

ISSN 1310-8131

Том V / Volume V

Книжка 4 / Number 4, 2000

# **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

# **ENDOCRINOLOGIA**

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

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

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

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

**Редакционна колегия:**

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

**Editorial Board:**

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

**Редакционен съвет:**

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,  
Г. Кирилов, Л. Коева,  
Ст. Миланов, Хр. Нончев,  
Н. Овчарова, Т. Сечанов,  
С. Симеонов, Ив. Цинликов

**Advisory Board:**

P. Angelova-Gateva (Sofia), G. Kirilov (Sofia),  
L. Koeva (Varna), S. Milanov (Sofia),  
Chr. Nonchev (Sofia), N. Ovcharova (Sofia),  
T. Sechanov (Sofia), S. Simeonov (Plovdiv),  
B. Vasileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

**Международен научен съвет:**

М. Бергер (Дюселдорф), М. Богоев (Скопие),  
А. Булатов (Москва), Ф. Деланж (Брюксел),  
К. Жафиол (Монпелие), А. Изидори (Рим),  
С. Имамоглу (Бурса), Б. Каранфилски (Скопие),  
П. Кендъл-Тейлър (Нюкасъл на Тайн),  
Х. Кийн (Лондон), И. Климеш (Братислава),  
М. Кокулеску (Букурещ), П. Корвол (Париж),  
Д. А. Кутрас (Атина), Дж. Лазарус (Кардиф),  
Ж. Метелко (Загреб), Е. Нишлаг (Мюнстер),  
А. Пинкера (Пиза), М. Сerrано Риос (Мадрид),  
Й. Фьовени (Будапеща)

**International Scientific Board:**

M. Berger (Düsseldorf), M. Bogoev (Skopje),  
A. Bulatov (Moscow), M. Coculescu (Bucharest),  
P. Corvol (Paris), F. Delange (Brussels),  
J. Fovenyi (Budapest), S. Imamoglu (Bursa),  
A. Isidori (Rome), C. Jaffiol (Monpellier),  
B. Karanfiski (Scopie), H. Keen (London),  
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),  
I. Klimes (Bratislava), D. A. Koutras (Athens),  
J. H. Lazarus (Cardiff), Z. Metelko (Zagreb),  
E. Nieschlag (Münster), A. Pinchera (Pisa),  
M. Serrano Rios (Madrid)

Списанието се индексира от  
• ExtraMed (London)  
• Elsevier Science (Amsterdam)  
• Български цитатен указател

ISSN 1310-8131

Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том V, кн. 4, 2000

## Съдържание

### Редакционна статия

#### Обзори

**К. Христозов**

Субклиничен хипотиреоидизъм - клинични аспекти и значимост ..... 6

**Ж. Бонева, Вл. Христов**

Затлъстяване и инсулинова резистентност - патогенетични взаимоотношения ..... 14

**Г. Кирилов, Л. Даковска**

Ендотелини: потенциална роля в тиреоидната регулация и патология ..... 21

### Оригинални статии

**Г. Кирилов, Л. Даковска, Р. Ковачева**

Влияние на тиреоидната функция върху плазмената концентрация на ендотелин-1 у хора ..... 27

**Р. Иванова, Л. Иванова**

Оценка на йодния статус на бременни жени от град София ..... 33

**Г. Николов, С. Байданов, Н. Станимирова, Ч. Петрова, П. Христова**

Връзка между еластиновите деградационни пептиди и развитието на микроваскуларни усложнения - лонгитудинално проучване при деца с тип 1 (инсулин-зависим) захарен диабет ..... 39

**Е. Кумчев, Д. Димитраков, С. Симеонов, М. Янева, Р. Димитрова, А. Ботушанова**

Възможности на серумния остеокалцин и интактен паратхормон като маркери за неинвазивна оценка на реналната остео дистрофия при болни в преддиализен стадий ..... 45

**Хроника** ..... 53

**Указания за авторите** ..... 55

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

- ExtraMed (London)
- Elsevier Science (Amsterdam)

## Journal

# ENDOCRINOLOGIA

vol. V, number 4, 2000

## Contents

### Editorial Reviews

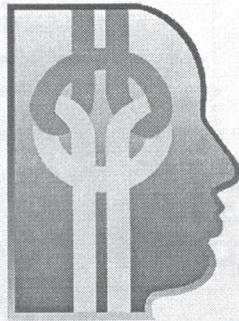
|   |    |
|---|----|
| <b>K. Hristozov</b><br>Subclinical Hypothyroidism - Clinical Aspects and Relevance .....                | 6  |
| <b>Zh. Boneva, V. Christov</b><br>Obesity and Insulin Resistance - Pathogenetic Interrelations .....    | 14 |
| <b>G. Kirilov, L. Dakovska</b><br>Endothelins: Potential Role in Thyroid Regulation and Pathology ..... | 21 |

### Original Articles

|   |    |
|---|----|
| <b>G. Kirilov, L. Dakovska, R. Kovatcheva</b><br>Influence of Thyroid Function on Plasma Endothelin-1 .....   | 27 |
| <b>R. Ivanova, L. Ivanova</b><br>Iodine Status in Pregnant Women from Sofia .....   | 33 |
| <b>G. Nicoloff, S. Baydanoff, N. Stanimirova, Ch. Petrova, P. Cristova</b><br>Relationship between Elastin-Derived Peptides and Microvascular Complications'<br>Development - a Longitudinal Study in Children with Type 1 (Insulin-Dependent)<br>Diabetes Mellitus ..... | 39 |
| <b>E. Kunchev, D. Dimitrakov, S. Simeonov, M. Ianeva, R. Dimitrova, A. Botushanova</b><br>Possibility of Using Serum Osteocalcin and Intact Parathormone as Markers of<br>Noninvasive Renal Osteodystrophy Assessment in Predialysis Patients .....                       | 45 |
| <b>Chronicle</b> .....  | 53 |
| <b>Instructions to Authors</b> .....  | 55 |

БЪЛГАРИЯ

Даннорово



БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО  
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ - СНМД  
СЕКЦИЯ "ТИРЕОИДОЛОГИЯ"



# НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ "АКАД. ИВАН ПЕНЧЕВ"

"ЙОДДЕФИЦИТНИ  
ЗАБОЛЯВАНИЯ И  
ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ  
ТУМОРИ НА  
ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА"

19 - 21 СЕПТЕМВРИ 2001

**Уважаеми читатели,**

Списание „Ендокринология“ навършва 5 години от своето основаване. През този период то се утвърди като реномирано медицинско издание, получило признание и в международния фонд на периодичните издания в областта на ендокринологията. „Ендокринология“ се индексира в няколко международни системи за информация, между които Extramed (Лондон) и Elsevier Science (Амстердам). От 1999 г. списанието има открита собствена страница в Интернет, която отразява съдържанието на всеки брой, както и резюметата на английски език на всяка отпечатана статия. Някои от оригиналните статии вече са цитирани в международната литература и в документи на СЗО. Обзорните статии са посветени на значими проблеми на клиничната и фундаменталната ендокринология и със своята актуалност допринасят за повишаване познанията и квалификацията на ендокринолозите у нас. Не случайно списание „Ендокринология“ бе номинирано от Министерството на образованието и науката за едно от най-добрите български периодични издания през 1998 и 2000 г.

Редакционната колегия възнамерява да увеличи периодичността на изданието с общ обем около 300 страници годишно. Някои от оригиналните статии, имащи значим научен принос, ще могат да бъдат публикувани изцяло на английски език, което ще даде възможност за повишаване интереса на международната научна общност към постиженията на българската ендокринологична школа, както и за по-широко участие на чуждестранни автори.

Редакционната колегия се надява на още по-голям интерес на българските и чуждестранните специалисти към изданието, като им пожелава много професионални и лични успехи през настъпващото ново Столетие.

**Редакционна колегия**

**Dear Reader,**

We are at the eve of the 5th Anniversary of the Journal of ENDOCRINOLOGY – a period during which it has been affirmed as a medical edition of good standing and high repute, gaining popularity and recognition among the numerous periodicals published in the field of endocrinology on a worldwide scale. „Endocrinology“ is indexed in several international information systems, among which it is worth noting EXTRAMED (London) and ELSEVIER SCIENCE (Amsterdam). Since 1999, the journal has its proper Web Site in Internet, where the contents of each issue, as well as the English summaries of all published papers are entered and readily retrievable. A number of original articles have been already cited in both international literature sources and WHO documents. The survey papers are dedicated to essential problems relating to clinical and fundamental endocrinology, and being updated, they contribute to extend the knowledge and improve the qualification of Bulgarian endocrinologists. Not by chance, Endocrinology has been nominated by the Ministry of Education and Science as one of the top-ranking periodicals for the years 1998 and 2000.

The Editorial Board plans to augment the periodicity of the publication, with total volume about 300 pages. Selected original articles with significant scientific contributions will be published in English which in turn will account for increased interest in the achievements of the Bulgarian endocrinological school among international scientific circles, and greater number of contributing authors from abroad.

The Editorial Board looks forward to further broadening the interest of Bulgarian and foreign specialists in the publication, and hereby wishes you professional success in the coming 21st Century!

**Editorial Board**

## Субклиничен хипотиреоидизъм - клиничен аспект и значимост

К. Христозов

Клиника по ендокринология, Медицински университет - Варна

## Subclinical Hypothyroidism - Clinical Aspects and Relevance

K. Hristozov

Clinic of Endocrinology, Medical University - Varna

### Резюме

Субклиничният хипотиреоидизъм (СХ) е състояние, при което болните без явни симптоми имат повишена серумна концентрация на тиреотропния хормон при все още нормални нива на свободните тироксин и трийодтиронин. Честотата на СХ е приблизително 7,5% при жените и 2,8% при мъжете и достига до 17,4% при жени над 70 години. Субклиничният и явният хипотиреоидизъм имат еднаква етиология: екзогенни причини (недостатъчно хормон-заместващо лечение с щитовидни хормони, йоден ексцес или дефицит, тиреостатична или радиоiod-терапия, външна лъчетерапия) и ендогенни причини (тиреоидит на Хашимото, следродов тиреоидит). Внимателното клинично и биохимично изследване понякога разкрива нервно-психични промени, миокардна дисфункция, инфертилитет, дислипидемия. Лечението на СХ е спорно. Аргументи в полза на лечението са подобрене функцията на прицелния орган и

### Abstract

Subclinical hypothyroidism (SH) is defined as a condition where patients free of manifest symptoms, exhibit elevated serum thyrotropin (TSH) concentration, but still normal free thyroxine and triiodothyronine levels. The incidence rate of SH amounts to approximately 7,5% in female and 2,8% in male populations, reaching up to 17,4% in women older 70 years. SH and overt hypothyroidism have the same etiology: exogenous (inadequate thyroid-hormone replacement therapy, iodine excess or deficiency, antithyroid drugs or  $I^{131}$  therapy, thyroidectomy, external irradiation) and endogenous causes (Hashimoto's thyroiditis and post-partum thyroiditis). Careful clinical and biochemical evaluation eventually reveal some neuropsychiatric changes, myocardial dysfunction, infertility and dyslipidemia. The therapeutic approach to SH is controversial. Arguments in favour of treatment are improvement of the target organ function and prevention of SH progress to overt

---

предотвратяване прогресията на СХ до явен хипотиреоидизъм. Аргументи против лечението са цената и наблюдението на пациента, както и необходимостта от доживотно лечение на пръв поглед безсимптомни пациенти.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** субклиничен хипотиреоидизъм, миокардна дисфункция, дислипидемия, левотироксин.

---

Субклиничният хипотиреоидизъм (СХ) се дефинира като състояние, при което болни без изяви клинични симптоми имат повишени серумни нива на тиреотропния хормон (TSH) в присъствие на нормална или долногранична концентрация на свободните фракции на периферните тиреоидни хормони - тироксин (FT<sub>4</sub>) и трийодтиронин (FT<sub>3</sub>).

Понятието субклиничен хипотиреоидизъм е въведено през 70-те години и съвпада с възможността за определяне на TSH, като замедня постепенно определението за клиничните състояния „намален тиреоиден резерв“, „предклиничен микседем“, „компенсиран хипотиреоидизъм“.

Болни с базални плазмени нива на TSH в горна граница на нормата и патологично повишен отговор на TSH при инжектиране на тиреоидин хормон (TRH) някои автори също включват в определението на СХ с термина „пре-субклиничен хипотиреоидизъм“ (24).

Въпреки че по правило тези пациенти не могат да бъдат открити по специфични симптоми и белези, някои проучвания показват, че в определени случаи е възможно клинично подозиране на заболяването (24). Тези трудности на клиничната диагноза са особено важни за възрастни пациенти, тъй като при сигурно еутиреоидни лица в тази възраст се срещат подобни оплаквания и само проведенят хормонален тест може да открие тиреоидната дисфункция.

Съвременните високочувствителни методи за измерване на TSH от II и III поколение, въведени през 90-те години, позволиха определяния на минимални отклонения от референтните

hypothyroidism. The arguments against therapy include cost of the treatment and patient monitoring, as well as the lifelong commitment to daily medication in apparently asymptomatic subjects.

---

**KEY WORDS:** Subclinical hypothyroidism, cardiac abnormalities, dyslipidemia, levothyroxine.

---

му граници, което повиши възможностите и интереса на изследователите към тези гранични състояния.

### **ЧЕСТОТА И РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА СУБКЛИНИЧНИЯ ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ**

Субклиничният хипотиреоидизъм е относително често срещано нарушение, което се открива у безсимптомни лица. Редица проучвания установяват неговото разпространение, като най-ранното и продължителното от тях - Whickham Survey, проведено в Англия през 1977 г., показва голямото разпространение на СХ в основната популация (22). В настоящи популационни проучвания общата честота на СХ достига до 4,7%, което обхваща население от приблизително 43 000 000 души в Източна и Западна Европа и около 14 000 000 в САЩ (18, 22, 23, 24).

Половото разпределение показва по-голяма честота на СХ при жените - от 7,4 до 8,5%, и съответно от 2,8 до 4,4% при мъжете (22, 23, 24).

Редица проучвания доказват възрастовата зависимост на СХ (5, 19), като честотата му при жени от 60 до 68 години нараства и достига 13,78%, а над 75 години - до 17,5% (17).

Посочените статистически данни показват, че разпространението на СХ е много по-голямо от това на явния хипотиреоидизъм (4,7 към 0,2%). Тази честота бележи тенденция за увеличение в присъствието на йоден дефицит, захарен диабет тип 1, както и други автоимунни заболявания от типа на витилиго, първична били-

арна цироза, пернициозна анемия и системна прогресираща склероза (16).

## ЕТИОЛОГИЯ НА СУБКЛИНИЧНИЯ ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Причините за субклиничния хипотиреоидизъм са същите, както при явния (19). Те могат да бъдат разделени в две големи групи: екзогенни (неадекватна тиреоид-заместваща терапия, йоден дефицит или излишък, лечение с тиреостатици и медикаменти, съдържащи литий, радиоiod-лечение, тиреоидектомия, шийна лъчетерапия за нещитовидни злокачествени заболявания) и ендогенни (автоимунни тиреоидити).

Най-честата причина за СХ (приблизително в 50% от случаите) са автоимунните заболявания, от които на първо място е тиреоидитът на Хашимото, който се среща в около 3% от възрастната популация и в 10% при постменопаузални жени (23). Тази връзка при тези контингенти от изследвани лица се доказва от наличието на значими титри на антитиреоидни антитела (67% от жените и 40% от мъжете със СХ са имали положителни антителни титри - Tunbridge, 1977).

Друга голяма причина за СХ е предходна аблативна терапия по повод хипертиреоидизъм при болест на Грейвс, отчетен в около 1/2 от клинично еутиреоидни лица, лекувани с радиоiod, и при почти 2/3 от лекуваните оперативно за същото заболяване.

Важна причина за СХ е неадекватната заместителна терапия на болни с явен хипотиреоидизъм, провеждана със субоптимални дози левотироксин, което се установява при повече от 37% при подобни пациенти (24). Това често се допуска, от една страна, поради съпътстващо сърдечно заболяване или, от друга, е проява на лошо сътрудничество от страна на болния или неадекватно мониториране на лечението.

Медикаменти, които могат да предизвикат СХ, са: литий, йодиди и йод-съдържащи медикаменти (амиодарон) или йодконтрастни вещества, фенилбутазон и сулфонамиди.

Струва си да се отбележи, че за екзогенните причини за СХ лекарят носи основната отговорност.

Рядко серумният TSH може да бъде по-

вишен при липса на тиреоидно заболяване (във възстановителния период на тежки системни заболявания; транзиторно при надбъбречна недостатъчност; при прилагане на метоклопрамид, допамин или домперидон и изключително рядко при TSH-секретиращ аденом на хипофизата и синдрома на резистентност към щитовидни хормони), но тези пациенти по правило са еутиреоидни.

Това налага извода, че минималното увеличение на TSH трябва да бъде потвърдено, преди да се приеме диагнозата субклиничен хипотиреоидизъм.

## ЕСТЕСТВЕН ХОД И СТЕПЕНИ НА СУБКЛИНИЧНИЯ ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Клиничното значение на този синдром, далечната му прогноза, вероятната смъртност и необходимостта от лечение са обект на дебати.

Според някои изследователи намаленият тиреоиден резерв предшества клиничната изява на хипотиреоидизма, докато според други повишеният серумен TSH е само биохимично отклонение без доловима дисфункция на органично ниво (12).

От физиологична гледна точка, по механизма на обратната връзка, повишението в секрецията на TSH е най-ранният биохимичен белег за начална тиреоидна недостатъчност, като минимални отклонения в концентрацията на щитовидните хормони (под 20%) водят до покачване на TSH. TSH се увеличава едновременно с намалението на FT<sub>4</sub> по експотенциален начин, при което намалението на FT<sub>4</sub> с фактор 2 съответства на увеличение на TSH с фактор приблизително 100.

Значителна част от болните със СХ развиват явен хипотиреоидизъм за различен период от време. Рискът за преход към явен хипотиреоидизъм е свързан с изходните лабораторни показатели и подлежащото заболяване.

В зависимост от изходните стойности на TSH субклиничният хипотиреоидизъм се представя с различна степен на тежест: I степен - TSH < 6 mU/l; II степен - TSH 6-12 mU/l; III степен - TSH > 12 mU/l (12).

Болни с I степен СХ, при която TSH е с горногранични стойности или леко повишен,

както и при лица с повишен отговор на TSH след стимулация с TRH обикновено са безсимптомни. Тази форма е свързана с нисък риск за развитие на явен хипотиреоидизъм. По-тежката III степен често се представя с клинични симптоми и белези, които нарастват по честота в зависимост от степента на нарастване на TSH. Тази форма е свързана с висок риск за развитие на явен хипотиреоидизъм в следващите години. В подкрепа на това е проучване с 10-годишен период на наблюдение, в което болни с I степен СХ развиват явен хипотиреоидизъм в 7,3%, с II степен - в 26%, с III степен - в 78% (12).

Проследяването на болни със субклиничен хипотиреоидизъм установява, че 20-50% от тях развиват клинично изявен хипотиреоидизъм за период от 4-8 години, с годишна честота 5-10% (19). При болни над 65 години присъствието на повишени серумни нива на TSH заедно с високи титри на антихипотиреоидни антитела е показател, че около 80% от тях ще развият явен хипотиреоидизъм в интервал от 4 години (17). В подобно проучване жени с едновременно повишени нива на TSH и положителни антителни титри развиват явен хипотиреоидизъм с годишна честота 4,3% в следващите 20 години. Противоположно на това, никоя от наблюдаваните жени с високи TSH нива и негативни антителни титри не е развила явен хипотиреоидизъм през периода на наблюдение (23). Предходно аутоимунно тиреоидно заболяване, радиойод-терапия, висока доза външна лъчетерапия или дългогодишно приемане на литий повишават сигнификантно риска за преход към явен хипотиреоидизъм. Противоположно на това, стабилно протичащо субклинично заболяване е по-вероятно да се наблюдава при болни, които са с тиреоидна операция, но не по повод на аутоимунен хипертиреоидизъм (5).

### **КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ НА СУБКЛИНИЧНИЯ ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ**

Като се имат предвид минималните отклонения в секрецията на щитовидните хормони и широките нива, при които може да се поддържа хомеостазата, е допустимо, че метаболитните отклонения, както и нарушенията във функциите на органите при СХ са дискретни и труд-

нодоловими при липсата на достатъчно чувствителни методи за диагноза. Независимо от това тези минимални отклонения могат да бъдат важни, тъй като те засягат функцията на органите в продължение на много години, десетилетия и дори цял живот.

### **Субективни оплаквания и клинични симптоми**

По определение болните със СХ са безсимптомни, но по-внимателният клиничен преглед може да разкрие редица аномалии, подсказващи, че подобно състояние не е „субклинично“, както изглежда на пръв поглед. Умерено изразени, но ясно насочващи клинични симптоми могат да се открият в 20-50% от болните със СХ (24).

СХ обикновено се открива при болни с анамнеза за предходно или фамилно щитовидно заболяване или в резултат на биохимичен скрининг за неспецифични симптоми като лесна умора, увеличение на телесното тегло, както и резистентна на лечение анемия или необясним инфертилитет.

В повечето случаи проведеното лечение с левотироксин повишава физическата активност, намалява сухотата на кожата и констипацията.

### **Невро-психични нарушения**

При голяма част от болните с явен хипотиреоидизъм се установяват нарушения в психичните функции. Проведени в тази насока изследвания доказват, че мозъкът утилизира щитовидните хормони по различен начин в сравнение с другите органи. В действителност активният хормон -  $T_3$ , който навлиза в клетъчните ядра и се свързва с техния ядрен рецептор, се получава специфично от тироксина -  $T_4$ , чрез тип 2 дейодиназа.

Базирайки се на тези експериментални проучвания, в много клинични изследвания се доказва увеличена честота на СХ при депресия и биполарни афективни разстройства (13).

Haggerty et al. откриват СХ в 14,8% у болни с нервна депресия, в 2,3% при болни със сенилна и мултиинфарктна деменция и само в

1,9% при контролна група лица без психично заболяване. При болни с депресия и СХ се установява по-голяма честота на съчетание с панически нарушения, по-голяма продължителност на депресията и по-лош терапевтичен отговор към антидепресанти в сравнение с еутиреоидни болни с депресия (11).

Все пак тези съобщения изискват критична преценка поради недостатъчните контролни групи, съпътстващото лечение с литий и включването на болни с нормални нива на TSH, при които тиреоидната дисфункция се ограничава до повишен отговор на TSH към TRH стимулация и/или от присъствието на антитиреоидни антитела.

Независимо от тези ограничения наблюденията при жени с неизвестен СХ и гуша показват по-голяма честота на депресивни изживявания, склонност към тревожност, хистерия и абнормни психометрични тестове в сравнение с еутиреоидни пациенти без гуша - симптоми, които се подобряват след включване на лечение с щитовидни хормони (13).

### **Нарушения в липидния метаболизъм**

По правило при повечето болни с клинично изявен хипотиреоидизъм се установяват повишени серумни стойности на общия холестерол, LDL-холестерола и триглицеридите. Повишената честота на хиперлипидемията при болни с явен хипотиреоидизъм покачва интереса от ефекта на щитовидните хормони върху липидния метаболизъм, още повече че повишената серумна TSH концентрация според някои автори се приема вече като рисков фактор за исхемична болест на сърцето (6).

Резултатите от проведени рандомизирани изследвания показват, че СХ води до леко покачване на LDL-холестерола и до намаление на HDL-холестерола, както и до увеличение на серумния Lipoprotein A - фактори, свързани с повишен риск за коронарна атеросклероза (4, 7).

В подкрепа на горепосоченото са скринингови проучвания за хиперхолестеролемия, които установяват, че СХ е 2 до 3 пъти по-чест при лица с увеличен общ холестерол - от 2,7 до 9,4%, като при жени над 60 години нараства до 27%

(6, 22, 23). Счита се, че увеличението на холестероловите нива е причинено главно от покачването на холестерола, включен в липопротеиновата фракция с ниска плътност, отразявайки по-често намаления клирънс на LDL-холестерола, отколкото увеличената му продукция. Промените в холестерола, включен във високоплътностните липопротеини, са по-малко забележими.

Основните противоречия са свързани с ефекта на левотироксिनото лечение върху тези отклонения, което би отговорило на въпроса за ползата от доживотно лечение или за по-ограничен курс на терапевтично поведение.

В полза на ефекта от левотироксिनото лечение са наблюденията, свързани с намаление на концентрацията на общия и на LDL-холестерола, Lipoprotein A и други атерогенни липидни частици - Apo B-100, са които се счита, че са хормонзависими и имат обратна зависимост с риска за ранна атеросклероза (8, 10).

Установеното нормализиране на плазмените нива на холестерола доказва вторичната генеза на липидното нарушение, но то зависи от изходните нива (тези намаления са по-изразени при по-високи стойности и не така отчетливи при по-ниски стойности на холестерола), като не винаги следва стриктно намалението или нормализирането на TSH.

Липидният метаболизъм е силно зависим от различни нетиреоидни фактори като диета, индекс на телесна маса, прием на алкохол, медикаменти и хормони, тютюнопушене и генетични фактори, които не винаги се отчитат и могат да се обяснят с тиреоидната дисфункция. Трябва да се има предвид, не на последно място, и повишеният оксидативен стрес вследствие на тиреоидния дефицит (21).

Намалението на общия холестерол, постигнато със заместителна терапия при болни със СХ, може да се счита като благоприятно лечение, намаляващо кардиоваскуларния риск. Това може да бъде особено уместно при възрастни пациенти, при които скрито се прокрадва явен хипотиреоидизъм (20).

При пациенти с хиперхолестеролемия и СХ и липсващ ефект от лечението с левотироксин трябва да се търсят други причини и да се продължи с хиполипемизиращи медикаменти.

## Сърдечно-съдови нарушения

Щитовидните хормони повишават едновременно сърдечната честота в покой и миокардния контрактилитет.

Съществуват множество проучвания на сърдечната функция при субклиничен хипотиреоидизъм, като част от тях установяват, че липсват различия в систолните времеви интервали при болни със СХ, сравнени със здрави лица. Левокамерното изтласкване е еднакво при здрави лица и болни със СХ преди и след лечение с щитовидни хормони, обаче увеличението му след физическо натоварване е по-голямо, след като е приложено лечение (9).

Установени са нарушения в диастолната функция - удължено време на изволуметрична релаксация и изместване на пълненето към предсърдната контракция, промени, които се нормализират след включване на левотироксиново лечение (2).

Ендотелната дисфункция като ранен белег за атеросклероза е променена при болни с различна степен на хипотиреоидизъм. При болни със субклиничен хипотиреоидизъм посредством ултразвуково изследване на брахиалната артерия е установена намалена ендотел-зависима вазодилатация, която може да бъде коригирана от лечение с щитовидни хормони (14).

## Други промени

Болните със СХ имат удължено време на Ахиловия рефлекс, което се нормализира след лечение с левотироксин, както и електромиографски данни за периферна невропатия. Спорно остава твърдението за променена костна плътност при болни със СХ, провеждащи заместителна терапия с щитовидни хормони (3).

## ЛЕЧЕНИЕ НА СУБКЛИНИЧНИЯ ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Решението да се лекува СХ или само да се наблюдава пациентът зависи от естеството и остротата на клиничните и биохимичните нарушения и от това, дали рискът от усложнения е по-висок със или без лечение.

Главният аргумент в полза на лечението

са доказателствата, че прицелната органна функция след лечение се подобрява. Допълнителен аргумент в полза на нуждата от лечение е основанието, че е по-добре пациентът да бъде предпазен от прогресирането до явен хипотиреоидизъм с левотироксин, отколкото да се допусне незабелязано развитие на по-остра тиреоидна недостатъчност.

Аргументите срещу лечението включват цената на лечението и неговото мониториране, както и доживотен ангажимент за ежедневно приемане на лекарство при очевидно безсимптомни лица. Освен това поради увеличената честота на СХ у възрастни пациенти нараства рискът за изостряне на коронарни или ритъмни сърдечни нарушения при предозиране на левотироксина, както и индукция на остеопения.

Решението да се лекуват болни със СХ трябва да бъде индивидуално.

Когато тестовете за тиреоидна дисфункция ( $TSH > 12$  mU/l) са придружени повече или по-малко от специфични симптоми за тиреоидна недостатъчност и титрите на антиминокрозомалните антитела са над 1:1600, лечението би трябвало да започне поради повишения риск за преход към явен хипотиреоидизъм. При болни с  $TSH < 12$  mU/l показанията за лечение зависят от етиологията, рисковите фактори и придружаващите заболявания (струмектомия, коронарна склероза, депресия, стерилитет) (15). При болни със субтотална резекция на щитовидната жлеза и наличие на СХ не е задължително включване на лечение, тъй като това би довело до потискане на функцията на тиреоидния остатък (1).

При по-млади пациенти с тиреоидит на Хашимото или постпартален тиреоидит лечението трябва да започне, колкото може по-скоро с количества левотироксин, достигащи изчислените заместителни дози за период от 2-3 месеца. Окончателната доза не би трябвало да се определя преди 4-6-месечно лечение.

Лечението на по-възрастни болни трябва да следва различни подходи. Нуждата от лечение с левотироксин (Euthyrox) при тези болни се обсъжда, ако пациентът е с леко изразена симптоматика,  $TSH > 12$  mU/l и повишени нива на серумния холестерол. В тези случаи трябва предварително да се извърши внимателна преценка на състоянието на сърдечно-съдовата система,

за да се избегнат нежелани обострания на ангинопекторис или провокиране на предсърдно мъждене. Когато се вземе решение за започване на лечение, началната доза на левотироксин трябва да е много ниска (12,5 µg дневно), като титрирането трябва да става на 4- до 6-седмични интервали с цел да се достигне заместващата доза за период от 3-4 месеца. Основен принцип трябва да бъде строго индивидуализиране, като се подбира най-ниската необходима доза за нормализиране на серумното TSH ниво.

Оптималната заместваща терапия трябва да поддържа серумното TSH ниво в нормални граници (0,4-5,4 mU/l) при нормални свободни фракции на T<sub>3</sub> и T<sub>4</sub>. Клиничните белези и симптоми не се считат като определящи за адекватната заместваща доза.

След въвеждане на високочувствителна лабораторна оценка на TSH препоръчаната средна доза при възрастни е понижена от 150 на 112 гама дневно (1,6 гама на kg дневно). Обикновено са необходими 2 или 3 серумни изследвания на TSH, за да се определи коректната дневна доза левотироксин (Euthyrox), която е в състояние да стабилизира TSH в нормални граници, след което е достатъчно ежегодно определяне.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Лозанов, Б. Хипотиреоидизъм. В: Ендокринология. Под ред. на Б. Лозанов. Тилия, София, 2000, 353-367.
2. Христозов, К., В. Сиракова, Л. Коева и др. Оценка на ефекта от едногодишно лечение на болни със субклиничен хипотиреоидизъм. V Национален симпозиум по ендокринология, Плевен, 3-5 юни 1999, сб. Резюме, 60.
3. Baran, D. Thyroid hormone and bone mass: clinician's dilemma. *Thyroid*, 4, 1998, 2, 143-145.
4. Vaccera, A., D. Belido, A. Luengo. Lipoprotein(a) and other lipoproteins in hypothyroid patients before and after thyroid replacement therapy. *Clinical Nutrition*, 18, 1999, 5, 319-322.
5. Bemben, D. A., R. M. Ham, L. Morgan et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. *J. Fam. Pract.*, 38, 1994, 583-589.
6. Bindels, A., R. Westendorp, M. Frolich. The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and woman: a need for case finding. *Clin. Endoc.*, 50, 1999, 2, 217-220.
7. Caron, P., C. Calazel, H. J. Parra et al. Decreased

Наличието на гуша, особено у млади пациенти, може да изисква по-високи дози левотироксин, за да се потисне TSH стимулирания растеж на гушата и възможното развитие на възли за по-дълъг период от време.

В рандомизирано проучване с левотироксиново лечение на болни със СХ е настъпило подобрение на психометричните тестове и хипотиреоидните симптоми по време на прилагането му, като повечето от пациентите ясно са разграничили „лечебния“ период от плацебо периода. По-голямата част от болните са се чувствали по-добре, когато са получавали левотироксин (15).

Един от основните проблеми, с които се сблъсква лекарят, е доброто отношение на болния към терапията. Тези пациенти по правило са без оплаквания и не желаят да започнат или да продължат започнатото лечение за цял живот.

**В заключение** трябва да се приеме, че субклиничният хипотиреоидизъм е реално съществуващ синдром, с неясна честота сред българското население, изискващ ранно откриване, правилна оценка на състоянието на болния и своевременно включване на хормон-заместваща терапия с щитовидни хормони.

HDL cholesterol in subclinical hypothyroidism: the effect of L-Thyroxine therapy. *Clin. Endocrinol.*, 33, 1990, 519-523.

8. Deschamphelleire, M., F. Luyckx, A. Scheen. Thyroid disorders and dyslipidemias. *Revue Medicale de Liege*, 54, 1999, 9, 746-750.

9. Forfar, J. C., C. G. Wathen, W. T. A. Todd et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *Q. J. Med.*, 57, 1985, 857-861.

10. Franklyn, J. A. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat, that is question. *Clin. Endocrinol.*, 43, 1995, 443-444.

11. Haggerty, J. J., R. A. Stern, G. A. Mason et al. Subclinical hypothyroidism: A modifiable risk factor for depression? *Am. J. Psychiatry*, 150, 1993, 508-512.

12. Huber, G., C. Mitrache, M. Guglielmetti et al. Predictors of overt hypothyroidism and natural course: a long-term follow-up study in impending thyroid failure. 70th Meeting of the American Thyroid Association, Oct. 1997, Colorado. *Thyroid*, 1997, 7, suppl 1, S-2.

13. Joffe, R. T., A. J. Levitt. Major depression and subclinical (Grade 2) hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology*, 17, 1992, 215-220.

14. Lekakis, J., C. Papamichael, M. Alevizaki et al. Flow-mediated, endothel-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin values. *Thyroid*, 7, 1997, 3, 411-414.
15. Lerch, M., C. Meier, J. Staub. Is there a need for treatment in subclinical hypothyroidism. *Therapeutische Umschau*, 56, 1999, 7, 369-373.
16. Lombardi, F., L. Antonaugeli, E. Martino et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *JCEM*, 84, 1999, 2, 561-566.
17. Parle, J. V., J. A. Franclyn, K. Gross et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin concentration in the elderly in the United Kingdom. *Clin. Endocrinol.*, 34, 1991, 77-79.
18. Rivolta, G., R. Gerutti, R. Colomlo et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in population living in the Milan metropolitan area. *J. Endocr. Invest.*, 22, 1999, 9, 693-697.
19. Surks, M. I., E. Ocampo. Subclinical thyroid disease. *Am. J. Med.*, 100, 1996, 217-224.
20. Tanis, B. C., R. G. Westendorp, A. H. Smelt. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin. Endocrinol.*, 44, 1996, 643-649.
21. Thorpe, S., J. Baynes, M. Romero. Thyroid status modulates glycoxidative and lipoxidative modification of tissue proteins. *Free radical biology and medicine*, 24, 1999, 7-8, 901-910.
22. Tunbridge, W. M. G., D. C. Evered, R. Hall et al. The spectrum of thyroid disease in the community. The Whickham Survey. *Clin. Endocrinol.*, 7, 1977, 481-499.
23. Vanderpump, M. D., W. M. G. Tunbridge, J. M. French et al. The incidence of thyroid disorders in the community a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol.*, 43, 1995, 55-68.
24. Woeber, K. A. Subclinical thyroid dysfunction. *Arch. Intern. Med.*, 157, 1997, 10, 1065-1068.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р К. Христов, д. м.  
Клиника по ендокринология  
Медицински университет  
ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

K. Hristozov, MD, PhD  
Clinic of Endocrinology  
Medical University  
55, Marin Drinov Str.,  
9002 Varna, Bulgaria

## Затлъстяване и инсулинова резистентност – патогенетични взаимоотношения

Ж. Бонева, Вл. Христов\*

Отделение по ендокринология и нефрология, МВР болница – София

\*Клиника по ендокринология, Медицински университет – София

## Obesity and Insulin Resistance – Pathogenetic Interrelations

Zh. Boneva, V. Christov\*

Department of Endocrinology and Nephrology,  
Hospital of the Ministry of Internal Affairs – Sofia

\*Clinic of Endocrinology, Medical University – Sofia

### Резюме

Затлъстяването е хронично заболяване, което води до развитието на редица метаболитни отклонения и произтичащи от това заболявания. Интраабдоминалното мастно депо притежава специфични особености и обуславя характерен профил.

Инсулиновата резистентност се дефинира като нарушен биологичен отговор към ендогенен или екзогенен инсулин. Тя е резултат от сумарния ефект на рецепторни и пострецепторни генетични дефекти в инсулиновото действие в съчетание с вторични (придобити) фактори.

Голямо е значението на хроничната хипергликемия (глюкотоксичност) и на повишените нива на свободните мастни киселини (липотоксичност) за възникване на инсулинова резис-

### Abstract

Obesity is a chronic disease giving rise to development of a variety of metabolic disorders with ensuing morbid conditions. Intraabdominal adipose tissue depot has characteristic features and accounts for a typical metabolic profile.

Insulin resistance is defined as impaired biological response to either endogenous, or exogenous insulin. It results from the cumulative effect of multiple receptor and postreceptor genetic defects of insulin signalling in conjunction with secondary (acquired) factors.

Chronic hyperglycemia (glucotoxicity) and increased levels of free fatty acids (lipotoxicity) have an essential practical bearing on insulin resistance occurrence.

Insulin resistance may be a reversible pro-

тентност.

Инсулиновата резистентност може да бъде обратим процес. Висцералното мастно депо по-значимо намалява при телесна редукция от подкожното и води до сигнификантно подобрене на метаболитните отклонения.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** инсулинова резистентност, висцерално затлъстяване, глюкотоксичност, липотоксичност, генетични фактори.

---

Затлъстяването е хронично заболяване, което се отразява на функциите на целия организъм, води до развитието на редица съпътстващи заболявания и значително повишава смъртността (23). Патогонетичната връзка висцерално затлъстяване–инсулинова резистентност (ИР) не подлежи на оспорване. Тя стои в основата на метаболитния синдром, описан още в началото на 70-те години, за който днес е известно, че притежава специфичен метаболитен профил и характерни, свързани с него усложнения (16, 28).

Инсулиновата резистентност съществува, когато нормална концентрация на инсулина произвежда по-малък от нормалния биологичен отговор. Инсулинът не е в състояние да упражнява своите ефекти върху инсулин-чувствителните тъкани:

- адипоцитите (с недостатъчно потисната липолиза и излъчване на свободни мастни киселини в плазмата);
- мускулните клетки (с намалено глюкозно поемане);
- хепатоцитите (с невъзможност за потискане на ендогенната глюкозна продукция) (2, 16).

### **ОЦЕНКА НА ИНСУЛИНОВАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ**

Инсулиновата резистентност може да бъде преценена с няколко групи методи, от които три имат най-голямо значение:

- метод на еугликемично инсулиново клампиране – т. нар. „златен стандарт“ (Andres et al.);

cess. Parallel to weight loss, the visceral adipose tissue decreases rather significantly, as compared to subcutaneous one, leading in turn to a markedly expressed improvement of metabolic disorders.

Recent pathophysiological data on obesity and insulin resistance promote the search for a new therapeutic targets along this line.

---

**KEY WORDS:** insulin resistance, visceral obesity, glucotoxicity, lipotoxicity, genetic factors.

---

– метод на минималния модел на Bergman;

– измерване на плазмените инсулинови нива на гладно (4, 15).

Груб маркер на инсулиновата резистентност може да бъде количеството висцерална мастна тъкан (ВМТ) (16).

Инсулиновата резистентност най-общо може да бъде разглеждана като следствие от съчетанието на две групи фактори:

- първични (генетични);
- вторични (придобити – висцерално затлъстяване, глюко- и липотоксичност) (15).

### **ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ НА ИНСУЛИНОВА РЕЗИСТЕНТНОСТ**

Все повече се утвърждава схващането, че инсулиновата резистентност „не е едно и също нещо при всички индивиди“. ИР е рисков фактор за диабет тип 2, но не всички субекти с ИР заболяват от диабет (24). ИР е генетично детерминирана (т. нар. thrifty гени) (18, 20). Животински модели демонстрираха, че ИР произтича от адитивните ефекти на множествени молекулярни дефекти в рецепторното и пострецепторното предаване на инсулиновия сигнал (16).

В таргетните тъкани може да има мутации в гените за:

- Инсулиновия рецептор. Хората с пълни мутации на инсулиновия рецептор са редки изключения (описани са по-малко от 50 фамилии в целия свят). Инсулиновият рецептор (IR) има две отделни изоформи. IR-A изоформа има

по-голям афинитет на свързване с инсулина и се кодира от ген с наличен ехон 11. Той предава инсулиновия сигнал по-ефикасно към клетката. IR-B изоформа има нисък афинитет на свързване с инсулина и се кодира от ген за IR без ехон 11 (19). Във висцералната мастна тъкан общият брой инсулинови рецептори са повече, отколкото в подкожната, но те са от изоформа B. BMT показва по-голяма резистентност към антилипидитичното действие на инсулина поради по-ниския афинитет на свързване с неговите рецептори. Известно е, че инсулинът упражнява down-regulation върху своите собствени рецептори. Инсулиновата резистентност асоциира с upregulation на инсулиновите рецептори без ехон 11 във BMT (18).

- Инсулин-рецептор-субстрат 1 (IRS 1). Инсулин-рецепторната активация включва в действие каскада от комплексни интрацелуларни сигнални реакции. Фамилия от ендеогенни субстрати (insulin receptor substrates) образуват втората стъпка от предаването на инсулиновия сигнал. IRS 1 е първият субстрат, действащ върху тирозинкиназата на инсулиновия рецептор, който има 21 места за тирозин-фосфорилация.

- Глюкозните транспортери GLUT4 и GLUT1 – отговорни за транспорта на глюкозата към клетките.

- RAD (reassociated diabetes gene), който кодира RAS-G протеин, представляващ инсулин-сензитивна молекула, участваща в предаването на пострецепторния инсулинов сигнал.

- PI-3K-фосфатидил-инозитол-3ОН-киназа – ключов регулатор на множествени инсулин-рецептор медирирани вътреклетъчни сигнали.

- Хексокиназа II в мускулите (1, 2, 19).

- PC-1 – мембранен гликопротеин, който инхибира инсулин-рецептор-киназата (2, 15).

- Т. нар. висок еритроцитен Na + Li + обрратен транспорт е нов биохимичен маркер за инсулинова резистентност и артериална хипертония, като изразява по-скоро натриевата чувствителност при инсулинова резистентност и синдром X (19). Скелетните мусули при затлъстели индивиди показват редуцирана способност за фосфорилация на инсулиновия рецептор и IRS 1 и понижена активност на PI-3-K. По-слабата експресия на тези протеини при затлъстяване има дял за мускулната инсулинова резистентност (15,

19). Има съобщения, че при затлъстели пациенти със и без захарен диабет тип 2 е налице повишена интрацелуларна инсулинова концентрация и това условие асоциира със сигнификантно нарушение в предаването на инсулиновия сигнал (8).

- Генетични дефекти в бета-клетката – тя може сама да е локус на инсулинова резистентност при развитието на диабет (19).

- Мутации в гена за инсулиновия рецептор на бета-клетката.

- IRS 1 и IRS 2. IRS 1 медира сигнали, необходими за оптимално инсулиново съдържание и секреторна функция. Дефекти в IRS 1 гена водят до инсулинова резистентност, която рядко прогресира до диабет (11, 19). IRS 2 медира сигнали, необходими за островноклетъчни митози и експанзия. Дефекти в IRS 2 могат да представляват критична връзка между инсулинова резистентност и бета-клетъчната дисфункция в развитието на диабета (27).

- Мутации в гена за глюкокиназата.

- Дефекти в гените за рецептора на GLP-1 (Glicagon like peptide-1) водят до инсуфициентна гастроинтестинална хормонална стимулация на бета-клетката.

- Дефекти в гените, отговорни за бета-клетъчна енергийна продукция в митохондриите и др.

Разделянето на захарния диабет MODY на 1, 2, 3 има своите генетични маркери в гените за HNF1алфа, HNF4алфа (хепатоцитен нуклеарен фактор) и гена за глюкокиназата (24).

Множество епидемиологични молекулярни и метаболитни изследвания в последните години внесоха промяна в схващането за значението на бета-клетъчната функция в генезата на ИР и затлъстяването. Вероятно традиционното до този момент схващане, че затлъстяване предшества диабета и ИР, а бета-клетката има „вторична роля“ в този процес, ще бъде преоценено. Пръв D. Porte изказа хипотезата, че бета-клетъчната дисфункция може да играе много ключова роля за развитието на диабет тип 2, както и в етиологията на затлъстяването и ИР. Ранни или първични дефекти в инсулиновата секреция могат да резултират в нарушено инсулиново снабдяване към периферията и до неадекватно повлияване на редица хипоталамични медиатори,

свързани с енергийния метаболизъм (21).

Инсулинът от панкреасната бета-клетка и лептинът от адипоцитите имат значима прилика в регулацията на хранителния прием и апетита. И двата хормона се освобождават в циркулацията в отговор на хранене и/или увеличена мастна маса и действат синергично в хипоталамуса, където са концентрирани техни рецептори и където те активират „катаболните“ и/или потискат „анаболните“ невротрансмитери. Оказва се, че освен традиционната „анаболна“ роля на инсулина в периферията съществува и друга „катаболна“ в хипоталамуса. „Катаболните“ медиатори –  $\alpha$ MSH ( $\alpha$  меланоцит-стимулиращ хормон), POMC (проопиомеланокортин – прекурсор на  $\alpha$ MSH), CART (cocaine- and amphetamine related transcript), CRH (кортикотропин-освобождаващ хормон), TRH (тиреотропин-освобождаващ хормон), понижават апетита и/или увеличават енергийния разход. „Анаболните“ молекули – NPY (невропептид Y), AGRP (agouti свързан протеин), MCH (меланин-концентриращ хормон), и орексините (A и B) повишават апетита и/или понижават енергийния разход (7, 21).

### ГЛЮКОТОКСИЧНОСТ

Неотдавна S. Marshall et al. представят хипотезата, че хроничната хипергликемия може да наруши медирания от инсулина глюкозен транспорт и инсулиновата резистентност е резултат от глюкозна токсичност. Малък път от глюкозния метаболизъм (съставляващ само 2–3% от глюкозното постъпване в мастната тъкан) води към синтез на хексозамини (глюкозамин-6-фосфат). Хексозаминовият биосинтезен път служи като „глюкозен сензор“, свързан със система за отрицателна обратна връзка, и може да ограничи степента на глюкозно поемане. В условията на хипергликемия увеличението на хексозамините десензитира глюкозотранспортната система (15).

По-нови данни показват, че хексозаминовият биосинтезен път предизвиква ИР по два механизма:

- чрез понижаване на глюкозното поемане, като потиска критично ранни стъпки в пострецепторното инсулиново действие, включващо:
  - понижена тироксин-фосфорилация на IRS 1;

– понижена PI-3-киназна активност в скелетните мускули;

– понижаване на GLUT4 транслокацията в мускулите.

- чрез понижаване активността на инсулин-стимулираната гликоген-синтетаза (потискане на гликоген-синтезата).

Има съобщения, че хексозаминовият биосинтезен път може да играе роля в лептиновата генна експресия и регулация на чувството за ситост (19).

По друг механизъм хипергликемията може да активира изоформи на протеин-киназа C, което по-нататък може да повиши серинфосфорилацията, да понижи активността на инсулиновия рецептор и/или IRS 1 и по този начин да намали тяхната активност (15).

### ЛИПОТОКСИЧНОСТ

Първоначално Ph. Randle предлага концепцията, че мастните киселини могат да инхибират глюкозния метаболизъм в мускулите. Bergman изказва твърдението, че инсулиновият контрол върху чернодробната глюконеогенеза е упражнен предимно чрез неговия периферен ефект върху мастната тъкан. „Чернодробната резистентност“ се премества на периферно ниво, където инсулинът регулира липолизата. Недостатъчно потиснатата липолиза води до продължително снабдяване на черния дроб със свободни мастни киселини (СМК) и понижаване на отговора му към инсулина, което резултира в повишаване на чернодробната глюкозна продукция (3, 4, 16). Увеличена е и продукцията на богатите на триглицериди липопротеини от черния дроб. Високите плазмени нива на СМК могат да потиснат глюкозната утилизация в мускулите, намалена е синтезата на гликоген, а освобождаването на субстрати (лактат), използвани от черния дроб за синтез на глюкоза, е повишено. При ИР, придружаваща затлъстяването, съществува намалена способност за оксидиране на мастните киселини в мускулите (16).

СМК инхибират процеса на глюкоза-стимулираната бета-клетъчна митогенеза. Техните повишени нива при висцерално затлъстяване могат да притъпят инсулин-секреторния отговор и да спомогнат за влошаване на гликемичния кон-

трол (16, 19). Известно е, че високият екзогенен прием на мазнини увеличава риска от развитие на затлъстяване, като типът на мастите е по-важен от количеството по отношение развитието на съпътстващи усложнения (ИБС, ИР). Сатурираните и транс-мастните киселини имат много по-неблагоприятна роля, докато мононенаситените мастни киселини биха могли да спомогнат за увеличение на инсулиновата чувствителност (26).

Депо-специфични характеристики на ВМТ, свързани с развитието на ИР:

– Оменталното и мезентериалното мастно депо се дренират чрез порталната вена директно към черния дроб.

– Висцералните адипоцити показват по-голям триглицериден търновър – по-високи концентрации СМК нахлуват през порталната вена към черния дроб; намален е чернодробният инсулинов клирънс; увеличена е глюконеогенезата и продукцията на ЛПМНП (VLDL) – механизми, участващи в генезата на инсулиновата резистентност и атеросклерозата.

– ВМТ има по-голяма плътност на глюкокортикоидни, тестостеронови и бета-3-адренорецептори.

– ВМТ показва по-голяма липопротеинлипазна активност и повишен липолитичен отговор към катехоламини.

– ВМТ има понижена експресия на mRNA за GLUT4 и GS (глюкогенсинтаза) (18).

– Оменталните адипоцити продуцират повече PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1). Има съобщения, че TNF $\alpha$  представлява общата връзка между инсулиновата резистентност и повишените PAI-1 и TGF $\beta$  (transforming growth factor beta) при затлъстяване (28).

– Нивата на лептин mRNA са два пъти по-ниски във висцералните адипоцити (18).

Метаболитен фенотип при висцерално затлъстяване:

– повишени плазмени нива на VLDL, LDL и Lp(a);

– повишени малки плътни LDL-частици (профил B);

– повишени плазмени нива на HDL-холестерол;

– повишени плазмени триглицеридни нива;

– повишена липопротеиноксидация и липопротеингликиране;

– понижена липопротеинлипазна активност;

– повишен плазмен инсулин и проинсулин;

– хиперурикемия (5);

– коагулационни нарушения – повишен фибриноген и PAI-1, понижена плазминоген-активация и фибринолитична активност на плазмата. Von Willebrand Factor (vWF), който се секретира от ендотелните клетки на съдовата стена, се възприема като маркер на ендотелна увреда (дисфункция). Неговите нива корелират със степента на хиперинсулинемията при инсулинорезистентния синдром (28).

## УЧАСТИЕ НА ДРУГИ ФАКТОРИ

### Лептин

Лептинът е хормон, продуциран предимно от адипоцитите на ВМТ, който първоначално бе открит като регулатор на енергийната хомеостаза и телесното тегло. По-късно станаха известни и други негови функции: участие в ангиогенезата и клетъчната пролиферация; в имунитета и репродукцията; в регулацията на глюкозния и липидния метаболизъм (6). Серумните нива на лептина са по-високи при подкожно затлъстели в сравнение с висцерално затлъстели индивиди (9).

Лептинът влияе върху инсулиновата секреция и действие:

– потиска инсулиновата секреция от бета-клетката, като понижава панкреасния бета-клетъчен цАМФ;

– повишава инсулиновата чувствителност – понижена синтеза на СМК и триглицериди, и увеличава енергийния разход.

Хроничната инфузия на лептин при опитни животни понижава чернодробната глюкозна продукция. При тях се наблюдава мастнотъканно преразпределение с намаление дяла на ВМТ без промяна в тоталното мастно съдържание (6, 9, 14).

Мутации в об-гена (отговорен за синтеза на лептин) с резултат хиполептинемия (само при 5% от човешката популация) или в db-гена (отговорен за лептиновия рецептор) с резултираща

лептинова резистентност вероятно участват в генезата на инсулиновата резистентност и затлъстяването.

Затлъстяването и НИЗЗД са свързани към регион, който съдържа гена за лептиновия рецептор в хромозома 1p22-p31 (23).

### **TNF $\alpha$ (Tumor necrosis factor-alpha)**

Този цитокин се произвежда освен от имунокомпетентните клетки и от адипоцитите и участва в енергийната хомеостаза. Той упражнява своето действие успоредно с лептиновата система. Нивата на TNF $\alpha$  и неговите разтворими рецептори в плазмата TNF $\alpha$ R1 (p60) и TNF $\alpha$ R2 (p80) корелират позитивно с нивата на лептина, BMI, обиколката на талията, а също с нивата на глюкозата и инсулина на гладно. При затлъстяване нивата на TNF $\alpha$  са повишени и спадат при редукция на теглото. Той участва в механизма на инсулиновата резистентност при затлъстяване (13).

Произвеждан в излишък от адипоцитите на обезни индивиди, той понижава инсулин-рецептор киназната активност в мускулите и мастната тъкан, потиска тирозин-фосфорилацията на IRS 1, понижава експресията на глюкозния транспортер GLUT4 в мускулите. Той може да стимулира индиректно освобождаването на кортизола, да потисне липопротеинлипазата и да стимулира липолизата с повишена продукция на СМК (9, 12, 13).

Резултати от IRAS (Insulin Resistant Atherosclerosis study) посочват корелация на други инфламаторни агенти – IL-6 (Interleukin-6) и CRP (C-reactive protein) с BMI и инсулиновата резистентност. Връзката инсулинова резистентност–висцерално затлъстяване–инфламация подлежи на по-нататъшни проучвания (10).

Огромно брой генетични и физиологични проучвания в последните години показваха, че на сцената „затлъстяване–метаболически синдром“ има още много участници. Полиморфизъм в кодиращите ги гени създава предразположение за развитие на затлъстяване.

- Мутации в гените за бета-3-адренорецептора и/или декупиращите протеини (UCPs 1, 2, 3) са свързани с повишена способност за наддаване на тегло и ранно възникване на захарен диабет тип 2 (20). Хиперинсулинемията асо-

цира с повишение на UCP-2 mRNA в клетките на Лангерхансовите острови. Вероятно хормоналната секреция на тези клетки е свързана с митохондриалната декупираща активност. Нивата на UCP-2 корелират позитивно с метаболитната скорост по време на покой (проучвания при Pima индианци) (22).

- Карбоксипептидаза E е ензим, който превръща множество прохормони в активни хормони чрез откъсване на C-терминални участъци (про-NPY, проопиомеланокортин, про-GLP-1, прохolecистокнин, проинсулин). Генът за него е в хромозома 11p16 и също се свързва с проблема затлъстяване (23).

### **PPARs (peroxisome proliferator activated receptors)**

PPARs принадлежат към фамилията на нуклеарните рецептори, наричани още orphan-рецептори, и в последните години фокусираха вниманието на изследователите. Когато лиганд се свърже с тези рецептори, настъпва промяна във формата на рецептора, което му позволява взаимодействие с DNA и стимулиране на генна транскрипция (т. нар. транскрибиращи фактори) (17).

Известни са 4 типа PPARs: alpha, beta, gamma 1 и 2. Активирането на PPAR alpha в черния дроб довежда до beta-оксидация на дълговерижните мастни киселини в средно- и късоверижни. PPAR gamma играят роля в мастнотъканното разпределение, диференциация и метаболитна функция. Те могат да се активират от СМК и холестерол (например в отговор на високомастна диета) и да участват в генезата на затлъстяването и ИР. Може би PPAR gamma принадлежат към thrifty гените (17). Установено е, че т. нар. инсулинови сензитери – тиазолидиндионите (TZDs) могат да се свържат с PPARs и да предизвикат тяхната активация. Това довежда до понижаване на СМК и триглицеридите в плазмата, намаление на чернодробната глюкозна продукция и повишение на инсулиновата чувствителност (18).

Всички тези открития създават база за нови лекарствени възможности. Инсулиновата резистентност при затлъстяване може да бъде обратим процес. Доказано е, че висцералното мастно депо по-ефикасно намалява при телесна ре-

дукция от подкожното.

Загубата на тегло, дори само с 5–10% води до сигнификантно подобрение на липидния профил с нормализиране на СМК, подобрение на инсулиновата чувствителност и артериалното налягане, което значително снижава

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Боянов, М., М. Петкова, М. Протич. Вътреклетъчни механизми за предаване на инсулиновия сигнал. *Ендокринология*, 2, 1997, 2, 17–29.
2. Коев, Д. Инсулинова резистентност – причини и последици. *Ендокринология*, 2, 1997, 2, 4–16.
3. Христов, В., М. Боянов, П. Попиванов, А. Проданова. Метаболитният синдром – нова нозологична единица. Етиопатогенеза и епидемиологична характеристика. *Ендокринология*, 2, 1997, 2, 23–29.
4. Христов, В., А. Проданова, П. Попиванов, М. Боянов. Висцералното затлъстяване като елемент на метаболитния процес. *Ендокринология*, 2, 1997, 3, 4–11.
5. Afonso, L. C., G. W. Edelson, J. R. Sowers. Metabolic abnormalities in hypertension. *Current opinion in Nephrology and Hypertension*, 1997, 6, 219–223.
6. Auwerx, J., B. Staels. Leptin. *The Lancet*, 351, 1998, 9104, 737.
7. Benzi, L. et al. Intracellular hyperinsulinism: a metabolic characteristic of obesity with and without t. 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 46, 1999, 3, 231–237.
8. Bradford, S., Ph. D. Hamilton. The fat cell, leptin and TNF $\alpha$  in obesity. *Canadian J. of Diab. care*, 22, 1998, 1, S13–S17.
9. De Cherney, G. Type 2 Diabetes: an inflammatory disease process. (concurrent session) 59th Annual Scientific Sessions of ADA, San Diego, CA, 1999.
10. De Cherney, G. Type 2 diabetes: an inflammatory disease process. 59 th Annual Scientific Sessions of ADA, San Diego, CA, 1999.
11. Despres, J. P. The insulin resistance P dyslipidemic syndrom of visceral obesity: effect on patients' Risk. *Obesity Research*, 6, 1998, suppl 1, 8S–17S.
12. Hotamisligil, G. S. Mechanismus of TNF $\alpha$ -induced insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 107, 1999, 2, 119–125.
13. Hotamisligil, G. S. The role of TNF $\alpha$  and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J. Intern. Med.*, 245, 1999, 6, 621–625.
14. Friedman, J. M. Leptin, leptin receptors and the control of body weight. *Nutrition Reviews*, 1998, 56, S38–S46.
15. Kahn, R. Consensus development conference on Insulin Resistance (5–6 Nov. 1997). *Diabetes care*, 21, 1998, 2.
16. Karam, J. H. Reversible insulin resistance in NIDDM. *Horm. Metab. Res.*, 28, 1996, 440–444.
17. Kubota, N., Y. Teranchi, H. Miki. Pivotal role of PPAR-Gamma in adipocyte differentiation and fat accumula-

тиска от свързани със затлъстяването съпътстващи заболявания (15).

Обезната епидемия не е на път да си отиде. Затлъстяването и свързаните с него усложнения представляват сериозно предизвикателство за клиницистите на прага на XXI век.

tion. Program and abstracts of the 35th Annual Meeting of the European Association for the study of Diabetes sept-oct. 1999, Brussels, Belgium.

18. Lefebvre, A. M., et al. Depot-specific differences in adipose tissue gene expression in lean and obese subjects. *Diabetes*, 47, 1998, 1, 98(6).

19. Liguori, M., R. Urso, G. Fatigante. Insulin resistance-receptor and postreceptor abnormalities (reviews). *Minerva Endocrinol.*, 1998, 23, 37–52.

20. Ozanne, S. E, C. N. Hales. Thrifty yes, genetic no. *Diabetologia*, 1998; 41, 485–487.

21. Porte, D. The Beta cell as a link between diabetes and obesity. The 60th Scientific Sessions of the ADA, June 2000, San Antonio, Texas.

22. Ricquier, D. Uncoupling proteins P role in obesity and diabetes. Program and abstracts of the 35th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes oct 1999, Brussels.

23. Rosenbaum, M., L. R. Leibel, J. Hirsch. Obesity. *The New England Journal of Medicine*, 337, 1997, 396.

24. Rosenbloom, A. L., D. V. House. Non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clinical Pediatrics*, 1998, 37, 143.

25. Samad, F. et al. THF $\alpha$  is a key component in the obesity-linked elevation of plasminogen activator inhibitor 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 1999, 12, 6902–6907.

26. Shulman, G. Dietary regulation of insulin resistance. The 60th Scientific Sessions of the ADA, June 2000, San Antonio, Texas.

27. Vaben, L., et al. Human Insulin Receptor Substrate-2 P gene organization and promoter characterization. *Diabetes*, 48, 1999, 1877–1880.

28. Yudkin, J. S. Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in Insulin resistance. *Diabetes care*, 22, suppl. 3, 1999.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Вл. Христов  
Клиника по ендокринология,  
Медицински университет  
ул. „Св. Георги Софийски“ 1, София 1431

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. V. Christov, MD  
Endocrinology Clinic,  
Medical University  
1, Sv. Georgy Sofijski Str.,  
1431 Sofia, Bulgaria

## Ендотелини: потенциална роля в тиреоидната регулация и патология

Г. Кирилов, Л. Даковска

Клиничен център по ендокринология и геронтология,  
Медицински университет – София

## Endothelins: Potential Role in Thyroid Regulation and Pathology

G. Kirilov, L. Dakovska

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,  
Medical University – Sofia

### Резюме

Ендотелините са автокринни регулаторни пептиди, чиито биологични ефекти са били обект на интензивни изследвания както при физиологични, така и при редица патологични условия. Най-добре проучена е ролята им като регулатори на съдовия тонус, артериалното налягане и в патогенезата на сърдечната недостатъчност. От друга страна, бяха натрупани многобройни доказателства за потенциалното действие на ендотелините като модулатори на тиреоидната хормоносинтеза и йодния метаболизъм. Безспорно установена е ролята им за нормалното ембрионално, постнатално развитие и растеж на щитовидната жлеза. Доказано е, че те контролират трофиката и васкуларизацията на жлезата чрез въздействие върху специфичните ETA рецептори, с което се стимулират процесите на клетъчна хиперплазия, пролиферация и се повишава тиреоидната функционална активност. ТСХ също е стимулатор на интратиреоидния ендотелин.

### Abstract

Endothelins (ET) are autocrine regulatory peptides whose biological actions have been subject to intensive studies in both physiological and in a number of pathological conditions. Their role in the regulation of vascular tone and blood pressure control, as well as in congestive heart failure development has been thoroughly investigated. On the other hand, evidence is accumulated pointing to potential modulatory effects of ET on thyroid hormone synthesis and iodine metabolism. Their role in the normal embryonal and postnatal development, and thyroid gland growth is indisputably proved. Also it is demonstrated that it is a matter of peptides controlling the trophicity and vascularization of the gland by the effect exerted on specific ETA receptors, thereby stimulating the processes of cellular hyperplasia, proliferation and thyroid functional activity enhancement. TSH may likewise stimulate intrathyroid ET synthesis.

By exerting mitogenic effect ET are assigned under the heading of goitrogenic and cancerigenic

Упражнявайки митогенен ефект, ендотелините се причисляват към струмигенните и канцерогенните агенти. Подозира се ролята им за възникване на папиларно-клетъчния тиреоиден карцином. При хипертиреозидизъм ендотелиновата система е активирана, а повишената концентрация на плазмения ендотелин вероятно модулира ефектите на тиреоидните хормони върху сърдечно-съдовата система и артериалното налягане. От своя страна, тиреоидният статус играе определяща роля за поддържане тъканното ниво на ендотелините в различни органи.

Взети сумарно, тези данни сочат, че ендотелините са важен автокринен и/или паракринен регулатор на тиреоидната хомеостаза и функционална активност.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** ендотелини, щитовидна жлеза.

---

След откриването на ендотелина (ET) от М. Yanagisawa et al. през 1988 г. (28) бяха употребени много усилия за изясняване на неговите ефекти и механизъм на действие. Днес се знае, че съществуват най-малко три ендотелина – ET-1, ET-2 и ET-3 като транскрипционни продукти на сепарирани гени, които взаимодействат с два различни повърхностно-клетъчни рецептора – ET-A и ET-B (9, 19). Чрез използване на трансгенни модели като „ET-receptor knockout mice“ (ERNM), а също инхибитори на ET-конвертиращия ензим и селективните антагонисти на ET-A и ET-B рецепторите беше установено, че ендотелините играят съществена роля по време на ембриогенезата, нормалното постнатално развитие и растеж (27). Безспорно беше доказано действието им в регулацията на кръвното налягане и съдовия тонус, в поддържане на кардиоваскуларната хомеостаза и патофизиологията на някои сърдечно-съдови заболявания като атеросклероза, артериална хипертония, миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, белодробна хипертония, захарен диабет и др. (9, 21, 27). Настоящият етап от изследователската дейност върху ендотелините се характеризира с бързото и ефективно навлизане на селективните и неселективните ET-рецеп-

agents. ET involvement in the growth of thyroid papillary carcinoma is suspected. In hyperthyroid patients the ET system is activated, with the elevated plasma ET levels probably modulating the cardiovascular and hypertensive effects of thyroid hormones. Conversely, thyroid hormone status plays a definite role in maintaining tissue ET content in various organs.

The summed up data point to the fact that ET represent an important autocrine and/or paracrine regulator of homeostasis and functional activity.

---

**KEY WORDS:** endothelins, thyroid gland.

---

торни антагонисти в клиничната практика за лечение на коронарната болест на сърцето, артериалната хипертония, сърдечната недостатъчност и в области, където първоначално не се подозираше участието на този автокринен пептид – за терапия на метастатичния простатен карцином, циклоспорин-индуцираната бъбречна недостатъчност и еректилната дисфункция (21).

#### **РОЛЯ НА ЕНДОТЕЛИНА ЗА ФИЗИОЛОГИЧНОТО ФУНКЦИОНИРАНЕ НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА**

Напоследък бяха акумулирани много доказателства за участието на ET във физиологията и патофизиологията на щитовидната жлеза. Важен момент е безспорно доказаната роля на ET за развитието на произлизащите от невралния гребен кранио-фациални и кардиоваскуларни структури, а по-късно беше съобщено, че при ERNM ембрионалното развитие на тимуса и щитовидната жлеза не протича нормално, т. е. ET-1 е съществен за конституирането и функционалното функциониране на щитовидната жлеза през ембрионалния период (14). Най-многобройни са данните, че ET е автокринен и/или паракринен регулатор на тиреоидната хомеостаза и растеж.

K. Eguchi et al. (7) предполагат, че ET функционира като растежен фактор за тиреоцитите, който стимулира тяхната пролиферация и митогенеза. I. Colin et al. (4, 5, 6) в серия от експерименти категорично доказват, че тиреоидните фоликуларни клетки съдържат ET-1 имунореактивност и експресират неговия ген, а S. Jackson et al. (11) идентифицираха специфичните рецептори за ET в човешки тиреоцити и установиха още, че ET притежава инхибиторен ефект върху освобождаването на тиреоглобулина по нециклично нуклеотидния механизъм. От друга страна, върху генната експресия на ET-1 в тиреоцитите влияние оказват органифицираните йодни съединения чрез механизъм, наподобяващ инхибиторното действие на йодида върху тиреоидно-клетъчната функция. По този начин се допуска, че тиреоцитите съдържат ET рецептори, чрез които ET-1 оказва модулиращо въздействие върху йодния метаболизъм. Продуцираният в щитовидната жлеза ET-1 е включен в тиреоидната авторегулация, а също въздейства и върху кръвообращението на жлезата (10). За ролята на ET-1 като автокринен регулатор на йодната обмяна сочат и данните на T. Tsushima et al. (26), че ET-1 инхибира индуцирания от ТСХ йоден метаболизъм чрез действие, което се реализира дистално от продукцията на cAMP. Нивата на ET-1 и ET-mRNA се повишават при състояния на тиреоидна хиперплазия и остават такива по време на фазата на бърза йод-индуцирана инволюция, което отново потвърждава, че този регулаторен пептид контролира трофиката и васкуларизацията на жлезата (6). Установено е, че ТСХ стимулира синтеза на ET-1 от тиреоидните клетки, без да се повлиява секреторният процес, за разлика от трансформиращия растежен фактор-бета (TGF $\beta$ ), който влияе както на синтезата, така и на секрецията (25). От друга страна, ET-3 е невроендокринен модулатор на секрецията на ТСХ от хипофизата *in vitro* (12).

### **ПОТЕНЦИАЛНА РОЛЯ НА ЕНДОТЕЛИНА В СТРУМИГЕНЕЗАТА И КАНЦЕРОГЕНЕЗАТА НА ЩИТОВИДНАТА ЖЛЕЗА**

Ролята на ET като участник в редица патологични процеси, произлизащи от щитовидната

жлеза, е била обект на множество експериментални и клинични проучвания. Известно е, че тиреоидеята е силно васкуларизирана тъкан, чийто кръвоток търпи значителни промени при болестни условия. Въпреки че точните регулаторни механизми не са докрай изяснени, допуска се, че като кандидат-медиатори на промените във васкуларизацията и кръвообращението могат да се считат най-вече ET-1 и азотният окис (NO). Спомена се, че mRNA реализиращи транскрипцията на ET-1, ET рецепторите, ендотелин-конвертиращият ензим и трите изоформи на синтетазата на NO се експресират в щитовидната жлеза (5, 6). Експерименталната струмигенеза у плъхове се съпътства с увеличена експресия на гените, кодиращи ET пептиди, а така също и на две от изоформите на NO-синтетазата. Характерно е, че по време на йод-индуцираната инволюция на щитовидната жлеза нивата на ET-mRNA остават повишени, докато тези на изоформите на NO-синтетазата се връщат към изходните стойности (5). В същото време ET-конвертиращият ензим и mRNA на тиреоглобулина остават непроменени, което сочи за селективност в регулацията на тези гени. Чрез имунохистохимична техника с помощта на анти-ET антитела M. Lenziardi et al. (17) доказват наличието на имунореактивен ET-1 в нормална и патологична човешка тиреоидна тъкан. При полинодозна еутиреоидна гуша, солидни аденоми, Hurthle-клетъчни аденоми, дифузна токсична гуша, при минимално инвазивни фоликуларни карциноми фоликуларните клетки са били с бедно съдържание на ET-1. При болестта на Hashimoto са наблюдавани множество имунореактивни клетки. Най-голям интерес буди фактът, че при класическите папиларни карциноми в 90% от тях се отчита много интензивно натрупване на ET-1.

L. Floppiani et al. (8) са измервали плазмения ET-1 и този в тиреоидна кистозна течност у пациенти с нодозна патология на щитовидната жлеза. При тези с кистозни възли плазменият ET-1 е бил сигнификантно по-висок в сравнение с пациентите със солидни аденоми. Освен това болните с кистозна патология са имали и по-висок ET в кистозната течност в сравнение с плазмената концентрация.

Сумарно тези данни насочват към хипотезата, че ET-1 може би упряжнява митогенен

ефект, подпомагащ растежа на папиларно-клетъчния тиреоиден карцином. По този начин ЕТ, наред с другите растежни фактори като инсулиноподобните растежни фактори (IGF), фибробластните растежни фактори (FGF) и трансформиращите растежни фактори (TGF), участва в механизмите на струмигенезата и евентуално в канцерогенезата. Дисбалансът в тяхното взаимодействие вероятно благоприятства клетъчната репликация (3).

## ЕНДОТЕЛИН И ТИРЕОИДЕН СТАТУС

Промените в тиреоидния статус и отражението им върху ЕТ, както и обратното, са били също предмет на задълбочени експерименти и клинични изследвания. При плъхове е намерено, че тиреоидната функция има определящо значение за поддържане тъканните нива на ЕТ-1 (15, 16). При хипотиреоидизъм се редуцира съдържанието на ЕТ в белите дробове и бъбреците, а приложението на L-T<sub>4</sub> го нормализира (16). Намаленото ниво на бъбречния ЕТ-1 при хипертиреоидизъм е причина за увеличение на бъбречния кръвоток (23). Мозъчният и хипофизарният ЕТ също търпят промени вследствие тиреоидните дисфункции (24). Тъй като за клирънс на ЕТ-1 белият дроб притежава най-голям очистващ капацитет, се счита, че тиреоидният статус е от значение за поддържане на нормалното физиологично съдържание на пулмоналния ЕТ (15). Не напълно доказана е медиаторната роля на ЕТ върху кръвообращението на скелетната мускулатура при условията на променен тиреоиден статус (20).

При болни с хипертиреоидизъм плазмените концентрации на ЕТ-1 са повишени (13, 18). Това се наблюдава в еднаква степен както при болестта на Basedow, така и при токсичния аденом (18). Тиреостатичното лечение нормализира плазмените нива на ЕТ-1 (13, 18). Всички автори потвърждават, че хипотиреоидизмът не променя нивото на циркулиращия ЕТ-1. Подобни са и данните от експерименти при плъхове, третирани с L-тироксин, довеждащ до повишение на плазменния ендотелин. По аналогия с човека хипотиреоидните плъхове не са дали отклонение в ЕТ (22). При еклампсия и прееклампсия намалената тиреоидна функция обаче ко-

релира с увеличения плазмен ЕТ-1 (1). In vitro експерименти установяват, че трийодтиронинът повишава ЕТ-1, фибронектина и фактора на von Willebrand от култивирани ендотелни клетки (2). При тиреотоксикоза вероятно излишъкът на тиреоидни хормони увеличава експресията на ЕТ-mRNA в съдовия ендотел, с което се засилва синтезата и секрецията на ЕТ-1 и се повишава плазменото му ниво. С уговорката обаче, че кръвната концентрация на ЕТ-1 не отразява точно секрецията му, тъй като последната е насочена предимно „аблуминално“, т. е. по посока на съдовите гладкомускулни клетки (19).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ендотелиновите пептиди, и в частност ЕТ-1, са автокринни регулатори на тиреоидната хормоносинтеза и йодния метаболизъм. Те контролират трофиката и васкуларизацията на щитовидната жлеза. Като въздейства върху специфичните ЕТ-А рецептори в тиреоидеята, ЕТ-1 стимулира процесите на клетъчна хиперплазия, пролиферация и повишава функционалната активност на жлезата. Упражнявайки митогенен ефект, ендотелините се причисляват към потенциалните струмигенни и канцерогенни агенти. Подозира се ролята им във възникване на някои форми на тиреоидния карцином. При състояния на хипертиреоидизъм ендотелиновата система е активирана, а повишената концентрация на плазменния ендотелин вероятно модулира ефекта на тиреоидните хормони върху сърдечно-съдовата система и артериалното налягане (вж. Г. Кирилов и съавт. в този брой на списанието). Факт е обаче, че характерната систолна хипертония при тиреотоксикоза протича с хиперендотелинемия.

В таблица 1, въз основа на известните експериментални и клинични данни, са резюмирани основните физиологични и патофизиологични взаимодействия на ендотелините и щитовидната жлеза.

Бъдещите изследвания, особено с приложението на селективните ЕТ-рецепторни антагонисти, ще покажат дали първоначалният ентусиазъм за предполагаемата роля на ендотелините в тиреоидната патология ще оправдаят очакванията.

**Таблица 1.** Взаимовръзка между ендотелините и щитовидната жлеза

**Table 1.** Relationship between endothelins and thyroid gland

- ET-1, ET-A и ET-B рецепторите и ET-1-конвертиращият ензим се експресират в тироцитите.  
ET-1, ET-A and ET-B receptors and ET-1 converting enzyme are expressed in thyroid cells.
- ET-1 е автокринен регулатор на биосинтезата на тиреоидните хормони и тиреоглобулина.  
ET-1 is an autocrine regulator of thyroid hormone and thyroglobulin biosynthesis.
- ET-1 е автокринен регулатор на йодния метаболизъм.  
ET-1 is an autocrine regulator of iodine metabolism.
- ET-1, заедно с NO, контролира трофиката и васкуларизацията на щитовидната жлеза.  
ET-1, together with NO, is involved in the control of thyroid blood flow regulation.
- ET-1, в баланс с други растежни фактори (IGF, TGF, FGF), участва в хиперпластичните процеси в щитовидната жлеза.  
ET-1 functions as a growth-promoting factor for human thyrocytes.
- ET-1 притежава потенциален струмигенен ефект.  
ET-1 has potential goitrogenic action.
- ET-1 въздейства като митоген. В папиларно-клетъчните карциноми на щитовидната жлеза съдържанието му е високо.  
ET-1 acts as a potential mitogenic agent. It is present in large quantity in papillary thyroid carcinoma.
- Тиреоидният статус повлиява плазменото и тъканното ниво на ET-1.  
The thyroid status influences both plasma and tissue levels of ET-1.
- Хипертиреозидизмът се съчетава с активиране на ендотелиновата система.  
The endothelin system is activated in hyperthyroid state.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Basbug, M., E. Aygen, M. Tayyar et al. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in preeclampsia–eclampsia. *Obstet. Gynecol.*, 94, 1999, 551-555.
2. Baumgartner-Parzer, S., L. Wagner, G. Reining et al. Increase by tri-iodothyronine of endothelin-1, fibronectin and von Willebrand factor in cultured endothelial cells. *J. Endocrinol.*, 154, 1997, 231-239.
3. Bidey, S. P., D. Hill, M. Eggo. Growth factors and goitrogenesis. *J. Endocrinol.*, 160, 1999, 321-332.
4. Colin, I., A. Berbinschi, J. Deneff et al. Detection and identification of endothelin-1 immunoreactivity in rat and porcine thyroid follicular cells. *Endocrinology*, 130, 1992, 544-546.
5. Colin, I., E. Nava, D. Toussaint et al. Expression of nitric oxidesynthase isoforms in the thyroid gland: evidence for a role of nitric oxide in vascular control during goiter formation. *Endocrinology*, 136, 1995, 5283-5290.
6. Colin, I., P. Selvais, T. Rebai et al. Expression of the endothelin-1 gene in the rat thyroid gland and changes in its peptide and mRNA levels in goiter formation and iodide-induced involution. *J. Endocrinol.*, 143, 1994, 65-74.
7. Eguchi, K., A. Kawakami, M. Nakashima et al. Stimulation of mitogenesis in human thyroid epithelial cells by endothelin. *Acta Endocrinol. (Copenh)*, 128, 1993, 215-220.
8. Foppiani, L., E. Porcella, C. Cuttica et al. Immunoreactive endothelin in nodular pathology of the thyroid. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 47, 1997, 479-483.
9. Gray, G., B. Battistini, D. Webb. Endothelins are potent vasoconstrictors, and much more besides. *Trend in Pharmacol. Sci.*, 21, 2000, 38-40.
10. Iozaki, O., T. Tsushima, M. Miyakawa et al. Iodine regulation of endothelin-1 gene expression in cultured porcine thyroid cells: possible involvement in autoregulation of the thyroid. *Thyroid*, 3, 1993, 239-244.
11. Jackson, S., Y. Tseng, S. Lahiri et al. Receptors for endothelin in cultured human thyroid cells and inhibition by endothelin of thyroglobulin secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 75, 1992, 388-392.
12. Kanyicska, B., T. Burris, M. Freeman. Endothelin-3 inhibits prolactin LH, FSH and TSH secretion from pituitary cell culture. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 15, 1991, 338-343.
13. Kirilov, G., L. Dakovska, R. Kovatcheva et al. Influence of various thyroid disease states on plasma endothelin levels in man. 10-th Intern. Congr. Endocrinol., San Francisco, USA, vol.1, 1996, p.664, Endocrine Society.
14. Kurihara, Y., H. Kurihara, K. Maemura et al. Impaired development of the thyroid and thymus in endothelin-1 knockout mice. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 26, 1995, suppl. 3, s13-s16.
15. Lam, H. C., J. Wang, J. Lee et al. The lung contents of endothelin are altered by thyroid hormone status in rat. *Regul. Pept.*, 49, 1993, 33-39.
16. Lam, H. C., J. Wang, J. Lee et al. Tissue contents of endothelin vary according to thyroid hormone status in rat. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 22, 1993, suppl. 8, s299-s302.

17. Lenziardi, M., P. Viacava, I. Fiorini et al. Presence of endothelin-1 in the normal and pathological human thyroid. *J. Endocrinol. Invest.*, 18, 1995, 336-340.
18. Letizia, C., M. Centanni, R. Cesareo et al. Increased plasma levels of endothelin-1 in patients with hyperthyroidism. *Metabolism*, 44, 1995, 1239-1242.
19. Levin, E. Endothelins. *N. Engl. J. Med.*, 333, 1995, 356-363.
20. McAllister, R., K. Luther, P. Pfeifer. Thyroid status and response to endothelin-1 in rat arterial vessels. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 279, 2000, E252-258.
21. Ray, A., L. Hegde, A. Chugh et al. Endothelin-receptor antagonists: current and future perspectives. *Drug Discovery Today*, 5, 2000, 455-464.
22. Rebello, S., E. Thompson, A. Gulati. Endothelin mechanisms in altered thyroid states in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 237, 1993, 9-16.
23. Singh, G., A. Sharma, E. Thompson et al. Renal endothelin mechanism in altered thyroid states. *Life Sci.*, 54, 1994, 1901-1908.
24. Singh, G., E. Thompson, A. Gulati. Altered endothelin 1 concentration in brain and peripheral regions during thyroid dysfunction. *Pharmacology*, 49, 1994, 184-191.
25. Tseng, Y., S. Lahiri, S. Jackson et al. Endothelin binding to receptors and endothelin production by human thyroid follicular cells: effects of transforming growth factor beta and thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76, 1993, 156-161.
26. Tsushima, T., M. Arai, O. Isozaki et al. Interaction of endothelin-1 with porcine thyroid cells in culture: a possible autocrine factor regulating iodine metabolism. *J. Endocrinol.*, 142, 1994, 463-470.
27. Webb, D., J. Monge, T. Rabelink et al. Endothelin: new discoveries and rapid progress in the clinic. *Trends Pharmacol. Sci.*, 19, 1998, 5-8.
28. Yanagisawa, M., H. Kurihara, S. Kimura et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*, 332, 1988, 411-415.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ  
Доц. д-р Георги Кирилов, д. м.  
Клиничен център по ендокринология  
и геронтология  
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303  
E-mail: kirilov@uheg.medicalnet-bg.org

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE  
Assoc. Prof. Georgi Kirilov, MD, PhD  
Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria  
E-mail: kirilov@uheg.medicalnet-bg.org

## Влияние на тиреоидната функция върху плазмената концентрация на ендотелин-1

Г. Кирилов, Л. Даковска, Р. Ковачева

Клиничен център по ендокринология и геронтология,  
Медицински университет – София

## Influence of Thyroid Function on Plasma Endothelin-1 Concentrations

G. Kirilov, L. Dakovska, R. Kovatcheva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,  
Medical University – Sofia

### Резюме

Установено е, че ендотелинът (ЕТ) е важен автокринен регулатор на тиреоидната хомеостаза и йодния метаболизъм. Посредством специфичните ендотелинови рецептори в щитовидната жлеза ЕТ стимулира клетъчната хиперплазия, струмигенезата и функционалната активност на жлезата. Проучването е проведено с цел да установим влиянието на тиреоидната функция върху плазменото ниво на ЕТ-1. При 18 болни с различни патогенетични форми на хипертиреоидизъм (14 жени и 4 мъже, средна възраст  $38,3 \pm 12,3$  години) плазменият ЕТ-1 беше достоверно по-висок в сравнение с контролната група ( $0,78 \pm 0,11$  срещу  $0,46 \pm 0,20$  fmol/ml,  $p < 0,001$ ). След успешно проведено тиреостатично лечение и достигане до еутиреоидизъм ЕТ-1 се нормализира, като не се различаваше от това при здрави ( $0,51 \pm 0,10$  fmol/ml). Не бе намерено

### Abstract

It is a well established fact that endothelin (ET) is an important autocrine regulator of thyroid homeostasis and iodine metabolism. It binds specific endothelin receptors in the thyroid gland, and thus stimulates cellular hyperplasia, goitrogenesis and functional activity. It is the purpose of the study to establish whether or not the changes in thyroid function may influence plasma ET-1 levels. In a series of 18 patients presenting various pathogenetic forms of hyperthyroidism (14 women and 4 men at mean age  $38,3 \pm 12,3$  years) plasma ET-1 concentration is significantly heightened, by comparison with controls ( $0,78 \pm 0,11$  against  $0,46 \pm 0,20$  fmol/ml,  $p < 0,001$ ). Following successful thyrostatic treatment with euthyroidism reached ET-1 regains its normal values not differing from those in healthy persons ( $0,51 \pm 0,10$  fmol/ml). No correlation is established between ET-1 and elevated blood pres-

на корелационна зависимост между повишеното артериално налягане ( $151 \pm 28/77 \pm 16$  mm Hg) и ET-1. При болните с хипотиреозидизъм плазменият ET-1 обаче беше нормален ( $0,50 \pm 0,12$  fmol/ml).

Нашите резултати показват, че при хипертиреозидизъм настъпва активиране на ендотелиновата система, израз на което е хиперендотелинемията. Вероятно някои от регулаторните ефекти на ендотелина играят роля за хипертонията и сърдечно-съдовите симптоми при това заболяване, а локалните му ефекти в тиреоидеята имат отношение към тиреоидната хиперплазия и функционална активност.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** ендотелин, хипертиреозидизъм, хипотиреозидизъм.

---

През последното десетилетие бяха събрани обширни доказателства за потенциалната роля на ендотелина (ET) във физиологията и патофизиологията на щитовидната жлеза (4, 5, 9). Категорично е установено, че ендотелинът е важен автокринен регулатор на тиреоидната хомеостаза и йодния метаболизъм (16). Подробности за взаимоотношенията ендотелин-щитовидна жлеза са отразени в литературния обзор, публикуван в настоящия брой на списанието (Г. Кирилов, Л. Даковска). Както клиничните, така и експерименталните данни показват, че тиреоидният статус повлиява тъканните и плазмените нива на ендотелин-1 (7, 11, 13, 14). При болни с хипертиреозидизъм плазмените стойности на ET-1 са повишени, докато при хипотиреозидизъм те остават непроменени (7, 10). Допуска се, че тиреоидните хормони увеличават генната експресия и синтеза на ендотелина от съдовия ендотел и с това се покачва нивото му в кръвта (3, 8). От друга страна, активираният ендотелин като автокринен и/или паракринен регулатор на съдовия тонус, артериалното налягане и миокардната функция вероятно упражнява патофизиологични въздействия при условията на променена тиреоидна функция. Локално образуваният в тиреоидеята ET-1 е под контрола на тирео-

идните хормони и ТСХ и въздейства като растежен фактор и митоген върху тиреоидните фоликуларни клетки (4, 15).

Имайки предвид данните относно ролята на ендотелина в тиреоидната патология, ние си поставихме за **цел** да изследваме нивото му при болни с тиреотоксикоза преди и след тиреостатично лечение, а също и при пациенти с хипотиреозидизъм.

---

**KEY WORDS:** endothelin, hyperthyroidism, hypothyroidism.

---

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Бяха изследвани 18 амбулаторно болни с различни форми на хипертиреозидизъм (14 жени и 4 мъже) на средна възраст  $38,3 \pm 12,3$  години. От тях 9 бяха с новооткрита Базедова болест, 2 – с рецидивираща Базедова болест след оперативно лечение, 5 – с базедовифицирана нодозна гуша, и 2 – с токсичен аденом. Диагнозата беше поставяна въз основа на клиничните симптоми, характеризиращи тиреотоксикозата, хормоналната диагностика на тиреоидния статус с изследване на  $СТ_4$ ,  $СТ_3$  и ТСХ, определяне титъра на анти-микрозомалните антитела (МАТ) и ехографска диагностика на щитовидната жлеза. Всички пациенти провеждаха медикаментозно лечение с тиреостатик – тиамазол или про-

пилтиоурацил по обичайната схема. Също така обект на изследването бяха 8 жени, страдащи от първичен хипотиреоидизъм, на средна възраст  $44,1 \pm 8,1$  години. От тях 6 бяха с автоимунна форма на заболяването и 2 – със следоперативен хипотиреоидизъм. И тук диагнозата се поставяше въз основа на клиничната картина, определяне на ТСХ,  $СТ_4$ , МАТ. Като контролна група послужиха 15 здрави лица на възраст  $36,0 \pm 6,5$  години – 6 мъже и 9 жени.

При всички хипертиреоидни пациенти плазменият ендотелин-1 беше изследван два пъти – веднъж преди започване на лечението, в активния стадий на болестта, и повторно след достигане на еутиреоидно състояние, преценявано по нормализиране на хормоналните показатели на тиреоидния статус на фона на терапията с тиреостатик. Най-малко 10 дни преди това пациентите не приемаха никакви други медикаменти. Клиничните характеристики на болните с хипер- и хипотиреоидизъм са представени в таблица 1.

Кръв за изследване на плазмения ендотелин се вземаше сутрин на гладно в 8–8,30 часа, в легнало положение, най-малко след 30 минути покой. Отделената с EDTA.Na2 плазма се центрофугираще на  $4^\circ\text{C}$  и веднага се замразяваше на  $-20^\circ\text{C}$ . Определянето на плазмената концентрация на ЕТ-1 се извърши радиоимунологично (RIA) чрез използване на реактиви от фирмата „Biomedica“, Австрия. Предварително плазмите се екстрахираха на колонки SepPак С18 със система ацетонитрил/метанол. Елуатите се изпаряваха под струя азот на  $37^\circ\text{C}$ . След възстановяване с  $250\ \mu\text{l}$  буфер се извършваше радиоимунологичният анализ на плазмения ендотелин. Ме-

тодът имаше следните качествени характеристики: чувствителност  $0,1\ \text{fmol}$  на епруветка, специфичност, преценена по кръстосаната реактивност: ЕТ-2 – 142%, ЕТ-3 – 98%, big-ендотелин и др.  $< 1\%$ , коефициент intraassay – 3%, interassay – 12%. Серумните нива на  $СТ_4$ ,  $СТ_3$  и ултрасензитивен ТСХ бяха измервани по метод „DELFA“ на фирмата „Wallac Oy“, Финландия. Референтни стойности:  $СТ_4$  – 9–21 pmol/l,  $СТ_3$  – 3,5–8,0 pmol/l, ТСХ – 0,3–4,0 mIU/l.

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

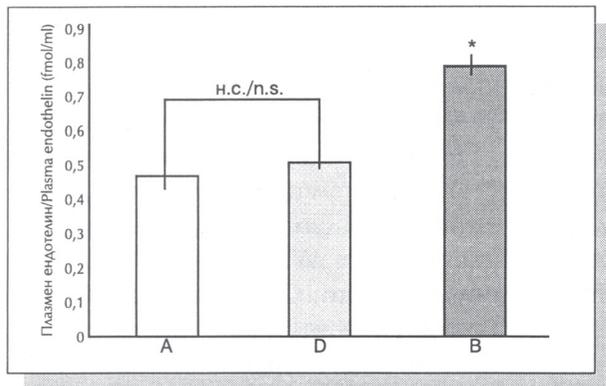
## РЕЗУЛТАТИ

Както е показано на фиг. 1, при болните с активен хипертиреоидизъм плазменият ЕТ-1 е сигнификантно по-висок в сравнение с контролната група здрави лица ( $0,78 \pm 0,11$  срещу  $0,46 \pm 0,20\ \text{fmol/ml}$ ,  $p < 0,001$ ). Разгледани индивидуално, най-високи стойности на ЕТ се отчитат при автоимунните форми на заболяването. Не се намира значима разлика между нелекуваните пациенти с хипотиреоидизъм и контролите ( $0,50 \pm 0,12$  срещу  $0,46 \pm 0,20\ \text{fmol/ml}$ ,  $p > 0,05$ ). След ефективно тиреостатично лечение и нормализиране на тиреоидната функция с достигане на еутиреоидизъм плазменият ЕТ се понижава сигнификантно ( $0,51 \pm 0,10\ \text{fmol/ml}$ ,  $p < 0,001$ ) и не се различава от здравите лица (фиг. 2). Въпреки това обаче не се установява корелационна

**Таблица 1.** Клинична характеристика на изследваните групи (средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение)

**Table 1.** Clinical characteristics of studied groups (mean  $\pm$  standard deviation)

| Група<br>Group                                     | Брой<br>Number | Възраст (г.)<br>Age (yrs) | Кръвно налягане<br>Blood pressure<br>(mm Hg) | $СТ_4$<br>$FT_4$<br>(pmol/l) | $СТ_3$<br>$FT_3$<br>(pmol/l) | ТСХ<br>TSH<br>(mIU/l) |
|--|----------------|---------------------------|--|------------------------------|------------------------------|-----------------------|
| Здрави лица/<br>Healthy subjects                   | 15             | $36,0 \pm 6,5$            | $116 \pm 10/74 \pm 6$                        | $13,1 \pm 2,4$               | $4,9 \pm 0,7$                | $1,7 \pm 0,7$         |
| Болни с хипертиреоидизъм/<br>Hyperthyroid patients | 18             | $38,3 \pm 12,3$           | $151 \pm 28/77 \pm 16$                       | $77,1 \pm 46,0$              | $48,9 \pm 35,8$              | $< 0,1$               |
| Болни с хипотиреоидизъм/<br>Hypothyroid patients   | 8              | $44,1 \pm 8,1$            | $134 \pm 16/86 \pm 15$                       | $3,50 \pm 1,47$              | –                            | $60,6 \pm 30,6$       |



**Фиг. 1.** Плазмена концентрация на ендотелин-1 при здравите лица (А), болните с хипотиреоидизъм (D) и болните с хипертиреоидизъм (В).

\*  $p < 0,001$ ; н. с. – несигнификантност. Колонките са представени като средна стойност  $\pm$  средна грешка на стандартното отклонение.

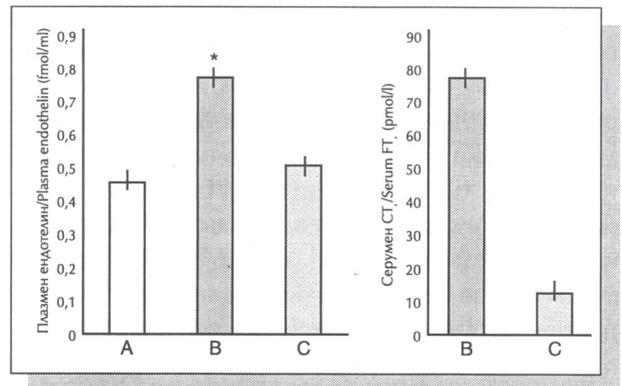
**Fig. 1.** Plasma endothelin-1 concentration in controls (A), hypothyroid patients (D) and hyperthyroid patients (B).

\*  $p < 0,001$ ; n. s. – non significant. Bars are means  $\pm$  S.E.M.

зависимост между нивата на плазмения ЕТ-1 и тези на  $СТ_4$ , респективно  $СТ_3$ . Стойностите на систоличното артериално налягане (но не и на диастоличното) при нелекувания хипертиреоидизъм са достоверно по-високи от тези при здравите ( $151 \pm 28/77 \pm 16$  срещу  $116 \pm 10/74 \pm 6$  mm Hg,  $p < 0,001$ ). Те също не показват корелация с нивото на ендотелина. Хипотиреоидните пациенти са с характерната диастолна хипертония ( $134 \pm 16/86 \pm 15$  mm Hg,  $p < 0,01$ ). Трябва да се подчертае, че според нашите данни плазмената концентрация на ендотелина не зависи от пола.

## ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от това проучване недвусмислено показват, че хипертиреоидизмът активира ендотелиновата система, отражение на което е повишеният плазмен ендотелин-1. Нормализирането на тиреоидния статус след лечение с тиреостатици довежда до понижаване на ЕТ-1, който не се различава от този при здравите лица. Въз основа на обширните литературни данни, чийто обзор е направен в настоящия брой на списанието, обяснение на този патофизиологичен феномен – хипертиреоидизъм–хиперендо-



**Фиг. 2.** Плазмена концентрация на ендотелин-1 при здравите лица (А), болните с нелекуван хипертиреоидизъм (В) и болните с хипертиреоидизъм след тиреостатично лечение (С). Нормализирането на серумния  $СТ_4$  е показано в дясната част.

\*  $p < 0,001$ . Колонките са представени като средна стойност  $\pm$  средна грешка на стандартното отклонение.

**Fig. 2.** Plasma endothelin-1 concentration in controls (A), untreated hyperthyroid patients (B) and hyperthyroid patients after thyrostatic treatment (C). The normalization of serum  $FT_4$  is shown on the right.

\*  $p < 0,001$ . Bars are means  $\pm$  S.E.M.

телинемия, може да се търси в следните направления: Първо, излишъкът на тиреоидни хормони увеличава вторично експресията на ендотелина и неговите специфични рецептори (3, 8) и с това се покачват нивото му в циркулацията. Второ, локалното активиране на ендотелина в тиреоидеята може би има отношение към механизмите, участващи в патогенезата на хипертиреоидизма и тиреоидната хиперплазия (4, 13).

Откъде произлиза повишеният плазмен ендотелин – от засиленото му образуване в щитовидната жлеза или това е следствие на вазотропните ефекти на тиреоидните хормони, е трудно да се отговори. Известно е, че ЕТ се секретира „аблуминално“, т. е. 75% от секреторния продукт на ендотелните клетки се насочва в посока на съдовите гладкомускулни клетки, където той взаимодейства с ЕТ-А рецепторите и предизвиква вазоконстрикция (6, 12). От тази гледна точка много автори приемат, че плазменото ниво на ЕТ-1 не отразява точно неговата продукция от ендотела или от други тъкани. При изследваните от нас пациенти се регистрира типичната за хипертиреоидизма изолирана систолна хипертония. Патофизиологично тя се свързва с директното действие на тиреоидните хормони върху миокардните  $T_3R-\beta 1$  и  $T_3R-\alpha 1$  рецеп-

тори, чиято стимулация води до увеличение на ударния и минутния сърдечен обем, а също и на намаление на системната периферна съдова резистентност и хиперволемията (1). Тук не може да не прави впечатление аналогията с някои от добре известните ефекти на ендотелина върху сърдечно-съдовата система, а именно, че той засилва контрактилитета на миокарда, предизвиква хипертрофия на кардиомиоцитите и има изразен проаритмогенен ефект (6). Възможно е при тиреотоксикозата тиреоидните хормони да увеличават експресията на ендотелинови пептиди в сърцето, а от друга страна, системните ефекти на ендотелина в циркулацията може би участват в патогенезата на артериалната хипертония и евентуално на тиреотоксичната кардиомиопатия. Неясно е защо хиперендотелинемията не се съпътства с промени в диастоличното кръвно налягане, тъй като ендотелинът повишава периферната съдова резистентност.

Патофизиологичният смисъл на повишения плазмен ендотелин при тиреотоксикоза най-вероятно е свързан с интратиреоидното му действие като модулатор в механизмите на повишената продукция и секреция на тиреоидни хормони, а ефектите му върху сърдечно-съдовата система, пряко или косвено, допринасят за изявата на някои от характерните симптомокомплекси – хипертония, тахикардия, ритъмни наруше-

ния и др. Тъй като не влизаше в първоначалните ни цели, корелационна зависимост между ендотелина и размерите на щитовидната жлеза не е търсена, въпреки че би представлявало интерес струмигенното и пролиферативното действие на този пептид (4, 5).

Обратното, при хипотиреоидизъм би се очаквало евентуално намаление на ендотелиновата активност, каквато не се регистрира както от нашите, така и от множеството експериментални и клинични данни. От настоящото изследване става ясно, че даже и при тежките форми на заболяването плазменият ЕТ остава нормален, както при здрави. Само при еклампсия, където тиреоидната функция е намалена, плазменият ендотелин е повишен (2). Като се има предвид, че при хипотиреоидизъм атерогенният риск е завишен – във връзка с често срещаната хиперлипидемия, хиперхомоцистеинемия и др., може да се допусне, че ендотелинът, който също е атерогенен агент, тук остава нормален, за да противодейства на другите механизми, увреждащи съдовата система.

**В заключение**, промените в тиреоидния статус оказват влияние върху плазменото ниво на ендотелина. Хипертиреоидизмът протича с хиперендотелинемия, която се нормализира след ефективно лечение. При хипотиреоидизъм концентрацията на ендотелина остава непроменена.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Лозанов, Б. Щитовидна жлеза и сърце. Кардиоваскуларни промени, свързани с хипер- и хипотиреоидизъм. *Ендокринология*, 4, 1999, 3.

2. Basbug, M., E. Aygen, M. Tayyar et al. Correlation between maternal thyroid function tests and endothelin in preeclampsia-eclampsia. *Obstet. Gynecol.*, 94, 1999, 551-555.

3. Baumgartner-Parzer, S., L. Wagner, G. Reining et al. Increase by tri-iodothyronine of endothelin-1, fibronectin and von Willebrand factor in cultured endothelial cells. *J. Endocrinol.*, 154, 1997, 231-239.

4. Colin, I., E. Nava, D. Toussaint et al. Expression of nitric oxide synthase isoforms in the thyroid gland: evidence for a role of nitric oxide in vascular control during goiter formation. *Endocrinology*, 136, 1995, 5283-5290.

5. Foppiani, L., E. Porcella, C. Cuttica et al. Immunoreactive endothelin in nodular pathology of the thyroid. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 47, 1997, 479-483.

6. Gray, G., B. Battistini, D. Webb. Endothelins are potent vasoconstrictors, and much more besides. *Trend in Pharmacol. Sci.*, 21, 2000, 38-40.

7. Kirilov, G., L. Dakovska, R. Kovatcheva et al. Influence of various thyroid disease states on plasma endothelin levels in man. 10-th Intern. Congr. Endocrinol., San Francisco, USA, vol.1, 1996, p.664, Endocrine Society.

8. Lam, H. C., J. Wang, J. Lee et al. Tissue contents of endothelin vary according to thyroid hormone status in rat. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 22, 1993, suppl. 8, s299-s302.

9. Lenziardi, M., P. Viacava, I. Fiorini et al. Presence of endothelin-1 in the normal and pathological human thyroid. *J. Endocrinol. Invest.*, 18, 1995, 336-340.

10. Letizia, C., M. Centanni, R. Cesareo et al. Increased plasma levels of endothelin-1 in patients with hyperthyroidism. *Metabolism*, 44, 1995, 1239-1242.

11. McAllister, R., K. Luther, P. Pfeifer. Thyroid status and response to endothelin-1 in rat arterial vessels. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 279, 2000, E252-258.

12. Ray, A., L. Hegde, A. Chugh et al. Endothelin-

receptor antagonists: current and future perspectives. *Drug Discovery Today*, 5, 2000, 455-464.

13. Rebello, S., E. Thompson, A. Gulati. Endothelin mechanisms in altered thyroid states in the rat. *Eur. J. Pharmacol.*, 237, 1993, 9-16.

14. Singh, G., E. Thompson, A. Gulati. Altered endothelin 1 concentration in brain and peripheral regions during thyroid dysfunction. *Pharmacology*, 49, 1994, 184-191.

15. Tseng, Y., S. Lahiri, S. Jackson et al. Endothelin binding to receptors and endothelin production by human thyroid follicular cells: effect of transforming growth factor beta and thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 76, 1993, 156-161.

16. Tsushima, T., M. Arai, O. Isozaki et al. Interaction of endothelin with porcine thyroid cells in culture: a possible autocrine factor regulating iodine metabolism. *J. Endocrinol.*, 142, 1994, 463-470.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Георги Кирилов, д. м.

Клиничен център по ендокринология  
и геронтология

ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

E-mail: kirilov@uheg.medicalnet-bg.org

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Georgi Kirilov, MD, PhD

Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology

6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

E-mail: kirilov@uheg.medicalnet-bg.org

## Оценка на йодния статус на бременни жени от град София

Р. Иванова, Л. Иванова\*

Клиничен център по ендокринология и геронтология,  
Медицински университет – София

\*Национален център по хигиена, медицинска екология и хранене – София

## Iodine Status in Pregnant Women Endemic Region of Sofia

R. Ivanova, L. Ivanova\*

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,  
Medical University – Sofia

\*National Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition – Sofia

### Резюме

За оценка на йодния статус на бременни жени в условия на липсваща задължителна йодна суплементация са изследвани общо 31 жени на възраст  $26,7 \pm 5,2$  години (20–42 години) от град София в периода декември 1999–януари 2000 г. чрез клинични и биохимични индекси и индикатори. Интерпретацията на получените резултати е извършена чрез общоприетите критерии за оценка на йодния статус на популационно ниво (ICCIDD/UNICEF/WHO, 1994).

Чрез палпация се установи 48,3% гушавост (35,5% дифузна, нискостепенна струма и 12,9% високостепенна). Ехографското определяне потвърждава значителната хиперплазия на щитовидната жлеза при бременните жени – 45,1% от жените имат обем на щитовидната жлеза над 18 ml, приет за горна граница на нормален.

Медианата на йодурия на цялата група е

### Abstract

A total of thirty-one pregnant women, aged 20 to 40 years ( $26,7 \pm 5,2$ ), from Sofia, are studied over the period Dec 1999 through Jan 2000. To assay the efficacy of iodine prophylaxis clinical and biochemical indices and indicators are used. Interpretation of the results is based on universally accepted criteria for iodine status assessment at population level (ICCIDD/UNICEF/WHO, 1994).

Goiter prevalence amounts to 48,3% per cent (35,5% – diffuse, low grade and 12,9% – diffuse, high-grade). The ultrasonographic study confirms the significant thyroid gland hyperplasia among pregnant women (45,1% have thyroid volume exceeding 18 ml, accepted as uppermost normal limit). Ioduria median for the whole group amounts to 104,5  $\mu\text{g/l}$ , with 41,4% presenting excretion  $< 100 \mu\text{g/l}$ , and 20,1 percent –  $< 50 \mu\text{g/l}$ . Depending on additional iodine supplementation, the women are divided up into two groups – with-

104,5 µg/l, като с екскреция под 100 µg/l са 41,4%, а под 50 µg/l – 20,1%.

В зависимост от допълнително суплементиране жените са разделени на две групи, като при групата без суплементиране честотата на гушавост е по-висока – 59%, за разлика от тези със суплементиране – 22,2%. Ехографската находка не показва разлика в обемите на тиреоидеята между двете групи, но се установяват различия в йодната екскреция.

Високата честота на гушавост сред изследваните бременни, както и ниската йодурия сред несуплементираните с йод жени доказва необходимостта от допълнително суплементиране с йод в хода на нормалната бременност.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** йоден дефицит, йодна суплементация, бременност, гушавост, йодурия.

---

В България, подобно на редица европейски страни, съществуват обширни територии, предимно планински и полупланински, които се характеризират с ниско съдържание на йод в почвата и водата. Това определя ниския хранителен прием на йод от населението в тези области и е фактор за възникване на йоден дефицит.

Йодната профилактика у нас е въведена в края на 50-те години и е провеждана успешно до средата на 70-те, когато поради липса на системен контрол върху профилактичните мерки и ефективен мониторинг йодният дефицит отново става социално значим проблем.

С ПМС 96/1994 г. (2) масовата йодна профилактика в България се актуализира съобразно новите критерии и изисквания на СЗО. Въведено е йодиране на солта за населението от цялата страна с калиев йодат 32 (28–55) mg/kg сол, съответстващо на 17–32 mg/kg елементарен йод. В ендемичните райони задължително се суплементират с таблетки калиев йодид (Антиструмин) всички деца до 18-годишна възраст, бременни и кърмещи жени (т. нар. „допълнителна профилактика“).

Нормалната бременност специфично

повлиява физиологичното състояние на майчината щитовидна жлеза и йодния метаболизъм (7). В условията на достатъчен йоден прием съществува адекватно адаптиране към повишените изисквания (4). Йодният дефицит води до нарастване на майчината щитовидна жлеза, нерядко със субклинични или изявени функционални нарушения, които могат да доведат до патологията на бременността и вторично – до нарушения в развитието на плода (3).

The high incidence rate of goiter in the series being examined, and the rather low ioduria among non-supplemented women demonstrate the need of additional iodine supplementation in the course of normal pregnancy.

---

**KEY WORDS:** iodine deficiency, iodine supplementation, pregnancy, goiter ioduria.

---

Град София е разположен в район, определен като умерено ендемичен, и бременните жени подлежат на суплементиране с йодни препарати.

**Целта** на настоящото проучване е да се оцени йодният статус на бременни жени от град София и ефектът на йодната суплементация при нормална бременност чрез определяне степента на гушавост и йодната екскреция.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обект на изследване са 31 жени с нормална, неусложнена бременност от град София на средна възраст  $26,7 \pm 5,2$  години (20–42 г.).

Наблюдението е проведено в периода декември 1999–януари 2000 г.

За оценка на ефекта от допълнителния прием на йодни препарати бременните жени са разделени на две групи в зависимост от суплементирането. Девет жени (29%) са с допълнителна йодна суплементация с Materna (150 mg/драже), а 22 жени (69%) са в условия на масова йодна профилактика.

Използвани са следните методи:

- Палпаторно определяне размера на щитовидната жлеза по двустепенна скала. Първа степен – жлезата се палпира, но не се вижда; втора степен – жлезата се вижда при обичайна позиция на шията (WHO/UNICEF, 1994) (8)
- Ехографско определяне обема на щитовидната жлеза чрез ултразвуков апарат ATL-10, с 10 MHz трансдюсер по формула за ротационния елипсоид на Brunn et al., 1981 (5)
- Йодурия чрез мануален спектрофотометричен метод на J. Dunn, 1993 (6)

Статистическите методи включват изчисляване на средните величини, t-теста на Стюдент-

Фишер за сравняване на средните величини и относителните дялове, като е използвано ниво на достоверност 0,95.

За оценка на йодния статус на изследваната група са използвани следните критерии: ехографски обем на щитовидната жлеза (нормален – медиана 8 ml и 97-и перцентил (P97) – 18 ml, съответстващ на нормални референтни граници за здрави, небременни жени с адекватен йоден прием.

Критериите за оценка на йодната екскреция са: медиана на групата над 100 µg/l с дискриминативни стойности под 100 µg/l и под 50 µg/l, определящи степента на тежестта на проблема на популационно ниво (ICCIDD/UNICEF/WHO, 1994) (8).

## РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от гушавостта и обемите на щитовидната жлеза при изследваните бременни жени, със и без допълнителен прием на йод, са представени в таблица 1 и таблица 2.

**Таблица 1.** Честота на гушавост при бременни жени от град София със и без допълнително йодно суплементиране (Materna 150 mg)

**Table 1.** Incidence of goiter in pregnant women from Sofia with and without iodine supplementation (Materna 150 mg)

|                                     | Общо/Total  |      | Суплементирани с Materna/Supplemented |      | Без допълнителна суплементация/Non-supplemented |      |
|-------------------------------------|-------------|------|---------------------------------------|------|---|------|
|                                     | n = 31      |      | n = 9                                 |      | n = 22  |      |
|                                     | Брой/Number | %    | Брой/Number                           | %    | Брой/Number                                     | %    |
| Общо с гуша/With goiter, total      | 15          | 48,3 | 2                                     | 22,2 | 13  | 59,0 |
| от тях/of which:                    |             |      |                                       |      |   |      |
| – нискостепенна/low grade           | 11          | 35,5 | 1                                     | 11,1 | 10  | 45,4 |
| – високостепенна/high grade         | 4           | 12,9 | 1                                     | 11,1 | 3   | 13,6 |
| Общо без гуша/Without goiter, total | 16          | 52,7 | 7                                     | 77,8 | 9   | 41,0 |

**Таблица 2.** Ехографски обеми на щитовидната жлеза при бременни жени от град София със и без допълнително йодно суплементиране (Materna 150 mg)

**Table 2.** Ultrasonographic thyroid volumes in pregnant women from Sofia with and without iodine supplementation (Materna 150 mg)

|                           | Общо/Total |  | Суплементирани с Materna/Supplemented |  | Без допълнителна суплементация/Non-supplemented |  |
|---------------------------|------------|--|---------------------------------------|--|---|--|
|                           | n = 31     |  | n = 9                                 |  | n = 22  |  |
| Средна стойност/Mean (ml) | 17,1       |  | 17,1                                  |  | 17,1  |  |
| SD                        | 6,2        |  | 7,1                                   |  | 6,0   |  |
| Медиана/Median            | 16,5       |  | 15,1                                  |  | 16,9  |  |
| P97                       | 32,0       |  | 29,4                                  |  | 28,3  |  |

Значителна част от изследваните жени (48,3%) са с увеличен размер на щитовидната жлеза, предимно с нискостепенна гуша. Не се установява статистически значима разлика ( $p > 0,05$ ) в средния обем на щитовидната жлеза на групите със и без допълнителна йодна суплементация.

Йодурията е представена в таблица 3.

Медианата на йодната екскреция на цялата група е 104,5  $\mu\text{g/l}$ , като надвишава 100  $\mu\text{g/l}$ , което се приема за нормална йодурия на популационно ниво. Съществува статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ) в йодната екскреция между суплементирани и несуплементирани те с йод (Materna) групи.

Относителният дял на бременни жени с йодурия под 100  $\mu\text{g/l}$  от цялата група е 44,8%. Суплементирането с йодни препарати значително намалява релативната честота на бременни с йодурия под дискриминативните стойности 100  $\mu\text{g/l}$  и 50  $\mu\text{g/l}$  (таблица 4).

## ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото изследване, обхващащо бременни жени със и без допълнителна йодна суплементация в район с умерен йоден дефицит показва висока степен на гушавост и в двете изследвани групи – общо 48,3%.

Преобладават нискостепенните хиперплазии, като в групата с допълнително суплементиране те са 11,1% – значително по-малко от тези в групата без допълнително даване на йодни препарати, които са 45,4%. При групата без допълнително суплементиране преобладават високостепенните струми – 13,6% спрямо 11,1% при суплементираните. Независимо че няма епидемиологични критерии за оценка на тежестта на проблема при бременни, честотата от 48% съответства на тежка ендемия при изследвания контингент.

Установените обеми на щитовидната жлеза са над референтните обеми при здрави, не-

**Таблица 3.** Йодурия при бременни жени от град София със и без допълнително йодно суплементиране (Materna 150 mg)  
**Table 3.** Ioduria in pregnant women from Sofia with and without iodine supplementation (Materna 150 mg)

|  | Общо/Total | Суплементирани с Materna/Supplemented | Без допълнителна суплементация/Non-supplemented |
|--|------------|---------------------------------------|---|
| Средна стойност/Mean ( $\mu\text{g/l}$ ) | 123,3      | 188,5*                                | 100,5   |
| SD                                       | 88,5       | 99,7                                  | 70,3  |
| Медиана/Median                           | 104,5      | 181,0                                 | 99,0  |
| P97                                      | 295,7      | 310,5                                 | 249,8   |
| * $p < 0,05$                             |            |                                       |   |

**Таблица 4.** Разпределение на индивидуалните стойности на йодурията при бременни жени по дискриминативни критерии (WHO/UNICEF, 1994)

**Table 4.** Distribution of individual ioduria values in pregnant women according to WHO/UNICEF, 1994 criteria

|                       | Общо/Total  |      | Суплементирани с Materna/Supplemented |    | Без допълнителна суплементация/Non-supplemented |      |
|-----------------------|-------------|------|---------------------------------------|----|---|------|
|                       | n = 29      |      | n = 9                                 |    | n = 20  |      |
|                       | Брой/Number | %    | Брой/Number                           | %  | Брой/Number                                     | %    |
| < 100 $\mu\text{g/l}$ | 13          | 44,8 | 2                                     | 25 | 11  | 52,4 |
| < 50 $\mu\text{g/l}$  | 6           | 20,7 | –                                     | –  | 6   | 28,6 |

бременни жени с адекватен йоден прием. При допълнително суплементираните жени P97 е 29,4 ml, с относителен дял на жени с обем над референтния P97 (18 ml) – 33,3%. При несуплементираните P97 е 28,3 ml – стойност, която не се различава съществено от тази на предишната група, с относителен дял над референтната стойност – 40,9%.

Нашите резултати показват по-висока честота на гушавост в сравнение с установената от Лозанов и сътр. при проучване на бременни жени в Смолян през 1995 г., където 26,6% от изследваните 46 бременни жени са били с обеми над 18 ml (1) при среден тиреоиден обем на цялата група 17,1 ml. По-ниска е средната стойност на тиреоидния обем – 15,1 ml, при E. Zbranca et al. в проучване на бременни жени от Румъния (9).

Обемът на щитовидната жлеза е функция от възрастта и йодния прием за продължителен период от време. При жени допълнителен фактор е паритетът. По-високите стойности на обемите, установени от нас при бременни жени, вероятно са следствие на пълна липса на йодна профилактика в предшестваш период от живота и развитието на тези жени.

Установената статистически значима разлика ( $p < 0,05$ ) в йодната екскреция на двете групи бременни жени съответства на допълнителното йодно суплементиране, тъй като йодурията е биомаркер за непосредствен йоден прием. Очевидно йодираната сол не доставя достатъчно количество йод, необходимо за задоволяване нарасналите йодни потребности по време на бременност. Това е причина медиа-

ната на групата без допълнително суплементиране да е 99,0  $\mu\text{g/l}$ , малко под долната референтна граница, което говори за йоден дефицит. Суплементирането с йодни препарати оказва положителен ефект върху реалния йоден прием, с което се нормализира йодната екскреция до стойност 181,0  $\mu\text{g/l}$ .

Дистрибутивната честота на индивидите със стойности на йодурия под дискриминативните критерии съответства на средната йодна екскреция на отделните подгрупи. Тя потвърждава наличието на йоден дефицит при изследваните бременни жени без допълнителна суплементация. Липсата на референтни стойности за йодурия при бременни наложи използването на общоприетите критерии за оценка на популяционен йоден прием (WHO/UNICEF/ICCIDD, 1994) (8).

## ИЗВОДИ

1. Установи се значителна честота на гушавост при бременни жени от град София.
2. Преобладава нискостепенна гушавост, с по-висок относителен дял в групата без допълнителна йодна суплементация.
3. Ехографското изследване на щитовидната жлеза показва увеличени обеми без разлика в двете подгрупи.
4. Йодната екскреция на подгрупата с допълнително суплементиране е значително по-висока от тази без суплементиране.
5. По време на бременност в йод-дефицитни региони масовата йодна профилактика с йодирана сол е недостатъчна да компенсира нарасналите потребности от йод.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Лозанов, Б. Ранни ефекти на адекватната йодна суплементация върху показателите на йодния дефицит в Смолянски ендемичен район. *Ендокринология*, 1996, 2, 39-45.
2. ПМС 96/17.05.1994.
3. Bauch, K. et al. Thyroid status during pregnancy and postpartum in regions of iodine deficiency and endemic goitre. *Endocrinol. Exp.*, 1986, 20, 67-77.
4. Berghout, A. W., W. M. Wiersinga. In: Iodine in Pregnancy. Eds. J. Stanbury, F. Delange, J. Dunn, Ch. Pandav. Oxford University Press, Delhi, 1998, 36-53.
5. Brunn, J. et al. Volumetrie der schilddruesenlappen mittels real-time sonographie. *Deutsche Med. Wochenschrift*, 1981, 106, 1338-1340.
6. Dunn, J. et al. Methods for measuring iodine in urine. Int. Council for the control of IDD, Wageningen, 1993.
7. Glinoer, D. et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1990, 71, 276-287.
8. WHO, UNICEF, ICCIDD. Indicators for assessing iodine deficiency disorders and their control through salt

iodisation, Geneva, WHO, 1994.

9. Zbranca, E. et al. Thyroid ultrasonographic patterns in pregnancy postpartum period in a mildly iodine-deficient area. In: The Thyroid and Age. Abstract. Eur. Thyroid Symposium, Italy, Merck, 1998, 336.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Гл. асистент д-р Ралица Иванова  
Клиничен център по ендокринология  
и геронтология  
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ralitz Ivanova, MD  
Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

## Връзка между еластиновите деградационни пептиди и развитието на микроваскуларни усложнения – лонгитудинално проучване при деца с тип 1 (инсулин-зависим) захарен диабет

Г. Николов, С. Байданов, Н. Станимирова\*, Ч. Петрова\*, П. Христова\*\*

Висш медицински институт – Плевен

Катедра „Биология“

\*Катедра „Педиатрия“

\*\*Катедра „Социална медицина“

## Relationship between Elastin-Derived Peptides and Microvascular Complications' Development – a Longitudinal Study in Children with Type 1 (Insulin-Dependent) Diabetes Mellitus

G. Nicoloff, S. Baydanoff, N. Stanimirova\*, Ch. Petrova\*, P. Cristova\*\*

University School of Medicine – Pleven

Department of Biology

\*Department of Pediatrics

\*\*Department of Social Medicine

### Резюме

Серумните нива на еластиновите деградационни пептиди (ЕДП) са определени чрез ELISA при 28 деца с тип 1 (инсулин-зависим) захарен диабет (средна възраст  $11,6 \pm 2,8$  години; давност на диабета  $5,1 \pm 2,5$  години). Изследва-

### Abstract

Serum elastin-derived peptide (EDP) levels are determined by ELISA in 28 children presenting type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus (mean age  $11,6 \pm 2,8$  years, diabetes duration  $5,1 \pm 2,5$  years). The patients under study are free of any clini-

ните пациенти са без клинични и лабораторни данни за съдови усложнения. Проучването е проведено за период от 6 години и резултатите са сравнени с тези на контролна група от 24 здрави деца, подобни по възраст и пол на пациентите.

По време на изследването 10 диабетици бяха позитивни за ЕДП, като 9 от тях бяха с давност на диабета повече от 5 години. Седем от тези пациенти развиха диабетни микроваскуларни усложнения. ЕДП на тези 7 деца корелират с възрастта ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,047$ ), ретинопатията ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,034$ ) и наличието на антитела срещу късните продукти на гликирането (AGE) ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,018$ ).

Установяването на ранните промени в нивото на ЕДП би дало възможност да се прогнозира ранното развитие на диабетните микроваскуларни усложнения.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет, еластинови деградационни пептиди, диабетни съдови усложнения.

---

Захарният диабет тип 1 е втори сред най-разпространените хронични заболявания след бронхиалната астма (1). Редица изследвания установяват връзка между повишената концентрация на кръвната захар и развитието и прогресията на микроваскуларните съдови усложнения (2, 3). Отделни пациенти обаче с ниски нива на кръвна захар развиват тежки усложнения, докато други с високи средни концентрации на кръвна захар не развиват никакви усложнения. Най-общо казано, последствията от високите нива на кръвната захар са промени във функцията и метаболизма на протеините. Основно засегнати са дългоживеещите екстрацелуларни протеини, отговорни за пропускливостта и механичните свойства на съдовата стена (4, 5).

Важен фактор за развитието на патологичните промени в съдовата стена е деградацията на основния протеин на еластичните влакна

cal or laboratory evidence of vascular complications. The study covers a 6-year period, and the obtained results are compared with the ones in a group of 24 age- and sex-matched healthy children, serving as controls. Throughout investigation, 10 diabetic patients are EDP positive: 9 of them with diabetes longstanding exceeding 5 years, and one – less than 5 years. Seven of the latter group develop diabetic microvascular complications, characterized by EDP independently correlated with age ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,047$ ), retinopathy ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,034$ ) and presence of antibodies to advanced glycation end products (AGE) ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,018$ ).

The demonstration of early changes in circulating EDP level contributes to forecast the early development of diabetic microvascular complications.

---

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, elastin-derived peptides, diabetic vascular complications.

---

– еластина. В резултат на този процес еластинови деградационни пептиди (ЕДП) попадат в серума (6). Те са хемотаксични за моноцитите (7) и пусков фактор за отделяне на литични ензими и активни форми на кислорода (8, 9). Литичните ензими и свободните радикали усилват деградацията в съдовата стена и продукцията на все повече ЕДП, следователно, получава се един „порочен“ цикъл, усилващ деградационните процеси.

Поради факта, че циркулиращите ЕДП корелират с увреждането на еластичните влакна (10–12), **цел** на настоящото изследване е да се проучи дали съществува връзка между ЕДП и развитието на диабетните микроваскуларни усложнения при деца със захарен диабет тип 1. До днес не е установен параметър, който да е предиктор за клиничното протичане на заболяването на отделния диабетик. Вероятно ЕДП би-

ха могли да предоставят необходимата информация относно прогресията на диабетните усложнения и да улеснят идентифицирането на високорискови групи, на които да се обърне по-голямо клинично внимание.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 28 пациенти (15 момчета, 13 момичета) със захарен диабет тип 1 (средна възраст  $11,6 \pm 2,8$  години) и контролна група от 24 клинично здрави деца, подобни по възраст и пол, без фамилна обремененост за диабет, атеросклероза и емфизем. Средната продължителност на диабета е  $5,1 \pm 2,5$  години. Тринадесет пациенти са с продължителност 0–4 години, 13 – с 5–9 години, и 2 – с 10–13 години. Всички са с четирикратен прием на инсулин дневно.

ЕДП са изследвани чрез ензим-свързаната имуносорбентна проба (ELISA) по Baydanoff et al. (13). Пациенти с концентрации на ЕДП, повисоки от средната за здравите контроли  $\pm 2SD$ , са считани като позитивни за наличие на ЕДП. При всички пациенти е използвана офталмоскопия за преценка на наличието на ретинопатия. Всички пациенти са изследвани от един и същ офталмолог. Серумният общ холестерол и триглицеридите са измерени чрез ензимни методи (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany). Уринната албуминова екскреция е установена чрез използване на специфични антитела (Behringwerke AG, Marburg, Germany). Блокираща ELISA е използвана за определяне на антитела срещу късните продукти на гликирането (анти-AGE антитела) – Baydanoff et al. (14).

Статистическият анализ е извършен чрез прилагане на компютърните програми EXCEL и STATGRAPHICS plus за WINDOWS. Т-тестът на Student и ANOVA са използвани за сравняване между отделните групи. Използвани са също корелационният и регресионният анализи. За ниво на значимост е прието  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

Средната стойност на ЕДП на контролната група за изследвания период от 6 години е  $63 \pm 20$  ng/ml. Не се установиха възрастовозависими промени в нивата на ЕДП при контролните здрави деца. Годишните средни ЕДП нива при диабетниците показаха тенденция към повишаване по време на изследването (таблица 1). Статистически значими по-високи ЕДП се установиха само през последните две години, сравнени с първите две години на изследването ( $63,4 \pm 23,5$  и  $65,6 \pm 25,8$  ng/ml срещу  $84,9 \pm 30,3$  и  $89,5 \pm 32,0$  ng/ml,  $p < 0,05$ ). През изследвания период 10 от 28 пациенти (5 момчета, 5 момичета) са ЕДП позитивни. Не се установиха ЕДП позитивни диабетници през първата година на изследването. През следващите години 10 пациенти показаха поне един позитивен резултат, като някои демонстрираха ЕДП позитивни резултати в няколко от годините на изследвания период. Например в таблица 2 е показано, че пациент № 2 има ЕДП позитивни резултати в четири от изследваните години, а пациент № 6 – в две от тях. Всички останали пациенти са позитивни само в една от годините на изследването. Най-много ЕДП позитивни резул-

Таблица 1. Еластин деградационни пептиди (ЕДП) при деца със захарен диабет тип 1  
Table 1. Elastin-derived peptides (EDP) in children with type 1 diabetes mellitus

| Година на изследването<br>Year of study | Диабетици<br>Diabetics<br>n = 28 | Здрави контроли<br>Healthy controls<br>n = 24 | p        | ЕДП позитивни пациенти<br>със съдови увреждания<br>EDP positive patients with<br>vascular complications | ЕДП непозитивни<br>пациенти<br>EDP non-positive<br>patients | p         |
|---|----------------------------------|---|----------|---|---|-----------|
| 1                                       | $63,4 \pm 23,5$                  | $63 \pm 15$                                   | $> 0,05$ | $67 \pm 18$   | $57,6 \pm 15,0$   | $> 0,05$  |
| 2                                       | $65,5 \pm 25,8$                  | $60 \pm 14$                                   | $> 0,05$ | $77 \pm 29$   | $65 \pm 19$   | $> 0,05$  |
| 3                                       | $75,9 \pm 23,2$                  | $61 \pm 17$                                   | $> 0,05$ | $85 \pm 24$   | $68,2 \pm 15,0$   | $> 0,05$  |
| 4                                       | $71,0 \pm 21,4$                  | $64 \pm 15$                                   | $> 0,05$ | $84 \pm 24$   | $67 \pm 16$   | $> 0,05$  |
| 5                                       | $84,9 \pm 30,3$                  | $65 \pm 17$                                   | $< 0,05$ | $105 \pm 29$  | $70 \pm 14$   | $< 0,001$ |
| 6                                       | $89,5 \pm 32,0$                  | $67 \pm 17$                                   | $< 0,05$ | $115 \pm 28$  | $74 \pm 16$   | $< 0,001$ |

**Таблица 2.** Данни на ЕДП позитивните пациенти с микроваскуларни усложнения относно еластиновите деградационни пептиди и годината, когато е диагностицирана за първи път ретинопатия (R) и микроалбуминурия (M)

**Table 2.** Data on EDP positive patients with microvascular complications with a reference to elastin-derived peptides and first year of diagnosing retinopathy (R) and microalbuminuria (M)

| № на пациента/<br>№ of patient | Еластин-деградационни пептиди/Elastin-derived peptides (ng/ml) |            |              |       |                  |              |
|--------------------------------|--|------------|--------------|-------|------------------|--------------|
|                                | Години/Years   |            |              |       |                  |              |
|                                | 1  | 2          | 3            | 4     | 5                | 6            |
| 2                              | 64   | 65         | 107*         | 126 R | 145              | 155 M        |
| 6                              | 88   | <u>113</u> | <u>125 R</u> | 88    | 84               | 86           |
| 8                              | 55   | 50         | 62           | 91    | <u>121 R + M</u> | 92           |
| 15                             | 58   | 61         | 75           | 81    | 92               | <u>136 M</u> |
| 20                             | 92   | <u>126</u> | 93 R         | 83    | 80               | 88           |
| 21                             | 45   | 53         | 58           | 68    | 72               | <u>138 R</u> |
| 28                             | 66   | 56         | 59           | 49    | <u>138 M</u>     | 95           |

\*Подчертаните ЕДП резултати са позитивни/Underlined EDP results are positive

тати са установени през последната (6-ата) година на изследването – 4. Само един от ЕДП позитивните резултати е установен при пациент с продължителност на диабета под 5 години.

Седем от тези 10 пациенти развиха диабетни съдови усложнения – 3 ретинопатия, 2 микроалбуминурия и 2 ретинопатия и микроалбуминурия (таблица 2). Годишните средни нива на тези пациенти, сравнени с ЕДП нивата на непозитивните пациенти, са представени в таблица 1. Статистически значими по-високи ЕДП нива ( $p < 0,001$ ) се установяват при ЕДП позитив-

ните пациенти със съдови увреждания само през последните две години на изследването спрямо ЕДП непозитивните диабетици, съответно  $105 \pm 29$  ng/ml (5-а година) и  $115 \pm 28$  ng/ml (6-а година) срещу  $70 \pm 14$  ng/ml (5-а година) и  $76 \pm 16$  ng/ml (6-а година). Продължителността на диабета и в двете групи пациенти е повече от 5 години. Пациент № 2 разви артериална хипертония в последната година от изследването. Тримата ЕДП позитивни пациенти с микроваскуларни усложнения са позитивни за анти-AGE-атни-тела.

**Таблица 3.** Биохимични показатели на ЕДП позитивните (ЕДП+) със съдови усложнения и на ЕДП непозитивните (ЕДП-) деца със захарен диабет тип 1

**Table 3.** Biochemical data of EDP positive (EDP+) children with vascular complications and EDP non-positive (EDP-) children with type 1 diabetes mellitus

| Година/<br>Year | HbA <sub>1c</sub> (%) |             | Триглицериди/<br>Triglycerides (mmol/ml) |             | Общ холестерол/<br>Total cholesterol (mmol/ml) |             |
|-----------------|-----------------------|-------------|--|-------------|--|-------------|
|                 | ЕДП+/EDP+             | ЕДП-/EDP-   | ЕДП+/EDP+                                | ЕДП-/EDP-   | ЕДП+/EDP+                                      | ЕДП-/EDP-   |
| 1               | 8,78 ± 2,10           | 8,25 ± 2,30 | 1,28 ± 0,48                              | 1,22 ± 0,52 | 4,98 ± 0,85                                    | 4,90 ± 0,55 |
| 2               | 9,25 ± 2,60           | 8,30 ± 2,10 | 1,41 ± 0,61                              | 1,33 ± 0,42 | 4,85 ± 0,13                                    | 4,80 ± 0,55 |
| 3               | 10,70 ± 1,60          | 8,97 ± 2,80 | 1,52 ± 0,53                              | 1,50 ± 0,66 | 5,02 ± 0,93                                    | 4,90 ± 0,96 |
| 4               | 10,10 ± 1,30          | 9,45 ± 2,30 | 1,55 ± 0,55                              | 1,48 ± 0,59 | 5,86 ± 1,72                                    | 5,20 ± 1,28 |
| 5               | 10,32 ± 1,90          | 9,98 ± 2,96 | 1,68 ± 0,64                              | 1,20 ± 0,57 | 5,57 ± 1,46                                    | 5,10 ± 1,11 |
| 6               | 10,34 ± 1,20          | 9,72 ± 2,33 | 1,92 ± 0,87                              | 1,31 ± 0,63 | 5,05 ± 1,51                                    | 4,70 ± 1,06 |

Не се установиха статистически значими разлики при изследваните показатели ( $p > 0,05$ ).  
There are no significant differences in the parameters under study ( $p > 0,05$ ).

ЕДП нивата на цялата група пациенти ( $n = 28$ ) корелираха с продължителността на диабет ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,015$ ), инсулиновата дозировка ( $r = 0,28$ ,  $p = 0,05$ ), систоличното артериално налягане ( $r = -0,28$ ,  $p = 0,05$ ), възрастта ( $r = 0,26$ ,  $p = 0,022$ ), триглицеридите ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,05$ ) и ретинопатията ( $r = 0,35$ ,  $p = 0,015$ ).

ЕДП нивата на ЕДП позитивните пациенти, които развиха съдова патология ( $n = 7$ ), корелират с възрастта ( $r = 0,39$ ,  $p = 0,047$ ), ретинопатията ( $r = 0,48$ ,  $p = 0,034$ ) и анти-AGE антителата ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,018$ ). При тези диабетици годишните нива на  $HbA_{1c}$  са леко повишени спрямо пациентите с нормални ЕДП нива, особено през третата година от изследването (таблица 3). Общото ниво на  $HbA_{1c}$  (средна стойност от всичките 6 години на изследването) обаче е статистически значимо по-високо при ЕДП позитивните пациенти със съдови увреждания в сравнение с ЕДП непозитивните ( $9,93 \pm 1\%$  срещу  $9,11 \pm 2,36\%$ ,  $p < 0,05$ ). Общият холестерол и триглицеридите са леко повишени спрямо ЕДП непозитивните пациенти, без да са статистически значими. Най-големи са различията през последните две години на изследването за триглицеридите и през 4-ата и 5-ата години за общия холестерол, когато средните годишни нива са над нормалните стойности (таблица 3).

## ДИСКУСИЯ

Индивидите с ювенилно диагностициран захарен диабет тип 1 са с висок риск за развитие на диабетна микроангиопатия и съдово заболяване (15). Известно е, че еластичните влакна са основен компонент на съдовата стена. Ето защо всяка промяна в количеството и структурата на еластина е причина за промени във функционалните свойства на артериите. Усилената модификация на съдовите протеини от глюкозата при диабета води до формирането на AGE продукти и е един от главните патогенетични механизми за развитието на диабетните усложнения (16). Неензимно гликираният еластин е поподатлив на действието на ензимите, разграждащи еластина (еластази), и в резултат на това се увеличават серумните ЕДП нива.

В нашето изследване 7 от 10 ЕДП позитивни деца със захарен диабет тип 1 развиха съ-

дови усложнения. Най-високи ЕДП нива при тези 7 пациенти се наблюдаваха през последните две години на изследването, когато 5 от тях с високи ЕДП нива развиха диабетни съдови усложнения. Три от тези деца бяха ЕДП позитивни 1 година преди развитието на диабетна ретинопатия, докато останалите – в годината, когато развиха съдовото усложнение. Според нашите резултати двукратното повишаване на ЕДП над нормалните стойности би могло да бъде маркер за развитието на диабетна ретинопатия. Интересен пример в тази насока е пациент № 2 с най-високи нива на ЕДП –  $155 \text{ ng/ml}$ . Той първо разви ретинопатия и през последната година на изследването – микроалбуминурия и артериална хипертония. Възможно е ЕДП нивата при пациентите с ретинопатия да са така високи поради факта, че вероятно съществува начална еластинова деградация в малките и големите кръвоносни съдове, която не е възможно да се установи чрез лабораторни и клинични методи.

Развитието на микроваскуларните увреждания е асоциирано с висок процент на гликозилиран  $Hb$ . Установено е (17), че стойности на  $HbA_{1c}$  около 8% са висок рисков фактор за развитие на микроваскуларно заболяване. Този резултат, заедно с установената от нас корелация с анти-AGE антителата, поддържа хипотезата за усилено неензимно гликиране на протеините и вероятно формиране на нови AGE-епитопи на еластина. Разбира се, анти-AGE антителата не са специфични за AGE-еластина.

Повишените средни нива на триглицеридите и общия холестерол през последните години на изследването корелират с развитието на диабетните съдови усложнения (18). Добре известно е, че хипертриглицеридемията е най-често срещана при диабетици с лош контрол.

**В заключение**, определянето на ранните промени в нивата на серумните ЕДП, съгласно нашите резултати, би помогнало при идентифицирането на диабетните микроваскуларни усложнения. Разбира се, това трябва да се потвърди при изследване на по-големи групи диабетици. Определянето на ЕДП би могло също да бъде използвано за проследяване прогресията на диабетните съдови усложнения и за изследване ефекта от фармакологичната интервенция.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Leslie, R. D. G, M. A. Atkinson, A. L. Notkins. Autoantigens IA-2 and GAD in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1999, 42, 3-14.
2. Brownlee, M. Glycation and diabetic complications. *Diabetes*, 1994, 43, 836-841.
3. Klein, R., B. E. Klein, S. E. Moss. Relation of glyce-mic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 124, 90-96.
4. Ellis, E. N., B. H. Good. Prevention of glomerular basement membrane thickening by aminoguanidine in experi-mental diabetes mellitus. *Metabolism*, 1991, 40, 1016-1019.
5. Winlove, C., K. Parker, N. Avery, A. Bailey. Interac-tions of elastin and aorta with sugars in vitro and their effects on biochemical and physical properties. *Diabetologia*, 1996, 39, 1131-1139.
6. Jacob, M. P., S. Wei, A. Ghuysen-Itard, T. Fulop, L. Robert. Elastine et arteriosclerose: dosage et caracterisation despeptides d'elastine du sang. *C. R. Soc. Biol.*, 1992, 186, 342-348.
7. Uemura, Y., K. Okamoto. Elastin-derived peptides induces monocyte chemotaxis by increasing intracellular cyclic GMP level and activating cyclic GMP dependent protein kinase. *Biochem. Molec. Biol. Intl.*, 1997, 41, 57-64.
8. Jacob, M. P., T. Fulop, G. Foris, L. Robert. Effect of elastin peptides on ion fluxes in mononuclear cells, fibroblasts, and smooth muscle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1987, 84, 995-999.
9. Fulop, T., M. P. Jacob, Z. Varga, G. Foris, A. Loevey, L. Robert. Effect of elastin peptides on human monocytes: Ca<sup>2+</sup> mobilization, stimulation of respiratory burst and enzyme secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1986, 141, 92-98.
10. Gminski, J., M. Drozd, R. Ulfig-Maslanka, J. Najda. Evaluation of elastin metabolism in children from families with high risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 1991, 91, 185-189.
11. Nicoloff, G., S. Baydanoff. Elastin peptides as a marker of the severity of vascular complications in diabetes mellitus. *Diabetol. Croat.*, 1997, 26, 151-155.
12. Lindholt, J., L. Heickendorff, S. Antonsen, H. Fast-ing, E. Henneberg. Natural history of abdominal aortic aneu-rysm with and without coexisting chronic obstructive pulmo-nary disease. *J. Vasc. Surg.*, 1998, 28, 226-233.
13. Baydanoff, S., G. Nicoloff, Ch. Alexiev. Age-re-lated changes in the level of circulating elastin-derived pep-tides in serum from normal and atherosclerotic subjects. *Athero-sclerosis*, 1987, 66, 163-168.
14. Baydanoff, S., E. Konova, N. Ivanova. Determina-tion of anti-AGE antibodies in human serum. *Glucoconjugate J.*, 1996, 13, 335-339.
15. Linderkamp, O., P. Ruef, E. Zilow, G. Hoffmann. Impaired deformability of erythrocytes and neutrophils in chil-dren with newly diagnosed insulin-dependent diabetes melli-tus. *Diabetologia.*, 1999, 43, 865-886.
16. Festa, A., B. Schmolzer, G. Schernthaner, E. Menzel. Different expression of receptors for advanced glycation end products on monocytes, in patients with IDDM. *Diabetologia*, 1998, 41, 674-680.
17. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the de-velopment and progression of long-term complications in insu-lin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 977-986.
18. Steiner, G. Diabetes mellitus, dyslipoproteinaemias and atherosclerosis. *Diabetologia*, 1997, 40, Suppl. 2, S147-S148.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Георги Николов  
Катедра „Биология“  
Висш медицински институт  
ул. „Климент Охридски“ 1, Плевен 5800

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

George Nicoloff, MD  
Department of Biology  
University School of Medicine  
1 Kliment Ohridski Str.,  
5800 Pleven, Bulgaria

## Възможности на серумния остеокалцин и интактен паратхормон като маркери за неинвазивна оценка на реналната остео дистрофия при болни в преддиализен стадий

Е. Кумчев, Д. Димитраков, С. Симеонов\*, М. Янева\*\*, Р. Димитрова\*\*\*, А. Ботушанова\*\*

Висш медицински институт – Пловдив

Клиника по нефрология

\*Клиника по ендокринология

\*\*Катедра „Рентгенология и РИЦ“

\*\*\*ЦИКЛ

---

## Possibility of Using Serum Osteocalcin and Intact Parathormone as Markers of Noninvasive Renal Osteodistrophy Assessment in Predialysis Patients

E. Kumchev, D. Dimitrakov, S. Simeonov\*, M. Ianeva\*\*, R. Dimitrova\*\*\*, A. Botushanova\*\*

Higher Medical Institute – Plovdiv

Clinic of Nephrology

\*Clinic of Endocrinology

\*\*Department of Roentgenology and Radiology

\*\*\*Department of Clinical Laboratory

### Резюме

Целта на проучването е да се установи възможността за неинвазивна оценка на реналната остео дистрофия чрез серумния остеокалцин (ОК) и интактен паратхормон при болни в преддиализен стадий.

### Abstract

It is the purpose of the study to assay the possibility of non-invasive renal osteodistrophy assessment in predialysis patients by serum osteocalcin (OC) and intact parathormone evaluation.

Sixty-nine middle-aged patients (46,14

Проучени са 69 пациенти – 37 мъже и 32 жени, средна възраст  $46,14 \pm 11,22$  години. Тридесет от тях са с I степен хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) а 39 – с II и III степен. При всички е изследван серумен остеокалцин (Cis) и интактен паратхормон (Ciba Corning Co).

Болните с I степен ХБН имат сигнификантно по-висок остеокалцин –  $50,93 \pm 6,83$  ng/ml, сравнен със здравите контроли –  $14,61 \pm 1,02$  ng/ml ( $p < 0,001$ ). Същото се отнася и за болните с II и III степен –  $132,64 \pm 14,98$  ng/ml ( $p < 0,001$ ). Общо 48 (69,56%) от болните имат ОК над референтните стойности – 15 (48,39%) с I степен и 33 (86,84%) с напреднала ХБН ( $p < 0,01$ ). Пациенти с еднаква степен ХБН имат различно ниво на ОК. Установена е умерена корелация ( $r = -0,42$ ) на ОК с креатининовия клирънс и висока – с продължителността на ХБН ( $r = 0,64$ ). Интактният паратхормон у болните с начална ХБН –  $68,36 \pm 12,56$  ng/ml, както и този при пациенти с II и III степен –  $214,69 \pm 51,60$  ng/ml, е сигнификантно по-висок, сравнен с контролите –  $24,29 \pm 1,78$  ng/ml ( $p < 0,001$ ). Съществува умерена корелация ( $r = 0,47$ ) между ОК и интактният паратхормон при болните с начална ХБН. При гломерулна филтрация под 10 ml/min се установяват нереално високи нива на ОК, свързани с нарушено излъчване. При 60% от болните се установи фиброзен остейт, а нискообменна костна болест – под 5%.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** ренална остеоидистрофия, остеокалцин, интактен паратхормон.

---

Реналната остеоидистрофия (РО), като сборно понятие за обозначаване костните промени при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), включва два основни типа нарушения – с патологично повишен и с понижен, често до невъзможност да се измери, костен turnover (9, 14). Към първия тип се отнасят фибрознит остейт (ФО), свързан с непрекъснато задълбочаващ се вторичен хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ), и смесената уремична остеоидистрофия (СУО), а към втория – адинамичната

$\pm 11,22$  y) – 37 men and 32 women – are covered by the study. Thirty of them present chronic renal failure (CRF) stage I, and 39 – stage II and III. Serum osteocalcin (Cis) and intact parathormone (Ciba Corning Co) are evaluated in all 69 patients.

In CRF cases stage I OC is significantly higher –  $50,93 \pm 6,83$  ng/ml – as compared to the one in healthy controls –  $14,61 \pm 1,02$  ng/ml ( $p < 0,001$ ). The same is valid for stage II and III –  $132,64 \pm 14,98$  ng/ml ( $p < 0,001$ ). Forty-eight (69,56%) of the total number of patients – 15 (48,39%) with stage I and 33 (86,84%) with advanced CRF – have OC exceeding the reference values ( $p < 0,01$ ). Patients with the same stage of CRF reveal different OC level. There is a moderate correlation ( $r = -0,42$ ) between OC and creatinine clearance, and a high correlation between OC and CRF longstanding ( $r = 0,64$ ). The intact parathormone in patients with initial CRF –  $68,36 \pm 12,56$  ng/ml, and the one in stage II and III –  $214,69 \pm 51,60$  ng/ml, is significantly higher compared to that in the controls –  $24,29 \pm 1,78$  ng/ml ( $p < 0,001$ ). In patients with an opening stage of CRF there is a moderate correlation ( $r = 0,47$ ) between OC and intact parathormone. In case of glomerular filtration beneath 10 ml/min, unduly heightened OC levels are documented, attributable to secretion impairment. Fibrous osteitis is diagnosed in 60%, and low-turnover bone disease in less than 5% of the patients.

---

**KEY WORDS:** renal osteodystrophy, osteocalcin, intact parathormone.

---

костна болест (АКБ) и остеоималацията, със или без алуминиево обременяване. Точното определяне типа на РО е възможно само хистоморфометрично, но възприетата като златен стандарт костна биопсия е неудобна, не винаги мотивирана и рядко използвана при пациенти в преддиализен стадий. През последните години, с навлизането в клиничната практика на съвременни остеодензитометрични методи и нови биохимични маркери за оценка на костния метаболизъм, стана възможна неинвазивната детекция на ти-

**Таблица 1.** Биохимични показатели при болни с ХБН в преддиализен стадий  
**Table 1.** Biochemical parameters in predialysis patients with CRF

| Показатели/<br>Parameters                                | Контроли/<br>Controls<br>n = 35 | ХБН – I ст./<br>CRF – I st.<br>n = 30 | p       | ХБН – II и III ст./<br>CRF – II and III st.<br>n = 39 | p       |
|--|---------------------------------|---------------------------------------|---------|---|---------|
| Креатинин/<br>Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )           | 96,27 $\pm$ 7,12                | 217,88 $\pm$ 13,37                    | < 0,001 | 596,91 $\pm$ 36,81                                    | < 0,001 |
| Креатининов клирънс/<br>Clearance of creatinine (ml/sec) | 1,87 $\pm$ 0,05                 | 0,466 $\pm$ 0,042                     | < 0,001 | 0,155 $\pm$ 0,022                                     | < 0,001 |
| Калций/<br>Calcium (mmol/l)                              | 2,320 $\pm$ 0,024               | 2,260 $\pm$ 0,029                     | > 0,05  | 2,056 $\pm$ 0,047                                     | < 0,001 |
| Йонизиран калций/<br>Ionized calcium (mmol/l)            | 1,161 $\pm$ 0,017               | 1,152 $\pm$ 0,026                     | > 0,05  | 1,016 $\pm$ 0,033                                     | < 0,01  |
| Фосфор/<br>Phosphorus (mmol/l)                           | 1,050 $\pm$ 0,013               | 1,429 $\pm$ 0,059                     | < 0,001 | 1,915 $\pm$ 0,079                                     | < 0,001 |
| Алкална фосфатаза/<br>Alkaline phosphatase (IU/l)        | 167,48 $\pm$ 7,35               | 196,13 $\pm$ 10,64                    | < 0,05  | 248,94 $\pm$ 19,73                                    | < 0,05  |
| Паратхормон/<br>Parathormone (pg/ml)                     | 24,29 $\pm$ 1,78                | 68,36 $\pm$ 12,56                     | < 0,001 | 214,69 $\pm$ 51,60                                    | < 0,01  |
| Остеокалцин/<br>Osteocalcine (ng/ml)                     | 14,61 $\pm$ 1,02                | 50,93 $\pm$ 6,83                      | < 0,001 | 132,64 $\pm$ 14,98                                    | < 0,001 |

$p < 0,01$ ). От всички изследвани с бъбречна недостатъчност 4 имаха необичайно нисък – под 10 ng/ml ОК, като 2 от тях бяха с диабетна нефропатия. Установи се, че пациенти с еднаква степен ХБН и съпоставими стойности на креатининов клирънс имат различни нива на серумен ОК.

Известно е, че ОК се произвежда от остеобластите и одонтобластите, инкорпорира се в екстрацелуларния костен матрикс, но част от новосинтезирания ОК се освобождава в циркулацията, където може да бъде измерен. Съществуват индивидуални вариации при здрави в рамките на 20–40%. Серулният ОК се отделя чрез урината, което определя зависимостта му от бъбречната функция. Установените от нас различни нива на ОК при пациенти с еднаква степен ХБН показва, че в преддиализния стадий гломерулната филтрация не е единствен определящ нивото на серулният ОК фактор.

Счита се, че ОК сигнификантно корелира с действителния статус на костния метаболизъм и повишени нива се установяват при костна патология, характеризираща се с повишен костен turnover. При болни на ХД се приема, че повишено ниво на ОК над 50 ng/ml говори за голяма вероятност за хиперпаратиреоидна костна болест, но при съществуване на алуминиево обременяване може да се касае за смесена уре-

мична остео дистрофия. Понижено ниво на ОК под 50 ng/ml, съчетано с релативно понижен под 200 pg/ml иПХ, почти изключва фиброзен остеоит. При установяване на силно понижено ниво на ОК под 20 ng/ml е много вероятно наличие на АКБ. Приема се, че серумен ниво на ОК над 20 ng/ml и ПХ над 65 pg/ml в 99% изключва АКБ. При нисък или нормален ПХ, но висок ОК, АКБ е малко вероятна. Счита се, че диагностичната стойност на серулният ОК е по-висока при пациенти с високообменна костна болест, т. е. с изразен ВХПТ, и по-ниска – при диференциране на нискообменна костна болест при пациенти с нормален костен обмен.

Макар и по-слабо, сравнен с интактният ПХ и костната алкална фосфатаза (КАФ), плазменият ОК корелира много добре с хистоморфометричните показатели от костна биопсия при пациенти на ХД (16). По този въпрос съществува известен дискрипанс. Докато A. Gerakis et al. (6) установяват добра корелация на ОК с хистоморфометричните индекси за костно формиране (0,53–0,64), резорбция (0,67) и минерализация (0,53), то I. Weglarska et al. (17) намират, че ОК сигнификантно корелира само с динамичните индекси на костообразуване, но липсва сигнификантна корелация с минерализацията. P. Urena et al. (15) изтъкват, че КАФ е с най-висока

**Таблица 1.** Биохимични показатели при болни с ХБН в преддиализен стадий  
**Table 1.** Biochemical parameters in predialysis patients with CRF

| Показатели/<br>Parameters                                | Контроли/<br>Controls<br>n = 35 | ХБН – I ст./<br>CRF – I st.<br>n = 30 | p       | ХБН – II и III ст./<br>CRF – II and III st.<br>n = 39 | p       |
|--|---------------------------------|---------------------------------------|---------|---|---------|
| Креатинин/<br>Creatinine ( $\mu\text{mol/l}$ )           | 96,27 $\pm$ 7,12                | 217,88 $\pm$ 13,37                    | < 0,001 | 596,91 $\pm$ 36,81                                    | < 0,001 |
| Креатининов клирънс/<br>Clearance of creatinine (ml/sec) | 1,87 $\pm$ 0,05                 | 0,466 $\pm$ 0,042                     | < 0,001 | 0,155 $\pm$ 0,022                                     | < 0,001 |
| Калций/<br>Calcium (mmol/l)                              | 2,320 $\pm$ 0,024               | 2,260 $\pm$ 0,029                     | > 0,05  | 2,056 $\pm$ 0,047                                     | < 0,001 |
| Йонизиран калций/<br>Ionized calcium (mmol/l)            | 1,161 $\pm$ 0,017               | 1,152 $\pm$ 0,026                     | > 0,05  | 1,016 $\pm$ 0,033                                     | < 0,01  |
| Фосфор/<br>Phosphorus (mmol/l)                           | 1,050 $\pm$ 0,013               | 1,429 $\pm$ 0,059                     | < 0,001 | 1,915 $\pm$ 0,079                                     | < 0,001 |
| Алкална фосфатаза/<br>Alkaline phosphatase (IU/l)        | 167,48 $\pm$ 7,35               | 196,13 $\pm$ 10,64                    | < 0,05  | 248,94 $\pm$ 19,73                                    | < 0,05  |
| Паратхормон/<br>Parathormone (pg/ml)                     | 24,29 $\pm$ 1,78                | 68,36 $\pm$ 12,56                     | < 0,001 | 214,69 $\pm$ 51,60                                    | < 0,01  |
| Остеокалцин/<br>Osteocalcine (ng/ml)                     | 14,61 $\pm$ 1,02                | 50,93 $\pm$ 6,83                      | < 0,001 | 132,64 $\pm$ 14,98                                    | < 0,001 |

$p < 0,01$ ). От всички изследвани с бъбречна недостатъчност 4 имаха необичайно нисък – под 10 ng/ml ОК, като 2 от тях бяха с диабетна нефропатия. Установи се, че пациенти с еднаква степен ХБН и съпоставими стойности на креатининов клирънс имат различни нива на серумен ОК.

Известно е, че ОК се произвежда от остеобластите и одонтобластите, инкорпорира се в екстрацелуларния костен матрикс, но част от новосинтезирания ОК се освобождава в циркулацията, където може да бъде измерен. Съществуват индивидуални вариации при здрави в рамките на 20–40%. Серумният ОК се отделя чрез урината, което определя зависимостта му от бъбречната функция. Установените от нас различни нива на ОК при пациенти с еднаква степен ХБН показва, че в преддиализния стадий гломерулната филтрация не е единствен определящ фактор.

Счита се, че ОК сигнификантно корелира с действителния статус на костния метаболизъм и повишени нива се установяват при костна патология, характеризираща се с повишен костен turnover. При болни на ХД се приема, че повишено ниво на ОК над 50 ng/ml говори с голяма вероятност за хиперпаратиреоидна костна болест, но при съществуване на алуминиево обременяване може да се касае за смесена уре-

мична остео дистрофия. Понижено ниво на ОК под 50 ng/ml, съчетано с релативно понижен под 200 pg/ml иПХ, почти изключва фиброзен остеоит. При установяване на силно понижено ниво на ОК под 20 ng/ml е много вероятно наличие на АКБ. Приема се, че серумно ниво на ОК над 20 ng/ml и ПХ над 65 pg/ml в 99% изключва АКБ. При нисък или нормален ПХ, но висок ОК, АКБ е малко вероятна. Счита се, че диагностичната стойност на серумния ОК е по-висока при пациенти с високообменна костна болест, т. е. с изразен ВХПТ, и по-ниска – при диференциране на нискообменна костна болест при пациенти с нормален костен обмен.

Макар и по-слабо, сравнен с интактния ПХ и костната алкална фосфатаза (КАФ), плазменият ОК корелира много добре с хистоморфометричните показатели от костна биопсия при пациенти на ХД (16). По този въпрос съществува известен дискрипанс. Докато A. Gerakis et al. (6) установяват добра корелация на ОК с хистоморфометричните индекси за костно формиране (0,53–0,64), резорбция (0,67) и минерализация (0,53), то I. Weglarska et al. (17) намират, че ОК сигнификантно корелира само с динамичните индекси на костообразуване, но липсва сигнификантна корелация с минерализацията. P. Urena et al. (15) изтъкват, че КАФ е с най-висока

чувствителност и специфичност като маркер за костно ремоделиране при уремични пациенти, невлияеща се от гломерулната филтрация. Авторите обаче считат, че серумният ОК също е отличен маркер за обективизиране на костния обмен при преддиализни пациенти.

Ние установихме умерена отрицателна корелация на серумния ОК с креатининовия клирънс ( $r = -0,42$ ) и висока положителна корелация с продължителността на ХБН ( $r = 0,64$ ) (таблица 2). Същата зависимост се установява и между интактния ПХ и времетраенето на бъбречната недостатъчност. Това потвърждава тезата, че изразеността на ВХПТ се влияе не толкова от креатининовото ниво, а от продължителността на ХБН.

Интактният ПХ при проучваните от нас болни е сигнификантно завишен у пациентите с I степен ХБН (таблица 1), сравнен с контролната група, както и при тези с II и III степен ХБН, сравнен с болните с начална бъбречна недостатъчност. Общо за всички изследвани установихме умерена корелация между иПХ и серумния ОК ( $r = 0,37$ ). У болните с начална ХБН зависимостта между двата параметъра е по-голяма –  $r = 0,47$ . При пациенти с напреднала III степен ХБН и креатининов клирънс под  $10 \text{ ml/min}$  се установяват силно завишени ОК нива – над  $278 \text{ ng/ml}$ , свързани с нарушеното излъчване и ку-

мулация, което компрометира реалността на корелацията с иПХ. Нашите резултати се различават малко от тези на M. Rix et al. (13), които установяват висока отрицателна корелация между гломерулната филтрация и иПХ ( $r = -0,62$ ), серумния ОК ( $r = -0,58$ ), както и висока положителна корелация между иПХ и ОК ( $r = 0,80$ ). Това се обяснява с различния подбор на преддиализни болни – при посочените автори преобладават пациенти с гломерулна филтрация над  $20 \text{ ml/min}$  и значително по-малко са тези с гломерулна филтрация под  $10 \text{ ml/min}$ . Изтъква се наличието на сигнификантно завишени нива на ОК при пациентите с напреднала ХБН в сравнение с останалите групи. Подобни резултати на сигнификантно увеличен ОК при преддиализни болни установяват и S. Mazzaferro et al. (10), които подчертават възможността ОК да се използва като биохимичен костен маркер при тези болни. Сравнявайки диагностичната значимост на двата показателя, A. Gerakis et al. изтъкват, че стойностите на иПХ показват значително припокриване между отделните типове РО в сравнение със серумния ОК, като приемат, че последният притежава по-голяма надеждност при диференциране на отделните видове РО. Авторите установяват най-ниско ОК ниво при АКБ и остеомаляция, а най-високо – при хиперпаратиреоидна костна болест. Повечето автори се обединяват около постулираната теза, че при болни в преддиализен стадий ХБН силно повишени нива на ОК показват наличие на ФО, а умерено завишени нива – на СУО. Понижено ниво на серумния ОК в преддиализен стадий говори за АКБ.

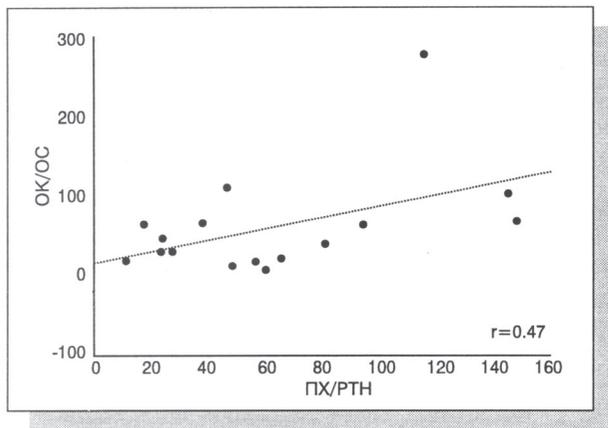
Особено внимание на понижения костен turnover и наличие на АКБ при пациенти в преддиализен стадий се обръна през последните години, като се приема, че нискообменната костна болест вече не е приоритет само на болни на перитонеално или ХД лечение. Тази костна патология може да се предизвика от прекомерна употреба на активирани витамин D метаболити, строга белтъчна рестрикция, прекомерна употреба на алуминиеви гелове като фосфатосвързващи агенти и е по-характерна за възрастни пациенти.

Съпоставяйки данните за ОК и иПХ при всеки един от нашите пациенти, установихме,

**Таблица 2.** Зависимост между ОК, ПХ и някои биохимични показатели

**Table 2.** Relationship between FC, PTH and some biochemical parameters

| Показатели/Parameters                   | r     | p       |
|---|-------|---------|
| ОК/Скр.<br>OC/Ccr                       | -0,42 | < 0,01  |
| ОК/ПХ<br>OC/PTH                         | 0,37  | < 0,05  |
| ОК/ПХ – I ст. ХБН<br>OC/PTH – I st. CRF | 0,47  | < 0,01  |
| ОК/ХБН (години)<br>OC/CRF (years)       | 0,64  | < 0,001 |
| ПХ/Скр.<br>PTH/Ccr                      | -0,39 | < 0,05  |
| ПХ/ХБН (години)<br>PTH/CRF (years)      | 0,72  | < 0,001 |



Фиг. 1. Корелация между ПХ и ОК при пациенти с I степен ХБ

Fig. 1. Correlation between PTH and OC in patients with I st. CRF

че 7 (41,18%) от болните с I степен ХБН имат увеличен иПХ, като 5 (29,41%) от тях имат едновременно увеличен иПХ и ОК и вероятно ФО. При 4 болни установихме увеличен серумен ОК при нормално ниво на иПХ, което прави вероятно наличие на лек ФО или СУО (фиг. 1). Осем от пациентите с начална ХБН (47,06%) имаха ОК в референтни граници при нормален или леко завишен иПХ. Предвид началния стадий на ХБН, при тези болни може да липсва костна патология и е малко вероятно да има АКБ. Тъй като костната биопсия при такива болни се счита за преждевременна и необоснована и практически не се извършва, се препоръчва да се изключат прекомерното калциево суплементиране или активните метаболити на витамин D.

От болните с напреднала II и III степен ХБН 25 имаха увеличен иПХ, от които 24 (80%) – с едновременно увеличен ОК и вероятен ФО. В сравнение с болните с начална ХБН разликата е сигнификантна ( $p < 0,001$ ). Пет от изследваните от нас болни с напреднала ХБН имаха нормален ПХ, като 3 от тях бяха с диабетна нефропатия. От болните с нормален ПХ 2 имаха увеличен ОК и вероятен лек ФО или СУО, а 3 пациенти (4,34%) бяха с нормален ОК. Предвид напредналата бъбречна недостатъчност, при последните е много вероятно наличие на АКБ и се препоръчва извършване на костна биопсия, спиране прилагането на алуминиеви гелове, активните метаболити на витамин D и намаляване

на калциево суплементиране.

Общо 61,70% от всички изследвани от нас болни имаха биохимична констелация за изразена хиперпаратиреоидна костна болест, а при 30,19% се установиха данни за лек ФО или СУО. При последните е препоръчително интермитентно проследяване на иПХ и серумен ОК с оглед динамична оценка на костния turnover. Приема се като по-благоприятно и по-безопасно за възникване на АКБ поддържане серуменото ниво на иПХ, дву- или трикратно увеличено както за болни на ХД лечение, така и за такива в преддиализен стадий.

Изследвайки 92 болни с ХБН в преддиализен стадий, D. Hernnandez et al. (7) установяват, че диабетици с ХБН имат по-ниски нива на ПХ и по-голяма честота на АКБ или остеомаляция. Въпреки това авторите изтъкват, че 75% от болните с АКБ не са диабетици и нямат данни за алуминиево обременяване, като заключават, че при възрастни пациенти с нормално или релативно ниво на ПХ трябва да се има предвид наличие на АКБ.

При изследваните от нас болни с нормален или релативно понижен ПХ не се установиха данни за повишен серумен калций или намален фосфор и никой не бе лекуван с активни метаболити на витамин D.

Трябва да се има предвид, че при пациенти с остеомаляция в преддиализен стадий могат да се установят и завишени нива на ОК, както и това, че болни с леко изразен ФО могат да имат нормално ниво на иПХ. Не се изключва възможността други непознати или кумулиращи при ХБН фактори като IGF-1 и др. да оказват влияние върху остеобластната и остеокластната функция.

## ИЗВОДИ

1. Серумният ОК може да се използва като надежден маркер за обективизиране на костния синтез при болни с ХБН в преддиализен стадий. При пациенти с креатининов клирънс под 10 ml/min неговото приложение не се препоръчва.

2. Установява се висока положителна корелация между продължителността на ХБН и серумния ОК и иПХ, както и умерена положител-

на корелация ( $r = 0,37$ ) между серумния ОК и иПХ. При пациенти с начална ХБН зависимостта между двата показателя е по-изразена ( $r = 0,47$ ).

3. Едновременното използване на серумния ОК и интактния ПХ позволява да се направи неинвазивен скрининг на ранните костни про-

мени при болни с РО в преддиализен стадий. При над 60% от болните се установява ФО, а нискообменна костна болест – при по-малко от 5%. Текущото проследяване на двата показателя дава възможност за динамичен контрол на костния търновер при тези пациенти и евентуална промяна в терапевтичното поведение.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bushinsky, D. A. Bone disease in moderate renal failure: cause nature and prevention. *Annu Rev. Med*, 1997, 48, 167-176.
2. Canavese, C., S. Barolo, L. Gurioli et al. Correlation between bone histopathology and serum biochemistry in uremic patients on chronic haemodialysis. *Int. J. Artif Organs*, Aug 1998, 21 (8), 443-450.
3. Coen, G., P. Ballanti, E. Bonucci et al. Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 13, 1998, 9, 2294-2302.
4. De Vernejout, M. C. Markers of bone remodeling in metabolic bone disease. *Drugs Aging*, 1998, 12, Suppl. 1, 9-14.
5. Duarte, M. E., A. L. Peixoto, A. S. Pacheco et al. The spectrum of bone disease in 200 chronic haemodialysis patients: a correlation between clinical, biochemical and histological findings. *Rev. Paul. Med.*, 116, 1998, 5, 1790-1797.
6. Gerakis, A., A. J. Hutchison, Th. Apostolou et al. Biochemical markers for noninvasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on hemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996, 11, 2430-2438.
7. Hernandez, D., M. T. Concepcion, V. Lorenzo et al. Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1994, 9, 517-523.
8. Hoskino, H., K. Kushida, M. Takahashi et al. Characteristics of biochemical markers in patients with metabolic bone disorder. *Endocrinol. Res.*, 24, 1998, 1, 55-64.
9. Lindberg, J. S., S. M. Moe. Osteoporosis in and stage renal disease. *Semin. Nephrol.*, Mar 1999, 19 (2), 115-122.
10. Mazzaferro, S., G. Coen, F. Bondatti et al. Osteocalcin, iPTH, alkaline phosphatase and hand x-ray scores as predictive indices of histomorphometric parameters in renal osteodystrophy. *Nephron*, 56, 1999, 61-66.
11. Novak, Z. Advances of clinical diagnosis of osteodystrophy complicated by chronic renal failure. *Pol. Merkurizus Lek.*, 5, 1998, 29, 313-316.
12. Peco-Antic, A., D. Nastlic-Miric, D. Babic et al. Serum osteocalcin in children with chronic renal failure. *Nephron*, 76, 1997, 3, 366-367.
13. Rix, M., H. Andreassen, P. Eskildsen et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patient with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int*, 56, 1999, 1084-1093.
14. Sakhaee, K., G. B. Gonzalez. Update on renal osteodystrophy: pathogenesis and managements. *Am. J. Med. Sci.*, 317, 1999, 4, 251-260.
15. Urena, P., M. C. DeVernejoul. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int.*, 6, 1999, 55, 2141-2156.
16. Urena, P., M. Hruby, A. Ferreira et al. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as marker of bone turnover in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1996, 7, 506-512.
17. Weglarska, I., H. Ziolkowska, M. Panczyk-Tomaszewska, M. Sieniawska. Correlation between osteocalcin and bone hystomorphometry in children with chronic renal failure. *Pediatr. Pol.*, 70, 1995, 12, 1011-1015.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ  
Доц. С. Симеонов  
Клиника по ендокринология  
Висш медицински институт  
ул. „Васил Априлов“ 15А, Пловдив 4000

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE  
Assoc. Prof. S. Simeonov  
Clinic of Endocrinology  
Higher Medical Institute  
15A Vasil Aprilov Str.,  
4000 Plovdiv, Bulgaria



EUROPEAN FEDERATION  
OF ENDOCRINE SOCIETIES

5<sup>th</sup> european  
congress of  
**endocrinology**

9-13 JUNE 2001  
TURIN-ITALY

Lingotto  
Congress  
Center  
of Turin



Compagnia dei Congressi  
Centro Congressi  
Internazionale s.r.l.  
Corso F. Ferrucci, 6  
10138 Torino (Italy)  
Phone. +39 011 434 79 00  
Fax +39 011 434 78 08  
E. mail: efes2001@ibow.com  
[http://www.ibow.com/efes\\_2001](http://www.ibow.com/efes_2001)

## Балканска среща на експерти по диабетология (Балкандиаб)

На 26 ноември 2000 г. в гр. Солун, Гърция, се състоя II среща на експерти по диабетология от балканските страни (Балкандиаб): проф. Фегор Агачи – Албания, проф. Йонеску-Търговище – Румъния, проф. Предраг Джорджевич – Югославия, проф. Милчо Благоев – Македония, д-р Илхан Сатман – Турция, проф. Алевизос и д-р Христос Манес – Гърция. България беше представена от проф. Драгомир Коев и проф. Лидия Коева.

Целта на тази неформална среща беше да се координират усилията на специалистите диабетолози в балканските страни за постигане на целите на Сент Винцентската декларация за захарния диабет – намаляване на тежките усложнения на заболяването и подобряване на качеството на живот на болните. Бяха изнесени доклади от представителите на отделните страни за епидемиологията на диабета и честотата на специфичните диабетни усложнения. Изнесени бяха и доклади за организацията на диабетните грижи. След интензивна обмяна на информация и на нови идеи беше решено да се съберат данни по унифициран протокол за честотата на диабетните усложнения и да се засилят контактите за обмяна на опит в организиране на центрове за диабетно стъпало с оглед превенция на ампутациите.

Активно участие в срещата взе проф. Исуф Кало – директор на отдел в централата на СЗО за Европа в Копенхаген, който изтъкна новите насоки в здравната политика на организацията – децентрализация на медицинското обслужване на населението и приобщаване на общопрактикуващите лекари в грижите за болните от диабет. Отчитайки недостатъчната квалификация на голяма част от тях по въпросите на контрола и лечението на диабетно болните, беше решено да се предложи на здравните администрации в отделните страни да се извърши акредитация на общопрактикуващите лекари по диабетология, която ще даде възможност да се подобри лечението на болните.

## Научни прояви по ендокринология в чужбина през 2001 г.

1. Пети международен конгрес по имунология на Диабетното дружество, 14–16 февруари 2001 г., Ченаи – Мадрас, Индия
2. Двадесети конгрес на Британските ендокринни дружества, 26–29 март 2001 г., Белфаст, Великобритания
3. Конгрес на Египетското дружество по вътрешни болести, 18–20 април 2001 г., Кайро, Египет
4. Международна конференция „Последици при възрастните от ендокринни заболявания в детството“ 10–11 май 2001 г., Солун, Гърция
5. Четиридесет и четвърти международни дни по ендокринология на затлъстяването, 17–18 май 2001 г., Париж, Франция
6. Четиринадесети международен конгрес по сравнителна ендокринология, 26–30 май 2001 г., Соренто, Италия
7. Първа съвместна конференция на Международното дружество по кости и минерали и Европейското дружество по калцирани тъкани, 5–10 юни 2001 г., Мадрид, Испания
8. Пети европейски конгрес по ендокринология на Европейската федерация на ендокринните дружества, 9–13 юни 2001 г., Торино, Италия
9. „Ендо 2001“ – Осемдесет и трета годишна конференция по ендокринология, 20–30 юни 2001 г., Колорадо, САЩ
10. Конгрес на Американската диабетна асоциация, 23–26 юни 2001 г., Филадельфия, САЩ
11. Педиатрична ендокринология 2001, 6–10 юли 2001 г., Монреал, Канада
12. Конференция „Нови постижения в хормоналните проучвания“, 4–8 август 2001 г., Вашингтон, САЩ
13. Двадесет и седма среща на Европейската тиреоидна асоциация, 25–29 август 2001 г., Варшава, Полша
14. Тридесет и осми конгрес на Европейската асоциация за изучаване на диабета, 9–14 септември 2001 г., Глазгоу, Великобритания
15. Симпозиум по тиреоидната офталмопатия, 21–22 септември 2001 г., Грац, Австрия
16. Четвърти двугодишен конгрес на Европейското дружество по проучване на сексуалността и импотенцията, 30 септември–3 октомври 2001 г., Рим, Италия
17. Единадесети балкански конгрес по ендокринология, 2–3 октомври 2001 г., Истанбул, Турция
18. Двадесет и четвърти конгрес по ендокринология и метаболитни заболявания на Турция, съвместно с Американската асоциация на клиничните ендокринолози, 4–6 октомври 2001 г., Истанбул, Турция
19. „Клиничната ендокринология днес: 2001“, 7–10 октомври, Илинойс, САЩ
20. Конгрес на Американското дружество по костни и минерални изследвания, 12–16 октомври 2001 г., Аризона, САЩ

## УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** ISSN 1310-8131  
Българско дружество по ендокринология

Journal

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

**Адрес на редакционната колегия:**

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

**Editorial Board Address for Correspondence:**

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

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

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

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници – за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3–4 страници – за казуистичните съобщения, 4 страници – за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници – за рецен-

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 illustrations (figures and tables) are printed in Bulgarian and English. The papers from abroad are published “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).

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### **Титулна страница**

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

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

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

#### **Основен текст на статията**

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

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 книгописа.

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

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

#### **Title page**

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

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

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

#### **Illustrations**

The figures, diagrams, schemes, photos should be submitted separately from the text (one original and two copies) in size 9 x 13 cm, all of them described on the back side with: consecutive number (in Arabic figures); titles of the article and name of the first author. These should be listed together with the corresponding and informative text in the legend (title, keys to symbols, etc.) on a separate sheet in consecutive order. The tables should be presented on separate sheets with Ara-

### **Илюстрации и таблици**

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

### **Книгопис**

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

### **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.

bic numbers and informative text above each table. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective page the recommended space for them.

### **References**

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

### **Examples:**

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

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

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

2. Delange, F. Endemic Cretinism. 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 revision and not received back in 60 days it shall be treated

---

**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, подписано 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.

as newly submitted manuscripts. Manuscripts of articles accepted for publication will not be returned to the authors.

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

Editorial Board:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in-chief)

or Assoc. Prof. Ph. Kumanov

(Scientific Secretary)

## ***Доверете се на традицията***

- *навременна, достоверна и компетентна информация за динамичните процеси в медицината и в здравеопазването*

**Абонирайте се за**

**ФОРУМ**

**МЕДИКУС**

*вестникът  
на специалистите  
в медицината*

**И през 2001 година**

- **отново 52 броя**
- **отново за 26 лева**

Абонаменти се извършват във всички пощенски станции в страната  
(каталожен номер 833),

чрез частни разпространителски фирми и в редакцията.

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



**Списание  
на Българското гружество  
по ендокринология  
към СНМД в България  
Journal  
of Bulgarian Society  
of Endocrinology (BSE)**

**Главен редактор  
Проф. Боян Лозанов**

**Научен секретар  
Доц. Филип Куманов**

**Стилов редактор  
Багра Делчева**

**Отговорен редактор  
Румен Нинов**

**Първа корица и графичен  
дизайн  
Румен Нинов**

**Издателска къща "БЕТАПРИНТ"  
София, ул. 11 август №1А**

**Печат "График - К"  
София, ул. Поп Груйо № 40**

## Ново ръководство по ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

През октомври 2000 г. излезе от печат ново ръководство по ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, под редакцията на проф. Боян Лозанов, д.м.н. В авторския колектив участват 21 изтъкнати преподаватели от Клиничния център по ендокринология и геронтология, както и от други катедри на Софийския медицински факултет. Книгата с обем 1100 стр. е отпечатана в голям формат и е илюстрирана с над 1000 фигури, диаграми и таблици.

В новото ръководство в съвременен аспект са представени основните проблеми на клиничната и фундаменталната ендокринология, функционалната и обрзнатата диагностика, медикаментозното и хирургическото лечение на ендокринните заболявания. В отделни раздели са разгледани принципите на хормо-

налната регулация, генетиката и имунологията на ендокринната патология, ендокринните хипертонии, дислиппротеинемииите, затлъстяването и други интердисциплинарни проблеми.

Книгата е ценен източник на информация не само за ендокринолози, но и за широк кръг специалисти в други области на медицината, имащи отношение към физиологията и патологията на ендокринната система. Разпространението ѝ е осигурено чрез книжарниците за специализирана медицинска и научна литература в цялата страна

**Издателство "ТИЛИА"  
Академично издателство  
"Акад. МАРИН ДРИНОВ"**