor modulates the phenotypic response of steroid-secreting adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1998, 2029-35.
3. Baldacchino, V., S. Oble, P.O. Décarie, I. Bourdeau, P. Hamet, J. Tremblay, A. Lacroix. The Sp transcription factors are involved in the cellular expression of the human glucose-dependent insulinotropic polypeptide receptor gene and overexpressed in adrenals of patients with Cushing's syndrome. *J Mol Endocrinol*, 35, 2005, 61-71.
4. Bertagna, X., L. Groussin, J.P. Luton, J. Bertherat. Aberrant receptor-mediated Cushing's syndrome. *Horm Res*, 59, 2003, 99-103.
5. Bertherat, J., V. Contesse, E. Louiset, G. Barrande, C. Duparc, L. Groussin, P. Emy, X. Bertagna, J. M. Kuhn, H. Vaudry, H. Lefebvre. In vivo and in vitro screening for illegitimate receptors in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: identification of two cases of gonadotropin/gastric inhibitory polypeptide-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 2005, 1302-10.
6. Daidoh, H., H. Morita, J. Hanafusa, T. Mune, H. Murase, M. Sato, T. Shibata, T. Suwa, T. Ishizuka, K. Yasuda. In vivo and in vitro effects of AVP and V1a receptor antagonist on Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 49, 1998, 403-9.
7. Groussin, L., K. Perlemoine, V. Contesse, H. Lefebvre, A. Tabarin, P. Thieblot, J. L. Schlienger, J.P. Luton, X. Bertagna, J. Bertherat. The ectopic expression of the gastric inhibitory polypeptide receptor is frequent in adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia, but rare in unilateral tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, 87, 2002, 1980-5.
8. Lacroix, A., J. Tremblay, G. Rousseau, M. Bouvier, P. Hamet. Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med*, 337, 1997, 1429-34.
9. Lacroix, A., P. Hamet, J.M. Boutin. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. *N Engl J Med*, 341, 1999, 1577-1581.
10. Lacroix, A., N. N'Diaye, J. Tremblay, P. Hamet. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev*, 22, 2001, 75-110.
11. Lampron, A., I. Bourdeau, P. Hamet, J. Tremblay, A. Lacroix. Whole genome expression profiling of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP)- and adrenocorticotropin-dependent adrenal hyperplasias reveals novel targets for the study of GIP-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 2006, 3611-8.
12. Mazzuco, T. L., O. Chabre, J. J. Feige, M. Thomas. Aberrant expression of human luteinizing hormone receptor by adrenocortical cells is sufficient to provoke both hyperplasia and Cushing's syndrome features. *Clin Endocrinol Metab*, 91, 2006, 196-203.
13. Mircescu, H., J. Jilwan, N. N'Diaye, I. Bourdeau, J. Tremblay, P. Hamet, A. Lacroix. Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 2000, 3531-3536.

14. Reznik, Y., V. Allali-Zerah, J.A. Chayvialle, R. Leroyer, P. Leymarie, G. Travert, M.C. Lebrethon, I. Budi, A.M. Balliere, J. Mahoudeau Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med*, 327, 1992, 981-986.

15. Ujihara, M., T. Yoshimoto, R. Cho, Y. Totsuka, T. Imaki, K. Nomura, T. Nishikawa, K. Takano. Ectopic adrenocorticotropin syndrome exhibiting paradoxical adrenocorticotropin responsiveness to gonadotropin-releasing hormone. *Endocr J.*, 48 2001, 19-23.

16. Vezzosi, D., D. Cartier, C. Régnier, P. Otal, A. Bennet, F. Parmentier, M. Plantavid, A. Lacroix, H. Lefebvre, P. Caron. Familial adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia with aberrant serotonin and vasopressin adrenal receptors. *Eur J Endocrinol*, 156, 2007, 21-31.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Мария Янева, г.м.

Клиничен център по ендокринология и геронтология

Ул. „Дамян Груев“ 6, София 1303

E-mail: yaneva_m@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Maria Yaneva, MD, PhD

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6, Damian Gruev str, Sofia 1303, Bulgaria

E-mail: yaneva_m@yahoo.com

Амбулаторно мониториране на артериалното налягане при лица с предиабет и диабет

Н. Стойнев¹, Н. Чакърова¹, Л. Даковска², Ц. Танкова¹

1) Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология, МУ, София

2) Клинична Лаборатория, Клиничен Център по Ендокринология, МУ, София

Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Subjects with Prediabetes and Diabetes

N. Stoynev¹, N. Chakarova¹, L. Dakovska², T. Tankova¹

1) Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology, Medical University Sofia

2) Clinical Laboratory, Clinical Center of Endocrinology, Medical University Sofia

Резюме

Цел: Цел на настоящото изследване е проследяване на честотата на недиагностицирана артериална хипертония и албуминурията и оценка на холтер-мониторирането като скринингов и диагностичен метод сред лица с предиабет и захарен диабет.

Материал и методи: Изследвани са 114 лица от двата пола (58 мъже и 56 жени) на средна възраст $46,85 \pm 12,78$ години, без диагностицирана артериална хипертония и без прием на медикаменти с антихипертензивен ефект, разпределени в четири групи – предиабет: 13 лица с нарушена гликемия на гладно (НГГ) и 11 с нарушен глюкозен толеранс (НГТ); захарен диабет тип 1 - 16 лица; захарен диабет тип 2 - 54 лица; здрави контроли с нормален въглехидратен толеранс, но с повишен риск от развитие на захарен диабет – 20 лица. Използвано е

Abstract

Aim: Aim of this study is to investigate the prevalence of non-diagnosed hypertension and the value of albuminuria and to evaluate ambulatory blood pressure monitoring as screening and diagnostic method in subjects with prediabetes and diabetes mellitus.

Material and methods: One hundred fourteen subjects (58 men and 56 women) of mean age $46,85 \pm 12,78$ years, without diagnosed hypertension and with no treatment with antihypertensive drugs for any reason, are divided in 4 groups – prediabetes: 13 subjects with impaired fasting glucose (IFG) and 11 with impaired glucose tolerance (IGT); 16 with type 1 diabetes mellitus; 54 with type 2 diabetes mellitus; 20 controls with normal carbohydrate tolerance but at increased risk for diabetes. Twenty four-hour ambulatory blood pressure monitoring is used and according to the results

24-часово холтер мониториране на артериалното налягане, като според резултатите всяка група е разделена на две подгрупи – нормотензивни и хипертензивни лица. Изследвано е отношението албумин/креатинин (ACR) в първа сутрешна урина.

Резултати: Артериална хипертония се установява при 57 лица (50% от изследваните), сред които 13 с предиабет (54.1% от групата) – 8 с НГГ и 5 с НГТ, 5 със захарен диабет тип 1 (31,25%), 30 със захарен диабет тип 2 (55,5%), 9 здрави контроли (45%). Маскирана хипертония се наблюдава при 17 лица (29,8% от хипертониците) – 1 с предиабет, 2 със захарен диабет тип 1, 10 със захарен диабет тип 2 и 5 здрави контроли. Сред нормотензивните лица при 17 се наблюдава хипертония на бялата пресилка (ХБП) – 4 с предиабет (по двама с НГГ и НГТ), 1 със захарен диабет тип 1, 9 със захарен диабет тип 2 и 3 здрави контроли. Сред изследваните се установяват 53 non-dippers (46,5%), от които 8 лица с предиабет (4 с НГГ и 4 с НГТ) – 5 хипертоници и 3 с нормално артериално налягане, 10 лица със захарен диабет тип 1 – 4 хипертоници и 6 с нормално артериално налягане, 28 лица със захарен диабет тип 2 – 15 хипертоници и 13 с нормално артериално налягане, 7 здрави контроли – 2 хипертоници и 5 с нормално артериално налягане. Сред нормотензивните лица се наблюдава идентична стойност на ACR при предиабет и здрави контроли, която е статистически значимо различна от лицата с диабет тип 1 ($p=0,02$) и диабет тип 2 ($p=0,019$). Двете нормотензивни подгрупи с диабет също са достоверно различни помежду си ($p=0,02$). Не се откриват статистически значими разлики по отношение на ACR между нормотензивните и хипертензивните лица в групите, както и между отделните хипертензивни подгрупи.

Изводи: Амбулаторното мониториране на артериалното налягане може да се използва рутинно за установяване на недиагностицирана артериална хипертония

in each group 2 subgroups are formed – normotensive and hypertensive subjects. Albumin/creatinin ratio (ACR) is measured.

Results: Hypertension is found in 57 subjects (50% of the participants) – 13 with prediabetes (54.1% of the group) – 8 with IFG and 5 with IGT, 5 with type 1 diabetes mellitus (31,25%), 30 with type 2 diabetes mellitus (55,5%), 9 controls (45%). Masked hypertension is present in 17 subjects (29.8% of the hypertensive subjects) – 1 with prediabetes, 2 with type 1 diabetes mellitus, 10 with type 2 diabetes mellitus, and 5 controls. White-coat hypertension (WCH) is present in 17 of the normotensive subjects – 4 with prediabetes (2 with IFG and 2 with IGT), 1 with type 1 diabetes mellitus, 9 with type 2 diabetes mellitus, and 3 controls.

Fifty-three of the participants (46,5%) are non-dippers – 8 subjects with prediabetes (4 with IFG and 4 with IGT) – 5 hypertensive and 3 normotensive ones, 10 subjects with type 1 diabetes mellitus – 4 hypertensive and 6 normotensive, 28 subjects with type 2 diabetes mellitus – 15 hypertensive and 13 normotensive, 7 controls – 2 hypertensive and 5 normotensive. Among normotensive subjects identical ACR value is found in prediabetes and controls subgroups; this value shows statistically significant difference from both type 1 diabetes ($p=0,02$) and type 2 diabetes ($p=0,019$). The two subgroups with diabetes also are significantly different between them ($p=0,02$). No statistically significant difference is found neither between the normotensive and the hypertensive subjects in the groups nor between the hypertensive subgroups.

Conclusion: Ambulatory blood pressure monitoring can be used routinely as a screening method for undiagnosed hypertension in normotensive subjects with glucose intolerance. The method is especially important in subjects with prediabetes and type 2 diabetes because they show over 50% prevalence of undiagnosed hypertension.

при нормотензивни лица с отклонения във въглекислородния толеранс. Прилагането на холтер-мониторинг е от особено голямо значение при лица с предиабет и диабет тип 2, при които честотата на недиагностицирана хипертония надхвърля 50%.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: амбулаторно мониториране на артериалното налягане, хипертония, захарен диабет, предиабет

Артериалната хипертония е фактор, значително увеличаващ сърдечно-съдовия риск при лица с отклонения във въглекислородния толеранс. Често хипертонията протича безсимптомно или с нехарактерни субективни оплаквания, поради което може да остане недиагностицирана за дълго време. У някои лица отклоненията от нормалното артериално налягане са с характера на „хипертония на бялата престилка“ или маскирана хипертония. Това обуславя важността на амбулаторното мониториране на артериалното налягане като скринингов метод за отчитане на повишение на артериалното налягане и единствен за диагностициране на маскирана хипертония (3). Сърдечно-съдовият риск при артериална хипертония има положителна корелация със стойността на албуминурията, включително при лица с нормаалбуминурия (1,2).

Цел на настоящото изследване е проследяване на честотата на недиагностицирана артериална хипертония и албуминурията и оценка на холтер-мониторинга като скринингов и диагностичен метод сред лица с предиабет и захарен диабет.

Материал и методи:

Изследвани са 114 лица от двата пола (58 мъже и 56 жени) на възраст между 18 и 75 години (средна възраст $46,85 \pm 12,78$ години), без диагностицирана артериална хи-

KEY WORDS: ambulatory blood pressure monitoring, hypertension, diabetes mellitus, prediabetes

пертония и без прием на медикаменти с антихипертензивен ефект по никакъв повод. Изследваните са разпределени в четири групи: предиабет – 24 лица: 13 с нарушена гликемия на гладно (НГГ) и 11 с нарушен глюкозен толеранс (НГТ); захарен диабет тип 1 – 16 лица; захарен диабет тип 2 – 54 лица; здрави контроли с нормален въглекислороден толеранс, но с повишен риск от развитие на захарен диабет – 20 лица. Използвано е 24-часово холтер мониториране на артериалното налягане (Oscar, Sun-Tech Medical Instruments, USA) – измерването на артериалното налягане е през 15-минутен интервал през деня (07,00-22,00) и през 30-минутен интервал през нощта (22,00-07,00). Отчитат се систоличното, диастоличното и средното артериално налягане, както и пулсовата честота. Използвани са следните прагови стойности – 130/80 mmHg за средните 24-часови стойности, 135/85 mmHg за средните дневни стойности и 120/70 mmHg за средните нощни стойности.

При спадане на нощните стойности на артериалното налягане с $\geq 10\%$ спрямо дневните лицата се оценяват като *dippers*, докато при нощен спад $< 10\%$ се оценяват като *non-dippers* [6,7]. Допълнително артериалното налягане се измерва при всеки пациент със сфигмоманометър след 5-минутна почивка – 2 пъти преди поставяне на холтера и 2 пъти след неговото сваляне. Хипертония на бялата престилка се

отчита при повишена стойност на артериалното налягане при измерване от изследващия лекар и нормални средни 24-часови стойности на артериалното налягане или гранично повишени 24-часови стойности на артериалното налягане за сметка на високи стойности на артериалното налягане през първия 1 час от изследването и последващото им нормализиране. Маскирана хипертония се отчита при нормални стойности на артериалното налягане при измерване със сфигмоманометър и повишени 24-часови стойности на артериалното налягане, отчетени със холтер-мониториранието (4). Според резултатите от холтер-мониториранието на артериалното налягане всяка група е разделена на две подгрупи – нормотензивни и хипертензивни лица.

За оценка на албуминурията е изследвано отношението албумин/креатинин в първа сутрешна урина – ACR (Microalbumintest, immunoturbidimetry, BioSystems, Italy; Creatinine, Jaffe reaction, Human, Germany). Статистическата обработка на резулта-

тите е извършена с компютърна програма INSTAT. Приложен е вариационен анализ. Статистическа значимост се приема при ниво на $p < 0,05$.

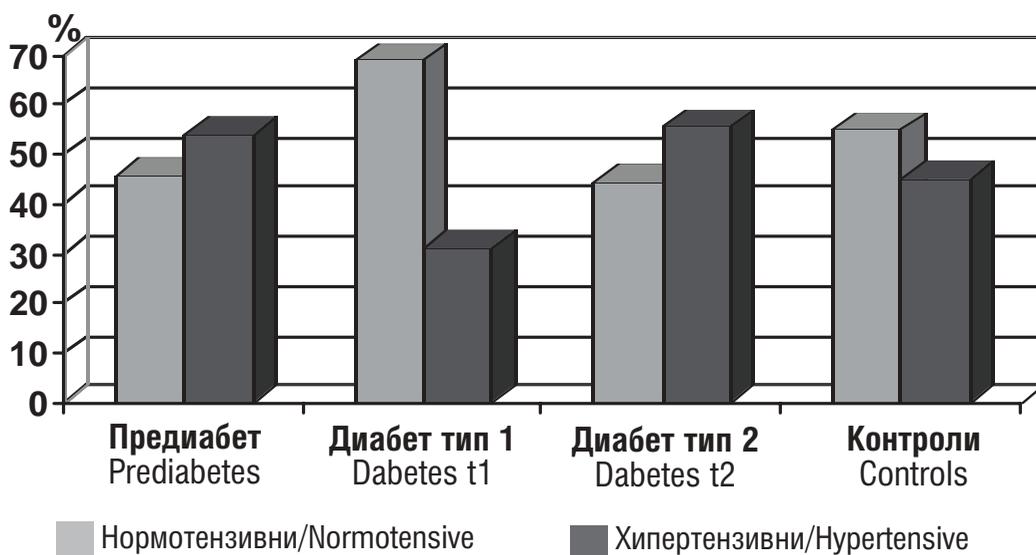
Резултати:

Артериална хипертония се установява при 57 лица (50% от изследваните), сред които 13 с предиабет (54,1% от групата) - 8 с НГТ и 5 с НГТ, 5 със захарен диабет тип 1 (31,25%), 30 със захарен диабет тип 2 (55,5%), 9 здрави контроли (45%) (Фиг.1). Маскирана хипертония се наблюдава при 17 лица (29,8% от хипертониците) – 1 с предиабет, 2 със захарен диабет тип 1, 10 със захарен диабет тип 2 и 5 здрави контроли. Сред нормотензивните лица при 17 се наблюдава хипертония на бялата престилка (ХБП) – 4 с предиабет (по двама с НГТ и НГТ), 1 със захарен диабет тип 1, 9 със захарен диабет тип 2 и 3 здрави контроли.

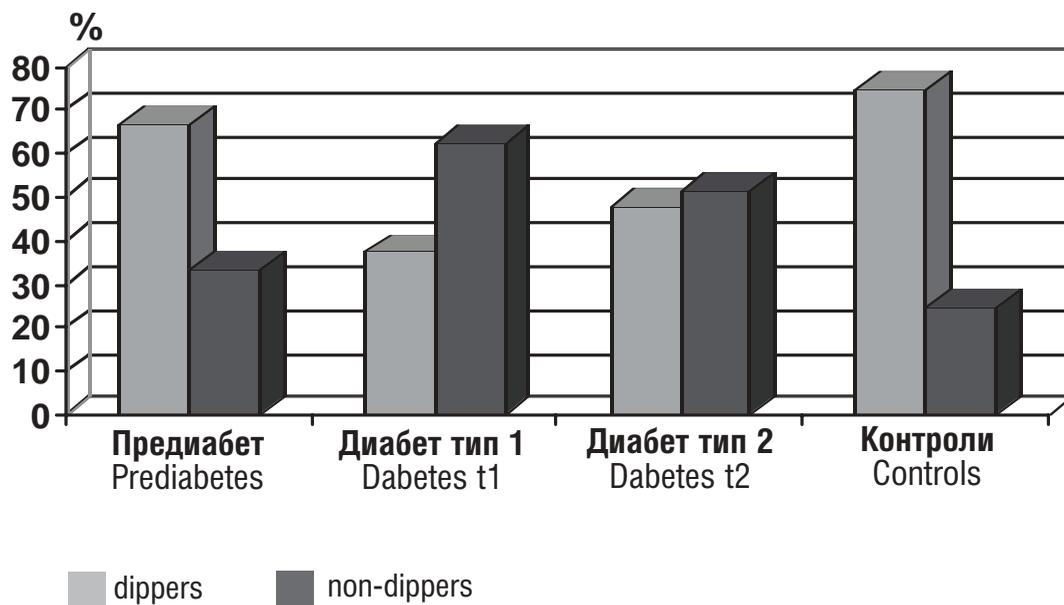
Сред изследваните се установяват 53 non-dippers (46,5%), от които 8 лица с предиабет (4 с НГТ и 4 с НГТ) – 5 хипертоници

Фигура 1. Процентно разпределение на лица с нормално артериално налягане и с артериална хипертония в различните групи

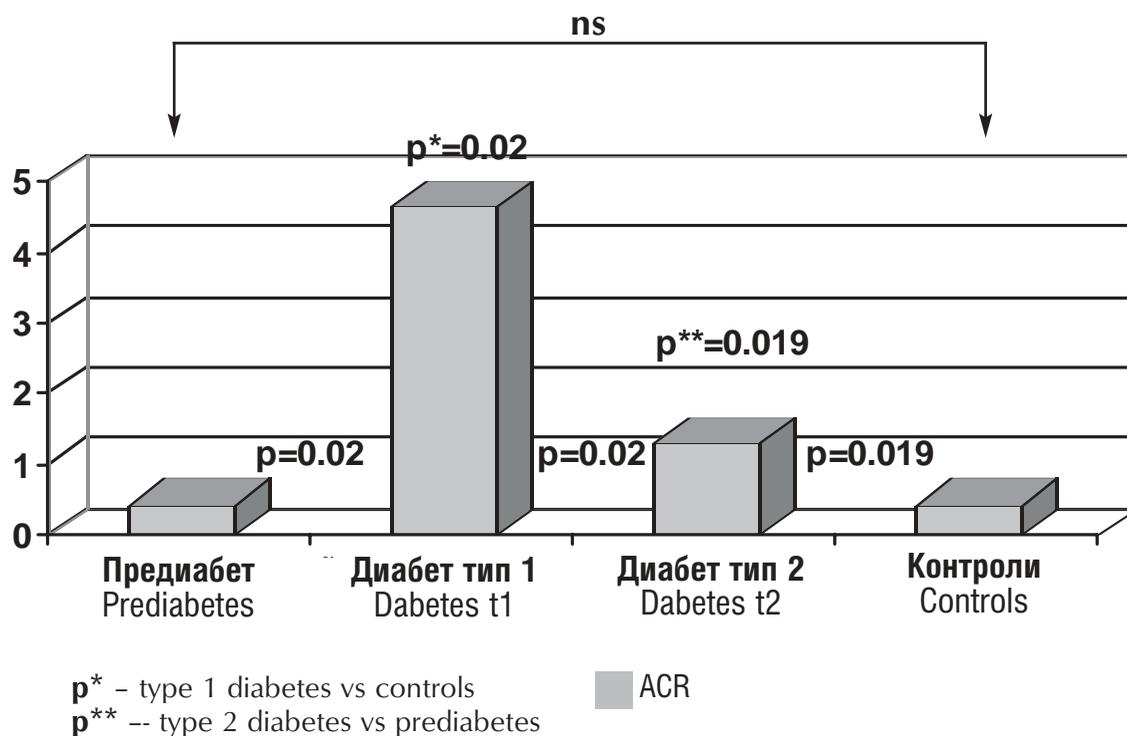
Figure 1. Percentage distribution of subjects with normal arterial pressure and with hypertension in the different groups



Фигура 2. Процентно разпределение на dippers и non-dippers в различните групи
Figure 2. Percentage distribution of dippers and non-dippers in the different groups



Фигура 3. Съотношение албумин/креатинин (ACR) в нормотензивните подгрупи
Figure 3. Albumin/Creatinin ratio (ACR) in the normotensive subgroups



и 3 с нормално артериално налягане, 10 лица със захарен диабет тип 1 – 4 хипертоници и 6 с нормално артериално налягане, 28 лица със захарен диабет тип 2 – 15 хипертоници и 13 с нормално артериално налягане, 7 здрави контроли – 2 хипертоници и 5 с нормално артериално налягане. (Фиг. 2).

Изследването на микроалбуминурията в нормотензивните подгрупи показва идентичен резултат за предиабетиците ($0,41 \pm 0,1$) и контролите ($0,41 \pm 0,12$). По-високи стойности на микроалбуминурията се наблюдават при лицата с диабет тип 1 ($4,65 \pm 8,15$; $p=0,02$) и диабет тип 2 ($1,29 \pm 1,18$; $p=0,019$) (Фиг. 3). Двете подгрупи с диабет са сигнификантно различни една от друга ($p=0,02$). Изследването на ACR в хипертензивните подгрупи показва видимо изявени разлики между различните подгрупи (предиабет – $0,84 \pm 0,87$, диабет тип 1 – $1,02 \pm 1,07$, диабет тип 2 – $2,38 \pm 3,63$, контроли – $0,46 \pm 0,05$) (Фиг. 4). Никоя от разликите обаче не достига статистическа значимост. Няма статистически значи-

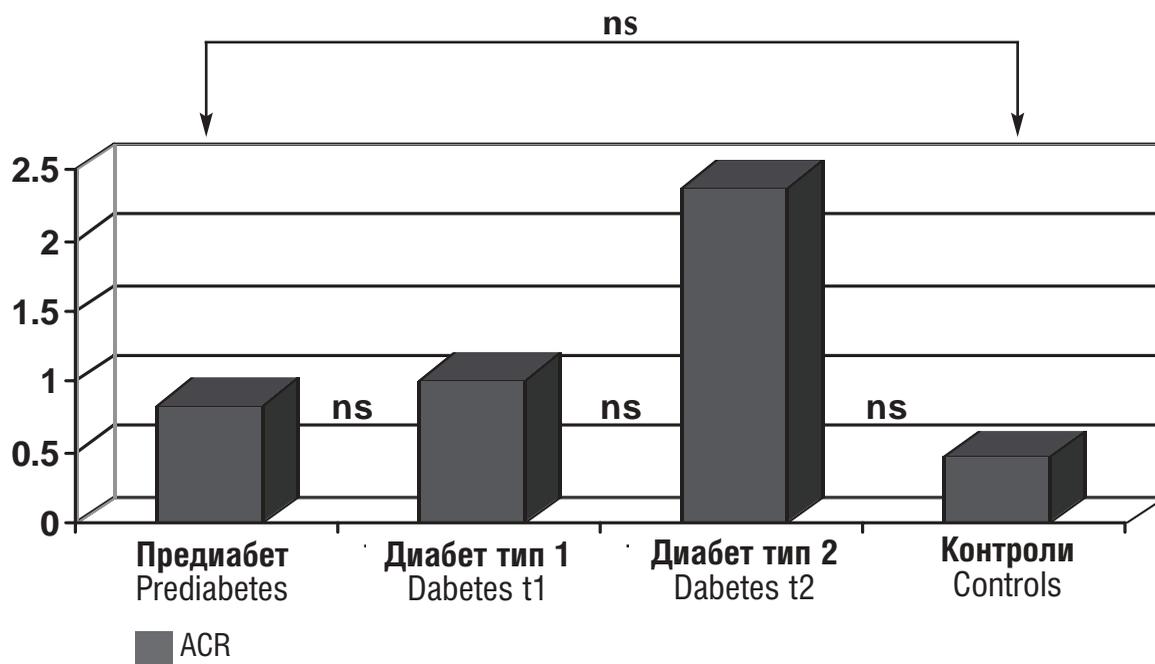
ма разлика по отношение на ACR между нормотензивните и хипертензивните лица във всяка група.

Обсъждане:

С холтер-мониторирание на артериалното налягане се установяват отклонения от нормалните стойности при 50% от изследваните. Практически идентична честота на хипертония се наблюдава при състоянията на предиабет (54,1%) и захарен диабет тип 2 (55,5%). И двете състояния са свързани с повишен сърдечно-съдов риск и прицелното артериално налягане при еднократно измерване при тях е пог $130/80$ mmHg. До момента няма утвърден критерий за границата между нормално и високо нормално артериално налягане при амбулаторно мониториране на артериалното налягане, поради което преценката при лицата с гранични стойности е затруднена. Установената честота на маскирана хипертония – 29,8% от хипертензивните или 14,9% от общия брой на изследва-

Фигура 4. Съотношение албумин/креатинин (ACR) в хипертензивните подгрупи

Figure 4. Albumin/Creatinin ratio (ACR) in the hypertensive subgroups



ните лица, е по-ниска от установената от други автори (3,4,5). В някои от тези проучвания обаче е използван праг 125/80 mmHg за 24-часовите стойности на артериалното налягане (5). Резултатите от проучване проведено в Япония върху 558 нормотензивни лица в трудоспособна възраст показва честота на маскирана хипертония 8,7% (4). Хипертонията на бялата престилка се установява в най-голям процент при лицата с диабет тип 2 (37,5% от нормотензивните в групата), докато в групата с диабет тип 1 се открива само при един от изследваните. Лицата с предиабет (16,6%) и контролите (15%) заемат междинно положение по отношение на хипертонията на бялата престилка.

Честотата на non-dipper феномена е най-ниска при лицата с предиабет (33,3%) и контролната група (35%). При тези лица се наблюдават и най-ниски стойности на ACR. При лицата с изявен захарен диабет стойностите на ACR са по-високи спрямо лицата с предиабет и контролите както при нормотензивни, така и при хипертензивни лица. При хипертензивни лица обаче разликите не достигат статистическа значимост. При лицата с изявен захарен диабет честотата на non-dipper феномена е значително по-висока (51,8% за захарен диабет тип 2 и 62,5% за захарен диабет тип 1) и е сходна с описаната от други автори (3).

Изводи:

Амбулаторното мониториране на артериалното налягане може да се използва рутинно за установяване на недиагностицирана артериална хипертония при нормотензивни лица с отклонения във въглеродния толеранс. Прилагането на холтермониториране е от особено голямо значение при лица с предиабет и диабет тип 2, при които честотата на недиагностицирана хипертония надхвърля 50%.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ibsen, H., M.H.Olsen, K.Wachtell, K. Borch-Johnsen, et al. Reduction in albuminuria translates with reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45:198-202.
2. Leita, C.B., L.H. Canani, P.B. Polson, M.P. Molon, A.F. Pinotti, J.L.Gross Urinary albumin excretion rate is associated with increased ambulatory blood pressure in normoalbuminuric type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005; 28(7):1724-9.
3. Leita, C.B., L.H. Canani, S.P. Silveiro, J.L. Gross Ambulatory blood pressure monitoring and type 2 diabetes mellitus. *Arq Bras Cardiol* 2007; 88(2): 315-321.
4. Pickering, T.G., K. Eguchi, K. Kario Masked Hypertension: A review. *Hypertens Res* 2007; 30:479-488.
5. Selenta, C., B.E. Hogan, W. Linden How often do office blood measurements fail to identify true hypertension? An exploration of white-coat normotension. *Arch Fam Med* 2000; 9:533-540.
6. Staessen, J.A., J. Gasowski, L. Thijs, R. Fagard Diagnostic thresholds for the clinical use of ambulatory blood pressure monitoring. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1999; 24(3): 53-64.
7. Zacharieva, S., M. Orbetzova, A. Elenkova, A. Stoynev, M. Yaneva, R. Shigarminova, K. Kalinov, E. Nachev Diurnal blood pressure pattern in patients with primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 2006; 29(1): 26-31.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Николай Стойнев

Клиника по Диабетология, Клиничен Център по Ендокринология,
Ул. „Дамян Груев“ №6, София 1303
e-mail: niki_stoynev@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Nikolay Stoynev, MD

Department of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology,
6 Damian Gruev Str., Sofia 1303, Bulgaria
e-mail: niki_stoynev@abv.bg

Нутригеномика – бъдещето на науката за хранене

Димитър Димитров, Красимира Стоева, Ружа Панчева, Антон Тончев
 Център по Нутригеномика, Медицински университет, Варна

Nutrigenomics – the Future of Nutritional Science

Dimitar Dimitrov, Krassimira Stoeva, Rouzha Pancheva, Anton Tontchev
 Nutrigenomics Center Varna, Medical University, Varna – Bulgaria

Резюме

Нутригеномиката е най-новото направление в науката за хранене, с важно значение за здравословното хранене. Тя е резултат на три основни фактора, които доведоха до нови познания за това как нутриентите действат на молекулно ниво. Първо, няколко широкомащабни геномни проекта фокусираха вниманието върху значението на гените в науката за хранене. Второ, все повече доказателства се натрупват, че микро и макронутриентите са важни сигнали, които повлияват метаболитната хомеостаза. Трето, изследователите в областта на храненето са все по убедени, че генетичната предиспозиция е важен фактор, който свързва смъртността с

Abstract

In the past decade, nutrition research has undergone an important shift in focus from epidemiology and physiology to molecular biology and genetics. This is mainly a result of three factors that have led to a growing realization that the effects of nutrition on health and disease cannot be understood without a profound understanding of how nutrients act at the molecular level. First, the completion of several large genome projects has markedly altered the research agenda by drawing attention to the importance of genes in human nutrition, and has provided a wealth of new genetic information to be explored. Second, there has been a growing recognition that micronutrients and macronutrients can be potent dietary signals that influence the metabolic

гуетата при редица заболявания като затлъстяване, диабет тип 2, неоплазми и.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: нутригеномика, генетична предиспозиция, захарен диабет, сърдечно-съдови заболявания

programming of cells and have an important role in the control of homeostasis. Third, nutrition researchers have increasingly started to recognize that genetic predisposition can be an important contributor to the main causes of mortality that are linked to diet, such as obesity, cardiovascular disease, diabetes type II and cancers.

KEY WORDS: Nutrigenomics, genetic predisposition, diabetes, cardiovascular disease

„Нека храната ви бъде лекарство и лекарството – храна!“
ХИПОКРАТ, 460-360 г. пр.н.е.

Индивидите реагират по различен начин на специфичните храни и хранителни съставки. Храна, която е безвредна за даден човек може да има опасни последици за друг. Дадено хранително вещество може да има особено значение за здравето на някои индивиди и съответно да не оказва влияние при други. Генетичните различия между хората предопределят наличието на хранителна непоносимост и алергии, варирането в индивидуалните потребности от макро и микронутриенти и по този начин предопределеността към най-често срещаните хронични заболявания вкл. затлъстяване, сърдечно-съдови и злокачествени заболявания.

Индивидуалността включва също вариране в отговора на хранителни токсини и заразносниители от хранителен произход. На лице е необходимост да бъде предоставена научна основа за подобряване на здравето чрез индивидуална промяна на храненето. В отговор на тази необходимост се създаде

ново научно направление, в което се срещат изследователските интереси в областта на храненето и генетиката – нутригеномика.

Нутригеномиката (хранителната генетика) може да бъде разглеждана като наука изучаваща връзката между здраве, молекулярно хранене и гени. Тя включва широка гама от технологии свързани с изясняване на това как генетичните програми опериращи на ниво клетки и тъкани са потенциално повлияни от храненето. На лице са три възможни дефиниции за нутригеномика: (1) „ ... приложение на високотехнологични генетични изследвания в изследванията на храненето“ [1], (2) „...цели да изследва „хранителния подпис в клетките, тъканите и организмите и да обясни как храненето влияе на хомеостазата“ [1], и (3) „... изследва връзката между хранителна среда и клетъчни/генетични процеси“ [2].

Всяка една от тези дефиниции неизбежно определя паралел с други науки,

в частност с фармакогеномиката, но в сравнение с нея нутригеномиката среща усложнения, които другите научни области нямат, например продължителността и комплексността на експозициите [3]. Могат да бъдат изведени следните основни цели, които нутригеномиката поставя:

- Да изучава механичната основа за варирането в индивидуалните отговори към различните видове храни и хранителни съставки;

- Да идентифицира генетично различните групи от населението различаващи се по отговор (метаболичен или имунологичен) към хранителните съставки;

- Да определя значението на взаимовръзката между тези генетични полиморфизми и храните или хранителните съставки върху биомаркерите имащи протективен или рисков ефект върху здравето;

- Да идентифицира групи от хора които биха имали полза от ранно идентифициране и насочен индивидуален съвет за промяна на тяхният начин на хранене и/или други аспекти на стила им на живот.

Главните задачи, които изследователите в областта на нутригеномиката си поставят са:

- Идентифициране на транскрипционни фактори, които функционират като нутриентни сензори, както и гените върху които действат;

- Определяне на сигналните пътища, които участват в метаболизма на основните нутриенти;

- Измерване и валидиране на клетъчна и органна генна експресия в резултат на метаболитни влияния от микро и макронутриенти;

- Изследване на връзката между нутриент-регулаторните метаболитни пътища и пътищата на проинфламаторния стрес и как тази връзка води до заболявания;

- Идентифициране на генотип предразполагащ към развитие на заболяване свързано с диета (като диабет, хипертония, атеросклероза);

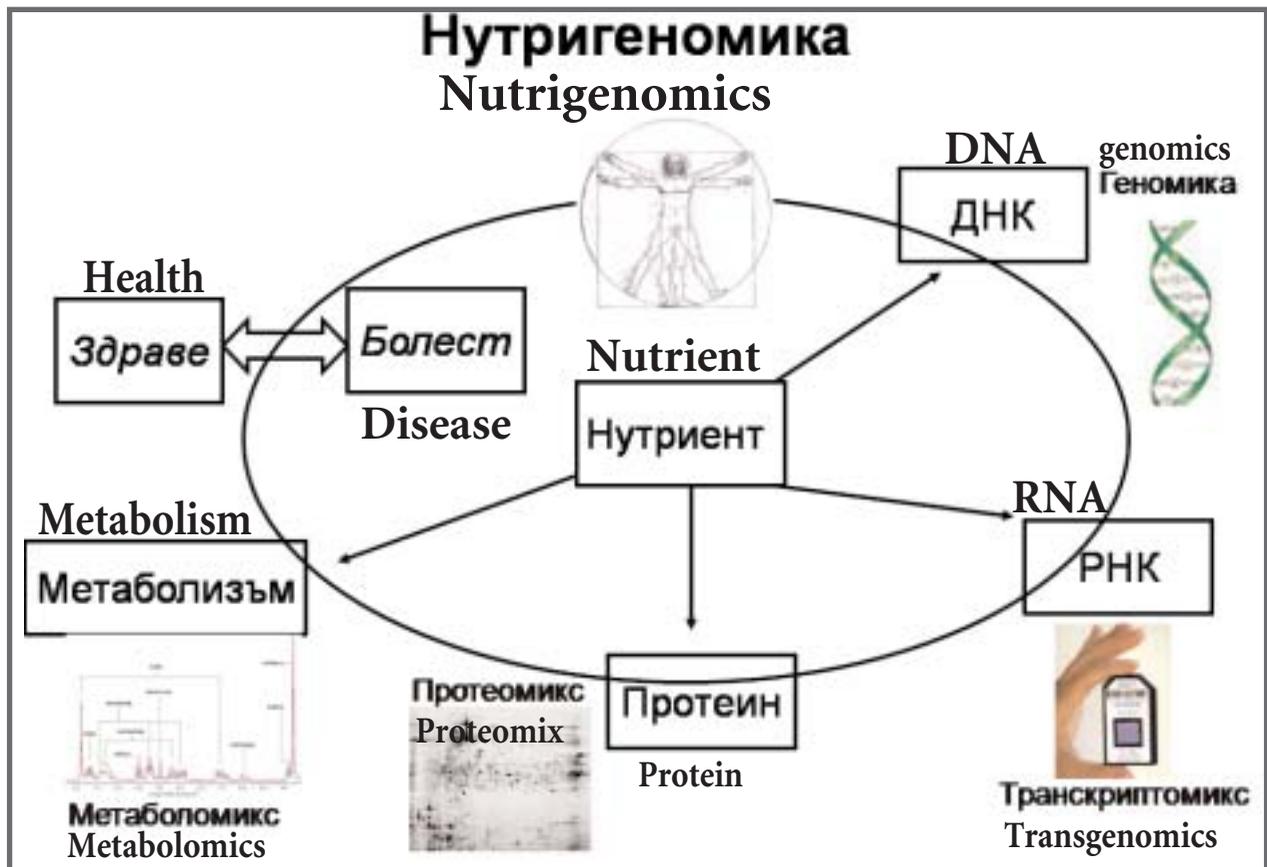
- Създаване на ранни биомаркери за определяне на метаболитната дисрегулация и предразположеност при определени диети.

Развитието на нутригеномиката допринася за по-добро разбиране на това как храненето влияе върху метаболитната, калорийна и васкуларна хомеостаза, как регулацията се нарушава в ранните етапи на заболяванията свързани с храненето и степента до която индивидуалните генотипи допринасят за заболяванията [4].

Важен въпрос на който нутригеномиката отговаря е „Кой е предразположен към заболявания и кой се повлиява положително от хранителна модификация“. Добре известен факт е, че съществуват различия в хранителните потребности при отделните хора. По-голямата част от това вариране се дължи на единични нуклеотидни полиморфизми (SNPs), които отговарят за различията в комплексните характеристики като начина по който реагираме на средата. Тези различия се проявяват в течение на живота – от утробата до зряла възраст.

До неотдавна, изследванията върху храненето бяха насочени основно към хранителният недостиг и влошеното здраве. Напредъка на геномиката разкри безпрецедентни възможности за повишаване на нашето разбиране за това как нутриентите модулират гените и протеиновата експресия и повлияват метаболизма на клетките и организма. В последствие, нутригеномиката ще доведе до базирана на доказателства хранителна стратегия за възстановяване на здравето и за предвиждане и предотвратяване на свързани с начина на живот заболявания.

Нутригеномиката цели да предос-



тави генетична обосновка на въздействието на хранителни съставки върху баланса между здраве и болест чрез промяна на експресията и/или структурата на индивидуалния генетичен профил [5].

Концептуалната основа на този нов клон на молекулярното хранене може да бъде обобщен от следните пет постулата: [6]

(1) определени нутриенти въздействат на човешкия геном директно или индиректно и променят генетичната експресия или структура;

(2) в определени обстоятелства и при дадени индивиди, храненето представлява сериозен рисков фактор за заболявания;

(3) някои гени регулирани от храненето (и техните вариации) играят роля за възникването, прогресията и/или

тежестта на хроничните болести;

(4) степента с която храненето повлиява баланса между състояние на здраве и болест би могла да зависи от индивидуалния генетичен профил, и

(5) хранителни интервенции, базирани върху знания за хранителните потребности, хранителен статус и генотип, т. нар „индивидуализирано хранене“, биха могли да бъдат прилагани при превенцията и лечението на хроничните заболявания.

В този смисъл, нутригеномиката се отнася до проспективен анализ на различията между нутриенти във връзка с регулиране на генетичната експресия.

„-омикс“ технологии

Развитието на нутригеномиката стана възможно благодарение на революционизирането на технологичните

платформи (фигура 1) даващи възможност да се проследи пътя на сигналната молекула (нутриент) в комплексния човешки метаболизъм (системна биология) [7]:

(1) Транскриптомикс – анализ на генетичните полиморфизми, посредством SNP – генотипизиране, микрочипове и пълен ДНК профил;

(2) Протеомикс – анализ на пептидите в тъканни течности посредством течна и мас хроматография;

(3) Метаболомикс – анализ на крайните метаболити посредством ядрено-магнитен резонанс;

(4) Биоинформатика – създаване на база данни обобщаващи резултатите от анализа на системната биология.

Нутриентите като сигнални молекули

Изучаването на комплексността на хранителния състав и прекрещването на бариерата „протеини, въглехидрати, мазнини“ към индивидуално селектирано познание за ролята на мастните киселини (наситени, полиненаситени, транс мастни), растителните съставки (полифеноли, ресвератрол, куркумин, ликопен, фитоестрогени, фибри), микроелементи (селен, калций) в състава на храната доведе до създаване на наука за нутрацевтиците (фортифицирани екстракти) и функционални храни (храни с доказан здравословен ефект) [8]. Съществуват редица примери за директен ефект на хранителните нутренти върху генната експресия, в резултат на което се отключва каскада от метаболитни реакции:

(1) Омега-3 мастни киселини – PPAR гама рецептор – индукция секреция на адипонектин – противовъзпалително/антидиабетно/антитромботично действие [9],

(2) Ресвератрол – SIRT1 рецептор – антидиабетно действие [10],

(3) Ликопен – CrtL ген – антиканцерогенно действие [11].

В заключение, хранителните препоръки традиционно се базират върху наблюдателни проучвания сред големи извадки от населението като гадени препоръки може да са подходящи за болшинството от хората и неудачни за групи с различен генетичен профил. Статистиката сочи че, хранителните препоръки насочени към цялото население имат ефект към две трети от него. Ето защо, изследванията в областта на нутригеномиката биха допринесли за подобряване на индивидуалното здраве, по-големи възможности за избор на потребителите и контрол, превенция на заболяванията и свързаните с това спестявания на здравни разходи. В допълнение, нутригеномиката би позволила на хората да намалят риска от заболявания свързани с храненето и да се лекуват успешно посредством „индивидуализирано хранене“.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Muller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet.* 2003; 4: 315-322.
2. Kaput J, Rodriguez RL. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol Genomics.* 2004;16:166-77
3. Ommen BV, Stierum R. Nutrigenomics: Exploiting systems biology in the nutrition and health arena. *Curr Opin Biotechnol* 2002;13: 517-521.
4. Genomics and its Impact on Science and Society. The Human Genome Project and Beyond, a publication of the U.S. Department of Energy Human Genome Program, March 2003.
5. Kaput J. Diet-disease gene interactions. *Nutrition.* 2004; 20: 26-31.

6. Ferguson LR. Nutrigenomics: integrating genomic approaches into nutrition research. *Mol Diagn Ther.* 2006;10:101-108.

7. Kussmann M, Rezzi S, Daniel H. Profiling techniques in nutrition and health research. *Curr Opin Biotechnol.* 2008 Apr;19(2):83-99. 2008

8. Sucher NJ, Carles MC. Genome-Based Approaches to the Authentication of Medicinal Plants. *Planta Med.* 2008

9. Dimitrov D. Anti-inflammatory diet and adiponectin: nutrigenomics overview. *Obesity Reviews.* 2007; 8, s3, 2-6

10. Dimitrov et al. Nutrigenomics - DNA based individualized nutrition. *Biomedical Reviews* 2006; 17: 117-122.

11. Dahan K, Fennal M, Kumar NB. Lycopene in the prevention of prostate cancer. *J Soc Integr Oncol.* 2008 Winter;6(1):29-36.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Димитър Димитров, гм

Център по Нутригеномика
Медицински университет Варна
www.nutrigenomics-bg.com
e-mail: dimiter.v.dimitrov@gmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dimiter Dimitrov MD, PhD

Nutrigenomics Center Varna
Medical University Varna, Bulgaria
www.nutrigenomics-bg.com
e-mail: dimiter.v.dimitrov@gmail.com

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

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

Адрес на редакционната колегия:

Университетска специализирана болница
за активно лечение по ендокринология,
„Акад. Иван Пенчев“ (УСБАЛЕ)
Проф. Б. Лозанов
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София
тел. (02) 987 7201; факс (02) 874 145
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

Editorial Board Address for Correspondence:

University, Hospital of Endocrinology
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia - Bulgaria
Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874
145
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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

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

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3-4 страници за казуистичните съобщения, 4 страници за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25-30 машинописни реда).

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

Илюстрации и таблици

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист с описание. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и на английски, които са

the principal conclusions. The abstracts should not exceed one standard typewritten page of 200 words.

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

Title page

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

Text of the article

The original research reports should have the following structure: introduction (states the aim, summarizes the rationale for the study), subjects and materials, methods (procedure and apparatus in sufficient detail, statistical methods), results, discussion, conclusions (should be linked with the aims of the study, but unqualified statements not completely supported by research data should be avoided). 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.

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 15-20 titles for the original articles and 30-35 titles for the reviews; 2/3 of them should be published in the last 5 years. References in Cyrillic should be listed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic order. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials, names of the second and other authors should start with the initials

разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

Книгопис

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

Примери:

Статия от списание:

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

followed by the family names. The full title of the cited article should be written, followed by the name of the journal where it has been published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, first and last page. Chapters of books should be cited in the same way, the full name of the chapter first, followed by "In:", full title of the book, editors, publisher, town, year, first and final page number of the cited chapter.

Examples

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

Submission of manuscripts

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

Editorial board:

Universit, Hospital of Endocrinology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

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
Зам. главен редактор
Вл. ХРИСТОВ
Научен секретар
Доц. Р. КОВАЧЕВА

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

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV
Associate-Editor-in Chief
VI. CHRISTOV

Scientific secretary
Assoc. Prof. R. KOVATCEVA

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

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

- National Library of Medicine, Bethesda
- The Librarian Royal Society of Medicine, London
- British Diabetic Association, London
- Who Regional Office for Europe, Copenhagen
- Who Health Organization Library (periodicals), Geneva
- Academic National de medicine Bibliotheque, Paris
- Elsevier Bibliographic Databases, Netherlands
- Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa
- Library, National Institute of Infectious Diseases, Tokio
- Nagasaki University Medical Library, Nagasaki
- ВИНТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ, Москва
- ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА, Киев