

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ENDOCRINOLOGIA

**Списание
на Българското дружество
по ендокринология
(БДЕ)**

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

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

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

Редакционна колегия:

А.-М. Борисова, Ал. Куртев, Д. Коев, Ив. Цинликов, К. Христов, З. Каменов, К. Коприварова, Л. Коева, Л. Дянков, М. Орбецова, М. Протич, М. Петкова, С. Захариева, Ц. Танкова, В. Митев

Editorial Board:

A.-M. Borissova, Al. Kurtev, L. Koeva, I. Tzinlikov, D. Koev, K. Koprivarova, K. Hristozov, M. Protich, M. Petkova, L. Dyankov, M. Orbetzova, S. Zakharieva, Tz. Tankova, V. Mitev, Z. Kamenov

Редакционен съвет:

Г. Кирилов, Ж. Геренова, Ил. Атанасова, И. Даскалова, К. Цачев, М. Боянов, Т. Хаджиева, Т. Сечанов, Ф. Куманов, В. Цанева

Advisory Board:

G. Kirilov, J. Gerenova, I. Atanassova, I. Daskalova, K. Tzachev, M. Boianov, T. Hadzieva, T. Sechanov, F. Kumanov, V. Tzaneva

Международен научен съвет:

А. Булатов (Москва), Г. Ердоган (Анкара), А. Изидори (Рим), Б. Каранфилски (Скопие), П. Кендъл-Тейлър (Нюкасъл на Тайн), М. Кокулеско (Букурещ), Г. Красас (Солун), П. Лауберг (Дания), Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер), С. Рефетоф (Чикаго), М. Серрано Риос (Мадрид), Й. Фьовени (Будапеща)

International Scientific Board:

A. Bulatov (Moscow), M. Coculescu (Bucharest), G. Erdogan (Ankara), J. Fovenyi (Budapest), A. Isidori (Rome), B. Karanfilski (Scopie), P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne), G. Krassas (Thessaloniki), P. Lauberg (Denmark), J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag (Munster), S. Refetoff (Chicago), M. Serrano Rios (Madrid)

Списанието се индексира от/The journal is indexed by:

- Elsevier Bibliographic Databases, (SCOPUS) Netherlands
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том XVIII, книжка 3, 2013

Съдържание

Оригинални статии

Видинов К., Калинов К., Ганчев Г., Сечанов Т.

Нодозна струма – рискови фактори за появата на рецидив след хирургично лечение 116

**Христозов К., Бояджиева М., Радев Р., Сидерова М., Иванов К., Красналиев И.,
Колев Н., Ненков Р., Атанасова М.**

Фамилия с множествена ендокринна неоплазия тип 2 А 124

Каменова П., Атанасова И., Кирилов Г.

Ефект на метформин върху кардиометаболитните рискови фактори при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия 131

Каменова П., Кирилов Г., Атанасова И.

Ефект на метформин върху инсулиновата секреция и инсулинова резистентност при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия 141

Лозанов Б. Л., Горчева Д., Лозанов Б. С., Кадурина М., Цанков Н.

Редък случай на полигландуларен аутоимунен синдром, включващ захарен диабет тип - 1, Базедова болест и склеродерма на Бушке 151

Хроника 155

Указания за авторите 157

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център – МБАЛ по ендокринология,
„Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов),
Доц. Р. Ковачева – научен секретар (GSM 0898/60 86 02)

Journal

ENDOCRINOLOGIA

volume XVIII, number 3, 2013

Contents

Originale articles

Vidinov K., Kalinov K. *, Ganchev G., Sechanov T.

Nodular Goiter - Risk Factors for Recurrence After Surgical Treatment 116

Hristozov K, Boyadzhieva M, Radev R, Siderova M, Ivanov K, Krasnaliev I, Kolev N, Nenkov R, Atanasova M

A Family with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 A 124

Kamenova P., Atanasova I., Kirilov G.

Effect of Metformin on Cardiometabolic Risk Factors in Persons with Metabolic Syndrome, Normal Glucose Tolerance and Hyperinsulinaemia 131

Kamenova P., Kirilov G. Atanasova I.

Effect of Metformin on Insulin Secretion and Insulin Resistance in Persons with Metabolic Syndrome, Normal Glucose Tolerance and Hyperinsulinemia 141

Lozanov L. B. , Gorcheva D., Lozanov B. S. , Kadurina M. , Tzankov N.

A Rare Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome, Including Diabetes Mellitus – Type 1, Graves Disease and Cleroderma Adultorum Buschke 151

Chronicle155

Instructions to Authors 157

**Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria; Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobile (+0359) 888 680 343 Lozanov; email: bojan_lozanov@hotmail.com,
Assoc. Prof. R. Kovatcheva – Sci. Secretary (GSM 0898/60 86 02)**

Нодозна струма - рисковни фактори за появата на рецидив след хирургично лечение

Видинов К., Калинов К.*, Ганчев Г., Сечанов Т.

Клиника по Ендокринна Хирургия, УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, МУ – София

*Категра по информатика, Нов Български Университет – София

Nodular Goiter - Risk Factors for Recurrence After Surgical Treatment

Vidinov K., Kalinov K.*, Ganchev G., Sechanov T.

USBALE „Acad. Iv. Penchev“ Hospital, Department of Endocrine surgery, Medical University – Sofia, Bulgaria

*Department Informatics, New Bulgarian University – Sofia, Bulgaria

Резюме

Независимо от напредъка на хирургичната техника, оперативното лечение на нодозната струма все още крие риск от увреда на паратироидните жлези и рекурентните нерви. В това проучване ние се опитваме да установим рисковите фактори за рецидивирание и да направим оценка на необходимостта за извършването на тироектомия.

За постигане на целта си ние използвахме ИЗ на 551 пациента лекувани по повод на рецидивна нодозна еутироидна струма в Клиниката по Ендокринна хирургия за периода от 01. 01. 2003 до 01. 01. 2011. За контролна група използвахме 95 пациента лекувани по повод на нодозна еу-

Abstract

Although there have been significant advances in the surgical technique the surgery for recurrent nodular goiter is associated with a significant risk of parathyroid and recurrent laryngeal nerve (RLN) morbidity. In this study we tried to find out the risk factors for recurrence and to assess the need for total thyroidectomy for nodular goiter.

To reach our goal we used the documentation of 551 patients treated for recurrent nodular goiter in the department of Endocrine surgery from 01. 01. 2003 to 01. 01. 2011. We used control group as a 95 patient treated in the same period for nodular goiter. For their surgical treatment we used total thyroidectomy and their thyroid glands were used for ultrastructural analysis.

тироидна струма в клиниката, с извършена тироидектомия и взет материал за ултрасструктурно изследване на щитовидната жлеза.

Комбинирания анализ на 551 пациента с рецидивна струма и 95 тироидектомирани пациента установи два основни рисковни фактори, спомагащи рецидив на заболяването – фамилната обремененост и млада възраст при първичната операция.

В заключение препоръчваме провеждането на тироидектомия по повод на нодозна струма в случаите на фамилна обремененост и млада възраст при провеждане на оперативното лечение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Тироидектомия, рискови фактори, рецидив, нодозна струма

Нодозната струма е едно от най-често срещаните заболявания на щитовидната жлеза. Въпреки огромния напредък в неговото диагностициране и терапия все още съществуват редица спорни въпроси относно неговото хирургично лечение. В световната практика се препоръчва и се изпълнява тироидектомия, докато в България все още масово се използва субтоталната резекция. Субтоталната резекция бе приета за „златен стандарт“ в продължение на много години, въпреки риска за поява на рецидив (между 3 и 20%) (13). Характерното за тези рецидиви е, че се появяват след 10 годишен период (1). За да се намали честотата на рецидивирането много автори използваха следоперативна супресивна терапия с L-тироксин, но нейната ефективност бе малка (15) (11). При тироидектомията рецидивите са доведени до абсолютния минимум и поради този факт в момента тя е препоръчаната операция за двустранна полинодозна струма (7).

The combined analysis of 551 patients with recurrent nodular goiter and 95 patients with total thyroidectomy showed two main risk factors – family history and young age at the first operation.

Based on our results we recommend total thyroidectomy for nodular goiter in patients with family history of nodular goiter and young age at the first operation.

KEY WORDS: Total thyroidectomy, risk factors, recurrence, nodular goiter

Опонентите на тази радикална операция изтъкват страничните ефекти на доживотната заместителна терапия.

Целта на това ретроспективно проучване е да установи риска за появата на рецидив след нерадикална резекция на щитовидната жлеза.

Материал и методи

Ние анализирахме документацията на 551 пациенти с нодозна струма (оперирани през периода 01. 01. 2003 до 01. 01. 2011г), като обърнахме внимание на предполагаемите рискови фактори (възраст, пол, фамилна обремененост, първична операция, едностранна или двустранна патология, следоперативна супресивна терапия) и тяхното статистическо разпределение. За поставяне на диагнозата при всичките 551 пациента бе използвана ехография на щитовидната жлеза и изследване на ТСХ. Основния критерии за реоперация при тези пациенти бе палпируем възел на щито-

видната жлеза наг 1,5 см, доказан чрез УЗД, наличие на компресивен синдром или желанието на пациента. За да получим еднородна група ние използвахме пациенти с доказано хистологично при първата и при втората операция ногозна фоликуларна струма. За съжаление в ИЗ на така формираните групи не присъстваха данни за наличието на важни струмизенни фактори като: серумната концентрация на селен в кръвта (4), прием на контрацептиви или амиодарон, наличието на генетични изследвания за Tg-gene, TSHR-gene, NIS-gene (3).

За да изясним в по-големи детайли причините за рецидивирането ние използвахме контролна група пациенти (95 пациента) с извършена тироидектомия и не рецидивирали за посочения период. От техните щитовидни жлези бе взет материал за проучване на ултрасструктурните особености на стромата на щитовидната жлеза. Всички пациенти в контролната група бяха с верифицирана хистологична диагноза ногозна фоликуларна струма. Клиничната диагноза бе ногозна полиногозна струма с различна по големина формации ангажиращи и двата щитовидни дяла. Те бяха разделени на три групи – трийсет пациента бяха на възраст до 30 години, 30 души между 30 и 40 години и 35 пациента на възраст над 40 години. От всичките 95 пациента едва 12 души съобщиха за фамилна обремененост при снемане на анамнезата – всичките 12 споменаваха, че поне един родственик има диагноза ногозна еутироидна струма. Всичките 12 пациента бяха на възраст до 30 години. За да уточним до къде се простират патологичните ултрасструктурни промени вземахме материал от централната част на лезията, на разстояние 1 см и на 2 см от границата на лезията. Материалът се приготвяше за рутинно електронно микроскопско изследване и се наблюдаваше на електронен микроскоп Hitachi-H 500.

За статистическия анализ ние използвахме корелационен и регресионен анализ с повече от една променлива на получените

резултати с SPSS 19,0 software package (SPSS Inc., Chicago, IL).

Резултати

При 551 пациента с рецидивирала ногозна струма се наблюдава превес на жените спрямо мъжете – жени (93,4%) и мъже (6,6 %). Средната възраст за реоперация при жените е 52,94 години, докато при мъжете е 48,3 години. Средното време от първичната операция до оперативната намеса в нашата клиника при жените е 207,33 месеца, а при мъжете значително по малко 164,2 месеца. Първичната операция при 206 пациента е била едностранна парциална резекция (обема на първичната патология е бил единична формация в един от щитовидните лобове), при 84 двустранна парциална резекция (обема на първичната патология е бил единична формация във всеки от щитовидните лобове), при 189 едностранна субтотална резекция, (обема на първичната патология е бил няколко формация в един от щитовидните лобове) при 19 двустранна субтотална резекция (обема на първичната патология е бил няколко формация във всеки от щитовидните лобове), при 90 лобектомия (обема на първичната патология е бил няколко формация в един от щитовидните лобове) и при 3 тироидектомия (обема на първичната патология е бил няколко формация във всеки от щитовидните лобове). От всичките 551 пациента с рецидив на ногозна струма само при 41 след първичната операция са били на заместителна терапия с L-тироксин (25 са приемали 50 микрограма, 8 са приемали 75 микрограма и 8 са приемали 100 микрограма). Интересен факт е че, 62,06% (342 души) от пациентите с рецидивирала ногозна струма са потвърдили наличие на фамилна обремененост при снемането на анамнеза в клиниката ни. Под наличие на фамилна обремененост разбираме че поне един родственик има диагноза ногозна еутироидна струма, без автоимунна генеза и без наличие на хипертиреозидизъм.

От голямо значение бе да оценим сте-

пента на свързаност между вида на обема на оперативната интервенция в нашата клиника и редица независими променливи при ногозната струма. След като направихме корелационен анализ на базата данни ние получихме статистически значима зависимост при следните независими фактори – Положителна корелация при вид на първичната операция $r = 0,100$ $p < 0,0001$, вид на следоперативния рецидив $r = 0,398$ $p < 0,0001$, време от операцията до появата на рецидив $r = 0,260$ $p < 0,002$ и Отрицателна корелация при възрастта при първата операция $r = -0,640$ $p < 0,037$. От получената отрицателна корелация при възрастта на па-

циентите при първата операция следва да заключим, че колкото по-ранно е проведена първичната операция толкова този пациент е по-застрашен от извършване на радикална операция при рецидив. Поради тази корелация интересна бе връзката между възрастта на първичната операция и времето за появата на рецидив. Връзката между тези две характеристики е отрицателна и умерено изразена ($r = -0,425$), но статистически значима.

Следващата стъпка бе да се опитаме да предскажем времето за появата на рецидив (в месеци) като използваме възрастта при първата операция (таб. 1).

Таблица 1. Регресионен модел за предсказване времето от първичната операция до появата на рецидив използвайки възрастта при първичната операция.

Table 1. Regression model for predicting the time from primary surgery to the relapse

Model Summary

Model/Модел	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.425a	0,181	0,179	104,305

a. Предиктор/ Predictors: (Constant), Възраст (гог.) при първа операция/ Age at the first operation

ANOVA^a

Model/Модел	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression/ Регресия	1316025,983	1	1316025,983	120,965	0,000b
1 Residual/ Остатъчен	5972806,928	549	10879,430		
Total/Общо	7288832,911	550			

a. Dependent Variable: Време от операцията до поява на рецидива (месеци)
Time from operation to recurrence (months)

b. Predictors: (Constant), Възраст (гог.) при първа операция
Age (years) at the first operation

Coefficients^a

Model/Модел	Unstandardized Coefficients Нестандартен коефициент		Standardized Coefficients Стандартен коефициент	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	359,745	14,667		24,527	.000
1 Възраст (год.) при първа операция	-4,301	.391	-.425	-10,998	.000

a. Dependent Variable: Време от операцията до поява на рецидива (месеци)/ *Time from operation to recurrence (months)*

Таблица 2. Количествена оценка на ултраструктурните промени при изследваните пациенти със Струма нодоза

Table 2. Quantitative assessment of the ultrastructural changes in the patients with Struma nodosa

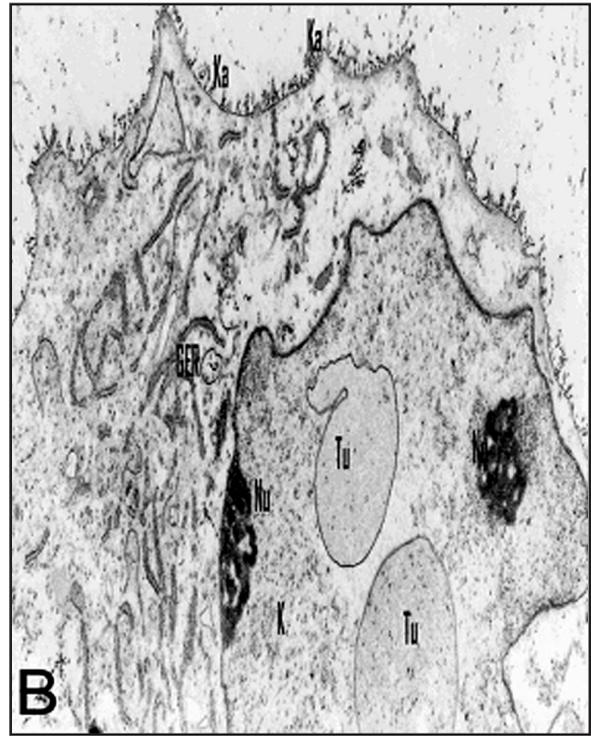
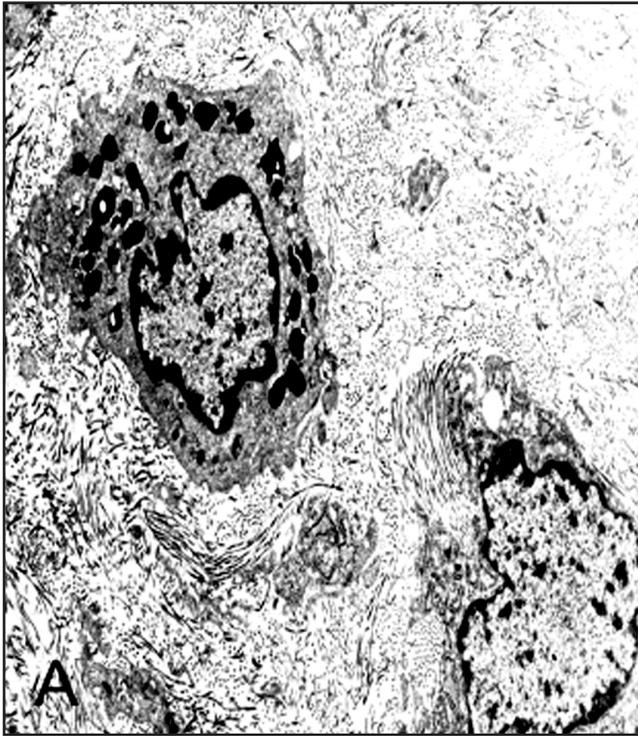
	Пациенти с Ядрени промени на тироцитите/ <i>Number Patients with nuclear changes in the thyrocytes</i>	Пациенти с цитоплазмени промени на тироци- тите/ <i>Number of Patients with cytoplasmic changes in the thyrocytes</i>	Пациенти с ядрени промени настромалните клетки / <i>Number of Patients with nuclear changes in the stromal cells</i>	Пациенти с цитоплазмени промени на стро- малните клетки/ <i>Number of patients with cytoplasmic changes in stromal cells</i>
Централна зона/ <i>Central zone</i>	95	95	95	95
Зона на 1 см от лезията/ <i>Zone 1 cm from the lesion</i>	92	88	82	84
Зона на 2 см от лезията/ <i>Zone 2 cm from the lesion</i>	19	11	34	4
Статистическа значимост при сравнение на Зона на 1 см и зона на 2 см от лезията/ <i>Statistical significance (p)</i>	p=0,040	p=0,007	p=0,023	p=0,014

Фигура 1. А) Клетки от стромата на нормална щитовидна жлеза.

В) Клетка от щитовидна жлеза с нодозна струма. Наблюдава се разкъсан гранулиран ендоплазмен ретикулум (GER) и тунеловидни образувания (Tu) в ядрото.

Figure 1. A) Cells from the stroma of a normal thyroid gland.

B) Cells from the stroma of patient with nodular goiter. There are torn granular endoplasmic reticulum (GER) and tunnel-like formations (Tu) in the nucleus.



За целта използвахме линейна регресия. Регресионния модел посочи също, че имаме умерено изразена отрицателна корелационна зависимост ($r = -0,425$), но модела обяснява едва 18,1% от резултатите. Това ни дава основание да заключим, че съществуват и други неизвестни фактори обясняващи времето до появата и самото рецидивирание на заболяването. Резултатите от получения регресионен модел са статистически достоверни ($p < 0,0001$), като регресионното уравнение изглежда по следния начин:

Време от първичната операция до поява на рецидив (месеци) = $360 - 4,301x$ (Възраст при първичната операция)

От получените резултати можем да кажем, че колкото пациентите са оперира-

ни в по ранна възраст толкова по късно ще се появи рецидив.

При нашето ултраструктурно проучване на стромата на щитовидната жлеза установихме значителни различия в трите изследвани зони. Стромата на жлезата се характеризира предимно с гнездовидни структури. Голяма част от септумите са задебелени в сравнение с тези при нормалните структури, а гнездовидните структури са разширени. Клетъчната съставка е предимно фибробластна, но се наблюдават и фиброцити. Клетките са вретеновидни или с неправилна форма. Притежават къси цитоплазмени израстъци. Ядрено-цитоплазматичният индекс се увеличава. В ядрата се откриват тунеловидни структури (Фиг. 1). Често се наблюдават

ядра с нагъната кариолема. В цитоплазмата преобладават гранулираният ендоплазмен ретикулум. Във всичките три зони електронномикроскопски се откриват ядрени промени, а в материала от централната част на лезията и от зоната на разстояние 1 см и цитоплазмени промени (таб. 2), говорещи за смутен клетъчен метаболизъм. При сравнение на материала от зоната на един см и зоната на два см се установяват статистически значими различия ($p < 0,05$) (табл. 2).

Дискусия

В днешно време честотата на рецидивните нодозни струми се увеличава. Една от причините за това явление е поголовното прилагане при всички пациенти на максимално органно-съхраняващи операции (13) (12). Повечето рецидиви на това заболяване се появяват след повече от 10 години от оперативното лечение и поради липсата на симптоми остават неоперирани дълго време (10). Този факт е видим и в нашето проучване. Основната причина за появата на рецидив е неадекватния обем на първичната операция (6). Повечето автори идентифицират младата възраст като рисков фактор за появата на рецидив при органносъхраняваща операция. *Visset et al* (14) и *Levin et al* (8) съобщават за статистически значим риск при пациенти по-млади от 40 години. Нашите статистически резултати показват, че колкото по-ранно е проведена първичната операция толкова този пациент е по-застрашен от извършване на радикална операция при рецидиви и още по-интересно, че колкото пациентите са оперирани в по-ранна възраст толкова по-късно ще се появи рецидив. Може би най-логичното обяснение за последното твърдение е факта, че повечето пациенти не са прегледани при профилактичните си постоперативни прегледи от високочестотен ехограф, поради масовото му приложение едва в последните 5 год. В нашето проучване се установи и още един рисков фактор – фамилната обремененост,

установена анамнестично (поне един родственик има диагноза нодозна еутироидна струма). Ултраструктурните проучвания показваха, че при всички пациенти с фамилна обремененост се установяват изменения и в 2 см зона от възела. Този факт трябва да говори за приложението на тироидектомия при анамнеза за фамилна обремененост. Нашите изводи се подкрепят от редица чужди проучвания (12) (5).

Ние не интерпретираме факторите на струмигенезата, показани обстойно в изследванията на други автори (9) поради липса на достатъчно данни в изследвания материал.

Заключение

Нашето проучване показва два основни рисков фактора за поява на рецидив – млада възраст при първата операция и фамилна обремененост. Ето защо ние препоръчваме извършването на тироидектомия при пациенти с анамнеза за фамилна обремененост или млада възраст за първична операция.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Велков М., И. Менгузов, Г. Дашев** Нодозни рецидивни струми. Особенности. Клинично протичане. *Хирургия*, 2000, 56 (2), 17-19
2. **Barczyński M et al.** Total Thyroidectomy for Benign Thyroid Disease: Is it Really Worthwhile? s.l.: *Annals of Surgery*, November 2011. Volume 254 - 5 - p 724-730.
3. **Brix TH, L. Hegedus** Genetic and Environmental factors in ethiology of simple goiter. 2000, *Ann Med*, Vol. 32.
4. **Chanoian GP.** Selenium and thyroid function in infantsq children and adolescents. 3-4, 1003, *Biofactors*, Vol. 19, 137-143.
5. **Efremidou EI, MS. Papageorgiou, N Liratzopoulos, KJ.** Manolas The efficacy and safety of total thyroidectomy in the management of benign thyroid disease: a review of 932 Cases. s.l.: *Can J Surg*, 2009. 52(1):39-44.
6. **Ho TW, AA Shaheen, E Dixon, A Harvey** Utilization of thyroidectomy for benign disease in the United States: a 15-year populationbased study. s.l.: *Am J Surg*, 2011. 201(5):569-73.
7. **Kraimps JL, R Marechaud, D Gineste, et al.** Analysis and prevention of recurrent goiter. s.l.: *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1993. 176:319-322.
8. **Levin K, A Clark, QY Duh, et al.** Reoperative thyroid surgery. s.l.: *Surgery*, 1992. 111:604-609.
9. **Lozanov Bojan.** Role of exogenous and Endogenous Factors in the Goitrogenesis. 2013, *Endocrinologia*, Vol. 1, 27-32.
10. **Menegaux F, G Turpin, M Dahman, et al.** Secondary thyroidectomy in patients with prior surgery for benign disease: a study of 203 cases. s.l.: *Surgery*, 1999. 125:479-483.
11. **Miccoli P, A Antonelli, P Lacconi, et al. s.l.:** Prospective, randomised, double-blind study about effectiveness of levothyroxine suppressive therapy in prevention of recurrence after operation: result at the third year follow-up. *Surgery*, 1993. 114:1097-1102.
12. **Reeve T, L Delbridge, P Brady, et al.** Secondary thyroidectomy: a twenty years of experience. s.l.: *World J. Surg.*, 1998. 12:449-453.
13. **Torre G, A Barreca, G Borgonovo, et al. s.l.** Goiter recurrence in patients submitted to thyroid-stimulating hormone suppression: possible role of insulin-like growth factors and insulin-like growth factor-binding proteins. *Surgery*, 2000. 127:99-103.
14. **Visset J, K Lumingo, MF Le Bodic, et al.** Total thyroidectomy for avoid- ing recurrences in benign goiters. s.l. : *Chirurgie*, 1991. 117:37-42.
15. **Wemeau JL, C Cousty, V Vlaeminck.** Hormonoterapie freinatrice pour nodule thyro?dien. *Paris: Ann. Endocrino*, 2000. 61:119-124.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Калин Видинов

Клиника по Ендокринна хирургия,
УСБАЛЕ „Акад. Ив. Пенчев“, София
Ул. Здраве 2, София 1463
Тел: 8956063 E-mail: kalin_vi@hotmail.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Kalin Vidinov MD

Department of Endocrine surgery,
USBALE „Acad. Iv. Penchev“ Hospital – Sofia
Zdrave 2 St, Sofia 1463
Tel: 8956063, E-mail: kalin_vi@hotmail.com

Фамилия с множествена ендокринна неоплазия тип 2 А**Христозов К¹, Бояджиева М¹, Радев Р³, Сидерова М¹, Иванов К⁴, Красналиев И², Колев Н⁴, Ненков Р³, Атанасова М⁵**Клиника по ендокринология¹,Катедра по обща и клинична патология²,Клиника по гръдна хирургия³, Катедра по обща и оперативна хирургия⁴, Клиника по гастроентерология МУ – Варна**A Family with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 A****Hristozov K¹, Boyadzhieva M¹, Radev R³, Siderova M¹, Ivanov K⁴, Krasnaliev I², Kolev N⁴, Nenkov R³, Atanasova M⁵**Clinic of Endocrinology¹,Department of General and Clinical Pathology²,Clinic of Thoracic Surgery³,Department of General and Operative Surgery⁴, Clinic of Gastroenterology⁵

Medical University – Varna

Резюме

Представяме три поколения на фамилия с МЕН 2А, характеризираща се с аутозомно доминантно унаследяване и близо 100% пенетрантност.

Пробандът, 35-годишен мъж, се диагностицира и оперира за десностранен адринален феохромоцитом и медуларен тиреоиден карцином (МТК) с шийни лимфни метастази. Майка му е била оперирана за двустранни феохромоцитомы на 47 годишна възраст и е имала тиреоиден възел. Починала е на 51 години, вероятно от метастатична болест. Най-големият от трите ѝ сина, 42-годишен брат на пробанда, бе асимптоматичен, с висок плазмен метанефрин,

Abstract

We report three generations of a family with MEN-2 A characterized by autosomal dominant inheritance and virtually 100% penetrance.

The proband, a 35-year-old man, was diagnosed and operated for right adrenal pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma (MTC) with lymph node metastasis. His mother turned out to be operated for bilateral pheochromocytoma at the age of 47 and had a thyroid nodule. She died at the age of 51 probably of metastatic disease. The oldest of her three sons, 42 years old brother of the proband, was asymptomatic and with high plasma metanephrine, normetanephrine and calcitonin. CT revealed bilateral adrenal tumors, histologi-

норметанефрин и калцитонин. КТ позитивно визуализира двустранни адrenalни тумори, хистологично верифицирани като феохромоцитом постоперативно. УЗ изследване се откриха тиреоидни възли и метастази в шийни лимфни възли, верифицирани като МТК след тиреоидектомията. Средният, 40-годишен брат, е с проведена тиреоидектомия на 28 годишна възраст поради МТК с шийни лимфни метастази. Установихме високи плазмени нива на метанефрин и норметанефрин и билатерални адrenalни лезии, с хистология на феохромоцитом постоперативно.

Тримата братя са носители на RET мутация в кодон 634, но без данни за първичен хиперпаратиреоидизъм.

Техните асимптомни деца, 16-годишен син на втория брат и 7-годишна дъщеря на най-младия, се оказаха носители на същата мутация и поради високия риск от развитие на агресивен МТК се проведе профилактична тиреоидектомия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: MEN 2A, медуларен тиреоиден карцином, феохромоцитом

Множествената ендокринна неоплазия тип 2 (MEN 2) е наследствен, карциномен синдром, предаващ се автозомно-доминантно с почти 100% пенетрантност на гена. Причинява се от активираща мутация в RET proto-oncogene, който кодира трансмембранен тирозин-киназен рецептор. Това позволява на рецептора да е непрекъснато активен, без да е свързан с лиганд, което предизвиква абнормен клетъчен растеж и делене. Най-чести са мутациите в екстрацелуларния домен и по-рядко в интрацелуларния. Всеки вариант на MEN 2 е резултат на различна мутация в RET гена с добра генотипно-фенотипна корелация. Различават се три варианта на синдрома: MEN 2A, когато медуларен тиреоиден кар-

цином (МТК) се съчетава с феохромоцитом и първичен хиперпаратиреоидизъм; MEN 2B, когато МТК се съчетава с феохромоцитом, марфанов синдром и ганглионевроми и т.н. фамилен МТК, като единствена проява на синдрома. Най-разпространена е активиращата мутация на екстрацелуларния 634 кодон, която води до развитието на MEN 2A. Докато МТК се среща обичайно при всички пациенти с MEN 2A, то адrenalен ФХЦ и хиперпаратиреоидизъм се развиват съответно само при 50% и 10-30% от пациентите.

The three brothers were carriers of RET mutation at codon 634 without evidence of primary hyperparathyroidism

Their asymptomatic children, a 16-year-old son of the second brother, and a 7-year-old daughter of the youngest brother, were also gene carriers of the same mutation. A total prophylactic thyroidectomy was performed because of the high risk of developing aggressive MTC.

KEY WORDS: MEN 2A, medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma

цином (МТК) се съчетава с феохромоцитом и първичен хиперпаратиреоидизъм; MEN 2B, когато МТК се съчетава с феохромоцитом, марфанов синдром и ганглионевроми и т.н. фамилен МТК, като единствена проява на синдрома. Най-разпространена е активиращата мутация на екстрацелуларния 634 кодон, която води до развитието на MEN 2A. Докато МТК се среща обичайно при всички пациенти с MEN 2A, то адrenalен ФХЦ и хиперпаратиреоидизъм се развиват съответно само при 50% и 10-30% от пациентите.

Описваме три поколения на фамилия с множествена ендокринна неоплазия (MEN) тип 2 A:

Пробанд: (вж. родословна схема)

Мъж на 35 години, най-малкият от трима братя, е приет в гастроентерологична клиника с оплаквания от редуция на тегло с 10 кг за един месец, гадене, несвързано с приема на храна и коремни болки. Абдоминалната ехоскопия установи лезия на дясната надбъбречна жлеза (НБЖ), която се потвърди с компютърна томография. Лезията е с диаметър 4 см., нехомогенна, с хиподенсни зони на разпад, притискаща и изместваща долна празна вена, без да се откриват увеличени коремни лимфни възли. Ехографски се установиха двустранни, симетрични, неясно отграничени тиреоидни възли с макрокалцификати и шийна лимфаденомегалия, чиято цитологичната характеристика е на медуларен карцином с метастази в шийните лимфни възли. Лабораторните резултати показаха повишени плазмени метанефрини, норметанефрини и калцитонин (таблица 1). Фамилната анамнеза откри, че майка му е починала на 51 годишна възраст, вероятно от метастатична болест, а на 47 години е оперирана за двустранни феохромоцитом. В медицинската и документация е описан тиреоиден възел, без да е уточняван. Единият от братята му е опериран за карцином на щитовидната жлеза. Поради подозрение за МЕН предвид съчетанието от медуларен карцином и феохромоцитом, както и фамилната анамнеза, пациентът беше изследван за наличие на мутация в RET proto-oncogene и след доказване на такава (p.Cys634Trp) се скринираха и останалите членове на фамилията. Проведе се тотална тиреоидектомия с лимфна дисекция и последваща ендоскопска десностранна адреналектомия. Хистологичните резултати потвърдиха наличието на двустранен медуларен карцином и феохромоцитом, преценен като малигнен поради частична инвазия в капсулата на жлезата, наличие на туморни емболи в съдовете към капсулата, повече от обичайните митози (над 3 на зрително поле), както и кръвоизливи и некрози. Туморът беше позитивен на хро-

могранин А. Приложи се следоперативно лъчелечение в ложето на дясна НБЖ.

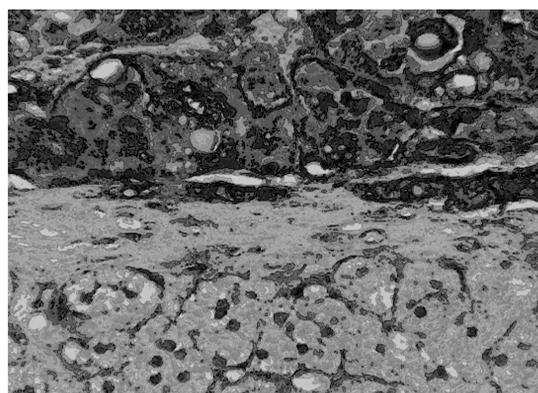
Пациент 2:

По-големият, 40-годишен брат на пробанда е с анамнеза за епизоди от силно главоболие и постоянна артериална хипертония, с редки хипертонични кризи - веднъж на няколко месеца. Съобщава за остър панкреатит в миналото. На 27-годишна възраст е извършена тиреоидектомия (след двукратни операции) и дисекция на шийни лимфни възли поради медуларен тиреоиден карцином. Постоперативната сцинтиграфия показва масивни тиреоидни остатъци в ложето на жлезата. Последва радиойодтерапия с три дози 131 J (съотв. 100, 100, 150 mCi) за периода 1998-2001 г., с персистиращ калцитонин над 200 pg/ml. При пациента се откриха повишени стойности на плазмените метанефрини и норметанефрини (таблица 1), а от КТ се установиха двустранни адренални тумори с диаметър 65 мм вдясно и 22 мм вляво. Доказа се същата мутация на RET proto-oncogene (p.Cys634Trp). Извърши се последователно ендоскопска десностранна и левостранна адреналектомия. Хистологично се потвърди наличието на феохромоцитом, с позитивна имунохистохимия за хромогранин А.

Фигура 4. Феохромоцитом на дясна надбъбречна жлеза на пациент №2

Figure 4. Right adrenal pheochromocytoma of patient №2





Фигура 5. Феохромоцитом на лява надбъбречна жлеза на пациент №2 -PET/CT

Фигура 5. Left adrenal pheochromocytoma of patient №2 - PET/CT



Пацент 3:

Най-големият, 42-годишен брат на пробанда, беше асимптомен, с новооткрит захарен диабет. Ултразвуковата находка на щитовидната жлеза беше подобна като тази на пробанда – двустранни, симетрични, хипоехогенни и неясно очертани възли, с диаметър над 2 см., с макрокалцификати и шийна лимфаденомегалия. Цитологичният резултат потвърди медуларен карцином. Плазмените нива на калцитонина, на метанефрините и норметанефрините бяха също повишени. Максималните стойности на систолното и диастолното артериално налягане при холтерово изследване достигнаха съответно 190 mmHg и 120 mmHg в сутрешните часове, имаше и критерии за т.н. non-dipper. От абдоминалната КТ се установиха двустранни адrenalни тумори с размери – 45 мм. вдясно, със зони на разпад и 21 мм. вляво.

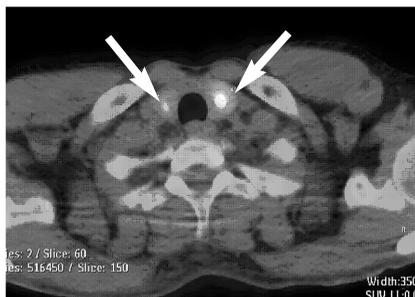
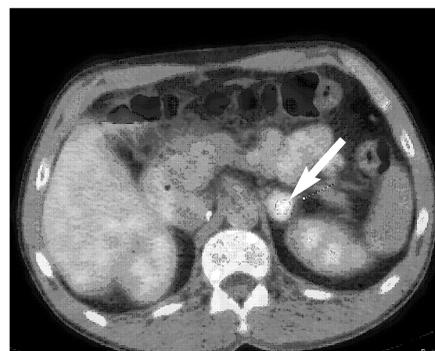


Figure 3. PET/CT на щитовидна жлеза и надбъбречни жлези на пациент №3

Figure 3. PET/CT of the thyroid gland and the adrenal glands of patient №3



При пациента се проведе ендоскопска адrenaлектомия, последователно вдясно и вляво за период от 2,5 месеца, което наложи непрекъснато заместително глюкокортикоидно лечение. Хистологично се доказаха феохромоцитоми, преценени като малигнени предвид инвазия в капсулата, наличие на туморни емболи и некрози. Туморите бяха негативни за Ki 67, определя-

що слабата им пролиферативна активност. Проведе се химиотерапия с циклофосфамид и винкристин. Извърши се и тотална тиреоидектомия с лимфна дисекция.

Пациент 4:

Момиче на 7 год., дъщеря на пробанда, асимптомна и носител на същата мутация. Установиха се повишени нива на калцитонин при нормално изглеждаща на УЗ щитовидна жлеза. Отхвърли се наличието на първичен хиперпаратиреоидизъм. Извърши се профилактична тиреоидектомия предвид високия риск от развитие на агресивен медуларен карцином. Хистологично се намери ха огнища на С-клетъчна хиперплазия. Постоперативните стойности на калцитонина бяха под долна референтна граница. Не се откриха промени в надбъбречните жлези.

Пациент 5:

Момче на 16 год., племенник на пробанда и син на пациент 2, беше асимптомна и носител на същата мутация. Установиха се повишени нива на калцитонин, а ехографията на щитовидната жлеза показва хипоехогенна лезия с диаметър 3 мм. Отхвърли се наличието на първичен хиперпаратиреоидизъм. Извърши се тиреоидектомия и хистологично се доказа медуларен карцином *in situ*.

Обсъждане:

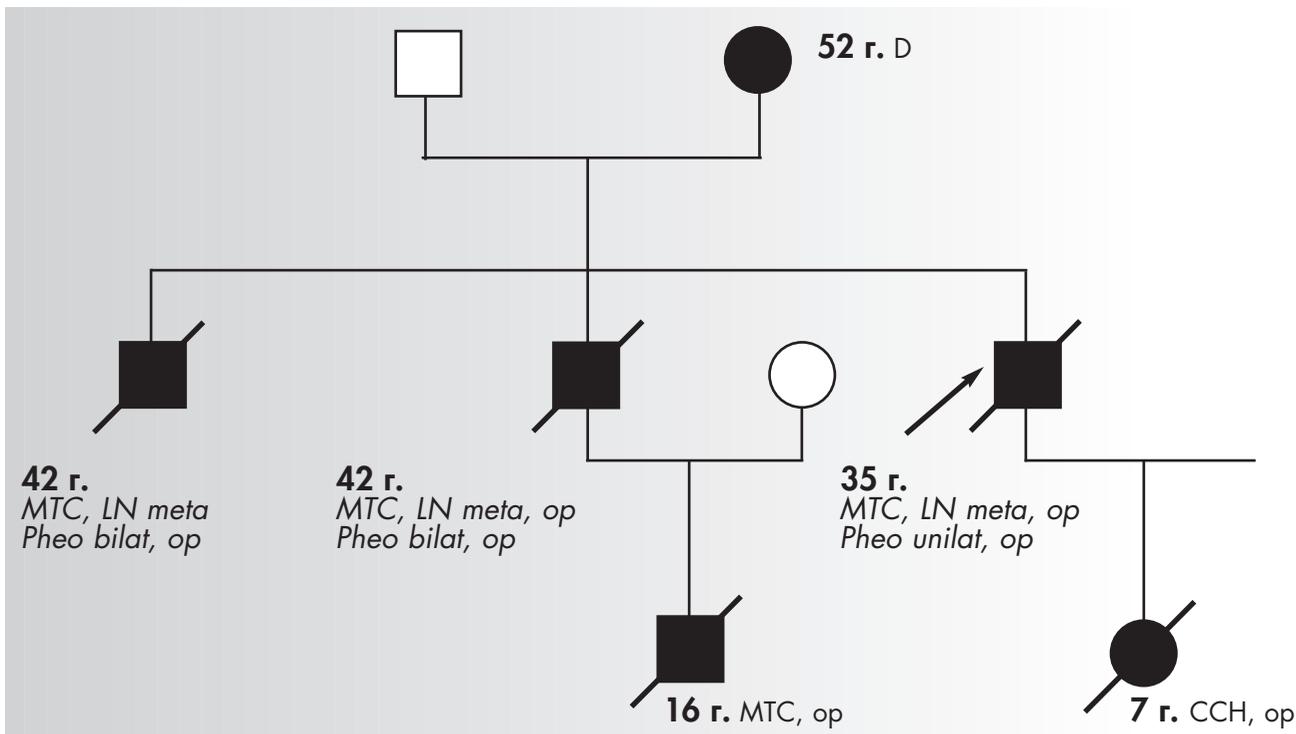
Описваме за първи път в нашата страна фамилия с МЕН тип 2А, която включва пет члена от две поколения с доказана мутация в кодон 634 и един с фенотипната характеристика на синдрома, без да е генетично тестван. Четирима от носителите са с МТК, а един с С-клетъчна хиперплазия, което е в съответствие с описаната почти 100% пенетрантност за МТК. Придружаващ феохромоцитом се среща в около 50%, а хиперпаратиреоидизъм в 10-20% от пациентите с МЕН 2А. При трима от петмата носители на мутацията (60%) се доказаха феохромоцитом, а при двама от тях бяха билатерални. Въпреки че, често-

мата на малигнените феохромоцитом при пациенти с МЕН 2А е ниска (под 3%), при двама от носителите въз основа на описаната хистологична характеристика се прие, че се касае за малигнен тумор.

Предвид на генотипно-фенотипната връзка между класическата МЕН 2А-мутация 634, възрастта на пациента и началото на развитие на феохромоцитом, проведохме скрининг при пациент 5 с плазмени метанефрини (възраст 16 г.), а при пациент 4 (възраст 7 години) ще започнем ежегоден такъв след навършване на 8 години.

Липсваха както лабораторни, така и образни доказателства за първичен хиперпаратиреоидизъм, наличието на който не се изключва при пациент 1. Повод за това е анамнезата за остър панкреатит (преди тиреоидектомията), описан при някои случаи като първа изява на хиперкалциемия.

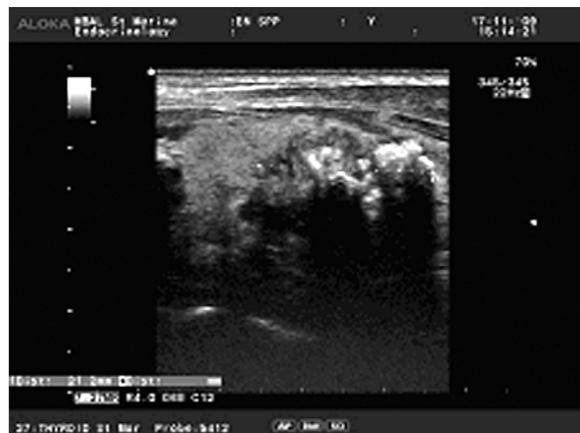
Поради ясната връзка между намерената мутация и развитието на агресивен медуларен карцином, предприехме профилактична тиреоидектомия при пациент 4, макар и малко над препоръчаната петгодишна възраст. Това доказва важността на генетичното изследване, не само като диагностична, но и като профилактична възможност и е класически пример за интеграцията на молекулярната медицина в грижата за пациента.



Фигура 1. Родословно дърво на засегнатата фамилия: MTC – медуларен тиреоиден карцином; CCH – „C“ – клетъчна хиперплазия; Op – опериран, D – починала, Pheo – феохромоцитом; черна стрелка – пробанд, коси линии – членове с анализ на RET-ген

Figure 1. Pedigree of the affected family: MTC – medullary thyroid carcinoma; CCH- „C“ – cell hyperplasia; Op – operated; D – dead; Pheo – pheochromocytoma; black arrow – proband; oblique lines – members with RET gene analysis

● засегната жена ○ незасегната жена ■ засегнат мъж □ незасегнат мъж



Фигура 2. Ехография на щитовидна жлеза на пробанда: а) десен лоб – хипоехогенен възел с диаметър 1,3 см., с груб макрокалцификат; б) ляв лоб – хипоехогенен възел с диаметър 2,1 см., с неравни очертания и груб макрокалцификат.

Figure 1. Thyroid ultrasonography of the proband: a) right lobe – a 1,3 cm hypoechoic nodule with coarse macrocalcification; b) left lobe – a 2,1 cm hypoechoic nodule with irregular margins and coarse macrocalcification

Таблица 1. Хормонални резултати

Table 1. Hormonal results

	Серумен калцитонин мъже (2,0-8,0 pg/ml) жени (2,0-5,0 pg/ml)	Постоперативен серумен калцитонин мъже (2,0-8,4 pg/ml) жени (2,0-5,0 pg/ml)	Плазмени метанефрини изходни (<90 ng/ml)	Плазмени норметнефрини изходни (<180 ng/ml)	ПТХ (11-87 pg/ml)
Пробанг	1969	302	788	415	41
Пациент 2	-	800	396	204	48
Пациент 3	1617	280	1130	788	56
Пациент 4	13,5	<2	-	-	1,3
Пациент 5	83,5	<2	15	40	2,3

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Asai N, T Iwashita, M Matsuyama, et al.** Mechanism of activation of the ret proto-oncogene by multiple endocrine neoplasia 2A mutations. *Mol Cell Biol.* 1995; 15:1613-1619.

2. **Donis-Keller H, S Dou, D Chi et al.** Mutations in the RET protooncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet.* 1993; 2:851-856.

3. **Eisenhofer G, SR Bornstein, FM Brouwers et al.** Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer;* 2004, 11:423-436.

4. **Marini F, A Falchetti, F Del Monte et al.** Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet Journal of Rare Diseases;* 2006; 1-45. *Published online 2006.* doi: 10. 1186 /1750-1172-1-45

5. **Mathew CG, KS Chin, DF Easton et al.** A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature.* 1987; 328:527-528.

6. **Mulligan LM, C Eng, CS Healey et al.** Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet.* 1994; 6:70-74.

7. **Nakao A, Y Naomoto, M Kataoka et al.** A family of multiple endocrine neoplasia type 2A with the RET proto-oncogene mutation in codon 618 (cys-arg). *Jpn J Clin Oncol.* 2001; 31(4); 157-161.

8. **Namba H, H Kondo, S Yamashita, H Kimura et al.** *Annals of Nuclear Medicine;* 6, 1992, 2, 111-115.

9. **Niccoli-Sire P, A Murat, E Baudin et al.** Early or prophylactic thyroidectomy in MEN 2/FMTC gene carriers: results in 71 thyroidectomized patients. The French Calcitonin Tumours Study Group (GETC). *Eur J Endocrinol.* 1999;141:468-474.

10. **Piolat C, JF Dyon, N Sturm et al.** Very early prophylactic thyroid surgery for infants with a mutation of the RET proto-oncogene at codon 634: evaluation of the implementation of international guidelines for MEN type 2 in a single centre. *Clin Endocrinol.* 2006; 65: 118-124.

11. **Raue F, K. Frank-Raue** Genotype-phenotype relationship in multiple endocrine neoplasia type 2: implications for clinical management. *Hormones (Athens).* 2009; 8:23-28.

12. **Wolfe HJ, KE Melvin, SJ Cervi-Skinner, et al.** C-cell hyperplasia preceding medullary thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1973; 289:437-441.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Христозов К
Клиника по ендокринология
Медицински Университет, Варна

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Hristozov K
Clinic of Endocrinology
Medical University – Varna

Ефект на метформин върху кардиометаболитните рискови фактори при лица с метаболически синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия

Каменова П.¹, Атанасова Ил.², Кирилов Г.³

Клиника по диабетология¹, Клинична лаборатория², Радиоимунологична лаборатория³, Клиничен Център по ендокринология и геронтология, Медицински Университет, София

Effect of Metformin on the Cardiometabolic Risk Factors in Subjects with Metabolic Syndrome, Normal Glucose Tolerance and Hyperinsulinaemia

Kamenova P.¹, Atanasova I.², Kirilov G.³

Department of Diabetology¹, Clinical Laboratory², Laboratory of radioimmune assay³, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Метформин е първата стъпка в лечението на диабет тип 2 и намалява риска от диабет и метаболически синдром при индивиди с нарушена кръвна захар на гладно и нарушен глюкозен толеранс.

Целта на настоящето проучване беше да се установи ефекта на метформин върху кардиометаболитните рискови фактори при лица с метаболически синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия.

В проспективно едногодишно наблюдателно клинично проучване включващо 52 лица (32 жени, 20 мъже) на средна възраст $40,1 \pm 14,2$ г., бяха проследени на 3-месечни интервали телесно тегло, индекс на телесна маса, обиколка талия, серумни липиди-общ холестерол, триглицериди, HDL

Abstract

Metformin is the first step in the treatment of type 2 diabetes and reduces the risk of diabetes and metabolic syndrome in individuals with impaired fasting blood glucose and impaired glucose tolerance. *The aim* of the present study was to establish the effect of metformin on cardiometabolic risk factors in individuals with metabolic syndrome, normal glucose tolerance and hyperinsulinaemia.

In a prospective one-year observational clinical study including 52 persons (32 females, 20 males) of mean age $40,1 \pm 14,2$ yrs, body weight, body mass index, waist circumference, serum lipids- total cholesterol, triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol and arterial pressure at three month intervals were followed. The inclusion criteria were a presence of metabolic syn-

холестерол, LDL холестерол и артериално налягане. Критериите за включване бяха наличие на метаболитен синдром според дефиницията на МДФ, нормален глюкозен толеранс при ОГТТ и хиперинсулинемия – повишена, несъответна на кръвната захар инсулинова секреция на гладно и/или след глюкозния стимул (серумен инсулин на гладно > 25 mIU/l и/или серумен инсулин на 2h след глюкозния стимул > 3 пъти от изходното ниво). Метформин бе прилаган в средна доза 2,55±0,2 g дневно.

Телесното тегло, индексът на телесна маса и обиколката на талията намаляха значимо на 6 месец от лечението с метформин като ефектът продължи до края на наблюдението и на първата година не бе по-изразен в сравнение с 6 месец. Телесното тегло 97,5±18,5 kg намаля до 89,8 ±16,9 kg на 6 месец (p=0,028) и до 85,3±16,7 kg на първата година (p=0,001). Индексът на телесна маса 32,3±5,2 kg/m² се намали до 29,9±4,8 kg/m² на 6 месец (p=0,012) и до 28,4 ±5,0 kg/m² на първата година (p=0,0004). Обиколката на талията 102,8±14,3 cm намаля до 95,3±12,2 cm на 6 месец (p=0,004) и до 90,9±12,5 cm на първата година (p<0,0001). Ефектът на метформин върху триглицеридите, LDL холестерол, систолично и диастолично артериално налягане бе значим на 9 месец от лечението, а върху HDL холестерол на първата година.

Като резултат от лечението с метформин триглицеридите намаляха от 2,60±1,74 mmol/l до 1,55±0,69 mmol/l на 9 месец (p=0,004) и до 1,44±0,53 mmol/l на първата година (p=0,0004), LDL холестерол се намали от 3,61±0,76 mmol/l до 2,77±0,65 mmol/l на 9 месец (p=0,007) и до 2,74±0,94 mmol/l на първата година (p=0,001), систоличното артериално налягане намаля от 131±18 mm Hg до 121±15 mmHg на 9 месец (p=0,008) и до 119±12 mmHg на първата година (p=0,0006) и диастоличното артериално налягане намаля от 85±11 mmHg до 78±8 mmHg на 9 месец (p=0,0009) и до 76±6 mmHg на първата година (p<0,0001). HDL холестерол се увеличи значимо на първата година от лечението от 1,10±0,34 mmol/l на 1,44±0,28 mmol/l (p=0,0005).

drome according to the definition of IDF, normal glucose tolerance during OGTT and hyperinsulinaemia – increased non responsible to the plasma glucose insulin secretion on fasting and/or after glucose challenge (fasting serum insulin > 25 mIU/l and/or 2-h post glucose challenge serum insulin > 3 times from baseline). Metformin was applied at mean dose 2,55±0,2 g daily.

The body weight, body mass index and waist circumference decreased significantly at 6 month of metformin treatment as this effect continued to the end of the observation and it was no more pronounced at 1 year compared to the 6 month. The body weight 97,5±18,5 kg decreased to 89,8±16,9 kg at 6 month (p=0,028) and to 85,3±16,7 kg at 1 year (p=0,001).

The body mass index 32,3±5,2 kg/m² decreased to 29,9±4,8 kg/m² at 6 month (p=0,012) and to 28,4±5,0 kg/m² at 1 year (p=0,0004).

The waist circumference 102,8±14,3cm decreased to 95,3 ±12,2 cm at 6 month (p=0,004) and to 90,9 ±12,5 cm at 1 year (p<0,0001). The significant effect of metformin on triglycerides, LDL cholesterol, systolic and diastolic blood pressure was observed at 9 month of metformin treatment and on HDL cholesterol at 1 year. As a result of metformin treatment triglycerides reduced from 2,60±1,74 mmol/l to 1,55±0,69 mmol/l at 9 month (p=0,004) and to 1,44±0,53 mmol/l at 1 year (p=0,0004), LDL cholesterol reduced from 3,61±0,76 mmol/l to 2,77±0,65 mmol/l at 9 month (p=0,007) and to 2,74±0,94 mmol/l at 1 year (p=0,001), systolic blood pressure reduced from 131±18 mm Hg to 121±15 mmHg at 9 month (p=0,008) and to 119±12 mmHg at 1 year (p=0,0006) and diastolic blood pressure reduced from 85±11 mmHg to 78±8 mmHg at 9 month (p=0,0009) and to 76±6 mmHg at 1 year (p<0,0001). HDL cholesterol significantly increased at 1 year of metformin treatment from 1,10±0,34 mmol/l to 1,44±0,28 mmol/l (p= 0,0005).

In conclusion, metformin reduces cardiometabolic risk factors in persons with the metabolic syndrome, normal glucose tolerance and hyperinsulinemia and could be applied for prevention of type 2 diabetes and cardiovascular disease.

В заключение, метформин намалява кардиометаболитните рискови фактори при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия и би могъл да бъде прилаган за превенция на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдовата болест.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: метформин, метаболитен синдром, кардиометаболитни рискови фактори, нормален глюкозен толеранс, хиперинсулинемия

Метаболитният синдром е рисков фактор за тип 2 захарен диабет. Той води и до различни сърдечно-съдови усложнения като коронарна артериална болест, предсърдно мъждане, сърдечна недостатъчност, аортна стеноза, левокамерна хипертрофия, периферна съдова болест и мозъчен инсулт, което го обозначава като синдром на повишения кардиометаболитен риск. В последните години се разкрива и връзката между метаболитния синдром, захарен диабет тип 2 и хроничната обструктивна белодробна болест като се изтъква патогенетичната роля на системното възпаление за честото им съчетаване. Това дава основание метаболитния синдром да бъде обозначен и като хроничен системен възпалителен синдром (1).

Честотата на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдовата болест нараства с епидемични пропорции и засяга все повече млади и в активна възраст хора, поради което превенцията на тези заболявания е стратегическа цел на здравните системи в целия свят, значима част от която е лечението на метаболитния синдром. Няма дефинирано лечение на синдрома освен повлияване на сърдечно-съдовите рискови фактори-висцерално затлъстяване, дислипидемия, артериална хипертония, хипергликемия. Дори при индивиди с генетична пре-

KEY WORDS: metformin, metabolic syndrome, cardiometabolic risk factors, normal glucose tolerance, hyperinsulinaemia

диспозиция към развитие на тип 2 захарен диабет, факторите на околната среда – диетата и физическа активност могат да повлияят развитието на диабета. Следователно промяната в стила на живот и намаление на телесното тегло е първата най-важна стъпка за диабетната превенция. Доказано е, че здравословният живот е най-доброто лечение и превенция на диабета, но при индивиди, непостигнали желан резултат добавянето на медикаментозно лечение е възможният избор (1, 6, 16, 19). Метформин е утвърден като първа стъпка в лечението на тип 2 захарен диабет, защото напълно удовлетворява целите на лечение-добър гликемичен контрол и намаление на сърдечно-съдовия риск. Той е единственият антидиабетен медикамент, който подобрява прогнозата като първичен краен изход на хората с това заболяване в рандомизирано контролирано проучване UKPDS (4). Метформин намалява риска от диабет при лица с нарушена гликемия на гладно и нарушен глюкозен толеранс (6, 11, 19). На настоящия етап метформин е един от главните терапевтични избори при синдрома на поликистозни яйчници, чиято отличителна черта е инсулиновата резистентност, определяща по-висока честота на метаболитния синдром и повишен сърдечно-съдов риск (13, 18, 20, 21).

Пред вид кардиометаболическите протективни ефекти на метформин извън глюкозния контрол в последните години научният и клиничен интерес е насочен към приложението му и при лица с метаболически синдром и нормален глюкозен толеранс. Данните за ефекта му върху различните сърдечно-съдови рискови фактори са разнопосочни, незаключителни и налагат продължаващи изследвания (3, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 22).

Цел на настоящето проучване бе да се изследва ефекта на метформин върху кардиометаболическите рискови фактори-висцерално затлъстяване, дислипидемия, и артериална хипертония при лица с метаболически синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проспективно едногодишно наблюдателно клинично проучване при 52 лица (32 жени, 20 мъже) на средна възраст $40,1 \pm 14,2$ г. бяха проследени на 3-месечни интервали телесно тегло, индекс на телесна маса, обиколка талия, липиден профил-общ холестерол, триглицериди, HDL холестерол, LDL холестерол и артериално налягане. Критериите за включване в проучването бяха: метаболически синдром според дефиницията на МДФ със задължителен критерий централно затлъстяване, дефинирано с обиколка на талия ≥ 80 см за жени и ≥ 94 см за мъже и два от следващите: триглицериди $\geq 1,7$ mmol/l и/или HDL холестерол $< 1,03$ за мъже и $< 1,29$ mmol/l за жени и/или специфично лечение; систолично артериално налягане ≥ 130 mmHg и/или диастолично артериално налягане ≥ 85 mmHg и/или специфично лечение; плазмена глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l, нормален глюкозен толеранс при ОГТТ с плазмена глюкоза на гладно $< 6,1$ mmol/l и на 2-h $< 7,8$ mmol/l и хиперинсулинемия – повишена, несъответна на кръвната захар инсулинова секреция на гладно и/или след глюкозния стимул (серумен инсулин на гладно > 25 mIU/l и/или на 2-h > 3 пъти от изходното

ниво), липса на прояви на сърдечно-съдова болест. Характеристиката на лицата с нормален глюкозен толеранс според кардиометаболическите рискови фактори е представена на табл. 1. Серумният инсулин бе измерен с имунорадиометричен метод (IRMA, референтна граница 2-25 mIU/l). Плазмената глюкоза бе определена с глюкозооксидазен метод (Cobas Integra). Серумните липиди-общ холестерол, триглицериди, HDL холестерол бяха определени на биохимичен анализатор Cobas Integra (Roche, Switzerland). LDL холестерол бе изчислен по формулата на Friedewald. Всички лица преди включване в проучването бяха прилагали индивидуален режим на диета и физическа активност за различен период от време с неудовлетворителен или временен резултат. Метформин бе приложен в начална доза 500 mg титрирана до максимална 3g. Средна доза $2,55 \pm 0,2$ g. два или три пъти дневно по средата на храненето на фона на обичайния диетичен режим и режим на физическа активност без ограничение на калорийния внос. Статистическият анализ бе извършен с компютърна статистическа програма SPSS 14,0 и включваше описателен и вариационен анализ (ANOVA) като за сигнификантно бе прието ниво на значимост $p < 0,05$.

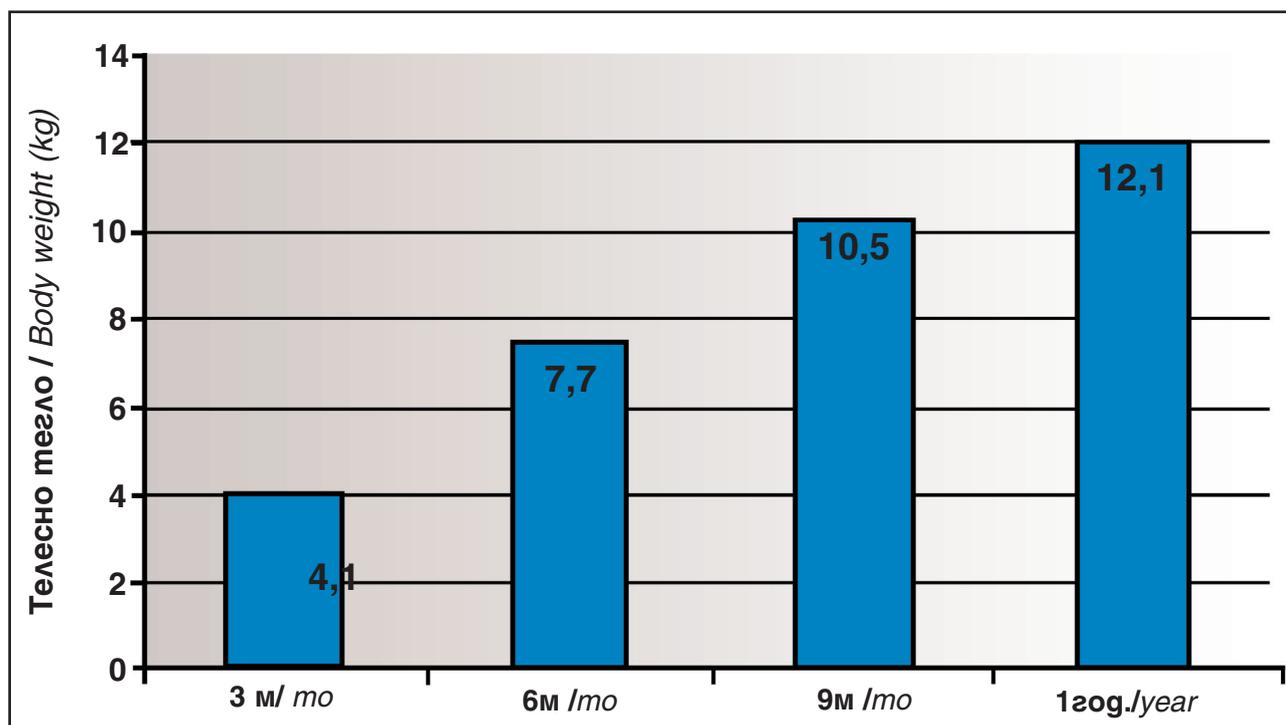
РЕЗУЛТАТИ

Значим ефект на метформин върху телесното тегло, индекса на телесна маса и обиколката на талията бе отбелязан на 6, 9 месец и една година от лечението. Общият холестерол бе сигнификантно намален на 6 месец, триглицеридите, LDL холестерол, систоличното и диастоличното артериално налягане значимо намаляха на 9 месец, а HDL холестерол се повиши сигнификантно на първата година. Ефектът на метформин върху телесно тегло, индекс на телесна маса, обиколка на талията, общ холестерол, LDL холестерол, HDL холестерол, триглицериди, систолично и диастолично артериално налягане на 3, 6, 9 месец и една година от лечението е представен

Таблица 1. Характеристика на лицата с нормален глюкозен толеранс според кардиометаболитните рисковни фактори в дефиницията на МДФ за метаболитен синдром

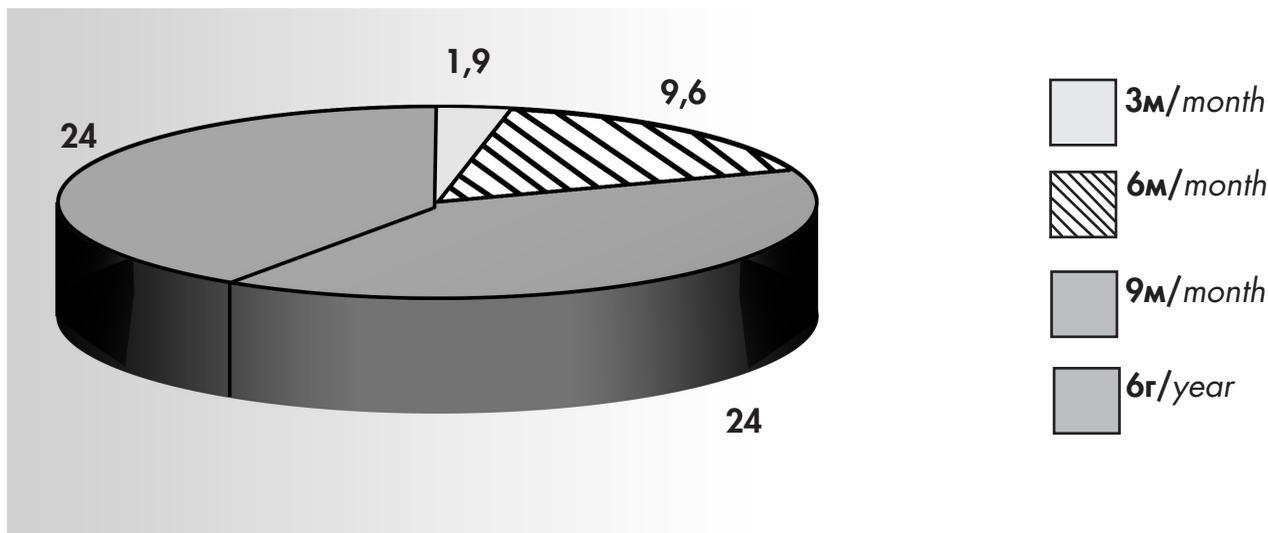
Table 1. Characteristics of the subjects with normal glucose tolerance according to the definition of IDF for the metabolic syndrome

Кардиометаболитни рисковни фактори/ Cardiometabolic risk factors	Жени/Females		Мъже/Males	
	п	%	п	%
Затлъстяване/Obesity	20	62,5	11	55
Високи триглицериди/High triglycerides	16	50	12	60
Нисък HDL холестерол/Low HDL cholesterol	15	46,9	9	40,1
Лечение за дислипидемия/ Treatment for dyslipidaemia	0		5	25
Високо систолично АН/High systolic BP	18	56,3	16	80
Високо диастолично АН/High diastolic BP	17	53,1	15	75
Лечение за хипертония/ Treatment for hypertension	12	37,5	10	50
Плазмена глюкоза/Plasma glucose $\geq 5,6$ mmol/l	18	56,3	11	55



Фигура 1. Средно намаление на телесното тегло на 3, 6, 9 месец и 1 година от лечението с метформин

Figure 1. Mean reduction of body weight at 3, 6, 9 month and 1 year of metformin treatment



Фигура 2. Процент от лицата постигнали индекс на телесна маса $< 25 \text{ kg/m}^2$ на 3, 6, 9 месец и 1 година от лечението с метформин

Figure 2. Percent of persons achieved body mass index $< 25 \text{ kg/m}^2$ at 3, 6, 9 month and 1 year of metformin treatment

на табл. 2. Средното намаление на телесното тегло на 3, 6, 9 месец и една година от лечението с метформин е показано на фиг. 1. Преди лечението с метформин 59,6% от лицата бяха със затлъстяване, дефинирано с индекс на телесна маса $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. На 9 месец и една година от лечението 24% от тях постигнаха нормално телесно тегло, дефинирано с индекс на телесна маса $< 25 \text{ kg/m}^2$. Процентът от лицата постигнаха прицелното ниво на индекса на телесна маса $< 25 \text{ kg/m}^2$ на 3, 6, 9 месец и една година от лечението е представен на фиг. 2. Не се установиха значими странични ефекти, хипогликемии и промяна в рутинните биохимични показатели от лечението с метформин. Бяха описани леки гастроинтестинални оплаквания при включването на лечението или титриране на дозата, изразяващи се в по-чести диарични изхождания, подуване на корема и гадене, които отзвучаха в хода на лечението и не наложиха преустановяването му при нито един пациент.

ОБСЪЖДАНЕ

Лицата, включени в нашето проучване бяха в млада или средна възраст, сред които ученици, студенти и упражняващи раз-

лични професии. Честотата на метаболитния синдром при подобна възрастова граница е 20% при мъжете и 16% при жените на възраст под 40 години и 41% при мъжете и 37% при жените на възраст 40-59 г (9). Основните оплаквания бяха от наддаване на телесно тегло, при някои значимо за кратък период от време, при други постепенно за по-дълъг период от време, несъответно на хранителния прием, незадоволителен или временен резултат от прилагане на различни диетични режими с ограничение на калорийния внос, прием на определени хранителни съставки, гладуване, временен ефект от повишена физическа активност. Значителна част от лицата съобщаваха за епизоди на притреперване, пригладняване, сърцебиене и повишено изпотяване, както на гладно, така и скоро след прием на храна, особено въглехидратна и захарни изделия. Някои имаха оплаквания от сърцебиене, несвързано с физическо усилие, оточност, особено на крайниците, младите жени-нередовен менструален цикъл или невъзможност за забременяване.

Широкомащабното проспективно мултицентрово проучване за превенция на diabetes Diabetes Prevention Program (DPP)

Таблица 2. Ефект на метформин върху кардиометаболитните рисковни маркери – на 3, 6, 9 месеца и една година от лечението

Table 2. Effect of metformin on cardiometabolic risk markers at 3, 6, 9 month and at an one year period of treatment

Показатели/ Parameters	Изходно/ Baseline	3 месец/ 3 month	6 месец/ 6 month	9 месец / 9 month	1 година/ 1 year
Телесно тегло/ Body weight (kg) p	97,5±18,5	93,4±17,6 0,247	89,8±16,9 0,028*	87,0±17,3 0,003*	85,3±16,7 0,001*
Индекс на телесна маса/ Body mass index (kg/m²) p	32,3±5,2	31,0±5,0 0,190	29,8±4,8 0,012*	29,0±4,8 0,001*	28,4±5,0 0,0004*
Обиколка талия/ Waist circumference (cm) p	102,8±14,3	98,6±13,3 0,124	95,3±12,2 0,004*	92,6±12,7 0,0002*	90,9±12,5 < 0,0001*
Общ холестерол/ Total cholesterol (mmol/l) p	5,78±0,76	5,46±0,94 0,265	5,11±1,04 0,009*	4,67±0,95 0,0002*	4,87±0,86 0,0001*
LDL холестерол/ LDL cholesterol (mmol/l) p	3,61±0,76	3,32±0,93 0,309	3,27±1,04 0,282	2,77±0,65 0,007*	2,74±0,94 0,001*
HDL холестерол/ HDL cholesterol (mmol/l) p	1,10±0,34	1,28±0,34 0,114	1,23±0,28 0,214	1,20±0,26 0,403	1,45±0,29 0,0005*
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l) p	2,60±1,74	2,17±1,35 0,347	1,97±0,90 0,083	1,55±0,70 0,004*	1,44±0,53 <0,0001*
Систолично АН/ Systolic BP (mmHg) p	131±18	128±15 0,426	125±11 0,057	121±15 0,008*	119±12 0,0006*
Диастолично АН/ Dyastolic BP(mm) p	85±11	84±9 0,711	81±8 0,072	78±8 0,0009*	76±6 0,0001*

* сигнификатна разлика спрямо изходното ниво/significant difference versus baseline

изтъква значимостта на промяната в стила на живот, включваща диета и физическа активност за редукция на телесното тегло и намаляване честотата на диабет при лица със затлъстяване и нарушен глюкозен толеранс. Интензивната диета и

150 мин. физическа активност на седмица водят до намаление на телесното тегло средно с 6,8 кг за първата година с подгържането му през следващите 2,8 години на наблюдение. Сигнификантно намаление на честотата на диабет е отбелязано в гру-

пата с промяна в стила на живот спрямо плацебо. Редукцията на теглото с 1 kg води до 16% намаление честотата на диабета. Промяната в стила на живот е особено позитивна за възрастта над 60 години, редуцирайки диабетния риск с 71%. Диетата и физическа активност независимо един от друг намаляват риска от диабет. Ползата от физическата активност е особено изразена при индивиди с наследствена обремененост, хипертония и затлъстяване. Всяко увеличение на енергийния разход с 500 kcal намалява риска от диабет с 6% (6, 16). Всички лица, преди включване в нашето проучване бяха прилагали индивидуален режим на диета и физическа активност за различен период от време с незадоволителен или краткотраен резултат.

След включване на лечението с метформин телесното тегло, индексът на телесна маса и обиколката на талията намаляха значимо на 6 месец при продължаващо намаление до края на наблюдението като на първата година ефектът на метформин не бе по-изразен в сравнение с 6 месец. Средното намаление на телесното тегло от изходното на 6 месец бе 7,7 kg, а на първата година 12,1 kg-по-изразено от описаното в DPP вследствие промяна в стила на живот (6). Значимо намаление на индекса на телесна маса е отбелязано на 6 месец от лечението с метформин, но добавен към индивидуална диета и физическа активност при деца и подрастващи на възраст от 9 до 17 години със затлъстяване и хиперинсулинемия (3). Не се намира сигнификантна разлика в обема на висцералната мастна тъкан и показателите на мастно разпределение, определено чрез компютърна томография между плацебо и метформин, но прилаган за по-кратък период от 3 месеца и при по-ниска дневна доза (15). В ретроспективно проучване при жени със синдрома на поликистозни яйчници, на лечение с метформин без контролирана диета в продължение на 36,1 месеца е установено значимо намаление на индекса на телесна маса, като то е най-изразено при жените с метаболитен синдром в началото на лечението (5).

Лицата свързваха намалението на телесното тегло с подтискане на апетита и намаление на хранителния прием. Наблюдавахме, че намалението на телесното тегло, индекса на телесна маса и обиколката на талията е толкова по-изразено, колкото по-високи са изходните стойности. Най-голямата редукция на тегло с 22 kg на първата година от лечението с метформин бе отбелязана при мъж с изходно телесно тегло 121 kg и при жена с 21 kg при изходно телесно тегло 140 kg.

В DPP метформин намалява риска от диабет и метаболитен синдром при индивиди с нарушена кръвна захар на гладно и нарушен глюкозен толеранс. При лица с нормален глюкозен толеранс и метаболитен синдром той подобрява ендотелната функция. 2155 индивида с нарушен глюкозен толеранс са рандомизирани към метформин 850 mg 2 пъти дневно или плацебо. След проследяване от 2,8 год, 2,5% намаление на телесното тегло и 31% намаление честотата на диабета са отбелязани в метформин третираната група сравнена с плацебо. Най-голям ефект от терапията с метформин е наблюдаван при индивиди на възраст под 60 години и ИТМ > 35 kg/m². Дори след 10 години на метформиново лечение е съхранена редукцията на тегло и честотата на диабета е намалена с 18% в сравнение с плацебо. Имайки пред вид ролята на метформин за диабетната превенция Американската асоциация на клиничните ендокринолози (AACE) препоръчва метформин за лечение на високорисковите индивиди с нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно (6, 7, 19).

Ефектът на метформин върху общия холестерол бе значим на 6 месец, върху LDL холестерол и триглицеридите – на 9 месец, а върху HDL холестерол на първата година. Систоличното и диастоличното артериално налягане намаляха значимо на 9 месец от лечението. За тримесечен период на лечение метформин води до сигнификантно намаление на общия холестерол, LDL холестерол, холестерол: HDL холестерол отношението и систоличното арте-

риално налягане и повишение на HDL холестерол в двойно слепи рандомизирани контролирани проучвания при жени със синдрома на поликистозни яйчници и роднини по първа линия на диабетици тип 2 с нормален глюкозен толеранс и метаболитен синдром (12, 14, 15). Значим ефект върху HDL холестерол, телесно тегло, индекс на телесна маса, систолично артериално налягане и ендотелна функция е отбелязан при лица на подобна както в нашето проучване средна възраст 38,3 години, с по-висок индекс на телесна маса 36,3 kg/m² от тримесечно лечение с метформин (12). Подобно на нашите данни, в друго плацебо контролирано проучване не е отбелязан ефект на метформин върху телесното тегло и артериално налягане при 3-месечно лечение, но е отбелязан такъв върху ендотелната функция и инсулинова резистентност (22).

Десетгодишният анализ на ефективността на три терапевтични режима (метформин, промяна в стила на живот и плацебо) от програмата за диабетна превенция показва значимо намаление на систоличното и диастоличното артериално налягане, LDL холестерол и триглицериди и покачване на HDL холестерол във всички групи без разлика между тях като се отбелязва по-малкия брой медикаменти за дислипидемия и артериална хипертония в групата на лечение с интензивна промяна в стила на живот (8).

Лечението с метформин в продължение на една година води до значимо намаление на систоличното артериално налягане, общия и LDL холестерол, без ефект върху теглото, HDL холестерол и триглицериди при лица с нормален и нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно в проучването BIGPRO1 (BIGuanides and the Prevention of the Risk of Obesity) (11). Метформин, добавен към диета за едногодишен период, намалява честотата на тип 2 захарен диабет и метаболитен синдром при лица с наднормено тегло и затлъстяване чрез подобрене на сърдечно-съдовия рисков профил със значително намаление на общия и LDL холестерол и повишение на HDL холестерол. Честотата на тип

2 захарен диабет в метформиновата група е 1,1%, а при лицата без лечение с метформин – 8,1%. При лицата с предиабет и метаболитен синдром, на лечение с метформин, е отбелязана по-ниска честота на захарен диабет тип 2 (2). Продължителното лечение с метформин за 36,1 месеца без контролирана диета при жени със синдрома на поликистозни яйчници води до значимо намаление на диастоличното артериално налягане и повишение на HDL холестерол, а честотата на метаболитния синдром намалява от 34,3% на 24,1% (5).

В едногодишно проучване при 39 лица с метаболитен синдром на подобна възраст както лицата в нашето проучване е сравнен ефекта на метформин в доза 850 мг дневно спрямо диета върху кардиометаболитните рискови фактори. Установено е сигнификантно намаление на обиколката на талията, систоличното и диастоличното артериално налягане, както и повишение на HDL холестерол в двете групи, триглицеридите намаляват само в метформиновата група, леко намаление на LDL холестерол е отбелязано в метформиновата група при леко повишение в групата на диета, но измененията не са сигнификантни. Дебелината на интима медия, свободните карбонилни радикали и C реактивен протеин сигнификантно намаляват, а каротидния тонус и нитритната концентрация сигнификантно се увеличават в метформиновата група. Изводът е, че метформин би трябвало да бъде прилаган за лечение на метаболитен синдром, защото предотвратява развитието на тип 2 захарен диабет, намалява факторите, които водят до съдови усложнения и значимо подобрява ендотелната функция (17).

В заключение, нашите резултати показват, че метформин намалява кардиометаболитните рискови фактори при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия и подкрепят становището, че би могъл да бъде прилаган за превенция на захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдовата болест.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Лозанов, Б.** Метаболитен синдром, захарен диабет и хронична обструктивна белодробна болест: патогенетични и клинични аспекти. *Ендокринология*, 16, 2011, 3, 140-148.
2. **Andreadis, E.A., P.M. Katsanou, D.X. Georgiopoulos et al.** The effect of metformin on the incidence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese subjects-the Carmos study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117, 2009, 4, 175-180.
3. **Atabek, M.E. and O. Pirgon.** Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinaemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 21, 2008, 4, 339-348.
4. **Boyle, J.G., G.A. Mokay and M. Fisher.** Drugs for diabetes: part 1 metformin *Br J Cardiol*, 17, 2010, 5, 231-234.
5. **Cheang, K.I., J.M. Huszar, A.M. Best et al.** Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diab Vasc Dis Res*, 6, 2009, 2, 110-119.
6. **Diabetes Prevention Program Research Group.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 142, 2002, 181, 611-619.
7. **Diabetes Prevention Program Research Group, Knowler, W.C., Fowler, S.E., Hamman, R.F. et al.** 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 374, 2009, 14, 1677-1686.
8. **Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group, Orchard, T.J., M. Temprosa, E. Barrett-Connor et al.** Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. *Diabet Med*, 30, 2013 Jan, 1, 46-55.
9. **Ervin, R.** Prevalence of Metabolic Syndrome Among Adults 20 Years of Age and Over, by Sex, Age, Race and Ethnicity, and Body Mass Index: United States, 2003-2006. *National Health Statistics Reports*, 13, 2009.
10. **Fitch, K., S. Abbara, H. Lee et al.** Effects of lifestyle modification and metformin on atherosclerotic indices among HIV-infected patients with the metabolic syndrome. *AIDS*, 26, 2012, 5, 587-97.
11. **Fontbonne, A., I. Dlouf, M. Vaccara-Dinet et al.** Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies: a post-hoc analysis of the BIGPRO1 trial. *Diabetes Metab*, 35, 2009, 5, 385-391.
12. **Kraemer-Aguiar, L.G., L.R. Bahia, N. Villela et al.** Metformin Improves Endothelial Vascular Reactivity In First-Degree Relatives of Type 2 Diabetics Patients With Metabolic Syndrome and Normal Glucose Tolerance. *Diabetes Care*, 29, 2006, 1083-1089.
13. **Krstevska, B., Ch. Dimitrovski, J. Pernovska et al.** Metformin improves menstrual patterns, endocrine and metabolic profile in obese hyperinsulinemic women with a polycystic ovary syndrome. *Prilozi*, 27, 2006, 1, 57-66.
14. **Lima, L.M., N. Wiemsperger, L.G. Kraemer-Aguiar et al.** Short-term treatment with metformin improves the cardiovascular risk profile in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes mellitus who have a metabolic syndrome and normal glucose tolerance without changes in C-reactive protein or fibrinogen. *Clinics* (Sao Paulo), 64, 2009, 5, 415-420.
15. **Lord, J., R. Thomas, B. Fox et al.** The effect of metformin on fat distribution and the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome—a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG*, 113, 2006, 7, 817-824.
16. **Lukacova-Zib, I. and G. Gopalakrishnan.** Therapeutic options for the prevention of type 2 diabetes mellitus in the metabolic syndrome. *Mt Sinai J Med*, 77, 2010, 524-532.
17. **Meaney, E., V. Vela, V. Samaniego et al.** Metformin, Arterial Function, Intima-Media Thickness and Nitrooxidation In Metabolic Syndrome: The Mefisto Study. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 35, 2008, 895-903.
18. **Oppeli, P.G., A. Mueller, K. Jentisch et al.** The effect of metformin treatment for 2 years without caloric restriction on endocrine and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 118, 2010 Oct, 9, 633-637.
19. **Orchard, T.J., M. Temprosa, R. Goldberg et al.** The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*, 142, 2005, 8, 611-619.
20. **Otta, C.F., M. Wor, C.S. Iraci et al.** Clinical, metabolic and endocrine parameters in response to metformin and lifestyle intervention in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, and placebo-control trial. *Gynecol Endocrinol*, 26, 2010, 3, 173-178.
21. **Saxena, P., A. Prakash and A. Nigam.** Effect of metformin therapy on 2-h post-glucose insulin levels in patients of polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*, 2010, 3, 139-142.
22. **Vitale, C., G. Mercurio, A. Cornoldi et al.** Metformin Improves Endothelial Function In Patients With Metabolic Syndrome. *J Intern Med*, 258, 2005, 250-256.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Петя Каменова, ДМ

Клиничен център по ендокринология и геронтология „Акад. Ив. Пенчев“
ул. „Здраве“ № 2, София 1431
E-mail: kamenovap@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Petya Kamenova, MD, PhD

Clinical center of endocrinology and gerontology
„Acad. Iv. Penchev“
2, Zdrave Str., 1431, Sofia, Bulgaria
E-mail: kamenovap@abv.bg

Ефект на метформин върху инсулиновата секреция и инсулинова резистентност при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия

Каменова П.¹, Кирилов Г.², Атанасова И.³

Клиника по диабетология¹, Радиоимунологична лаборатория², Клинична лаборатория³, Клиничен Център по ендокринология и геронтология, Медицински Университет, София

Effect of Metformin on Insulin Secretion and Insulin Resistance in Persons with Metabolic Syndrome, Normal Glucose Tolerance and Hyperinsulinemia

Kamenova P.¹, Kirilov G.², Atanasova I.³

Department of Diabetology¹, Laboratory of radioimmune assay², Clinical Laboratory³, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Метаболитният синдром е рисков фактор за тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдова болест. Хиперинсулинемията е най-ранният стадий в развитието на тип 2 диабет и значим сърдечно-съдов рисков фактор. Механизмът отговорен за превенция на тип 2 диабет включва лечение на хиперинсулинемията, респ. инсулиновата резистентност.

Целта на настоящето проучване беше да се установи ефекта на метформин

Abstract

Metabolic syndrome is a risk factor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Hyperinsulinemia is the earliest stage in the development of type 2 diabetes and a strong cardiovascular risk factor. The mechanism responsible for prevention of type 2 diabetes refers to the treatment of hyperinsulinemia or insulin resistance respectively.

The aim of the present study was to investigate the effect of metformin on insulin secretion and insulin resistance in persons with metabolic

върху инсулиновата секреция и инсулинова резистентност при лица с метаболитен синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия.

52 лица (32 жени, 20 мъже) на средна възраст $40,1 \pm 14,2$ г., с метаболитен синдром според дефиницията на МДФ, нормален глюкозен толеранс при орален глюкозен толерансен тест (ОГТТ) и хиперинсулинемия – серумен инсулин на гладно > 25 mIU/l и/или серумен инсулин на 2h след глюкозния стимул > 3 пъти от изходното ниво бяха включени в проспективно едногодишно наблюдателно клинично проучване. На 3-месечни интервали бе проведен ОГТТ с 75 г. глюкоза и изследвани плазмена глюкоза и серумен инсулин на 60, 120 и 180 мин. Инсулиновата резистентност бе определена с хомеостазния модел на инсулинова резистентност (HOMA-IR). Метформин бе прилаган в начална доза 500 mg титрирана до максимална 3 g, средна доза $2,55 \pm 0,2$ g дневно.

Серулният инсулин на гладно $24,1 \pm 15,3$ mIU/l значимо намаля на 6 месец $17,2 \pm 8,8$ mIU/l ($p=0,012$) от лечението с метформин и на първата година бе $11,6 \pm 6,0$ mIU/l ($p<0,0001$). Инсулинът на 60 мин. след глюкозния стимул $136,8 \pm 67,6$ mIU/l значимо намаля на 3 месец $94,9 \pm 52,2$ mIU/l ($p=0,009$) и на първата година бе $54,5 \pm 51,4$ mIU/l ($p<0,0001$). Инсулинът на 120 мин. след глюкозния стимул $62,6 \pm 43,2$ mIU/l значимо намаля на 3 месец $45,1 \pm 26,6$ mIU/l ($p=0,04$) и на първата година бе $27,6 \pm 21,6$ mIU/l ($p<0,0001$). Инсулинът на 180 мин. след глюкозния стимул $23,2 \pm 11,7$ mIU/l значимо намаля на 6 месец $13,3 \pm 7,1$ mIU/l ($p<0,0001$) и на първата година бе $9,7 \pm 5,8$ mIU/l ($p<0,0001$). HOMA-IR $5,74 \pm 3,77$ бе сигнификантно намаля на 6 месец от лечението с метформин $4,01 \pm 2,13$ ($p=0,011$) и на първата година бе $2,58 \pm 1,40$ ($p<0,0001$).

В заключение, метформин намалява инсулиновата резистентност и възстановява физиологичната инсулинова секреция при лица с нормален глюкозен толеранс и висок риск от развитие на тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдова болест-наличие на метаболитен синдром и хиперинсулинемия.

syndrome, normal glucose tolerance and hyperinsulinemia.

52 persons (32 females, 20 males) of mean age $40,1 \pm 14,2$ yrs with the metabolic syndrome according to the definition of IDF, normal glucose tolerance during oral glucose tolerance test (OGTT) and hyperinsulinemia- fasting serum insulin > 25 mIU/l and/or 2^h post glucose challenge serum insulin > 3 times from baseline were included in a prospective one year observational clinical study. OGTT with 75 g glucose was performed at 3 month intervals with measurement of plasma glucose and serum insulin at 60, 120 and 180 min. Insulin resistance was defined with homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). Metformin was applied at an initial dose of 500 mg titrated to the maximal 3g, the mean dose of metformin was $2,55 \pm 0,2$ g daily.

Fasting serum insulin $24,1 \pm 15,3$ mIU/l decreased significantly at 6 month $17,2 \pm 8,8$ mIU/l ($p=0,012$) of metformin treatment and at 1 year was $11,6 \pm 6,0$ mIU/l ($p<0,0001$), 60-min post glucose insulin $136,8 \pm 67,6$ mIU/l decreased significantly at 3 month $94,9 \pm 52,2$ mIU/l ($p=0,009$) and at 1 year was $54,5 \pm 51,4$ mIU/l ($p<0,0001$), 120-min post glucose insulin $62,6 \pm 43,2$ mIU/l decreased significantly at 3 month $45,1 \pm 26,6$ mIU/l ($p=0,04$) and at 1 year it was $27,6 \pm 21,6$ mIU/l ($p<0,0001$), the 180-min post glucose insulin $23,2 \pm 11,7$ mIU/l decreased significantly at 6 month $13,3 \pm 7,1$ mIU/l ($p<0,0001$) and at 1 year was $9,7 \pm 5,8$ mIU/l ($p<0,0001$). HOMA-IR $5,74 \pm 3,77$ was significantly reduced at 6 month of metformin treatment $4,01 \pm 2,13$ ($p=0,011$) and at 1 year was $2,58 \pm 1,40$ ($p<0,0001$).

In conclusion, metformin reduces insulin resistance and restores physiological insulin secretion in persons with normal glucose tolerance at high risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease – presence of metabolic syndrome and hyperinsulinemia.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: метформин, инсулинова секреция, хиперинсулинемия, инсулинова резистентност, нормален глюкозен толеранс

KEY WORDS: metformin, insulin secretion, hyperinsulinemia, insulin resistance, normal glucose tolerance

Метаболитният синдром определя повишен риск от тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдова болест. Хиперинсулинемията на гладно е задължителен компонент на синдрома, определен от Европейската група за изучаване на инсулиновата резистентност и най-ранният стадий, предшестващ развитието на диабета. Инсулиновата резистентност е водещият патогенетичен механизъм за развитие на тип 2 диабет и според повечето изследователи сърцевинният дефект, обединяващ съвкупността от кардиометаболитни рискови фактори-висцерално затлъстяване, дислипидемия и артериална хипертония, които водят до повишен риск от диабет и сърдечно-съдова болест. Резистентност към инсулин стимулираното глюкозно усвояване и хиперинсулинемия са характерни черти на синдром X на Gerard Reaven (1988) и „смъртоносния квартал“ на Kaplan (1989). Десет години по-късно инсулиновата резистентност определена със „Златния стандарт“ хиперинсулинемична еугликемична кламп техника или нейният „заместител“ – хомеостазният модел на инсулинова резистентност е задължителен критерий в първата официална дефиниция на метаболически синдром на Световната Здравна Организация. Значимостта на централното (висцерално) затлъстяване, обективизирано с обиколката на талията е подчертана в дефинициите на Американската национална образователна програма за холестерол-III доклад на Експертната група за лечение на високия холестерол при възрастни (2001) и на Международната Диабетна федерация (2005).

Механизмът, отговорен за превенция

на диабета и сърдечно-съдовата болест е свързан с намаление на инсулиновата резистентност. Метформин е медикамент на първи избор в терапевтичната стратегия на захарен диабет тип 2, защото повлиява водещият патогенетичен дефект и намалява сърдечно-съдовия риск. Метформин намалява инсулиновата резистентност и риска от диабет и при лица с нарушен глюкозен толеранс и нарушена гликемия на гладно (2, 6, 9, 10, 12, 14). По-малко е известно за ефекта на метформин върху инсулиновата резистентност при лица с нормален глюкозен толеранс.

Цел на настоящето проучване бе да се изследва ефекта на метформин върху инсулиновата секреция и инсулинова резистентност при лица с метаболически синдром, нормален глюкозен толеранс и хиперинсулинемия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В това проспективно едногодишно наблюдателно клинично проучване участваха 52 лица с критерии на включване: нормален глюкозен толеранс, дефиниран с плазмена глюкоза на гладно $<6,1$ mmol/l и на 120-min $<7,8$ mmol/l след 75 g глюкоза и хиперинсулинемия – повишена, несъответна на кръвната захар инсулинова секреция на гладно и/или след глюкозния стимул (серумен инсулин на гладно > 25 mIU/l и/или на 120-min > 3 пъти от изходното ниво) и наличие на метаболически синдром според дефиницията на МДФ, със задължителен критерий централно затлъстяване, обективизирано с обиколка на талията ≥ 80 cm при жени и ≥ 94 cm при мъже и два от следващи-

те: триглицериди $\geq 1,7$ mmol/l, HDL холестерол $\leq 1,29$ mmol/l при жени и $\leq 1,03$ mmol/l при мъже и/или лечение за дислипидемия; систолично артериално налягане ≥ 130 mmHg, диастолично артериално налягане ≥ 85 mmHg и/или лечение за артериална хипертония и плазмена глюкоза на гладно $\geq 5,6$ mmol/l. Характеристиката на пациентите с нормален глюкозен толеранс и метаболитен синдром

ментност (HOMA-IR) бе изчислен по формулата: плазмена глюкоза на гладно (mmol/l) x серумен инсулин на гладно (mIU/l) /22,5. Метформин бе приложен в начална доза 500 мг титрирана до максимална 3 г. на фона на обичайния диетичен режим. Средна доза $2,55 \pm 0,2$ г.

Статистическият анализ бе извършен с компютърна статистическа програма

Таблица 1. Характеристика на лицата с метаболитен синдром и нормален глюкозен толеранс
Table 1. Characteristics of persons with metabolic syndrome and normal glucose tolerance

Показателу/Parameters	Средни \pm SD/Mean \pm SD
Пол/Gender	32 жени/20 мъже/32 females/20 males
Възраст(z)/Age(yrs)	40,1 \pm 14,2
Телесно тегло/Body weight(kg)	97,5 \pm 18,5
ИТМ/BMI (kg/m ²)	32,3 \pm 5,2
Обиколка талия/Waist circumference (cm)	102,8 \pm 14,3
САН/SBP (mm Hg)	133 \pm 18
ДАН/DBP (mm Hg)	86 \pm 11
Общ холестерол/Total cholesterol (mmol/l)	5,78 \pm 0,76
Триглицериди/Triglycerides(mmol/l)	2,60 \pm 1,74
HDL холестерол/HDL cholesterol (mmol/l)	1,10 \pm 0,34
LDL холестерол /LDL cholesterol (mmol/l)	3,61 \pm 0,76
Плазмена глюкоза/Plasma glucose (mmol/l)	5,4 \pm 0,5
ИРИ/IRI (mIU/l)	24,1 \pm 15,3
HOMA-IR	5,74 \pm 3,77

е представена на табл. 1.

Ефектът на метформин върху инсулиновата секреция е изследван в хода на орален глюкозен толерансен тест (ОГТТ) на гладно и на 60, 120 и 180 минута след глюкозния стимул. ОГТТ бе проведен преди началото на лечението с метформин и на 3, 6, 9 месец и една година от лечението. Серумният инсулин бе измерен с имунорадиометричен метод (IRMA, референтна граница 2-25 mIU/l). Плазмената глюкоза бе определена с глюкозооксидазен метод (Cobas Integra). Хомеостазният модел на инсулинова резис-

SPSS-14.0. Данните са представени като средни \pm SD. За определяне разликата в изследваните показатели в хода на наблюдението бе приложен вариационен анализ (ANOVA) като сигнификантна разлика бе приета при ниво на $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Серумният инсулин на гладно и на 180 мин. след глюкозния стимул значимо намален на 6, 9 месец и една година от лечението с метформин. Инсулинът на 60 и 120 мин. след глюкозния стимул значимо намален на 3,

6, 9 месец и една година от лечението. Хо-меостазният модел на инсулинова резистентност (НОМА-IR) бе сигнификантно намален на 6, 9 месец и една година от лечението с метформин. Ефектът на метформин върху серумния инсулин при ОГТТ и върху НОМА-IR на 3, 6, 9 месец и една година от лечението е представен на табл. 2. Плазмената глюкоза на гладно сигнификантно се

180 мин. преди лечението с метформин и на 1 година от лечението са представени на фиг. 1. Динамиката на плазмената глюкоза и инсулинова секреция при ОГТТ на 0, 60, 120, 180 мин. преди лечението с метформин и на 1 година от лечението е представена на фиг. 2.

Метформин бе добре толериран, без значими странични ефекти, хипогликемии и про-

Таблица 2. Ефект на метформин върху серумния инсулин (ИРИ) при ОГТТ и хомеостазния модел на инсулинова резистентност (НОМА-IR) на 3, 6, 9 месец и една година от лечението

Table 2. Effect of metformin on serum insulin (IRI) during OGTT and homeostasis model assessment of insulin resistance (НОМА-IR) at 3, 6, 9 month and at an one year period of treatment

Серумен инсулин/ Serum insulin(mIU/l)	Изходно/ Baseline	3 месец/ 3 month	6 месец/ 6 month	9 месец / 9 month	1 година/ 1 year
На гладно/Fasting p	24,1±15,3	18,5±12,6 0,123	17,2±8,8 0,012*	13,2±6,9 <0,0001*	11,6±6,0 <0,0001*
ИРИ/IRI 60 min. p	136,8±67,6	94,9±52,2 0,009*	93,8±53,2 0,003*	61,9±34,1 <0,0001*	54,5±51,4 <0,0001*
ИРИ/IRI 120 min. p	62,6±43,2	45,1±26,6 0,04*	38,7±29,0 0,026*	26,1±13,8 0,004*	27,6±21,6 <0,0001*
ИРИ/IRI 180 min. p	23,2±11,7	18,3±9,05 0,132	13,3±7,1 < 0,0001*	11,4±5,2 <0,0001*	9,7±5,8 <0,0001*
НОМА-IR p	5,74±3,77	4,32±2,75 0,102	4,01±2,13 0,011*	2,97±1,49 <0,0001*	2,58±1,40 <0,0001*

* сигнификантна разлика спрямо изходното ниво/significant difference versus baseline

намали на 3, 6, 9 месец и една година от лечението с метформин. Не бе отбелязан ефект на метформин върху плазмената глюкоза на 60 и 120 мин. след глюкозния стимул. Плазмената глюкоза на 180 мин. след глюкозния стимул се увеличи значимо на 6, 9 месец и една година от лечението. Ефектът на метформин върху плазмената глюкоза при ОГТТ на 3, 6, 9 месец и една година от лечението е представен на табл. 3. Средните стойности на плазмената глюкоза и серумен инсулин при ОГТТ на 0, 60, 120,

мяна в рутинните биохимичните показатели. Лицата съобщиха за леки гастроинтестинални оплаквания при включването на лечението или титриране на дозата, изразяващи се в по-чести диарични изхождания, подуване на корема и гадене, които отзвучаха в хода на лечението и не наложиха преустановяване на лечението при нито един пациент.

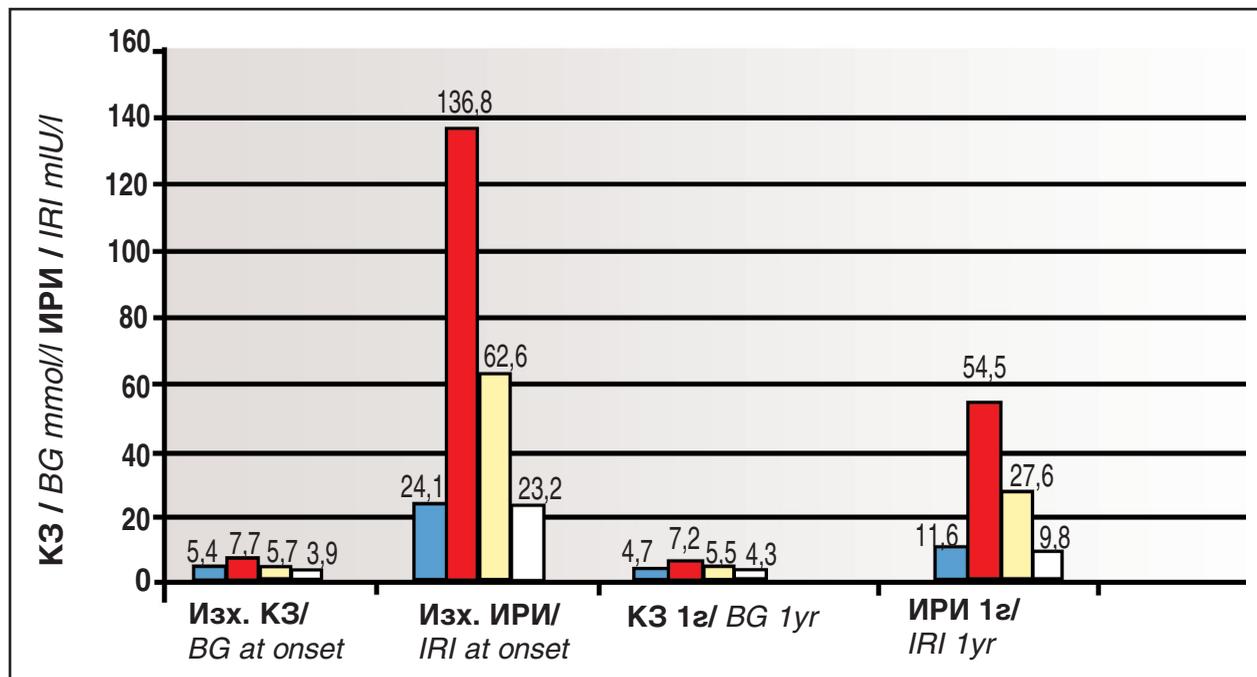
Таблица 3. Ефект на метформин върху плазмената глюкоза (ПГ) при ОГТТ на 3, 6, 9 месец и една година от лечението

Table 3. Effect of metformin on plasma glucose (PG) during OGTT at 3, 6, 9 month and at an one year period of treatment

Плазмена глюкоза/ Plasma glucose (mmol/l)	Изходно/ Baseline	3 месец/ 3 month	6 месец/ 6 month	9 месец / 9 month	1 година/ 1 year
На гладно/Fasting	5,4±0,5	5,1±0,5*	5,0±0,4*	4,9±0,5**	4,7±0,5**
ПГ/PG 60 min.	7,7±1,8	7,3±1,7	7,4±1,6	7,3±1,6	7,2±1,5
ПГ/PG 120 min.	5,7±1,3	5,9±1,0	5,5±1,4	5,9±1,8	5,5±1,0
ПГ/PG 180 min.	3,9±0,8	4,1±0,7	4,2±0,7*	4,5±0,9*	4,3±0,7*

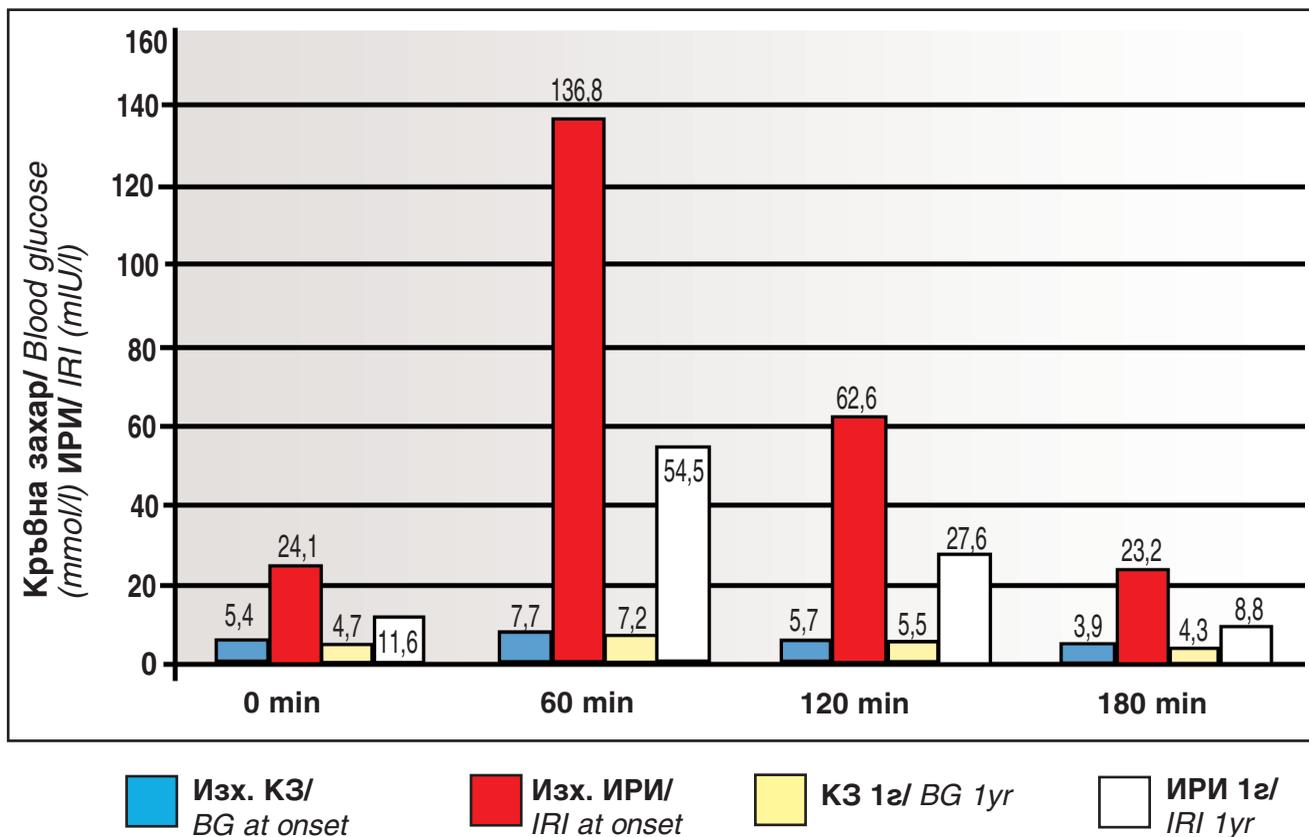
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ спрямо изходното ниво

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ versus baseline



Фигура 1. Средни стойности на плазмената глюкоза и инсулин при ОГТТ на 0, 60, 120, 180 мин. преди лечението с метформин и на 1 година от лечението

Figure 1. Mean values of plasma glucose and insulin during OGTT at 0, 60, 120, 180 min before metformin treatment and at 1 year of metformin treatment



Фигура 2. Динамика на плазмената глюкоза и инсулинова секреция при ОГТТ на 0, 60, 120, 180 мин. преди лечението с метформин и на 1 година от лечението

Figure 2. Dynamics of the plasma glucose and insulin secretion during OGTT at 0, 60, 120, 180 min before metformin treatment and at 1 year of metformin treatment

ОБСЪЖДАНЕ

Нашите резултати показваха, че ефектът на метформин върху хиперинсулинемията и инсулинова резистентност при лица с метаболитен синдром и нормален глюкозен толеранс се засилва с продължителността на лечение. Намалението на инсулина на гладно настъпи на 6 месец, промяната бе значима до края на наблюдението, като на първата година бе по-изразена в сравнение с 6 месец. Ефектът на метформин върху инсулиновата секреция на 1 и 2 час след глюкозния стимул настъпи на 3 месец и продължи до края на 1 годишния период като намалението на първата година бе значимо и в сравнение с 3 месец. Според наши данни разграничителното ниво на НОМА за инсу-

линова резистентност при лица с нормален глюкозен толеранс и наднормено тегло или затлъстяване е 5,64 (1). НОМА-IR на лицата включени в нашето наблюдение бе 5,74, което показва наличие на инсулинова резистентност. Ефектът на метформин върху инсулиновата резистентност, изразена с хомеостазния модел настъпи на 6 месец от лечението и бе значим и по-изразен на първата година в сравнение с бм. При лица с хронична сърдечна недостатъчност и инсулинова резистентност, дефинирана с инсулин резистентния индекс на гладно (FIRI) $\geq 2,7$, четиримесечното лечение с метформин води до значим ефект върху инсулиновата резистентност в сравнение с плацебо, намалявайки FIRI от $5,8 \pm 3,8$ до $4,0 \pm 2,5$ (16).

Метформин намали плазмената глюкоза на гладно на 3 месец от лечението като ефектът продължи до края на първата година и бе по-изразен в сравнение с 3 месец без да се достига до хипогликемични стойности. Не се установи намаление на плазмената глюкоза на 1 и 2 час в хода на ОГТТ, а плазмената глюкоза на 3 час се увеличи, което съвпада с намалението на инсулина. При 19 лица с метаболитен синдром и захарен диабет тип 2 се установява тенденция за намаление на плазмената глюкоза на гладно и HOMA-IR без сигнификантен ефект, но при лечение само за 6 седмици и при доза 1,7 g дневно (7). За 6 месечен период на наблюдение, метформин сигнификантно намалява инсулина на гладно и на 2ч. след глюкозния стимул, увеличава инсулиновата чувствителност, изразена с количеството усвоена глюкоза (FGIR) и индекса на инсулинова чувствителност QUICKY и намалява хомеостазния модел на инсулинова резистентност, което съвпада с намаление и на индекса на телесна маса при пограстващи на възраст от 9 до 17 години със затлъстяване и хиперинсулинемия, на лечение с индивидуална диета и физическа активност (4).

Подобно на нашите данни, за 1 годишен период на лечение при 457 лица с висцерално затлъстяване, разпределени в две групи-с нарушен глюкозен толеранс и нарушена кръвна захар на гладно и нормален глюкозен толеранс, изпълнили критериите на Diabetes Prevention Program за наличие на рискови фактори за диабет, се установява значимо намаление на кръвната захар на гладно без повлияване на кръвната захар на 2ч., но за разлика от нашите резултати не се установява ефект върху изходната и 2 часова инсулинова секреция (10).

Ефект на метформин върху плазмената глюкоза на гладно спрямо плацебо е отбелязан на 3 месец и при роднини по първа линия на лица с диабет тип 2, нормален глюкозен толеранс и метаболитен синдром (13). Метформин, добавен към диета за едногодишен период при лица с наднор-

мено тегло и затлъстяване, метаболитен синдром и предиабет намалява плазмената глюкоза на гладно и честотата на захарен диабет тип 2 (3). В двойно-сляпо плацебо контролирано проучване при роднини по първа линия на диабетици тип 2 с нормален глюкозен толеранс, метаболитен синдром и затлъстяване на подобна в нашето проучване средна възраст 38,3 години за 3 месеца е отбелязано намаление на плазмената глюкоза на гладно (11).

Метформин подобрява инсулиновата резистентност и ендотелна функция при лица с метаболитен синдром. Сигнификантно намаление на хомеостазния модел на инсулинова резистентност от 3,39 на 2,5 спрямо плацебо е отбелязано още на 3 месец при лечение с ниска доза 2x500 мг дневно. Метформиновата група показва сигнификантно намаление и на плазмената глюкоза на гладно, докато в плацебо групата тя се покачва. Отбелязано е подобрене на ендотелната функция като дилатацията на брахиалната артерия се увеличава в сравнение с плацебо (15).

Метформин намалява инсулиновата резистентност в черен гроб, скелетни мускули и мастна тъкан. Подтиска черногробната глюконеогенеза и повишава периферната инсулинова чувствителност, т.е. усвояването на глюкозата в инсулин чувствителните тъкани като мускули и мастна тъкан. Като резултат от това действие, нашите резултати демонстрират ефект на метформин върху плазмената глюкоза на гладно и на 3 час след глюкозния стимул. Потенциални механизми за обяснение кардиопротективните ефекти на метформин извън повлияването на кръвната захар включват нарушение на окислението в дихателната верига на митохондриите и активиране на ензима аденозин монофосфат (АМР) активирана протеин киназа (АМПК), която е повсеместно експресирана в тъканите на бозайниците и включена в регулацията на енергийния баланс. АМПК е есенциална за нормалната регулация на метаболизма и клетъчния рас-

меж. АМРК отговаря на промените в клетъчните енергийни нива, определяйки как мастите и въглехидратите да бъдат използвани като съхраняващи и осигуряващи енергия. Активирането на АМРК стимулира аденозин трифосфат (АТР)-продуциращите катаболитни пътища и инхибира АТР-консумиращите анаболитни пътища, следователно поддържа клетъчните енергийни запаси. В скелетните мускули активирането на АМРК повишава глюкозното поемане и липидно окисление. В черния гроб активирането на АМРК подтиска глюконеогенезата и липидната синтеза, но повишава липидното окисление, в мастната тъкан активирането на АМРК намалява и двете-липолиза и липогенеза. Следователно, активирането на АМРК в скелетните мускули, черен гроб и мастна тъкан води до намалена плазмена глюкоза, липиди и ектопично мастно натрупване и повишение на инсулиновата чувствителност. АМРК оказва подобни ефекти в регулирането на клетъчния растеж и репликация, забавяйки и спирайки аберантния клетъчен растеж. АМРК е включена в клетъчни процеси, чиято нарушена регулация води до захарен диабет тип 2, затлъстяване и карцином. Установените в последните години данни за намаление честотата на карцином, както при лица със захарен диабет, така и при такива с нормален глюкозен толеранс се обясняват с този общ молекулярен механизъм, повлияващ инсулиновата резистентност, гликемичен контрол, затлъстяване и клетъчен растеж. (5,8).

Нашите резултати показват, че при лица с нормален глюкозен толеранс, метаболитен синдром и хиперинсулинемия, метформин възстановява физиологичната динамика на инсулиновата секреция като намалява хиперинсулинемията както на гладно, така и на 1, 2 и 3 час след глюкозния стимул и намалява инсулиновата резистентност.

Изводите за клиничната практика са, че при лица с метаболитен синдром, чиито

оплаквания са свързани главно с наднорменото тегло, а така също и липидни нарушения и високо артериално налягане, е наложително да се проведе орален глюкозен толерансен тест и при установяване на хиперинсулинемия на гладно и/или след глюкозния стимул метформин би могъл да бъде медикамент на избор както за намаление на кардиометаболитните рискови фактори, така и за превенция на захарен диабет тип 2.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Каменова, П.** Оценка на инсулиновата резистентност при лица с нормален глюкозен толеранс. *Ендокринология*, 11, 2006, 2, 112-120.
2. **Лозанов, Б.** Метаболитен синдром, захарен диабет и хронична обструктивна белодробна болест: патогенетични и клинични аспекти. *Ендокринология*, 16, 2011, 3, 140-148.
3. **Andreadis, E.A, P.M. Katsanou, D.X.** Georgiopoulos et al. The effect of metformin on the incidence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese subjects-the Carmos study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 117, 2009 Apr, 4, 175-180.
4. **Atabek, M.E. and O. Pirgon.** Use of metformin in obese adolescents with hyperinsulinaemia: a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 21, 2008 Apr, 4, 339-348.

КНИГОПИС/REFERENCES

5. **Boyle, J.G., G.A. MoKay and M. Fisher.** Drugs for diabetes: part 1 metformin *Br J Cardiol*, 17, 2010, 5, 231-234.

6. **Bulc?o, C., F.F.Ribeiro-Filho, A. Sa?udo and S.G. Roberta Ferreira.** Effects of simvastatin and metformin on inflammation and insulin resistance in individuals with mild metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs*, 7, 2007, 3, 219-224.

7. **Cabezas, M.C., J.P.H. Van Wijk, J.W.F Elte and B. Clop.** Effect of metformin on the regulation of free fatty acids in insulin resistance: a double-blind placebo-controlled study. *Journal of Nutrition and Metabolism*, 2012, 2012, 1-7.

8. **Clements, A, B. Gao, S.H.Yeap et al.** Metformin in prostate cancer: two for the price of one. *Ann Oncol*, 12, 2011 Dec, 2556-2560.

9. **Diabetes Prevention Program Research Group.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 142, 2002, 181, 611-619.

10. **Fontbonne, A, I. Dlouf, M. Baccara-Dinet et al.** Effects of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with mild glucose anomalies : a post-hoc analysis of the BIGPRO1 trial. *Diabetes Metab*, 35, 2009 Nov, 5, 385-391.

11. **Kraemer-Aguiar, L.G., L.R. Bahia, N. Villela et al.** Metformin Improves Endothelial Vascular Reactivity In First-Degree Relatives of Type 2 Diabetics Patients With Metabolic Syndrome and Normal Glucose Tolerance. *Diabetes Care*, 29, 2006, 1083-1089.

12. **Lily, M and G. Marshall.** Treating prediabetes with metformin. *Can Fam Physician*, 55, 2009, 363-369.

13. **Lima, L.M., N. Wiemsperger, L.G. Kraemer-Aguiar et al.** Short-term treatment with metformin improves the cardiovascular risk profile in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes mellitus who have a metabolic syndrome and normal glucose tolerance without changes in C-reactive protein or fibrinogen. *Clinics (Sao Paulo)*, 64, 2009 May, 5, 415-420.

14. **Orchard, T.J., M. Temprosa, R. Goldberg et al.** The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med*, 142, 2005 Apr, 8, 611-619.

15. **Vitale, C., G. Mercurio, A. Cornoldi et al.** Metformin Improves Endothelial Function In Patients With Metabolic Syndrome. *J Intern Med*, 258, 2005, 250-256.

16. **Wong, A.K.F., R. Simon, M.A. Aizadjali et al.** The effect of metformin on insulin resistance and exercise parameters in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*, 14, 2012, 11, 1303-1310.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Петя Каменова, ДМ

Клиничен център по ендокринология и геронтология „Акад. Ив. Пенчев“
ул. „Здраве“ № 2, София 1431
E-mail: kamenovap@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Petya Kamenova, MD, PhD

Clinical center of endocrinology and gerontology
„Acad. Iv. Penchev“
2, Zdrave Str., 1431, Sofia, Bulgaria
E-mail: kamenovap@abv.bg

Редък случай на полигландуларен аутоимунен синдром, включващ захарен диабет тип - 1, Базедова болест и склеродерма на Бушке

Лозанов Л. Б. (1), Горчева Д. (1), Лозанов Б. С. (1), Кадурина М. (2), Цанков Н. (3)
 (1) МБАЛ „Токуда болница“, Клиника по ендокринология и нефрология,
 (2) ВМА, Клиника по дерматология, (3) Отг. Дерматология, Токуда болница

A Rare Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome, Including Diabetes Mellitus – Type 1, Graves Disease and Cleroderma Adultorum Buschke

Lozanov L. B. (1), Gorcheva D. (1), Lozanov B. S. (1), Kadurina M. (2), Tzankov N.(1)
 (1) Tokuda Hospital Sofia, Dept. Endocrinology & Nephrology, (2) Military Medical Academy, Clinic Dermatology, (3) Dept. Dermatology Tokuda Hospital

Резюме

Жена на 41 г, оперирана преди 19 год за Базедова болест, с постоперативен хипотиреоидизъм, суплементиран с L-Тироксин. Около 2 години по-късно е бил диагностициран захарен диабет тип 1, с последващо развитие на диабетна микроангиопатия, нефропатия и ХБН. От няколко месеци е с изява на генерализирани отоци, изливи в серозните кухини, хипоалбуминемия, високостепенна протеинурия и влошаване на метаболитния контрол, наложило високи дози аналогови инсулини в интензифициран режим. Болната постъпи в клиниката в много тежко общо състояние, с клинични прояви на тежък хипотиреоиден синдром на фона на 150 мкг дн L-тироксин (ТСХ 71 mIU/L). С увеличаване дозата на L-Тироксина до 300 мкг в комбинация с Т3 50 мкг/24 ч се постигна нормализиране на серумните ТСХ,

Abstract

A woman aged 41 years underwent thyroidectomy for Graves' disease 19 yr ago with postoperative hypothyroidism, supplemented by L-Thyroxin. Diabetes mellitus – type 1 was diagnosed two years later with consecutive development of diabetic microvascular complications and chronic renal failure. Within several months before admission the patient manifested generalized edema and serose exudates, hypalbuminemia, high grade proteinuria and worsening of the metabolic control of diabetes which required high doses of insulin analogues in the intensive regimen. She was admitted to The Departement with clinical manifestation of very severe hypothyroidism, TSH 71 mIU/L on the phone of L-Thyroxin 150 mg/24 h. After increasing of dose up to 300 mcg L-T4 in combination with Triiodothyronine 50 mcg/24 h the clinical signs of hypothyroidism disappeared. In result of

СТ4 и рязко подобрение на общото състояние. В резултат на комплексното лечение бе постигнато компенсирание на въглехидратните и електролитните нарушения, резорбция на серозните изливи и отоците, но кожата по крайниците остана много плътна, необичайно задебелена. Направената кожна биопсия показва хистологични промени в долните и средни слоеве на дермата, характерни за Склеродермия на Бушке, представляваща рядък генетично детерминиран синдром, най-често е свързан със захарен диабет. Същият се характеризира с натрупване на глюкозаминогликани в дермата, най-вероятно вследствие нарушения в алдолазо-редуктазната система. Описаният случай може да бъде отнесен към Автоимунните Полигландуларни Синдроми-тип 3. Рязкото влошаване на хипотиреоидизма най-вероятно се дължи на нарушения в периферния метаболизъм и в транспорта на тиреоидните хормони вследствие тежка бъбречна недостатъчност.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: склеродерма на Бушке, автоимунни полигландуларни синдроми (АПС), хипотиреоидизъм

Автоимунните полигландуларни синдроми (АПС) включват различни органоспецифични ендокринни заболявания, които могат да се съчетават с други генетично детерминирани нозологични единици с различни патогенетични характеристики и пенетрантност. Всеки компонент на АПС може да изяви в различни комбинации, време на изява и усложнения. Същите могат да потавят различни затруднения в диференциално-диагностичен и терапевтичен план. Такъв е и описаният тук случай.

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Касае се жена на възраст 41 г. (М.Л., ИЗ № 26699/15.11.2011) с анамнестични данни за захарен диабет тип 1 от 17 г. и разви-

the complex management the carbohydrate and electrolyte abnormalities were compensated, serose exudates and edema disappeared but the skin remained too thick and consistent. The skin biopsy revealed histological features of a remarkable change of the middle and deep layers of derma appearing indicative of Scleroderma adultorum of Buschke which represents a rare genetic determined disorder. It is inherited dominantly and appeared most frequently in diabetic patients, characterized by accumulation of glucosaminoglycans in the derma. It was supposed that pathogenetic mechanisms were the disturbances of aldolase/reductase enzymes. The clinical case described here might be related to Autoimmune Polyglandulare Syndrome type 3. The rapidly worsening of hypothyroidism in the patient most likely was due to disturbances in peripheral metabolism and transport as a thyroid hormones in result of the severe renal failure.

KEY WORDS: Cloderma Buschke, Autoimmune Polyglandulare Syndrome, Hypothyroidism

ли се късни сърдечно-съдови, бъбречни и неврологични усложнения на диабета, включително ХБН 3-4 ст.

Преди 19 год. оперирана за Базедова болест с последващ постоперативен хипотиреоидизъм, третиран до момента с левотироксин 150 мкг дн. Фамилно обременена с тиреоидна патология (майка с „гуша“). През последните 3-4 мес. е настъпило рязко влошаване на общото състояние и на метаболитния контрол на диабета, изразяващо се с разко влошаване на общото състояние, тежка адинамия, забавени психомоторни реакции и сънливост, задух, генерализирани плътни отоци по крайниците и трупа. Инсулиновото лечение към момента на постъпването е провеждано по ин-

тензифицирана схема с „Apidra“ и „Lantus“ в дн. доза общо 80 Е/24 ч.

Обективният статус установи тежко общо състояние на пациентката, заемаща принудително полуортонпноично положение в леглото поради задух, с данни за перикардиални изливи двустранно и свободно подвижна течност в коремната кухина. Артериално налягане 190/100, сърдечна честота 95 – 100/мин. Генерализирани отоци, най-силно изразени по крайниците, раменния пояс и торакса, кожата е много плътна, инфилтрирана, тип „портокалова“.

Рентгеновите и ехографски изследвания потвърдиха наличие на двустранен хидроторакс и асцит, както и данни за перикардиален излив, стеатоза на черния дроб, нормални размери на бъбреците без дренажни и други промени.

Лабораторни изследвания: СУЕ – 106 мм, Еритроц. – 3,2, Хб – 92, Левк – 8,2, кр. захар на гладно – до 20 ммол/л, гликиран хемоглобин 8,6%, креатинин 267 ммол/л, урея 11,2 ммол/л, пикочна киселина 453 ммол/л, общ белтък – 43,7 ммол/л, холестерол – 6,6 ммол/л, 3-глицериди – 1,7 ммол/л, натрий – 142 ммол/л, калий -657 ммол/л, общ калций - 1,88 ммол/л.

Диурезата на болната се движеше между 4 и 5 л/24 ч, протеинурия -2,5 до 5 гр/24ч.

Хормонални и имунологични изследвания: ТСХ – 71 mIU/l (на фона на 200 мкг дн левотироксин), FT₄ – 8,9 pmol/l, FT₃ – 3,1 pmol/l Паратхормон – 61,7 pmol/l, ТРО-Ab, ТГ-Ab – негативни. В референтни граници бяха С3, С4, IgA, IgG, Ig M, ANCA, ANA, Anti-ds DNA.

Кожна биопсия (от бедро): изтънен епидермис, колагенните влакна от долните слоеве на дермата са задебелени и хиалинизирани, на места леко отдалечени едни от други. При оцветяване с Alcian blue – засилено оцветяване на колагенните влакна. Оцветяването за Elastica показва намаление на еластичните влакна с фрагментация в долната и средната дерма, липса на възпалителен инфилтрат. Хистологичната картина съответства на Scleroderma Buschke.

Проведеното лечение включваше: ана-

логови инсулини в интензифициран режим, високи пулсови дози кортикостероиди, диуретици, хуманалбумин и симптоматични средства. Дозата на L-тироксина се увеличи до 300 мкг/24 ч. в комбинация с трийодтиронин през устата (50 мкг/24 ч), вследствие на което тиреоидните хормони в серума достигнаха референтни стойности: ТСН – 4, 2 mIU/l, FT₄ – 14, 8 pmol/l, FT₃ – 3/1 pmol/l. Постепенно общото състояние на болната се подобри, задухът, серозните изливи и застоите отоци отзвучаха, съзнанието са нормализира, болната бе вече състояние да се движи активно. Постигна се задоволителен метаболитен контрол на диабета, както и на останалите лабораторни показатели.

Непроменени останаха обаче промените в кожата, главно по крайниците – тип „портокалова“, инфилтрирана в дълбочина.

ОБСЪЖДАНЕ

Според съвременната класификация на автоимунните полиглангуларни синдроми (АПС), описаният случай може да бъде отнесен към АПС-тип 3, който включва захарен диабет тип 1 и автоимунно тиреоидно заболяване (Базедова болест) в асоциация с неендокринно генетично детерминирано заболяване, каквото е Scleroderma adultorum Buschke (2).

Този тип АПС се предава по автозомно-доминантен път и има непълна пенетрантност, засяга по-често женския пол и е свързан с продукцията на органоспецифични антитела.

Една от особеностите на случая е рязко нарастналите през последните месеци нужди от тиреоидни хормони за компенсация на постоперативния хипотиреоидизъм. След увеличаване на дозата на L-тироксина от 200 до 300 мкг/24 ч и комбинирането му с трийодтиронин 50 мкг/24 ч хормоналните нива се нормализираха и общото състояние на пациентката рязко се подобри. Тази относителна „резистентност“ към L-тироксина, довела до рязко увеличаване на хормоналните нужди за кратък период, може да бъде свързана с няколко факто-

ра. От една страна вероятна роля играе хипопропротеинемията, обуславяща нарушено свързване на серумния тироксин и Т3, с повишение на бъбречния им клирънс вследствие хипердиурезата и високостепенната протеинурия при съпътстваща диабетна нефропатия с ХБН. От друга страна, може да се приеме с голяма вероятност нарушена конверсия на тироксина на тъканно ниво, с намалено образуване на активен хормон (Т3) за сметка на неактивен „reverse Т3“. Това обяснява отличния ефект от включването на трийодтироин в терапевтичната схема и рязкото покачване на ТСХ при опит за монотерапия с L-тироксин в същата доза.

Наблюдаваните при пациентката кожни изменения, нехарактерни за бъбречните едеми, събудиха съмнения за съединително-тъканна болест и наложиха извършване на кожна биопсия. Данните от същата показва промени в колагена и еластина в дълбоките и средни слоеве на дермата, при липса на възпалителни инфилтрати, характерни за Scleroderma adultorum Buschke (4). Тази нозологична единица, описана за първи път в началото на 20-ия век, се среща с честота 1 : 20,000 пациенти, като при над 50% от случаите се асоциира със захарен диабет тип 1. Основни рискови фактори са голямата давност на диабета, много високи инсулинови нужди и наличие на диабетна микроангиопатия (1,5). Патоморфологичните промени при същата се дължат на натрупване на големи количества кисели мукополизахариди в дермата, главно на хиалуронова киселина и сулфурани глюкозааминогликани вследствие нарушения в активността на алдолазо-редуктазната система (1). Доказано е, че основната причина са генетични аберации в съединителната тъкан на кожата, характеризирани се с автозомна доминантност с непълна пенетрантност, при липса на аутоимунни реакции.

Scleroderma adultorum Buschke трябва да се разграничава от Muxoedema pretibiale, асоциирана с Базедова болест, чиито патоморфологични и патогенетични характеристики съответстват на аутоимунен възпалителен процес, локализиран в ко-

жата на претибиалните области и по изключение на други участъци. Подобни на склеродерма промени могат да се наблюдават при хронични бъбречни заболявания (6). Някои автори (3) доказват диагностичните възможности на магнитния резонанс за разграничаване на подобни състояния. Най-важно значение за диагнозата има хистологичното изследване на биопсичен материал от кожа, каквото е осъществено в описаният тук случай.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Farrel A. M. et al:** Scleroderma diabetorum of Buschke confined to the thighs, *Br.J.Dermatol*, 134, 2006, 6, 1113-15
2. **Kahaly G.:** Polyglandulare Polyendocrine Syndromes: *Europ.J.Endocr.*, 161,2009, July 1, 11-20
3. **Kirihara Y. et al:** Case of diabetic scleroderma: diagnostic value of magnetic resonance imaging, *J.Dermatol.*, 38, 2011, 7, 693-696
4. **Meigel Wilhelm:** Scleroderma Buschke, in: Beaun-Falco's Dermatology, *Springer Verlag* (Berlin-New York), 2009q pp. 1268 - 69
5. **Meguerditchian C.et al:** Scleroderma adultorum Buschke: an under recognized complication of diabetes, *Diabetes & Metabolism*, 32, 2006, 5, 481 - 484
6. **Rota E., M. Nallino et al:** Nephrogenic systemic fibrosis& an unusual scleroderma-like disorder, *Rheumatol. Int.*, Aug, 2009, 2, 24 -29

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Лъчезар Б. Лозанов
Клиника по ендокринология и нефрология
МБАЛ „Токуда болница София“
бул. „Н.Варцаров“ 51-б, София 1407
E-mail: l.lozanov@abv.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Lachezar B. Lozanov
Dept. Endocrinolog & Nephrology
„Tokuda Hospital Sofia“
bul. N. Vapcarov 51-b, 1407 Sofia, Bulgaria
E-mail: l.lozanov@abv.bg

International meetings 2014

10 - 11 януари 2014

5th ESE Clinical Update, Abu Dhabi,
United Arab Emirates
[http://www.es-hormones.org/meetings/
World.aspx](http://www.es-hormones.org/meetings/World.aspx)

15 - 17 януари 2014

ESE Basic Endocrinology Course
Amsterdam, The Netherlands
<http://www.es-hormones.org/meetings/>

05 - 08 Март 2014

16th World Congress of Gynecological
Endocrinology, Firenze, Italy
<http://isge2014.isgesociety.com/>

5 Март 2014 - 07 Март 2014

11th Annual European Neuroendocrine
Tumor Society Conference,
Barcelona, Spain
[http://www.enets.org/european_neuroen-
docrine_tumor_society.html](http://www.enets.org/european_neuroen-
docrine_tumor_society.html)

17 Март 2014 - 21 Март 2014

12th International Congress on Obesity
Kuala Lumpur, Malaysia
<http://www.iaso.org/events/ico/ico-2014/>

18 - 21 Март 2014

The Kidney as an Endocrine Organ
Coventry, UK
[http://www2.warwick.ac.uk/fac/sci/lifesci/
study/shortcourses/kidney/keo/](http://www2.warwick.ac.uk/fac/sci/lifesci/
study/shortcourses/kidney/keo/)

03 - 07 Маї 2014

16th European Congress of Endocrinology
Wroclaw, Poland, <http://www.ece2014.org/>

17 - 20 Маї 2014

European Calcified Tissue Society Annual
Congress, Prague, Czech Republic
<http://www.ectscongress.org/2014/>

22 - 25 Маї 2014

American Diabetes Association 29th
Annual Clinical Conference, Mapmco
Island, FL, USA

28 - 31 Маї 2014

21st European Congress on Obesity
Sofia, Bulgaria,
<http://www.easo.org/eco2014>

13 - 17 Юни 2014

American Diabetes Association 74th Sci-
entific Sessions, San Francisco, CA, USA
[http://professional.diabetes.org/Congress_Dis-
play.aspx?TYP=9&CID=71060](http://professional.diabetes.org/Congress_Dis-
play.aspx?TYP=9&CID=71060)

21 - 24 Юни 2014

ICE/ENDO 2014, Chicago, USA
[http://www.endo-society.org/meetings/
Annual/index.cfm](http://www.endo-society.org/meetings/
Annual/index.cfm)

06 - 10 Септември 2014

38th Annual Meeting of the European
Thyroid Association, Santiago de
Compostela, Spain
<http://www.eurothyroid.com/futureevents.html>

10 - 13 Септември 2014

16th Congress of the European Neuroen-
docrine Association, Sofia, Bulgaria
<http://www.eneassoc.org/meetings.htm>

18 - 20 Септември 2014

53rd ESPE Meeting
Dublin, Ireland, <http://www.espe2014.org/>

29 октомври - 02 ноември 2014

84th Annual Meeting of the American
Thyroid Association, Coronado, CA, USA
http://www.thyroid.org/ann_mtg/index.html

05 - 07 декември 2014

The 2nd World Congress on Clinical
Lipidology, Vienna, Austria
<http://www.clinical-lipidology.com/>

'2014

Училище по ендокринология

- Тиреоидни и паратиреоидни заболявания
 - Диабет
- Остеопороза



Хотел Болярски,
Велико Търново
18-20 октомври,
2013

Българско дружество
по ендокринология

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ/ INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център – МБАЛ по ендокринология, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;
Проф. Б. Лозанов
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145;
Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов),
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;

Prof. B. Lozanov, Editor in Chief
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobile (+0359) 888 680 343 Lozanov,
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

а) заглавие, имена на авторите (фамилия и инициали на собствено име), 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 вътре в текста е препоръчително да бъдат отбелязвани само с номерата им в книгата.

Илюстрации и таблици

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 15-20 titles for the original articles and 30-35 titles for the reviews; 2/3 of them should be published in the last 5 years. The number of references of Bulgarian authors should not be less than 15-20% of all references. 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

разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрации; 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. Броят на цитираните български автори не трябва да е по-малък от 15-20% от общия брой цитирания. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилието име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последва ни от фамилието име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – заглавието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книгата, началната и крайната страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват пълното заглавие на книгата, имената на редакторите (в скоби), издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница.

Примери:

Статия от списание:

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

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 off the chapter first, followed by „In:“, full 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.

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

Clinical Center of Endocrinology,
2, Zdrave Str., 1431 Sofia, Bulgaria;
Prof. B. Lozanov, Editor in Chief
Tel (+0359) 2-895 6001; Fax C 2-987 4145;
Mobile (+0359) 888 680 343 Lozanov,
E-mail: bojann_lozanov@hotmail.com

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян ЛОЗАНОВ

Научен секретар
Доц. Р. КОВАЧЕВА

Редактор на английски
Д-р Александър ШИНКОВ
Отговорен редактор
Румен НИНОВ

© Първа корица и графичен дизайн
Румен НИНОВ

Editor-in-chief
Prof. Bojan LOZANOV

Scientific secretary
Assoc. Prof. R. KOVATCEVA

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

Списание „Ендокринология“ се индексира в следните база-данни/
The journal „Endocrinologia“ is indexed by:

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases (from 2001)
- EMBASE
- Bulgarian Citation Index (from 1996)

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

- SCOPUS Elsevier Bibliographic Databases, Netherlands
- National Library of Medicine, Bethesda
- The Librarian Royal Society of Medicine, London
- WHO Health Organization Library, Geneva
- Academic National de medicine Bibliotheque, Paris
- Canadian Institute for Scientific and Technical Information, Ottawa
- ВИНИТИ/РАН-МИННАУКЕ РОССИИ, Москва
- ДЕРЖАВНА НАУКОВА МЕДИЧНА БИБЛИОТЕКА, Киев