



ISSN 1310-8131

Том XI / Volume XI

Книжка 3 / Number 3, 2006

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание  
на Българското гружество  
по ендокринология  
към СНМД в България

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

**Гл. редактор:** Боян Лозанов

**Editor-in-Chief:** Bojan Lozanov (Sofia)

**Редакционна колегия:**

А.-М. Борисова, Ал. Куртев, В. Цанева,  
Вл. Христов, Д. Коев, Ив. Цилинков, К. Коприва-  
рова, Л. Коева, Л. Дянков, М. Орбецова, М. Про-  
тич, М. Петкова, С. Захариева, Ц. Танкова

**Editorial Board:**

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

**Международен научен съвет:**

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

**International Scientific Board:**

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

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

ISSN 1310-8131

Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XI, книжка 3, 2006

## Съдържание

### Обзор

**Александър Шинков**

Щитовидната жлеза и костна обмяна. Влияние на изявените и субклинични нарушения във функцията на щитовидната жлеза ..... 132

**Мила Бояджиева, Кирил Христозов**

Остеопротегерин при диабетици – клинично значение, връзка с гликемичния контрол и възпалителни маркери ..... 141

**Георги Ганчев, Сабина Захариева**

Клинични проблеми, които поставят надбъбречните инциденталомии ..... 149

### Оригинални статии

**П. Каменова**

Клинична приложимост на дефиницията за метаболитен синдром на Международната Диабетна Федерация при пациенти с тип 2 захарен диабет ..... 161

**Димитър Автански**

Действие на тиазолдиндиони върху стероидогенезата в човешки яйчник: IN-VITRO изследване..... 170

**Георги Тодоров**

Десет-годишен опит в ретроперитонеалната ендоскопска адреналектомия ..... 178

**Хроника** ..... 186

**Указания за авторите** ..... 187

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)

Journal

**ENDOCRINOLOGIA**

volume XI, number 3, 2006

*Contents*

**Review**

*Alexander Shinkov*

Thyroid and Bone Metabolism. Influence of the Clinical and Subclinical Disorders of Thyroid Function ..... 132

*Mila Boyadzhieva, Kiril Hristozov*

Osteoprotegerin in Diabetics - Clinical Significance, Association with Glycemic Control and Inflammatory Markers ..... 141

*Georgi Ganchev, Sabina Zacharieva*

Clinical Implications of Adrenal Incidentalomas ..... 149

**Original articles**

*P. Kamenova*

Clinical Applicability of the Definition for Metabolic Syndrome of International Diabetes Federation in Type 2 Diabetic Patients ..... 161

*Dimitar Avtanski*

Action of Thiazolidinediones on the Steroidogenesis in the Human Ovary: IN-VITRO Study ..... 170

*George Todorov*

Ten Years Experience in Retroperitoneal Endoscopic Adrenalectomy ..... 178

**Chronicle** ..... 186

**Instructions to Authors** ..... 187

**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

## Щитовидна жлеза и костна обмяна. Влияние на изявените и субклинични нарушения във функцията на щитовидната жлеза

Александър Шинков

Клиничен център по ендокринология и геронтология,  
Медицински университет, София

## Thyroid and Bone Metabolism. Influence of the Clinical and Subclinical Disorders of Thyroid Function

Alexander Shinkov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

### Резюме

Щитовидната жлеза играе регулаторна роля в почти всички тъкани и процеси в организма. Посредством разнообразни и все още не напълно изяснени механизми тиреоидните хормони участват в растежа, узряването и поддържането на костния скелет. Целта на настоящия обзор е да разгледа пътищата, по които щитовидната жлеза повлиява костната обмяна в норма и патология. Тиреоидни рецептори са открити и в двата основни класа костни клетки – остеобласти и остеокласти. В същото време тези клетки експресират ТСХ рецептори, което говори за директен

### Abstract

The thyroid regulates and influences in various ways almost all tissues and processes in the body. Through multiple and still not fully elucidated mechanisms thyroid hormones affect bone growth and development and the maintenance of the bone skeleton. The aim of the present paper is to review the mechanisms by which the thyroid influences bone metabolism in health and disease. Thyroid receptors have been described in both major bone cell classes – the osteoblasts and the osteoclasts. Recently it was demonstrated that these cell types express thyrotropin receptors as well, directing the attention towards the possible role of TSH in bone

---

ефект и на този хормон върху костния метаболизъм. Отклоненията във функцията на щитовидната жлеза съответно повлияват негативно костната обмяна. Хипертиреозидизмът предизвиква ускорен костен обмен и костна загуба, в някои случаи до развитие на вторична остеопороза, особено при рискови групи пациенти. Подобни, макар и по-леки са промените, наблюдавани при субклиничен хипертиреозидизъм. При хипотиреозидизъм се установява намалено костно ремоделиране и увеличаване на дебелината на кортикалната кост, които са обратими. Има съобщения за повишен фрактурен риск при болни с хипотиреозидизъм.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Хипертиреозидизъм, хипотиреозидизъм, субклиничен, костен метаболизъм

---

Заболяванията на щитовидната жлеза са сред най-честите ендокринопатии. В САЩ около 10 % от жените над 65 г. възраст получават заместително лечение с левотироксин.[33] Субклиничните нарушения във функцията на щитовидната жлеза (субклиничен хипертиреозидизъм и субклиничен хипотиреозидизъм) се характеризират с отклонение в серумните нива на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) при нормални нива на циркулиращите свободни фракции на периферните хормони (СТ3 и СТ4). Обикновено симптоматиката е оскъдна или липсваща.[6] Понятието субклиничен хипотиреозидизъм (СХТ) вероятно за първи път е използвано от Evered [7] за обозначаване на група пациенти „при които стандартните тестове за тиреоидна функция не показват отклонение, но при всички тях са налице повишени серумни нива на ТСХ“.

Честотата на субклиничния хипотиреозидизъм се движи между 1 и 10 % според различните автори и според използваните критерии и референтни граници за ТСХ [6,15,16], като при по-възрастното женс-

remodeling. Thyroid function disorders affect adversely bone health. Hyperthyroidism increases bone metabolism and causes accelerated bone loss and possibly secondary osteoporosis in high-risk subjects. Similar, though not so manifest, changes are observed with subclinical hyperthyroidism. Hypothyroidism brings reversible slowed bone remodeling and increase in cortical bone thickness. There are however reports of increased fracture risk in hypothyroid subjects.

---

**KEY WORDS:** hyperthyroidism, hypothyroidism, subclinical, bone metabolism

---

ко население достига 17,5 %. Субклиничен хипертиреозидизъм се установява в 1 до 2,1 % от общото население като стойностите също варират според използваната граница за ТСХ и също нарастват с възрастта.[15,5] Тиреоидните хормони (ТХ) участват по един или друг начин в почти всички процеси в организма, като играят важна роля в растежа и развитието на нервната система и скелета, функцията на сърдечно-съдовата система, възпроизводството и осигуряват енергийната обмяна на топлокръвните организми (в т.ч. човека). Отклоненията във функцията на щитовидната жлеза съответно могат да повлияят негативно всеки един от тези елементи.

Recklinghausen пръв прави асоциация между хипертиреозидизъм и нарушен костен метаболизъм. През 1891 г. той съобщава случай на „костна деминерализация“ при 23-годишна жена с хипертиреозидизъм. През последващите над 100 години е натрупан значителен клиничен опит и фундаментални познания, но все още механизми-

те, по които тиреоидните хормони повлияват костната обмяна не са напълно изяснени.

Щитовидната жлеза играе важна роля в изграждането на костния скелет и в поддържането на костната маса. Трийодтиронинът (Т3) регулира диференцирането на остеобластите и метаболитната им активност. Той е важен фактор в нормалното изграждане на скелета, като хипотиреоидизмът в ранните етапи от живота води до типични аномалии в костното развитие със забавяне на линейния растеж, осификацията на хрущяла, костното формиране и минерализация. Хипертиреоидизмът в кърмаческа и ранна детска възраст от своя страна е свързан с ускорено костно образуване с преждевременно затваряне на растежните плочки, синостозиране на черепа и като резултат нисък ръст. При случаи на синдром на резистентност към тиреоидните хормони (инактивираща мутация в гена за ТР-бета) се наблюдават нисък ръст и дефекти в костното развитие.[40] Отклоненията в нивата на ТХ в по-късния живот също повлияват значително костната обмяна и съответно костната минерална плътност.

През последните години се установи, че хипоталамо-хипофизно-тиреоидната (ХХТ) ос влияе върху костната тъкан по различни пътища.

### **Периферни тиреоидни хормони (трийодтиронин - Т3 и тироксин - Т4)**

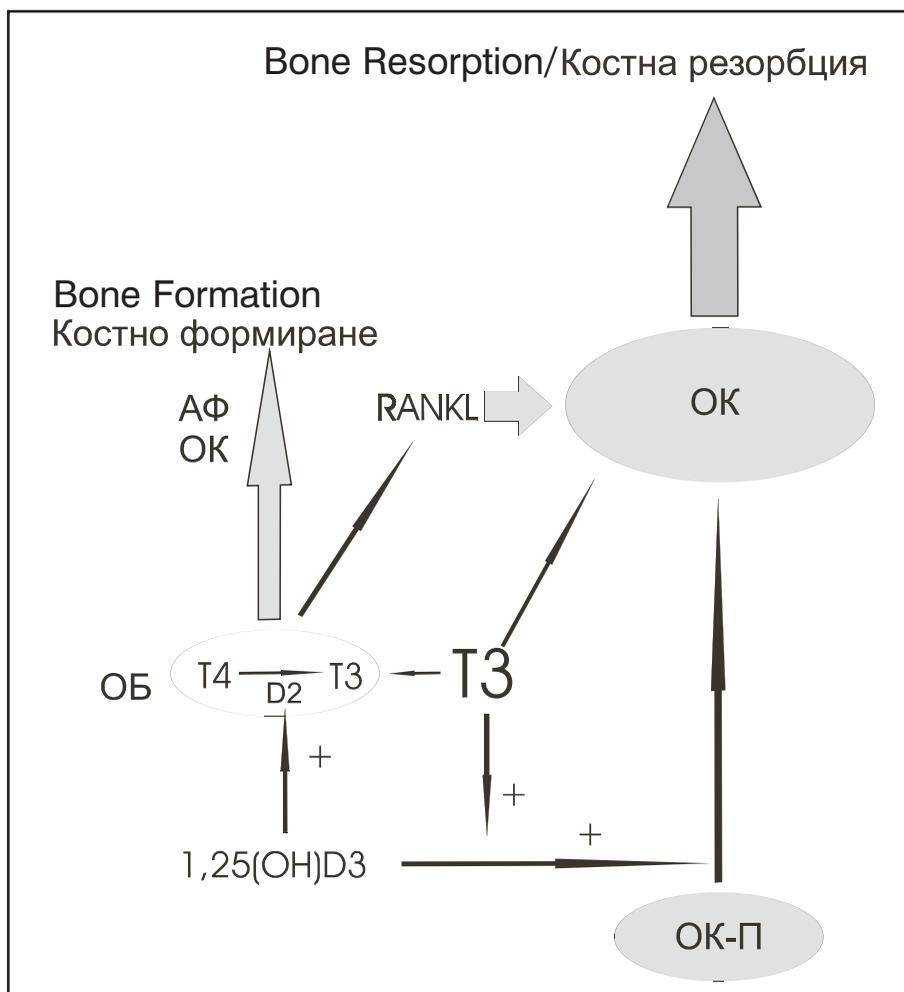
Тиреоидни рецептори (ТР) са открити както в остеобластите, така и в остеокластите (Фигура 1), като ТР стимулира директно и двата типа клетки, независимо от системата RANK-RANKL.[19] Вероятно щитовидната по този начин жлеза участва в поддържането на равновесието на костния обмен.

Прекурсорите на остеобластите експресират ТР и от двата класа: ТР-алфа и ТР-бета и установените механизми за повлияване на остеобласта са множествени. Трийодтиронинът стимулира експресията на

остеобласт-специфични гени – тези за остеокалцин (ОК) и костна алкална фосфатаза.[32] Наскоро беше доказано, че ТХ потенцират и продукцията на рецептор тип 1 на фибробластния растежен фактор (FGFR-1) и по този начин модулират ефекта на FGF върху костта.[36] ТХ стимулират експресията на RANKL от остеобластите.[28] RANK или рецептор на NFκарраВ транскрипционния фактор е мембранна молекула, която се намира върху прекурсорите на остеокластите. Естественият лиганд на RANK (RANKL) се секретира от клетките от остеобластната линия. Свързването му с RANK активира транскрипционна каскада, която води до диференциация и активиране на остеокластите.[41] Днес се знае, че системата RANK/RANKL е основният път на взаимодействие на двата основни типа костни клетки и блокирането ѝ ефективно потиска костната резорбция.

Остеобластите експресират йодтиронин дейодиназа тип 2 (Д2), [10] която се индуцира от 1,25 (ОН)2D. Вероятно по този начин се осигурява достатъчно ниво на Т3 в периодите на растеж и развитие на скелета. Допуска се също, че костната Д2 допринася заедно с периферната йодтирозин-дейодиназа тип 1 и за циркулиращите нива на Т3.

В остеокластите (ОК) е доказан ТР-алфа.[19] ТХ стимулират директно матурицията на остеокластни прекурсори в зрели остеокласти, засилват експресията на гена за синтеза на остеопротегерин (ОПГ), но не и на NFκарраВ. При това, тези ефекти са доказани и при отсъствието на остеобласти в средата. Т.е. ТХ повлияват костната резорбция извън естествените локални регулаторни механизми. ТХ също така стимулират индуцираното от 1,25(ОН)2D формиране на зрели остеокласти.[28] Както е известно един от механизмите, по които витамин Д повишава калциемията е чрез засилване на остеокластната костна резорбция. Така от една страна ОК се активират от ТХ пряко поради геномните (ТР-медиранни) ефекти и модулиране влиянието на вита-



**Фигура 1.** Схематично представяне на механизма на действие на трийодтиронина върху костната обмяна. Подробностите са дадени в текста. ОБ - остеобласт, ОК - остеокласт, ОК-П - прекурсори на остеобласта, Т3 - трийодтиронин, Т4 - тироксин, D2 - йодтиронин-гейодиназа 2, RANKL- лиганд на рецептора на ядрения транскрипционен фактор капа-В, АФ - алкална фосфатаза, ОС - остеокалцин.

**Figure 1.** Schematic representation of the action of triiodothyronine on bone. Details are found in the text. ОБ - osteoblast, ОК - osteoclast, ОК-П - osteoclast precursor, Т3- triiodothyronine, Т4 - thyroxine, D2 - iodothyrosine deiodinase II, RANKL - ligand of the nuclear transcription factor kB receptor, AP - alkaline phosphatase, ОС - osteocalcin

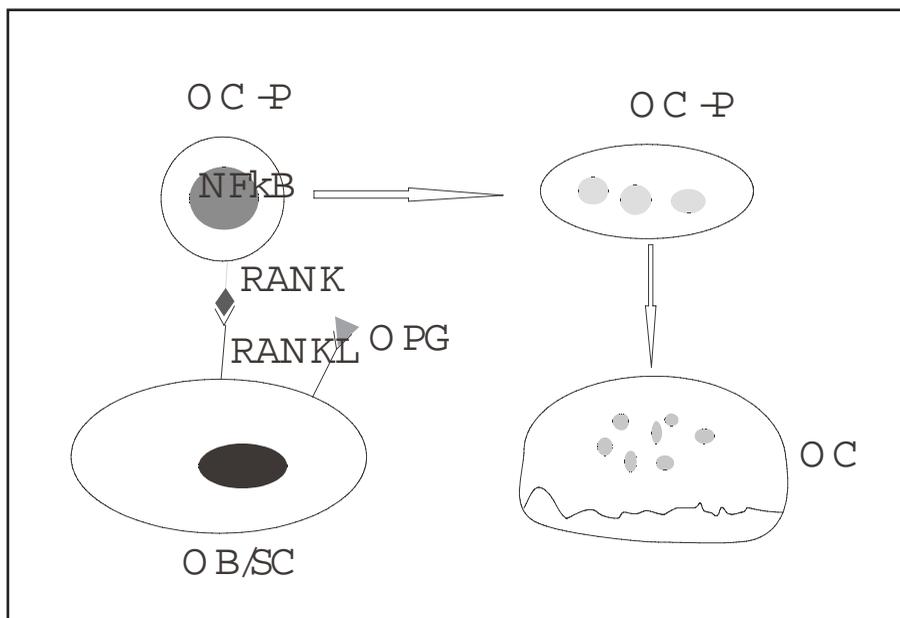
мин Д и от друга страна непряко чрез RANK/RANKL системата поради ефекта на ТХ върху синтеза на RANKL от остеокластите.

### ТСХ

Рецептори за ТСХ (ТСХ-Р) са открити върху прекурсорите и на остеокластите, и на остеобластите. Абе и сътр. [1] установяват директен ефект на ТСХ върху остеобластното костно формиране и остеокластната резорбция, опосредствени от ТСХ рецептора (ТСХ-Р). Намаление на експресията на ТСХ-Р с 50 %, например, се свързва с тежка генерализирана костна загуба и остеопороза и огнищна остеосклероза. ТСХ инхибира узряването на остеокластите чрез потискане на стимулирания от

RANKL RANK.[19] ТСХ инхибира и диференциацията на остеобластите, и експресията на колаген  $\text{type 2}$  от остеобластите. ТСХ освен това стимулира независимо синтеза на ОПГ,[13] който представлява инхибитор на RANKL. (Фиг 2) ОПГ, също продуциран от остеобластите и от други класове клетки, се свързва с RANKL, възпрепятства свързването с RANK и потиска активирането на NF карраВ. [35] Така костната обмяна се регулира фино от равновесието на посочените по-горе фактори.[14] (Фиг. 2) Синтеза на RANKL и ОПГ се влияе от глюкокортикоиди, естрогени, паратхормон, простагландини, цитокини, както и директно от ТСХ. Чрез повлияване на цитираните механизми ТСХ може да се разглежда като молекула интегрално регулира-

**Фигура 2.** Системата RANK-RANKL играе ключова роля в костната обмяна и взаимодействието между остеобласти и остеокласти. Секретираният от остеобласта RANKL се свързва с RANK, който активира транскрипционна каскада с краен резултат диференциация и матурация на преостеобласта в зрял остеобласт. ОБ – остеобласт. ОС – остеокласт, ОС-Р – прекурсор на остеокласта, RANKL – лиганд на рецептора на ядрения транскрипционен фактор капа-В, OPG – остеопротегерин. (По Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/ osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:3597–3602)



**Figure 1.** The RANK-RANKL system has a key role in the bone remodeling and the osteoblast-osteoclast cross-talk. The osteoblasts secrete RANKL which links to RANK and activates nuclear transcription system leading to osteoclast precursor differentiation into mature osteoclasts. ОБ – osteoblast, ОС – osteoclast, ОС-Р – osteoclast precursor, RANKL – ligand of the nuclear transcription factor κB receptor, OPG – osteoprotegerin. (After Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/ osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95:3597–3602)

ща костната обмяна.[1]

В същото време ТСХ-Р се откриват и в някои стромални клетки на костния мозък. Wang и сътр. [39] установяват, че стимулацията на ТСХ-Р при тях води до засилен секрет на тумор некротизиращ фактор алфа (TNF-α). Същите автори описват и автохтонна секреция на ТСХ от клетки в костния мозък. Явно ТСХ играе много по-значима роля във фината регулация на костната тъкан, но засега значението на тези механизми в костното ремоделиране остава неясно.

### Щитовидна жлеза и обмяна на витамин Д

Данните за ефекта на тиреоидните хормони върху обмяната на витамин Д са противоречиви. Описано е повишаване на 1,25(OH)2D3, но не и на другите показатели на калциево-фосфорната обмяна при увеличаване на дозата на заместителното лечение с левотироксин при деца с вроден хипотиреоидизъм.

Иа съобщения от друга страна за значимо по-ниски нива на циркулиращия витамин Д при пациенти с аутоимунни тиреоидни заболявания и характерен полиморфизъм на витамин Д-свързващия протеин и на витамин Д рецептора (ВДР) при някои пациенти с Базедова болест и тиреоидит на Хашимото. Редица автори установяват по-ниски нива на 1,25(OH)2D при пациенти с хипертиреоидизъм, въпреки достатъчна суплементация с вит. Д (нормални нива на 25OH D).[30] Jastrup и сътр. [17] отгатват този феномен на намалена активност на бъбречната 25(OH) D 1-алфа хидроксилаза, докато Karsenty и сътр. [18] изтъкват като причина увеличаване клирънс на 1,25(OH)2D.

Тези промени в системата на витамин Д вероятно придобиват клинично значение най-вече в условия на витамин Д дефицит, който допълнително влошава костната минерална обмяна и увеличава фрактурния риск при по-възрастни пациенти.

### **Хипертиреозидизъм и кост**

Повишените циркулиращи нива на тиреоидните хормони при изявен хипертиреозидизъм предизвикват ускорен костен метаболизъм, увеличена резорбтивна повърхност, скъсен цикъл на ремоделиране и водят до негативен калциев баланс и намалена костна минерална плътност (КМП).[37]

Механизмите, обуславящи тези събития вероятно са разнообразни. Освен описаната директна стимулация на остеокластната костна резорбция от Т3, е доказано, че редица локално продуцирани и циркулиращи хуморални фактори активират костното разграждане при хипертиреозидизъм. Един от тях е интерлевкин 6 (IL-6), който е мощен стимулатор на диференциацията и активирането на остеокластите.[27] Серумните нива на IL-6 се повишават при разнообразни заболявания придружени с повишена костна загуба като например мултиплен миелом и болестта на Paget, при които е налице масивна остеокластна активация.[31] Lakatos и сътр.[24] съобщават при пациенти с хипертиреозидизъм значително повишени нива на IL-6, корелиращи с маркерите на костна обмяна. Според редица автори при пациенти с изявен хипертиреозидизъм високият IL-6 е свързан с повишен риск от нискоенергийна фрактура.[9] Допуска се роля и на потиснатия ТСХ, който при здрави индивиди играе ролята на негативен регулатор на костния метаболизъм. Kim и сътр.[20] установяват сигнификантна зависимост между нивата на ТСХ и костната минерална плътност на поясни прешлени и бедрена шийка при здрави постменопаузални жени. При това рискът от остеопороза сред лицата с ниско-нормални стойности на ТСХ е 2,2 пъти по-висок, отколкото при тези с гор-

ногранични. Има съобщения и за зависимост между полиморфизма на рецептора на витамин Д (ВДР) и костната загуба при хипертиреозидизъм.[28] При хипертиреозидизъм се установява нарастване на нивата на ОПГ, което съпътства повишеното ниво на биохимичните маркери за костен обмен: костна алкална фосфатаза, СТХ и др.[2,26] Повишението на ОПГ под въздействие на Т3 обаче не може да компенсира засиления независимо от RANK-RANKL системата костен метаболизъм.

Pantazi и сътр. [31] проследяват малка група пациенти с Базедова болест и описват изразено разединяване на костното формиране и резорбция (с доминиране на последната), което се нормализира в хода на тиреостатичното лечение. Биохимичните маркери за костна обмяна обаче остават повишени над една година след нормализиране на тиреоидните хормони. Цитираните по-горе промени в обмяната на витамин Д се придружават от субнормални нива на паратиреоидния хормон (ПТХ), вероятно потиснат от повишеното серумно калциево ниво. Допуска се, че ниските ПТХ и 1,25(OH)<sub>2</sub> D допринасят за „неадекватния“ остеобластен отговор и негативния костен баланс.

При терапевтично повлияване на хипертиреозидизма описаните промени претърпяват обратно развитие, като е възможно и възстановяване на КМП. Има описани случаи на клинично изявена хипокалциемия, еквивалентна на синдрома на „гладните кости“ след включване на тиреостатично лечение.

При лицата със субклиничен хипертиреозидизъм Kimeda [22] и сътр. не откриват значими разлики в показателите на калциево-фосфорната обмяна, за разлика от Kisako и сътр.[21], които описват значимо по-високи нива на пиридинолини и повишена калциурия при болни с субклиничен хипертиреозидизъм.

Има редица съобщения за понижена КМП при лица със субклиничен хипертиреозидизъм. Faber и сътр. [8] установяват

по-висока костна минерална загуба (2 % на година) при лица с ендемогенен субклиничен хипертиреозидизъм. Корижирането на хипертиреозидизма в тези случаи води до спиране на костната загуба. Гои и сътр.[12] от друга страна не установява значими разлики между индивидите с потиснат и нормален ТСХ, но съобщава за сигнификантно повишение на КМП 2 години след нормализиране на ТСХ. При супресивно лечение с левотироксин обаче повечето автори не откриват значими разлики в сравнение с еутиреозидните лица.

Данните за повишение на фрактурния риск при субклиничен хипертиреозидизъм са противоречиви.[34] Bauer и сътр. [3] установяват 4,5-кратно увеличение на риска от фрактури на прешлени и 2,2-кратно на бедрена шийка при жени с изолиран потиснат ТСХ. При изследване върху 1180 души в Шотландия Leese и сътр. [25] не установяват увеличаване на честотата на фрактурите сред пациентите със субклиничен хипертиреозидизъм. Въз основа на съществуващите понастоящем данни в момента се възприема становището, че не може да се приеме категорично връзка между клинично значима остеопороза и субклиничен хипертиреозидизъм.

### **Хипотиреозидизъм и кост**

За разлика от хипертиреозидизма, при хипотиреозидизъм се установява забавен костен обмен с по-ниски биохимични маркери от тези при еутиреозидни лица [34] и увеличаване на дебелината на кортикалната кост. Заместителното лечение с левотироксин води до нормализиране на маркерите на костен метаболизъм и бързо връщане на дебелината на кортикалиса до типичните за възрастовата и етническа група стойности.[26] Хистоморфометричното изследване на кост при пациенти с хипотиреозидизъм показва и увеличаване на релативния обем на остеоида с незначимо намалена минерализация. Тези наблюдения се обясняват както с ефектите на тиреозидните хормони върху клетките в костта, така и с директното въздействие на ТСХ.

Хипотиреозидизмът води до намалена чувствителност към паратхормона (ПТХ), повишаване на нивото му и следователно на синтеза на 1,25(ОН)2D3. Последният от своя страна увеличава чревната калциева резорбция и калциемията.[4] При хипотиреозидизъм се доказва повишение на ОПГ като вероятно основна роля за това на играе ТСХ [2] по описания по-горе механизъм. Guang-da и сътр.[11] изследват малка група лица със субклиничен хипотиреозидизъм и откриват повишение на ОПГ, което се нормализира след включване на заместително лечение с левотироксин. Клиничното значение на този феномен засега остава неизяснено. Спорен е и въпросът за промяната в маркерите на костно ремоделиране при субклиничен хипотиреозидизъм. Много автори не откриват разлика в сравнение със здравите контроли.[23] Изненадващо през последните години се появиха съобщения за повишен фрактурен риск сред пациенти с хипотиреозидизъм. Vestergaard [38] съобщава 2,35-кратно увеличение на релативния риск от патологична фрактура сред пациенти с хипотиреозидизъм. Според същия автор този риск се запазва 10 години след диагностициране на заболяването и е най-изразен при постменопаузални жени. Заместителното лечение с левотироксин не променя КМП и фрактурния риск.

При субклиничен хипотиреозидизъм този въпрос засега не е проучен. При малкото описани изследвания при жени със субклиничен хипотиреозидизъм не се установява промяна в КМП на първата година от започване на заместителното лечение.[32]

### **Заклучение**

Тиреозидните хормони и ТСХ играят важна роля във физиологията и патологията на костната тъкан. Молекулярните и клетъчни механизми, по които се осъществява това взаимодействие, са разнообразни и все още ненапълно изучени. Както изявените, така и субклиничните нарушения във функцията на щитовидната жлеза

повлияват деликатния баланс на костната обмяна. Докато ефектът на хипотиреоидизма – изявен или субклиничен няма установено досега убедително клинично значение, то данните, че хипертиреоидизмът ускорява костната обмяна са безспорни. Повишените нива на циркулиращи тиреоидни хормони и субнормалният ТСХ нарушават равновесието между костно формиране и разграждане, предизвикват частично обратима костна загуба и спадане на костната минерална плътност. При по-значителна продължителност и особено при рискови групи (постменопаузални жени, възрастни лица със съпътстващ дефицит на витамин Д), хипертиреоидизмът, в т.ч. субклиничен, води до вторична остеопороза и според редица автори до повишен фрактурен риск.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Abe E, RC Marians, W Yu, XB Wu, T Ando, Y Li et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 115, 2003, 2, 151-162
2. Amato G, G Mazziotti, F Sorvillo, M Piscopo, E Lalli, B Biondi et al. High serum osteoprotegerin levels in patients with hyperthyroidism: effect of medical treatment. *Bone*, 35, 2004, 3, 785-791.
3. Bauer DC, B Ettinger, MC Nevitt and KL Stone. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 134, 2001, 561-568
4. Buillon R, E Muls, P De Moor. Influence of thyroid function on the concentration of 1,25-dihydroxy-vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1980, 51, 793-797
5. Canaris GJ, NR Manowitz, G Mayor, EC Ridgway. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*, 2000, 160, 526-534
6. Chu J, L Crapo. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86, 4591-4599.
7. Evered DC, BJ Ormston, PA Smith, R Hall and T Bird. *Grades of hypothyroidism. BMJ*, 1973, 1, 657-662
8. Faber J, IW Jensen, L Petersen, et al. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 48, 1998, 285-90.
9. Franklyn JA, P Maisonneuve, MC Sheppard, J Betteridge & P Boyle. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *New England Journal of Medicine*, 1998 338, 712-718.
10. Gouveia C, Christoffolete M, Zaitune C, Dora J et al. Type 2 Iodothyronine Selenodeiodinase Is Expressed throughout the Mouse Skeleton and in the MC3T3-E1 Mouse Osteoblastic Cell Line during Differentiation. *Endocrinology*, 2005, 146, 195-200
11. Guang-da X, S Hui-ling, C Zhi-song, Z Lin-shuang. Changes in plasma concentrations of osteoprotegerin before and after levothyroxine replacement therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 2005, 10, 5765-5768
12. Guo CY, AP Weetman, R Eastell. Longitudinal changes of bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women on thyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 46, 1997, 3, 301-307.
13. Hofbauer LC, Kluger S, Kuhne CA, Dunstan CR, Burchert A, Schoppet M et al. Detection and characterization of RANK ligand and osteoprotegerin in the thyroid gland. *J Cell Biochem*, 86, 2002, 4, 642-650.
14. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res*, 15, 2000, 2-12
15. Hollowell JG, NW Staehling, WD Flanders, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87, 2002, 489-499.
16. Huber G, Staub J, Meier C, et al.: Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:3221-3226.
17. Jastrup B, L Mosekilde, F Melsen, Bi Lund, Bj Lund, OH Sørensen. Serum levels of vitamin D metabolites and bone remodeling in hyperthyroidism. *Metabolism*, 31, 1982, 126 -132.

18. Karsenty G, Bouchard P, Ulmann A, Schaison G. Elevated metabolic clearance rate of 1 $\alpha$ ,25-hydroxyvitamin D in hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 110, 1985, 70–74.
19. Kanatani M, Sugimoto T, Sowa H, Kobayashi T, Kanzawa M, Chihara K. Thyroid hormone stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of RANKL-RANK interaction. *J Cell Physiol* 2004; 201(1):17–25.
20. Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Jan;64(1):86–90.
21. Kisakol G, A Kaya, Gonen S, R Tunc. Bone and calcium metabolism in Subclinical Autoimmune Hyperthyroidism and hypothyroidism, *Endocr J*, 50, 2005, 6, 657–661.
22. Kumeda Y, M Inaba, H Tahara, Y Kurioka et al. Persistent increase in bone turnover in Graves' patients with subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocr Metab*, 85, 2000, 4157–4161
23. Kurihara N, Bertolini D, Sida T, Akiyama Y, Roodman GD. IL-6 stimulates osteoclast-like multinucleated cell formation in long term human marrow cultures by inducing IL-1 release. *J Immunol*, 144, 1990, 4226–4230
24. Lakatos P, J Foldes, C Horvath, L Kiss, A Tatrai, I Takacs, G Tarjan† AND PH Stern. Serum Interleukin-6 and Bone Metabolism in Patients with Thyroid Function Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1997, 78–81.
25. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Brown MC. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Dec;37(6):500–3
26. Mazziotti G, F Sorvillo, M Piscopo, M Cioffi, P Pilla, B Biondi et al. Recombinant human TSH modulates in vivo C-telopeptides of type-1 collagen and bone alkaline phosphatase, but not osteoprotegerin production in postmenopausal women monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Miner Res*, 20, 2005, 3, 480–486.
27. Meier C, M Beat, M Guglielmetti, M Christ-Crain, JJ Staub, M Kraenzlin. Restoration of euthyroidism accelerates bone turnover in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 15, 2004, 3, 209–216.
28. Miura M, K Tanaka, Y Komatsu, M Suda, A Yasuda, Y Sakuma, A Ozasa, K Nakao. A novel interaction between thyroid hormones and 1,25(OH)(2)D(3) in osteoclast formation. *Biochem Biophys Res Commun*. 291, 2002, 4, 987–94.
29. Obermeyer-Pietsch B, G Fruhauf, C Chararas, S Mikhail-Reinisch Association of the Vitamin D Receptor Genotype BB with Low Bone Density in Hyperthyroidism. *J Bone Min Res*, 15, 2000, 10, 1950–1955
30. Pantazi H, P Papapetrou. Changes in Parameters of Bone and Mineral Metabolism during Therapy for Hyperthyroidism, *J Clin Endocrinol Metab* 85, 2000, 1099–1106
31. Roodman GD, N Kurihara, Y Ohsaki. Interleukin 6: a potential autocrine/paracrine factor in Paget's disease of bone. *J Clin Invest*, 89, 1992, 46–52
32. Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid*, 4, 1994, 319–326.
33. Sawin CT, A Geller, JM Hershman, W Castelli, P Bacharach. The aging thyroid. The use of thyroid hormone in older persons. *JAMA*, 261, 1989, 2653–5.
34. Sheppard MC, R Holder & JA Franklyn. Levothyroxine treatment and occurrence of fracture of the hip. *Arch Int Med*, 162, 2002, 338–343.
35. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89, 1997, 309–319
36. Stevens D, C Harvey, A Scott, P O'Shea et al. Thyroid Hormone Activates Fibroblast Growth Factor Receptor-1 in Bone. *Molec Endocr*, 17, 2003, 9, :1751–1766
37. Varga F, S Spitzer, K Klaushofer. Triiodothyronine (T3) and 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25D3) inversely regulate OPG gene expression in dependence of the osteoblastic phenotype. *Calcif Tissue Int*, 74, 2004, 4, 382–387
38. Vestergaard P, L Mosekilde. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid*, 12, 2002, 5, 411–9
39. Wang HC, J Dragoo, Q Zhou, JR Klein . An intrinsic thyrotropin-mediated pathway of TNF-alpha production by bone marrow cells. *Blood*. 101, 2003, 1, 119–23.
40. Weiss RE, S Refetoff. Effect of thyroid hormone on growth. Lessons from the syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 25, 1996, 719–730
41. Yasuda H, N Shima, N Nakagawa, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 1998, 3597–3602.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Александър Шинков  
УСБАЛЕ, Ул. Д. Груев 6, София 1303  
e-mail: shinkovs@abv.bg

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Alexander Shinkov, MD  
Univ. Hospital of Endocrinology  
6 Damian Gruev St, Sofia 1303, Bulgaria.  
e-mail: shinkovs@abv.bg

## Остеопротегерин при диабетици – клинично значение, връзка с гликемичния контрол и възпалителни маркери

Мила Бояджиева, Кирил Христозов

Клиника по Ендокринология, Катедра по Вътрешни болести,  
Медицински университет, Варна

## Osteoprotegerin in Diabetics – Clinical Significance, Association with Glycemic Control and Inflammatory Markers

Mila Boyadzhieva, Kiril Hristozov

Dept. of Internal Diseases  
Clinic of Endocrinology, Medical University, Varna

### Резюме

Остеопротегерин (ОПГ) е член на TNF-рецепторната фамилия, първоначално открит като ключов регулатор в костния метаболизъм, а напоследък установен и в съдовата система. ОПГ функционира като разтворим рецептор-примка за лигандата на рецептор-активатор на нуклеарен фактор капа В (*receptor activator of nuclear factor kappa B ligand*, **RANKL**), която стимулира остеоκластната диференциация и активация. Следователно, ОПГ подтиска остеоκластогенезата и повишава костната мине-

### Abstract

Osteoprotegerin (OPG) is a member of the tumor necrosis factor receptor family (TNFR), initially discovered as a key regulator of bone metabolism and recently found in the vascular system. OPG functions as a soluble decoy receptor for *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* (**RANKL**), which stimulates osteoclastic differentiation and activation. Therefore, OPG inhibits osteoclastogenesis and increases bone mineral density by binding and neutralizing RANKL. Later, it becomes clear that OPG participates in vascular homeostasis since OPG-

---

рална плътност поради свързване и неутрализиране на RANKL.

По-късно стана ясно, че ОПГ участва и в съдовата хомеостаза, т. к. ОПГ-дефицитни мишки развиват както остеопороза, така и медукалокалоза на аорта и бъбречни артерии. Доказа се, че втора лиганда на ОПГ е апоптоза-индуцираща лиганда, близка с TNF (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*, **TRAIL**), предизвикваща апоптоза на възприемчиви клетки. Свързвайки TRAIL, ОПГ предпазва човешки ендотелни, както и някои малигнени клетки от клетъчна смърт.

Особен интерес предизвикаха резултатите на Browner et al. за повишени плазмени нива на ОПГ при жени с диабет и връзката му с повишена обща и сърдечно-съдова смъртност. Това привлече вниманието на изследователите и данните се подкрепиха и от други съвременни проучвания. Висок плазмен ОПГ се доказва при тип 1 и тип 2 диабетици, намери се връзка с гликиран хемоглобин, промени в липидния статус, маркери на системно възпаление и микро и макроваскуларни увреждания.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** остеопротегерин, диабет, инсулинова резистентност, TNF- $\alpha$ , IL-6

---

### **Остеопротегерин при диабетици - клинично значение, връзка с гликемичния контрол и възпалителни маркери**

Остеопротегерин (ОПГ) е цитокин, който принадлежи към TNF-рецепторната фамилия поради хомоложна последователност с останалите членове, но за разлика от тях, не притежава класическия хидрофобен трансмембранен домен<sup>28</sup>. ОПГ е скреторен гликопротеин, представен в мономерна (60кД) и дисулфидно свързана хомодимерна форма (120кД). Молекулата му се състои от 401 аминокиселинни оста-

deficient mice develop osteoporosis as well as medial calcification of aorta and renal arteries.

The second proven ligand of OPG is *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)* which induces apoptosis of susceptible cells. Binding TRAIL, OPG prevents human endothelial as well as some malignant cells from death.

A special interest has been provoked by the results of Browner et al. about elevated plasma OPG levels in women with diabetes and its association with increased all-cause and cardiovascular mortality.

The investigators' attention has been attracted and the data have been confirmed by other recent studies. High plasma OPG has been observed in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus, an association has been found with glycated hemoglobin, some inflammatory cytokines, alterations in lipid levels, micro- and macrovascular complications.

---

**KEY WORDS:** Osteoprotegerin (OPG), diabetes, insulin resistance, TNF- $\alpha$ , IL-6

---

тъка, които оформят седем структурни домена, от които домени 1-4 в аминокотерминалния край, са сходни с екстрацелуларните домени на други рецептори от групата на TNF и определят инхибирането на остеокластогенезата. Домен 5 и 6, в карбоксилния край съдържат хомоложни участъци с медиатори на апоптоза като рецепторите на апоптоза-индуцираща лиганда, близка с TNF (TNF-related apoptosis inducing ligand receptors, TRAIL-R), TNFR1, DR3 и гр Домен 7 притежава хепарин-свързващ регион, характерен за нептичните растежни фактори и сигнални молекули, както и нециф-

мен цистеинов остатък, нужен за дисулфидна връзка и димеризация.

До момента са известни две лиганди на ОПГ, и двете отнасящи се към семейството на TNF:

1) лигандата на рецептор-активатор на нуклеарен фактор капа В (*receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand*, **RANKL**)<sup>14</sup> и

2) апоптоза-индуцираща лиганда, сродна с тумор некрозис фактор (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*, **TRAIL**)<sup>6,21</sup>.

ОПГ действа като разтворим рецептор-примка (decoy receptor) за RANKL, която стимулира остеокастната диференциация и активация<sup>14,26</sup>. Следователно свързвайки RANKL, остеопротегерин блокира ефектите ѝ, съответно предпазва от костна загуба и увеличава костната минерална плътност. Това е дало основание за създаване на името му „osteoprotegerin“. Втората доказана лиганда на ОПГ, но с цитотоксично действие, е TRAIL<sup>6</sup>, която предизвиква апоптоза на възприемчиви клетки. Интересно, ОПГ предпазва човешки ендотелни клетки от TRAIL-индуцирана смърт<sup>6</sup>, т.е. притежава антиапоптозно действие. ОПГ изглежда играе важна роля в съдовата хомеостаза, т. к. ОПГ-дефицитни мишки развиват както тежка остеопороза, така и калциноза на медиалния съдов слой на аортата и бъбречните артерии<sup>4</sup>.

Освен от остеобласти, ОПГ се произвежда и от други мезенхимни, имунни и хематопоеични клетки. Съвсем наскоро стана ясно, че адипоцитите също експресират ОПГ<sup>25</sup>. Негови съдови източници са основно гладко-мускулните и по-малко ендотелните клетки, като PDGF (platelet derived growth factor), TNF $\alpha$  увеличават, а инсулин, тиазолдиндиони, ангиотензин II рецепторни блокери (ибрезартан) намаляват секрецията на ОПГ от съдовите клетки.<sup>8,17,19,30</sup>

За първи път връзка между ОПГ и диабет се намери от Browner et al., 2001 г., при изследване на постменопаузални жени, първоначално събрани за изучаване на остеопорозните рискови фактори<sup>3</sup>. Съвсем неочаквано, жените с диабет имат 30 %

по-високи серумни нива на ОПГ, в сравнение с тези без диабет, като повишените нива са свързани с по-висока обща и сърдечносъдова смъртност, а не с костната минерална плътност.

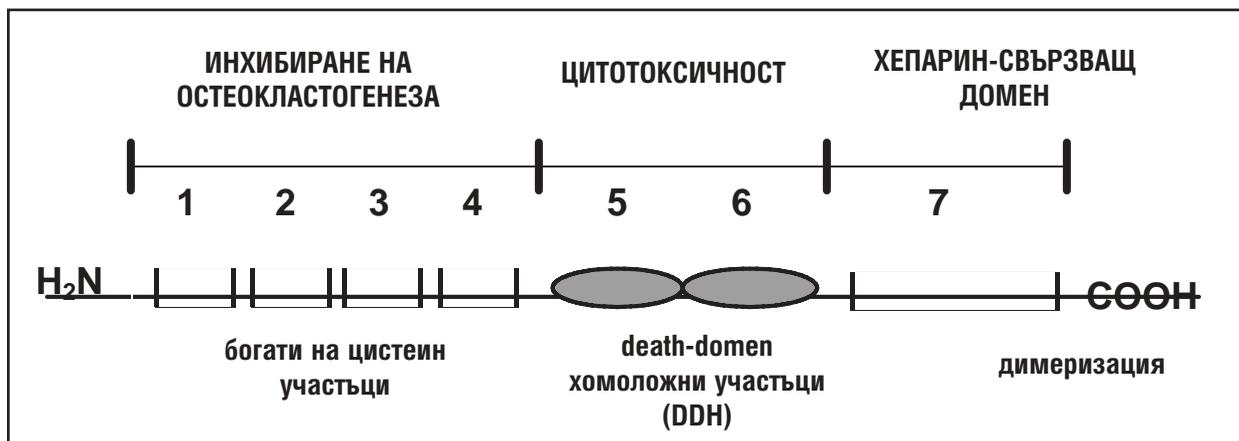
По-късно повишен плазмен ОПГ се доказва и при мъже диабетици; установи се, че е свързан с наличието и тежестта на коронарна артериална болест<sup>10,24</sup>, доказва се, че представлява рисков фактор за прогресия на атеросклерозата, сърдечносъдово събитие и съдова смъртност<sup>11</sup>, както и връзката му с диабетна микроангиопатия<sup>13</sup>. Нещо повече, Avignon et al. доказаха, че високият ОПГ е независим предиктор за коронарна болест, потвърдена ангиографски дори при асимптомни тип 2 диабетици<sup>2</sup>. Връзката между наличието на коронарна болест и ОПГ при тези пациенти е силна, отколкото с другите рискови фактори, дори с hsCRP. Avignon споделя, че ако резултатите се потвърдят в по-обширно проучване, ОПГ може да се докаже като изключително полезен и сравнително евтин маркер за наличие на коронарни лезии при асимптомни диабетици, които по-нататък да се потвърдят с по-скъпи методи на изследване и да се проведат ревазуларизационни процедури.

Интерес предизвикват резултатите за повишени нива на ОПГ в артериалната стена на диабетици<sup>19</sup> (както при тип 1, така и при тип 2), без да е намерена статистически значима връзка между съдържанието на ОПГ и възрастта или продължителността на диабета у донорите на изследваните тъкани. Продукцията на ОПГ от аортните гладко-мускулни клетки се променя след въздействие с инсулин и TNF $\alpha$ , без да се влияе от приложението на високи глюкозни концентрации. Инсулинът намалява, а TNF $\alpha$  увеличава секрецията му. Това предполага, че липсата на инсулиново действие при диабетици, поради инсулинова резистентност или липса на инсулинов пептид е една от възможните причини за акумулиране на ОПГ в артериалната медия и съответно повишаване на плазмените му концентрации. В съответств-

вие с горното предположение е намерена значима корелация между серумния ОПГ и инсулиновата резистентност, определена чрез НОМА при изследване на новодиагностицирани диабетици и контроли<sup>12</sup>. Освен, че нивата му са по-високи при първите, те корелират значимо с IL-6, чиято връзка с инсулиновата резистентност и диабет е широко дискутирана<sup>20</sup>. Друга възможна причина за повишени нива на ОПГ при диабетици, е стимулиране на синтеза му от TNF $\alpha$ , също значимо увеличен при тях. Редуциране на секрецията на ОПГ от адипоцитите под влияние на адипонектин<sup>25</sup> подкрепя идеята, че този цитокин, принадлежащ към TNF-рецепторната фамилия, може да участва в индуциране на инсулинова резистентност, заедно с други адипокини, макар да са необходими допълнителни изследвания.

В някои от проучванията е намерена асоциация между ОПГ и гликемичния контрол-връзка с HbA<sub>1c</sub><sup>11,13,22</sup>, кръвна захар на гладно.<sup>11,12</sup> Интересно, наблюдавана е динамика в плазмените концентрации на ОПГ по време на ОГТТ, като максималните нива добре кореспондират с кръвната захар на 120 минута. Както изходните, така и максималните нива по време на обременяване с глюкоза са по-високи при жени с глюкозен intolerанс (НГТ и тип 2 диабет), сравнени с тези при метаболитно здрави<sup>27</sup>. Споменатото по-голямо увеличение на ОПГ, допълва познанията за постпрандиалните промените на различни проинфламаторни маркери, особено при диабетици, макар ОПГ да е изследван все още само по време на ОГТТ. Така например, свързваните със затлъстяване, намален възглехидратен толеранс и диабет цитокини IL-6 и TNF $\alpha$  също нарастват постпрандиално<sup>18</sup>. Не само базалните им нива са значимо по-високи в сравнение с лица без диабет, подобно на ОПГ, но и нарастват значимо след прием на храни, богати на възглехидрати или мазнини. От друга страна след редукция на постпрандиалната гликемия при Т2ЗД с прандиални глюкозни регулатори (mitiglinide) например, значимо намаляват IL-6,

IL-18 и TNF $\alpha$ , което подобрява оксидативния стрес и респ. маркерите на възпаление<sup>1</sup>. Дали подобни промени се наблюдават и в нивото на ОПГ е все още неизвестно, макар намерените до сега взаимоотношения между тези цитокини да подсказват, че това е твърде възможно. Публикуваните епидемиологични проучвания в последните години сочат, че постпрандиалната кръвна захар е независим рисков фактор за сърдечносъдово заболяване, като гликемията два часа след ОГТТ е по-добър предиктор за обща и сърдечносъдова смъртност, отколкото тази на гладно<sup>5</sup>. При експериментални изследвания цитокиновите нива са засегнати повече от осцилаторната, отколкото от постоянната хипергликемия, като в състояние на намален глюкозен толеранс този феномен се усилва<sup>7</sup>. Точните молекулярни механизми, отключени от интермитентната хипергликемия не са напълно известни, макар да съществуват доказателства за влиянието ѝ. Например апоптозата на ендотелни клетки от умбиликалната вена е по-висока в отговор на интермитентни, отколкото на постоянни високи глюкозни концентрации<sup>23</sup>. Хипергликемично-индуцирания оксидативен стрес, заедно с повишените гликирани крайни продукти и продукти на липидната пероксидация, вероятно служат като ключов активатор на различни кинази, индуциращи експресията на възпалителни гени. Така например инкубирането на моноцитни клетки с високи глюкозни концентрации (15mmol/l за 18 часа) води до граматично повишено освобождаване на TNF $\alpha$ , обусловено от образуване на реактивни кислородни радикали чрез активиране на транскрипционен нуклеарен фактор  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) и активиране на протеин<sup>19</sup>. Обратно, повишена NF- $\kappa$ B деактивация предпазва от развитие на инсулинова резистентност при богато на мазнини хранене и при ob/ob мишки<sup>29</sup>. Поради това, че ендотелни клетки с активен NF- $\kappa$ B експресират високо ниво на остеопротегериновата мРНК, докато такива с неактивен не експресират остеопротегерин<sup>16</sup>,



**Фигура 1.** 1<sup>28</sup> ( по Yamaguchi et al. )

Изображение на функционалните домени на ОПГ

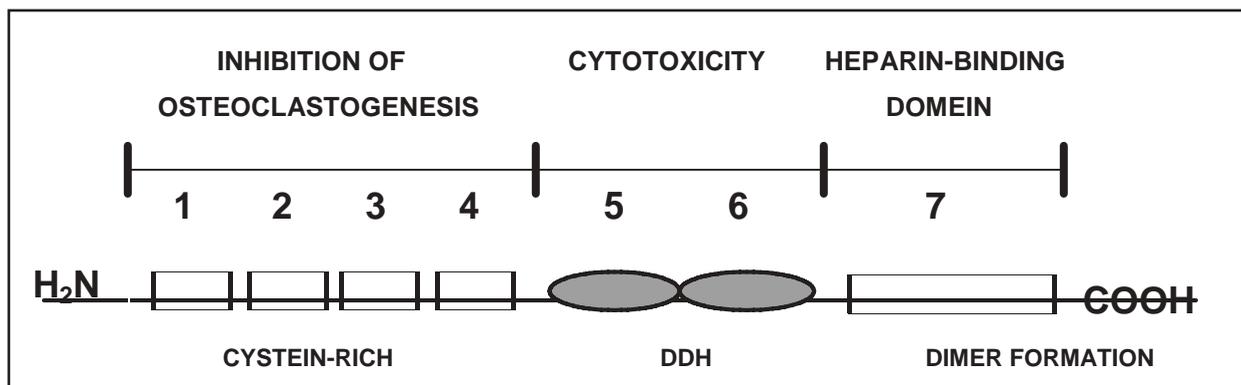
1-4-богати на цистеин домени, отговорни за инхибиране на остеокластогенезата

5-6-хомоложни участъци с т.н. „death- домени“ (DDH)

7- хепарин-свързващ участък; съдържа цистеинов остатък, необходим за дисулфидна връзка и димеризация

NH<sub>2</sub>-амино-терминален край

COOH-карбоксил-терминален край



**Figure 1.** 1<sup>28</sup> (According to Yamaguchi et al.)

Representation of functional domains in OPG

1-4-cystein-rich domains with osteoclastogenesis inhibitory activity

5-6-death domain homologous regions (DDH)

7-heparin-binding region;it contains cystein residue required for disulfide bond formation and dimerization

NH<sub>2</sub>-amino-termination

COOH-carboxy-termination

то може да се предположи, че една от причините за повишение на нивата му при диабетци е индуцирано от хипергликемията активиране на NF-κB. Регулацията му от NF-κB подсказва, че ОПГ може да е включен във възпалителните функции на ендотелните клетки, т.к. активирането на посочения транскрипционен фактор от различни стимули води до повишение на проинфла-

маторни медиатори и адхезионни молекули. Съответно на това е намерената асоциация на ОПГ с различни маркери на ендотелна активация и системно възпаление като ICAM-1, E-селектин, CRP, фибриноген, хомоцистеин<sup>11</sup>. Повишеният оксидативен стрес, респ. увеличена цитокинова секреция изглежда е вероятния механизъм, свързващ хипергликемията, особено посттран-

диалната, със съдовите диабетни усложнения. Хипергликемията повишава циркулиращите концентрации на цитокини, участващи в инсулиновата резистентност (TNF- $\alpha$ , IL-6), дестабилизация на плаката (IL-18)<sup>15</sup> и бъдещи сърдечно съдови събития. Приликата в биологичното поведение на ОПГ с посочените цитокини и по точно подобната му връзка с инсулинова резистентност и диабет, увеличението му по време на ОПГ, особено подчертано в условията на глюкозен интолеранс, предиктивната му стойност за сърдечносъдови събития и съдова смъртност както и корелацията му с тежестта на атеросклеротичните промени допълва знанията за молекулярните промени при диабет и късните диабетни усложнения. Всичко това подчертава ролята му в съдовата хомеостаза, в допълнение към известното му действие на регулатор на костната резорбция.

Открит остава все още въпросът полезен или е вреден ОПГ за съдовете, т.е. повишените му концентрации са израз на недостатъчно ефективен протективен компенсаторен механизъм, както някои го наричат „*vasculoprotectin*“ или тъкмо обратното са причина за съдово увреждане. Без да може категорично да се отговори на това, доказателства до момента могат да се намерят и в двете посоки, макар да е ясно, че са необходими още изследователски усилия. Така например убедително обяснение за връзката висок ОПГ-висок съдов риск в смисъла на причинен фактор дават резултатите от инкубирането на здрави аортни гладкомускулни клетки, с рекомбинантен човешки ОПГ, които развиват аневризмален фенотип с нарушена клетъчна пролиферация, повишена апоптоза и повишена експресия на матриксметалопротеиназа-9<sup>17</sup>. Инкубирането му с TNF-1 моноцити предизвиква два пъти по-висока стимулация на продукцията на IL-6, което поставя под съмнение предполагаемия му протективен съдов ефект. Освен това, се оказва, че един от PPAR  $\gamma$  гатта регулираните гени в съдовите гладко-мускулни

клетки е този на ОПГ. Активатори на PPAR $\gamma$ , вкл. и тиазолидиндиони (*ciglitazone*, *troglitazone*) с известни антиатерогенни свойства намаляват експресията на ОПГ в аортни гладкомускулни клетки<sup>8</sup>, което също не съответства на компенсаторния му предпазен механизъм. От наскоро проведено *in vitro* изследване се установи, че ОПГ е един от многото адипоцитокени, секретирани от диференцирани човешки адипоцити и регулирани от адипонектин. Освен IL-6, IL-8, GRO- $\alpha$  (*growth-regulated oncogene*) и други проинфламаторни и свързани с диабет и затлъстяване цитокини, секрецията на ОПГ е също значително намалена след приложение на адипонектин. За отбелязване е факта, че от изследваните два TNF-свързани протеина (ОПГ и разтворим TNF receptor 2) само ОПГ намалява значително под действие на адипонектин<sup>25</sup>.

От друга страна доказателства за вероятният му протективен съдов ефект идват от това, че ОПГ-дефицитни мишки развиват както остеопороза, така и калциноза на медиялния слой на аортата и бъбречните артерии, както и факта, че ОПГ предпазва ендотелните клетки от апоптозата<sup>21,16</sup> и се явява важен оцеляващ фактор за тях.

Ясно е, че ОПГ играе важна роля в съдовата патофизиология, макар точното му действие да остава неясно. Категоричната му връзка с диабет и сърдечносъдово заболяване, дори при асимптомни диабетици би могла да го очертае като ефективен маркер за определяне на персоналия съдов риск и евентуално ефективност на терапията. Независимо от натрупаните данни за възможните механизми, които предизвикват увеличение на концентрациите му при диабетици точната причина остава неизвестна, което привлича интереса на изследователите и е поле за по-нататъшни проучвания.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Assaloni R, R Da Ros, L Quagliaro, L Piconi, A Maier, G Zuodar, E Motz, A Ceriello. Effects of S21403 (mitiglinide) on postprandial generation of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2005, 48( 9):1919-24
2. Avignon A, A. Sultan, C. Piot, .Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005, 28 ( 9): 2176-80.
3. Browner WS, LY Lui, SR Cummings. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001,86:631-637
4. Bucay N, I Sarosi, CR Dunstan, S Morony, J Tarpley, C Capparelli, S Scully, HL Tan, W Xu, DL Lacey, WJ Boyle, WS Simonet. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev.*, 1998, 12: 1260-1268
5. DECODE study group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.*, 2001,161 : 397-404
6. Emery JG, P McDonnell, MB Burke, KC Deen, S Lyn, C Silverman, E Dul, ER Appelbaum, C Eichman, R DiPrinzio, RA Dodds, IE James, M Rosenberg, JC Lee, PR Young. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *J Biol Chem.*, 1998,273: 14363-14367
7. Esposito K, F Nappo, R Marfella, G Giugliano, F Giugliano, M Ciotola, L Quagliaro, A Ceriello, D Giugliano. Inflammatory Cytokine Concentrations Are Acutely Increased by Hyperglycemia in Humans. *Role of Oxidative Stress. Circulation* 2002, 106 : 2067-72
8. Fu M, J Zhang, YY Lin, X Zhu, TM Willson, YE Chen. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibits osteoprotegerin gene expression in human aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 294: 597-601
9. Guha M, W Bai, JL Nadler, et al. Molecular mechanisms of tumor necrosis factor alpha gene expression in monocytic cells via hyperglycemia-induced stress-dependent and-independent pathways. *J Biol Chem.*, 2000, 275 : 17728-17739
10. Jono S, Y Ikari, A Shioi, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation* 2002, 106:1192-4
11. Kiechl S, G Schett, G Wenning, K Redlich, M Oberhollenzer, A Mayr, P Santer, J Smolen, W Poewe, J Willeit. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*, 2004, 109: 2175-2180
12. Kim SM, J Lee, OH Ryu, KW Lee et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with inflammation and pulse wave velocity. *Clin Endocrinol (Oxf).*, 2005, 63(5): 594-8
13. Knudsen ST, CH Foss, PL Poulsen, NH Andersen, CE Mogensen, LM Rasmussen. Increased plasma concentrations of osteoprotegerin in type 2 diabetic patients with microvascular complications. *Eur J Endocrinol* 2003,149: 39-42
14. Lacey DL, E Timms, HL Tan, Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998, 93 : 165-176
15. Mallat Z, A Corbaz, A Scoazec et al. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001,104( 14),1598-603
16. Malyankar UM, M Scatena, KL Suchland, TJ Yun, EA Clark, CM Giachelli. Osteoprotegerin is an alpha beta 3-induced, NF-kappa B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 2000, 275:20959-20962
17. Moran CS, M McCann, M Karan, P Norman, N Ketheesan, J Golledge. Association of osteoprotegerin with human abdominal aortic aneurysm progression. *Circulation*. 2005, 111(23): 3119-25
18. Nappo F, K Esposito, M Cioffi, G Giugliano, AM Molinari, G Paolisso, R Marfella, D Giugliano. Postprandial endothelial activation in healthy subjects and in type 2 diabetic patients: role of fat and carbohydrate meals. *J Am Coll Cardiol*. 2002, 39 (7): 1145-50.
19. Olesen P, T Ledet, LM Rasmussen. Arterial osteoprotegerin: Increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF-alpha. *Diabetologia* 2005, 48:561-568
20. Pickup JC, GD Chusney, SM Thomas, et al. Plasma interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and blood cytokine production in type 2 diabetes. *Life Sci.*, 2000, 67: 291-300

21. Pritzker LB, M Scatena, CM Giachelli. The role of osteoprotegerin and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in human microvascular endothelial cell survival. *Mol Biol Cell* 2004, 15: 2834-41
22. Rasmussen LM, L Tarnow, TK Hansen, HH Parving, A Flyvbjerg. Plasma osteoprotegerin levels are associated with glycaemic status, systolic blood pressure, kidney function and cardiovascular morbidity in type 1 diabetic patients. *Eur J Endocrinol.* 2006, 154(1): 75-81.
23. Riso A, F Mercuri, L Quagliaro, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol.* 2001, 28 : E924-E930
24. Schoppet M, AM Sattler, JR Schaefer, M Herzum, B Maisch, LC Hofbauer Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88 : 1024-1028
25. Schroeder DD, H Sell, M Uhlig, M Koenen, J Eckel. Autocrine action of adiponectin on human fat cells prevents the release of insulin resistance-inducing factors. *Diabetes* 2005, 54: 2003-2011
26. Simonet WS, DL Lacey, CR Dunstan et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997, 89: 309-319
27. Tamas G, E Madarasz, A Tabak, G Speer, J Szalay, P Lakatos, Z Kerenyi. Serum osteoprotegerin levels in prior gestational diabetic women. *Diabetes* 2003, 52, suppl.1, p A168
28. Yamaguchi K, M Kinoshita, M Goto, F Kobayashi, E Tsuda, T Morinaga, K Higashio. Characterization of structural domains of human osteoclastogenesis inhibitory factor. *J Biol Chem.* 1998, 273:5117-5123
29. Yuan M, N Konstantopoulos, J Lee, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance via salicylates or targeted disruption of IKKbeta. *Science*, 2001, 293: 1673-1677
30. Zhang J, M Fu, D Myles, X Zhu, J Du, X Cao, YE Chen. PDGF induces osteoprotegerin expression in vascular smooth muscle cells by multiple signal pathways. *FEBS Lett*, 2002, 521:180-184

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Мила Бояджиева

Категра по Вътрешни болести

Клиника по Ендокринология

МБАЛ „Св. Марина“ Бул. „Хр. Смирненски“ 1,

9010 Варна, Тел. 052/302 851, вътр.247

e-mail: milaboja@yahoo.com

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mila Boyadzhieva

Dept. of Internal Diseases

Clinic of Endocrinology, University Hospital „St.

Marina“, 9010 Varna, bul. Xr. Smirnenski 1,

Tel. 052/302 851 e-mail: milaboja@yahoo.com

## Клинични проблеми, които поставят надбъбречните инциденталомы

Георги Ганчев, Сабина Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

## Clinical implications of adrenal incidentalomas

Georgi Ganchev, Sabina Zacharieva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Sofia

### Резюме

С развитието и все по-широкото приложение на съвременните методи за образна диагностика се увеличава случайното откриване на надбъбречни инциденталомы. Пикът на честотата им е между 50-та и 60-та година от живота (3-7 %) и е особено висока при пациенти с клинични белези на метаболитен синдром (артериална хипертония, обезитет, инсулинова резистентност). Щателното хормонално изследване (катехоламини в 24 ч. урина, тест с дексаметазон плазмен алдостерон/ренинова активност) открива при около 20 % от тези тумори данни за значителна, макар и клинично недоловима, хормонална активност (напр. феохромоцитом,

### Abstract

Due to the advances and broader use of modern imaging, adrenal incidentalomas are detected with increasing frequency. Their prevalence peaks between the 50<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> year (3-7 %) and is particularly high in patients with features of the metabolic syndrome (arterial hypertension, obesity, insulin resistance). A biochemical investigation (24<sup>h</sup> urinary catecholamines, dexamethasone suppression test, plasma aldosterone/renin activity) reveals a subtle significant endocrine activity of these tumours in up to 20 % (e. g. pheochromocytoma and subclinical Cushing's syndrome). The risk of malignancy is low, but it increases with the size of the mass. Therefore, the diameter of the tumour remains the most useful parameter for clinical decision

---

субклиничен синдром на Cushing). Рискът от злокачественост е малък, но нараства с увеличаване размерите на тумора. И понастоящем диаметъра на формацията се явява най-използвания в практиката критерий за вземането на решение за терапевтичен подход. Инциденталомите със значителна хормонална активност и всички тумори с диаметър над 4 см. подлежат на хирургично лечение. Навлизането в последните години на ендоскопската хирургия с пристъпите си нисък морбидитет и mortalitet позволява по-агресивен подход и по-ранна интервенция. По-малките тумори подлежат на ендокринологично и образно проследяване, и при откриване нарастване на тумора следва да се пристъпи към операция. Не се препоръчват образни процедури след 12-я месец при формации непоказващи растеж. Приложението на ТАБ следва да се ограничи до онкологично болни пациенти, при които надбъбречната формация се явява единствен показател за евентуалното наличие на метастази. Ползата от сцинтиграфията на надбъбреците остава обект на дискусии.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** надбъбречна жлеза, инциденталом, адrenaлектомия

---

Въвеждането в клиничната практика на ехографията, компютърната томография /КТ/ и магнитнорезонансната томография /МРТ/ увеличи възможностите за откриване на тумори на надбъбречните жлези. В последните десетилетия беше установено, че честотата на тези тумори е висока (3,4,12) и са една от най-често срещаната от клиницистите надбъбречна патология (17). В повечето случаи те протичат напълно безсимптомно и се откриват случайно. В други случаи повод за провеждане на визуализиращото изследване не е ендокринна симптоматика, а болки в об-

making. Significantly hormonally active incidentalomas and all tumours > 4 cm should be surgically removed. The newly developed endoscopic adrenalectomy with its low morbidity and mortality may justify earlier intervention. Smaller tumours require both imaging and endocrine follow-up. If tumour growth is detected, the adrenal mass must be surgically removed. Imaging studies beyond 12 month in a stable adrenal mass are not recommended. Fine-needle aspiration should be restricted to oncologic patients, in whom the adrenal mass is the only evidence of possible metastasis. The utility of adrenal scintigraphy remains controversial.

---

**KEY WORDS:** adrenal gland, incidentaloma, adrenalectomy

---

ластта на корема или кръста, артериална хипертония и др. Тези тумори бяха наречени „инцидентно открити надбъбречни маси“ или „надбъбречни инциденталоми“. Не е изненада, че с по-широкото разпространение на модерните визуализиращи техники, тези „заболявания на модерната технология“(19) се диагностицират все по-често и имат сериозни икономически последици (31).

При всеки болен с надбъбречен тумор възникват няколко въпроса:

1. Случайно ли е открита надбъбречната маса?

2. Надбъбречна или екстраадrenalна е масата?

3. Дали надбъбречната маса не е метастаза от друг първичен тумор?

4. Хормонално активна ли е надбъбречната маса?

5. Има ли данни за надбъбречен карцином?

### Дефиниция

Инциденталомите се дефинират като надбъбречни маси или тумори, които не са подозирани преди провеждане на визуализиращата процедура станала причина за откриването им (4,41). Обикновено липсват клинични симптоми говорещи за над-

бъбречен тумор преди откриването му. При болни, които са починали от екстраадrenalен първичен тумор, честотата на надбъбречните метастази на аутопсия варира от 25-100 %, в зависимост от типа на карцинома (40).

### Епидемиология

Точната честота на надбъбречните тумори е неизвестна, тъй като липсват популационни проучвания по този въпрос. На базата на сборни данни от различни аутопсионни студии при 71 206 аутопсии честотата на надбъбречните тумори е 1,4-8,7 % от случаите (10,51,54,64) (Табл. 1).

**Таблица 1.** Честота на надбъбречните тумори при аутопсионни серии и КТ  
**Table 1.** Prevalence of adrenal incidentaloma on autopsy series and CAT

Първи автор First autor	Година year	Проучване / Study	Брой number	Тумори % Tumors %
Rineheart et al.	1941	<b>Retrospective autopsy</b> Ретроспективно аутопсионно	100	3,0
Russi et al.	1945	Ретроспективно аутопсионно	9000	1,45
Commons & Callaway	1948	Ретроспективно аутопсионно	7437	2,86
Schroeder	1953	Ретроспективно аутопсионно	4000	1,38
Devenyi	1967	Ретроспективно аутопсионно	5120	3,55
Kokko et al.	1967	Ретроспективно аутопсионно	2000	1,05
Hedeland et al.	1968	Ретроспективно аутопсионно	739	8,7
Yamada & Fukunaga	1969	Ретроспективно аутопсионно	948	5,4
Granger & Genest	1970	Ретроспективно аутопсионно	2425	2,52
Russell et al.	1972	Ретроспективно аутопсионно	35000	1,97
Abecassis et al.	1985	Ретроспективно аутопсионно	988	1,9
Meagher et al.	1988	Ретроспективно аутопсионно	2951	5,0
Reinhard et al.	1996	Ретроспективно аутопсионно	498	5,0
<b>Общо</b>		<b>Retrospective CT</b>	<b>71206</b>	<b>2,33</b>
Glazer et al.	1982	Ретроспективно КТ	2200	0,6
Garz et al.	1982	Ретроспективно КТ	12000	0,5
Kley et al.	1990	Проспективно КТ	2568	4,4
Stark et al.	1994	Проспективно КТ	13818	0,8
<b>Общо/Total</b>		<b>Retrospective CT</b>	<b>30586</b>	<b>1,0</b>

Голяма част от тези маси са малки аденоми. Честотата на туморите с диаметър > 1,5 cm е 1.8 %, на тези с диаметър > 6 cm е 0,025 % (64). Данните се доближават до резултатите, получени при КТ, където честотата е 0,6 - 4.4 % (15,17,32,43,46). Повечето тумори са много малки – 79 % от инциденталомите са с диаметър < 2 cm (30,33).

В някои проучвания се съобщава за леко преобладаване на инциденталомите при жените (42). Това може да се обясни с по-честото изследвания назначавани при жените във връзка с по-голямата честота на холелитиазата. Според повечето поручвания честотата на инциденталомите е вероятно еднаква при двата пола. (32). Честотата на случайно откритите надбъбречни маси нараства с възрастта (32,42,46,50). При лица > 50 години честотата се движи между 3-7 % (32,52). По-голяма честота на инциденталомите в дясно (30) се обяснява с по-доброто ехографско визуализиране на дясната надбъбречна жлеза. Според аутопсионните серии двете надбъбречни жлези са засегнати еднакво (42,46). Двустранните инциденталомите се срещат в 2-10 % от случаите (36,42).

### Клинични характеристики

При установяването на надбъбречния инциденталом обикновено не се установяват клинични симптоми, насочващи към надбъбречно заболяване. По-подробната анамнеза и задълбоченото физикално изследване могат да разкрият данни за хормонална свръхпродукция (например, скорошно повишение на теглото, атрофия на кожата, епизодично главоболие). Известно е, че АХ и затлъстяването са по-чести при болни с надбъбречни инциденталомите (41,50). Данните за по-висока честота на инциденталомите сред болните с АХ, получени от визуализиращите процедури, не се потвърждава при аутопсионните изследвания. Болни с надбъбречни инциденталомите често се представят със субклиничен синдром на Cushing или захарен диабет тип 2

(18,50,53,54,56,60). Някои автори допускат, че хиперинсулинизмът при метаболитен синдром води до повишена пролиферация на надбъбречните клетки (49). Болните с надбъбречни инциденталомите често показват някои от характеристиките на метаболитен синдром (затлъстяване, АХ, захарен диабет тип 2, дислипидемия, нарушен коагулационен статус).

### Диференциална диагноза

На Табл. 2 са представени хистологичните характеристики на инциденталомите по данни на Allolio (4) и Mantero (42).

Голямата част от надбъбречните инциденталомите са доброкачествени, хормонално неактивни. Хирургичната интервенция при тези тумори не е оправдана, поради ниската честота на надбъбречните карциноми – 0,5 - 2 случая годишно на 1 мил. население (14, 32). Интересно е, че в някои клинични студии тяхната честота се определя на 4-5 % от всички инциденталомите. (30, 42, 59).

### Патогенеза

Тъй като надбъбречните инциденталомите се увеличават с възрастта, една от хипотезите е, че те са проява на стареещия надбъбрек. Допуска се, че нодулите представляват фокална хиперплазия в отговор на фокалната исхемия със загуба на кортикална тъкан (20). От друга страна, беше доказано чрез клонален анализ, че голямата част от надбъбречните тумори са моноклонални по произход (25, 50). Само някои нодули са резултат на поликлонална фокална нодуларна хиперплазия. Тези аденоми могат да имат олиго- или мултицелуларен произход и да са резултат от стимулацията на екстраадренални или локални фактори (50). При функционалните хиперсекретиращи тумори, надбъбречните карциноми и фамилните ендокринни синдроми туморогенезата обусловена от познати афектирани гени е частично позната. (14,36). От друга страна, генетичният фон на „тихите“ надбъбречни тумори, по-

вечето от които са моноклонални лезии е слабо позната (14, 50).

Другата хипотеза за патогенезата на надбъбречните аденоми се базира на честата находка за макронодуларна хиперплазия при болните с вродена надбъбречна хиперплазия (ВНХ) при 21-хидроксилазен дефицит. Ако тези пациенти не получават

адекватно кортикостероидно лечение те са с повишен риск за развитие на надбъбречен карцином (29). Макронодуларна хиперплазия се среща не само при хомозиготи с 21-хидроксилазен дефицит, но и при 4-5 % от хетерозиготите (29). Тези наблюдения дават основание да се допусне, че инциденталомите са свързани понякога с

**Таблица 2.** Хистологичен тип и честота на надбъбречните инциденталомии

**Table 2.** Histologic typing and prevalence of adrenal incidentaloma

Характеристика Characteristics	Визуализиращ метод & адреналектомия/ Imaging and adrenalectomy	Адреналектомия Adrenalectomy
Общо/ Total	n = 267	n = 380
Надбъбречен аденом/Adrenal Adenom	230 (86 %)	198 (52 %)
неактивен/ non active	206 (77 %)	137 (36 %)
продуциращ кортизол/cortizol producing	23 (8,6%)	50 (13 %)
алдостероном/aldosteronom	1	12 (3 %)
продуциращ андрогени/androgen producing	-	-
продуциращ естрогени/	-	-
Надбъбречен карцином/adrenal carcinome	1 (0,3%)	47 (12 %)
Нодуларна хиперплазия/nodular hyperplasia	3	-
Феохромоцитом/Pheochromocytoma	7 (2,6 %)	42 (11 %)
Ганглионевром/Ganglionevroma	3 (1 %)	15 (4 %)
Ганглионевробластом/Ganglionevroma blastoma	-	-
Ангиомиолипом/Angiomiolipoma	-	-
Липом/ Lipoma	-	-
Липосарком/Liposarcoma	-	-
Миелолипом/Mielolipoma	9 (3 %)	30 (8 %)
Лимфангиом/Lymphangioma	1	-
Хемангиом/Hemangioma	1	-
Хематом/хеморагия/Hematom	1	-
Абсцес/Abscess	-	-
Надбъбречна киста/Adrenal cyst	6	20 (5 %)
Метастаза/Metastasis	3	7 (2 %)
Бъбречен карцином/Adrenal carcinoma	1	-
Ретроперитонеален сарком/Retro. sarcoma	-	-
Стомашен лейомиом/Gastric leiomyoma	-	-
Неврилемом/Nevrilemoma	1	-
Акцесорна слезка/Accessory spleen	-	-
Други/Other	-	21 (6 %)

дефицит на 21-хидроксилазата. Каузалната връзка между инциденталомите и ВНХ се потвърждава от факта, че честотата на инциденталомите (1-2 %) и на хетерозиготните форми на ВНХ (2 %) са много близки. В някои студии е показано, че 30-70% от болните с надбъбречни тумори имат повишен отговор на 17-алфа-хидроксипрогестерона към АКТХ, както това е налице при хетерозиготните носители на ВНХ (42,55,60). От друга страна, болните с надбъбречни инциденталомии имат повишена секреция на различни прекурсори на глюко- и минералокортикоиди след стимулация с АКТХ. Нещо повече, след хирургическото отстраняване на тумора повишеният отговор на 17-алфа-хидроксипрогестерон към АКТХ изчезва, което говори против наличието на ВНХ (53).

В последните години беше установено, че някои надбъбречни тумори могат да възникнат в резултат на аберентна експресия и патологично активиране на няколко рецептори свързани с протеин G като вазопресин, GIP, VIP, LH и катехоламини (26,35). Очевидно, хиперсекрецията на невротропни фактори, невротрансмитери, растежни фактори и цитокини, които участват нормално в паракринната регулация на надбъбречната кора представляват нерегулиран трофичен стимул (14).

Както беше отбелязано, при болните с надбъбречен инциденталом по-често се среща метаболитен синдром и при едно проспективно проучване всички болни са показали повишен плазмен инсулин на гладно и след обременяване с глюкоза (49). Възможно е патогенетична роля да играе стимулиращата клетъчния растеж активност на инсулина. Чрез инсулиновите и IGF рецептори инсулинът действа специфично върху надбъбречната кора и стимулира стероидогенезата и клетъчната пролиферация (44).

### **Диагностичен подход**

Повечето надбъбречни аденоми са бенигни и хормонално неактивни. По тази причина ненужните диагностични проце-

дури трябва да се избягват както по финансови причини, така и за избягване на травмата за болния (22,31). От друга страна, внимателната диагностична преценка може да доведе до ранна диагностика и до адекватно лечение (например при феохромоцитом и надбъбречен карцином). Диагностичното търсене трябва да отговори на два въпроса: има ли патологична хормонална секреция дори при отсъствие на типична клинична картина, и доколко има риск от малигнен тумор във всеки отделен случай.

### **Хормонални изследвания**

Хормоналната хиперсекреция се среща по изключение при тумори с диаметър < 1 см. Изключение правят алдостерономите, които могат да причинят тежка хипертония. При диагностицирането им до 20% от всички инциденталомии са хормонално активни, но малко може да се каже за дълготрайната прогноза по отношение на хормоналната активност на останалите (32,42,53). В проучването на Varzon и сътр., проследяването на 75 болни с "тихи" инциденталомии в продължение на 2 г. показва, че около 10 % от тях развиват ендокринни хипертонии. Това оправдава необходимостта от регулярно хормонално изследване (11).

### **Субклиничен синдром на Cushing**

Автономна кортизолова секреция се установява в 5-20% от всички случаи с инциденталомии (30,32,42,50,60). В тези случаи се говори за субклиничен синдром на Cushing. В зависимост от количеството на секретирания кортизол, клиничната картина варира от леко нарушен кортизолов ритъм до пълна атрофия на контралатералната жлеза с развитие на надбъбречна инсуфициенция след отстраняването на аденома (28,50). Това налага при всеки болен да се изключи предварително субклиничен синдром на Cushing за да се избегне следоперативна надбъбречна недостатъчност (28). Най-добрият начин да се открие субклиничен синдром на Cushing е експресията на дексаметазонов тест (31,38,43). За

да се намалят фалшиво позитивните резултати, по-добре е провеждането на теста с дексаметазон с 3 мг вместо с 1 мг. Потисканата серумна концентрация на кортизола ( $< 1,8 \mu\text{g/dl}$  или  $50 \text{ pmol/l}$ ) изключва сигнификантна кортизолова секреция от тумора. При серумен кортизол  $> 1,8 \mu\text{g/dl}$  се налага провеждане на тест с 8 мг дексаметазон. Ако не се постигне отново потискане на серумния кортизол, трябва да се подозира субклиничен синдром на Cushing. За улесняване на диагностичното решение някои автори препоръчват провеждане на тест със освобождаващ хормон на АКТХ, ритъм на кортизола и свободен кортизол в урината. Болните, могат да развият надбъбречна инсуфициенция след хирургичното лечение и при тях се налага адекватна предоперативна подготовка с кортикостероиди.

### **Феохромоцитом**

Относителният дял на феохромоцитомата между надбъбречните инциденталомии варира от 0-11% според различните студии (27,30,32,42,59). Тъй като болните не показват типичните клинични симптоми като хипертония или тахикардия, се налага изследване на катехоламини или метанефрини при всички болни с инциденталомии (5,41). С най-голяма диагностична стойност е изследването на плазмените свободни метанефрини (37). При болни повишени катехоламини е уместно провеждането на сцинтиграфия с метайодобензилгуанидин за предоперативно търсене на евентуални метастази. Доказването на феохромоцитом преоперативно има важно значение за премедикацията и за адекватното лечение на застрашаващите живота хипертонични кризи (38,43,64).

### **Синдром на Conn**

Повече от 40 % от пациентите с първичен алдостеронизъм са с нормокалиемия. По тази причина препоръчаното доскоро измерване на серумния калий като единствен тест при инциденталомии следва да бъде

изоставено. Необходими са по-детайлни и продължителни изследвания за отхвърлянето на първичен алдостеронизъм, особено при пациенти с артериална хипертония. Сборни статистики доказват, че той е причина за хипертонията в 15 % от случаите с инциденталомии. Хипертонията и леко пониженият серумен калий ( $< 3,8 \text{ mmol/l}$ ) дават основание да се подозира първичен алдостеронизъм. В италианско мултицентрово проучване 60 % от болните с аденном продуциращ алдостерон са показали серумен калий под тези стойности, докато останалите са били нормокалемични (42). При болни с надбъбречен аденном, които са нормотензивни и серумният калий е над  $3,9 \text{ mmol/l}$ , не са необходими по-нататъшни изследвания (64). При останалите случаи скринингът за първичен алдостеронизъм трябва да включи освен изследването на серумен калий и определянето на съотношението на алдостерон към плазмена ренинова активност (ПРА) в изправено положение, тъй като единичните стойности на алдостерона в плазмата могат да бъдат нормални. Пациенти с две или повече положителни проби (съотношение алдостерон/ПРА над 40) следва да бъдат подлагани на супресивен тест с каптоприл, fludrocortisone или на острия тест за потискане със сол ( $2\text{L } 0,9 \% \text{ NaCl}$  венозно за 4 часа) за потвърждаване на диагнозата (43,54,64). Като последен етап може да се проведе двустранно селективно венозно катетеризиране с изследване нивата на алдостерона и кортизола за латерализиране на процеса и вземане на решение за оперативно лечение (57,58).

### **Секреция на ДХЕАС**

При висок процент болни с надбъбречни тумори са били установени ниски серумни нива на ДХЕАС. Високи нива на ДХЕАС са били установени при голям брой надбъбречни карциноми. При едно ретроспективно проучване ДХЕАС е бил намерен повишен при 17% от всички пациенти с надбъбречен карцином. (28 % при по-младите болни на възраст  $< 50$  г.). Възможно е една от

причините за ниското ниво на ДХЕАС при инциденталомите да е супресията на АКТХ от „тихия“ хиперкортизолизъм (61). От друга страна, ниският ДХЕАС говори за преждевременно стареене на надбъбречните жлези което благоприятства развитието на надбъбречните нодули (20). ДХЕАС явно има малка стойност за преценка на характера на надбъбречните тумори, тъй като ниски нива се срещат и при карциноми (30).

### Визуализиращи методи

Голяма част от надбъбречните инциденталомии се откриват при ехография поради широкото разпространение на този вид изследване (42). В тези случаи допълнително се налага провеждане на КТ, тъй като чрез ехографията не може да се характеризира детайлно надбъбречната маса. Изключение правят високо ехогенните надбъбречни миелипоми, които не налагат по-нататъшни визуализиращи изследвания. На КТ типичният вид на надбъбречните аденони е хомогенен. Те показват пониска плътност от водата (< 15 НУ) и са добре очертани (1,32,34,47). Плътност < 2 НУ говори против малигнен характер на аденома (13). Надбъбречните карциноми по правило са с по-големи размери, нехомогенна структура и показват плътност на меки тъкани. Неравните очертания и централна некроза или хеморагия засилват съмнението за малигнен тумор. Все пак, бенигнените феохромоцитомии също могат да се представят с нехомогенна структура и хеморагични участъци. (21).

МРТ не дава съществена допълнителна информация към тази от КТ. В трудни случаи МРТ може да даде допълнителна информация за разграничаване на бенигнените от малигнените тумори (21,34). Контрастното усилване с гадолиний показва силно усилване и забавено отмиване при малигнените неоплазми, докато аденоните показват бързо изчезване на контрастната материя (21,34). Сцинтиграфията с <sup>131</sup>I-methylnorcholesterol беше препоръчана за

скринингов тест при субклиничен синдром на Cushing, тъй като едностранното натрупване говори за функциониращ аденон (6). Надбъбречната сцинтиграфия с NP-59 и <sup>75</sup>Se-methylnorcholesterol също се прилага при анализиране на надбъбречните инциденталомии (9,32). При малигнените неоплазми натрупването на радиофармацевтика е намалено или липсващо от страната на тумора, т.е. налице е така наречения „дискордантен“ модел. От друга страна, бенигнените аденони показват „конкордантно“ натрупване (9). Надбъбречната сцинтиграфия се препоръчва при големи (> 3 cm) нефункциониращи лезии ако плътността в НЕ при КТ е над тази очаквана при надбъбречни аденони (32).

### Размер на тумора

Най-често използвания критерий за определяне потенциалната злокачественост и необходимостта от хирургична интервенция при инциденталом е размерът на тумора (7,8,16,38,64). Независимо от факта, че повечето злокачествени надбъбречни формации са били с диаметър над 6 cm, описани са много по-големи формации, които никога не метастазират, както и много по-малки надбъбречни тумори с метастази. Макар и редки, има редица съобщения в литературата за доказани надбъбречни карциноми с диаметър 3 и под 3 cm (19, 60, 64).

Друга особеност, която следва да се взема винаги под внимание при оценката на един инциденталом е факта, че размерите на тумора на КАТ са обикновено по-малки от действителните, установени при патологоанатомичното изследване. По данни на различни автори това подценяване на размера на тумора на КАТ се движи от 16 % до 47 % (23,38), а по наши данни е около 40 %. Сравнявайки данните от КАТ и директното измерване на туморите при 76 пациенти Linos (38) намира среден размер на тумора от КАТ 4,64 cm., и 5,96 cm. при директното измерване. На базата на анализ на тези и данни от други подобни проучвания той предлага следната формула за

корекция на подценените от КАТ туморни размери:

Реален размер =  $0,85 + (1,09 \times \text{КАТ размер})$

### Тънкоиглена аспирационна биопсия

При болни с надбъбречен инциденталом без анамнеза за малигнени заболявания тънкоиглената аспирационна биопсия (ТАБ) не е доказала ефикасността си, тъй като цитологичната диференциация между бенигнени и малигнени надбъбречни тумори е много трудна (63,64). Все пак, наскоро беше показано, че с подходяща имунохистохимична техника е възможна диференциацията между малигнени и бенигнени надбъбречни маси. ТАБ не е лишена от странични ефекти като пневмоторакс, ретроперитонеални кръвоизливи или метастазирание по хода на иглата при адренокортикален карцином (39). Новите поколения КАТ и ЯМР характеризират добре адrenalните маси и ТАБ може да се ограничи до много малко индикации – най-вече за доказване на метастаза при наличие на груп екстра-адrenalен карцином, защото при тези случаи метастазата е най-честа причина за инциденталом (12,24,64). При тази група пациенти ТАБ е добро средство (чувствителност и специфичност около 90 %), тъй като наличието на надбъбречни метастази променя терапията и прогнозата на основното заболяване (24,39). Задължително е изключването на феохромоцитом преди провеждане на ТАБ, поради опасност от тежки хипертонични кризи и дори смърт.

Понастоящем единственият общоприет критерий за определяне на една клинично недоловима надбъбречна формация като доброкачествена или злокачествена е наличието на метастази и локалната инвазия в съседни структури (24,54,64). С картографирането и определянето на гените отговорни за наследствените синдроми (като MEN <sup>2</sup>, синдром на Li-Fraumeni) значително се разшириха познанията ни за надбъбречната туморогенеза. Онкогените участващи в генезата на надбъбречния карцином включват мутации на туморния

супресорен ген p53; индекса Ki-67 (процента на имунопозитивни клетки) при стойности над 5% може да служи за отгиференциране на аденомите от карцином; надбъбречните карциноми са моноклонални, докато аденомите могат в 25-40% да бъдат поликлонални (48,62). Въпреки че тези данни нямат все още директно клинично приложение, с развитието на генетиката в бъдеще може да се очаква тяхното участие в диагнозата и прогнозата на тези тумори.

Лечение на инциденталомите: операция или проследяване

На базата на гореизложените данни могат да се направят следните важни обобщения за определяне на правилно терапевтично поведение:

1. Относително голям процент от клинично недоловимите надбъбречни формации, и особено надбъбречнокоровите аденони, са субклинично функциониращи.

2. Относително голям процент от пациентите с клинично недоловими надбъбречни формации показват патологични отклонения като нарушен глюкозен толеранс, инсулинова резистентност, повишено артериално налягане, високи нива на плазмените триглицериди, нисък HDL холестерол, централно преразпределение на мастната тъкан и разреждане на трабекуларното костно вещество.

3. След супрареналектомия извършена при пациенти с доказан субклиничен хиперкортизолемизъм или дори при такива с напълно нефункциониращи аденони, настъпва нормализиране или значително подобрение в съпътстващите аномалии и симптоми (хипертония, обезитет, нарушен глюкозен толеранс).

С усъвършенстване на хирургичните техники, и особено с все по-масовото навлизане на лапароскопската адrenalектомия в хирургичната практика, свързани с минимален морталитет и морбидитет, е логично да се пристъпва към хирургично лечение на пациенти с клинично недоловими надбъбречни формации когато:

1. Има лабораторни доказателства за ност.

субклинична функционалност на тумора.

2. Има асоциирана патология като хипертония, нарушен глюкозен толеранс или диабет, патологичен профил на триглицеридите, предимно централно отлагане на мазнините или редуцирана костна плът

3. Има клинични или радиологични данни за първичен надбъбречен карцином или единична метастаза в надбъбрека.

За вземане на правилно терапевтично решение е необходимо при всички случаи с инциденталом да се провежда щателно проучване, включително снемане на фамилен анамнез и подробен физикален статус. В частност, трябва да се търсят хипертония, централен обезитет, диабет, хирзутизъм и други белези на надбъбречна хиперфункция. Да се взема под внимание и наличието на екстра-адренални злокачествени процеси или други заболявания, като грануломатозни инфекции (гъбични или туберкулоза) или фамилни синдроми. Феохромоцитомите могат да бъдат комбинирани с неврофиброматоза, медуларен тиреоиден карцином и хиперпаратиреоидизъм (MEN тип 2) или с хемангиобластом на ЦНС, ангиоми в ретината, бъбречни кисти и карцином при болестта на von Hippel-Lindau.

Все още няма общоприета диагностична процедура за надбъбречните инциденталом. За определянето ѝ следва да се съобразят редица индивидуални фактори като възрастта и клиничния статус на пациента, болезнеността, дискомфорта и продължителността на някои процедури, и не на последно място тяхната често висока стойност.

В литературата са описани голям брой диагностични схеми на поведение от различни автори и школи (14,17,41,42,54,64). За нашите условия, адаптираната скринингова схема на Mantero (42) може да се приеме като оптимален диагностичен алгоритъм (Фиг. 1)

При всички пациенти с инциденталом се препоръчва скринингово проучване за изключване на субклинична хормонална хиперсекреция. Първата стъпка включва ек-

пресен тест с дексаметазон, катехоламини или метанефрини в 24-часова урина, серумен калий, а при пациенти с хипертония и определяне на съотношението алдостерон/ПРА. Определянето на ДХЕАС може да покаже андрогенна хиперсекреция от надбъбрека. При позитивен резултат следва да се пристъпи към съответните специфични хормонални анализи за гоуточняване на диагнозата.

При доказване на хормонална хиперсекреция са налице показания за хирургично лечение. Поради потискането на хипофизарно-надбъбречната ос и контралатералния надбъбрек от продължителната кортизолова хиперсекреция при субклиничния Cushing синдром се налага глюкокортикоидна терапия по време на и след операцията, както при изявен синдром на Cushing. При пациенти със субклиничен феохромоцитом, макар и нормотонични, се препоръчва предоперативна подготовка с алфа-блокери (prazosin, doxazosin). Това спомага за разширяване на съдовото русло и увеличаване на плазменния обем и по този начин намалява количеството на необходимите за поддържане на артериалното налягане течности, вливани след екстирпацията на тумора.

Размерът на надбъбречния инциденталом е все още един от основните параметри за разграничаване на доброкачествени от злокачествени лезии. Суспектни за малигненост на процеса са тумори с големи размери, неравни очертания, нехомогенна плътност и стойности над 20 HU при КАТ без контраст. Различните автори определят границата за пристъпване към оперативно лечение в интервала 3 до 6 см (14,41,42,54,64). На базата на нашия клиничен опит ние приемаме становището на европейската школа за хирургично отстраняване на всички тумори с диаметър над 4 см (38,43).

Надбъбречна сцинтиграфия с радиоактивен холестерол е препоръчителна за търсене на метастази в надбъбреците при пациенти с екстра-адренални злокачес-



Фигура 1. Диагностичен алгоритъм при инцигенталом

твени процеси, най-вече при карцином на белите дробове, и особено ако инцигенталомите са двустранни. При позитивна сцинтиграфия следва да се направи ТАБ.

Всички несекретиращи надбъбречни инцигенталомии с диаметър под 4 см. подлежат на клинично проследяване през определени интервали. При установяване на значително нарастване в рамките на наблюдавания период се пристъпва към хирургично лечение. Тъй като злокачествените формации имат тенденция към бърз растеж се препоръчва извършване на КАТ или ЯМР през 3 или 6 месечен интервал в пър-

вата година след откриване на тумора. Хормонални изследвания се правят на първата година и след това през 1 или 2 годишен интервал.

Традиционните оперативни достъпи в хирургията на надбъбречните жлези са предни трансперитонеални, задни (и странични) екстраперитонеални и торакоабдоминален достъп при особено големи размери на тумора. Оперативната техника при всеки един от тях ще бъде разгледана в детайли в следващите глави. Навлизането на ендоскопските техники в надбъбречната хирургия постепенно измества тради-

ционните отворени достъпи. Поради значителните предимства, които предлага – минимален морбидитет и морталитет, минимален болничен престой и др., лапароскопската адrenaлектомия, при възможност за извършването ѝ, следва да бъде метод на избор при оперативното лечение на инциденталомите, докато отворените достъпи (за предпочитане задни и странични) влизат в съображение при по-големи размери на тумора и съмнение за карцином с лимфна дисеминация (2, 14, 16, 24, 27, 38, 41, 43, 45, 54, 57, 58).

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Захариева, С., Л. Дянков. Нагбъбречни инциденталоми. *Рентгенология и радиология*, 3, 1996, 10-14.
2. Тодоров, Г., Ц. Луканова. Ретроперитонеалната ендоскопска адrenaлектомия – новият стандарт за хирургично лечение на бенигнните адrenalни лезии. *Ендокринология*, 10, 2005, 3, 163-169
3. Abecassis, M., M.J. McLoughlin, B. Langer, J.E. Kudo. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg*, 149, 1985, 6, 783-788
4. Allolio, B. Adrenal Incidentalomas, in *Adrenal Disorders* (Ed. A.N. Margioris), Humana Press Inc., Totowa, 2001, 249 - 261.
5. Bailey, R.H., D.C. Aron. The diagnostic dilemma of incidentalomas. Working through uncertainty. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 29, 2000, 1, 91-105
6. Bardet, S., V. Rohmer, A. Murat, C. Guillemot et al. 131I-6 beta-iodomethylnorcholesterol scintigraphy: an assessment of its role in the investigation of adrenocortical incidentalomas. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 44, 1996, 5, 587-596.
7. Barnett, C., D. Varma, A. El-Naggar, A. Dackiw et al. Limitations of size as a criterion in the evaluation of adrenal tumors. *Surgery*, 128, 2000, 6, 973-982.
8. Barry, M.K., J.A. van Heerden, D.R. Farley, C.S. Grant, G.B. Thompson, D.M. Ilstrup. Can adrenal incidentalomas be safely observed? *World J. Surg.*, 22, 1998, 6, 599-604
9. Barzon, L., C. Scaroni, N. Sonino, F. Fallo, M. Gregianin, C. Macri, M. Boscaro. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83, 1998, 1, 55-62.
10. Barzon, L., N. Sonino, F. Fallo, G. Palu, M. Boscaro. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.*, 149, 2003, 4, 273-285
11. Barzon, L., C. Scaroni, N. Sonino, F. Fallo, A. Paoletta, M. Boscaro. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84, 1999, 2, 520-526
12. Beldegrun, A., S. Hussain, S.E. Seltzer, K.R. Loughlin, R.F. Gittes, J.P. Richie. Incidentally discovered mass of the adrenal gland. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 163, 1986, 3, 203-208
13. Boland, G.W., M.J. Lee, G.S. Gazelle, E.F. Halpern, M. McNicholas, P.R. Mueller. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am. J. Roentgenol.*, 171, 1998, 1, 201-204.
14. Bornstein, S.R., C.A. Stratakis, G.P. Chrousos. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann. Intern. Med.*, 130, 1999, 9, 759-771.
15. Bovio S, A. Cataldi, G. Reimondo, P. Sperone P, A. Berruti et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J. Endocrinol. Invest.*, 29, 2006, 4, 298-302
16. Brunaud, L., E. Kebebew, F. Sebag, R. Zarnegar, O.H. Clark, Q.Y. Duh. Observation or laparoscopic adrenalectomy for adrenal incidentaloma? A surgical decision analysis. *Med. Sci. Monit.*, 12, 2006, 9, 355-362
17. Brunt, L.M., J. Moley. Adrenal incidentaloma. *World J. Surg*, 25, 2001, 7, 905-913
18. Caplan, R.H., W.A. Kiskken, C.M. Huiras. Incidentally discovered adrenal masses. *Minn. Med.*, 74, 1991, 8

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Георги Ганчев

Клиника по ендокринна хирургия, УСБАЛЕ  
Ул. Дамян Груев № 6, 1303 София  
gganchev@nanolink.com

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Georgi Ganchev

Clinic of Endocrine Surgery  
6, Damyan Gruev Str., 1303 Sofia  
gganchev@nanolink.com

## Клинична приложимост на дефиницията за метаболитен синдром на Международната Диабетна Федерация при пациенти с тип 2 захарен диабет

П. Каменова

Клиника по диабет, Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

## Clinical Applicability of the Definition for Metabolic Syndrome of the International Diabetes Federation in Type 2 Diabetic Patients

P. Kamenova

Clinic of Diabetes, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

### Резюме

Имайки пред вид неотложната необходимост от прости и универсално приложими в клиничната практика диагностични критерии за метаболитен синдром, Международната Диабетна Федерация (МДФ) предложи нова дефиниция, която изтъква централното затлъстяване като необходимо изискване, и за първи път предостави различни разграничителни нива за затлъстяване при различните етнически групи.

Целта на настоящето крос-секционно проучване бе да се характеризира метаболитния синдром според дефиницията на МДФ при представителна група пациенти с тип 2 захарен диабет. 63 пациента (34 жени, 29 мъже) със следните показатели-възраст  $52,0 \pm 8,7$  г., BMI  $31,5 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup>, отношение талия/ханш  $0,90 \pm 0,08$ , обиколка талия

### Abstract

Bearing in mind the urgent need for single and universally accepted in clinical practice diagnostic criteria for metabolic syndrome the International Diabetes Federation (IDF) proposed a new definition that makes central obesity a necessary requirement and, for the first time, provided different obesity cut-off points for different ethnic groups.

The aim of the present cross-sectional study was to characterize metabolic syndrome according to the definition of IDF in representative sample of type 2 diabetic patients. 63 patients (34 females, 29 males) with the following parameters – age  $52,0 \pm 8,7$  yrs, BMI  $31,5 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup>, waist-to-hip ratio  $0,90 \pm 0,08$ , waist circumference  $101,8 \pm 14,7$  cm, systolic blood pressure  $148 \pm 27$  mmHg, diastolic blood pressure  $96 \pm 16$  mmHg, triglycerides  $2,11 \pm 1,31$  mmol/l, HDL cholesterol  $1,11 \pm 0,44$  mmol/l (mean $\pm$ SD) took part in the

101,8±14,7 cm, систолично артериално налягане 148±27 mmHg, диастолично артериално налягане 96±16 mmHg, триглицериди 2,11±1,31 mmol/l, HDL холестерол 1,11±0,44 mmol/l (средни±SD) участваха в проучването. Метаболитният синдром бе дефиниран със задължителния компонент обиколка талия ≥ 80 cm за жените и ≥ 94 cm за мъжете и наличието на още два от следните: повишени триглицериди ≥ 1,7 mmol/l, понижен HDL холестерол < 1,29 за жените и < 1,03 mmol/l за мъжете, повишено артериално налягане ≥ 130/ 85 mmHg и предишно диагностициран тип 2 диабет. Инсулиновата чувствителност бе определена със златния стандарт-мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника, изразена като количество метаболизирана глюкоза (M) и хомеостазния модел (HOMA-IR).

Метаболитен синдром бе диагностициран при 51 пациента (80,9 %) – 30 жени (88,2 %) и 21 мъже (72,4 %). 19 пациента (37,2 %) бяха с 4 компонента на метаболитния синдром, 18 (35,3 %) – с 3 и 14 (27,5 %) с 5 компонента на метаболитния синдром. Най-висок процент от пациентите (72,5 %) се характеризираха с повишено артериално налягане, следвани от тези с повишени триглицериди (58,8 %) и понижен HDL холестерол (56,9 %). Комбинирана дислипидемия (високи триглицериди и нисък HDL холестерол) бе установена при 31,4 % от пациентите. Най-честият компонент на метаболитния синдром при женския пол бе повишеното артериално налягане (80 %), а при мъжкия пол-пониженият HDL холестерол (76,2 %). Инсулиновата чувствителност на пациентите с метаболитен синдром (M) 3,238±1,673 mg/kg/min бе сигнификантно по-ниска от тази на пациентите без метаболитен синдром-M 6,893±3,846 mg/kg/min, p<0,001. HOMA-IR на пациентите с метаболитен синдром 5,89±3,60 бе сигнификантно по-висок от този на пациентите без метаболитен синдром 2,36±1,55, p<0,01.

В заключение, представените данни за честотата на метаболитния синдром при тази представителна група пациенти с

study. The metabolic syndrome was defined by the required component waist circumference ≥ 80 cm for females and ≥ 94 cm for males and the presence of two more of the following: raised triglycerides ≥ 1,7 mmol/l, reduced HDL cholesterol < 1,29 for females and < 1,03 mmol/l for males, raised blood pressure ≥ 130/ 85 mmHg and previously diagnosed type 2 diabetes. The insulin sensitivity was determined by the gold standard - manual hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique, expressed as a glucose disposal rate (M) and homeostasis model assessment (HOMA-IR).

Metabolic syndrome was diagnosed in 51 patients (80,9 %)-30 females (88,2 %) and 21 males (72,4 %). 19 patients (37,2%) were with 4 components of the metabolic syndrome, 18 (35,3 %)-with 3 and 14 (27,5 %) with 5 components of the metabolic syndrome. The highest percent of the patients (72,5 %) were characterized by raised blood pressure, followed by those with raised triglycerides (58,8 %) and reduced HDL cholesterol (56,9 %). Combined dyslipidaemia (high triglycerides and low HDL cholesterol) was established in 31,4 % of the patients. The commonest component of the metabolic syndrome in female sex was raised blood pressure (80 %), and in male sex – reduced HDL cholesterol (76,2 %). Insulin sensitivity of the patients with metabolic syndrome (M) 3,238±1,673 mg/kg/min was significantly lower than that of the patients with no metabolic syndrome-M 6,893±3,846 mg/kg/min, p<0,001. HOMA-IR of the patients with metabolic syndrome 5,89±3,60 was significantly higher than that of the patients with no metabolic syndrome 2,36±1,55, p<0,01.

In conclusion, presented data about the incidence of the metabolic syndrome in this representative sample type 2 diabetic patients, according to the criteria of IDF, are similar to previously published in the same sample, applying criteria of WHO. There is some difference in components characteristics between the two definitions.

The components of the definition of IDF are easily measurable and accessible that makes it an useful diagnostic tool for metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus.

---

тип 2 захарен диабет, според критериите на МДФ, са подобни на предишно публикувани при същата група пациенти, прилагайки критериите на СЗО. Има известна разлика в характеристиката на компонентите между двете дефиниции. Компонентите на дефиницията на МДФ са лесно измерими и достъпни, което я прави полезно диагностично средство за метаболитен синдром при пациентите с тип 2 захарен диабет.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** метаболитен синдром, дефиниция на СЗО, дефиниция на МДФ, тип 2 захарен диабет, обиколка талия, централно затлъстяване

---

В настоящите дебати за метаболитния синдром, ключовият казус е дали съвкупността от сърдечно-съдови рискови фактори произхожда от затлъстяването или от инсулиновата резистентност. Съществен проблем е и разработването на стандартизирани диагностични критерии за идентифицирането и лечението му.

През 1998 г. работната група по диабет към Световната Здравна Организация (СЗО) създаде дефиниция на метаболитния синдром, която е модифицирана година по-късно с критерии за клинична диагноза (4,19). Тя се основава на наличието на тип 2 захарен диабет или нарушен глюкозен толеранс заедно с поне два от следните критерии: артериално налягане  $\geq 140/90$  mmHg, серумни триглицериди  $\geq 1,7$  mmol/l и/или HDL холестерол  $< 0,9$  mmol/l при мъжете и  $< 1,0$  mmol/l при жените, затлъстяване- BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> и/или отношение талия/ханш  $\geq 0,90$  при мъжете и  $\geq 0,85$  при жените и микроалбуминурия. При лицата с нормален глюкозен толеранс инсулиновата резистентност, оценена с хиперинсулинемична еугликемична кламп техника или хомеостазния модел (НОМА) е задължителен критерий (19). Критериите на СЗО имат известни слабости. Например, известно е, че BMI не е най-точният показател за затлъстяване при

---

**KEY WORDS:** metabolic syndrome, WHO definition, IDF definition, type 2 diabetes mellitus, waist circumference, central obesity

---

възрастни хора поради намаляването на височината с възрастта и разликата в отношението немасна/масна тъкан, сравнени с по-младите. Доказано е, че при хора с еднакъв BMI, тези с по-голяма обиколка на талията, са с по-висок риск от сърдечно-съдова болест (ССБ) поради наличието на повече абдоминална масна тъкан. Тази масна тъкан е ключовият рисков фактор за метаболитен синдром. Обиколката на талията е по-силният предиктор за тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдов риск от BMI и отношението талия/ханш (17,18). По наши данни, обиколката на талията е показател на инсулиновата чувствителност при пациенти с тип 2 захарен диабет (1). Микроалбуминурията като компонент на метаболитния синдром, според дефиницията на СЗО, се среща много рядко при хора с нормален глюкозен толеранс, което прави този критерий подходящ само при лица със захарен диабет. Микроалбуминурията е най-рядко срещаният елемент на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет (3). Златният стандарт за определяне на инсулиновата чувствителност-хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника не е приложим метод в епидемиологични проучвания, а НОМА индексът и инсулинът на гладно не са много точни нейни заместители

ли поради различните методи на определяне и референтни граници, зависещи от етническата принадлежност (2). След първата официална дефиниция на метаболитния синдром от СЗО, са предлагани различни алтернативни дефиниции, различаващи се не само по своите компоненти, но и по разграничителните им нива за сърдечно-съдов риск, което изисква създаването на глобален консенсус за диагноза на метаболитния синдром.

Международната Диабетна Федерация създаде дефиниция, включваща лесно изпълними в клиничен и научен аспект и универсални критерии за метаболитен синдром. Тя поставя акцент върху висцералното затлъстяване, изразено чрез обиколката на талията, като задължителен компонент на синдрома и за пръв път въвежда специфични, свързани с етническата принадлежност разграничителни нива (5).

Цел на настоящето проучване бе да се характеризира метаболитния синдром според дефиницията на Международната Диабетна Федерация при представителна група пациенти с тип 2 захарен диабет.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването бяха включени 63 пациента с тип 2 захарен диабет (34 жени, 29 мъже) със следните показатели-възраст  $52,0 \pm 8,7$  г., BMI  $31,5 \pm 6,3$  kg/m<sup>2</sup>, отношение талия/ханш  $0,90 \pm 0,08$ , обиколка талия  $101,8 \pm 14,7$  cm, систолично артериално налягане  $148 \pm 27$  mmHg, диастолично артериално налягане  $96 \pm 16$  mmHg, триглицериди  $2,11 \pm 1,31$  mmol/l, HDL холестерол  $1,11 \pm 0,44$  mmol/l (средни  $\pm$  SD). За определяне наличието на метаболитен синдром бяха използвани критериите на МДФ (Табл.1) (5).

Периферната инсулиновата чувствителност бе определена със златния стандарт-мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и изразена като инсулин медицирано количество метаболизирана глюкоза от тъканите, главно скелетни мускули (M) и хомеостазния модел на инсулинова резистентност (НОМА-IR) (2). Кръвната захар бе определена на Векман

глюкозен анализатор, серумните липиди с търговски кит Roche Diagnostics на Cobas Mira Plus анализатор (Клинична лаборатория-УСБАЛЕ). Серумният инсулин бе определен чрез ензимно имунен метод (МЕА, IMX, Abbott, Радиоимунологична лаборатория-УСБАЛЕ). Статистическият анализ бе извършен с компютърна статистическа програма (SPSS-10,0), при ниво на значимост  $p < 0,05$  (t критерий на Student).

## РЕЗУЛТАТИ

Прилагайки дефиницията на МДФ, метаболитен синдром (МС) бе установен при 51 пациента с тип 2 захарен диабет (80,9 %) при полово разпределение – 30 жени (88,2 %) и 21 мъже (72,4 %). При 12 пациента (19,1 %), от които 8 мъже (27,6 %) и 4 жени (11,8 %) не бе диагностициран МС. Пациентите с метаболитен синдром имаха a priori 2 критерия от дефиницията на МДФ-предишно диагностициран тип 2 захарен диабет и обиколка на талията  $\geq 80$  cm за женския пол и  $\geq 94$  cm за мъжкия. На табл. 2 са представени броят и характеристиката на компонентите на метаболитния синдром според дефиницията на МДФ.

Инсулиновата чувствителност на пациентите с МС, изразена като количество метаболизирана глюкоза (M), бе сигнификантно по-ниска от тази на пациентите без МС. НОМА индексът на пациентите с МС бе сигнификантно по-висок от този на пациентите без МС (Табл.3).

## ОБСЪЖДАНЕ

Данните за честотата на метаболитния синдром са противоречиви и зависят от дефиницията, приложена за диагностицирането му; етническата принадлежност и възрастта на изследваните индивиди; разграничителните нива за различните компоненти на синдрома, които се различават при различните националности по отношение риска от развитие на захарен диабет или сърдечно-съдова болест. Редица проучвания изтъкват зависимостта меж-

**Таблица 1.** Дефиниция за метаболитен синдром на Международната Диабетна Федерация  
**Table 1.** Definition for metabolic syndrome of International Diabetes Federation

Централно затлъстяване/ Central obesity	Държава/етнос-специфични нива за обиколка талия/ Country/ethnicity-specific values for waist circumference	
	Европейци/Europids Мъже/Males ≥ 94 cm	Жени/Females ≥ 80 cm
Обиколка талия*/ Waist circumference*		
Плюс два от следващите/ Plus two of the following		
Повишени триглицериди/ Raised triglycerides	≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl) или специфично лечение/ ≥ 1,7 mmol/l (150 mg/dl) or specific treatment	
Понижен HDL-холестерол/ Reduced HDL-cholesterol	< 1,03 mmol/l (40mg/dl) или специфично лечение/ < 1,03 mmol/l (40mg/dl) or specific treatment	< 1,29 mmol/l (50 mg/dl) < 1,29 mmol/l (50 mg/dl)
Повишено артериално налягане/ Raised blood pressure	Систолично ≥ 130 mmHg или диастолично ≥ 85mmHg/ Systolic ≥ 130 mmHg or diastolic ≥ 85 mmHg	
Повишена плазмена глюкоза/ Raised plasma glucose	Плазмена глюкоза на гладно ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl) или предишно диагностициран тип 2 диабет/ Fasting plasma glucose ≥ 5,6 mmol/l (100 mg/dl) or previously diagnosed type 2 diabetes	
* ако BMI е >30 kg/m <sup>2</sup> , може да се приеме централно затлъстяване и не е необходимо измерване обиколката на талията/ * if BMI>30kg/m <sup>2</sup> central obesity can be assumed and waist circumference does not need to be measured		

ду метаболитния синдром и ССБ. Връзката на метаболитния синдром с тип 2 захарен диабет е дори по-силна от тази със ССБ. Честотата на метаболитния синдром е 70-90 % при пациентите с тип 2 захарен диабет, докато при лицата с нормален глюкозен толеранс тя е 15-30 %. Това изтъква необходимостта от идентифициране на индивидите със захарен диабет и метаболитен синдром за профилактика и своевременно лечение на сърдечно-съдовата болест. Много опити са правени за дефиниране на метаболитния синдром. Експертни комитети спорят за включването

на различни критерии и дали те трябва да бъде прилагани само за научни изследвания или да имат практическа насоченост като полезно диагностично средство за всеки клиницист. След дефиницията на СЗО, най-популярни са тези на Американската национална образователна програма за холестерол-трети доклад на експертната група за лечение на високия холестерол при възрастни (NCEP-ATP-222) и европейската група за изучаване на инсулиновата резистентност (EGIR). Трябва да се изтъкне, че дефинициите на СЗО и EGIR имат ограничения по отношение на тяхната клинична

**Таблица 2.** Брой и характеристика на компонентите на метаболитния синдром според дефиницията на МДФ  
**Table 2.** Metabolic syndrome components score and characteristics according to the definition of IDF

Компоненти/ Components	Брой пациенти (%) / Patients score (%)		
	Всички/ All	Мъже/ Males	Жени/ Females
<b>Брой/Score</b>			
5	14 (27,5)	6 (28,6)	8 (26,7)
4	19 (37,2)	6 (28,6)	13 (43,3)
3	18 (35,3)	9 (42,8)	9 (30,0)
<b>Характеристика/Characteristics</b>			
Триглицериди/Triglycerides ≥ 1,7 mmol/l	30 (58,8)	10 (47,6)	20 (66,7)
HDL холестерол/ HDL cholesterol < 1,03 мъже/males < 1,29 жени/females	29 (56,9)	16 (76,2)	13 (43,3)
Комбинирана хипертриглицеридемия и нисък HDL холестерол/ Combined hypertriglyceridaemia and low HDL cholesterol	16 (31,4)	7 (33,3)	9 (30,0)
Артериално налягане/ Blood pressure ≥ 130/85 mmHg	37 (72,5)	13 (61,9)	24 (80,0)

**Таблица 3.** Инсулинова чувствителност, изразена като количество метаболизирана глюкоза (M) и HOMA-IR при пациентите с и без метаболитен синдром (МС)

**Table 3.** Insulin sensitivity, expressed as a glucose disposal rate (M) and HOMA-IR in patients with and without metabolic syndrome (MS)

Инсулинова чувствителност/ Insulin sensitivity	Пациенти без МС/ Patients without MS	Пациенти с МС/ Patients with MS
M (mg/kg/min)	6,893±3,846	3,238±1673*
HOMA-IR	2,36±1,55	5,89±3,60**
* p<0.001, ** p<0.01 спрямо пациентите без метаболитен синдром/ * p< 0.001, ** p<0.01 versus patients without metabolic syndrome		

приложимост и достъпност (7,19). АТР-III дефиницията е популярна поради лесната измеримост на компонентите си (14).

Дефиницията на МДФ е едно здравно послание към всички клиницисти, че централното затлъстяване, обективизирано с простото измерване на обиколката на талията, е полезна стартова точка за оценка на риска от развитие на тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдова болест. Експертите на МДФ от всички региони поставят следните цели с новата дефиниция: създаване на нови критерии, приложими за цял свят, както в епидемиологични проучвания, така и в клиничната практика за ефективно идентифициране на хора с метаболитен синдром; по-прецизно дефиниране на същността на синдрома; фокусиране върху стила на живот и терапевтичните стратегии; принос към намаление на риска от сърдечно-съдова болест и тип 2 захарен диабет (5).

Прилагайки тези критерии при представителна група пациенти с тип 2 захарен диабет, с типичната клинична картина на заболяването, ние установихме висока честота на метаболитния синдром – 80,9 %, приблизително същата както при прилагане критериите на СЗО – 77,8 %, при еднako процентно разпределение при женския пол (88,2 %) и малко по-висока честота при мъжкия – 72,4 % спрямо 65,5% (3). 30 жени с метаболитен синдром бяха идентифицирани, като при 29 имаше съвпадение между двете дефиниции. Прилагайки критериите на МДФ-21 мъже бяха с МС, а според СЗО-19, като при 15 беше установено съвпадение. Най-висок процент от пациентите имаха 4 белега на метаболитния синдром (37,2 %), докато според дефиницията на СЗО, най-висок бе процентът на пациентите с 2 белега (40,8 %), което показва полесната достъпност и измеримост на компонентите, включени в дефиницията на МДФ. Характеристиката на компонентите на метаболитния синдром демонстрира, че най-честият компонент е високото артериално налягане, макар и при по-ниско

разграничително ниво от това на СЗО-72,5 %. Дислипидемията бе най-честият сърдечно-съдов рисков фактор според критериите на СЗО, срещаща се при 83,7 % от пациентите с метаболитен синдром (3). Най-честият компонент на МС при женския пол бе високото артериално налягане при изпълнение критериите и на двете дефиниции. Трябва да се изтъкне, че най-честият компонент при мъжкия пол беше ниският HDL холестерол, срещащ се при 76,2 % от мъжете диабетици. Дислипидемията бе най-честият сърдечно-съдов рисков и според дефиницията на СЗО, но процентът на мъжете диабетици с нисък HDL холестерол бе по-нисък от този на мъжете с високи триглицериди. При анализ на липидните нарушения според критериите на двете дефиниции се установи съществена разлика. Най-голям процент от пациентите бяха с хипертриглицеридемия – 58,8 % (МДФ) срещу 53,7 % (СЗО). Ниският холестерол бе на второ място срещащ се при 56,9 % от болните, докато според дефиницията на СЗО той бе на трето място, установен само при 17,3 % от пациентите с МС. Комбинираната дислипидемия бе с приблизително еднаква честота 31,4 % (МДФ) спрямо 29,3 % (СЗО) (3). Това сравнение показва значението на по-високите разграничителни нива на HDL холестерола за сърдечно-съдов риск и при двата пола за прецизиране наличието на метаболитен синдром. Инсулиновата чувствителност на лицата с МС, измерена със златния стандарт и НОМА индексът, бе сигнификантно по-ниска от тази на лицата без МС. Подобно бе и заключението при прилагане критериите на СЗО, която поставя инсулиновата резистентност като задължителен компонент, приемайки я *argi* при лицата с тип 2 захарен диабет и обективизирайки я с кламп техника или НОМА индекса при лицата с нормален глюкозотолеранс (3,19). Дефиницията на МДФ изтъква като задължителен компонент висцералното затлъстяване. Инсулиновата чувствителност на лицата с МС

бе сигнификантно по-ниска от тази на лица с нормален глюкозен толеранс, напълно съпоставими с изследваните пациенти (M-6,296±3,176 mg/kg/min и HOMA- 3,48±2,33), докато липсваше значима разлика в инсулиновата чувствителност между лицата без МС и лицата с нормален глюкозен толеранс (2). Това налага изводът, че дефиницията на МДФ идентифицира и пациенти с инсулинова резистентност, т.е. макар и невключена като компонент на МС, според нашите данни, тя е елемент на МС при пациентите с тип 2 захарен диабет. Сравняването на болните, покриващи критериите за метаболитен синдром с болните, които не покриват тези критерии показва, че първите имат над 2 пъти по-голяма инсулинова резистентност, респективно 2 пъти по-ниска инсулинова чувствителност. Този извод налага и друг подход в терапията на тип 2 захарен диабет, а именно като първа линия медикаменти да се прилагат тези, които намаляват инсулиновата резистентност.

Честотата на МС при тази представителна група пациенти с тип 2 захарен диабет е подобна на описаната от по-големи епидемиологични проучвания в европейския регион. В проучване в Италия при внушителен брой лица с тип 2 захарен диабет-1569, с възрастова граница 58-73 г., според критериите на СЗО, тя е точно същата както при пациентите включени в нашето проучване – 81 % (13). Друго проучване в Италия при подобен брой-1565 и възраст диабетици, спазвайки същите критерии, показва честота 75,6 % (9). При 548 лица с тип 2 захарен диабет от Испания на средна възраст, подобна на пациентите, участващи в настоящето проучване (58,7 г.), честотата на МС е подобна 85 % (10). Приблизително същата е и честотата на МС при 300 диабетика на средна възраст – 50 г., включени в Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III), проведено в САЩ – 87 %, което демонстрира, че независимо от различните региони на света, хората с еднаква

възрастова граница са еднакво предразположени към развитието на МС (6). От 291 пациента с тип 2 захарен диабет от клиника в Южна Испания на средна възраст по-ниска от пациентите, включени в нашето проучване (40 години) е установен същия процент на лица с МС – 81 % с приблизително еднакво полово разпределение – 78 % при мъжете и по-висок процент – 83 % при жените, прилагайки критериите на СЗО. При дефиниране на метаболитния синдром според АТР-III, този процент е значително по-нисък- 63 %, с по-висока честота на МС при женския пол-76 % спрямо мъжкия (42 %), което показва ролята на възрастта за развитие предимно на липидните нарушения и затлъстяване, включени в критериите на АТР-III (16). Различни проучвания в две сходни по климатични и природни особености, с подобен стил на хранене и живот като нашата страна гържави-Италия и Испания са установили честота на МС при тип 2 захарен диабет между 75,6 и 92,3 % (8,9,11). В мнозинството от проучванията, честотата на метаболитния синдром е по-висока при женския пол, независимо от възрастта и наличието или не на захарен диабет тип 2 (12,13,15).

В заключение, честотата на метаболитния синдром при тази представителна група пациенти с тип 2 захарен диабет, според критериите на МДФ, е подобна на описаната в публикувани наши данни, прилагайки критериите на СЗО. Има известна разлика в характеристиката на компонентите между двете дефиниции. Компонентите на дефиницията на МДФ са лесно измерими и достъпни, което я прави полезно диагностично средство за метаболитен синдром при пациентите с тип 2 захарен диабет.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Каменова, П. Показатели на инсулинова чувствителност при пациенти с тип 2 захарен диабет. *Ендокринология*, 10, 2005, 3, 154-162.

2. Каменова, П., Д. Коев, Г. Кирилов, Л. Даковска. Клинична приложимост на индексите на инсулинова чувствителност като заместители на хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника. *Ендокринология*, 9, 2004, 2, 81-88.

3. Каменова, П., Д. Коев, Л. Даковска, Г. Кирилов. Характеристика на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет. *Ендокринология*, 9, 2004, 3, 163-170.

4. Alberti, K. G. and P. Zimmet. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 15, 1998, 539-553.

5. Alberti, K. G., P. Zimmet and J. Shaw. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*, 366, 2005, 1059-1062.

6. Alexander, C. M., P. B. Landsman, S. M. Teutsch and S. M. Haffner. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, 52, 2003, 5, 1210-1214.

7. Balkau, B. and M. A. Charles. Comment on the provisional report from the WHO Consultation. European Group for the Study of Insulin Resistanc (EGIR). *Diabet Med*, 16, 1999, 5, 442-443.

8. Bonora, E., G. Targher, G. Formentini et al. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabet Med*, 21, 2004, 1, 52-58.

9. Bruno, G., F. Merletti, A. Biggeri et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes.: the Casale Monferrato Study. *Diabetes Care*, 27, 2004, 11, 2689-2694.

10. Costa, L. A., L. H. Canani, H. R. Lisboa et al. Aggregation of features of the metabolic syndrome is associated with increased prevalence of chronic complications in type 2 diabetes. *Diabet Med*, 21, 2004, 3, 252-255.

11. Gimeno Orna, J. A., L. M. Lou Arnal, H. E. Molinero et al. Metabolic syndrome as a cardiovascular risk factor in patients with type 2 diabetes. *Rev. Esp. Cardiol.*, 57, 2004, 6, 507-513.

12. Jermendy, G., K. Hetyesi, L. Biro and T. Hidvegi. Prevalence of the metabolic syndrome in hypertensive and/or obese subjects. *Diabet Med*, 21, 2004, 7, 805-806.

13. Marchesini, G., G. Forlani, F. Cerrelli et al. WHO and ATP-III proposals for the definition of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med*, 21, 2004, 4, 383-387.

14. NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (*Adult Treatment Panel III*). *JAMA*, 285, 2001, 19, 2486-2497.

15. Ozsahin, A. K., A. Goksel, N. Sezgin et al. Prevalence of the metabolic syndrome in a Turkish adult population. *Diabetes Nutr. Metab.*, 17, 2004, 4, 230-234.

16. Relimpio, F., M. A. Martinez-Brocca, A. Leal-Cerro et al. Variability in the presence of the metabolic syndrome in Type 2 diabetic patients attending a diabetes clinic; influences of age and gender. *Diabetes Res.Clin. Pract.*, 65, 2004, 2, 135-142.

17. Thomas, G.N., B. Tomlinson, A.V. L. Hong and S. S. C. Hui. Age-related anthropometric remodeling resulting in increased and redistributed adiposity is associated with increases in the prevalence of cardiovascular risk factors in Chinese subjects. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 22, 2006, 72-78.

18. Wei, M., S. P. Gaskill, S. M. Haffner and M. P. Stern. Waist circumference as the best predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) compared to body mass index, waist/hip ratio and other anthropometric measurements in Mexican Americans. A 7-year predictive study. *Obes. Res*, 1999, 5, 16-23.

19. WHO Consultation. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications, Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *World Health Organization*, Geneva, 1999.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Петя Каменова, ДМ  
Университетска специализирана болница  
за активно лечение по ендокринология  
„Акад. Ив. Пенчев“  
ул. Дамян Груев 6, София 1303  
E-mail: kamenovap@abv.bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Petya Kamenova, MD, PhD  
University Specialized Hospital for active treatment in endocrinology  
„Acad. Iv. Penchev“6, D. Gruev Blvd., 1303,  
Sofia, Bulgaria E-mail: kamenovap@abv.bg

## Действие на тиазолидиндиони върху стероидогенезата в човешки яйчник: *in-vitro* изследване

Димитър Автански

Институт по Биология и Имунология на Размножаването „Акад. К. Братанов“,  
Българска Академия на Науките, София

## Action of Thiazolidinedones on the Steroidogenesis in the Human Ovary: *in-vitro* Study

Dimiter Avtanski

Department of Immunoneuroendocrinology, Institute of Biology and Immunology of Reproduction,  
Bulgarian Academy of Sciences, Sofia, Bulgaria

### Резюме

Състоянията на нарушен глюкозен метаболизъм са често асоциирани с хиперандрогенизъм и понижен инфертилитет при жени в репродуктивна възраст. Тиазолидиндионите (ТЗД) са агонисти на PPAR- $\gamma$  ядрения транскрипционен фактор и са широко използвани като инсулин-сенсibiliзирани агенти при третирането на инсулинова резистентност и тип 2 диабет. В култури от човешка овариална тъкан и пречистени гранулозни клетки е проследено въздействието на ТЗД върху стероидогенезата чрез активиране на пероксизом пролифератор-активираният рецептор- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) в присъствие и отсъствие на инсулин и фоликуло-стимулиращ хормон. Установено е, че ТЗД оказват непосредствен стимулиращ ефект върху експресията

### Abstract

Conditions of impaired glucose metabolism are frequently associated with hyperandrogenism and sub-fertility in women of reproductive age. Thiazolidinediones (TZDs) are agonists of PPAR- $\gamma$  nuclear transcription factor and are largely prescribed as insulin-sensitizing agents in the treatment of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. The *in-vitro* effect of TZD on steroidogenesis was explored in long-term cultures from human ovarian tissue and purified granulosa cells through the activation of the peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) in the presence or absence of insulin and FSH. The PPAR- $\gamma$  agonists showed direct specific effect on the production of gonadal steroids measured by radioimmunoassay. Understanding of the action of insulin-sensitizing agents in human ovary undoubtedly will con-

---

на PPAR-γ и проявяват директно специфично действие върху продукцията на половиите стероиди. Разбирането на механизмите на действие на инсулин-сенсibiliзиращи вещества в човешкия яйчник несъмнено ще допринесе за дефинирането на нови прицелни звена за молекулно-фармакологични изследвания и ще разкрие нови насоки за третиране на състояния на намалена фертилност, свързани с психосоматични и метаболитни заболявания при жени в репродуктивна възраст.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** човешки овариални клетки, тиазолидиниони, стероиди

---

tribute to the definition of new targets for molecular medicine research and will unravel new approaches for the treatment of sub-fertility conditions related to psychosomatic and metabolic diseases in reproductive – age women.

---

**KEY WORDS:** human ovarian cells, thiazolidinediones, steroids

---

## УВОД

През последните години при изучаване на овариалната физиология все по-голямо внимание се фокусира върху инсулина и близки до него ендогенни растежни фактори и регулаторни белтъци. Понастоящем инсулинът и свързаните с неговия метаболитизъм компоненти са обединени в т. нар. инсулин-зависима овариална регулаторна система. Тази система включва инсулин, рецептора за инсулин, инсулиноподобни растежни фактори (IGFs) -I и -II, тип 1 и тип 2 IGF-рецептори, IGF-свързващи протеини (IGFBPs)-1-6 и IGFBP-протеази 1-6 (5).

Тиазолидинионите (ТЗД) (розиглитазон и пиоглитазон) са агонисти на пероксизом пролифератор-активираният рецептор-γ (PPAR-γ) и са широко използвани като инсулин-сенсibiliзиращи агенти при третирането на инсулинова резистентност и тип 2 диабет. PPAR-γ е ядрен транскрипционен фактор, принадлежащ към рецепторната фамилия на лиганд-активирания транскрипционни фактори и е свързан тясно с въглехидратния, липидния и белтъчния метаболитизъм. В човешки яйчник, експресията на PPAR-γ е локализирана в тека и гранулозо-лутеинните клетки (11). Пред-

полага се, че ролята на този рецептор в яйчника е свързана с развитието на фоликулите и инхибирането на лутеинизацията на гранулозните клетки.

Съществуват редица in-vitro и in-vivo научни доказателства, че инсулинът и IGF-I стимулират андрогенната продукция в овариалната строма и тека (2). Резултатите при човек (4, 7) сочат, че повишените нива на инсулин стимулират тестостероновата биосинтеза в тека клетки. Burgen et al. (1) отбелязва значителна позитивна корелация между инсулиновите нива и тези на андрогените. При жени с поликистозен овариален синдром (ПКОС) индуцирането на инсулинова чувствителност е съпроводено със значително намаляване нивата на циркулиращите андрогени (3).

Цитираните, както и други съобщения, представляват основа за съвременното схващане, че хиперинсулинемията в резултат на некомпенсирана инсулинова резистентност може да играе централна роля в развитието на овариалния хиперандрогенизъм. Като резултат от повишените андрогенни нива при хиперинсулинемични състояния се нарушава зреенето и селекцията на доминантните фоликули и се развиват условия за ановулация.

Всички тези резултати дават основание да бъде проучено въздействието на ТЗД като инсулин-сенсibiliзиращи агенти върху функциите на яйчника. Цел на настоящото изследване беше да бъде проследен in-vitro ефектът на розиглитазон и пиоглитазон в овариална тъкан чрез активиране експресията на PPAR- $\gamma$  в присъствие и отсъствие на инсулин по отношение синтеза на основните полови стероиди и IGFBP-1.

## МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Беше използван тъканен материал от жени в репродуктивна възраст и пременопауза (25-54 години) подложени на оофоректомия, след предоставяне на информирано съгласие от тяхна страна. Гранулозни клетки бяха получавани от пациентки включвани в програма за in-vitro оплождаване (IVF) след диагноза включваща мъжки фактор на инфертилитет, неандрогенна овулаторна дисфункция, тубален и утеринен фактор на инфертилитет. Някои от пациентките, от които са били добивани гранулозните клетки не е използвала инсулин-сенсibiliзиращи агенти. Незасегнатата овариална тъкан беше дисецирана от патологичната тъкан и овариалната капсула. Изолиране и култивиране на смесените овариални култури се извършваше в среда Medium 199, обогатена с 10% FBS и 2,5  $\mu\text{g/ml}$  амфотерицин В и 10  $\text{ng/ml}$  гентамицин [Invitrogen, Gaithersburg, MD, USA] както е описано [8]. Фоликуларна течност съдържаща гранулозни клетки беше пречиствана двукратно върху Percoll-градиент, както е описано (6). Отделените гранулозни клетки бяха крайно ресуспендирани в среда на McCoy 5A, обогатена с 10 % FBS и посети директно в 6-ямкови плаки [BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ] с допълнително добавяне на 2,5  $\mu\text{g/ml}$  амфотерицин В и 10  $\text{ng/ml}$  гентамицин. Клетките бяха стимулирани в отсъствие и присъствие на инсулин [Roche, Indianapolis, IN] в концентрации 10, 10<sup>2</sup>, 10<sup>3</sup> и 10<sup>4</sup>  $\text{ng/ml}$ , и отсъствие и присъствие на розиглитазон [Avandia®, Glaxo-SmithKline, USA] и пиоглитазон [Actos®, Takeda Chemical Industries, Ltd., Japan] в концент-

рация 50  $\mu\text{M}$  и/или FSH [Calbiochem, La Jolla, CA, USA] в концентрации 100  $\text{ng/ml}$ . Експресията на PPAR- $\gamma$  беше изследвана чрез имунопреципитационен метод модифициран от Seto-Young et al. (9). Камо субстрати за конверсията на стероиди бяха използвани дехидроениандростерон (DHEA), андростендион и прегненолон [Calbiochem, La Jolla, CA, USA] в концентрации 30  $\mu\text{M}$ . Супернатанти за изследване секрецията на прогестерон, естрадиол 17-бета, тестостерон и IGFBP-1 бяха събирани за изследване след 24-часова инкубация. За измерване концентрацията на секретирани вещества бяха използвани радиоимунологични китове [Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX]. Поради голямата вариабилност на резултатите за абсолютните стойности на секретирани стероиди и IGFBP-1 в културалната среда резултатите бяха нормализирани за всяка проба, която бе считана за 100 %, чрез софтуер SPSS 14,0 [SPSS, Inc., 2005]. Статистическата обработка беше извършена посредством ANOVA и анализ на Bonferroni.

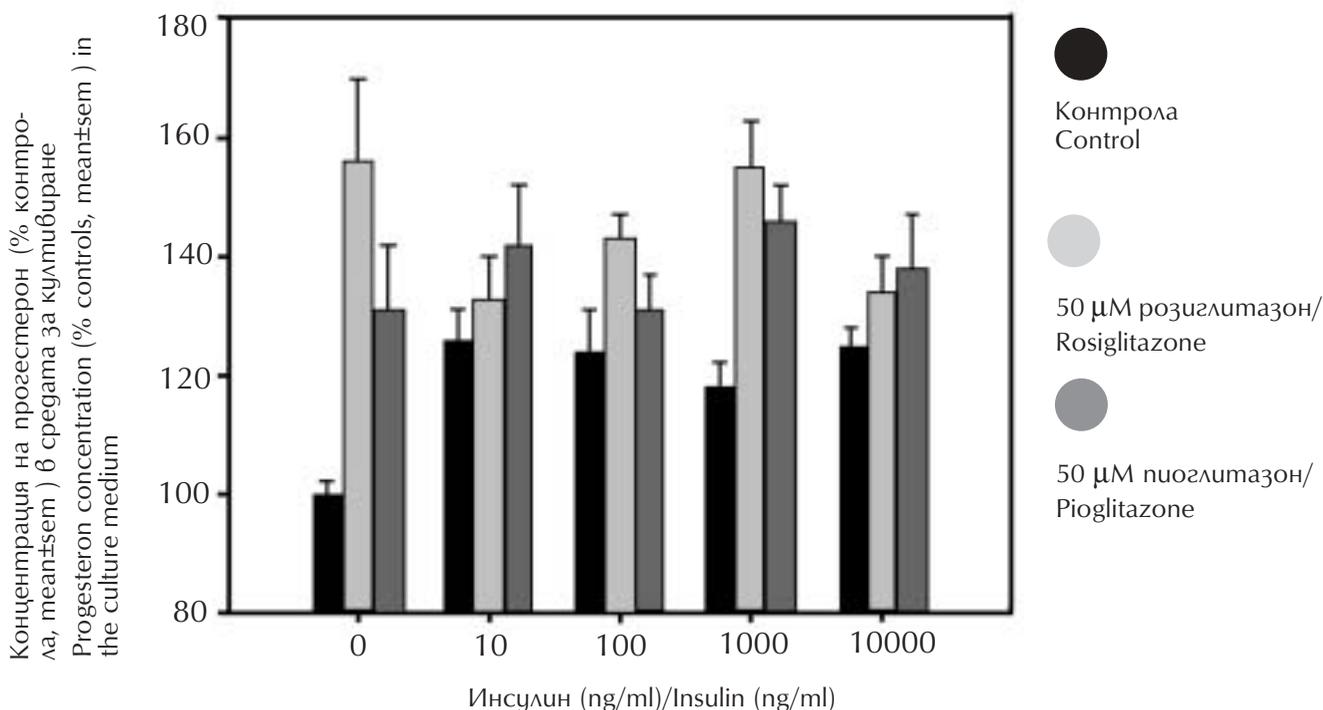
## РЕЗУЛТАТИ

Експресията на PPAR- $\gamma$ , определена чрез имунопреципитация и Western blot, се стимулира от рози- и пиоглитазон средно с 95 %, като агонистичният ефект на пиоглитазона е по-ясно изразен. Прибавянето на инсулин към средата за стимулиране не се отразява допълнително статистически значимо по отношение на експресията на PPAR- $\gamma$ .

За контроли в проведените експерименти бяха използвани осреднени стойности за съответната стероидна секреция от овариални култури, инкубирани в отсъствие на инсулин и ТЗД, като тази стойност беше приемана за 100 %. Инсулин в концентрация 104  $\text{ng/ml}$  стимулира прогестероновата продукция до 125 % сравнено с контролните нива. Самостоятелното инкубиране на културите с розиглитазон и пиоглитазон (50  $\mu\text{M}$ ) предизвиква повишение на продукцията на прогестерон съответно със 156% ( $p < 0,01$ ) и 131% ( $p < 0,001$ )

сравнено с контролните нива (фиг. 1).  
Инсулин в концентрация 104 ng/ml самостоятелно стимулира продукцията на естрадиол до 122 % от основните нива ( $p < 0,049$ ) (фиг. 2а). В отсъствие на инсулин, пиоглитазон (50  $\mu\text{M}$ ) оказва инхибиращ ефект върху тази продукция до 15 % от контролните нива ( $p < 0,003$ ), докато розиглитазон в същата концентрация не по-

Инсулин в нарастващи концентрации от 10 до 104 стимулира продукцията на тестостерон до 131 % в сравнение с контролата ( $p < 0,001$ ) (фиг. 3). Розиглитазон и пиоглитазон (50  $\mu\text{M}$ ) самостоятелно инхибират тестостероновата продукция с 10 % ( $p < 0,012$ ) и 15 % ( $p < 0,023$ ) съответно. Инсулин-зависимият ефект на двата тиазолидиндиона беше статистически



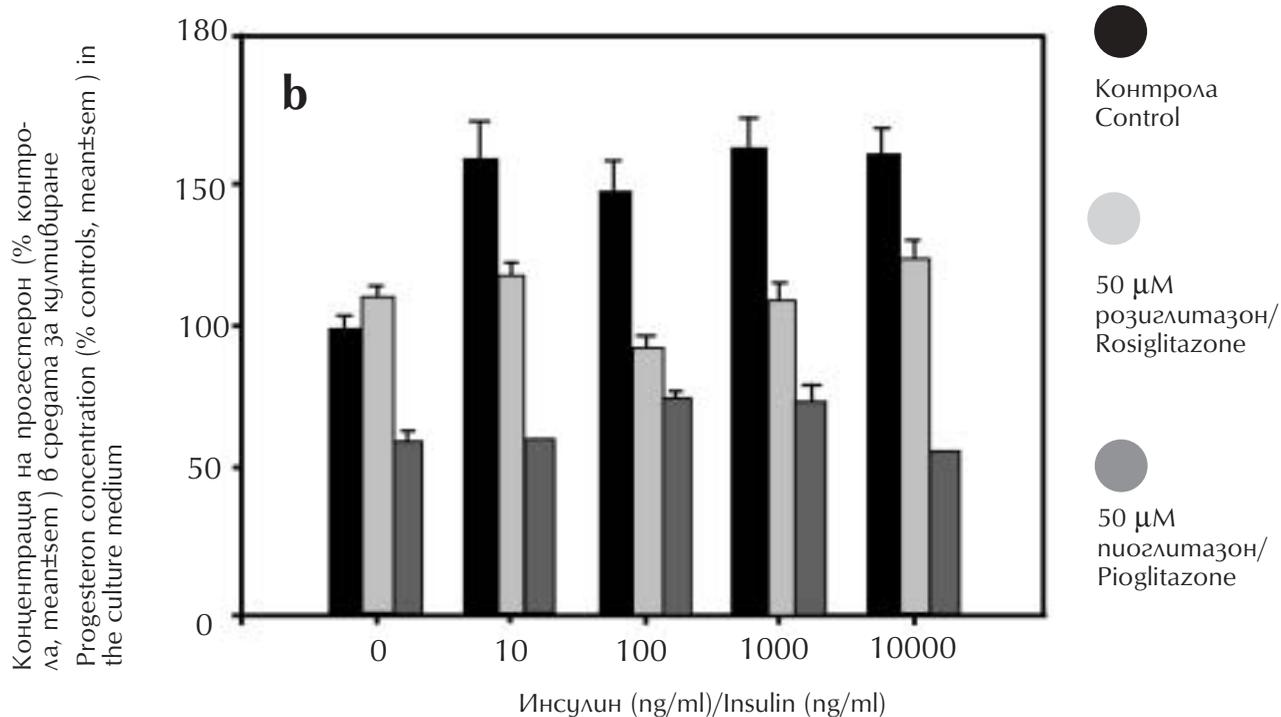
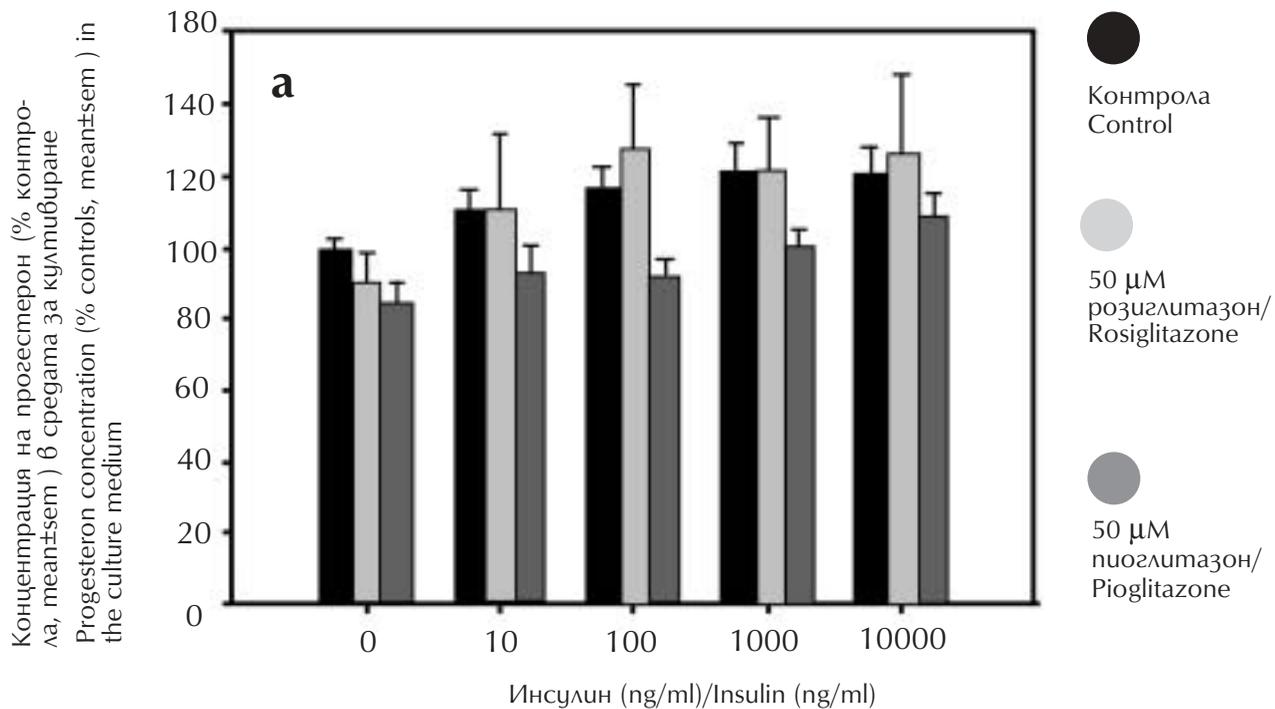
**Фигура 1.** Инсулин-независим и инсулин-зависим ефект на розиглитазон и пиоглитазон (50  $\mu\text{M}$ ) върху продукцията на прогестерон от човешки овариални клетки.

**Figure 1.** Insulin independent and insulin-dependent effect of rosiglitazone on progesteron (50  $\mu\text{M}$ ) production of human ovarial cells

казва статистически значим ефект. Стимулиращият ефект на инсулин върху естрадиоловата продукция в присъствие на пиоглитазон (50  $\mu\text{M}$ ) беше редуциран до 20 % от контролата ( $p < 0,001$ ), докато розиглитазон отново не показва ефект. В присъствие на ФСХ (100 ng/ml), инсулин-индуцираната естрадиолова продукция беше стимулирана до 160 % от контролата ( $p < 0,001$ ) (фиг. 2б). Стимулацията с 50  $\mu\text{M}$  пиоглитазон показва 50 %-на редукция на ФСХ-зависимата продукция на естрадиол ( $p < 0,001$ ).

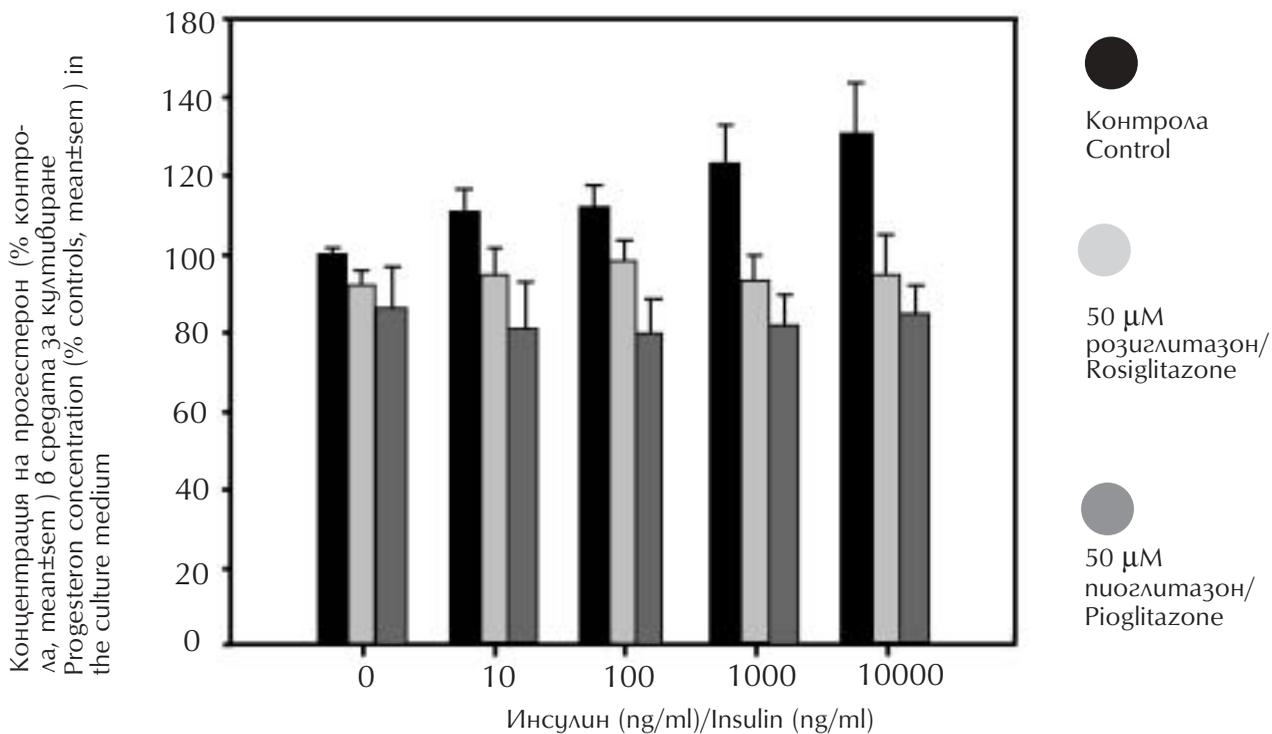
значим, като пиоглитазона се прояви като по-потентен инхибитор на тази продукция ( $p < 0,05$ ).

Розиглитазон (50  $\mu\text{M}$ ) стимулира инсулин-независимата продукция на IGFBP-1 до 160 % ( $p < 0,001$ ), а пиоглитазон (50  $\mu\text{M}$ ) до 125 % ( $p < 0,036$ ) в сравнение с контролните нива (фиг. 4). Инсулинът самостоятелно инхибира продукцията на IGFBP-1 с 42 %, а розиглитазон и пиоглитазон (в горепосочените концентрации) повишават инсулин-индуцираната инхибиция на продукци-



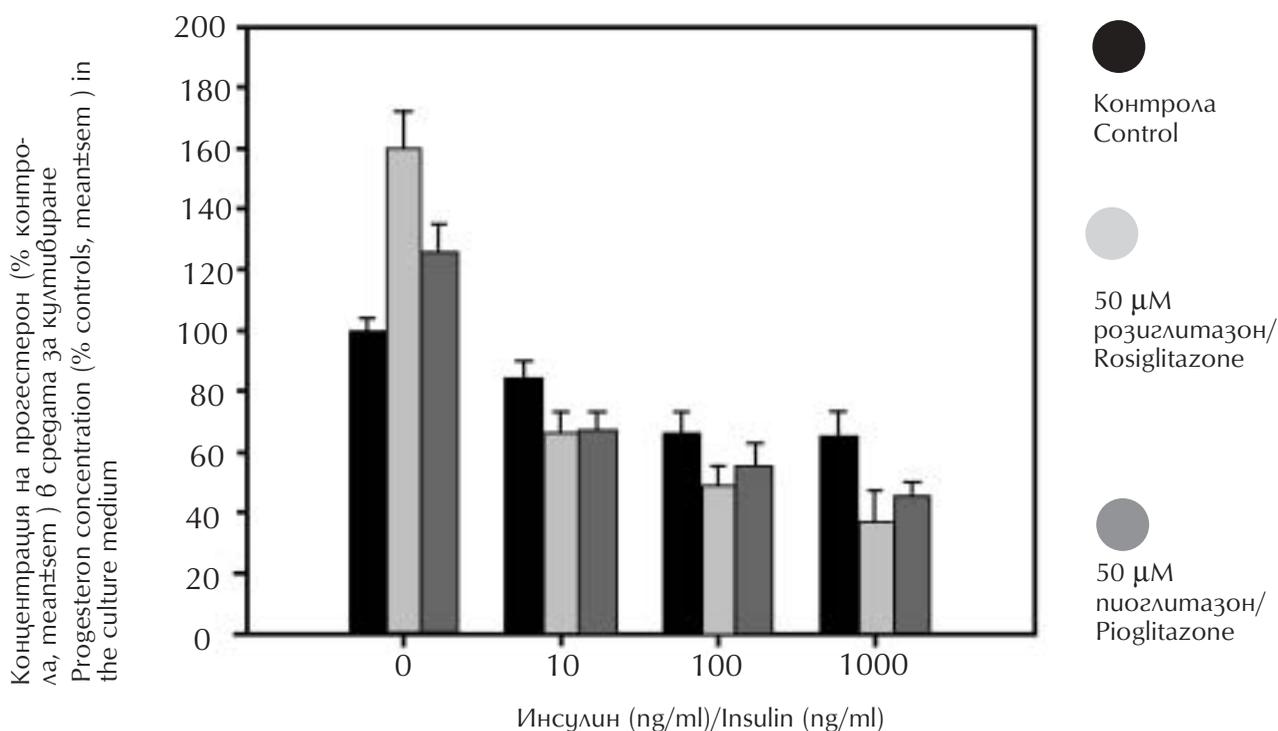
**Фигура 2.** Инсулин-независим и инсулин-зависим ефект на розиглитазон и пиоглитазон (50 μM) върху продукцията на 17β-естрадиол, в отсъствие (а) и присъствие (б) на 100 ng/ml ФСХ, от човешки овариални клетки.

**Figure 2.** Insulin independent and insulin-dependent effect of rosiglitazone on pioglitazone (50 μM) 17β - estradiol production with and without 100ng/ml FSH by human ovarian cells



**Фигура 3.** Инсулин-независим и инсулин-зависим ефект на розиглитазон и пиоглитазон (50 μM) върху продукцията на тестостерон от човешки овариални клетки.

**Figure 3.** Insulin independent and insulin-dependent effect of rosiglitazone on pioglitazone (50 μM) on testosterone production by human ovarian cells



**Фигура 4.** Инсулин-независим и инсулин-зависим ефект на розиглитазон и пиоглитазон (50 μM) върху продукцията на IGFBP-1 от човешки овариални клетки.

**Figure 4.** Insulin independent and insulin-dependent effect of rosiglitazone on pioglitazone (50 μM) on IGFBP-1 by human ovarian cells

ята на IGFBP-1 до 13% ( $p < 0,001$ ) и 20% ( $p < 0,001$ ). Не беше отчетена статистически значима разлика в активността на гвата ТЗД по отношение продукцията на IGFBP-1.

## ОБСЪЖДАНЕ

Заедно с класическите таргети като мускулна, мастна тъкан и черен дроб, гнес яйчникът се разглежда като друг важен прицелен орган за действието на инсулин. В яйчника, инсулинът оказва непосредствени ефекти върху стероидогенезата, фоликуларното развитие, формирането на овариални кисти, процеси на апоптоза и т.н., като действа синергично с гонадотропините (5). Съществуват множество доказателства, че т. нар. състояние на хиперандрогенизъм, наблюдавано при жени в репродуктивна възраст в повечето случаи има отношение към нарушения в инсулин-свързаната овариална регулаторна система. Предполага се, че инсулинът в качеството си на растежен фактор стимулира тестостероновата биосинтеза в човешкия тека клетки и предизвиква акутно повишение на овариалната андрогенна продукция след приложение при лечение на диабет. Намаляването на нивата на циркулиращия инсулин води до редуция в овариалните андрогени (5). Въпреки че механизмът на инсулиновата резистентност е все още ненапълно разбран, ясно е, че увеличените нива на циркулиращ инсулин водят до увеличаване на нивата на андрогените. Инсулиновата резистентност, много често състояние, представено в ПКОС и тип 2 *diabetes mellitus* и често водещи до хиперандрогенизъм, могат да бъдат успешно третирани с инсулин-сенсibiliзиращи агенти, които увеличават чувствителността на клетките към инсулина. ТЗД подобряват нарушената инсулинова сензитивност. Те също така взаимодействат с някои цитокини при оказването на ефекти върху глюкозия и липиден метаболизъм. ТЗД се свързват с PPAR $\gamma$  рецептора, член на ядрената рецепторна суперфамилия от транскрипционни фактори.

Инхибиторното действие на ТЗД върху овариалната андрогенна продукция е свързано с редуцията на нивата на циркулиращ инсулин. По този начин, подобрявайки инсулиновата сензитивност, ТЗД оказват директно действие при нормализиране на нарушените андрогенни нива. През последните години множество експериментални *in vitro* и *in vivo* доказателства при лабораторни животни и човек насочват към възможността, ТЗД директно да повлияват гонадалните стероидогенни тека и стромални клетки и директно да инхибират активността на ключови ензими в процесите на стероидогенеза, като 3 $\beta$ -HSD, 17 $\alpha$ -хидроксилаза, 17,20-лиаза, гезмолаза и ароматаза.

Получените резултати недвусмислено подкрепиха хипотезата и представиха доказателства, че гвата изследвани ТЗД, розиглитазон и пиоглитазон, регулират директно овариалната стероидогенеза. И за гвата изследвани ТЗД беше установен директен стимулиращ ефект по отношение на прогестероновата продукция и директен инхибиращ ефект върху продукцията на тестостерон. По отношение на базалната и ФСХ-стимулирана естрадиолова продукция, действието на гвата агента беше диференцирано: инхибиращо за пиоглитазон и липса на ефект за розиглитазон. Амплифициране на стимулираната от ФСХ и инсулин продукция на естрадиол и инсулин-индуцираната стимулация на тестостерон беше установена и за гвата ТЗД. От съществено значение за участието на ТЗД в контрола на инсулин-свързаната овариална регулаторна система са получените резултати по отношение директното стимулиращо въздействие на розиглитазон и пиоглитазон върху продукцията на IGFBP-1 в отсъствие на инсулин.

Данните по отношение експресията на PPAR- $\gamma$  в овариална тъкан показват, че инсулинът е в състояние да стимулира експресията на този протеин. Двата тиазолидиндиона са в състояние допълнително да стимулират синтезата на ядрения ко-фактор.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получените резултати дават основание за твърдението, че използваните инсулин-сенсibiliзиращи вещества са в състояние да оказват въздействие върху секрецията на половите стероиди in-vitro. Тези данни поставят редица въпроси за значението на инсулин-активираната сигнална трансдукция в контрола на стероидогенезата и биологичното действие на инсулина в репродуктивна тъкан. Установяването на взаимодействие между двата биохимични пътя на сигнална трансдукция – на инсулина и на PPAR-γ агонистите, разкрива съвсем нови направления за изследване контрола на стероидогенните функции чрез модулиране активността на членове от фамилията на транскрипционните фактори.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Представените изследвания са частично финансирани чрез фондациите Thanks to Scandinavia и Gerald J. Friedman.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Burghen, G. A., J. R. Givens, A. E. Kitabchi. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50, 1980, 113–116.
2. Dunaif, A., J. R. Givens, et al. The Polycystic Ovary Syndrome. *Blackwell Scientific, Cambridge, MA.*, 1992, 338-346.
3. Dunaif, A., D. Scott, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 1996, 3299–3306.

4. Nahum, R., K. J. Thong, S. G. Hillier. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum. Reprod.*, 10, 1995, 75-81.
5. Poretsky, L., N. A. Cataldo, et al. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr. Rev.*, 20, 1999, 535-582.
6. Poretsky, L., D. Seto-Young, et al. Phosphatidylinositol-3 kinase-independent insulin action pathway(s) in the human ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 2001, 3115–3119.
7. Romero, G., L. Lutell, et al. Phosphatidylinositol-glycan anchors of membrane proteins: potential precursors of insulin mediators. *Science*, 240, 1988, 509-511.
8. Seto-Young, D., O. Leonardi, et al. Hormonally active nontransformed human ovarian cell culture from oophorectomy specimens: methods of development and initial characterization. *Horm. Res.*, 64, 2005, 238-247.
9. Seto-Young, D., J. Zajac, et al. The Role of Mitogen-Activated Protein Kinase in Insulin and Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I) Signaling Cascades for Progesterone and IGF-Binding Protein-1 Production in Human Granulosa Cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 2003, 3385-3391.
10. Thissen, J. P., J. B. Pucilowska, L. E. Underwood. Differential regulation of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein-1 messenger ribonucleic acids by amino acid availability and growth hormone in rat hepatocyte primary culture. *Endocrinology*, 134, 1994, 1570-1576.
11. Veldhuis, J. D., G. Zhang, J. C. Garmey. Troglitazone, an insulin-sensitizing thiazolidinedione, represses combined stimulation by LH and insulin of de novo androgen biosynthesis by thecal cells in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 2002, 1129-1133.

## АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Димитър Автански  
Институт по Биология и Иммунология на  
размножаването БАН  
73 Цариградско шосе, 1113 София  
Email: d\_avtanski@yahoo.com

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dimiter Avtanski  
Department of Immunoneuroendocrinology,  
Institute of Biology and Immunology of Reproduction,  
Bulgarian Academy of Sciences  
Email: d\_avtanski@yahoo.com

## Десет-годишен опит в ретроперитонеалната ендоскопска адреналектомия

Д-р Георги Тодоров, д.м.

Катедра по Хирургически Болести, II-ра Хирургия,  
Медицински университет, София

## Ten Years Experience in Retroperitoneal Endoscopic Adrenalectomy

George Todorov, MD, PhD

Second Surgical Department, Medical University, Sofia, Sofia

### Резюме

Цел: Да се установи ефективността на ретроперитонеалната ендоскопска адреналектомия (РЕА) при различна патология на надбъбречните жлези.

Методи: Представено е проспективно клинично проучване и анализ на резултатите от проведените за периода 11.1996-06. 2006 в Клиниката по Хирургически Болести към УМБАЛ "Александровска" 104 ретроперитонеални ендоскопски адреналектомии. Осъществени са при 101 пациента – 36 мъже и 65 жени, средна възраст – 50,6 г. (17-77). Като показани за РЕА сме приели: билатерална адренална хиперплазия при АКТХ-зависим Cushing-синдром, функционално активни адренални тумори (адrenalен аденом при алдостеронизъм – Conn-аденом, феохромоцитом, АКТХ – независим Cushing-синдром – Cushing-аденом,

### Abstract

**Aim:** The author evaluates the effectiveness of endoscopic retroperitoneal adrenalectomy for a variety of endocrine disorders.

**Methods:** One hundred and four consecutive retroperitoneal endoscopic adrenalectomies performed from November 1996 till June 2006 were reviewed and evaluated in a prospective study. There were 65 females and 36 males included in the study. The mean age was 50,6 years (range 17-77 years). Indications for the operations were Cushing's disease, cortisol-producing adenomas, pheochromocytomas, aldosterone-producing adenomas, non-secreting tumours

**Results:** Mean operative time was 114 min (range 30-240 min). The estimated bloodloss was 60 ml (range 0-550 ml). The average length of hospital stay was 5 days (range 2-10 days). None of the patients revealed recurrence

функционално неактивни адrenalни тумори - инциденталомии над 3 см, кисти, хемангиоми.

Резултати: Средното оперативно време при извършване на интервенциите е 114 мин (30 – 240). Средната интраоперативна кръвозагуба бе 60 мл (0-550 мл), а значимите постоперативни уложнения – 5,77%. Процентът на конверсии е 11,48%. При проведените 104 ретроперитонеални ендоскопски супрареналектомии средният постоперативен престой е 5 дни (2-10). При проследяването на 1, 6, 12, 24 месец постоперативно не сме установили рецидив при малигнените заболявания, при близо половината от проследените пациенти се установи намаляване или спиране на антихипертензивната медикация.

Заклучение: Въведена едва през 1994 РЕА носи всички предимства на миниинвазивната хирургия. Провеждана от опитен и трениран в ендокринната и миниинвазивна хирургия екип тази оперативна процедура се превърна в стандартен метод за лечение на бенигнените лезии на надбъбречните жлези.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** ретроперитонеална ендоскопска адrenalектомия, мини-инвазивна адrenalектомия

---

### Въведение

Ретроперитонеалната ендоскопска адrenalектомия (РЕА) е въведена от M.Kelly през 1994г. (1), а в България само две години по-късно - през 1996 г. във II-ра Хирургия, УМБАЛ "Александровска", гр. София. За периода 11.1996-06.2006 в Клиниката са извършени 104 РЕА, като в последните години техният брой значително надвишава този на конвенционалните процедури. Представяме проспективно клинично проучване и анализ на резултатите от въвеждането и утвърждаването на тази оперативна техника като новия "златен стандарт" в областта на хирургичното

of malignancy, more than 60 % of patients are with reduction in or with no antihypertensive therapy.

Conclusion: Retroperitoneal endoscopic adrenalectomy has all the advantages of minimally invasive surgery. It is a safe and feasible procedure when performed by a team experienced in endocrine and endoscopic surgery and has become a standard method of treatment for benign adrenal tumour pathology.

---

**KEY WORDS:** retroperitoneal endoscopic adrenalectomy, mini-invasive adrenalectomy.

---

лечение на бенигнената надбъбречна патология.

Оператор при всички процедури е авторът на статията. Оперативните интервенции са извършвани след получаване информатирано съгласие на пациентите.

### Материал и методи

За периода 11.1996г. – 06. 2006г. в Катедрата по хирургически болести, УМБАЛ "Александровска", гр. София са проведени 104 ендоскопски ретроперитонеални адrenalектомии. Осъществени са при 101 пациента – 36 мъже и 65 жени, средна възраст – 50, 64 г. (17-77). Демографската ха-

рактеристика е представена в табл. 1. Разпределението на пациентите по нозологични единици е посочено в табл. 2.

Като показани за ретроперитонеална ендоскопска адrenaлектомия сме приели:

**Таблица 1.** Демографска характеристика на пациентите  
**Table 1.** Demographic characteristics of patients

Показател	PEA (n* = 101)
Период/Period	11.1996г. – 06.2006г.
Пол (мъже/жени) Gender (male/female)	36/65
Средна възраст (години)/Mean age (years)	50,64 (17 -77)
n* - брой пациенти n* - number of patients	

**Таблица 2.** Разпределение на пациентите по нозологични единици

**Table 2.** Nosologic distribution

Диагноза/Diagnose	Брой пациенти Patients	Процент %
1. Cushing-синдром/ Cushing-syndrome	18	18,18
2. Cushing-аденом/ Cushing-adenoma	34	34,3
3. Conn-аденом/ Conn's adenoma	16	16,17
4. Феохромоцитом/ Pheochromocitoma	6	6,06
5. Инциденталом/ Incidentaloma	19	19,19
6. Адренокортикален карцином/ Adrenocortical carcinoma	3	3,03
7. Адrenalни метастази Adrenal metastases	2	2,02
8. Адrenalна киста Adrenal cysts	1	1,01
9. Адrenalна псевдокиста Adrenal pseudocyst	1	1,01
10. Хемангиом/ Hemangioma	1	1,01
<b>ОБЩО /Total</b>	<b>101</b>	<b>100</b>

билатерална адrenalна хиперплазия при АКТХ-зависим Cushing-синдром, функционално активни адrenalни тумори (адrenalен аденон при алдостеронизъм-Conn-аденон, феохромоцитом, АКТХ – независим Cushing-синдром - Cushing-аденон, функционално неактивни адrenalни тумори - инциденталом наг 3 см, кисти, хемангиоми. При двамата пациента с Cushing-синдром е направена билатерална адrenaлектомия на два етапа – тотална PEA на първия и субтотална контралатерална PEA на втория по повод персистиране на клиничната и параклинична констелация на заболяването, а при един – с билатерален Conn-аденон – еднотапно билатерална субтотална адrenaлектомия. Видът и обемът на оперативната интервенция са представени в табл. 3.

При всички пациенти бяха проведени клинични (вкл. ВМІ), параклинични (вкл. прецизен хормонален статус) и образни (стандартни ехография и контрастна компютърна томография, при необходимост – ядрено магнитен резонанс) изследвания с оглед потвърждаване на диагнозата и провеждане на съответна предоперативна подготовка. При данни за инциденталом са провеждани активно щателни хормонални изследвания с оглед изключване на субклиничен Cushing-синдром и феохромоцитом, както и образни изследвания за преценка на малигния потенциал на формацията.

В рамките на проспективното проучване сме оценявали възраст, пол, диагноза, размер и локализация на туморната формация, ВМІ, оперативно време, интраоперативни и постоперативни усложнения, следопера-

**Таблица 3.** Вид и обем на оперативната интервенция  
**Table 3.** Type of surgical procedure

<b>РЕА /REA</b>	<b>104</b>
<b>Ляво/Left</b>	59
<b>Субтотална/ Subtotal</b>	42
<b>Тотална/ Total</b>	7
<b>Конверсии/ Conversions</b>	17
<b>Дясно/Right</b>	33
<b>Субтотална/ Subtotal</b>	17
<b>Тотална/Total</b>	16
<b>Конверсии Conversions</b>	5

тивен болничен престой. Проследяването е осъществявано на 1, 6, 12, 24 месеца постоперативно чрез контролни клинични прегледи и телефонни анкети.

Статистическата обработка на резултатите е направена с използване на статистически софтуерен продукт - SPSS 12.0 (Chicago, IL, USA:2004). Резултатите са представени като средни, съответно с минимална и максимална, стойности. Използвани са Student-Fisher test, тестове за непараметричен анализ (Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis test, Chi-Square test), както и GLM (general linear model) multivariate analysis. За статистически значима е приемана стойност  $p < 0,05$ .

### Оперативна техника

Операцията извършваме под обща интубационна анестезия, централна венозна катетеризация, постоянно мониториране на хемодинамичните показатели, капнометрия и капнография.

След въвеждане в анестезия на пациента се поставя уретрален катетър и се репозиционира в ляво или дясно лумботомно положение. Операторът е от дясната страна, първият и втори асистент – от ляво. След щателно почистване на оперативното поле се прави 15 mm кожна инци-

зия под 12 ребро, откъдето чрез отпрепариране под визуален контрол се прониква в ретроперитонеалното пространство. Чрез балонен дисектор под оптичен контрол се оформя работно пространство и чрез балонен троакар се поддържа напрегнат ретро-пневмоперитонеум –  $p=12-15$  mmHg. Местата за поставяне на троакарите се проектират по предна и задна аксиларна линия. По остър начин се отваря фасцията на Gerota, която е основен ориентир, и се достига до мастната капсула на бъбрека. След дисекция и/или резекция на мастната капсула посредством ултразвуквия дисектор се визуализира горният полюс на бъбрека, който е друг основен ориентир в ретроперитонеалното пространство. Дисекцията на адrenalната жлеза извършваме използвайки ултразвуквия дисектор. Спесименът поставяме в пластмасов Endo – bag, който се екстирпирва през първоначалната кожна инцизия. В някои случаи, когато туморът е с по-големи размери, това може да наложи разширяване на инцизията с оглед запазване целостта на спесимена (hand-assisted adrenalectomy).

### Резултати

От 104-те ретроперитонеални ендоскопски адrenalектомии 92 бяха осъществени тотално ендоскопски – при 12 се наложи конверсия – преминаване към конвенционална адrenalектомия. Причините са посочени в табл. 4.

Средният размер на отстранените туморни формации е 37,3 mm (15 – 80) Най-големите туморни формации, които сме отстранили успешно ендоскопски без да се е наложила конверсия, са с размери от  $> 6$  cm – в три случая – единият Cushing-агеном (8cm), другите два – инциденталомии.

Средното оперативно време е 114 мин (30 – 240). Средната интраоперативна кръвозагуба - 60 ml (0-550 ml), значимите постоперативни уложнения са посочени на табл 5.

От нашия материал 55,7 % от пациентите, при които бе проведена РЕА, бяха с

**Таблица 4.** Причини за конверсия  
**Table 4.** Reasons for conversion

Причини за конверсия/ Reasons for conversion	Брой
Кървене от туморната формация/Bleeding from tumor	1
Кървене от лезия на бъбречния паренхим/Bleeding from renal parenchymal lesion	1
Трудна ориентация/Difficult orientation in the retroperitoneal space	2
Пневмоперитонеум/ Pneumoperitoneum	1
Пневмоперитонеум + пневмоторакс/ Pneumoperitoneum + pneumothorax	1
Хемодинамични нарушения при феохромоцитом/ Intraoperative cardiovascular instability in pheochromocytoma	2
Много големи размери на туморната формация/ Too-large tumor	2
Технически причини/ Technical reasons	1
Инфилтрация към съседни структури/Infiltration to adjacent structures	1
Общо/Total	12 (11,48%)

**Таблица 5.** Постоперативни усложнения при PEA  
**Table 5.** Postoperative complications - REA

Постоперативни усложнения/ Major Postoperative complications	Брой/ Number
Ретроперитонеален абсцес/ Retroperitoneal abscessus	1
Постоперативна хеморагия/ Postoperative bleeding	3
Постоперативна хеморагия и мозъчен инсулт/Postoperative bleeding, cerebral ischaemia	1
Ретроперитонеален хематом/ Retroperitoneal hematoma	1
Общо/Total	6 (5,77%)

наднормено тегло, като 19 от тях – 18,27% – с морбидно затлъстяване (BMI>30). При 5 от случаите (5,05%) се наложи системно прилагане на обезболяващи сред-

ства в рамките на два следоперативни дни. При останалите пациенти аналгетик е прилаган само еднократно в ранния постоперативен период. Пациентите бяха раздвижвани между 4-и 6-час след оперативната интервенция.

При проведените 104 ретроперитонеални ендоскопски супраренаналектомии средният постоперативен престой е 5 дни (2-10). По-голям престой отчитаме при случаите, при които се е наложила конверсия (средно 8 дни) или са настъпили постоперативни усложнения (средно 6 дни), изискващи динамично наблюдение и съответно адекватно активно поведение.

Проследяването се осъществява чрез клинични прегледи и телефонни анкети на случаите, при които се е наложила конверсия (средно 8 дни) или са настъпили постоперативни усложнения.

**Таблица 6,7.** Резултати от проследяването при пациентите с PEA

**Table 6,7.** Results from follow-up - REA

Срок на проследяване Follow-up period	Брой пациенти Number of patients
До 6 м/< 6 months	65
12м/12 months	34
24м/24 months	32
Наг 36 м/> 36 months	19

Показател	Брой пациенти Number of patients	%
Рецидив на болестта (АСТН-зависим Cushing-синдром)/Disease recurrence (ACTH-dependent Cushing-syndrome)	2	1,92
Персистиране на субективните оплаквания/ Persistence of subjective complaints	7	6,73
Намаляване или спиране на антихипертензивната терапия/Reduction or cessation of antihypertensive therapy	48	46,15

перативни усложнения (средно 6 дни), изискващи динамично наблюдение и съответно адекватно активно поведение.

Проследяването се осъществява чрез клинични прегледи и телефонни анкети на 1, 6, 12, 24 месец постоперативно. Не сме установили рецидив при малигнените заболявания, при близо половината от проследените пациенти се установи намаляване или спиране на антихипертензивната медикация (табл. 6, 7).

### Обсъждане

Представеното проучване показва опита ни в ендоскопската ретроперитонеална адrenaлектomia в течение на десет години.

Бенигнената адrenaлна патология е водещата индикация за миниинвазивен хирургичен достъп, докато доказано инвазивните адrenaлни лезии остават приоритет на конвенционалната, съобразена с основните онкологични принципи, интервенция. За хирургическо лечение сме приели за показани инциденталомии с размери над 3 см с оглед наличния малигнен потенциал, след щателно изследване за хормонална продукция и търсене на субклиничен Къшинг-синдром или феохромоцитом и адекватна преценка образните показатели за структура и инвазивност. Ограниченото работно пространство налага определяне размера на бенигнената туморна формация от 6-8 до 10 см като релативно противопоказание за PEA.

Въпреки големия процент конверсии при феохромоцитомите, които в нашия топик само в 2 от 5 случая бяха свързани с хемодинамични причини, този функционално активен тумор не бива да се разглежда като контраиндикация за PEA (5, 8). В тази насока адекватната предоперативна подготовка, включваща задължително  $\alpha$ -блокада, както и стриктния хемодинамичен контрол, особено при създаването на ретропневмоперитонеума и ранният контрол върху съдовите структури са безспорни предпоставки за избягване и редуциране до минимум интраоперативните ус-

ложнения и честотата на конверсии при тази патология.

Не сме наблюдавали рецидив на малигнения процес при ендоскопски отстранените адrenaлен карцином и метастатични лезии ( и в двата случая при бронхогенен карцином), нито "порт-сайт" метастази. Световният опит в тази патология расте и утвърждава метода като адекватен и ефективен при солитарните, добре ограничени метастатични лезии (2, 11, 12).

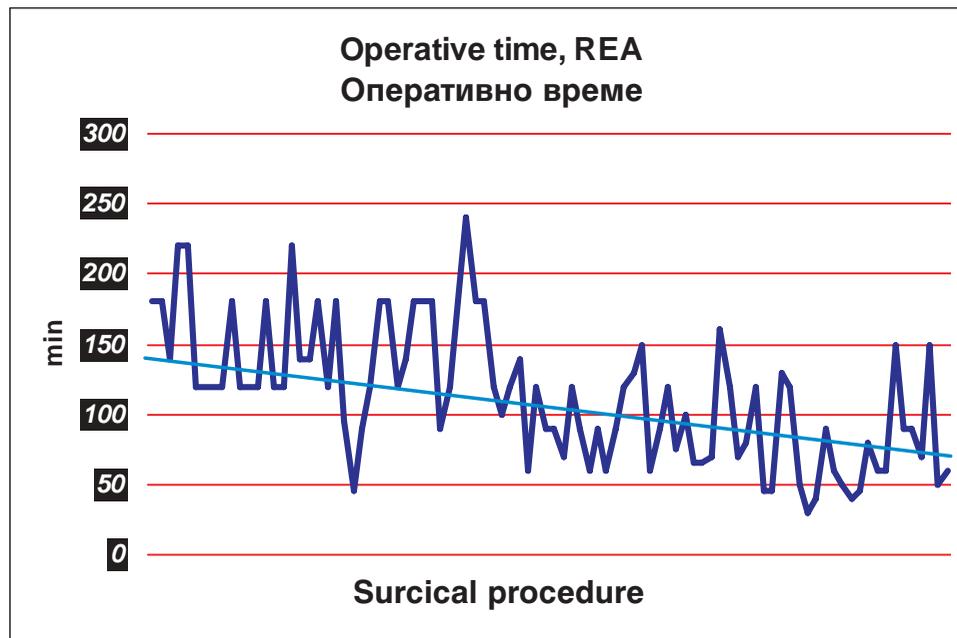
Понастоящем се използват четири основни миниинвазивни метода за осъществяване на адrenaлектomia – трансабдоминален (преден и латерален) и ретроперитонеален (латерален и заден). Предимствата им пред конвенционалната хирургия са безспорни и включват: намалена инвазивност на оперативната интервенция, намалена интраоперативна кръвозагуба, по-малко постоперативни усложнения, намаляване на постоперативната болка, по-бързо възстановяване на пациентите, съкратен постоперативен престой, намален козметичен дефект. Това установихме в сравнително проучване и анализ на резултатите с група конвенционални адrenaлектомии, проведени в клиниката за същия период от време (13).

Всеки един от мини-инвазивните достъпи има своите предимства и недостатъци, но и както показват редица проспективни проучвания – налице са съпоставими резултати (6, 10). Изборът на достъп считаме, че е предопределен при равни други условия (размер на бенигнената туморна формация < 8 см) главно от опита на оператора в конвенционалната адrenaлна хирургия.

Стандартизирането на метода е свързано със статистически сигнификантно ( $p < 0,05$ ) редуциране средното оперативно време (фиг. 1) и честотата на конверсии (фиг. 2) и усложнения, което е в пряка връзка с преодоляване на обучителната крива.

Не установихме сигнификантна зависимост на оперативното време в от: пол ( $p = 0,787$ ), локализация на патологичния процес (ляво/дясно) ( $p = 0,615$ ), диагноза

**Фигура 1.** Средно оперативно време – обективизиране на обучителната крива  
**Figure 1.** Mean operative time – learning curve



Conversion Rate Честота на конверсиите					
total общо	104			12	11.54
06.2005-06.2006	36	2	5.56		
01.2003-05.2004	34	4	10.34		
11.1996 -12.2002	34	6	17.64		
	11.1996 -12.2002	01.2003-05.2004	06.2005-06.2006	total	
Percent	17.64	10.34	5.56	11.54	
Conversions	6	4	2	12	
Number of REA	34	34	36	104	
	Number of REA		Conversions	Percent	
	Брой REA		Конверсия	Процент	

**Фигура 2.** Честота на конверсия  
**Figure 2.** Conversion rate

( $p=0,667$ ), обем на операцията (тотална/субтотална адrenaлектомия) ( $p=0,355$ ), размер на туморната формация ( $p=0,460$ ), нито от ВМІ ( $p=0,781$ ).

При съвместното проследяване на пациентите с ендокринолози, сме отчетли нормализиране на хормоналния статус и значително редуциране в антихипертензивната терапия при пациентите с функционално-активни тумори на адrenaлните жлези. Клиничен и параклиничен рецидив на болестта установихме при двамата пациенти с Cushing-синдром и проведохме съответна контралатерална субтотална адrenaлектомия на втори етап. На 2-та година от интервенциите не сме отчетли локален рецидив, далечни и/или порт-метастази при случаите с адrenaнокортикален карцином и метастатични лезии.

### Заклучение

До преди няколко години се говореше за навлизането и утвърждаването на миниинвазивната адrenaлектомия като "новият златен стандарт" в хирургичното лечение на бенигнената надбъбречна патология. След анализиране резултатите от дългосрочните проучвания в рамките на 8-10 години се доказаха по безспорен начин нейната приложимост, адекватност и ефективност, предимствата ѝ на оперативен метод, ползата ѝ за пациента. Днес миниинвазивната адrenaлектомия замества конвенционалната по отношение на бенигнената адrenaлна патология (2).

### КНИГОПИС/REFERENCES

1. Kelly M, Jorgensen J, Magarey C, Extraperitoneal „laparoscopic“ adrenalectomy, *Aust N Z J Surg*, 1994, 64: 498-500
2. Hanssen W, Kuhry E, Casseres Y, Safety and efficacy of endoscopic retroperitoneal adrenalectomy, *Br J Surg*. 2006 Jun;93(6):715-9.

3. Gockel I, Kneist W, Heintz A, Endoscopic adrenalectomy: an analysis of the transperitoneal and retroperitoneal approaches and results of a prospective follow-up study. *Surg Endosc*. 2005 Apr;19(4):569-73.

4. Todorov G, Petkov R, Mladenovski V, Possibilities of retroperitoneal endoscopic surgery in treatment of adrenal diseases *Khirurgiia* (Sofia). 2004;60(1):22-5

5. Niemann U, Hiller W, Behrend M, 25 years experience of the surgical treatment of pheochromocytoma. *Eur J Surg*. 2002;168(12):716-9

6. Kneist W, Vetter G, Kann P The choice between transperitoneal and retroperitoneal adrenalectomy. A prospective study, *Chirurg*. 2004 Nov;75(11):1098-103

7. Stanek A, Kowalczyk M, Kaska L One hundred and ten consecutive uncomplicated retroperitoneal videoscopic adrenalectomies—Polish multicentre study, *Eur J Surg Oncol*. 2003 Apr;29(3):272-7

8. Berends FJ, Harst EV, Giraudo G, Safe retroperitoneal endoscopic resection of pheochromocytomas, *World J Surg*. 2002 May;26(5):527-31.

9. de Vries J, van den Berg G, Endoscopic adrenal surgery: a new standard in 10 years, *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002 Apr 6;146(14):664-8

10. Lezoche E, Guerrieri M, Feliciotti F, Anterior, lateral, and posterior retroperitoneal approaches in endoscopic adrenalectomy, *Surg Endosc*. 2002 Jan;16(1):96-9

11. Walz M K, Peitgen K, Markus V. Posterior Retroperitoneoscopic Adrenalectomy: Lessons Learned within Five Years, *World J. Surg*. 25, 728–734, 2001

12. Feliciotti F., Guerrieri M, Paganini M, Laparoscopic adrenalectomy for adrenal metastasis by anterior transperitoneal approach *Surg. Endosc*. 2003;17 p. 22

13. Тодоров Г., Петков Р., Луканова Ц., Сравнителен анализ на резултатите от приложението на ретроперитонеалната ендоскопска адrenaлектомия и конвенционалната адrenaлектомия при бенигненни лезии на надбъбречните жлези, *Сп. Хирургия*, 2005, 6, 9-13

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Георги Тодоров, г.м.  
гр. София, 1431, бул. "Г. Софийски" 1  
УМБАЛ "Александровска" II-ра Хирургия,  
Категора по Хирургически Болести  
e-mail: g\_todorov@hotmail.com  
Тел: 0887 706484; 9 230805

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

George Todorov  
Second Surgical Department, „Aleksandrovska“  
University Hospital, Sofia  
e-mail: g\_todorov@hotmail.com  
Тел: 0887 706484; 9 230805

# Д-р РАДКА ИВАНОВА БАЛЕВА

(7. 08. 1928 – 30. 07. 2006)

Напусна ни колежката Д-р Радка Балева, г. м. – изтъкнат ендокринолог, достоен представител на школата на Академик Иван Пенчев.

Д-р Р. Балева принадлежи към една от изтъкнатите лекарски фамилии в България. Нейният баща е известен хирург, покойният ѝ съпруг – също, а двете им дъщери днес са изтъкнати специалисти в различни области на медицината. Самата тя респектиреше с богатия си клиничен опит като интернист и ендокринолог с над 38 години лекарски стаж, от които 25 години като асистент, старши и главен асистент към Научния институт (сега Клиничен център) по ендокринология и геронтология на МУ – София.

Д-р Р. Балева е участвала активно в учебно-преподавателската дейност на Института с лекари-специализанти и студенти. Нейната научна продукция включва над 50 научни разработки – статии, глави от учебни ръководства, и доклади на научни форуми, много от които имат значим принос в областта на ендокринологията. Една от първите мащабни разработки у нас в областта на остеопорозата и минералния костен обмен е нейният дисертационен труд, за който през 1979 г. има присъдена научната степен к. м. н. – „Доктор по медицина“.

Като човек Д-р Радка Балева бе личност с високи морални качества. Ние, нейните колеги я познаваме като високо етична, скромна и внимателна към болните и всички нас човек, чудесен лекар и колега.

Поклон пред светлата ѝ памет!

Проф. Боян Лозанов

## УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

### **Адрес на редакционната колегия:**

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

### **Editorial Board Address for Correspondence:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

### **Титулна страница**

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

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

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

### **Основен текст на статията**

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

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

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

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

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

### **Title page**

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

### **Text of the article**

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

### **Illustrations**

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

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

### **Илюстрации и таблици**

Илюстрациите към текста (физикури, графички, 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 физикурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист с опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и на английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във физикурите. 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 (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.

### **References**

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

### **Examples**

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

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

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

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

### **Submission of manuscripts**

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

### **Примери:**

#### **Статия от списание:**

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

#### **Глава (раздел) от книга:**

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

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

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

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

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

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

Editorial board:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

## **ВАЖНО!**

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

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

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

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

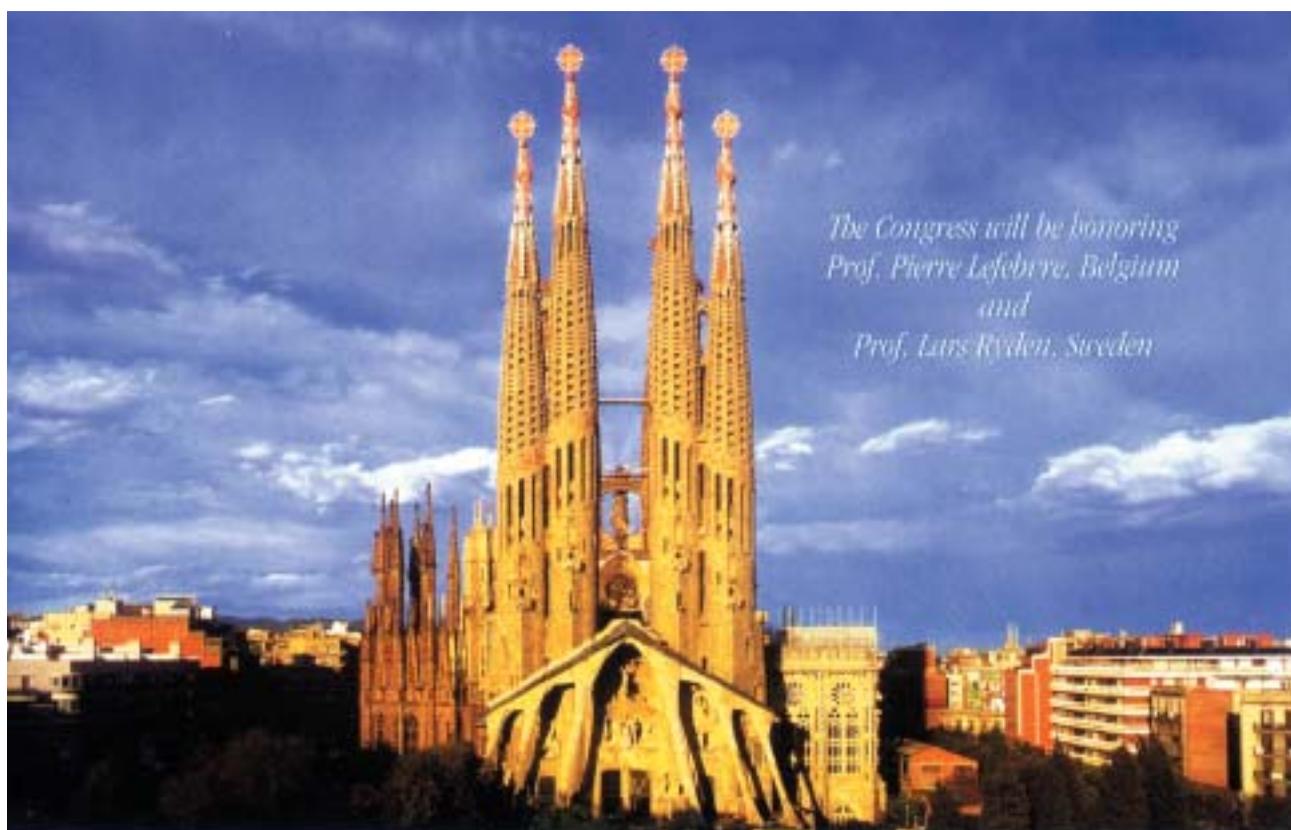
2<sup>nd</sup> International Congress on

“PREDIABETES”

and the

METABOLIC SYNDROME

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



BARCELONA, SPAIN, APRIL 25-28, 2007



[www.kenes.com/prediabetes2007](http://www.kenes.com/prediabetes2007)

# 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

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

*Editor-in-chief*  
Prof. Bojan LOZANOV

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

Каталожен  
номер 938

## Абонамент

за списание „Ендокринология“ – 2007 г.  
(том. 11, 4 книжки)

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

Цена за едногодишен абонамент – 28 лв.

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