

ISSN 1310-8131

Том VIII / Volume VIII

Книжка 4 / Number 4, 2003

# **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, С. Захаријева,  
Г. Кирилов, Л. Коева, Д. Коев,  
К. Коприварова, Ив. Мендизов,  
М. Протич, Вл. Христов, Ив. Цинликов

**Editorial Board:**

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

**Редакционен съвет:**

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,  
Л. Дянков, Г. Кирилов, Ал. Александров,  
М. Андреева, Н. Овчарова, Т. Сечанов,  
С. Симеонов

**Advisory Board:**

P. Angelova-Gateva (Sofia), G. Kirilov (Sofia),  
Al. Alexandrov (Sofia), M. Andreeva (Sofia),  
L. Diankov (Sofia), N. Ovcharova (Sofia),  
T. Sechanov (Sofia), S. Simeonov (Plovdiv),  
B. Vasileva (Sofia)

**Международен научен съвет:**

М. Бергер (Дюселдорф), М. Богоев (Скопие),  
А. Булатов (Москва), Ф. Деланж (Брюксел),  
Г. Ердоган (Анкара), К. Жафиол (Монпелие),  
Е. Збранка (Яш), А. Изидори (Рим),  
С. Имамоглу (Бурса), Б. Каранфилски (Скопие),  
П. Кендъл-Тейлър (Нюкасъл на Тайн),  
Х. Кийн (Лондон), М. Кокулеску (Букурещ),  
Г. Красас (Солун), Д. А. Кутрас (Атина),  
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер),  
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер),  
А. Пинкера (Пиза), С. Рефетоф (Чикаго),  
М. Серрано Риос (Мадрид),  
Й. Фьовени (Будапеща)

**International Scientific Board:**

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

Списание се индексира от:  
• ExtraMed (London)  
• Elsevier Science (Amsterdam)  
• Raymon Mulford Library (Ohio)  
• Български цитатен указател

ISSN 1310-8131

## Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том VIII, кн. 4, 2003

## Съдържание

### Обзори

**Г. Кирилов**

Натриев йодиден симпортер - откритие с многообещаващо приложение в клиничната тиреоидология, нуклеарната медицина и онкологията ..... 224

### Оригинални статии

**П. Ангелова-Гатева, С. Захариева, А. Томова, Н. Овчарова, Н. Ю. Лозанов, А. Еленкова**

Орален глюкозотолерансен тест при пациенти с метаболитен синдром ..... 232

**М. Боянов, Ж. Бонева, А. Цончева, М. Протич**

Плазмени нива на хомоцистеин, фолати и витамин В<sub>12</sub> при пациенти със захарен диабет тип 2 на лечение с метформин ..... 238

**Х. Бозов, Д. Костов**

Хипербарната оксигенация - една добра възможност при лечение на пациенти с диабетно стъпало ..... 245

**Ж. Геренова, М. Бюискарт, Ш. Домри**

Тиреоидни нодули и карцином на щитовидната жлеза при Базедова болест ..... 250

**Ц. Танкова, Г. Даковска, М. Лазарова, Л. Даковска, Г. Кирилов, Д. Коев**

Сибутрамин в лечението на затлъстяването при пациенти със захарен диабет тип 2 ..... 257

### Дискусия

**А.-М. Борисова**

Напразен шум около хормон-заместващото лечение ..... 266

### Хроника

VII Национален конгрес по ендокринология ..... 271

Указания за авторите ..... 273

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>

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

## Journal

---

# ENDOCRINOLOGIA

---

vol. VIII, number 4, 2003

## Contents

### Reviews

*G. Kirilov*

Sodium Iodide Symporter - a Discovery with Promising Application  
in Clinical Thyroidology, Nuclear Medicine and Oncology ..... 224

### Original Articles

*P. Angelova-Gateva, S. Zaharieva, A. Tomova, N. Ovcharova, N. U. Lozanov, A. Elenkova*  
Oral Glucose Tolerance Test in Metabolic Syndrome Patients ..... 232

*M. Boyanov, Zh. Boneva, A. Zontsheva, M. Protich*  
Plasma Homocystein, Folates and Vitamin B<sub>12</sub> in Type 2 Diabetes Patients  
on Metformin Treatment ..... 238

*H. Bozov, D. Kostov*  
Hyperbaric Oxygen Therapy - a Good Advantage for the Treatment  
of Diabetic Foot's Patients ..... 245

*J. Gerenova, M. Buysschaert, Ch. Daumerie*  
Nodular Lesions and Thyroid Cancer in Graves' Disease ..... 250

*T. Tankova, G. Dakovska, M. Lazarova, L. Dakovska, G. Kirilov, D. Koev*  
Sibutramine in the Treatment of Obesity in Type 2 Diabetic Patients ..... 257

### Discussion

*A.-M. Borissova*  
Much Ado about Hormone Replacement Therapy ..... 266

### Chronicle

VII National Endocrinology Congress ..... 271

**Instructions to Authors** ..... 273

**Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology**  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145  
Prof. B. Lozanov, Editor-in-chief; Assoc. Prof. Ph. Kumanov, Scientific Secretary  
<http://www.medicalnet-bg.org>

## Натриев йодиден симпортер - откритие с многообещаващо приложение в клиничната тиреоидология, нуклеарната медицина и онкологията

Г. Кирилов

Клиничен център по ендокринология и геронтология  
Медицински университет - София

## Sodium Iodide Symporter - a Discovery with Promising Application in Clinical Thyroidology, Nuclear Medicine and Oncology

G. Kirilov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
Medical University - Sofia

### Резюме

Натриевият йодиден симпортер (НИС) е мембранен гликопротеин, който медира активното йодно поглъщане в щитовидната жлеза и редица други екстратиреоидни тъкани. Клонирането и характеризирането на гена на НИС отвори пътя за развитие на нова генна терапия и радиоизотопно-базирана терапевтична стратегия, а също така и на радиоизотопна генна визуализираща система. Целевото експресиране на НИС в малигненни клетки би позволило на тези клетки да концентрират йодида от плазмата и сле-

### Abstract

The sodium iodide symporter (NIS) is a membrane glycoprotein that mediates active iodide uptake in the thyroid gland and several extrathyroid tissues. The cloning and characterization of the NIS gene has opened the way for the development of a novel gene therapy and radioiodine-based therapeutic strategy and a reporter gene imaging system. The targeted expression of NIS in cancer cells would enable these cells to concentrate iodide from plasma and would therefore offer the possibility of radioiodine therapy. On the other hand, NIS seems to be

дователно да се разкрие възможност за радио-йодна терапия. От друга страна, изглежда, че НИС е потенциален аутоантиген, който може да играе роля в патогенезата на аутоимунните тиреоидни заболявания.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Натриев йодиден симпортер (НИС), тиреоиден аутоимунитет, тиреоидна хормоносинтеза, карцином на млечната жлеза

## УВОД

Йодът е основен участник в тиреоидната физиология, главен компонент на тироксина и трийодтиронина. Още от началото на миналия век (1915 г.) е станало известно, че щитовидната жлеза притежава специфичната способност да концентрира йода до 15-20 пъти повече в сравнение с плазменото си ниво. По-късно беше установено, че тиреоидният йоден транспорт, означаван като йодна помпа, е процес, чийто пусков механизъм за йодното поглъщане е трансмембранный концентрационен градиент на натриевия йон ( $\text{Na}^+$ ), генериран и поддържан от натриево-калиевия аденозин трифосфат (АТФ). Така се стигна до едно от важните открития през изминалото десетилетие, това на натриевия йодиден симпортер - НИС (sodium iodide symporter - NIS), който фактически е биохимичният еквивалент на йодната помпа, принадлежащ към натрий/глюкоза ко-транспортната фамилия (6). Предвид ключовото физиологично значение на НИС не е изненадващо, че нарушената му експресия или функция може да причини тиреоидни нарушения. Две такива са установени у човек - инактивиращи мутации на НИС-гена, причиняващи вроден хипотиреоидизъм и наличие на аутоантитела към симпортерния протеин (анти-симпортерни антитела), които дебалансираят йодния транспорт.

## СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ НА НИС

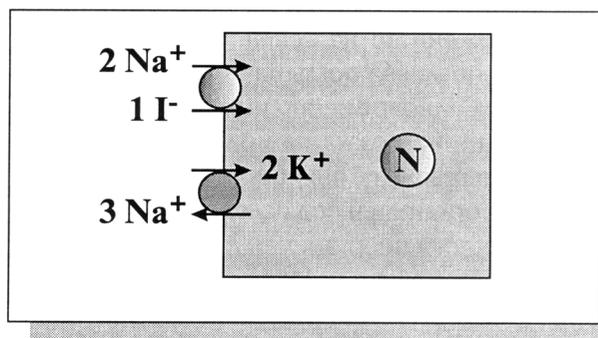
Днес се знае, че НИС е вътрешномембранен гликопротеин, който медира активния йоден транспорт в щитовидната жлеза, а също и

a potential autoantigen that may play a role in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases.

**KEY WORDS:** sodium iodide symporter (NIS), thyroid autoimmunity, thyroid hormone-synthesis, breast cancer

в редица екстратиреоидни тъкани. Задълбочените проучвания на екипа на Carrasco et al. (1996) разкриха биохимичните, имунологичните и електрохимичните характеристики на пльховия НИС, последвани от молекулярното му клониране (4). Оттогава насетне научно-изследователската работа върху НИС се развива с поразителен темп.

Човешкият ген на НИС е локализиран върху хромозома 9p12-13.2 и кодира гликопротеин с 643 аминокиселинни остатъка и молекулярна маса 70-90 kDa. Кодиращата област на НИС съдържа 15 ексона и 14 интрона с 13 трансмембранны домена, като N-краят е екстрацелуларен, а С-краят е интрацелуларен (15). НИС е интегрален протеин на базолатералната мембрана на тиреоидните фоликуларни клетки. Той катализира активното акумулиране на йода от интерстициума в клетката срещу електрохимичния градиент. НИС транспортира едновременно 2 нат-



**Фиг. 1.** Схематична илюстрация на НИС. НИС транспортира едновременно 2 натриеви йона и 1 йодиден йон. Натриевият градиент снабдява този трансфер с енергия, генерирана от  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  АТФ

**Fig. 1.** Schematic representation of NIS. NIS cotransports 2 sodium ions and 1 iodide ion. Sodium gradient provides energy for this transfer, as generated by  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATP

риев и един йодиден йон. Натриевият градиент е този, който осигурява енергията от  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ, необходима за този трансфер (фиг. 1). Както убаинът, който е инхибитор на  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФ, така и конкуритивните инхибитори като тиоцианат и перхлорат потискат НИС-медиацията на йоден транспорт. След активен транспорт през базолатералната мембрана на тиреоцитите йодидът преминава през апикалната мембрана с посредничеството на пендрин, генен продукт при синдрома на Pendred, който представлява хлорид/йодиден транспортер. Трябва да отбележим, че освен йода редица други аниони могат да се транспортират от НИС в следния порядък  $\text{I}^- = \text{SeCN}^- > \text{SCN}^- > \text{ClO}_3^- > \text{NO}_2^-$ . НИС също пренася технециевия пертехнетат ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetat) и ренийвия пертехнетат ( $^{188}\text{Re}$ -pertechnetat), което е молекулярната база за нуклеарно-медицинското им приложение за скениране на тиреоидеята.

Важен момент е, че НИС не различава нормалния от радиоактивния йод (РЙ). Определящото в транспорта на тези субстрати е анионната моновалентност, т. е. колкото по-близък до размера на йода е моновалентният анион, толкова по-ефективен е транспортът му.

## РЕГУЛАЦИЯ

В множество проучвания е доказана определящата роля на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) и активирането на пътя на цикличния АМФ като основни регулатори на йодното поглъщане. Приложението на сравнително малки дози йодид не повлиява поглъщането от щитовидната жлеза на едновременно инжектираният  $^{131}\text{I}$ . С повишаване на дозата на йода обаче органичното му свързване се инхибира. Намалената продукция на органичен йод вследствие на повишаващите се дози неорганичен йодид е известно с термина остър ефект на Wolff-Chaikoff. След изолиране на НИС ДНК беше изяснена регулаторната роля на йодида върху функцията на НИС. *In vivo* проучванията показват, че йодидът инхибира както експресията на тиреоидната пероксидаза (ТПО), така и на НИС мРНК в щитовидната жлеза - находка, която е в съгласие с феномена на Wolff-Chaikoff. Когато обаче серумната йодидна концентрация се поддържа около

150  $\mu\text{g}/\text{dl}$  посредством повторно приложение на йодид, инхибиторният ефект изчезва и йодната органификация се възстановява. Този феномен е известен като избягване от ефекта на Wolff-Chaikoff. Предполага се, че това се постига посредством намаляване активността на НИС, последвано от понижаване на интратиреоидното йодно съдържание под критичния инхибиторен праг, което дава възможност за възстановяването на йодната органификация.

На клетъчни култури редица цитокини като интерлевкин-1, тумор-некротизиращия фактор и интерферона инхибират ТСХ-стимулираната генна експресия и с това - йодното поглъщане. Цитокините, които се образуват във възпалителните инфилтрати и в тиреоидните фоликулни клетки, картина, характерна за автоимунните тиреоидни заболявания (АТЗ), може би допринасят за развитие на автоимунен хипотиреоидизъм по пътя на нарушена регулация на експресията на НИС мРНК. Този механизъм би обяснил намаленото поглъщане на РЙ при тиреоидити.

## ТЪКАННА ЕКСПРЕСИЯ НА НИС

*Щитовидна жлеза.* В нормалната тиреоидна тъкан фоликулните епителни клетки показват хетерогенно разпределение на имунооцветяването с НИС антитела. Обикновено само около 30% от тиреоцитите притежават определими количества НИС, главно върху базолатералната мембрана (2). Доста по-различно е положението с ТСХ-рецепторите, които се доказват във всички фоликулни клетки. Останалите клетъчни елементи - стромата, лимфоцитите, интрафоликулните макрофаги и съдовите ендотелни клетки, не реагират с НИС антителата.

*Извънтийреоидни тъкани.* Тъканното разпределение на НИС мРНК е изследвано *in vitro* посредством най-съвременните методи - Northern blot analysis, RNase protection assay и обратна транскрипционна полимеразно-верижна реакция (RT-PCR), докато за доказване на НИС-протеина най-многократно е имунохистохимичното оцветяване с НИС-антитела. Екстратиреоидните тъкани, които поглъщат в минимални дози РЙ, най-често се идентифицират посредством позитрон-емисионна томография (ПЕТ) със  $^{124}\text{I}$ . По този начин е доказано, че достоверни коли-

чества НИС мРНК се срещат в редица екстрати-реоидни тъкани като слюнчени жлези, стомах, тимус и млечна жлеза. По-ниски са нивата на експресия в простатата, яйчниците, надбъбреците, белия дроб, сърцето и слъзните жлези. Това е в съгласие с добре известния факт за поглъщане на РЙ, респективно  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат, от слюнчените жлези, стомаха и лактиращата млечна жлеза. Най-същественото е, че в нито една от изброените тъкани не се осъществява йодна органификация. Много рядко нелактиращата млечна жлеза поглъща РЙ. Добре установен факт е, че ТСХ стимулира йодната каптация само в щитовидната жлеза, но не и в други тъкани, което се обяснява с липсата на ТСХ рецептори там.

### **ФАКТОРИ, МОДУЛИРАЩИ ЕКСПРЕСИЯТА НА НИС**

Познаването на факторите, които повлияват тъканната експресия на НИС, има важно физиологично и клинично значение. Множество фармакологични агенти, които модулират йодното поглъщане, могат да се използват в лечебната схема на тиреоидните заболявания. Например повишението на серумния ТСХ, първичния и най-важен стимулатор на НИС-експресията в тиреоцитите, е задължително условие за оптимално  $^{131}\text{I}$ -йод целотелесно скениране и  $^{131}\text{I}$ -йод лечение на тиреоидния карцином (ТК). По-горе беше подробно описан механизъм на действие на йода като инхибитор на НИС-експресията. Редица медикаменти повлияват тиреоидния НИС-статус чрез промяна на експресията му - хидрокортизон, дексаметазон, полови стероиди, амидарон, бромиди, литий, кетоконазол и тереостатици. Всички те инхибират НИС-експресията. Поради това по време на РЙ терапия тези средства трябва да се избягват. Обект на интензивни проучвания са аденозинът и ретиноевата киселина, за които стана известно, че потенцират йодното поглъщане и НИС-експресията в щитовидната жлеза. В бъдеще това може да доведе до изработване на нова стратегия за фармакологично повишаване ефективността на РЙ терапията при ТК и рак на млечната жлеза. В ТК, които не концентрират РЙ, ретиноевата киселина индуцира диференциация на тумора, достатъчна за възстановяване на йодната каптация, вероятно

чрез стимулиране на НИС-експресията. Засега обаче, въпреки възлаганите надежди, клиничните опити с използване на ретиноева киселина с цел оптимизиране на РЙ терапията при ТК са разочароващи.

### **ЕКСПРЕСИЯ НА НИС ПРИ ТИРЕОИДНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

*Автоимунни тиреоидни заболявания.* При Базедова болест болшинството от фоликуларните клетки показват имунооцветяване с НИС-антитела. Също така нивата на мРНК НИС и мРНК ТПО са завишени десетки пъти, докато тези на тиреоглобулина (ТГ), ТСХ-рецепторите и транскрипта на глюкозния транспортер-1 са нормални. При автоимунните тиреоидити във фоликулите, които са в близък контакт с лимфоцитите, е установена засилена експресия на НИС, докато тиреоцитите, които са далеч от инфилтратите, обикновено имат негативно НИС-имунооцветяване. Тези данни дадоха основание НИС да бъде заподозрян като един от основните автоантигени при автоимунните тиреоидити наравно с Тг, ТПО и ТСХ-рецептора и да е причина за привличане на цитотоксичните лимфоцити. Хетерогенното интратиреоидно разпределение на НИС при АТЗ, отговарящо на лимфоцитната инфилтрация, е в съгласие със скинтиграфската находка при Базедова болест и тиреоидита на Hashimoto.

Автоантитела към НИС, заедно с тези на анти-ТПО и анти-Тг, са установени в серуми на болни с АТЗ, включително при Базедова болест и тиреоидит на Hashimoto (7). Неясно е защо НИС-антителата обикновено инхибират функцията на НИС *in vitro*, а каптацията на РЙ при Базедова болест е повишена. От клинична гледна точка е важно бъдещите изследвания да установят дали титрите на НИС-антителата корелират с тежестта и прогресирането на АТЗ. Идея за бъдещи проучвания и представляващо клиничен интерес е да се установи дали НИС-експресията корелира с профила на цитокините и дали това би имало отношение към клиничното протичане на автоимунния хипотиреоидизъм.

Освен това човешкият НИС, който изглежда е потенциален автоантиген, вероятно играе роля не само в патогенезата на АТЗ, но съ-

що и при асоциираните автоимунопатии. В редица екстретиреоидни тъкани като стомашна мукоза, слюнчени и слъзни жлези НИС може да действа като таргетен антиген за Т-клетките и кръстосано реагиращите антитела, като по този начин се осъществява връзка между АТЗ и другите асоциирани автоимунни заболявания - полигландуларните синдроми на други органи, автоимунния гастрит и синдрома на Sjogren.

*Тиреоидна нодуларна хиперплазия.* При дифузната нодуларна хиперплазия експресията на НИС обикновено е хетерогенна и е съсредоточена в пролифериращите клетки. Освен това съществуват различни зони с НИС-позитивни клетки в големите фоликули, докато непролифериращите клетки са НИС-негативни. При нормо- и микрофоликуларната хиперплазия експресията на НИС е както в нормалната тиреоидна тъкан. Тези факти са сериозно доказателство за патогенетичното схващане, че при нодуларна гуща функционалната активност варира както между отделните фоликули, така и вътре между отделните тиреоцитите на фоликула.

*Тиреоиден аденом.* При "студените" аденоми на щитовидната жлеза имунооцветяването за НИС обикновено е негативно за повечето фоликули, докато при "токсичния" нивата на НИС са много високи.

*Тиреоиден карцином.* През последните години множество проучвания показаха, че при имунохистохимичното изследване на ТК с НИС-антитела експресията на НИС-протеина е хетерогенна, в повечето случаи значително намалена (5). При минимално инвазивните фоликуларни ТК и при широко инвазивните или слабо диференцирани фоликуларни ТК обикновено експресията на НИС отсъства или я има в малък брой малигнени клетки. При папиларните ТК имунооцветяването най-често е негативно или рядко позитивно в малък брой туморни клетки. При анапластичните ТК и Hurthle-клетъчните протеинна експресия на НИС липсва напълно. Обикновено НИС-експресията показва обратна корелация със степента на туморната диференциация и стадия на развитието. НИС почти винаги присъства в по-високо диференцираните форми, докато в слабо диференцираните находката обикновено е негативна. Същото се отнася и за експресията на НИС мРНК, която е стотици пъти намалена в сравнение с нормалната тирео-

идея, което кореспондира на намалената експресия на мРНК ТПО и мРНК Тг. Интересно е, че ТСХ рецепторният транскрипт е почти винаги нормален в туморната тъкан. Обратни на очертаващото се като правило намалено ниво на НИС при ТК са данните на Saito et al. (1998), които намират чрез Northern blot analysis близо трикратно повишение на НИС мРНК в проби от папиларен ТК в сравнение с нормалната тъкан (10). Те смятат, че НИС винаги се експресира и даже свръхекспресира в туморните клетки, но малигнената им трансформация интерферира или с точното насочване на НИС към плазмената мембрана, или нарушава механизма на мембранното му задържане. Следователно обяснението на намаленото йодно поглъщане от диференцирания ТК не е само в ниската експресия на НИС, а вероятно включва много по-комплексна комбинация от регулаторни промени, задължително засягащи както НИС-експресията, така и насочването или активирането му. Съобщава се, че ТК-експресиращи НИС показват по-малък процент на рецидивирание при деца и подрастващи.

Много съществен факт е, че съществува значителна дискордантност в НИС-експресията в първичния ТК и неговите метастатични лезии. Обикновено в последните тя или е занижена, или липсва. Следователно определянето на НИС в първичния ТК не може да предскаже какъв ще бъде терапевтичният отговор към <sup>131</sup>йод в метастатичната тъкан. Едно от обясненията на този неблагоприятен за терапията факт е, че в метастазите настъпва по-нататъшен дедиференциационен процес.

От практическа гледна точка е съществен фактът, че определянето на нивото на НИС-експресията е важно за оптимизиране ефективността на <sup>131</sup>йод-терапията. Колкото по-голяма е тя, толкова по-високо е РЙ-поглъщането от туморните клетки и по-ефективен - терапевтичният отговор. Независимо че целотелесното РЙ-скениране при пациенти с рецидивиращ или метастазиращ ТК е полезно за избора на <sup>131</sup>йод терапията, процентът на фалшиво негативните резултати е все още висок. Определянето на НИС-експресията е много по-ефективен подход, повишаващ лечебните резултати.

*Вроден хипотиреоизъм.* Физиологичното значение на НИС е най-добре демонстрирано при пациенти с дефект в йодния транспорт, т.

е. при наличие на мутации в двата алела на НИС-гена. Вродената липса на тиреоиден йоден транспорт е много рядко срещано и се характеризира с хипотиреоидизъм, гуша, ниска каптация на РЙ и понижено съотношение на йода в слюнката към този в плазмата. Тъй като не са налице симптоми от страна на други органи, тези случаи доказват, че вероятно НИС не играе важна физиологична роля в екстратиреоидните тъкани. Поради извънредно малката честота на синдрома досега са идентифицирани около 50 случая с НИС-мутации и се счита, че е нецелесъобразно и скъпо задълбоченото молекулярно идентифициране при нарушен йоден транспорт.

### **НИС ПРИ КАРЦИНОМ НА ГЪРДАТА И СТОМАХА**

Изтъкна се че, лактиращата млечна жлеза поглъща РЙ. Имунохистохимично НИС се доказва върху базолатералната мембрана на алвеоларните клетки и малките дуктални епителни клетки на лактираща жлеза. Това е в съгласие със схващането, че йодидът се транспортира активно от циркулацията към алвеоларните и малките дуктални клетки, след това се придвижва към лумена, където се събира млякото и после се секретира. Експериментално е доказано, че мъжката млечна жлеза също поглъща  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат. При хора възпаителните процеси като мастити и доброкачествени непролиферативни фиброкистозни заболявания индуцират йодното поглъщане. Смята се, че механизъмът на йодното акумулиране от лактиращата и нелактиращата млечна жлеза е различен. Фактът, че РЙ-поглъщането нараства сигнификантно в лактиращата жлеза, предполага, че експресията на НИС се контролира по хормонален път. Има данни, че пролактинът регулира активността на НИС в млечната жлеза. Вероятно този механизъм е твърде важен за концентриране на йода в млякото по време на лактация. Напоследък беше съобщено за повишена НИС-експресия в човешки рак на млечната жлеза. При инвазивния дуктален карцином се установява, че от 50 изследвани случая при 45 е намерена доказана имунохистохимично експресия на НИС. По този начин се стигна до хипотезата, че аналогично на ТК, който подлежи на стимулация с ТСХ, и при карцинома на гърдата РЙ може да се използва както за диаг-

ностичен тест, така и за терапевтични цели (13). Доказано е, че вероятни регулатори на НИС в млечната жлеза са окситоцинът и пролактинът. Споменатата ретиноева киселина също засилва експресията на НИС и РЙ-поглъщането на клетъчни линии от малигнени клетки от рак на гърдата.

Наскоро беше съобщено, че при дисеминиран метастатичен стомашен аденокарцином се отчита повишено поглъщане на РЙ. В метастатични костни лезии от стомашен карцином нивото на НИС също е повишено. Освен това нормалните париетални клетки на стомаха активно поглъщат РЙ и  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетат от серума. Следователно, ако концентрацията на НИС в карцинома на гърдата и стомаха може да се повиши достатъчно, някои пациенти с тези заболявания биха могли да бъдат лекувани успешно с РЙ (8, 13).

### **РАДИОНУКЛИДНА ГЕННА ТЕРАПИЯ ПОСРЕДСТВОМ НИС-ГЕНА**

Успешното клониране и биохимично характеризирание на НИС-гена трасира пътя за въвеждане на нова циторедуктивна генна терапевтична стратегия за лечение на ТК. Целевото експресирание на НИС в малигнени клетки подобрява способността им да концентрират йода от плазмата стотици пъти, с което се отваря възможност за ефикасна РЙ-терапия (9). Генен трансфер на НИС беше успешно осъществен на редица туморни експериментални модели или чрез плазмид-медирана трансфекция или вирус-медирано генно снабдяване. Чрез осъществяване на НИС-генна трансфекция в анапластичен ТК е демонстрирана възможност за приложение на РЙ. При тумори, експресиращи НИС, интра-туморното инжектиране на рекомбинантен аденовирус, натоварен с НИС, засилва визуализацията на планарната сцинтиграфия. Стратегията за подобряване ефикасността на РЙ-терапията чрез генен трансфер на НИС е особено атрактивна при тумори, които са чувствителни на ниски дози радионуклид.  $^{131}\text{-йод}$  е бета-емитер със сравнително дълъг полуживот, който доставя високи радиационни дози в туморните клетки в радиус 2-3 mm, докато  $^{125}\text{-йод}$  и  $^{123}\text{-йод}$  емитират Auger-електрони, които депозират по-голямо количество енергия от  $^{131}\text{-йод}$ , отнесено за

единична клетка. По този начин изборът на терапевтичен РИ може да се индивидуализира в зависимост от размера на тумора. Логично е, че йодната органификация засилва задържането на РИ в туморните клетки на щитовидната жлеза, с което се подобрява и терапевтичният ефект. Поради това има опити за едновременното въвеждане на ТПО-ген заедно с този на НИС с цел засилване на йодната органификация.

Напоследък бяха проведени експерименти чрез т. нар. целенасочен генен трансфер, при които се използват специфични усилватели (промотери), позволяващи специфично насочване на НИС-гена в малигнените клетки, с което се увеличава тъканно-специфичната цитотоксичност и се свеждат до минимум неблагоприятните ефекти в нормалните клетки. Пример в това отношение е използването на простатно-специфичния промотер. По този начин и карциномът на простатата успешно би могъл да се лекува с РИ чрез предизвикване на йодно поглъщане посредством простатно-специфичен антиген-промотер на НИС-гена (1). Разбира се, този подход е възможен само след внимателен избор на промотер на НИС-гена. Обикновено експресията на таргентния ген се задейства от мощни промотери, какъвто е цитомегаловирусът, с което се постига високо ниво на транскрипция на съответния ген. Наскоро беше съобщено, че при невроендокринни тумори на панкреаса лечебният ефект на <sup>131</sup>йод след трансфекция на НИС е с много добри резултати (11).

Друг подход за генна терапия чрез НИС е използване на по-мощно емитиращи радионуклиди като <sup>188</sup>Re. Реният е химичен аналог на техниция със същите химични свойства. Установено е че, <sup>188</sup>Re-пертехнетатът се натрупва в НИС-експресиращите туморни клетки. <sup>188</sup>Re-пертехнетат доставя 4-5 пъти по-висока радиационна доза от <sup>131</sup>йод в НИС-експресиращ карцином на млечната жлеза.

### **ИЗПОЛЗВАНЕ НА НИС-ГЕНА ЗА РАДИОНУКЛИДНА ВИЗУАЛИЗАЦИЯ**

Основна предпоставка при трансгенните проучвания на експериментални животни и клиничните наблюдения с приложение на генна

терапия е наличието на надеждни методи за визуализиране и мониториране на генната експресия. Понеже чрез радионуклидния подход, в частност еднофотонната емисионна компютърна томография (СПЕКТ) и ПЕТ, се постига висока чувствителност за измерване на генното експресиране *in vivo*, най-често се прилага подходът с използване на т. нар. гени за радионуклидна визуализация (imaging reporter gene) (12). Тук основното е, че съответният ген се ко-експресира с трансгена, при което експресията и на двата е тясно свързана. Това дава възможност за мониториране на малигнените клетки, имунните клетки и тези от неврално-стволов произход. Най-прилагани и разработени гени са допамин-рецепторният ген ( $D_2R$ ) и тип 2 соматостатиновия рецептор ( $SSTR_2$ ). Те обаче изискват синтез на сложен субстрат и скъпо оборудване за ПЕТ с използване на ултракратко живеещи циклотронни радионуклиди. Напоследък към тях с основание се нареди и НИС, който може да се използва като алтернативен ген за радионуклидна визуализация, имащ даже редица предимства - широко разпространен субстрат, какъвто е йодът, добре проученият метаболизъм и клирънс на РИ в човешкото тяло, ниска токсичност и лесно приготвяне на радиоактивния маркер. Приложението на НИС като визуализиращ ген може да се разшири чрез използване на <sup>123</sup>йод за СПЕКТ и <sup>124</sup>йод за ПЕТ.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

След фундаменталното откритие в началото на миналия век, че йодът по специфичен механизъм се концентрира в щитовидната жлеза, използването на РИ намери извънредно широко приложение в клиничната медицина и доведе до раждането на нуклеарната медицина. Днес РИ се прилага широко като радиоактивен индикатор за диагностика, какъвто е измерването на тиреоидната йодна каптация и радио-фармацевтична терапия при пациенти с тиреотоксикоза и ТК. Точният и интимен механизъм на специфичното йодно поглъщане обаче беше изяснен едва наскоро - през 1996 г., когато беше идентифициран генът на специфичния транспортер - НИС. Клонирането и молекулярното му характеризирание

отвори пътя за приложение на нова генна терапия и РЙ-базирана терапевтична стратегия, а също и за радионуклидно генно визуализиране (3). НИС притежава потенциал да разшири ролята на нуклеарната медицина в бъдеще и да предложи нова терапевтична стратегия за лечение на редица малигнени заболявания

(14). В краткосрочен план се очаква разширяване на клиничното приложение на НИС-генния трансфер с цел подобряване на РЙ аблацията на туморите на щитовидната и млечната жлеза, особено при локално инвазивните малигнени клетки, които не са ефективно отстранени при хирургичната интервенция.

#### КНИГОПИС/REFERENCES

1. Boelaert, K., J. A. Franklyn. Sodium iodide symporter: a novel strategy to target breast, prostate and other cancers? *Lancet*, 361, 2003, 796-797.

2. Caillou, B., F. Troalen, E. Baudin et al. Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1998, 4102-4106.

3. Cho, J. Y. A transporter gene (sodium iodide symporter) for dual purposes in gene therapy: imaging and therapy. *Curr Gene Ther*, 2, 2002, 393-402.

4. Dai, G., O. Levy, N. Carrasco. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature*, 379, 1996, 458-460.

5. Dohan, O., Z. Baloch, Z. Banrevi et al. Predominant intracellular overexpression of Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 2001, 2697-2700.

6. Dohan, O., A. De La Vieja, V. Paroder et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation and medical significance. *Endocr Rev*, 24, 2003, 48-77.

7. Endo, T., T. Kogai, M. Nakazato et al. Autoantibody against Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter in the sera of patients with autoimmune thyroid diseases. *Biochem Biophys Res Commun*, 224, 1996, 92-95.

8. Groot-Wasnik, T., H. Barthel, N. R. Lemoine, G. Vassaux. Sodium iodide symporter: a new strategy to target cancer? *Lancet*, 361, 2003, 1905-1906.

9. Mandell, R. B., L. Z. Mandell, C. J. Link. Radioisotope concentrator gene therapy using the sodium/iodide symporter gene. *Cancer Res*, 59, 1999, 661-668.

10. Saito, T., T. Endo, A. Kawaguchi et al. Increased expression of the sodium/iodide symporter in papillary thyroid carcinomas. *J Clin Invest*, 101, 1998, 1296-1300.

11. Schipper, M. L., A. Weber, M. Behe et al. Radioiodide treatment after sodium iodide symporter gene transfer is a highly effective therapy in neuroendocrine tumor cells. *Cancer Res*, 15, 2003, 1333-1338.

12. Shin, J. H., J. K. Chung, Y. J. Lee et al. The possibility of sodium iodide symporter (NIS) gene as a new imaging reporter gene system. *J Nucl Med*, 43 (suppl), 2002, 271P.

13. Spitzweg C., K. J. Harrington, L. A. Pinke et al. The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 2001, 3327-3335.

14. Spitzweg, C., J. C. Morris. The sodium iodide symporter: its pathophysiological and therapeutic implications. *Clin Endocrinol*, 57, 2002, 559-574.

15. Vieja, A. D. L., O. Dohan, N. Carrasco. Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. *Physiol Rev*, 80, 2000, 1083-1105.

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

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

## Орален глюкозотолерансен тест при пациенти с метаболитен синдром

П. Ангелова-Гатева, С. Захариева, А. Томова,  
Н. Овчарова, Н. Ю. Лозанов, А. Еленкова

Клиничен център по ендокринология и геронтология  
Медицински университет - София

## Oral Glucose Tolerance Test in Metabolic Syndrome Patients

P. Angelova-Gateva, S. Zaharieva, A. Tomova,  
N. Ovcharova, N. U. Lozanov, A. Elenkova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
Medical University - Sofia

### Резюме

Метаболитният синдром се обозначава напоследък като новата световна епидемия. Характеризира се със центрипетално затлъстяване, хипергликемия поради нарушения глюкозен толеранс, хиперинсулинемия, дислипидемия и хипертония.

Целта на настоящото проучване бе да се оценят особености на въглехидратната обмяна посредством орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) при пациенти с метаболитен синдром при прием на 75 g глюкоза. При 400 хоспитализирани пациенти с метаболитен синдром, диагностициран клинично, от които 103 мъже и 297 жени на възраст от 21 до 76 години, бе проведен ОГТТ при спазване на необходимите изисквания.

В серум от капилярна кръв бе изследвана кръвната глюкоза на гладно и след прием на 75 g глюкоза на 30, 60, 120 и 180 минута. Средната

### Abstract

The metabolic syndrome (MS) is determined as a world epidemic in the beginning of the 21 century. The main symptoms of the metabolic syndrome are the central obesity, hyperglycemia with impaired glucose tolerance, hyperinsulinaemia, dislipidemia and hypertension.

The aim of the study was to investigate carbohydrate disturbances by OGTT in patients with metabolic syndrome and to study hyperglycemia, after loading with 75 g glucose per os.

The oral glucose tolerance test (OGTT) was carried out in 400 hospitalized patients (103 males and 297 females), aged 21 to 76 years. The capillary blood samples for serum glucose were obtained at the 0 minute - fasting blood glucose (FBG) and after 75 g glucose per os loading at the 30, 60, 120 and 180 minute.

The mean serum glucose values at the 0 min

стойност на глюкозата на гладно бе  $4,75 \pm 2,14$  mmol/l, на 30 минута -  $7,98 \pm 3,15$  mmol/l, на 60 минута -  $9,25 \pm 4,43$  mmol/l, на 120 минута -  $6,50 \pm 2,95$  mmol/l, на 180 минута -  $4,6 \pm 2,97$  mmol/l. За сравнение бяха използвани референтни граници, приети от СЗО за нивото на кръвната глюкоза на гладно, в гранична област (нарушен глюкозен толеранс) и при диабет при ОГТТ. Бе изчислена разликата (делта 1,  $\Delta 1$ ) между средните стойности на 0 и 60 минута - т. е повишението и разликата (делта 2,  $\Delta 2$ ) между средните стойности на 60 и 120 минута - т. е снижението на кръвната глюкоза, както и отношението между тях (делта 1/делта 2,  $\Delta 1/\Delta 2$ ).

Разликата  $\Delta 1$  при референтната група на гладно е  $3,4$  mmol/l, в граничната област е  $4,8$  mmol/l и при патологичните стойности, пациенти с диабет -  $4,1$  mmol/l. При изследваните от нас лица с метаболитен синдром  $\Delta 1$  е  $4,5$  mmol/l, най-близка стойност до увреден глюкозен толеранс, в сравнение с приетите референтни стойности. Това повишение би могло да се използва като биохимичен показател при диагностициране на метаболитен синдром.

Наблюдаваното отчетливо повишение на кръвната глюкоза на 60 минута в сравнение с КГ на гладно би могло да се разглежда като нова възможност и се използва за провеждане на един съкратен по време ОГТТ. Интересно е наблюдението на  $\Delta 2$ , което при изследваните от нас лица е  $2,73$ , при референтните групи е  $1,1$ ,  $1,4$  и  $0,0$  - при диабетно болните.

Отношението повишение/снижение ( $\Delta 1/\Delta 2$ ) при изследваните лица с метаболитен синдром е със стойност  $1,65$ , при референтните групи - съответно  $3,0$ ,  $3,43$  и  $4,1$ . При метаболитен синдром разликата е съществена в сравнение с референтните групи.

Намерените от нас стойности на  $\Delta 1$  и отношението  $\Delta 1/\Delta 2$  са много интересни, оценени за първи път от нас и могат да се използват при първичната оценка на метаболитния синдром самостоятелно, преди да се изследват стойностите на инсулина, което спестява време и средства при изясняване на диагнозата на метаболитния синдром.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** ОГТТ, глюкоза, метаболитен синдром.

were  $4,75 \pm 2,14$  mmol/l, at the 30 min -  $7,98 \pm 3,15$  mmol/l, at the 60 min -  $9,25 \pm 4,34$  mmol/l, at the 120 min -  $6,50 \pm 2,95$  mmol/l and  $4,63 \pm 2,97$  mmol/l at the 180 min they were compared with the WHO criteria (9, 10, 11, 12).

The difference between the mean values of the fasting blood glucose and at minute 60 was calculate, noted as increase (D1), as well the difference between the 60 and 120 minute values, named decrease (D2), so was the ratio D1/D2. The D1 was  $3,4$  mmol/l in the reference groupe,  $4,8$  mmol/l in the impaired glucose tolerance group, and  $4,1$  mmol/l in diabetic patients. In the group of the investigated 400 patients with metabolic syndrom D1 was  $4,5$  mmol/l, which characterize them as impaired glucose tolerance cases. The values of D2 were  $2,73$  in the investigated MS patients, and respectively  $1,1$ ,  $1,4$  and  $0,0$  in the reference groups.

These value can be used in one shortened OGTT as valuable information. The ratio value D1/D2 in the reference groups were respectively  $3,0$ ,  $3,43$  and  $4,1$  in diabetics. In our metabolic syndrom patients the value was  $1,65$ .

The data demonstrate that the OGTT, especially the values of the blood glucose increase D1 and D1/D2 are very important for the diagnosis of the metabolic syndrom.

The conclusion is that the D1 and the ratio D1/D2 can be used in the begining of the diagnostic process of the metabolic syndrom, before insulin level investigation, which saves time and money.

**KEY WORDS:** OGTT, glucose, metabolic syndrom.

Метаболитният синдром е състояние, при което се наблюдава инсулинова резистентност на периферните тъкани и черния дроб, намален глюкозен толеранс, високо кръвно налягане, предимно интраабдоминално затлъстяване и дислипидемия (4, 6). Наличието на синдрома е условие за възникване на захарен диабет тип 2, атеросклероза, сърдечно-съдови заболявания, повишена болестност и смъртност (1, 2, 3, 5).

В диагностичния набор за оценка на метаболитния синдром важно място заема оралният глюкозотолерансен тест (ОГТТ), който, от една страна, отразява ефекта на инсулиновата резистентност, а от друга - този на повишеното глюкозно ниво след приема на 75 g глюкоза, което тъканите по различни причини не са в състояние да усвояват (6, 8, 9, 12).

Значимостта на ОГТТ в оценката на въглехидратната обмяна при диабет и други метаболитни нарушения се преоценява във времето, но използването му се потвърждава ежедневно в медицинската практика. Приемаше се, че при стойности на кръвната глюкоза (КГ) на гладно между 5,5 и 7,8 mmol/l е подходящо използването на ОГТТ. През последните години границата се стесни между 5,5 и 6,1 mmol/l като необходимост от оценка на нарушен глюкозен толеранс. Тестът е подходящ при съмнение за гестационен диабет, метаболитен синдром (синдром X), фамилна обремененост и др. Тестът е чувствителен, поради което не е строго специфичен, може да даде отклонения при широк диапазон от болести, влияе се от диетата и други фактори.

Подготовката за провеждане на теста трябва да се извършва грижливо. Тестът се прави в амбулаторни или болнични условия без екстремно физическо натоварване, стандартизирано хранене и прием на алкохол през последните три дни (10, 11, 12). Известно е, че при акромегалия, хипертиреозидизъм, Кушинг тестът демонстрира отклоненията във въглехидратната обмяна.

Принципно се приема, че ако стойностите на КГ са между горната референтна граница и стойностите, доказващи наличието на диабет в различните точки на теста, се касае за увреден глюкозен толеранс и той трябва да се наблюдава. Според Американската диабетна асоциация, СЗО и др. диабет се диагностицира при КГ на гладно над 7,8 (6,1) mmol/l и постпрандиално над 11,1 mmol/l.

Пероралният глюкозотолерансен тест е основен тест за установяване на нарушен глюкозен толеранс и диагноза на захарен диабет. Оценява се косвено чрез изследване на инсулиновото ниво и пряко - панкреасната секреция на инсулин в резултат на стимулирането с глюкоза, както и реагирането на тъканите към инсулина.

**Целта** на изследването е да се проучи детайлно възможността за оценка на степента на резистентност на тъканите за глюкоза в момента на повишението на нивото ѝ в кръвта при наличните условия, след прием на 75 g глюкоза, за да се улесни диагностицирането на метаболитния синдром.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проведен е ОГТТ при спазване на необходимите условия. Тестът е стартирал между 7 и 8 часа сутринта. Изследвана е кръвна глюкоза в серум от капилярна кръв, отделен след всяко убождане на глюкозоанализатор Вексман.

Тестът е проведен в болнична обстановка при 400 болни, приети с клинична диагноза метаболитен синдром. ОГТТ е провеждан при натоварване със 75 g глюкоза, приета с 200 ml вода за 5 минути. При гадене или друг вид оплакване е допускано в следващите минути да се приемат няколко глътки вода.

Три дни преди натоварването пациентите са приемали около 200 g въглехидрати за 24 часа, избягвано е свръхнатоварване с въглехидрати или гладуване, които опорочават теста. Физическата активност в последните 3 дни е умерена, за да не се стимулира вътреклетъчната биосинтеза на глюкоза.

При последното вземане на кръв е изследвана качествено кръвна захар в урината. Това изследване не носи необходима информация и не се препоръчва в широката практика, доколкото натоварва пациента.

Кръвната захар е изследвана на гладно и след приема на глюкоза на 30, 60, 120 и 180 минути.

Дванадесет часа преди теста не е приемана храна, пациентът е в покой. При жените мензисът е приключвал преди 3 дни, пациентите не са били с хипокалиемия и хипомагнезиемия.

Салицилати, диуретици и антиконвулсивни средства са спирани 3 дни преди провежда-

не на теста.

ОГТТ не е провеждан при пациенти с глюкоза на гладно над 7,0 mmol/l и при повишена над 11,1 mmol/l стойност на глюкозата след хранване, тъй като при прием на 75 g глюкоза има опасност от кетоацидоза. Отстранени са пациентите със синдром на малабсорбция, сърдечно-съдова слабост и хипогликемия, както и при други хронични заболявания.

Получените резултати са обработени **статистически** по теста на Стюdent-Фишер.

## РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

На таблица 1 са представени средните стойности на кръвната глюкоза при провеждане на ОГТТ на 400 пациенти с метаболитен синдром на 0, 30, 60, 120 и 180 минута. Изчисленията целят намирането на практически достъпни показатели за оценка на тъканната резистентност за глюкоза при нарушен глюкозен толеранс или диабет.

Както се вижда от представените данни, отношението повишение/снижение ( $\Delta 1/\Delta 2$ ) при пациентите с метаболитен синдром е 1,6. При референтната група отношението е 3,0, при граничната група е 3,4 и при пациентите с диабет - 4,1 (Таблица 2).

От изчисленията се вижда, че цифрата, показваща повишението като разлика от КГ на 60 минута и глюкозата на гладно, претърпява най-значителна промяна при всички случаи. При референтната група тя е 3,4 mmol/l, при гранична-

та група е 4,8 и при болните от диабет е 4,1. При изследваната от нас група лица тя е 4,5 mmol/l.

Тази цифра отчетливо се различава от стойността при референтната група лица (3,4) и е близка до цифрите при лицата с увреден глюкозен толеранс и пациентите с диабет - 4,8 и 4,1, респективно.

В резултат от настоящото проучване могат да се отбележат две интересни цифри, характеризиращи движението на нивото на кръвната глюкоза при ОГТТ, които считаме, че могат да се ползват при оценка на метаболитния синдром.

1. Най-ниската стойност на отношение-то повишение/снижение на кръвната глюкоза, която е 3,0 при референтната група, 3,43 при граничната група и 4,1 при пациентите с диабет. Тази стойност е 1,65 при пациентите с метаболитен синдром, т. е най-ниска.

2. Стойността на повишението на кръвната глюкоза в интервала 0-60 минута при ОГТТ ( $\Delta 1$ ) може да се използва като самостоятелен показател при диагностика на МС. Данните показват, че най-голям брой пациенти са с повишена кръвна глюкоза на 60 минута - 289, на 120 минута, като стойностите на КГ намаляват при 357 пациенти и най-ниски стойности, при максимален брой пациенти 385, се наблюдават на 180 минута от изследването.

Изложената по-горе информация подчертава изключителната значимост на измерването на кръвната глюкоза като единствен показател за оценка на състояние на диабет, респективно на нарушен глюкозен толеранс и метаболитен синдром.

**Таблица 1.** Стойности на кръвната глюкоза при провеждане на ОГТТ със 75 g глюкоза при 400 пациенти с метаболитен синдром.

**Table 1.** Blood glucose values on OGTT with 75 g glucose loading in 400 metabolic syndrome patients.

Пореден № на изследването Минута / minute	1 0	2 30	3 60	4 120	5 180
x	4,73	7,92	9,23	6,50	4,63
SD	2,10	3,14	4,34	3,49	2,95
P	1/2 < 0,001	2/3 < 0,001	3/4 < 0,001	4/5 < 0,001	
Повишение от 0 до 60 минута - $\Delta 1 = 4,50$ mmol/l / increase 0'/60' - $\Delta 1 = 4,50$ mmol/l Снижение от 60 до 120 минута - $\Delta 2 = 2,73$ mmol/l / decrease 60'/120' - $\Delta 2 = 2,73$ mmol/l Отношение повишение/снижение $\Delta 1/\Delta 2 = 1,65$ / increase/decrease ratio $\Delta 1/\Delta 2 = 1,65$					

**Таблица 2.** Приети от СЗО за критерии стойности на кръвната глюкоза на гладно, 60 и 120 минути при здрави, при нарушен глюкозен толеранс и диабет и стойности на повишението и снижението от 0 до 60 ( $\Delta 1$ ) и от 60 до 120 минута ( $\Delta 2$ ) и отношение  $\Delta 1/\Delta 2$ .

**Table 2.** World health organization criteria as a fasting blood glucose, on the 60 and 120 minute blood glucose in healthy, patients with impaired glucose tolerance and diabetes, as well the values of the increase since 0 to 60 minute ( $\Delta 1$ ), decrease since 60 to 120 minute ( $\Delta 2$ ), and relation  $\Delta 1/\Delta 2$  value.

РЕФЕРЕНТНИ СТОЙНОСТИ ПО СЗО/ WHO REFERENCE VALUES		
На гладно Fasting	60 минута On 60 minute	120 минута On 120 minute
$\leq 5,5$	$\leq 8,9$	$\leq 7,8$ mmol/l
Повишение $\Delta 1 = 3,4$ mmol/l, снижение $\Delta 2 = 1,1$ mmol/l Отношение повишение/снижение ( $\Delta 1/\Delta 2$ ) = 3,0 Increase $D1 = 3,4$ mmol/l, decrease $D2 = 1,1$ mmol/l Increase/decrease ratio ( $D1/D2$ ) = 3,0		
<b>При гранични стойности, респективно нарушен глюкозен толеранс</b>		
<b>Borderline values, impaired glucose tolerance</b>		
$\geq 6,1$	$\leq 10,9$	7,8-11,1 mmol/l
Повишение $\Delta 1 = 4,8$ mmol/l, снижение $\Delta 2 = 1,4$ mmol/l Отношение повишение/снижение ( $\Delta 1/\Delta 2$ ) = 3,43 Increase $D1 = 4,8$ mmol/l, decrease $D2 = 1,4$ mmol/l Increase/decrease ratio ( $D1/D2$ ) = 3,43		
<b>При патологични стойности - респективно диабет</b>		
<b>Disease values - diabetes</b>		
$\geq 7,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$ mmol/l
Повишение = 4,10, снижение = 0,0 Отношение повишение/снижение ( $\Delta 1/\Delta 2$ ) = 4,10 Increase $D1 = 4,10$ mmol/l, decrease $D2 = 0$ Increase/decrease ratio ( $D1/D2$ ) = 4,10		

литен синдром.

Средните стойности на глюкозата фактически определят една крива, по която оценяваме способностите на организма да отдели инсулин в даден момент и да подобри усвояването на глюкозата от тъканите. В момента, когато нивото на инсулина в серума нарасне, нивото на кръвната захар намалява (12, 13). Освен резистентността към инсулин от значение е и пропускливостта на клетъчните мембрани за глюкоза в тъканите със свободен глюкозен транспорт, което формира общата резистентност на тъканите към глюкозата.

При настоящото проучване този момент бе проследен при голям брой пациенти с метаболитен синдром.

От таблица 1 се вижда, че максималната средна стойност се наблюдава на 60 минута - 9,23 mmol/l, която намалява на 120 минута на 6,50 mmol/l и на 180 минута се връща на изходното ниво - 4,63 mmol/l. Повишението на КГ като разлика в средни стойности е 4,50 mmol/l от 0 до 60 минута и намаление от 2,73 mmol/l от 60 до 120 минута. Разликата 60 - 180 минута до 4,5 mmol/l демонстрира една голяма, важна промяна в отделянето на инсулин при пациентите с метаболитен синдром и общо снижение на тъканната резистентност за глюкоза.

Интересни са данните от таблица 3, които показват броя на пациентите с рязка промяна в нивото на кръвната захар. След приемане на 75 g глюкоза нивото на кръвната захар нараства рязко над 6,1 до 11,1 mmol/l при 328 (82%) от

**Таблица 3.** Брой пациенти при приети като критерии за оценка на въглехидратната обмяна стойности на кръвната глюкоза за всяка от проследените минути.

**Table 3.** The number of the patients with MS divided according to the WHO blood glucose criteria.

На гладно/ Fasting	< 5,5	5,5-7,8	7,9-11,1	> 11,1 mmol/l
брой пациенти N of patients	325	67	6	2
30 минута / minute	< 6,1	6,1-7,8	7,9-11,1	> 11,1 mmol/l
брой пациенти / N	127	88	162	23
60 минута / minute				
брой пациенти / N	55	56	272	17
120 минута / minute				
брой пациенти / N	175	182	37	6
180 минута / minute				
брой пациенти / N	385	7	4	

пациентите. Измерването на 120 минута показва, че стойности на КГ под 7,8 mmol/l имат 357 (89%) от изследваните лица. Тези данни показват, че в периода от 60 до 120 минута се отделя максимално количество инсулин, необходим за снижение на КГ под 7,8 mmol/l. При 42% от пациентите стойностите са под 6,1 mmol/l. В практиката реално се използва именно това снижение за оценка на възможностите на организма да отдели инсулин и преодолее хипергликемията в условията на тъканна резистентност.

Получените в настоящото наблюдение данни могат да бъдат полезни при оценката на въглехидратната обмяна при пациенти с метаболитен синдром, демонстриран в интервала 0-60 минута.

Основната находка, която детерминира и основния **извод** от изследването, е степента на

повишение на кръвната глюкоза след прием на 75 g глюкоза. Преминалата през чревната стена глюкоза среща резистентните тъкани при повишено количество инсулин, както е известно от литературата (1, 2, 6, 12, 13).

Основният **извод** на настоящата работа е, че при диагностиката на метаболитния синдром използването на ОПТ е подходящо. Показателно е повишението на кръвното захарно ниво от нулева до 60 минута ( $\Delta 1$ ), който показател може да се използва самостоятелно. Снижението от 60 до 120 минута ( $\Delta 2$ ) има максимална стойност при пациентите с метаболитен синдром в сравнение с референтните стойности. Тези стойности дават възможност до се изчисли отношението  $\Delta 1/\Delta 2$ . Трите показателя -  $\Delta 1$ ,  $\Delta 2$  и  $\Delta 1/\Delta 2$  са подходящи за ползване при диагностиката на метаболитния синдром.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Heine, J., J. M. Dekker. Beyond postprandial hyperglycemia: metabolic factors associated with cardiovascular disease. *Diabetologia*, 45, 2002, 4, 461-476.
2. Balkau, B., A. Forhan, E. Eschwege. The hour glucose is not unequivocally predictive for early death in man with impaired fasting glucose, more results from the Paris prospective study. *Diabetologia*, 45, 2002, 9, 1224-1231.
3. De Vegt, F., J. M. Dekker, A. Jager. Relation of impaired fasting and postload glucose with incident type 2 diabetes in a Dutch population. The Hoorn Study, *JAMA*, 285, 2001, 2109-2113.
4. Herlihy, O. M., B. A. Barrow, P. J. Grant, J. C. Levy. Hyperglycemia siblings of type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients have increased PAI-1, central obesity and insulin resistance compared with paired normoglycemic sibling. *Diabetologia*, 45, 2002, 5, 635-642.
5. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care*, 24, 2001, 775-778.
6. Heine, R. J., G. Nijpels, J. M. Mooy. New data on the rate of progression of impaired glucose tolerance to NIDDM and predicting factors. *Diabet Med*, 13, 2, 1996, 3, S12-14.
7. Harris, M. I. Impaired glucose tolerance to NIDDM. *Diabet Med*, 2, 1996, 13, 2, S9-11.
8. Alberti, K. G. M. M., P. Z. Zimmet, for the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 - diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of WHO consultation. *Diabet Med*, 15, 1998, 539-55.
9. World Health Organization. Second report of the WHO expert committee on diabetes mellitus. Geneva, WHO,

1980, Technical Report Senes, 646.

10. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*, 28, 1979, 1039-1057.

11. Bonora, E., S. Kieshi, F. Oberhollenzer et al. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes mellitus and carotid atherosclerosis: prospective results from the Bruneck Study. *Diabetologia*, 43, 2000, 156-164.

12. Costa, A. Impaired glucose tolerance: is there a case for pharmacologic intervention. *Treatments in Endocrinology*, 1, 2002, 4, 205-210.

13. Lindblat, U., R. D. Langer, D. L. Wingard, R. G. Thomas, E. L. Barrett-Connor. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in elderly man and women. *Am J Epidemiol Mar*, 1, 2001, 153/5, 481-489.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ  
Проф. д-р Павлина Ангелова-Гатева  
Клиничен център по ендокринология  
и геронтология  
ул. Д. Груев 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE  
P. Angelova-Gateva  
Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology  
1303 Sofia, 6, Damjan Gruev Str., Bulgaria

## Плазмени нива на хомоцистеин, фолати и витамин В<sub>12</sub> при пациенти със захарен диабет тип 2 на лечение с метформин

М. Боянов, Ж. Бонева\*, А. Цончева\*\*, М. Протич\*

Клиника по ендокринология, Катедра по вътрешни болести  
МБАЛ „Александровска“, Медицински университет - София

\*Отделение по ендокринология

Централна клинична болница на МВР - София

\*\*Хормонална лаборатория, Катедра по клинична лаборатория  
МБАЛ „Александровска“, Медицински университет - София

## Plasma Homocystein, Folates and Vitamin B<sub>12</sub> in Type 2 Diabetes Patients on Metformin Treatment

M. Boyanov, Zh. Boneva\*, A. Zontsheva\*\*, M. Protich\*

Endocrinology Clinic, Internal Department

МНАТ "Alexandrovska", Medical University - Sofia

\*Endocrinology Unit

Central Police Hospital - Sofia

\*\*Hormonal Laboratory, Laboratory Department  
МНАТ "Alexandrovska", Medical University - Sofia

### Резюме

Хиперхомоцистеинемията се смята за независим сърдечно-съдов рисков фактор. Приложението на антидиабетния препарат метформин се асоциира с хиперхомоцистеинемия. Цел на настоящата разработка беше да се потърси ефектът на 6-месечно лечение с метформин върху серумните нива на хомоцистеина, фолатите и

### Abstract

Hyperhomocysteinemia is considered to be an independent risk factor for CVD. The antidiabetic drug Metformin has been associated with hyperhomocysteinemia. The purpose of this study was to assess the effect of 6-month Metformin treatment on serum homocystein, folates and vitamin B<sub>12</sub> in type 2 diabetes patients. 18 patients partici-

витамин В<sub>12</sub> при диабетици тип 2. Участваха 18 пациенти - 9 жени и 9 мъже, на средна възраст 47,6 години със средна давност на диабета 6,1 години. Изходно и след 6-месечно лечение със средна дневна доза 1500 mg метформин се измериха плазмените нива на хомоцистеина, фолатите, витамин В<sub>12</sub>, показателите на гликемичния и липидния контрол, някои антропометрични и биохимични величини. Плазмените нива на хомоцистеина не се промениха, а тези на фолатите и витамин В<sub>12</sub> спаднаха несигнификантно (фолати - от 25,9 на 21,7 nmol/l, и витамин В<sub>12</sub> - от 233,3 на 207,4 pmol/l). Не се наблюдаваха промени в еритроцитите и серумното желязо. Гликемичният контрол се подобри значимо (HbA<sub>1c</sub> спадна с 0,9%), спадна общият холестерол (с 0,8 mmol/l). Налице бе лека редукция на телесното тегло (средно с 3,2 kg), както и на съотношението талия/ханш (с 0,03). Смятаме, че влиянието на лечението с метформин върху нивата на хомоцистеина е незначително и не може да се сравни с неоспоримите ползи за сърдечно-съдовия риск. При лечение с метформин не се налага допълнително лечение с фолати или други препарати.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет тип 2, метформин, хомоцистеин, фолати, витамин В<sub>12</sub>

Ретро- и проспективни проучвания са доказали, че повишените нива на хомоцистеина в серума се явяват рисков фактор за сърдечно-съдова патология (4-6,13). При това хомоцистеинемията повишава риска независимо от другите фактори като тютюнопушене, хиперхолестеролия, хипертония и диабет (18). Самият захарен диабет тип 2 днес се разглежда като сърдечно-съдова болест и рисков фактор с голяма тежест за ускорена атеросклероза (21). Съчетанието от хиперхомоцистеинемия и захарен диабет тип 2 се оказва особено опасно (9, 15, 23). Повишените нива на хомоцистеина се асоциират както с повишена честота на микроангиопатия, така и на макроангиопатия (10, 12, 19, 26-28).

Метформинът се е утвърдил като изключително ефикасно антихипергликемично, но не-

пated - 9 males and 9 females, mean age was 47,6 and mean diabetes duration - 6,1 years. At baseline and after 6 months of treatment at a mean daily dose of 1500 mg Metformin, we measured serum levels of homocystein, folates and vitamin В<sub>12</sub>, as well as indices of glycemic and lipid profile, and some anthropometric and biochemical parameters. Plasma homocystein did not change, whereas folates and vitamin В<sub>12</sub> were non-significantly reduced (folates dropped from 25,9 to 21,7 nmol/l, and vitamin В<sub>12</sub> - from 233,3 to 207,4 pmol/l). No changes were found in erythrocytes or serum iron. Glycaemic control improved (HbA<sub>1c</sub> fell by 0,9%), total cholesterol dropped (by 0,8 mmol/l). A slight reduction was seen, both of body weight (by a mean of 3,2 kg) and waist/hip ratio (by 0,03). The metformin treatment has practically no impact on plasma homocystein and the latter can not compare with the great benefit concerning the risk of CVD. Metformin treatment does not require additional treatment with folates or other drugs.

**KEY WORDS:** type 2 diabetes, metformin, homocystein, folates, vitamin В<sub>12</sub>

хипогликемизиращо средство за лечение на инсулиновата резистентност и захарния диабет (14). Още от времето на първите бигваниди - фенформин и буформин, е известно, че лечението с тях намалява чревната резорбция на витамин В<sub>12</sub> (16). Същото е доказано и за метформина (17). Именно този механизъм се приема за една от причините за намираната от някои автори умерена хиперхомоцистеинемия при диабетици тип 2, лекувани с метформин (11). От друга страна, съобщенията за големината на създавания при това риск са противоречиви (7, 10, 15, 26).

**Цел** на настоящата разработка беше да се потърси ефектът на 6-месечно лечение с метформин върху серумните нива на хомоцистеина, фолатите и витамин В<sub>12</sub> при диабетици тип 2, лекувани дотогава с диета, сулфанилурейни препарати или инсулин.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването участваха 18 диабетици от тип 2 - 9 жени и 9 мъже. Възрастта им бе средно 45 години за мъжете и 53 години за жените. Давността на захарния диабет бе средно 6,1 години (медиана 6 години) - от новооткрит диабет до 13-годишна давност. Шест пациенти (33,3%) се лекуваха с инсулин в момента на добавяне на метформина, и двама - с манинил (11,1%). Шест пациенти имаха доказана диабетна ретинопатия (1/3), други 6 - начална диабетна нефропатия (1/3), а 8 пациенти имаха дистална сензомоторна полиневропатия. Двама участници имаха доказана с ЕКГ хронична исхемична болест - стабилна стенокардия. Само 8 пациенти (44,4%) нямаха установени диабетни усложнения. Разпределението на другите основни рискови фактори за сърдечно-съдови инциденти е изброено по-долу. Шестима измежду участниците пушеха (33,3%, средно по 1 кутия цигари дневно), гранична хипертония имаше при 2 участници (11,1%), а изразена, макар и частично контролирана с медикаменти - при 8 пациенти (44,4%). Антропометричните данни на участниците в началото и в края на шестмесечния период са обобщени в таблица 1.

В началото и в края на проучването се оцени степента на метаболитен контрол на участниците диабетици:

- серумна глюкоза на гладно и постпрандиално, както и среднодневна кръвна захар от провежданите профили (оксидазен метод за определяне на серумната глюкоза на анализатор Beckmann);

- гликиран хемоглобин  $A_{1c}$ ;
- липиден профил;
- имунореактивен инсулин сутрин на гладно (при 12 участници).

В началото и в края на проучването се оцениха серумните нива на:

- фолатите - средна стойност на нормата 20,13 pmol/l (имунохимичен метод - директна хемилуминесценция на апарат ACS:180 Bayer);

- витамин  $B_{12}$  - средна стойност на нормата 310,8 pmol/l (имунохимичен метод - директна хемилуминесценция на апарат ACS:180 Bayer);

- хомоцистеин - средна стойност на нормата 13,89  $\mu$ mol/l (флуоресцентна поляризация на апарат IMX Abbott).

Нормите за сравнение бяха получени въз основа на група от 70 здрави лица на възраст 35-60 години (Хормонална лаборатория, Медицински университет - София). Вечерта преди изследването пациентите приемаха бедна на протеини храна. Кръвните проби се вземаха сутрин на гладно в 8 часа и веднага се замразяваха. Никой от пациентите нямаше заболяване, което би повишило артефициално нивата на хомоцистеина в плазмата.

В началото и в края на проучването с цел търсене на мегалоцитни промени и хиперхромия бяха изследвани хемоглобин, хематокрит, левкоцити, еритроцити, среден обем на еритроцитите (MCV, fl), средно съдържание на хемоглобин в 1 еритроцит (MCH, pg) и средно съдържание на хемоглобин в литър еритроцити (MCHC g/l), както и серумно желязо (mmol/l) и желязосвързващ капацитет (ЖСК) - всички с автоматичен анализатор.

Преди включването на метформин и с оглед на безопасността бяха изследвани еднократно чернодробни ензими, серумен креатинин.

Метформинът беше приеман в средна доза от 1500 mg дневно, минимално 1000 и максимално 2550 mg дневно.

Всички пациенти дадоха своето информирано съгласие за провеждане на горепосочените диагностични процедури.

**Статистическата обработка** на данните се извърши с пакета StaSoft for Windows версия

**Таблица 1.** Антропометрични показатели на диабетичите тип 2 в началото и в края на проучването. Дадени са средни стойности и стандартни отклонения.

**Table 1.** Anthropometric parameters of the Type 2 diabetics at baseline and study end. Mean values and SD's are shown.

	Телесно тегло/ Body weight (kg)	Ръст/ Height (cm)	ИТМ/ BMI kg/m <sup>2</sup>	Талия/ханш Waist/hip ratio
Начало/Baseline	93,0 ± 12,8	167,4 ± 10,7	33,0 ± 2,9	0,96 ± 0,10
Шести месец/Month 6	89,8 ± 13,6	167,2 ± 10,8	32,2 ± 2,7	0,92 ± 0,08

4.3 от 1993 г., като се приложиха параметрични и непараметрични методи - последните заради малкия обем на извадката и отклоняващото се от нормалното разпределение.

## РЕЗУЛТАТИ

Промените в антропометричните показатели на участниците са обобщени в таблица 1. Наблюдавахме незначително понижение на телесното тегло - средно с 3,2 kg, на отношението талия/ханш - средно с 0,04, и на индекса на телесна маса - с 0,08 kg/m<sup>2</sup>.

Таблица 2 представя промените в метаболитния контрол. Наблюдава се понижение на гликемията във всички изследвани точки, което намира отражение в редукия на нивата на гликирания хемоглобин A<sub>1c</sub> и на имунореактивния инсулин сутрин на гладно (редукция с около 50%). По отношение на мастния профил установихме статистическо намаление на общия хо-

**Таблица 2.** Параметри на метаболитния контрол в началото и в края на проучването.

**Table 2.** Parameters of metabolic control at baseline and study end.

	В началото/ Baseline	На 6-ия месец/ Month 6
Серумна глюкоза сутрин на гладно/ Morning FPG, mmol/l	9,89 ± 3,95	6,35 ± 1,32**
Поспрандиална КЗ/ Postprandial BG mmol/l	12,33 ± 4,25	7,53 ± 2,27***
Среднодневна кръвна захар/ Mean daily BG mmol/l	11,11 ± 3,96	6,94 ± 1,68***
Гликиран/ Glycated HbA <sub>1c</sub> , %	9,88 ± 2,67	7,10 ± 0,83***
Общ холестерол/ Total cholesterol mmol/l	6,19 ± 1,14	5,44 ± 0,63*
HDL-холестерол/ HDL-cholesterol	1,49 ± 0,38	1,45 ± 0,35
LDL-холестерол/ LDL-cholesterol	3,64 ± 0,95	3,31 ± 0,61
Триглицериди/ Triglycerides mmol/l	2,64 ± 1,35	2,02 ± 0,83
Имунореактивен инсулин на гладно/ Fasting IRI mU/l	35,5 ± 10,0	18,0 ± 7,2*
* p < 0,05	** p < 0,01	*** p < 0,001

лестерол с 0,75 mmol/l, като промените в отделните фракции - високоплътни (HDL) и нископлътни (LDL), бяха статистически незначими. Намалението на триглицеридите с 0,61 mmol/l не достигна ниво на достоверност.

Таблица 3 показва серумните нива на хомоцистеина, фолатите и витамин В<sub>12</sub> в началото и в края на шестия месец. Не установихме зна-

**Таблица 3.** Промени в серумните фолати, витамин В<sub>12</sub> и плазмен хомоцистеин под влияние на лечението с метформин.

**Table 3.** Changes in serum folates, vitamin B<sub>12</sub> and plasma homocystein under metformin treatment.

	В началото/ Baseline	На 6-ия месец/ Month 6
Серумни фолати/ Serum folates nmol/l	12,21 ± 3,93	12,22 ± 3,69
Витамин В <sub>12</sub> Vitamin B <sub>12</sub> pmol/l	233,25 ± 150,32	207,38 ± 80,07
Плазмен хомоцистеин/ Plasma homocystein μmol/l	25,91 ± 11,27	21,71 ± 4,50

**Таблица 4.** Наблюдавани кръвни параметри.

**Table 4.** Blood parameters studied.

	В началото/ Baseline	На 6-ия месец/ Month 6
Хемоглобин/Hb g/l	148,3 ± 18,5	142,0 ± 13,5
Хематокрит/Hct	0,43 ± 0,05	0,42 ± 0,04
Еритроцити/RBC, x10 <sup>12</sup> /l	4,86 ± 0,59	4,55 ± 0,53
Левкоцити/WBC, x10 <sup>9</sup> /l	6,13 ± 0,81	6,45 ± 1,15
Среден обем на еритроцит/ MCV, fl	89,13 ± 4,61	89,90 ± 4,63
Средно съдържание на еритроцит/ MCH, pg	30,50 ± 1,61	32,18 ± 1,53
Средно съдържание в литър еритроцити/ MCHC, g/l	345,25 ± 6,23	348,38 ± 7,22
Серумно желязо/ Fe, μmol/l	19,53 ± 4,39	17,09 ± 2,89
Желязо-свързващ капацитет/ Fe binding capacity	65,13 ± 3,74	61,38 ± 2,63
СГОТ/ASAT, UI	17,5 ± 12,9	-
СГПТ/ALAT, UI	23,8 ± 13,6	-
ГТПП/GGT, UI	29,5 ± 19,2	-
Серумен креатинин/ s-Creatinine, μmol/l	86, 6 ± 10,2	-
<i>Забележка: Чернодробните ензими и серумният креатинин се изследваха само изходно.</i>		

чими промени в горепосочените показатели под въздействие на лечението с метформин.

Промените в периферните кръвни показатели са обобщени в таблица 4. Не намираме данни за изявено нарушение на ниво витамин В<sub>12</sub> и фолати, които да водят до тенденция към хиперхромия на еритроцитите или пък повишени размери (мегалоцитоза).

Промените в артериалното налягане не достигнаха статистическа значимост. Изходното систолно налягане бе  $142,5 \pm 26,2$  mm Hg, а след 6 месеца лечение с метформин -  $131,9 \pm 6,3$  mm Hg. Диастолното налягане остана без промяна - средно 85 mm Hg.

## ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от редица разрезни проучвания подкрепят хипотезата за асоциация на повишените плазмени нива на хомоцистеина и риска от сърдечно-съдови и мозъчно-съдови инциденти (5, 6, 23). Резултатите от проспективните проучвания са малко по-противоречиви (13).

Захарен диабет тип 2 се разглежда в литературата като състояние, асоциирано с хиперхомоцистеинемия (7, 15, 20). Повишени нива на хомоцистеина са намерени при влошаване на метаболитния контрол на диабета, а също така и при преддиабетните състояния на инсулинова резистентност и хиперинсулинемия (21). В поредица от проучвания плазмените нива на хомоцистеина са корелирали убедително с признаците на ретинопатия (26), микроалбуминурия и нефропатия (10, 19, 27), невропатия (включително автономна) (4). По отношение на захарен диабет тип 1 тези зависимости са малко по-оспорвани (22, 24, 28). Смята се за доказано, че хиперхомоцистеинемията при захарен диабет тип 2 се явява допълнителен фактор, влошаващ макроангиопатията (10, 12) и сърдечно-съдовата прогноза (9, 13, 18).

Плазмените нива на хомоцистеина зависят от генетични и хранителни фактори. Ензимите, отговорни за транс-сулфурация и реметиляция, както и мутация, обозначававана като С677Т, влияят върху нивата му (3). Витамин В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолатите са тясно отговорни за нивата на общия хомоцистеин, тъй като са коензими при метаболизма му (3, 11). Върху нивата на хомоцистеине-

мията съществено влияние оказва и бъбречната функция (гломерулната филтрация) (1, 2).

Отдавна е известно, че бигванидите и в случая - метформинът, смущават резорбцията на витамин В<sub>12</sub> по все още ненапълно изяснен механизъм - промяна в бактериалната флора (14, 16) или пък в калциево-зависимия пренос в червата (8). Напоследък започна да се обръща внимание и на нивата на хомоцистеина при лечение с метформин (3, 8, 11). Хомоцистеинът обаче е единственият фактор на сърдечно-съдовия риск, за който се приема негативно повлияване от лечението с метформин (14). Интересът към така индуцираната според някои автори хиперхомоцистеинемия е голям, тъй като се предлагат лесни начини за преодоляването ѝ - чрез заместване с фолати например (3) или чрез добавка на калциеви препарати (8).

Изследваната от нас диабетна популация се представи с чертите, характерни за метаболитния синдром. При това повечето от пациентите имаха незадоволителен гликемичен контрол при добавяне на метформин. Резултатите ни показваха, че лечението с метформин не доведе до значими промени в нивата на хомоцистеина (вж. таблица 3). По отношение на нивата на витамин В<sub>12</sub> и фолатите е налице известно снижение, което обаче не можа да достигне ниво на статистическа значимост. Затруднения в интерпретацията на плазмените нива на хомоцистеина ни създаде фактът, че няма консенсус за горната референтна граница на хомоцистеина, която е особено важна. В литературата за здрави лица се цитират нива от 5 до 15  $\mu\text{mol/l}$ , но желателното ниво е под 10  $\mu\text{mol/l}$  (25). В случая за ориентация ние ползвахме средната стойност, установена в извадка от 70 здрави лица на възраст 35-60 години, която бе малко по-висока - 13,89  $\mu\text{mol/l}$ . В началото на проучването двама от участниците (11,1 %) имаха значително повишени нива на хомоцистеина - до 21  $\mu\text{mol/l}$ , а след лечението - 4 пациенти (22,2 %) имаха нива между 15 и 18  $\mu\text{mol/l}$ . При това както средните стойности, така и медианите на плазменния хомоцистеин в началото и края на проучването бяха идентични. Ето защо ние смятаме, че лечението с метформин не е повлияло съществено плазмените нива на хомоцистеина в нашата популация. Вероятно е налице скромна тенденция към понижаване на

серумните фолати и витамин В<sub>12</sub>, но те не доведоха до клинично и лабораторно значими промени в хемопоезата и обмяната на желязото. Трябва да се отчита фактът, че изследваната от нас популация бе сравнително малка. Това ограничава нашите възможности да правим достоверни изводи, но оставя врата за демонстриране на тенденции. От друга страна, редукцията на гликемията беше сигнификантна, а тенденцията към понижаване открихме също при инсулинемията, нивата на липидите, телесното тегло и показателя за висцерален обезитет талия/ханш.

Настоящото проучване може да бъде повод и за известна критичност към модерната тенденция за свръхподчертаване ролята на отделните сърдечно-съдови рискови фактори.

Ако се комбинират статистически данните от проучванията за влиянието върху сърдечно-съдовата смъртност на най-различните рискови фактори, ще се получи плашеща по своята големина прогресия на риска. В действителност атеросклерозата е изключително комплексен процес и повлияването на един или друг фактор има сравнително скромно влияние върху съвкупния риск.

**В заключение**, в нашето проучване лечението с метформин не промени значимо нивата на хомоцистеина и неговите коензими. При комплексната оценка на това антидиабетно лечение изцяло остават да превалят огромните ползи по отношение на гликемичния и метаболитния контрол.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Андреев, Е., Е. Паскалев, А. Цончева, Б. Киперова. Влияние на бъбречната функция върху плазмените нива на аминокиселината хомоцистеин при пациенти с трансплантиран бъбрек. *Нефрол Хемодиал Транспл*, 8, 2002, 1-4, 77-80.
2. Кършелова, Е., Е. Андреев, Л. Ламбрева, А. Цончева. Влиянието на гломерулната филтрация, изчислена по Cockcroft-Gault формулата, върху плазмените нива на хомоцистеина. *Нефрол Хемодиал Транспл*, 6, 2000, 1, 30-33.
3. Aarsand, A. K., S. M. Carlsen. Folate administration reduces circulating homocysteine levels in NIDDM patients on long-term metformin treatment. *J Intern Med*, 244, 1998, 2, 169-174.
4. Ambrosch, A., J. Dierkes, R. Lobmann, W. Kuhne, W. Konig, C. Luley, H. Lehnert. Relation between homocysteinemia and diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Med*, 18, 2001, 3, 185-192.
5. Aronow, W. S., C. Ahn. Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new coronary events in older persons. *Am J Cardiol*, 86, 2000, 3, 346-347.
6. Aronow, W. S., C. Ahn, H. Gutstein. Increased plasma homocysteine is an independent predictor of new atherothrombotic brain infarction in older persons. *Am J Cardiol*, 86, 2000, 5, 585-586.
7. Baliga, B. S., T. Reynolds, L. M. Fink, V. A. Fonesca. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes mellitus: cardiovascular risk factors and effect of treatment with folic acid and pyridoxine. *Endocr Pract*, 6, 2000, 6, 435-441.
8. Bauman, W., S. Shaw, E. Jayatilleke, A. Spungen, V. Herbert. Increased intake of calcium reverses vitamin В<sub>12</sub> malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*, 23, 2000, 9, 1227-1231.
9. Becker, A., P. J. Kostense, G. Bos, R. J. Heine, J. M. Dekker, G. Nijpels et al. Hyperhomocysteinemia is associated with coronary events in type 2 diabetes. *J Intern Med*, 253, 2003, 3, 293-300.
10. Buysschaert, M., A. S. Dramais, P. Wallemaco, M. P. Hermans. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes. Relationship to macroangiopathy, nephropathy, and insulin resistance. *Diabetes Care*, 23, 2000, 12, 1816-1822.
11. Carlsen, S. M., I. Folling, V. Grill, K. S. Bjerve, J. Schneede, H. Refsum. Metformin increases total serum homocysteine levels in non-diabetic male patients with coronary heart disease. *Scand J Clin Lab Invest*, 57, 1997, 521-528.
12. Chan, N., T. Tan, S. Hurel. Hyperhomocysteinemia and macroangiopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 24, 2001, 6, 1123-1124.
13. Christen, W. G., U. A. Ajani, R. J. Glynn, C. H. Hennekens. Blood levels of homocysteine and increased risks of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*, 160, 2000, 422-434.
14. DeFronzo, R., A. M. Goodman and the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 333, 1995, 9, 541-549.
15. Drzesowski, J., L. Czupryniak, G. Chwatko, E. Bald. Hyperhomocysteinemia in poorly controlled type 2 diabetes patients. *Diabetes Nutr Metab*, 13, 2000, 6, 319-324.

16. Filioussi, K., S. Bonovas, T. Katsaros. Should we screen diabetic patients using biguanides for megaloblastic anaemia? *Aust Fam Physician*, 32, 2003, 5, 383-384.
17. Gilligan, M. A. Metformin and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Arch Intern Med*, 162, 2002, 19, 2251-2252.
18. Hoogeveen, E. K., P. J. Kostense, C. Jakobs, J. M. Dekker, G. Nijpels, R. J. Heine, L. M. Bouter, C. Stehouwer. Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes. 5-year follow-up of the Hoorn study. *Circulation*, 101, 2000, 7, 1506-1511.
19. Jager, A., P. J. Kostense, G. Nijpels, J. M. Dekker, R. J. Heine, L. M. Bouter, A. Donker, C. Stehouwer. Serum homocysteine levels are associated with the development of (micro)albuminuria. The Hoorn study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 21, 2001, 1, 74-81.
20. Luis, D. A., N. Fernandez, M. Arranz, R. Aller, O. Izaola. Total homocysteine and cognitive deterioration in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 55, 2002, 3, 185-190.
21. Meigs, J. B., P. F. Jacques, J. Selhub, D. E. Singer, D. M. Nathan, N. Rifai et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care*, 24, 2001, 8, 1403-1410.
22. Neugebauer, S., L. Tarnow, C. Stehouwer, T. Teerlink, T. Baba, T. Watanabe, H.-H. Parving. Total plasma homocysteine is associated with hypertension in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*, 45, 2002, 1315-1324.
23. Okada, E., K. Oida, H. Tada, K. Asazuma, K. Eguchi, G. Tohda et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 22, 1999, 3, 484-490.
24. Pavia, C., I. Ferrer, C. Walls, R. Artuch, C. Colome, M. A. Vilaseca. Total homocysteine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 23, 2000, 1, 84-87.
25. Reis, R. P., J. Azinheira, H. P. Reis, J. E. Pina, J. M. Correia, A. S. Luis. The effect of sex and menopause on basal blood levels of homocysteine and after methionine loading. *Rev Port Cardiol*, 18, 1999, 2, 155-159.
26. Smulders, Y. M., M. Rakic, E. H. Slaats, M. Treskes, E. J. Sijbrands, D. Odekerken, C. Stehouwer, J. Silberbusch. Fasting and post-methionine homocysteine levels in NIDDM - determinants and correlations with retinopathy, albuminuria, and cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 22, 1999, 1, 125-132.
27. Stabler, S. P., R. Estacio, B. W. Jeffers, J. A. Cohen, R. H. Allen, R. W. Schrier. Total homocysteine is associated with nephropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 48, 1999, 9, 1096-1101.
28. Vaccaro, O., A. F. Perna, F. P. Mancini, C. Iovine, V. Cuomo, M. Sacco et al. Plasma homocysteine and microvascular complications in type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 10, 2000, 6, 297-304.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Михаил Боянов

Клиника по ендокринология

МБАЛ „Александровска“

ул. Св. Г. Софийски 1, София 1431

e-mail: boyanov@sun.medun.acad.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mihail Boyanov, MD

Endocrinology Clinic

MHAT "Alexandrovska"

1, Sv. G. Sofiiski Str., 1431 Sofia, Bulgaria

e-mail: boyanov@sun.medun.acad.bg

## Хипербарната оксигенация - една добра възможност при лечение на пациенти с диабетно стъпало

Х. Бозов, Д. Костов\*

ББАЛ - Варна (Военноморска болница) към ВМА

Клиника по анестезиология, хипербарна и интензивна медицина

\*Катедра по хирургия

## Hyperbaric Oxygen Therapy - a Good Advantage for the Treatment of Diabetic Foot's Patients

H. Vozov, D. Kostov\*

Naval Hospital - Varna, Military Medical Academy

Department of Anesthesiology, Hyperbaric and Intensive Medicine

\*Department of Surgery

### Резюме

Направен е 10-годишен ретроспективен анализ на лечение и с хипербарна оксигенация (ХБО) като допълнение към стандартното лечение на болните с диабетно стъпало. Лекувани са 70 пациенти на възраст от 47 до 81 години с диабетно стъпало II-IV степен по Wagner, като 20 пациенти (29%) са с II степен, 28 (40%) - с III степен, а 22 (31%) - с IV степен. Проведени са общо 1320 сеанса ХБО или средно по 18,8 на човек. Състоянието на пациентите се обективизи-

### Abstract

A 10-yearly retrospective analysis of treatment by HBO as addition towards conventional treatment for diabetic foot's patients was made. 70 patients were treated, mean age 63, ranging from 47 to 81. 20 patients (29%) had Wagner grade 2 ulcers, 28 patients (40%) had Wagner grade 3 ulcers and 22 patients (31%) had Wagner grade 4 ulcers. The 70 patients underwent 1320 treatments, mean 18,8 treatments per patient. The patient's status was determined by clinical examination, bacte-

---

ра чрез клиничен преглед, микробиологична по-  
святка от засегнатите тъкани и Доплерехография.  
Отчита се оздравяване при 69% от пациентите,  
подобрене - при 23%, и липса на ефект - при  
8%. Прави се извод, че ХБО е една добра до-  
пълнителна възможност за лечение на пациенти-  
те с диабетно стъпало.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** диабетно стъпало, хи-  
пербарна оксигенация, лечение, захарен диабет.

---

## ВЪВЕДЕНИЕ

Диабетното стъпало е късно усложнение  
на захарния диабет в резултат на периферна нев-  
роангиопатия и хипоксия на тъканите на стъпа-  
лото и развитие на трудно зарастващи лезии и  
язви. Диабетното стъпало даже и при адекватно  
лечение може да доведе до инвалидизация, а по-  
късно - и да е причина за летален изход.

Хипербарната оксигенация (ХБО) е кли-  
ничен метод за лечение с кислород под високо  
налягане, който доставя до тъканите около 20 пъ-  
ти повече кислород, разтворен в плазмата. По  
този начин ХБО води до повишението на съдър-  
жанието на кислород в клетките, страдащи от хи-  
поксия. Поради тази причина ХБО е подходящ  
метод за корекция на хипоксията в областта на  
засегнатото стъпало при болни от захарен диа-  
бет. На ниво тъкан-клетка ХБО има следните  
ефекти:

1. Стимулира се репликацията на фиб-  
робластите и продукцията на колаген.
2. Увеличава се способността на левко-  
цитите да унищожават патологичните бактерии.
3. Задоволяват се увеличените кислород-  
ни потребности на клетките от раневия ръб.
4. Стимулира се епителизацията.
5. Подобрява се микроциркулацията.
6. Стимулира се неоангиогенезата.

За да се извършат тези процеси, е необ-  
ходимо осигуряване на  $PO_2$  в областта на рана-  
та около 1000 mm Hg.

**Цел.** Да се направи ретроспективен ана-  
лиз на 10-годишен опит от лечение на пациенти  
с диабетно стъпало и с ХБО.

rial culture and Doppler ultrasound. The rate of  
healing was 69% (48 patients), improvement - 23%  
(16 patients), and no effect 8% (6 patients). The  
results of our study, suggest that HBO therapy is a  
good additional treatment modality for the treat-  
ment of diabetic foot's patients.

---

**KEY WORDS:** diabetic foot, hyperbaric oxy-  
gen therapy, treatment, diabetes mellitus.

---

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За периода 1993-2002 г. 72 пациенти с ди-  
агноза диабетно стъпало са подложени на лече-  
ние с ХБО в барокамерата на Клиниката по анес-  
тезиология, хипербарна и интензивна медицина  
на ББАЛ - Варна, към ВМА, като добавка към кон-  
венционалното лечение. Пациентите са подбра-  
ни по следните критерии:

- липса на контраиндикации за приложе-  
ние на ХБО;
- диабетно стъпало II до IV степен по ска-  
лата на Вагнер;
- неповлияване на лезиите от стандартно  
лечение.

Степента на исхемия се определя с Доп-  
лерехография, а развитието на инфекция - чрез  
клиничен преглед и микробиологични резултати  
от посявки от засегнатите тъкани. По време на  
лечението с ХБО 2 пациенти отпаднаха от изс-  
ледването поради баротравма на ушите.

Седемдесет пациенти, обект на изслед-  
ването, са със средна възраст 63 години (от 47 до  
81 години), 61 мъже (87%) и 9 жени (13%). Всич-  
ки пациенти са с диагноза захарен диабет, диаг-  
ностициран преди повече от 5 години. Двадесет  
пациенти са с диабетно стъпало II степен по  
Wagner, 28 пациенти - с III степен, и 22 - с IV  
степен. Пациенти с I и V степен не са включени,  
тъй като при наши предишни проучвания се ус-  
танови, че при I степен не се налага ХБО, а при  
V степен е без резултат (1, 2).

Изследваната група бе лекувана с ХБО в  
многоместна хипербарна камера по следния  
протокол: сеансите ХБО се провеждат ежеднев-

но, 5 дни в седмицата под налягане 2,5 АТА с продължителност 60 минути дишане на чист кислород.

Броят на проведените сеанси ХБО се определя индивидуално за всеки пациент в зависимост от клиничното повлияване, като при 70 пациенти са проведени 1320 сеанса ХБО, средно 18,8 на пациент (вариращи от 12 до 28 сеанса на пациент).

## РЕЗУЛТАТИ

Отчитането на резултатите от лечението се извършва в 3 групи: оздравели със затваряне на раните, с подобрение и без ефект.

Резултатите от проведеното изследване са представени в таблица 1.

Средният брой на проведените сеанси ХБО се различава в зависимост от степента на увреда, като най-малко са при II степен - 12, а най-голям брой при IV степен - 23,6.

Таблица 1. Резултати от лечението.

Table 1. Treatments results.

Степен на Wagner/W. Grade	Оздравели/Cured	С подобрение/Improved	Без ефект/No effect	Общо/Total
II степен	17 (85%)	3 (15%)	-	20
III степен	19 (68%)	7 (25%)	2 (7%)	28
IV степен	12 (55%)	6 (27%)	4 (18%)	22
Общо/Total	48 (69%)	16 (23%)	6 (8%)	70

Таблица 2. Брой сеанси ХБО.

Table 2. Number of HBO treatments.

Група/Group	Брой пациенти/No patients	Степен ХБО / HBO	
		общо/total	средно/mean
II група	20	240	12
III група	28	560	20
IV група	22	520	23,6
Общо / Total	70	1320	18,8

## ОБСЪЖДАНЕ

Съществуват редица изследвания за ефективността от лечението с ХБО при болни с диабетно стъпало. Те съдържат ретроспективен анализ за резултатите от приложението на ХБО като допълнение към стандартното лечение. Изнасят се положителни резултати (епителизация и оздравяване на раните, клинично подобрение) според различните автори (12, 22, 30) при 68 до 80,5% от пациентите, а липса на ефект (ампутация) - при 8,2 до 19,5% (17) от пациентите. Не се отбелязва съществено различие между резултатите от лечението в зависимост от степента на улцерации по Wagner (11, 24, 31). Нашето изследване показва положителен резултат при 92% от пациентите и липса на такъв само при 8%. Средният брой проведени сеанси ХБО (18,8) се доближава до този, посочен от повечето автори (6, 8, 9, 32), като някои описват и много по-голям брой - до 51 сеанса на пациент (26, 27).

Трябва да се отбележи, че изследването страда от методологически проблем, свързан с липсата на сравняване на резултатите с подобни на контролна група, лекувани без ХБО. По данни на някои автори (7, 16, 19, 23, 33) честота на оздравяване при подобни групи е около 50-55%. Според E. Faglia честота на ампутации в такива групи е 33% срещу 8,6% при такива, лекувани с ХБО (15), докато N. Doctor дава съответно 46,6% за контролна група и 13,3 при такива с ХБО (13). Друг недостатък на изследването е липсата на транскутинно мерене на налягането на кислорода в тъканите. Според G. Hart лечението с ХБО е ефективно, когато осигури  $PO_2$  в областта на раната около 1000 mm Hg (18). Независимо от методологичните проблеми получените много добри резултати и сравнението с други подобни изследвания утвърждават ХБО като надежден метод за една добра възможност за допълнение към конвенционалното лечение на пациентите с диабетно стъпало. За тази цел е необходимо изграждане на колаборация между хипербарните центрове и лечебните звена, където се регистрират и лекуват пациентите с диабетно стъпало. Лечението с ХБО има и съществено социално значение, тъй като профилактира и забавя инвалидизацията на пациентите.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Бозов, Х. Хипербарната оксигенация при трудноразрастващи рани. Известия на Съюза на учените - Варна, Серия Медицина и екология, 2, 1999; 1, 2000, 24-26.
2. Бозов, Х., С. Проиков, Л. Коева, С. Александрова, М. Петрова. Приложение на ХБО в ендокринологията - 7-годишен опит. Сборник доклади III Национална конференция по авиационна, морска и космическа медицина, София, 1999 г., 124-126.
3. Бохчелян, Х., Л. Коева. Идентификация на риск от усложнено диабетно стъпало. *Ендокринология*, 3, 1998, 42-48.
4. Armstrong, D. G., L. B. Harkless. Outcomes of preventive care in diabetic foot speciality clinic. *Foot Ankle Surg*, 1998, 37, 460-466.
5. Apelqvist, J. Incidence and cost of foot lesions in diabetic patients. In: F. Wattel, D. Mathieu (eds). Fourth ECHM consensus conference on hyperbaric oxygen in the treatment of foot lesions in diabetic patients, London, Glaxo - Wellcome - France. 1998, 41-56.
6. Bakker, D. J. Hyperbaric oxygen therapy and the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000, 16, 55-58.
7. Baroni, G., T. Porro, E. Faglia, G. Pizzi, A. Mastropasqua, G. Oriani et al. Hyperbaric oxygen in diabetic gangrene treatment. *Diabetes Care*, 1987, 10, 81-86.
8. Bouter, K. M., A. I. Stoffil, R. M. de Groot et al. The diabetic foot dutch hospital: epidemiological features and clinical outcomes. *Eur J Med*, 1993, 2, 215-217.
9. Calia, P., A. Quarantiello. Diabetes mellitus: diagnosis, epidemiology, therapy and long-term complications. In: G. Oriani, A. Marroni, F. Wattel (eds). Handbook on hyperbaric medicine. Milano, Springer - Verlag, Italia. 1996, 531-541.
10. Caravaggi, C., S. Dalla Noce. Treatment of diabetic foot patients: surgical aspects. In: F. Wattel, D. Mathieu (eds). Fourth ECHM consensus conference on hyperbaric oxygen in the treatment of foot lesions in diabetic patients. London, Glaxo - Wellcome - France. 1998, 83-98.
11. Cianci, P., G. Petrone, B. Green. Adjunctive hyperbaric oxygen in the salvage of the diabetic foot. *Undersea Biomed Res*, 1991, 18 (suppl), 108.
12. Davis, J. C. The use of adjuvant hyperbaric oxygen in treatment of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg*, 1987, 4, 429-437.
13. Doctor, N., S. Pandya, A. Supe. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot. *J Postgrad Med*, 1992, 38, 112-114.
14. Edmonds, M., A. Foster. The diabetic foot: medical and podiatric aspects. In: F. Wattel, D. Mathieu (eds). Fourth ECHM consensus conference on hyperbaric oxygen in the treatment of foot lesions in diabetic patients. London, Glaxo - Wellcome - France. 1998, 65-81.
15. Faglia, E., F. Favales, A. Aldeghi, P. Calia, A. Quarantiello, G. Oriani et al. Adjunctive systemic hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe prevalently ischemic diabetic foot ulcer. A randomized study. *Diabetes Care*, 1996, 19, 1338-1343.
16. Faglia, E., G. C. Baroni, F. Favales, G. Ballerio. Traitement de la gangrene diabetique par l'oxygene hyperbare (Treatment of diabetic gangrene by hyperbaric oxygen therapy). *Journ Annu Diabetol Hotel Dieu*, 1987, 209-216.
17. Faglia, E., F. Favales, A. Aldeghi, P. Calia, A. Quarantiello, P. Barbano. Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980's: Prognostic determinants for major amputation. *J Diabetes Complications*, 1998, 12, 96-102.
18. Hart, G. B., M. D. Strauss. Response of ischemic ulcerative conditions to HBO. In: G. Smith (ed). Proceedings of the Sixth international congress on hyperbaric medicine. Aberdeen, Aberdeen university press. 1979, 312-314.
19. Kalani, M., G. Jorneskog, N. Naderi, F. Lind, K. Brismar. Hyperbaric oxygen (HBO) therapy in treatment of diabetic foot ulcers. Long-term follow-up. *J Diabetes Complications*, 2002, 16, 153-158.
20. Marroni, A., G. Oriani, F. E. Wattel. Evaluation of cost-benefit and cost-efficiency of hyperbaric oxygen therapy. In: G. Oriani, A. Marroni, F. E. Wattel (eds). Handbook of hyperbaric medicine. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1996, 879-886.
21. McNeeley, M. J., E. J. Boyko, J. H. Ahroni. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration: how great are the risks. *Diabetes Care*, 1995, 18, 216-219.
22. Matos, L. A. Preliminary report of the use of hyperbarics as adjunctive therapy in diabetics with chronic non-healing wounds. HBO Review, 1983, 4, 88-89.
23. Oriani, G., D. Meazza, F. Favales, G. L. Pizzi, A. Aldeghi, E. Faglia. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic gangrene. *J Hyperbaric Medicine*, 1990, 5, 171-175.
24. Perrins, J. D., P. O. Barr. Hyperbaric oxygenation and wound healing. In: J. Schmutz (ed). Proceedings of the First swiss symposium on hyperbaric medicine. Basel, Foundation for hyperbaric medicine. 1986, 132-148.
25. Schaper, N. C. Pathophysiology and management of the diabetic foot. In: F. Wattel, D. Mathieu (eds). Fourth ECHM consensus conference on hyperbaric oxygen in the treatment of foot lesions in diabetic patients. London, Glaxo - Wellcome - France. 1998, 57-64.
26. Sousa, J. G., A. F. Roque, A. C. Simao. Hyperbaric oxygen as adjunct in the treatment of non-healing diabetic foot lesions: A retrospective clinical trial. Diving and hyperbaric medicine.
27. Stone, J. A., R.G. Scott. The role of hyperbaric oxygen and platelet derived growth factors in the treatment of the diabetic foot. *Undersea Biomed Res*, 1995, 2, 78 (abstr).
28. Thomas, P. K. Diabetic peripheral neuropathies: Their cost to patient and society and the value of knowledge of risk factors for development of interventions. *Eur Neurol*, 1999, 41, 35-43.

---

29. Wattel, F. E., D. Mathieu, J. M. Coget, V. Billard. Hyperbaric oxygen therapy in chronic vascular wound management. *Angiology*, 1990, 41, 59-65.

30. Wattel, F. E., D. Mathieu, P. Fossati. Hyperbaric oxygen in the treatment of diabetic foot lesions. Search for healing predicitive factors. *J Hyperbaric Med*, 1991, 4, 263-268.

31. Weisz, G., Y. Ramon, Y. Melamed. Treatment of the diabetic foot by hyperbaric oxygen. *Harefuah*, 1993, 124, 678-681, 674.

32. Wunderlich, R. P., E. J. G. Peters, A. L. Lavery. Systemic hyperbaric oxygen therapy: Lower - extremity wound healing and the diabetic foot. *Diabetes Care*, 2000, 23, 1551-1555.

33. Zamboni, W. A., H. P. Wong, L. L. Stephenson, M. A. Pfeifer. Evaluation of hyperbaric oxygen for diabetic wounds: a prospective study. *Undersea Hyperb Med*, 1997, 24, 175-179.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ  
Д-р Христо Бозов  
Болнична база за активно лечение  
Военноморска болница към ВМА  
ул. Христо Смирненски 3, 9010 Варна,  
e-mail: hr\_bozov@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE  
Hristo Bozov, MD, PhD  
Naval Hospital  
3, Hristo Smirnenski Str.  
9010 Varna, Bulgaria  
e-mail: hr\_bozov@yahoo.com

## Тиреоидни нодули и карцином на щитовидната жлеза при Базедова болест

Ж. Геренова\*, М. Бюискарт, Ш. Домри

Клиника по ендокринология, Университетска болница St Luc, Католически университет Лювен, Брюксел, Белгия

\*Катедра по вътрешни болести, Медицински факултет, Тракийски университет, Стара Загора

## Nodular Lesions and Thyroid Cancer in Graves' Disease

J. Gerenova\*, M. Buysschaert, Ch. Daumerie

Service d'Endocrinologie et Nutrition, Cliniques Universitaires St Luc, Universite Catholique de Louvain, Brussels, Belgium

\*Department of Internal Medicine, Medical Faculty, Thracian University, Stara Zagora

### Резюме

При пациентите с Базедова болест (ББ) често се срещат тиреоидни нодули. Много противоречия съществуват относно честотата на съпътстващите ги карциноми на щитовидната жлеза. С цел по-прецизно да проучим тази честота, анализирахме ретроспективно 103 пациенти, оперирани за Базедова болест в Университетската болница St Luc в Брюксел, Белгия, между 1990 и 2000 г. Пациентите бяха класифицирани по следния начин: Група I - наличие палпаторно на солитарен нодул (n = 5; 4,9%); Група II - с множествени палпируеми възли (n = 13; 12,6%); Гру-

### Abstract

Thyroid nodules in patients with Graves' disease (GD) are common and much controversy surrounds the incidence of coexistent thyroid cancer. In order to more accurately estimate this frequency we studied retrospectively 103 patients operated for GD in the University Clinic St Luc in Brussels, Belgium between 1990 and 2000. The patients were classified as Group I - with a solitary palpable nodule (n = 5; 4,9%); Group II - with multiple palpable nodules (n = 13; 12,6%); Group III - with a large diffuse goiter without clinical evidence of thyroid nodules (n = 85). Group III was subdivided in:

па III - с голяма дифузна струма, без клинично наличие на тиреоидни нодули. Група III бе подразделена на: Група IIIa - с нодул(и), визуализирани се с образните методики - сцинтиграфия и/или ехография на щитовидната жлеза (n = 18; 17,5%), и Група IIIb - с дифузна струма (n = 67; 65%).

Нашето проучване показва, че 35% (36/103) от кохортата от 103 пациенти с Бб имаха тиреоидни нодули. Осем пациенти (8/103 - 7,8%) бяха с диференцирани папиларни карциноми; всички с изключение на един бяха микрокарциноми. Карциномите бяха сигнификантно по-чести, когато нодулите се диагностицираха на клиничния преглед (p = 0,03). Ние също така установихме по-голяма честота на тиреоидните карциноми в цялата група на пациенти с нодули спрямо тези с дифузни струми (p = 0,02).

В заключение: тиреоидните нодули са чести при Бб и диференцираните карциноми имат по-голяма честота при пациентите с Бб и налични нодули. Въпреки че в повечето случаи те нямат агресивни хистологични характеристики, е необходимо внимателното проследяване на пациентите с Базедова болест в хода на лечението.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Базедова болест, тиреоиден нодул, тиреоиден карцином.

---

Дифузната хиперплазия на щитовидната жлеза е класическа характеристика на Базедовата болест (Бб). При проследяването на пациентите с Бб тиреоидни нодули се описват в 10-31% от случаите (3, 5, 6, 8,15). Някои (3, 12, 17), но не всички (8, 10, 15) автори изказват тезата за повишената агресивност на тиреоидния карцином в тази група болни. Асоциацията на тиреоидния карцином с Базедовата болест представлява интерес поради: 1) противоречията относно честотата на тази асоциация и връзката ѝ с наличието на тиреоидни нодули; 2) противоречията относно агресивния характер на тази асоциация и съответно клиничните последици; 3) патогенетичния механизъм, който би могъл да спо-

Group IIIa - with nodule(s) evidenced by imaging techniques - radionuclide imaging and/or ultrasonography (n = 18; 17,5%) and Group IIIb - with diffuse goiter (n = 67; 65%).

Our study shows that 35% (36/103) of a cohort of 103 subjects with GD had thyroid nodules. Eight patients (8/103 - 7,8%) had differentiated papillary cancer, all but one tumour were microcarcinomas. Malignancies were significantly more frequent when nodules were found on clinical examination (p = 0,03). We also observed more thyroid cancers in the total group of patients with nodules than in those with non-nodular diffuse goiter (p = 0,02).

Our results suggest that thyroid nodules are frequent in GD and that differentiated cancers have high prevalence in GD patients with nodular lesions. Although in most cases there is no aggressive histological pattern, caution is needed in the follow-up.

---

**KEY WORDS:** Graves' disease, thyroid cancer, nodule.

---

собства за тиреоидната неопластична трансформация при Базедовата болест. От гледна точка на тези противоречия **цел** на нашето проучване бе да се определи честотата на тиреоидните нодули в кохорта от пациенти с Базедова болест, лекувани хирургично. Освен това анализирахме честотата на тиреоидния карцином в тази група в корелация с наличието или липсата на тиреоидни нодули.

## ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Проучени бяха ретроспективно 103 пациенти (14 мъже, 89 жени на възраст 15-69 години), хоспитализирани в Университетска клиника

St Luc, Брюксел, Белгия, за периода 1990-2000 г. и които бяха оперирани за хипертиреозидизъм. Всеки пациент бе оценен и проследен клинично, биохимично, скintiграфски и ехографски. Диагнозата Бб бе поставена на базата на анамнестичните и клиничните данни за хипертиреозидизъм, повишените серумни нива на свободните тиреоидни хормони ( $fT_3$  и  $fT_4$ ), недоловими или субнормални нива на TSH и наличие на анти-TSH рецепторни антитела (TRAb) в серума.

Пациентите бяха оперирани поради наличие на един или повече тиреоидни нодули и/или голяма щитовидна жлеза и/или неповлияване от медикаментозното лечение и чести рецидиви.

На базата на резултатите от изследванията в предоперативния период според наличието или липсата на тиреоидни нодули те бяха подразделени на групи (фиг. 1). Наличие на тиреоиден нодул се приемаше при категоричното му обособяване на палпация, установено от проследяващия пациента ендокринолог и/или диагностицирането му чрез скintiграфия и/или ехография. Тиреоидната скintiграфия се извършваше с  $^{99}Tc$  или  $^{123}I$  и бяха ус-

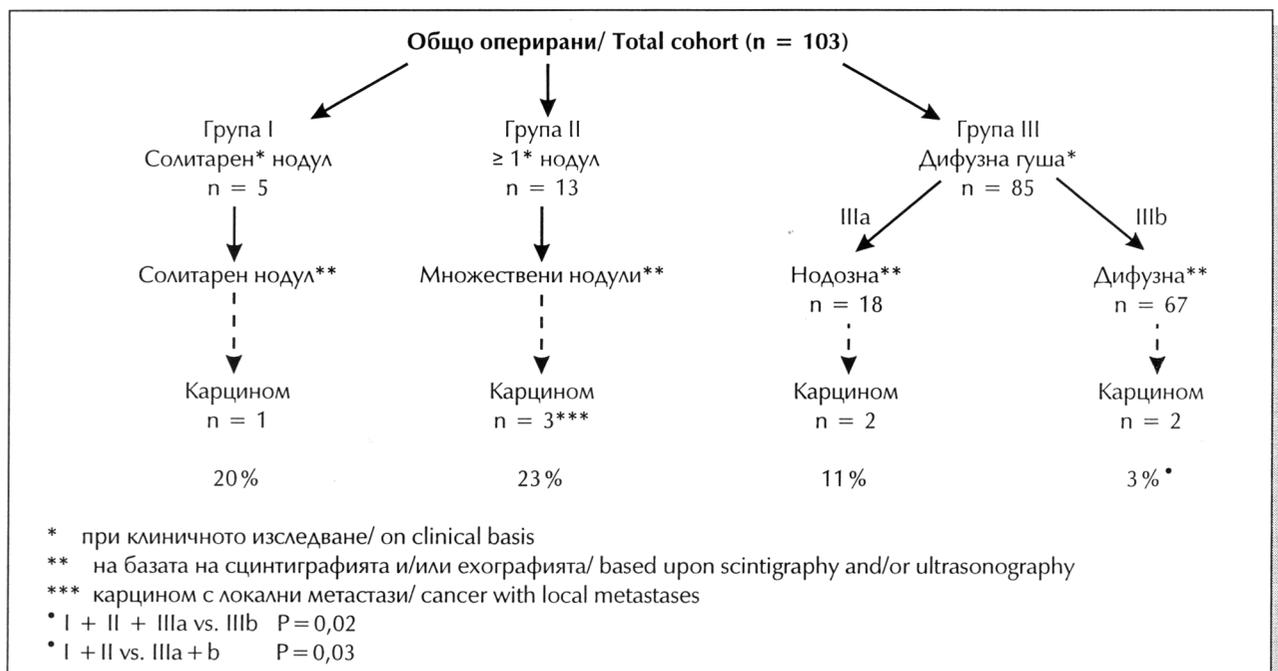
тановени хипофункциониращи зони (студени "възли"). Тиреоидната ехография се извършваше със 7,5-MHz линейарен трасдюсер.

Група I пациенти ( $n = 5$ ; 4,9%) се характеризираше с наличието на солитарен тиреоиден нодул, установен при клиничното изследване и потвърден чрез скintiграфията и/или ехографията.

Група II пациенти ( $n = 13$ ; 12,6%) се характеризираше с наличие на  $\geq 1$  нодули на палпация и диагностицирани като множествени чрез образните методики.

Група III пациенти ( $n = 85$ ) се характеризираше с голяма дифузна щитовидна жлеза, без клинични данни за тиреоидни нодули. При 18 от тях (17,5%) (група IIIa) тиреоидни нодули бяха открити при скintiграфското и/или ехографското изследване. В останалите 67 лица с Бб (65%) (група IIIb) дифузността на тиреоидния паренхим бе потвърдена с образните изследвания.

Тотална или субтотална тиреоидектомия и хистопатологично изследване бе извършено при всички лица. Наличие на окултен тиреоиден карцином (микрокарцином) се приемаше, когато карциномът бе с диаметър под 10 mm.



Фиг. 1. Общо оперирани и разпределението им според наличие на нодул(и).  
 Fig. 1. Total cohort and distribution according to the presence of nodule(s).

Никой от пациентите нямаше анамнестични данни за наследственост за тиреоиден карцином. Двама от пациентите бяха лекувани предварително (5 и 25 години по-рано) с лъчетерапия поради карцином на млечната жлеза.

**Биохимичен анализ.** Серумните TSH и  $fT_4$  бяха измерени радиоимунологично (за TSH - Abbott Diagnostics, Germany; норма: 0,20-3,5  $\mu$ U/ml, и за  $fT_4$  - Stillwater, USA; норма: 0,8-1,8 ng/dl съответно). Серумният  $fT_3$  бе определен имунохемилюминесцентно (Bayer, Germany; норма: 2,8-6,0 pg/ml). TRAb бяха измерени с компетитивен радиорецепторен метод (Medipan Diagnostica, Germany; норма:  $\leq$  12,5 U/l). Анти-тиреопероксидазните антитела (antiTPO Ab) бяха определени с радиолиганден метод (Medipan Diagnostica, Germany; норма:  $\leq$  50 U/ml). Серумният тиреоглобулин (Tg) и антиTg антитела (antiTg Ab) бяха изследвани с имунорадиометричен метод (за Tg - Medipan Diagnostica, Germany; норма:  $\leq$  40 ng/ml, и за antiTg Ab - ZenTech, Belgium; норма:  $\leq$  50 U/ml съответно).

**Статистически анализ.** Резултатите са представени като средна стойност ( $\pm$  SEM) и/или като медиана. Сравнителните анализи са направени, използвайки непараметричните Wilcoxon two-sample test или Fisher's exact test. Статистическият анализ бе направен чрез SAS System software. За сигнификантна стойност бе приемано P, по-малко от 0,05.

## РЕЗУЛТАТИ

В цялата кохорта от 103 оперирани пациенти за Базедова болест намерихме 8 случая на диференциран тиреоиден карцином (7,8%). Всички бяха жени. Техните основни клинични и биохимични характеристики са представени на таблица 1. Всички тумори бяха папиларни карциноми с два случая на фоликуларен вариант и две описания на дифузен склерозиращ вариант.

Карциномите бяха мултифокални при двама болни - при единия пациент унилатерален (случай 7) и при другия пациент билатерален (случай 4).

Седем от туморите бяха окултни карциноми с диаметър под 5 mm при шест от пациентите. При един от случаите туморът бе с големина 17 mm, с ангажиране на локалните лимфни възли.

Четирима от пациентите имаха "студени възли" сцинтиграфски, докато останалите 4 болни с тиреоиден карцином имаха нормални сцинтиграфии.

Разпределението на карциномите според наличието на тиреоидни нодули е представено на фиг.1. Карциномите бяха сигнификантно по-чести, когато тиреоидните нодули се диагностицираха при клиничния преглед (групи I и II) в сравнение с пациентите без нодули на палпация (група III) (P = 0,03). Ние също така установихме

**Таблица 1.** Клинични характеристики на пациентите с Базедова болест и тиреоиден карцином.

**Table 1.** Clinical characteristics of patients with Graves' disease and thyroid cancer.

№	Пол/ Sex	Възраст/ Age г. / y	Група/ Group	Продължителност на Бб/ Duration of GD месеци / monts	"Студен" възел/ Cold Module +/-	Tg (ng/ml)	Тиреоидни автоантитела* / Thyroid Ab			Големина на тумора/ Tumor size (mm)
							TRAb (U/l)	anti-TPO (U/ml)	anti-Tg (U/ml)	
1	F	40	I	10	+	57	15	< 50	< 50	4
2	F	59	II	8	+	110	43	< 50	< 50	2
3	F	25	II	6	-	17	38	19 820	261	4
4	F	27	II	36	+	1078	26	75	50	17(M)
5	F	40	IIIa	10	+	234	117	< 50	< 50	5
6	F	56	IIIa	4	-	8	27	640	380	3
7	F	33	IIIb	96	-	56	35	6760	100	1(M)
8	F	25	IIIb	12	-	1340	> 200	> 200 000	146	3

\* Серумни нива на антителата при диагностициране на Бб/ Antibodies serum levels at the time of diagnosis of GD  
M - мултифокален/multifocal

**Таблица 2.** Хистологичен анализ на палпируемите "студени" тиреоидни нодули.

**Table 2.** Histological analysis of palpable cold thyroid nodules.

**Група I (солитарен нодул на палпация и с образните методики) / Group I (one nodule by palpation and by imaging techniques)**

n = 1 Папиларен карцином/Papillary carcinoma  
n = 3 Нодул с колоидно съдържимо/Colloid nodules  
n = 1 Кистаденом/Cystic nodule

**Група II (≥ 1 нодул на палпация, множествени с образните методики) / Group II (≥ 1 nodule by palpation, multiple by imaging techniques)**

n = 2 Папиларен карцином/Papillary carcinoma  
n = 2 Hurthle клетъчен аденом/Hurthle cell adenoma  
n = 2 Лимфоцитарен тиреоидит/Lymphocytic thyroiditis  
n = 1 Фиброаденом/Fibrous adenoma  
n = 1 Кистаденом/Cystic nodule  
n = 1 Нодул с колоидно съдържимо/Colloid nodule

по-голям брой тиреоидни карциноми в цялата група пациенти с нодуларни образувания (намерени клинично - групи I и II, или открити с образните методики - група IIIa), спрямо тези с дифузна гуша (група IIIb) ( $P = 0,02$ ).

Хистологичният анализ на "студените" взети на скенциграфското изследване при пациентите с клинично палпиращи се тиреоидни нодули (групи I и II) е представен на таблица 2. Двама от пациентите са с окултен и един с макрокарцином, 2 имат аденом на Hurthle adenoma и 9 пациенти са с други доброкачествени лезии. Следователно 3 карцинома бяха намерени сред 14 "студени" възела (21 %).

Не установихме статистически значима разлика в клиничните и биохимичните характеристики между пациентите с тиреоидни карциноми и тези с доброкачествени нодули (таблица 3). Двама от 103 пациенти с Бб (2 %) имаха анамнеза за облъчване в областта на шията, единият пациент (случай 2) впоследствие разви карцином, а другият - доброкачествен тиреоиден нодул.

## ОБСЪЖДАНЕ

Нашето проучване показва, че 35 % (36/103) от кохортата от 103 пациенти с Бб имаха тиреоидни нодули. Тази релативно по-висока честота в сравнение с други проучвания (3, 5, 6, 8, 15) вероятно се дължи на дизайна на изследването, при което нодулите бяха диагностицирани не само на палпация, но също така и с образни

методики, в частност с ехография.

Честотата на тиреоидния карцином в нашата група пациенти с Бб бе 7,8%. Този резултат е в съгласие с предишни съобщения, посочващи, че честотата му при Бб е от 2,6 до 9,8% (1-3, 8, 10, 13, 15, 17). Всички с изключение на един са микрокарциноми. Този резултат потвърждава данните, посочващи, че папиларните микрокарциноми са особено чести при пациенти, оперирани по повод Бб (8).

От друга страна, трябва да отбележим, че окултни папиларни карциноми са диагностицирани в 3 до 13% в серии от аутопсии на пациенти без Бб - честота, близка до намерената от нас (4, 11).

Всички пациенти с карциноми в нашата група бяха жени, което също е отбелязано от Hales et al., Pellegriti et al. (8, 17). Липсваха анамнестични данни за наследственост за тиреоиден карцином.

Тиреоидните карциноми бяха сигнификантно по-чести при наличие на нодули при Бб в сравнение със случаите с дифузна щитовидна жлеза. Някои от солитарните нодули, намерени при клиничния преглед, бяха диагностицирани като множествени чрез ехографското изследване. В групата пациенти с клинично палпаторни солитарни или множествени тиреоидни нодули честотата на карциномите бе близка. Нашите данни показват, че всички пациенти с Бб и нодули, установени на палпация или с образните методики, трябва да се проследяват внимателно за изключване наличие на тиреоиден карцином.

В нашето проучване един от двамата пациенти с Бб с анамнеза за предшестващо облъчване в шийната област 5 години по-късно е с множествени тиреоидни нодули на палпация, скенциграфски идентифицирани като "студени". При оперативното лечение бе намерен папиларен - вариант фоликуларен карцином. Въпреки че броят на пациентите с облъчване в областта на щитовидната жлеза е малък, този случай подкрепя данните за ролята на облъчването като рисков фактор за карцином на щитовидната жлеза, особено при лица с генетична предиспозиция (2, 9).

Съобщено бе за повишена агресивност на тиреоидните карциноми при Бб (3, 12, 17). В подкрепа на тази теза са резултатите на Filetti et al., които показаха, че серумните TRAb от паци-

енти с Бб и тиреоиден карцином повишават cAMP в клетки от тиреоиден фоликуларен карцином в *in vitro* опитни постановки и увеличават ДНК продукцията в култури от плъши тиреоидни фоликуларни клетки (7). Това откритие бе оспорено от други автори (8). Нашите данни показват, че в 75 % (6/8) от нашите пациенти тиреоидните карциноми са неагресивни и са по-малки от 5 mm в диаметър. Ние също така не установихме клинични и биохимични разлики между групите пациенти с тиреоидни карциноми и тези с доброкачествени нодули, включително и по отношение на тиреоглобулиновите серумни нива. Интересно е да отбележим, че само 4 от пациентите с карцином бяха с хипофункциониращи "студени" възли на сцинтиграфиите. Все пак в съгласие с резултатите на Filetti et al. в един от случаите тиреоидният карцином бе с по-агресивен ход, с васкуларна инвазия и метастази в локалните лимфни възли.

Тъй като не намерихме разлика в серумните нива на TRAb между групите пациенти с бе-

нигнени и малигнени тиреоидни лезии, не можем да потвърдим, макар и индиректно, ролята на TRAb за стимулиране растежа на тиреоидния карцином при пациентите с Бб, което следователно ни изглежда неубедително. Тези наблюдавани разлики могат да се обяснят с различни генетични и географски фактори, броя на пациентите, включени в проучванията, както и чрез различните молекулярни механизми, лежащи в основата на формирането на тиреоидния карцином (4, 14, 16).

**В заключение**, тиреоидните нодули са чести при Бб. Диференцираните карциноми се срещат по-често при пациенти с Бб и с нодули. Въпреки че в повечето случаи те нямат агресивни хистологични характеристики, е необходимо внимателното проследяване на пациентите с Бб в хода на лечението.

*Благодарност. Авторите благодарят на д-р С. Vequin, от Медицинския архив, за помощта при статистическия анализ и на г-жа S. Meerkens за отличното техническо изпълнение*

**Таблица 3.** Сравнение на някои параметри на пациентите с Базедова болест с доброкачествени тиреоидни нодули и с тиреоидни карциноми

**Table 3.** A comparison of various parameters of Graves' disease patients with benign thyroid nodules and thyroid cancers.

Параметър/Parameter	Доброкачествени нодули /Benign Nodules, n = 30	Тиреоидни карциноми/Thyroid cancers, n = 8	P
Възраст/Age	45 ± 2 (46) <sup>a</sup>	38 ± 5 (36)	0,21 <sup>b</sup>
Пол/Sex (M/F)	5/25 (17/83 %)	0/8 (0/100 %)	0,56 <sup>c</sup>
Офталмопатия/Ophthalmopathy (+/-)	10/20 (33/67 %)	2/6 (25/75 %)	1,00 <sup>c</sup>
Тютюнопушене/Smoking habits (+/-)	8/22 (27/73 %)	3/5 (37/63 %)	0,67 <sup>c</sup>
Наследственост/Family history of thyroid disease (+/-)	1/29 (3/97 %)	1/7 (13/87 %)	0,38 <sup>c</sup>
Продължителност на Бб/Duration of GD (месеци/months)	22 ± 4 (17,5)	25 ± 11 (11)	0,65 <sup>b</sup>
Предходно облъчване/Previous external irradiation (+/-)	1/29 (3/97 %)	1/7 (13/87 %)	0,38 <sup>c</sup>
T3 токсикоза/T3 toxicosis (+/-)	11/19 (37/63 %)	2/6 (25/75 %)	0,70 <sup>c</sup>
Преди операцията/At surgery			
TRAb (U/l)	47 ± 11 (29)	69 ± 29 (35)	0,64 <sup>b</sup>
Anti-TPO Ab (U/ml)	17105 ± 8322 (2514)	28122 ± 23370 (357)	0,51 <sup>b</sup>
Anti-Tg Ab (U/ml)	1371 ± 1143 (55)	116 ± 41 (50)	0,66 <sup>b</sup>
Tg (ng/ml)	827 ± 305 (335)	562 ± 194 (110)	0,15 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> средна стойност/mean с SEM (median)  
<sup>b</sup> Wilcoxon two-sample test  
<sup>c</sup> Fisher's exact test

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Сечанов, Т., Ив. Мендизов. Хипертиреозизъм и карцином на щитовидната жлеза. *Хирургия*, XL, 1987, 5, 69-75.
2. Behar, R., M. Arganini, T. C. Wu, M. McCormick, F. H. Strauss, L. J. de Groot. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery*, 100, 1986, 1121-1127.
3. Belfiore, A., M. R. Garofalo, D. Giuffrida, F. Runello, S. Filetti, A. Fiumara, O. Ippolito, R. Vigneri. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Grave's disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 70, 1990, 830-835.
4. Belfiore, A., D. Russo, R. Vigneri, S. Filetti. Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol*, 55, 2001, 711-718.
5. Carnell, N. E., W. A. Valente. Thyroid nodules in Graves' disease: classification, characterization, and response to treatment. *Thyroid*, 8, 1998, 571-576.
6. Dobyns, B. M., G. E. Sheline, J. P. Workman, E. A. Tompkins, W. M. McConahey, D. V. Becker. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*, 38, 1974, 976-998.
7. Filetti, S., A. Belfiore, S. Amir, G. H. Daniels, R. Vigneri, O. Ippolito, S. H. Ingbar. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med*, 318, 1988, 753-759.
8. Hales, I. B., A. McElduff, P. Crummer, P. Clifton-Bligh, L. Delbridge, R. Hoschl, A. Poole, T. S. Reeve, E. Wilmshurst, J. Wiseman. Does Graves' disease or thyrotoxicosis affect the prognosis of thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 75, 1992, 886-889.
9. Hancock, S. L., I. R. McDougall, L. S. Constone. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 30-31, 1995, 1165-1170.
10. Kraimps, J. L., M. H. Bouin-Pineau, M. Mathonnet, L. de Calan, J. Roncery, J. Visset, R. Marechaud, J. Barbier. Multicentre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg*, 87, 2000, 1111-1113.
11. Martinez-Tello, F. J., R. Martinez-Cabruja, J. Fernandez-Martin, C. Lasso-Oria, Ballestin-Carcavilla. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer*, 12, 1993, 4022-4029.
12. Mazzaferri, E. L. Thyroid cancer and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 70, 1990, 826-829.
13. Miccoli, P., P. Vitti, T. Rago, P. Iacconi, L. Bartalena, F. Bogazzi, E. Fiore, R. Valeriano, L. Chiovato, R. Rocchi, A. Pinchera. Surgical treatment of Graves' disease: subtotal or total thyroidectomy? *Surgery*, 120, 1996, 1020-1024.
14. Moretti, F., S. Nanni, A. Pontecorvi. Molecular pathogenesis of thyroid nodules and cancer. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 14, 2000, 517-539.
15. Pacini, F., R. Elisei, G. C. Coscio, S. Anelli, E. Macchia, R. Concetti, P. Miccolli, M. Arganini, A. Pinchera. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest*, 11, 1988, 107-112.
16. Pacini, F., R. Elisei, C. Romei, A. Pinchera. RET proto-oncogene mutations in thyroid carcinomas: clinical relevance. *J Endocrinol Invest*, 23, 2000, 328-338.
17. Pellegriti, G., A. Belfiore, D. Giuffrida, L. Lupo, R. Vigneri. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1998, 2805-2809.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ  
Д-р Жулиета Геренова  
МБАЛ ЕАД  
Първа вътрешна клиника  
ул. Армейска 11, Стара Загора 6003

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE  
Julieta Gerenova, MD  
Medical Faculty  
Department of Internal Diseases  
11, Armeiska Str.,  
6003 Stara Zagora, Bulgaria

## Сибутрамин в лечението на затлъстяването при пациенти със захарен диабет тип 2

Ц. Танкова, Г. Даковска, М. Лазарова, Л. Даковска, Г. Кирилов, Д. Коев  
Клиничен център по ендокринология и геронтология  
Медицински университет - София

## Sibutramine in the Treatment of Obesity in Type 2 Diabetic Patients

T. Tankova, G. Dakovska, M. Lazarova, L. Dakovska, G. Kirilov, D. Koev  
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
Medical University - Sofia

### Резюме

Цел на настоящото рандомизирано, контролирано, отворено проучване бе да се анализира ефектът на сибутрамин в съчетание с нискоенергийна диета върху телесното тегло, мастната маса, серумните липиди, гликемичния контрол, инсулиновата секреция и инсулиновата резистентност при пациенти със захарен диабет тип 2 и затлъстяване. 53 пациенти, на средна възраст  $46,2 \pm 7,4$  години и ИТМ  $33,9 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup> бяха лекувани със сибутрамин в средна доза  $12,7 \pm 2,8$  mg за 3 месеца. 42 подбрани по възраст и ИТМ пациенти само на нискоенергиен режим бяха проследени за същия период от време като контролна група. Инсулиновата секреция бе изследвана в хода на ВГТТ; инсулиновата резистентност бе оценена с индекс НОМА. Установихме значимо снижение на телесното тегло в групата на сибутрамин (6,8%) в сравнение с контролната

### Abstract

The aim of the present controlled, randomized, open-label study was to evaluate the effect of sibutramine combined with hypocaloric diet on body weight, body fat mass, lipid parameters, glycaemic control, insulin secretion and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. 53 diabetic patients, of mean age  $46,2 \pm 7,4$  years and mean BMI  $33,9 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup> were treated with sibutramine at a mean dose of  $12,7 \pm 2,8$  mg for three months. 42 age- and BMI-matched type 2 diabetic patients only on hypocaloric diet were also followed-up and served as a control group. Insulin secretion was studied during IVGTT. Insulin resistance was assessed by the HOMA index. We have found a significant reduction in body weight in the sibutramine-treated group - 6,8%, while in the control group it was 2,9% ( $p < 0,0001$  between the groups). This was accompanied by a significant re-

група (2,9%,  $p < 0,0001$ ), придружено от значимо редуциране на мастната маса ( $p < 0,001$ ) и намаляване на обиколката на талията ( $p < 0,001$ ).  $HbA_{1c}$  се снижи значимо след приложение на сибутрамин ( $p = 0,04$ ). Наблюдавахме значимо повишение на HDL-холестерола ( $p < 0,05$ ) и снижение на LDL-холестерола ( $p < 0,05$ ) в групата на сибутрамин. При пациентите на сибутрамин установихме снижение на инсулиновата резистентност с 20,6% ( $p = 0,002$ ). Редукцията на телесно тегло бе съпроводена от покачване на първата фаза на инсулинова секреция с 36,6% при пациентите на сибутрамин ( $p < 0,001$ ), при значимо снижение на втората фаза и на площта под кривата за тоталната инсулинова секреция. В заключение, приложението на сибутрамин води до значимо снижение на телесното тегло, мастната маса, обиколката на талията, подобрява гликемичния контрол, липидните показатели, инсулиновата чувствителност и динамиката на инсулиновата секреция при пациенти със захарен диабет тип 2 със затлъстяване. Така сибутрамин се явява ефективно средство в цялостния терапевтичен подход при затлъстяване и захарен диабет тип 2.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** сибутрамин, затлъстяване, захарен диабет тип 2, инсулинова секреция, инсулинова резистентност.

---

Затлъстяването е хронично състояние, общопризнато за сериозен здравен и социален проблем (22). Честотата му прогресивно нараства през последните десетилетия както в развитите, така и в развиващите се страни (22). Понастоящем наднорменото тегло и затлъстяването са достигнали такива епидемични размери, че засягат почти половин милиард души в световен мащаб. Затлъстяването е свързано с редица метаболически и сърдечно-съдови рискови фактори като артериална хипертония, дислипидемия, захарен диабет, сърдечни заболявания, както и с повишен риск от сърдечно-съдова смъртност (20). През 1998 г. Американската кардиологична асоциация определи затлъстяването като главен модифицируем рисков фактор за исхемична болест на сърцето (2). Затлъстяването оказва изк-

лючително неблагоприятен ефект върху качеството на живот на хората и намалява продължителността на живота им.

Установено е, че дори умереното снижаване на телесното тегло (с 5 до 10%) може значимо да намали риска от смъртност сред хората с усложнения на затлъстяването. Има доказателства, че загубата на тегло може да окаже благоприятен ефект по отношение профилактика на две от най-честите усложнения на затлъстяването - захарен диабет тип 2 и артериална хипертония (8, 19).

Затлъстяването се приема за хронично заболяване, което се нуждае от лечение. Ето защо с цел постигане редукция на теглото и поддържането му са разработени редица медикаменти.

---

**KEY WORDS:** sibutramine, obesity, type 2 diabetes, insulin secretion, insulin resistance.

---

лючително неблагоприятен ефект върху качеството на живот на хората и намалява продължителността на живота им.

Установено е, че дори умереното снижаване на телесното тегло (с 5 до 10%) може значимо да намали риска от смъртност сред хората с усложнения на затлъстяването. Има доказателства, че загубата на тегло може да окаже благоприятен ефект по отношение профилактика на две от най-честите усложнения на затлъстяването - захарен диабет тип 2 и артериална хипертония (8, 19).

Затлъстяването се приема за хронично заболяване, което се нуждае от лечение. Ето защо с цел постигане редукция на теглото и поддържането му са разработени редица медикаменти.

Сибутрамин е третичен амин, който потиска обратното захващане на серотонин и нор-адреналин, освобождавани от хипоталамичните неврони, които са ангажирани в регулирането на енергийния баланс и контролирането на телесното тегло (9). Сибутрамин води до намаляване на телесното тегло чрез двоен механизъм на действие - върху приема и разхода на енергия. Той ускорява настъпването и удължава чувството на ситост и повишава термогенезата. В редица проучвания е установена дългосрочната ефективност и безопасност на този нов медикамент за контрол на телесното тегло (3, 7, 16, 17).

**Цел** на настоящото проучване бе да се анализира ефектът на сибутрамин върху телесното тегло, мастната маса, гликемичния контрол, липидните параметри, инсулиновата секреция и инсулиновата резистентност при пациенти със захарен диабет тип 2 и затлъстяване.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В настоящото проучване участваха 95 пациенти със захарен диабет тип 2 и различна степен на затлъстяване (51 жени и 44 мъже). Те бяха разпределени на случаен принцип в две групи:

- 53 пациенти със захарен диабет тип 2 (група на сибутрамин) (28 жени и 25 мъже), на средна възраст  $46,2 \pm 7,4$  години, среден ИТМ  $33,9 \pm 2,5$  kg/m<sup>2</sup>, средна давност на диабета  $5,9 \pm 2,4$  години и средна давност на затлъстяването  $12,9 \pm 3,9$  години - при тях бе приложено лечение със сибутрамин 10 mg (Reductil, Abbott Laboratories, USA) веднъж дневно в допълнение към нискоенергиен хранителен режим в продължение на 3 месеца;

- 42 пациенти със захарен диабет тип 2 (контролна група) (23 жени и 19 мъже), на средна възраст  $45,2 \pm 5,2$  години, среден ИТМ  $34,2 \pm 3,1$  kg/m<sup>2</sup>, средна давност на диабета  $6,9 \pm 3,9$  години и средна давност на затлъстяването  $14,2 \pm 4,2$  години - при тях бе приложен само нискоенергиен хранителен режим в продължение на 3 месеца.

Пациенти с исхемични инциденти, неовладяна хипертония и сериозни ЕКГ-отклонения не бяха включвани в проучването. В проучването участваха пациенти с артериална хипертония, добре контролирана с антихипертензивна тера-

пия. Дизайнът на проучването бе в съответствие с изискванията на Декларацията от Хелзинки. Всички пациенти дадоха писмено съгласие за участие в проучването.

Лечението на захарния диабет при двете групи пациенти бе, както следва:

- Група на сибутрамин: 13 - на диета, 34 - на метформин в максимална доза 2,55 g дневно, 6 - на метформин в максимална доза 2,55 g дневно и сулфонилуреен препарат;

- Контролна група: 9 - на диета, 29 - на метформин в доза 2,55 g дневно, 4 - на метформин в максимална доза 2,55 g дневно и сулфонилуреен препарат.

Пациентите бяха поддържали антидиабетната си терапия непроменена поне 3 месеца преди включване в проучването, както и през целия период на проучването.

Изходно и след 3 месеца при двете групи пациенти проследихме: телесно тегло, ИТМ, мастна маса, обиколка на талия, гликемичен контрол (HbA<sub>1c</sub>), липидни параметри, лабораторни показатели за безопасност, инсулинова секреция, инсулинова резистентност, странични ефекти.

Процентът на телесна мастна маса бе измерен чрез импедансен метод (Omron, USA).

Кръвни проби за HbA<sub>1c</sub>, липидни показатели (общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицериди), биохимични показатели (ALAT, ASAT, GGT, пикочна киселина, креатинин, алкална фосфатаза, общ белтък) бяха вземани сутрин на гладно след 12-часово гладуване.

HbA<sub>1c</sub> бе изследван с DCA 2000 (Bayer, Germany) (нормални граници 4,1-6,1 %).

Инсулиновата секреция бе изследвана в хода на венозен глюкозо-толерансен тест (ВГТТ) при всички пациенти със захарен диабет тип 2 изходно и след 3 месеца. ВГТТ бе проведен след стандартно обременяване с глюкоза в доза 0,5 g/kg телесно тегло, инжектирана под формата на 40% разтвор за 2 минути. Кръвни проби за изследване на глюкоза и инсулин бяха вземани на минути 0, 1, 3, 10, 30 и 60. Първата фаза на инсулинова секреция (ПФИС) бе определена като сума от инсулиновите нива на 1 и 3 минута, а втората фаза (ВФИС) - чрез стойностите на 30 и 60 минута (21). Площта под кривата (ППК) бе изчислена за общата инсулинова секреция в хода на ВГТТ с помощта на трапецовиден метод.

Инсулиновата резистентност е определена чрез индекс НОМА съобразно формулата: плазмена глюкоза (mmol/l) x серумен инсулин на гладно (mU/l) /22,5 (11). Плазмената глюкоза бе изследвана с глюкозен анализатор (Beckman, USA).

Серумните инсулинови концентрации бяха определени чрез метод МЕІА, с помощта на търговски кит (Abbott, USA) (нормални граници - 2-25 mU/l).

Базалната обмяна и енергийните разходи на пациентите бяха измерени чрез индиректна калориметрия с метод Сапору за възрастни (Deltatrac II, Datex-Ohmeda, Finland).

Всички пациенти попълниха тридневен хранителен дневник преди включване в проучването. На всички бе назначен нискоенергиен хранителен режим - с дефицит от 600 kcal дневно, след определяне на общия дневен енергиен разход на базата на основната обмяна, изчислена с индиректна калориметрия. Индивидуалната диета на всеки пациент се базираше на определеното с индиректна калориметрия усвояване на отделните хранителни вещества - въглеhidрати, мазнини, белтъци.

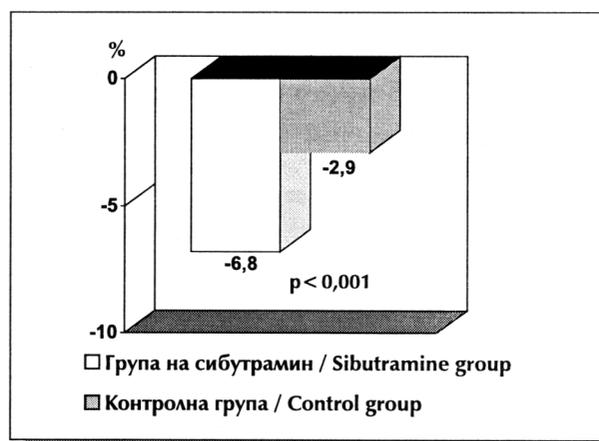
На всички пациенти бе препоръчано ходене 30 минути дневно (3 часа и половина седмично).

**Статистическият анализ** бе проведен с помощта на статистически пакет SPSS. Резултатите са представени като средни стойности  $\pm$  стандартно отклонение.

## РЕЗУЛТАТИ

Всички пациенти в групата на сибутрамин започнаха с дневна доза 10 mg през първия месец; след това според постигнатата загуба на тегло продължиха със средна доза  $12,7 \pm 2,8$  mg дневно през следващите 2 месеца.

Установихме снижение на телесното тегло с 6,8% в групата на сибутрамин (от  $95,3 \pm 10,3$  на  $88,8 \pm 8,5$  kg,  $p < 0,0001$ ), докато при контролната група снижението бе с 2,9% (от  $91,7 \pm 8,8$  на  $89,0 \pm 7,9$  kg,  $p > 0,1$ ), като разликата между двете групи е значима ( $p < 0,001$ ) (фиг. 1). 73,6% от пациентите със захарен диабет тип 2 на сибутрамин постигнаха редукация на теглото с над 5%, в сравнение с 11,9% от пациентите от конт-



**Фигура 1.** Промяна на телесното тегло (%) при двете групи пациенти със захарен диабет тип 2 (група на сибутрамин и контролна група) след 3 месеца.

**Figure 1.** Change in body weight (%) in the two groups of type 2 diabetic patients (sibutramine-treated group and control group) after 3 months.

ролната група.

Предизвиканото от сибутрамин намаление на теглото бе придружено от значимо снижение на мастна маса (таблица 1). Данните, отнасящи се до обиколката на талия изходно и след 3 месеца при двете групи, са представени на таблица 1.

HbA<sub>1c</sub> спадна от  $7,39 \pm 0,9\%$  на  $7,06 \pm 0,8\%$  в групата на сибутрамин ( $p = 0,04$ ) и от  $7,28 \pm 1,1$  на  $7,23 \pm 1,0\%$  в контролната група пациенти с диабет ( $p > 0,8$ ). Всички пациенти поддържаха изходната си перорална антидиабетна терапия (медикамент, доза) до края на проучването.

Промените в липидните показатели след 3 месеца при двете групи пациенти със захарен диабет са представени на таблица 2. Установихме значимо снижение на LDL-холестерол и покачване на HDL-холестерол при групата на сибутрамин в сравнение с контролната група ( $p < 0,05$ ).

Резултатите ни показаха значимо снижение на пикочната киселина при групата на сибутрамин (от  $376 \pm 96$  на  $328 \pm 99$  mmol/l,  $p = 0,01$  в сравнение с контролната група).

Установихме снижение на инсулиновата резистентност с 20,6% в групата диабетци на сибутрамин (от  $9,12 \pm 3,2$  на  $7,24 \pm 2,9$  mU/l.mmol/l,  $p = 0,002$ ), като разликата с контролната група (от  $8,85 \pm 3,0$  на  $8,29 \pm 3,4$  mU/l.mmol/l,  $p > 0,1$ ) е зна-

**Таблица 1.** Промяна на обиколката на талията и на телесната мастна маса при двете групи пациенти със захарен диабет (група на сибутрамин и контролна група) след 3 месеца.

**Table 1.** Change in waist circumference and body fat mass in the 2 groups of diabetic patients (sibutramine-treated group and control group) after 3 months.

Параметър/ Parameter	Период/ Period	Група на сибутрамин/ Sibutramine group	Контролна група/ Control group
Обиколка на талия/ Waist circumference (cm)	изходно/baseline 3-и месец/3rd month	104,2 ± 9,9 95,8 ± 10,7 **, #	104,5 ± 11,5 102,6 ± 12,7
Телесна мастна маса/ Body fat mass (%)	изходно/baseline 3-и месец/3rd month	36,8 ± 4,1 34,9 ± 3,2 *, #	34,9 ± 6,1 34,1 ± 6,0
Телесна мастна маса/ Body fat mass (kg)	изходно/baseline 3-и месец/3rd month	35,2 ± 5,5 31,1 ± 5,9 **, #	31,5 ± 5,7 30,0 ± 5,7

Стойностите са средни ± SD. \* - p < 0,001 спрямо изходни стойности; \*\* - p < 0,0001 спрямо изходни стойности; # - p < 0,001 спрямо контролната група  
Values are means ± SD. \* - p < 0,001 vs baseline values; \*\* - p < 0,0001 vs baseline values; # - p < 0,001 vs control group

чима (p < 0,01). Наблюдавахме значима корелация между загубата на тегло и снижението на инсулиновата резистентност (r = 0,52, p < 0,01).

Данните, отнасящи се до промяната на ПФИС, ВФИС, инсулинемията на гладно и ППК за общата инсулинова секреция в хода на ВГТТ при двете групи пациенти със захарен диабет тип 2, са представени на таблица 3. Редукцията на тегло бе съпроводена от покачване на ПФИС при пациентите със захарен диабет - с 36,6% в групата на сибутрамин и със 7,4% в контролната група, като разликата между двете групи е значима (p < 0,0001). Пациентите не съобщиха за сериозни странични явления в хода на тримесеч-

ния период на наблюдение. Медикаментът се понесе добре от пациентите и нито един от тях не отпадна от проучването поради странични явления. Дванадесет от пациентите в групата на сибутрамин бяха с артериална хипертония, добре контролирана с антихипертензивна терапия. Наблюдавахме покачване на систолното артериално налягане след първия месец на лечението със сибутрамин (с 2,9 ± 1,8 mm Hg). След тримесечния период на приложение на сибутрамин обаче не установихме покачване на систолното налягане, а дори снижение с 0,8 ± 0,7 mm Hg, като диастолното налягане спадна с 2,6 ± 1,1 mm Hg. При контролната група пациенти систолно-

**Таблица 2.** Промяна на общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол и триглицериди при двете групи пациенти със захарен диабет (група на сибутрамин и контролна група) след 3 месеца.

**Table 2.** Change in total cholesterol, HDL- and LDL-cholesterol and triglycerides in the 2 groups of diabetic patients (sibutramine-treated group and control group) after 3 months.

Параметър/ Parameter	Период/ Period	Група на сибутрамин/ Sibutramine group	Контролна група/ Control group
Общ холестерол/ Total cholesterol (mmol/l)	изходно/baseline 3-и месец/3rd month	6,15 ± 1,3 5,78 ± 1,2	5,45 ± 1,1 5,64 ± 0,9
HDL-холестерол/ HDL-cholesterol (mmol/l)	изходно/baseline 3-и месец/3rd month	0,87 ± 0,16 0,94 ± 0,12 *, #	0,91 ± 0,24 0,90 ± 0,21
LDL-холестерол/ LDL-cholesterol (mmol/l)	изходно/baseline 3-и месец/3rd month	4,4 ± 1,1 3,9 ± 1,0 *, #	3,6 ± 1,2 3,65 ± 1,1
Триглицериди/ Triglycerides (mmol/l)	изходно/baseline 3-и месец/3rd month	2,29 ± 0,9 2,23 ± 0,8	2,16 ± 0,8 2,09 ± 0,9

Стойностите са средни ± SD. \* - p < 0,01 спрямо изходни стойности; # - p < 0,05 спрямо контролната група  
Values are means ± SD. \* - p < 0,01 vs baseline values; # - p < 0,05 vs control group

**Таблица 3.** Промяна на първа и втора фаза на инсулинова секреция, базална инсулинова секреция и площи под кривата (ППК) за общата инсулинова секреция в хода на ВГТТ при двете групи пациенти със захарен диабет (група на сибутрамин и контролна група) след 3 месеца.

**Table 3.** Change in first and second phases of insulin secretion, basal insulin secretion and areas under the curve (AUC) for total insulin secretion during IVGTT in the 2 groups of diabetic patients (sibutramine-treated group and control group) after 3 months.

Параметър/ Parameter	Период/ Period	Група на сибутрамин/ Sibutramine group	Контролна група/ Control group
Първа фаза на инсулинова секреция/ First phase insulin secretion (mU/l)	изходно/baseline 3-и месец/3rd month	42,9 ± 21,1 58,6 ± 17,7 **, #	46,2 ± 20,5 49,6 ± 22,3
Втора фаза на инсулинова секреция/ Second phase insulin secretion (mU/l)	изходно/baseline 3-и месец/3rd month	97,4 ± 30,1 79,1 ± 28,9 *, #	117,2 ± 33,9 107,8 ± 27,9
Базална инсулинова секреция/ Basal insulin secretion (mU/l)	изходно/baseline 3-и месец/3rd month	22,3 ± 7,1 20,1 ± 5,3	20,1 ± 6,0 20,3 ± 7,9
ППК за общата инсулинова секреция/ AUC for total insulin secretion (mU/lx60 min)	изходно/baseline 3-и месец/3rd month	2530 ± 611 2227 ± 586 **, #	2863 ± 557 2758 ± 540

Стойностите са средни ± SD. \* - p < 0,001 спрямо изходни стойности; \*\* - p < 0,0001 спрямо изходни стойности;  
# - p < 0,001 спрямо контролната група; # # - p < 0,0001 спрямо контролната група  
Values are means ± SD. \* - p < 0,001 vs baseline values; \*\* - p < 0,0001 vs baseline values;  
# - p < 0,001 vs control group; # # - p < 0,0001 vs control group

то налягане спадна с  $3,7 \pm 2,9$  mm Hg, като разликата с групата на сибутрамин не е значима. Антихипертензивната терапия на пациентите остана непроменена в хода на тримесечното проучване. Не установихме значима промяна в сърдечната честота след тримесечното приложение на сибутрамин (увеличение с  $3,9 \pm 2,5$  удара/минута). Четирима пациенти съобщиха за безсъние, 3 - съхнене на устата, 2 - нервност, 2 - обстипация, 2 - сърцебиене. Тези странични ефекти намаляха по тежест и честота след първите 1-2 седмици и не наложиха преустановяване на лечението. Не установихме промяна в биохимичните лабораторни показатели за безопасност след тримесечното приложение на сибутрамин и при контролната група.

## ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от проведеното проучване показват, че приложението на сибутрамин води до значимо снижение на телесното тегло при пациенти със захарен диабет тип 2 и затлъстяване. Тези резултати са сравними със съобщените от други автори (3, 4, 5, 7, 14, 16), въпреки че продължителността на лечението в настоящото проучване бе по-кратка в сравнение с повечето от тях (7, 14, 16). Считаме, че вероятно индивидуалният нискоенергиен хранителен режим също

е допринесъл за постигнатите резултати, както и за тези при контролната група. N. Finer et al. са наблюдавали сходен ефект на сибутрамин върху телесното тегло в тримесечно проучване при пациенти със захарен диабет (3). Снижението на телесното тегло бе съпроводено от значително намаление на мастната маса при групата на сибутрамин. Обиколката на талията е удобен параметър, показателен за висцерално затлъстяване. Добре известно е, че абдоминалната мастна маса корелира значимо с инсулиновата резистентност и редица асоциирани рискови фактори (15). Повишеният риск се определя по-скоро от разпределението на мастната тъкан, а не от затлъстяването като цяло. Резултатите ни показваха значимо снижение на обиколката на талията при групата на сибутрамин в сравнение с контролната група, което показва повлияване на висцералното затлъстяване.

Добрят гликемичен контрол е една от основните цели на лечението на захарния диабет, който е доказал в дългосрочен аспект благоприятния си ефект върху усложненията на заболяването (18). Резултатите от настоящото проучване показват, че индуцираната от сибутрамин загуба на тегло подобрява значимо гликемичния контрол ( $HbA_{1c}$ ) при пациенти със захарен диабет тип 2 със затлъстяване, което е наблюдавано и в други проучвания (3, 4, 5).

Оказа се, че редуцията на тегло е свързана със значимо подобрене на метаболитния профил на пациентите със захарен диабет. Установихме благоприятен ефект на предизвиканата от сибутрамин загуба на тегло върху липидния профил на пациентите - значимо снижение на LDL-холестерола и увеличение на HDL-холестерола в сравнение с контролната група. Благоприятен ефект на сибутрамин върху липидния профил е съобщен и от други автори, въпреки че те са установили значимо снижение на нивото на триглицеридите и липса на ефект върху LDL-холестерола (3, 4, 7, 12, 17).

Установихме значимо снижение на нивото на пикочната киселина в групата на сибутрамин в сравнение с контролната група. Все още в литературата коментарите относно значимостта на пикочната киселина като рисков сърдечно-съдов фактор са спорни. Има обаче доказателства от редица съвременни проучвания, че предизвиканата от сибутрамин загуба на тегло значимо снижава нивото на пикочната киселина и че това снижение е пропорционално на степента на редуцията на тегло (5, 12).

Добре известно е, че инсулин се секретира от бета-клетките на панкреаса двуфазово - ранно изтърсване на инсулин в рамките на първите 10 минути, последвано от постепенно покачваща се втора фаза на инсулинова секреция (6). Захарен диабет тип 2 се характеризира с нарушение както на инсулиновата секреция, така и на инсулиновото действие. Функционални нарушения на нивото на бета-клетките на панкреаса - най-вече снижена първа фаза на инсулинова секреция, са налице още в ранните фази на развитието на заболяването. Приема се, че загубата на първата фаза на инсулинова секреция е най-рано доловимото отклонение при лица, които са обречени да развият захарен диабет тип 2. Ето защо анализирахме първата фаза на инсулинова секреция при изследваните от нас пациенти. Резултатите ни показват покачване на първата фаза на инсулинова секреция с 36,6% при пациентите на сибутрамин, което представлява основния бета-клетъчен дефект при захарен диабет тип 2. Това беше съпроводено от значимо снижение на втората фаза на инсулинова секреция с 18,8% и от значимо намаление на площта под кривата за общата секреция (с 12%) в хода

на ВГТТ. По този начин сибутрамин, предизвиквайки загуба на телесно тегло, изглежда подобрява динамиката на инсулинова секреция при пациенти със захарен диабет тип 2, покачвайки първата фаза на инсулинова секреция и намалявайки общата инсулинова секреция.

Инсулиновата резистентност е характерна за редица състояния като например захарен диабет тип 2, намален глюкозен толеранс, затлъстяване и др. и е тясно свързана с редица сърдечно-съдови рискови фактори. Има доказателства, че снижаването на хиперинсулинемията може да намали сърдечно-съдовите инциденти при лица с инсулинова резистентност (10). Поради това терапевтичните подходи при състояния, свързани с инсулинова резистентност, би трябвало да имат за цел подобряване на инсулиновата чувствителност и съответно свързаните с нея рискови фактори. Резултатите от проведеното проучване ясно демонстрират, че предизвиканата от сибутрамин редуция на тегло има благоприятен ефект върху периферното инсулиново действие - установихме значимо снижение с 20,6% на инсулиновата резистентност при пациентите с диабет на сибутрамин в сравнение с контролната група. Използвахме индекс НОМА, тъй като има доказателства, че този метод значимо корелира с резултатите, постигнати с помощта на еугликемична хиперинсулинемична кламп-техника ( $r = -0,82$ ), която се приема за "златен стандарт" при определянето на инсулиновата резистентност (1). Сходен на наблюдавания ефект на сибутрамин върху периферното инсулиново действие е съобщен и в други проучвания (5, 14).

Медикаментът се понесе добре от пациентите. В хода на лечението не бяха съобщени сериозни странични явления. С оглед на фармакологичното си действие се очаква сибутрамин да доведе до покачване на артериалното налягане и сърдечната честота. Дванадесет от пациентите в групата на сибутрамин бяха с артериална хипертония, добре контролирана с антихипертензивна терапия. Резултатите от проведеното проучване не показаха промяна в систолното налягане, а диастолното налягане спадна с 2,6 mm Hg след тримесечно приложение на сибутрамин. Не установихме значима промяна в сърдечната честота след приложението на медикамента. В редица проучвания е установено, че си-

бутрамин е безопасно, добре понасящо се и ефективно средство за намаляване на телесното тегло при лица със затлъстяване, при които артериалната хипертония е добре контролирана с антихипертензивна терапия (12, 13). Освен това е установено, че постигането на редукция на телесното тегло със сибутрамин с над 5% от изходното тегло се придружава от спадане на артериалното налягане, пропорционално на степента на редукцията на теглото. Най-вероятно постигнатата загуба на телесно тегло в настоящото проучване може да обясни крайния благоприятен ефект на терапията върху артериалното налягане.

**В заключение**, постигнатата със сибутрамин редукция на тегло води до сериозни и клинично значими промени в редица рискови фактори, които оформят метаболитния синдром. Резултатите от проведеното контролирано, рандомизирано, отворено проучване показват, че си-

бутрамин води до значимо снижение на телесното тегло, мастната маса и обиколката на талията при пациенти със захарен диабет тип 2 със затлъстяване. Постигнатата със сибутрамин редукция на тегло се съпровожда и от снижение на инсулиновата резистентност, подобрение на динамиката на инсулиновата секреция, както и подобрение на гликемичния контрол и липидния профил на пациентите. Сибутрамин се оказва ефективен и добре понасящ се медикамент за лечение на затлъстяване. Резултатите от настоящото проучване показват превъзходството на програмата за редукция на тегло със сибутрамин пред програмата само с нискоенергиен хранителен режим при пациенти със захарен диабет тип 2. Този нов медикамент дава възможност за постигане на благоприятните ефекти на редукцията на теглото при по-голяма група от пациенти, отколкото може да се постигне само с диета и физическа активност.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bonora, E., G. Targher, M. Alberiche, R. C. Bonadonna, F. Saggiani, M. B. Zenere, T. Monauni, M. Muggeo. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*, 23, 2000, 1, 57-63.

2. Eckel, R. H., R. M. Krauss. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation*, 97, 1998, 21, 2099-2100.

3. Finer, N., S. R. Bloom, G. S. Frost, L. M. Banks, J. Griffiths. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*, 2, 2000, 2, 105-112.

4. Fujioka, K., T. B. Seaton, E. Rowe, C. A. Jelinek, P. Raskin, H. E. Lebovitz, S. P. Weinstein. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2, 2000, 3, 175-187.

5. Gokcel, A., H. Karakose, E. M. Ertorer, N. Tanaci, N. B. Tutuncu, N. Guvener. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. *Diabetes Care*, 24, 2001, 11, 1957-1960.

6. Grodsky, G. M. An update on implications of phasic insulin secretion. In: Textbook of diabetes (Eds. J. Pickup, G. Williams). Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1997, vol. I, 421-430.

7. James, W. P. T., A. Astrup, N. Finer, J. Hilsted, P. Kopelman, S. Rossner, W. H. Saris, L. F. Van Gaal. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group, Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet*, 356, 2000, 9248, 2119-2125.

8. Knowler, W. C., E. Barrett-Connor, S. E. Fowler, R. F. Hamman, J. M. Lachin, E. A. Walker, D. M. Nathan. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346, 2002, 6, 393-402.

9. Lean, M. E. J. How does sibutramine work? *Int J Obes*, 25, 2001, (Suppl 4), S8-S11.

10. Lehto, S., T. Ronnemaa, K. Pyorala, M. Laakso. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes. *Diabetologia*, 43, 2000, 2, 148-155.

11. Matthews, D. R., J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, R. C. Turner. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28, 1985, 7, 412-419.

12. McMahon, F. G., K. Fujioka, B. N. Singh, C. M. Mendel, E. Rowe, K. Rolston, F. Johnson, A. D. Mooradian. Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African-American patients with hypertension: a one-year, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med*, 160, 2000, 14, 2185-2191.

13. McMahon, F. G., S. P. Weinstein, E. Rowe, K. R. Ernst, F. Johnson, K. Fujioka. Sibutramine in Hypertensives Clinical Study Group. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Hum Hypertens*, 16, 2002, 1, 5-11.

14. McNulty, S. J., E. Ur, G. Williams. Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care*, 26, 2003, 1, 125-31.

15. Pi-Sunyer, F. X. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med*, 119, 1993, 7, 655-660.

16. Serrano-Rios, M., N. Melchionda, E. Moreno-Carretero. Role of sibutramine in the treatment of obese type 2 diabetic patients receiving sulphonylurea therapy. *Diabet Med*, 19, 2002, 2, 119-124.

17. Smith, I. G. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract*, 50, 2001, 6, 505-512.

18. Stratton, I. M., A. I. Adler, H. A. Neil, D. R. Matthews, S. E. Manley, C. A. Cull, D. Hadden, R. C. Turner, R. R. Holman. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*, 321, 2000, 7258, 405-412.

19. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. Effects of weight loss and sodium reduc-

tion on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Arch Intern Med*, 157, 1997, 6, 657-667.

20. Van Gaal, L. F., F. W. Peiffer. The importance of obesity in diabetes and its treatment with sibutramine. *Int J Obes*, 25, 2001, (Suppl. 4), S24-S28.

21. Vardi, P., L. Crisa, R. A. Jackson. Predictive value of intravenous glucose tolerance test insulin secretion less than or greater than the first percentile in islet cell antibody positive relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 34, 1991, 1, 93-102.

22. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series, no. 894. WHO, Geneva, 2000.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Цветалина Танкова  
Клиничен център по ендокринология  
и геронтология  
ул. Дамян Груев 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Tsvetalina Tankova, MD  
Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology  
6, Damjan Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

## Напразен шум около хормон-заместващото лечение

**А.-М. Борисова**

Университетска болница по ендокринология  
Медицински университет - София

## Much Ado about Hormone Replacement Therapy

**A.-M. Borisova**

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
Medical University - Sofia

*"Нашият живот е изтъкан от пъстра прежда,  
добро и лошо заедно"*  
Уилям Шекспир  
(от "Всичко е добре, когато завършва добре")

*"The web of our life is of a mingled yarn,  
good and ill together."*  
William Shakespeare  
("All's Well That Ends Well")

### Резюме

Постменопаузалната хормонална терапия може да окаже влияние върху болестността и смъртността, оказвайки благоприятен ефект върху честотата на случаите с бедрени фрактури, миокарден инфаркт и инсулт или оказвайки негативен ефект върху честотата на рака на млечната жлеза, ендометриалния карцином и венозния тромбоемболизъм. Нетният ефект на хормоналната терапия върху тези заболявания може да увеличи очакваната продължителност на живота, но по-важно е подобриенето в качеството на живот. Решението за провеждане на хормонално лечение се взема на базата именно за подобриенето на качеството на живот. На 31 май 2002 г. след средно 5,2 години наблюдение проучване, оценяващо ефекта на естрогени плюс прогестини срещу плацебо, е спряно, защото нарас-

### Abstract

Postmenopausal hormone therapy may affect future morbidity and mortality through possible beneficial effects on the incidence of hip fracture, myocardial infarction, and stroke and adverse effects on the incidence of breast cancer, endometrial cancer, and venous thromboembolism. The net effect of hormone therapy on these disease processes may well be to increase life expectancy, yet length of life is not the only consideration for patients making decisions about medical treatments. Indeed, quality of life may be more important than length of life to many patients. Thus, rational decisions about treatments, especially preventive therapies, should consider effects on quality of life. On May 31, 2002, after a mean of 5,2 years of follow-up, a trial evaluating estrogen plus progestin versus placebo was stopped because of an excessive num-

---

тват случаите на рак на млечната жлеза, честотата на инсулта нараства с 40%, а белодробният тромбоемболизъм се удвоява. В проучването се отчитат по-малко случаи на бедрена фрактура и колоректален карцином, но общият индекс е негативен. Това дава основание да се приеме, че рисковете от хормон-заместващото лечение са по-големи, отколкото ползите. Обръщението сега към здравите жени без тежки постменопаузални симптоми е: да избягват хормон-заместващото лечение, чийто баланс е повече риск, отколкото полза.

*"Хормон-заместващо лечение - време за пауза" - Salim Yusuf (2002)*

Истина ли е това и дали е окончателно?

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** ХЗЛ, полезни ефекти, неблагоприятни ефекти.

---

Въпреки естествения си природен ход процесът на менопауза се "медиализира" в западните страни и хормон-заместващото лечение (ХЗЛ) се утвърждава като физиологично. ХЗЛ се предписва за: облекчение на горещите вълни, за превенция на сърдечните заболявания и остеопорозата, за подобрене качеството на живот (10).

От лятото на 2002 г. след публикация в реномираното медицинско списание JAMA медицинската общественост бе разколебана в преценката си относно равновесието между благоприятните и негативните страни от продължителното приложение на ХЗЛ. В публикацията се представят подробности от проучването Women's Health Initiative (WHI). То включва 16 600 жени на възраст от 50 до 79 години, при които са приложени два режима на ХЗЛ - conjugated equine estrogen 0,625 mg/d + 2,5 mg medroxyprogesterone acetate или само естрогени при жени с тотална хистеректомия. Допълнително са включени калций и витамин D (11). Проучването е предвидено да има продължителност 8 години, но е прекратено на петата година, защото се установява значимо повишение в броя на болните с рак на млечната жлеза (26%), на коронарните инциден-

ti (29%), на мозъчния инсулт (41%) и удвояване на пулмоналния тромбоемболизъм. В същото време се намира намаление в броя на болните с фрактура на шийката на бедрото (33%) и на болните с колоректален карцином (37%). Увеличението на мозъчните инциденти с 40% и удвояването на случаите с пулмонален тромбоемболизъм поставя негативизма над позитивизма от приложението на ХЗЛ по преценка на изследователите от това проучване. Повишен риск от тромбоза на дълбоките вени е съобщаван и в други по-ранни проучвания, но в проучването WHI за първи път се съобщава толкова голям брой случаи на белодробен тромбоемболизъм. Изследователите допускат протромботична тенденция, засягаща венозното легло и многобройните артериални територии (10).

*"Hormone replacement therapy: a time for pause"- Salim Yusuf (2002)*

It is true and definitive?

---

**KEY WORDS:** HRT, beneficial effects, adverse effects.

---

Отказ от лечението за срока на петте години от проучването WHI е настъпило при 42% от пациентките с ХЗЛ и при 10,7% от пациентките на плацебо. Анализът по възрастови декади показва идентични резултати и в групата от 50 до 59-годишна възраст, т. е. най-младите участнички. ХЗЛ подобрява качеството на живот сред 20-25% от жените, и именно тези, които страдат от тежки горещи вълни (6).

На следващия месец е публикувана друга статия, която прави отново разбор на същото проучване (17). Авторът на тази статия, доктор S. Yusuf, разглежда възможностите за алтернативно лечение вместо ХЗЛ. Горещи вълни се срещат при половината от постменопаузалните жени, но те са тежки едва при една четвърт от тях и са налице една до две години след настъпване на менопаузата (5). Алтернатива при горещи вълни се явяват селективните серотонин реаптейк инхибитори, клонидин и диетите, богати на фитоестрогени (13). Превенцията на сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ) включва спиране на пушенето, поддържане на идеално телесно тегло, физически упражнения, здравословна диета, аспирин, статини за понижаване на липидите, АСЕ-инхибитори и бета-блокери при артериална хипертония (18). Всичко това заедно може да намали риска от ССЗ с над 80%. Превенцията на остеопорозата може да се извърши с включване на физически упражнения, калций, витамин D, бифосфонати. Пациентките трябва да са напълно наясно с риска от съдово заболяване при краткотрайно приложение на ХЗЛ и от рак при продължително приложение на ХЗЛ, подчертава в края на статията си доктор S. Yusuf (17).

Резултатите на проучването WHI идват като "лоша новина" и ситуацията е доста конфузна спрямо информацията от последната декада.

Посланието към здравите жени без тежки менопаузални симптоми сега е ясен: да се избягва, колкото е възможно ХЗЛ, чийто баланс е повече вредно отколкото добро, завършва авторът (17).

Заключенията на проучването WHI са необосновано обобщаващи. Резултатите се отнасят само за перорално приложение на конюгирани естрогени, изолирани от урината на бременни кобили, и на прогестина Medroxyprogesterone acetate, а не изобщо за всички естрогени и прогестини.

Трябва да се има предвид още, че пътят на приложение на естрогените определя и ефекта им върху различни области на обмяната, а различните прогестини имат допълнителни и противоречиви действия - синергични или антагонистични на естрогените. Например:

Обиковено естрогените се прилагат в комбинация с прогестогени (Norethisterone ac-

etate, Medroxyprogesterone acetate, Levonorgestrel, Dydrogesterone). Докато Norethisterone acetate е с неутрален ефект по отношение въглехидратния толеранс, то Medroxyprogesterone acetate го намалява с 30%. Levonorgestrel индуцира инсулинова резистентност. Dydrogesterone съхранява благоприятните ефекти на естрогените върху въглехидратния толеранс (4). Следователно в проучването WHI на фона на Medroxyprogesterone acetate е настъпило влошаване на въглехидратния толеранс поне с 30% и това без съмнение е оказало негативно влияние върху съдовия статус на болните, респективно върху коронарните и мозъчните им съдове, и е допринесло за повишение честотата на коронарните атаки и мозъчния удар.

Приложените орално естрогени повишават ТГл и HDL-холестерола, докато трансдермално приложените естрогени намаляват ТГл и увеличават HDL-холестерола (4). Следователно в проучването WHI на фона на перорално приложение на естрогени нивото на ТГл очаквано се е повишило, а това е самостоятелен рисков фактор за развитие на периферна инсулинова резистентност. Последната е в пряка корелация със сърдечно-съдовия риск.

Прогестините директно повишават активността на чернодробната липаза и така понижават HDL-холестерола. Хетерогенността на синтетичните прогестини е причината за различните ефекти върху липидите (1). Levonorgestrel и Norethisterone намаляват ТГл и HDL-холестерола, но намалението е за сметка на маловажните HDL-субфракции. Medroxyprogesterone acetate по-слабо понижава ТГл, но намалява и естроген-индуцираното увеличение в HDL-холестерола (4). Dydrogesterone, пространствен изомер на естествения прогестерон, не се противопоставя на благоприятните ефекти на естрогените върху липидния метаболизъм (3, 9). Следователно в проучването WHI на фона на Medroxyprogesterone acetate е настъпило намаление на индуцираното от естрогените увеличение на HDL-холестерола и това е прогестинът, който единствен от другите прогестини най-значимо намалява HDL-холестерола. Това е крайно неблагоприятен факт с оглед развитието на сърдечно-съдови заболявания.

Различната честота на ССЗ преди и след менопаузата показва, че овариалните хормони,

и специално 17-beta-estradiol, имат кардиопротективен ефект (8). Следователно в проучването WHI на фона на conjugated equine estrogen 0,625 mg/d не могат да се очакват ефекти, идентични с тези на естествените естрогени, а именно 17-beta-estradiol, респективно estradiol valerate.

Много трудно се анализира ролята на прогестогените върху тромбозата. Сnižението на фибриногена може да бъде атенюирано от Medroхуprogesterone acetate, а намалението в PAI-1 се модифицира от 19-norproggestins. PAI-1 и фибриногенът са рискови фактори за венозни заболявания (14). Следователно в проучването WHI на фона на Medroхуprogesterone acetate не е настъпило снижение в нивото на фибриногена и оттук произтича и наблюдаваната склонност към венозен тромбоемболизъм.

При варикозни вени ХЗЛ се предписва под строг контрол. Предпочита се приложението на пластири (дозата е по-ниска) и трябва да се прилагат натурални естрогени (не конюгирани естрогени) (16). Следователно в проучването WHI на фона на перорално приложение на естрогени, и при това не на натурални естрогени, а на conjugated equine estrogen, не са взети предпазни мерки при възрастните участнички, които са на възраст до 79 години.

Естрогените спират костната загуба при всички постменопаузални жени 5 до 10 години след настъпване на менопаузата, като най-изразен е ефектът в гръбначния стълб (7). Протективната роля на естрогените зависи от дозата, продължителността и пътя на приложение (15). В проучването WHI специално се отчита ефектът на предлаганата схема на ХЗЛ върху шийката на бедрото (повишение с 33%), а гръбначният стълб се включва в общите промени в скелета (повишение с 24%). Тук има разминаване с общоприетите до този момент степенни различия в повишението на костната минерална плътност под влияние на ХЗЛ в различните части на скелета. Един от най-добрите познавачи на проблема остеопороза проф. Е. Seeman (Австралия) заявява категорично, че ХЗЛ намалява риска от фрактури на гръбначния стълб. Ефектът на ХЗЛ върху бедрените фрактури и другите неverteбрални фрактури е слаб (2). С. Torgerson (2001) докладва обобщения резултат от 23 проучвания, обхващащи над 8000 жени. Оказва се, че над 60-

годишна възраст рискът от неverteбрални фрактури намалява само с 9%. Ето защо е безпредметно приложението на ХЗЛ след тази възраст като средство за превенция на неverteбралните остеопорозни фрактури, които обичайно настъпват след тази възраст (12).

Обобщение на ефекта от приложената схема на ХЗЛ:

1. Medroхуprogesterone acetate е влошил въглехидратния толеранс с около 30%. В рамките на това нарушение се включва и увеличение в нивото на ТГЛ, които са огледало на отклоненията във въглехидратния толеранс. Така Medroхуprogesterone acetate се намесва едновременно в две метаболитни обмени - въглехидратната и косвено влошава липидната.

2. Medroхуprogesterone acetate намалява индуцираното от естрогените увеличение на HDL-холестерола и той единствен в сравнение с другите прогестини най-значимо намалява HDL-холестерола чрез активиране на чернодробните липази. Така пряко Medroхуprogesterone acetate се намесва неблагоприятно в липидната обмяна. За разлика от него Levonorgestrel и Norethisterone също намаляват HDL-холестерола, но намалението е за сметка на маловажните HDL-субфракции, а Dydrogesterone не се противопоставя на благоприятните ефекти на естрогените върху липидния метаболизъм.

3. Medroхуprogesterone acetate атенюира снижението на фибриногена и оттук произтича и наблюдаваната склонност към венозен тромбоемболизъм.

Norethisterone acetate, Medroхуprogesterone acetate, Levonorgestrel, Dydrogesterone и антиандрогенния прогестин Cyproterone acetate са наличните прогестини за комбинации в ХЗЛ. Очевидно изборът трябва да се направи между Dydrogesterone, Cyproterone acetate, Norethisterone. Първият е синергист с естрогените и във въглехидратния и в липидния метаболизъм. Вторият има антиандрогенни качества и благоприятен ефект по отношение на липидите и въглехидратната обмяна. Последният е с неутрален ефект.

1. За перорално приложените естрогени е известно, че повишават нивото на ТГЛ и намаляват нивото на HDL-холестерола. С това се повишава сърдечно-съдовият риск. Пътят на при-

ложение на естрогените играе много важна роля за ефекта им върху различни раздели на обмяната. Най-благоприятни се явяват трансдермалният и аерозолният път на внасяне на естрогените. Тогава намалява нивото на ТГл и се повишава нивото на HDL-холестерола.

2. За Conjugated equine estrogen не е известно да имат кардиопротективен ефект, както имат естествените естрогени (17-beta-estradiol).

3. Трансдермалният път на внасяне на ес-

трогените дава възможност за приложение на многократно по-ниска доза от пероралния път на внасяне и това се явява много благоприятно при варикозни вени или при склонност към венозен тромбоемболизъм.

Пътят, видът и начинът на приложение на естрогените са решаващи фактори за тяхното действие върху липидната обмяна, за кардиопротекцията им и за отношението им към венозния тромбоемболизъм.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Assman, G., H. Cullen, H. Schulte. HRT, plasma risk factors and cardiovascular disease. *EMJ*, 3, 1996, 3, 203-208.

2. Ego Seeman Why Treat Osteoporosis? *Osteoporosis Action*, vol. 5, issue 2, 2001.

3. Gelfand, M., P. Fugere, F. Bissonnette. Cardiovascular risk factors during sequentially combined 17-beta-oestradiol and Dydrogesterone (Femoston): Results from a one-year study in postmenopausal women. *Maturitas*, 1997, 26, 125-132.

4. Gotsland, I. F. Principles and practice of hormone replacement therapy in women with manifest diabetes. *EMJ*, 3, 1996, 2, 106-111.

5. Greendale, G. A, B. A. Reboussin, P. Hogan, V. M. Barnabei, S. Shumaker, S. Johnson, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol*, 1998, 92 (6), 982-988.

6. Hlatky, M. A., D. Boothroyd, E. Vittinghoff, P. Sharp, M. A. Whooley. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality of life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Trial. *JAMA*, 2002, 287 (5), 591-597.

7. Kauppila, A. J., I. Risteli, C. Gennari. Postmenopausal osteoporosis. *EMJ*, 3, 1996, 3, 219-226.

8. Mijatovic, V. et al. The effects of oestrogens on vessel wall and cardiac function, haemostasis and homocysteine metabolism. *EMJ*, 3, 1996, 3, 209-218.

9. Notelovitz, M. Hormone replacement therapy - benefits versus risks. *EMJ*, 3, 1996, 2, 186-196.

10. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*, July 17, 2002, vol. 288, 3, 321-333.

11. The women's health initiative study group. Design of the women's health initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials*, 1998, 19, 61-109.

12. Torgerson, C. International bone and mineral so-

ciety and european calcified tissue society. Madrid, Spain on June 5-10, 2001.

13. Van Patten, C. L., I. A. Olivotto, G. K. Chambers, K. A. Gelmon, T. G. Hislop, E. Templeton, et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (6), 1449-1455.

14. Winkler, U. H. Hormone replacement therapy and haemostatic factors. Proceeding of 8th International congress on the menopause. Sydney, Australia, 1996, 23-27.

15. Zakaria, F. B, W. W. Studd. The outcome of different doses and routes of estrogen therapy. *EMJ*, 3, 1996, 2, 178-185.

16. Zichella, L. Should hormone replacement therapy be avoided in women with venous thrombosis. *EMJ*, 3, 1996, 2, 119-123.

17. Yusuf, S., S. Anand. Hormone replacement therapy: a time for pause. *CMAJ*, Aug. 20, 2002, 167 (4), 357-359.

18. Yusuf, S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet*, 2002, 360 (9326), 2-3.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. А.-М. Борисова  
Клиничен център по ендокринология  
и геронтология  
ул. Д. Груев 6, София 1303

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. A.-M. Borissova  
Clinical Center of Endocrinology  
and Gerontology  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

## VII Национален конгрес по ендокринология

Проф. Др. Коев

VII Национален конгрес по ендокринология с международно участие се състоя от 15 до 18 октомври 2003 г. във ваканционен клуб "Ривиера", курортен комплекс Златни пясъци край Варна. Наситената научна програма включваше пленарни доклади по проблемите на съвременната ендокринология, срещи с професори, тематични заседания, научни съобщения и постерни сесии, а 9 фармацевтични фирми организираха самостоятелни симпозиуми, посветени на прилагането на техни продукти в диагностиката и лечението на ендокринните заболявания. Наред с водещите български ендокринолози лекции изнесоха и редица изтъкнати чуждестранни гости: проф. Дейвид Робинс - САЩ, проф. Маркус Лустер - Германия, проф. Милчо Богоев - Македония, проф. Хари Хаулет - Великобритания, проф. Вернер Тренкер - Австрия, проф. Слободан Антич - Сърбия и Черна гора. Положителна особеност на конгреса беше фактът, че освен ендокринолози в научната програма бяха привлечени за участие и учени от други специалности - кардиолози, радиолози, хирурзи, педиатри, хистолози, лабораторни специалисти. Това обогати програмата и даде възможност за един по-широк поглед върху ендокринологичните заболявания, разгледани от различна гледна точка. Тематиката обхващаше всички направления на ендокринологията: щитовидни заболявания, захарен диабет, дислипидемии, метаболитен синдром, остеопороза и др., но трябва да се отбележи по-голямото внимание към въпросите на връзката между ендокринната патология и сърдечно-съдовите заболявания и атеросклерозата. Наред с десетте научни заседания бяха представени и 30 постера, които бяха разисквани на 3 пос-

терни сесии.

Организирана беше изложба на 23 фармацевтични фирми, които предоставиха богата информация за своите продукти на щандовете си, а редица от тях осъществиха атрактивни инициативи, за да повишат интереса на участниците в конгреса.

Организацията на конгреса беше отлична: регистрацията беше експедитивна, програмата се спазваше стриктно, осигурен беше симултанен превод за лекциите на гостите от чужбина. За добрата атмосфера на конгреса много допринесоха превъзходните условия на ваканционен клуб "Ривиера" - комфортната зала и уютната обстановка в хотела и заведенията за хранене, както и възможностите за релаксация и тонизиране в закритите басейни и рехабилитационния център на комплекса. Фирмите Servier, Health 2000, Aventis предоставиха на участниците в конгреса тържествени вечери, а заключителната гала-вечеря с богата художествена програма беше заслуга на фирмата Novo Nordisk.

Конгресът беше масово посетен от българските ендокринолози, като регистрираните участници надвишиха 300 души. Към материалите на конгреса беше включена и монографията на доц. Анна-Мария Борисова "Остеопороза", предоставена безплатно от фирма MSD. Всички участници получиха сертификат за участие.

VII Национален конгрес по ендокринология с международно участие получи много висока оценка от Съвета за кредитна оценка за продължителна медицинска квалификация към Съюза на научните медицински дружества, който определи за това научно събитие да се присъдят по 32 кредита на участник. В решението на съ-

вета се отбелязва, че "това е оценка, отразяваща високото качество на програмата, професионализма и реномето на лекторите и условията на провеждане на проявата".

В рамките на конгреса се проведе и отчетно-изборното събрание на Българското дружество по ендокринология. В отчетния доклад на председателя проф. Драгомир Коев се подчерта голямата научна активност на дружеството за организиране на националните симпозиуми "Акад. Ив. Пенчев", отделни тематични конференции, участие в балканските конгреси по ендокринология в Истанбул 2001 г. и Солун 2003 г., международен курс за следдипломно обучение по тиреоидология в Пловдив 2002 г., Българо-британски семинар на тема "Диабетно стъпало" във Варна 2002 г. и др. Нов елемент в структурата на дружеството е създаването и функционирането на 4 секции със съответни ръководители: тиреоидология с ръководител проф. Боян Лозанов, диабетология с ръководител проф. Драгомир Коев, невроендокринология с ръководител доц. Сабина Захаријева и репродуктивна ендокринология с ръководител доц. Филип Куманов.

В доклада беше изтъкнато, че наред с научната си дейност Българското дружество по ендокринология активно участва и в решаване на големите проблеми на здравеопазването в областта на ендокринологията чрез свои експерти в НЗОК, БЛС и Министерство на здравеопазването. Дружеството е изразявало своята гражданска позиция по повод неудачни решения, инструкции и нареждания по обслужване на ендокринно болните чрез писма, становища и възражения до съответните институции. Тази активност

увеличава авторитета на дружеството и утвърждава мястото му в медицинската общност.

Докладът на ревизионната комисия изтъкна доброто финансово състояние на дружеството, като посочи, че няма забележки по водене на финансовата отчетност.

Събранието избра ново ръководство на Българското дружество по ендокринология, което е в следният състав:

**Почетен**

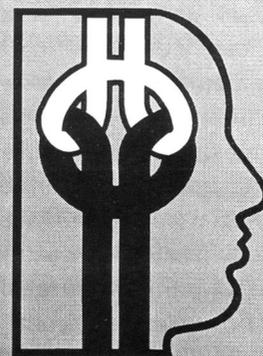
**председател:** проф. Драгомир Коев  
**Председател:** доц. Анна-Мария Борисова  
**Секретар:** д-р Цветалина Танкова  
**Касиер:** д-р Александър Шинков  
**Членове:** доц. Георги Кирилов  
доц. Сабина Захаријева  
доц. Владимир Христов  
доц. Калинка Коприварова  
доц. Филип Куманов  
доц. Малина Петкова

**Резервен член:** д-р Хрипсима Бохчелян (получила над 50% от гласовете)

**Ревизионна комисия:**

**Председател:** д-р Мария Орбецова  
**Членове:** д-р Михаил Боянов  
д-р Радка Савова  
д-р Николай Кънев  
д-р Грета Грозева

Събранието преизбра за **главен редактор на сп. "Ендокринология"** проф. Боян Лозанов, както и досегашната редакционна колегия и редакционен съвет.



## 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 пишеша 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 Arabic num-

### 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.

bers 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)

# 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  
**Редактор на английски:**  
Д-р Александър Шинков  
**Отговорен редактор:** Румен Нинов  
**Първа корица и графичен дизайн:**  
Румен Нинов

**Editor-in-chief:** Prof. B. Lozanov  
**Scientific secretary:**  
Assoc. prof. Ph. Kumanov  
**Style editor:** Bagra Delcheva  
**English editor:** Alexander Shinkov, MD  
**Art director:** Rumen Ninov