



ISSN 1310-8131

Том X / Volume X

Книжка 4 / Number 4, 2005

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание  
на Българското гружество  
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, С. Захаријева,  
Г. Кирилов, Л. Коева, Д. Коев,  
К. Коприварова, Ив. Мендизов,  
М. Протич, Вл. Христов

**Editorial Board:**

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

**Редакционен съвет:**

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,  
Л. Дянков, Ал. Александров, М. Андреева,  
Н. Овчарова, Т. Сечанов, Ив. Цилинков

**Advisory Board:**

P. Angelova-Gateva (Sofia), Al. Alexandrov (Sofia),  
M. Andreeva (Sofia), L. Diankov (Sofia),  
N. Ovcharova (Sofia), T. Sechanov (Sofia),  
B. Vasileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

**Международен научен съвет:**

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

**International Scientific Board:**

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

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

ISSN 1310-8131

Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том X, книжка 4, 2005

## Съдържание

### История

*Г. Кирилов*, 100 години хормони ..... 180

### Обзор

*Р. Ковачева, Д. Балтаджиева*

BRAFT<sup>1796A</sup> мутация при тиреоидните тумори – нова перспектива за диагноза и прогноза на папиларния тиреоиден карцином..... 183

### Оригинални статии

*М. Боянов*

Принос на мастната и немастна телесни тъкани към вариабилността на костната минерална плътност на лумбалните прешлени..... 190

*С. Владева, Д. Терзиева, Д. Арабаджийска*

Ролята на микроелемента Селен в гликемичния контрол на втори тип захарен диабет .... 196

*Наталия Темелкова, Владимир Христов, Пламен Попиванов*

Приложение на NEUROPAD в клиничната практика ..... 201

*М. Петкова, С. Ганева, Н. Петрова, А. Велкова*

Метаболитен контрол при пациенти с тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдови усложнения ..... 208

*П. Каменова*

Фактор анализ на компонентите на метаболитния синдром при тип 2 захарен диабет ..... 216

Указания за авторите ..... 228

Хроника ..... 231

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“  
ул. „Д. Груев“ №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145  
Проф. Б. Лозанов – главен редактор (GSM 0888/68 03 43)

ISSN 1310-8131

The journal is indexed in:

- ExtraMed (London)
- Elsevier Science (Amsterdam)
- Raymon Mulford Library (Ohio)
- Bulgarian Citation Index

Journal  
**ENDOCRINOLOGIA**

volume X, number 4, 2005

**Contents**

**History**

**G. Kirilov**, 100 years of hormones ..... 180

**Review**

**R. Kovatcheva, D. Baltadjieva**

BRAF<sup>T1796A</sup> point mutation in thyroid tumors – a new diagnostic and prognostic perspective for papillary thyroid cancer..... 183

**Original articles**

**M. Boyanov**

Contribution of body fat and lean mass to the variability in bone mineral density of the lumbar spine ..... 190

**S. Vladeva, D. Terzieva, D. Arabadjiska**

Role of Selenium in glycaemic control of type 2 diabetes mellitus ..... 196

**N. Temelkova, V. Christov, P. Popivanov**

Aplication of NEUROPAD in clinical practice ..... 201

**M. Petkova, S. Ganeva, N. Petrova, A. Velcova**

Metabolic control in patients whit type 2 Diabetes mellitus and cardiovascular complications ..... 208

**P. Kamenova**

Factor analysis of the components of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus ..... 216

**Instructions to Authors** ..... 228

**Chronicle** ..... 231

**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

# 100 години хормони

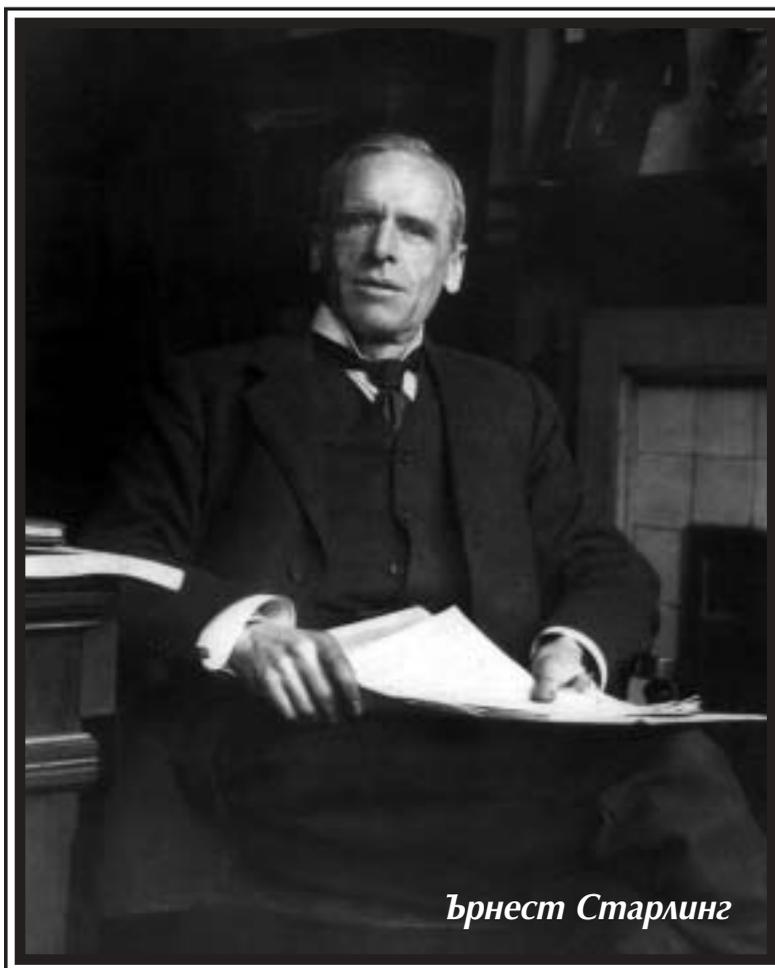
Г. Кирилов,

# 100 years of hormones

G. Kirilov,

Преди 100 години английският физиолог **Ърнест Старлинг**, в лекция изнесена пред Кралския Колеж на Лекарите, за първи път „подхвърля“ на аудиторията думата „хормон“, на която дава следната характеристика: *„химичните посредници или хормони, както можем да ги наречем, се пренасят чрез кръвното русло от органа, където те се продуцират към органа, на който повлияват“*.

През следващите 100 години науката за хормоните претърпя бурно развитие, както в полето на биологичните изследвания така и в клиничната практика, за да достигне до сегашното ниво на научна дисциплина, която днес познаваме като ендокринология. Прогресиращият възход на ендокринологията през 20-ти век се основава на интегрираните познания от много научни дисциплини – физиология, химия, биохимия, генетика, имунология, молекулярна биология, а през последните години и на кле-



*Ърнест Старлинг*

тъчната биологията на рецепторите, клетъчните сигнални пътища и генната експресия, чрез която хормоните въздействат върху прицелните елементи на клетката.

Според Медвей (1993 г.) – капацитет по история на ендокринологията, последната еволюира през четири етапа, към които сега можем да добавим и още един – пети етап:

1. Дефиниране на жлезите или органите, които продуцират вътрешната секреция
2. Въвеждане на методи за определяне на вътрешната секреция.
3. Приготвяне на екстракти, от които се получават пречистени хормони.
4. Изолиране на хормони в чист вид, определяне на тяхната структура и синтезирането им.
5. Разкриване интимните механизми на клетъчните сигнали пътища чрез които се осъществява хормоналното действие от рецепторите до прицелните елементи на клетката.

Като отдаваме дължимото на тази паметна годишнина, фактически **100 годишният рожден ден на ендокринологията**, трябва да подчертаем, че днес ендокринологията се разкрива като динамична интердисциплинарна наука, където се пресичат полетата на фундаменталната биологична наука с практическото приложение на хормоните за здравето на човека и широкото им клинично значение.

Откриването на хормоните е тясно свързано с имената на английските изследователи **Бейлис** и **Старлинг**. На 32 годишна възраст Ърнест Старлинг, професор към Университетския Колеж в Лондон, става член на Кралското Дружество за работата си върху образуването на лимфата. Той установява, че външните хидростатични сили в капилярите, се противоуравновесяват от вътрешни осмотични сили, които се обуславят от плазмените протеини (припцип на Старлинг). В първите години на изминалия век Старлинг и неговият зет Бейлис изследват инервацията и движението на червата, като дефинират за първи път перисталтичния феномен.

Те решават да повторят експериментите на руския физиолог Павлов върху нервния кон-

трол на червата, работа за която последният е удостоен с Нобелова награда през 1904 г. Павлов е вярвал, че панкреасната секреция единствено се контролира от вагусовия нерв. Бейлис и Старлинг избират друг подход – извършват денервация на стомаха и червата, след което поставят киселина в дуоденума и наблюдават, че панкреасната секреция се извършва по обичайния начин. Така експериментаторите запозодозират, че съществува и друг механизъм, който е отговорен за панкреасната секреция в отговор на киселинна стимулация в дуоденума. За да потвърдят хипотезата, че киселината предизвиква освобождаване на някакъв агент, който постъпва в кръвта, те отстраняват мукоза от дуоденума, прибавят киселина към нея, филтрират я, след което я инжектират интравенозно на анестезирани кучета. Ефектът е бил почти незабавна стимулация на панкреасната секреция.

Предполагаемият химичен агент, освободен от дуоденума е наречен **секретин** и експериментът е публикуван през 1902 г. в *Journal of Physiology*. Когато прочита статията, Павлов възпроизвежда експеримента на двамата английски учени, потвърждава го и възкликва: „*Разбира се, че авторите имат право. Естествено, че ние нямаме изключителен патент за откриване на истината*“. Дълбоко в себе си обаче Павлов е вярвал, че панкреасната секреция се контролира изключително по неврален път и въпреки, че вече е бил запознат с елегантните експерименти на Бейлис и Старлинг, в лекцията си при връчване на Нобеловата награда през 1904 г. той не споменава за тяхното откритие. Въпреки това Бейлис и Старлинг не са изпитвали завист и лоши чувства към Павлов, напротив след болшевишката революция през 1917 г. в Русия, когато живота на Павлов като учен е бил непоносим, те му предлагат безкористно своята помощ за да емигрира със семейството си в Англия или Америка. В научната кариера на Павлов обаче настъпва обрат и както е известно той се насочва към изследване на условните рефлексии, които съгласува с идеологическите принципи на диалектическия материализъм и по този начин си осигурява привилегирован живот и жизнен комфорт в Съветска Русия до смъртта

---

си през 1936 г. В научните среди съществува подозрение, че резкият обрат в научните дирения на Павлов е пряко повлиян и от откриването на първия хормон – секретина.

По-нататък Старлинг прави опит да установи естеството на секретина и предполага, че първоначално в стената на тънките черва се образува субстанция, която съществува като прекурсор (“про-секретин”), който освобождава секретин под въздействието на киселина. Освен това двамата учени разкриват, че този агент е универсален стимулант – секретинът от един животински вид може да стимулира панкреасната секреция на друг вид. Следователно още в зората на хормоните става ясно, че т. нар. **вътрешни секреции** (термин дефиниран от Клод Бернар през 1855 г.) могат да се освобождават не само от определени жлези, но и от отделни органи, в случая от червата. Така че, в първите години на миналия век физиолозите са познавали две вътрешни секреции – тази на адреналина (епинефрин), изолиран от надбъбречната медула през 1901 г. от японца Такаmine и тази на секретина. Счита се, че от това време – 1902-1905 г., започва да се говори за ендокринология.

През 1905 г. Ъ. Старлинг получава покана да изнесе четири лекции пред Кралското Дружество на Лекарите (Croonian lectures). В тях той анализира всички известни до тогава факти свързани с ендокринологията, а така също се базира и на собствените си научни открития. Още в първата си лекция, озаглавена: „Химичният контрол върху функциите на тялото“, той се спира първоначално на нервния контрол, но след това преминава върху по-малко познатият до тогава химичен контрол, като изказва становището, че последният е много по-екстензивен

отколкото нервния контрол и е единственото средство за вътрешна комуникация при растенията и нисшите животни. Тук Старлинг за първи път употребява и понятието хормон, което цитирахме по горе.

За читателят вероятно би било любопитно да научи как се е зародил замисълът за въвеждане на понятието хормон, т.е. как е измислена тази дума, без която не бихме си представили съществуването на ендокринологията и даже медицината. В своя книга, писана през 1936 г., изтъкнатият кейбриджки биохимик Джоузеф Нийдъм изтъква, че думата хормон се зародила по време на разговор на вечеря между Старлинг и прочутият биолог Уилям Харди. Те обсъждали, че трябва да се намери подходящ термин за агента, който се освобождава в кръвта и стимулира (възбужда) активността на различни части на тялото. Те решили да се обърнат към своя колега класик W. Vesey (голям познавач на гръцкия поет Пиндар), който им предложил дума производна на гръцкия глагол „hortao“ („възбуждам“). Така въпросният агент (стимулант) си намерил най-подходящото име и бил наречен „хормон“. Старлинг записал думата в джобния си бележник и наскоро след това я споменал за първи път на историческата си лекция, цитирана по горе.

*В статията са използвани материали на английското гружество по ендокринология (Society of Endocrinology)*

Доц д-р Г. Кирилов  
Клиничен център по ендокринология  
Бул. „Д. Груев“ 6  
1303 София  
drgkirilov@abv.bg

## **BRAF<sup>T1796A</sup> мутация при тиреоидните тумори – нова перспектива за диагноза и прогноза на папиларния тиреоиден карцином**

<sup>1</sup>Р. Ковачева, <sup>2</sup>Д. Балтаджијева

<sup>1</sup>Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология,

<sup>2</sup>Централна Лаборатория по Клинична Имунология, Медицински университет, София

## **BRAF<sup>T1796A</sup> point mutation in thyroid tumors – a new diagnostic and prognostic perspective for papillary thyroid cancer**

<sup>1</sup>R. Kovatcheva, <sup>2</sup>D. Baltadjieva

<sup>1</sup>Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,

<sup>2</sup>Central Laboratory of Clinical Immunology, Medical University, Sofia

### Резюме

Тиреоидният карцином е най-честият злокачествен ендокринен тумор, като папиларният му вариант (ПТК) се среща в 80 % от случаите. По ехографски данни честотата на тиреоидните възли нараства с възрастта и след 60 г. надхвърля 50 %. Основното клинично предизвикателство в тези случаи е ранното идентифициране на злокачествените възли. Най-разпространеният метод за диференциална диагноза на тиреоидните възли е тънкоиглената биопсия (ТБ) с цитологично изследване. В около 20 % от ТБ се установява недостатъчен или затрудняващ интерпретацията цитологичен материал. Някои автори съобщават за 23 % честота на тиреоиден карцином сред случаите с трудна за интерпретация цитология. Това налага търсене на нов метод, който да повиши прецизността на цитологичната диагноза.

### Abstract

Thyroid cancer is the most frequent malignant endocrine tumor and his papillary variant (PTC) represent 80 % of the cases. According to data from ultrasound examination, the frequency of thyroid nodules increases with age and exceed 50 % after 60 years. In these circumstances, the aim of clinicians is the early identification of malignant nodules. The most reliable diagnostic method in use is fine-needle biopsy (FNB) with cytology. Nevertheless, 20 % of FNB specimens are insufficient or indeterminate. Data from literature show about 23 % frequency of thyroid cancer in indeterminate smears. These facts require the identification of new tumor marker that will refine the classic cytological diagnosis.

Several genetic abnormalities have been evidenced in thyroid tumors – point mutations or

---

При тиреоидните тумори са описани многобройни генетични аномалии и точкови мутации или генно пренареждане, които засягат мембранните тирозин-киназните рецептори и вътреклетъчните сигнални вериги. През последната година няколко авторски колективи публикуваха данни за наличието на BRAF<sup>T1796A</sup> точкова мутация в 29 - 69 % (средно 45 %) от ПТК. BRAF<sup>T1796A</sup> мутация е специфична за ПТК и не се установява при никоя друга форма на високодиференциран тиреоиден карцином.

BRAF<sup>T1796A</sup> мутация не се открива и при различните видове доброкачествени тиреоидни тумори. Разработването на методи за определяне на BRAF<sup>T1796A</sup> мутация в клетъчен материал, получен при ТБ на щитовидната жлеза, ще позволи предоперативно диференциране на туморите на BRAF<sup>T1796A</sup> -позитивни и BRAF<sup>T1796A</sup> -негативни.

В перспектива, изследването за BRAF<sup>T1796A</sup> мутация както на цитологичен материал, така и на отстранения при операцията тумор, би могло да се превърне в основен прогностичен фактор, определящ срока и обема на лечението и продължителността на проследяване за рецидиви на ПТК.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** BRAF<sup>T1796A</sup> мутация, папиларен тиреоиден карцином, тънкоиглена биопсия, цитологично изследване.

---

Тиреоидният карцином е най-честият злокачествен ендокринен тумор, като папиларният му вариант се среща в 80 % от случаите. Той се представя като тиреоиден възел, който само в 5 % от случаите се палпира (1, 2). По ехографски данни честотата на тиреоидните възли нараства с възрастта и след 60 г. надхвърля 50 % (3). Преобладават клинично неизявените и непалпиращи се възли, които някои автори наричат „инциденталомии“. Честотата на карцинома сред тях е 25 %, обичайно с бавно протичане и добра прогноза. Ето защо основното клинично предизвикателство в тези случаи е ранното идентифициране на злокачествените възли (4).

rearrangements, related to specific membrane tyrosine kinase receptors and intracellular signaling pathways. Recently, a high frequency (29 - 69 %, mean 45 %) of activating point mutation BRAF<sup>T1796A</sup> was reported in PTC.

BRAF<sup>T1796A</sup> is specific for PTC and was found neither in follicular cancer, nor in benign thyroid tumors. The introduction of new detection method of BRAF<sup>T1796A</sup> mutation on FNB specimens will help to identify the BRAF<sup>T1796A</sup>-positive PTC patients. In this sense, it may become an important future practice to examine patients for BRAF<sup>T1796A</sup> mutation preoperatively as a useful prognostic factor, in order to determine the optimal surgical approach and postoperative clinical monitoring for cancer recurrence.

---

**KEY WORDS:** BRAF<sup>T1796A</sup> mutation, papillary thyroid cancer, fine-needle biopsy, cytology

---

Най-разпространеният метод за диференциална диагноза на тиреоидните възли е тънкоиглената биопсия с цитологично изследване. Основен проблем при този метод са биопсиите с недостатъчен или затрудняващ интерпретацията цитологичен материал – около 20 % от случаите. Някои автори съобщават за 23 % честота на тиреоиден карцином сред случаите с трудна за интерпретация цитология (5, 6). Подобна формулировка на цитологичния резултат предполага извършване на повторни биопсии в хода на продължително проследяване на болния – клинично и ехографски. Това затруднява вземането на решение за хирургично лечение,

както и планирането обема на операцията. При парциална хирургична интервенция без предварително поставена цитологична диагноза, установяването на тиреоиден карцином на трайния хистологичен препарат налага реоперация с цел тиреоидектомия. Провеждането на хирургичното лечение на два етапа – парциална резекция или лобектомия, последвана от тиреоидектомия, повишава значително риска от усложнения (7). Това налага търсене на нов метод, който да повиши прецизността на цитологичната диагноза (8).

Наличието на данни за нуклеотидните секвенции на редица гени от човешкия геном даде възможност за провеждане на проучвания за установяване значението на единични нуклеотидни полиморфизми и мутации в различните структурни участъци на гените (промотори, интрони, екзони, 3'-UTR) при редица болестни процеси.

Проучванията на молекулярно-биологично ниво внесоха известна яснота и върху тиреоидната туморогенеза. Фоликуларната тиреоидна клетка може да даде начало както на доброкачествени, така и на злокачествени тумори. Повечето от тях имат моноклонал произход, което е в подкрепа на предположението, че различни генетични промени са в основата на тяхната поява (9). Основните генетични явления, които са наблюдавани, се свеждат до активиране на онкогени или инактивиране на тумор-супресорни гени.

При тиреоидните тумори у човека са описани многобройни генетични аномалии – точкови мутации или генно пренареждане, които засягат мембранните тирозин-киназни рецептори и вътреклетъчните сигнални вериги (10, 11). Растежните фактори въздействат върху таргетните клетки чрез взаимодействие със специфични мембранни рецептори, някои от които принадлежат към фамилията на тирозин-киназните рецептори. Те се състоят от екстрацелуларен, трансмембранен и интрацелуларен участък с тирозин-киназна активност. Активирането на тези рецептори води до активиране на компоненти от *ras/b-raf/MAPK* сигнална верига, която предава информацията от клетъчната мембрана към клетъчното ядро и на свой ред води

до повишена клетъчна пролиферация и растеж (12). Така активацията в различни точки на *ras/raf/MEK/MAPK* сигнален път е ключов фактор в онкогенезата при по-често срещаните тумори на щитовидната жлеза (13). При мутация в рецепторния ген или точковидна мутация в *ras*-гена или *b-raf*-гена се наблюдава трайно активиране на системата с резултат – повишена клетъчна пролиферация при липса на диференциация и апоптоза.

Три гена на тирозин-киназни рецептори се асоциират с патогенезата на папиларния карцином: *met*-гена чрез свръхекспресия, *ret*- и *trk*-гени чрез пренареждане. Най-добре проучени са мутациите на *ret*-гена, които активират трайно низходящата сигнална верига – *ras/b-raf/MAPK*, което на свой ред предизвиква генетична нестабилност и отклоняване от пътя на апоптозата. Най-напред са описани при папиларния тиреоиден карцином (ПТК, РТС), поради което получават наименованието *ret/РТС* (14). Честотата на *ret/РТС* при спорадичния ПТК у възрастни варира от 2,5 до 35 % според различните автори (15). Тези широки вариации могат да се дължат на географски различия, възраст на пациентите или чувствителност на методиката за определяне. *Ret/РТС* пренареждания се срещат най-често при ПТК възникнал след външно облъчване в детската възраст, както и след аварията в Чернобил (16, 17). Някои автори съобщават за *ret/РТС* мутация при 15-21 % от тиреоидните аденоми. Висока честота на *ret/РТС* пренареждане е установена и при Hurthle-клетъчния ПТК, както и при около 10 % от слабо диференцираните тиреоидни карциноми (14). Тези факти налагат извода, че *ret/РТС* не е строго специфична мутация за ПТК (18,19).

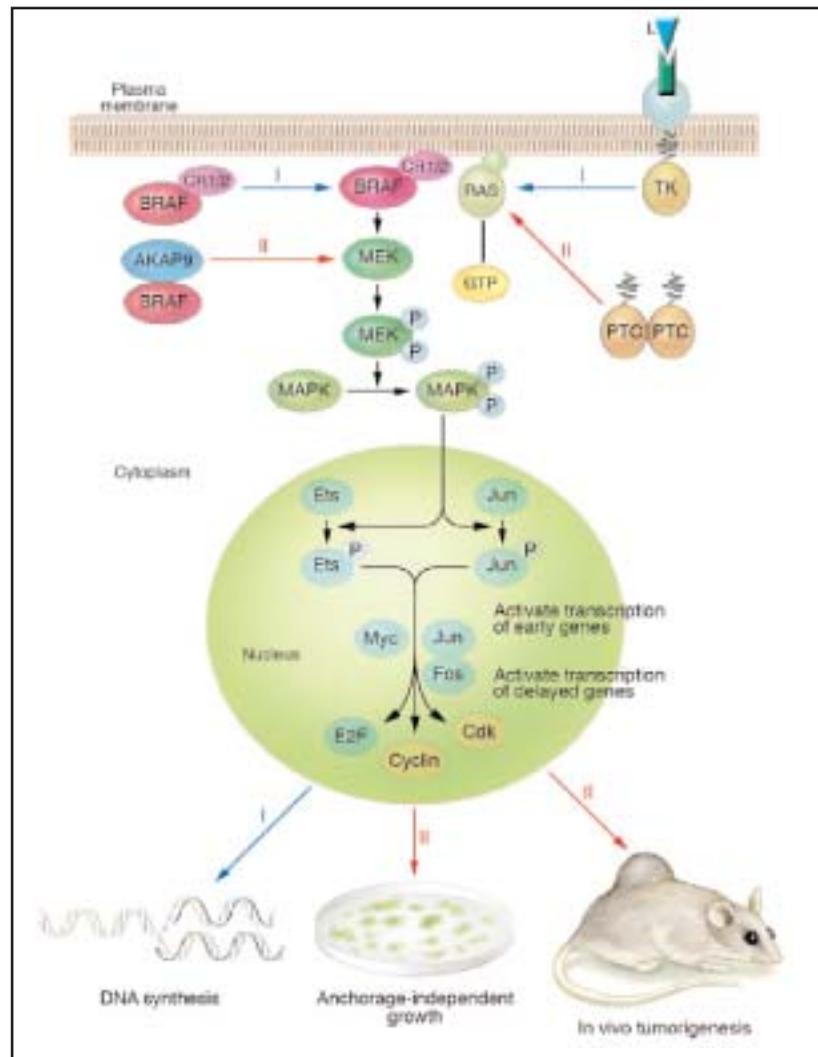
В лабораторни условия, трансфекцията на *ret/РТС* ген в клетки от щитовидна жлеза на плъх води до загуба на диференциацията и на зависимостта на растежа от TSH (Фиг. 1, стр. 186). Едва след едновременна трансфекцията с *ret/РТС* ген и мутирали *gas* гени се наблюдава развитието на тумор, което доказва необходимостта от повече едновременни мутации за отключване на онкогенеза (20).

През последната година няколко авторски колективи публикуваха данни за наличието на

**Фигура 1.** Активирането на тирозин-киназните (ТК) рецептори води до активиране на мономерния G-протеин RAS (I), който се свързва със серин-треонин киназата BRAF. Следват промени в пространствената структура на молекулата, които водят до нейното активиране (I) и съответно активиране на цялата сигнална верига MAPK. В резултат се иницира ДНК-синтеза в отговор на външни митогенни стимули (I).

Когато генерирането на RET/PTC (II) или BRAF (II) онкогени е в резултат на гено пренареждане, активирането на MAPK сигнална верига е трайно; клетките могат да пролиферират неограничено и независимо от физиологичните нужди, което да доведе до формиране на тумори (II).

**Figure 1.** Activation of tyrosine-kinase (TK) receptors activates monomeric G-protein RAS (I), which then binds serin-treonine kinas BRAF. The spatic changes in the molecule that follow may activate it (I) and the mark pathway. As a result DNA-synthesis in response to external mithogens is promoted. If RET/PTC (II) or BRAF (II) oncogene generation results from gene rearrangement, mark signal pathway activation is permanent. The cells can proliferate incontrolally and inrespective of physiologic needs, that may head to tumour formation.



BRAF<sup>T1796A</sup> точкова мутация в 29 - 69 % (средно 45 %) от ПТК (21, 22). При бозайниците съществуват три изоформи на серин-треонин киназата Raf: A-Raf, B-Raf и C-Raf, като B-Raf се среща най-често в тиреоидните фоликуларни клетки. Соматична мутация в BRAF<sup>T1796A</sup> се установява и при малигнения меланом, някои колоректални и овариални карциноми (23). Тя се изразява в заместване на тимин с аденин в нуклеотид 1796 на 15 екзон, в резултат на което във кодираната белтъчна молекула валин се замества с глутамат в аминокиселинния остатък 600 (V600E), по-рано описан като V599E. Функционалният анализ показва, че тази трансверзия е единствената открита мутация, която води до постоянна активация на BRAF киназната активност, независимо

от RAS активацията, чрез конверсия на BRAF в доминиращ трансформиращ белтък (11, 24).

BRAF<sup>T1796A</sup> мутация е специфична за ПТК и не се установява при никаква друга форма на високо-диференциран тиреоиден карцином, в това число фоликуларен. Не се среща и при Hurthle-клетъчния и медуларния карцином (25, 26). Nikiforova и съвт. съобщават за ниска честота на BRAF<sup>T1796A</sup> при лъчево-индуцирания папиларен карцином в сравнение със спорадичния ПТК (27). BRAF<sup>T1796A</sup> мутация не се открива и при различните видове доброкачествени тиреоидни тумори (28). Предполага се, че BRAF<sup>T1796A</sup> възниква рано в туморогенезата, тъй като се установява и при микрокарцинома. Най-често се асоциира с класическия вариант на ПТК и изк-

лучително рядко с фоликуларния му вариант, където се срещат по-често мутации в RAS гена. BRAFT<sup>1796A</sup> мутация се установява също при tall cell варианта на ПТК, слабо диференцирани и анапластични карциноми, произхождащи от предшестваш ПТК (22, 29). Някои автори предполагат, че наличието на BRAFT<sup>1796A</sup> мутация предразполага към възникването на нови генетични нарушения, които активират пътища на по-агресивна дедиференциация. Тази хипотеза се подкрепя и от фактите, че 45% от BRAFT<sup>1796A</sup> -позитивните тумори са в напреднал стадий (III и IV) на заболяването, със склонност към екстра-тиреоидна инвазия и далечни метастази и са установени при по-възрастни пациенти. Тези данни показват също така, че тумори, носители на BRAFT<sup>1796A</sup> мутация са с по-неблагоприятна прогноза.

Високата честота на BRAFT<sup>1796A</sup> мутация при ПТК и специфичността на това нарушение за ПТК и слабо диференцираните тумори, произхождащи от него, я прави потенциален диагностичен и прогностичен туморен маркер. Ранното установяване на BRAFT<sup>1796A</sup> мутация позволява по-адекватно планиране на лечението при тези тумори (30, 31).

През последните 10 години са предлагани различни видове туморни маркери за идентифициране на тиреоидния карцином в цитологичен материал от пункционна биопсия. Такъв е примерът с имуноцитохимичното определяне на тиреопероксидаза или галектин-3, които не са успели да се утвърдят в рутинната практика (32, 33).

Първоначалните проучвания на BRAFT<sup>1796A</sup> мутацията при ПТК са ретроспективни и се базират на хистологичен материал от оперирани болни. Разработването на методи за определяне на BRAFT<sup>1796A</sup> мутация в клетъчен материал, получен при тънкоиглена биопсия на щитовидната жлеза, ще позволи предоперативното диференциране на туморите на BRAFT<sup>1796A</sup> -позитивни и BRAFT<sup>1796A</sup> -негативни. Съответно терапевтичният подход към BRAFT<sup>1796A</sup> -позитивните тумори може да бъде по-радикален с оглед по-неблагоприятния клиничко-морфологичен вариант на тумора (30, 31, 34). Изследването за BRAFT<sup>1796A</sup> мутация както на цитологичен материал предоперативно, така и на отстранения

при операцията тумор, в перспектива би могло да се превърне в основен прогностичен фактор, определящ срока и обема на лечението и продължителността на проследяването за рецидиви.

В по-далечен план, BRAFT<sup>1796A</sup> -позитивните тумори могат да станат обект на лечение с киназни инхибитори, които блокират активността на BRAFT<sup>1796A</sup> гена и по-нататъшната пролиферация (35, 36).

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Sherman, S. I. Thyroid carcinoma. *Lancet*, 361, 2003, 501-511.
2. Ezzat, S., Sarti, D. A., Cain, D. R., Braunstein, G. D. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch. Intern. Med.*, 154, 1994, 1838-1840.
3. Bruneton, J. N., Balu-Maestro, C., Marcy, P. Y., Melia, P., Mourou, M. Y. Very high frequency (13 MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J. Ultrasound Med.*, 13, 1994, 87-90.
4. Singer, P. A., Cooper, D. S., Daniels, G. H., Ladenson, P. W., Greenspan, F. S., Levy, E. G., Braverman, L. E., Clark, O. H., McDougall, I. R., Ain, K. V., Dorfman, S. G. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch. Intern. Med.*, 156, 1996, 2165-2172.
5. Segev, D. L., Clark, D. P., Zeiger, M. A., Umbricht, C. Beyond the suspicious thyroid fine needle aspirate. A review. *Acta Cytol.*, 47, 2003, 709-722.
6. Sclabas, G. M., Staerkel, G. A., Shapiro, S. E., Fornage, B. D., Sherman, S. I., Vassilopoulos-Sellin, R., Lee, J. E., Evans, D. B. Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am. J. Surg.*, 186, 2003, 702-709.

7. Erdem, E., Gulcelik, M. A., Kuru, B., Alagol, H. Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 29, 2003, 747-749.
8. Haugen, B. R., Woodmansee, W. W., McDermott, M. T. Towards improving the utility of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of thyroid tumours. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 56, 2002, 281-290.
9. Fagin, J. A. Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics - role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, 2004, 4264-4266.
10. Corvi, R., Martinez-Alfaro, M., Harach, H. R., Zini, M., Papotti, M., Romeo, G. Frequent RET rearrangements in thyroid papillary microcarcinoma detected by interphase fluorescence in situ hybridization. *Laboratory Investigation*, 81, 2001, 1639-1645.
11. Wan, P. T., Garnett, M. J., Roe, S. M., Lee, S., Niculescu-Duvaz, D., Good, V. M., Jones, C. M., Marshall, C. J., Springer, C.J., Barford, D., et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell*, 2004, 116, 855-867.
12. Peyssonnaud, C., Eychene, A. The Raf/MEK/ERK pathway: new concepts of activation. *Biology of the Cell*, 93, 2001, 53-62.
13. Kimura, E. T., Nikiforova, M. N., Zhu, Z., Knauf, J. A., Nikiforov, Y. E., Fagin, J. A. High prevalence of BRAF mutations in thyroid cancer: genetic evidence for constitutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signaling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Research*, 2003, 63, 1454-1457.
14. Elisei, R., Romei, C., Vorontsova, T., Cosci, B., Veremeychik, V., Kuchinskaya, E., Basolo, F., Demidchik, E. P., Miccoli, P., Pinchera, A., Pacini, F. RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 2001, 3211-3216.
15. Wirtschafter, A., Schmidt, R., Rosen, D., Kundu, N., Santoro, M., Fusco, A., Mulhaupt, H., Atkins, J. P., Rosen, M. R., Keane, W. M., Rothstein, J. L. Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *Laryngoscope*, 107, 1997, 95-100.
16. Nikiforov, Y. E., Rowland, J. M., Bove, K. E., Monforte-Munoz, H., and Fagin, J.A.. Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Res.*, 57, 1997, 1690-1694.
17. Collins, B.J. et al. RET expression in papillary thyroid cancer from patients irradiated in childhood for benign conditions. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 2002, 3941-3946.
18. Soares, P., Trovisco, V., Rocha, A. S., Lima, J., Castro, P., Preto, A., Maximo, V., Botelho, T., Seruca, R., Sobrinho-Simoes, M. BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopathogenesis of PTC. *Oncogene*, 22, 2003, 4578-4580.
19. Frattini, M., et al. Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer. *Oncogene*, 23, 2004, 7436-7440.
20. Powell, D. J. J., Russell, J., Nibu, K., Li, G., Rhee, E., Liao, M., Goldstein, M., Keane, W. M., Santoro, M., Fusco, A., et al. The RET/PTC3 oncogene: metastatic solid-type papillary carcinomas in murine thyroids. *Cancer Research*, 58, 1998, 5523-5528.
21. Namba, H., Nakashima, M., Hayashi, T., Hayashida, N., Maeda, S., Rogounovitch, T. I., Ohtsuru, A., Saenko, V. A., Kanematsu, T., Yamashita, S. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 2003, 4393-4397.
22. Nikiforova, M. N., Kimura, E. T., Gandhi, M., Biddinger, P.W., Knauf, J. A., Basolo, F., Zhu, Z., Giannini, R., Salvatore, G., Fusco, A., et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 2003, 5399-5404.
23. Brose, M. S. et al. BRAF and RAS mutations in human lung cancer and melanoma. *Cancer Res.*, 62, 2002, 6997-7000.
24. Ciampi, R., Knauf, J., Kerler, R., Gandhi, M., Zhu, Z., Nikiforova, M., Rabes, H., Fagin, J., Nikiforov, Y. Oncogenic AKAP9-BRAF fusion is a novel mechanism of MAPK pathway activation in thyroid cancer. *J. Clin. Invest.*, 115, 2005, 94-101.
25. Xu, X., Quiros, R. M., Gattuso, P., Ain, K. B., Prinz, R.A. High prevalence of BRAF gene mutation in papillary thyroid carcinomas and thyroid tumor cell lines. *Cancer Research*, 63, 2003, 4561-4567.
26. Fukushima, T., Suzuki, S., Mashiko, M., Ohtake, T., Endo, Y., Takebayashi, Y., Sekikawa, K., Hagiwara, K., Takenoshita, S. BRAF mutations in papillary carcinomas of the thyroid. *Oncogene*, 22, 2003, 6455-6457.
27. Nikiforova, M.N. et al. Low prevalence of BRAF mutations in radiation-induced thyroid tumors in contrast to sporadic papillary carcinomas. *Cancer Lett.*, 209, 2004, 1-6.
28. Xing, M., Vasko, V., Tallini, G., Larin, A., Wu, G., Udelsman, R., Ringel, M. D., Ladenson, P. W., Sidransky, D. BRAF T1796A transversion mutation in various thyroid neoplasms. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, 2004, 1365-1368.
29. Trovisco, V., Vieira de Castro, I., Soares, P., Maximo, V., Silva, P., Magalhaes, J., Abrosimov, A., Guiu, X. M., Sobrinho-Simoes, M. BRAF mutations are associated with some histological types of papillary thyroid carcinoma. *Journal of Pathology*, 202, 2004, 247-251.
30. Salvatore, G. et al. Analysis of BRAF point mutation and RET/PTC rearrangement refines the fine-needle aspiration diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, 2004, 10, 5175-5180.
31. Xing, M., Tufano, R., Tufano, A., Basaria, S., Ewertz, M., Rosenbaum, E., Byrne, P., Wang, J., Sidransky, D., Ladenson, P. Detection of BRAF Mutation on Fine Needle Aspiration Biopsy Specimens: A New Diagnostic Tool for Papillary Thyroid Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89, 2004, 2867-2872.
32. Orlandi, F., Saggiorato, E., Pivano, G., Puligheddu, B., Termine, A., Cappia, S., De Giuli, P., Angeli, A. Galectin-3 is a presurgical marker of human thyroid carcinoma. *Cancer Res.*, 58, 1998, 3015-3020.

---

33. Zeiger, M. A., Smallridge, R. C., Clark, D. P., Liang, C. K., Carty, S. E., Watson, C. G., Udelsman, R., Saji, M. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene expression in FNA samples from thyroid neoplasms. *Surgery*, 126, 1999, 1195-1198.

34. Cheung, C. C., Carydis, B., Ezzat, S., Bedard, Y. C., Asa, S. L. Analysis of ret/PTC gene rearrangements refines the fine needle aspiration diagnosis of thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 2001, 2187-2190.

35. Carlomagno, F., Vitagliano, D., Guida, T., Basolo, F., Castellone, M. D., Melillo, R. M., Fusco, A., Santoro, M. Efficient inhibition of RET/papillary thyroid carcinoma oncogenic kinases by 4-amino-5-(4-chloro-phenyl)-7-(t-butyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidine (PP2). *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 88, 2003, 1897-1902.

36. Lanzi, C., Cassinelli, G., Cuccuru, G., Zaffaroni, N., Supino, R., Vignati, S., Zanchi, C., Yamamoto, M., Zunino, F. Inactivation of Ret/Ptc1 oncoprotein and inhibition of papillary thyroid carcinoma cell proliferation by indolinone RPI-1. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 60, 2003, 1449-1459.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Р. Ковачева, ДМ  
Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология,  
ул. Дамян Груев 6, София 1303  
E-mail: roussanka\_kov@yahoo.com

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. prof. R. Kovatcheva MD  
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,  
6, D. Gruev Blvd, 1303, Sofia, Bulgaria  
E-mail: roussanka\_kov@yahoo.com

## Принос на мастната и немастна телесни тъкани към вариабилността на костната минерална плътност на лумбалните прешлени

М. Боянов

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

## Contribution of body fat and lean mass to the variability in bone mineral density of the lumbar spine

M. Boyanov

Endocrinology Clinic, Department of Internal Medicine  
MHAT „Alexandrovska“, Medical University, Sofia

### Резюме

Повишеното телесно тегло се явява протективен фактор срещу остеопороза при постменопаузалните жени. Цел на настоящето проучване бе да се определи относителният принос на мастната и „слаба“ тъкан към вариабилността на КМП на лумбалните прешлени при български жени.

Изследвани бяха 180 жени на възраст 21 до 76 години (средна възраст 50, 84 ± 9,69 години). 130 от тях бяха постменопаузални. След снемане на антропометрични данни се измери костна минерална плътност (КМП) на лумбални прешлени с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) и след това се извърши целотелесен скен за изследване на телесно разпределение. Приложено бе DXA с апарат Hologic QDR 4500 A.

Резултатите ни показаха, че 18,1 % от вариабилността в КМП на лумбалните прешлени сеасоцира с теглото на мастната тъкан; и 16,0 % -

### Abstract

Increased body weight is a protective factor for osteoporosis in postmenopausal women. The aim of the present study was to determine the relative contributions of body fat and lean mass to the variability in BMD of the lumbar spine in Bulgarian women.

180 women aged from 21 through 76 years were examined (mean age 50,84 ± 9,69 years). 130 of them were postmenopausal. After taking anthropometric measurements lumbar spine bone mineral density (BMD) was measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) followed by a whole-body scan for body composition examination. We applied DXA on a Hologic QDR 4500 A device.

Our results showed that 18,1 % of the variability in lumbar spine BMD are attributable to body fat mass; whereas 16,0 % – to lean body mass. Total body weight was responsible for 23,4

с теглото на „слабата“ тъкан. Съвкупното телесно тегло се асоциираше с 23,4 % от вариабилността в КМП. Комбинираният принос на мастната и „слабата“ телесни тъкани към вариабилността на лумбалната КМП е 20,5 %. По-голямо влияние върху стойността на КМП L1-L4 все пак оказва теглото на мастната тъкан (стандартизиран регресионен коефициент 0,291 спрямо 0,199 за „слабата“ тъкан).

Настоящото проучване е първото по рода си у нас. То показва, че за ориентируваща преценка на риска от остеопороза е достатъчно да се знае телесното тегло на дадена жена като не се налага по-детайлизирано охарактеризиране на типа затлъстяване или свръхтегло.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Костна минерална плътност; лумбални прешлени; телесно тегло; телесен състав; вариабилност

---

## УВОД

Отдавна вече е известно, че повишеното телесно тегло се явява протективен фактор срещу остеопороза при постменопаузалните жени [1,13]. Връзката между нарастващото телесно тегло и понижената честота на остеопорозните фрактури е статистически доказана в разрезни епидемиологични проучвания. Съществува правопрпорционална и значима връзка между телесното тегло и костната минерална плътност (КМП) [3,4,7,11,12]. От своя страна, телесното тегло е обединяващо понятие и в него се включват мастната (fat mass, FM) и немастна, свободна от масти (fat-free mass, FFM) тъкани. Немастната тъкан включва костната тъкан и така наречената „слаба“ тъкан (lean mass), която обхваща мускулите и други немастни съставки. Връзката между телесното разпределение и КМП е обект на интензивни проучвания [2,5,6,8,10,14]. Повечето автори отдават по-голяма тежест на мастната тъкан [5,6,10], но има и такива, които търсят по-силна зависимост с обема на мускулната маса [8,14].

Цел на настоящето проучване бе да се оп-

% of BMD variability. The combined contribution of fat and lean body mass to lumbar spine variability was 20,5 %. The relative impact of fat mass on L1-L4 BMD is, however, higher than that of lean mass (standardized regression coefficient 0,291 versus 0,199 for lean mass).

This study is the first of this kind in our country. It shows that total body weight is well suitable for osteoporosis risk screening and no further assessment of the type of obesity or overweight is needed.

---

**KEY WORDS:** Bone mineral density; lumbar spine; body weight; body composition; variability.

---

редели относителният принос на мастната и „слаба“ тъкан към вариабилността на КМП на лумбалните прешлени при български жени.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За изследване на връзката между теглото на мастната и „слаба“ тъкани и КМП на лумбални прешлени, бяха изследвани общо 180 жени на възраст 21 до 76 години (средна възраст 50,84 ± 9,69 години). 130 от тях бяха постменопаузални. Всички участнички дадоха информирано съгласие за извършване на двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA). В таблица 1 са представени антропометричните и дензитометрични данни на изследваните жени.

КМП на лумбалните прешлени (L1-L4) в g/cm<sup>2</sup> беше измерена със стандартната DXA методика на остеодензитометър Hologic QDR 4500 A (Hologic Inc., Waltham, MA, USA). След това се осъществи целотелесен скен за изследване на телесното разпределение като се спазиха стриктно препоръките на производителя. Фигура 1 показва образа, получаван при целотелесен скен. Софтуерът позволяваше изчисляване



**Фигура 1.** Образ, получен при целотелесен скен с DXA.

Анализирант се следните области: глава, горен крайник (ляв и десен), торс (ляв и десен), гръбначен отдел (торакален и лумбален), таз, долен крайник (ляв и десен).

**Figure 1.** Image acquired from whole-body DXA scan.

The following regions of interest are analyzed: head, arm (left and right), ribcage (left and right), spine (thoracic and lumbar), pelvis, leg (left and right).

на мастната, костната и „слаба“ тъкани в различните зони на тялото. При анализа на данните се използваха сумираните за цялото тяло стойности. Контролът на качеството на целотелесните скенове включваше ежеседмично скениране на специален фантом, имитиращ различни дебелини на мастната и немастна тъкани (Фиг.1).

Статистическата обработка се извърши със статистически пакет SPSS for WINDOWS версия 10,0. Тя включваше проверка за нормалност на разпределението и хомогенност на дисперсиите, дисперсионен, вариационен и корелационен (по Pearson) анализ. След това се проведе множествен линеен регресионен анализ по метода Backward, след извършване на тест за колинеарност на първоначално включените предиктори. Статистическа достоверност се прие при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Антропометрични и денситометрични данни на жените, при които е осъществен стандартен и целотелесен скен

**Table 1.** Anthropometric and densitometry data of the women, who received both a standard and whole body scans

	Средна стойност Mean	Медиана Median	Станд. Отклонение Standard deviation	Граници Range
Възраст (год.) / Age (yrs)	50, 84	52, 00	9, 69	21,00 - 76,00
Менопаузална възраст (год.) Age at menopause (yrs)	45, 72	48, 00	7, 13	31, 00 - 56, 00
Ръст / Height (cm)	160, 54	161, 00	5, 43	148, 00 - 172, 00
Телесно тегло / Body weight (kg)	84, 27	80, 90	19, 60	45, 77-138, 20
Мастна тъкан / Fat mass (kg)	36, 59	34, 24	13, 03	15, 26 - 69, 82
„Слаба“ тъкан / Lean mass (kg)	46, 00	44, 35	7, 64	28, 54 - 66, 29
% телесни мазнини / % body fat	42, 32	43, 30	6, 16	23, 50 - 55, 70
КМП на L1-L4 в стандартен скен (g/cm <sup>2</sup> ) Lumbar spine BMD	0, 954	0, 940	0, 174	0, 581 - 1, 539
T-скор на лумбални прешлени Lumbar spine T-score	-1, 03	-1, 08	1, 51	-4, 24 - + 4, 92
Z-скор на лумбални прешлени Lumbar spine Z-score	-0, 12	-0, 28	1, 42	-2, 96 - + 5, 44

**Таблица 2.** Корелации между КМП на лумбални прешлени (в g/cm<sup>2</sup>), телесното тегло и неговите съставни части - мастна и „слаба“ тъкан (всичките в g).

**Table 2.** Correlations among lumbar spine BMD (in g/cm<sup>2</sup>), body weight and its components: fat mass and lean mass (all in g).

		КМП BMD L1-L4	Мастна тъкан Fat mass	„Слаба“ тъкан Lean mass	Телесно тегло Body weight	% телесни мазнини % body fat
КМП BMD L1-L4	Корелационен коефициент r	1	0,425	0,400	0,480	0,325
	Ниво на значимост, p		<0,001	<0,001	<0,001	0,002
Мастна тъкан Fat mass	Корелационен коефициент r	0,425	1	0,690	0,964	0,905
	Ниво на значимост, p	<0,001		<0,001	<0,001	<0,001
„Слаба“ тъкан Lean mass	Корелационен коефициент r	0,400	0,690	1	0,821	0,393
	Ниво на значимост, p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001
Телесно тегло Body weight	Корелационен коефициент r	0,480	0,964	0,821	1	0,780
	Ниво на значимост, p	<0,001	<0,001	<0,001		<0,001
% телесни мазнини % fat	Корелационен коефициент r	0,325	0,905	0,393	0,780	1
	Ниво на значимост, p	0,002	<0,001	<0,001	<0,001	

## РЕЗУЛТАТИ

Таблица 2 представя резултатите от корелационния анализ по Pearson между КМП на лумбални прешлени (в g/cm<sup>2</sup>), телесното тегло и неговите съставни части – мастна и „слаба“ тъкан (всичките в g). За пълнота са представени всички възможни зависимости между разглежданите величини. Вижда се, че най-силна е корелацията на лумбалната КМП с общото телесно тегло, последвано от мастната тъкан, „слабата“ тъкан; и най-слаба е корелацията с процента на телесните мазнини. От таблицата става ясно, че 18,1 % от вариабилността в КМП на лумбалните прешлени се асоциира с промяната в теглото на мастната тъкан; и 16,0 % – с промя-

ната в теглото на „слабата“ тъкан. Съвкупното телесно тегло се асоциираше с 23,4 % от вариабилността в КМП.

Проведеният множествен линеен регресионен анализ по метода Backward, редуциранегресионното уравнение за зависимостта на лумбалната КМП от теглото на мастната и „слабата“ телесни тъкани до следния вид:

КМП L1-L4 (g/cm<sup>2</sup>) = 0,594 + 0,004 x мастна тъкан (kg) + 0,004 x „слаба“ тъкан (kg), (p < 0,001).

При това се установи, че комбинираният принос на мастната и „слабата“ телесни тъкани към вариабилността на лумбалната КМП е 20,5 % (R<sup>2</sup>).

От таблица 3 се вижда, че по-голямо влияние върху стойността на КМП L1-L4 все пак

**Таблица 3.** Стандартизирани и нестандартизирани коефициенти на регресионното уравнение описващо зависимостта между лумбалната КМП и теглото на мастната и „слабата“ телесни тъкани.

**Table 3.** Standardized and non-standardized regression coefficients describing the correlation between lumbar spine BMD and fat and lean mass

	Нестандартизирани коефициенти Non-standardized coefficients		Стандартизирани коефициенти Standardized coefficients	p
	B	Ст. Грешка Standard error	Beta	
Константа Constant	0,594	0,106		< 0,001
Мастна тъкан Fat mass	0,004	0,002	0,291	0,033
„Слаба“ тъкан Lean mass	0,004	0,003	0,199	0,141

оказва теглото на мастната тъкан, тъй като за нея се получава по-висока стойност на стандартизиран регресионен коефициент и по-висока статистическа значимост (0,291 при  $p = 0,033$  спрямо 0,199 за коефициента на „слабата“ тъкан при  $p = 0,141$  n.s.).

## ОБСЪЖДАНЕ

Връзката между телесното тегло и риска от остеопорозни фрактури е попаднал доста отдавна в полезрението на изследователите. Затлъстяването е възприето от СЗО като протективен фактор срещу такива фрактури (1,13). Пряката връзка между костната минерална плътност и телесното тегло и индекса на телесно тегло, е изучавана подробно след въвеждането на остеоденситометричните изследвания (3,4,7,11,12).

Разработени са номограми, които отчитат риска от остеопороза като за предиктори се ползват само възрастта и телесното тегло (9).

При изследване на 1600 перименопаузални жени с различно телесно тегло се установява, че всеки следващ квартил на телесното тегло повлиява КМС със + 4-6% (6). При това натрупването на мастна тъкан, а не на мускулна маса повлиява по-силно КМП. Други автори уста-

новяват, че телесното тегло е отговорно за 28, 21 и 15 % от общата вариабилност на КМП, съответно на цяло тяло, прешленни тела и бедрена шийка (7). В тяхната група от 175 жени една трета са били със обезитет. В групата на жените с обезитет (една трета от извадката) са попадали само 3 % от жените с остеопороза. Оттук авторите стигат до извода, че жените с телесно тегло над 71 кг са изложени на много нисък риск от остеопороза, а тези с тегло под 64 кг – на висок риск.

Нашите данни потвърждават значителното влияние на телесното тегло върху стойностите на КМП. В нашето проучване то се асоциираше с 23,4 % от вариабилността в КМП.

Фактът, че по-пълните постменопаузални жени имат по-рядко остеопороза, се дължи вероятно и на факта, че има връзка между телесното тегло и постменопаузалния спад на костното вещество у жените. В лонгитудинални проучвания се съобщава, че КМС на цялото тяло спада след менопаузата 2 пъти по-бързо при жени с  $BMI < 25$ , отколкото при такива с  $BMI > 25$  (5,11).

От друга страна, продължава дискусиата за това, коя компонента – мастната или немастната, оказват по-голямо влияние върху КМП. Нашите резултати показват недвусмислено, че и

двете компоненти имат значимо влияние върху вариабилността на КМП. И двете поотделно имат по-ниско влияние от съвкупното телесно тегло (виж таблица 2).

При диференцирането на влиянието на двете компоненти на телесното тегло върху КМП на лумбалните прешлени, се оказва, че те имат сходни параметри, но все пак мастната тъкан показва по-силна зависимост (виж табл. 3). В крайна сметка, нашите данни показват, че не може да се даде ясен превес на единия или другия вид тъкан. В клиничен контекст това означава, че не е важен толкова видът на свръхтеглото (от мускулна или мастна маса), а неговата степен.

В заключение, нашето проучване показва, че за ориентировъчна преценка на риска от остеопороза е достатъчно да се знае телесното тегло на дадена жена. Приносът на мастната тъкан към вариабилността на КМП надвишава малко този на „слабата“ тъкан, но в общия случай за начална преценка на риска от остеопороза не се налага по-детайлизирано охарактеризиране на типа затлъстяване или свръхтегло.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Борисова, М.-А.: Остеопороза. В: „*Ендокринология*“, Лозанов, Б. (ред.), 2000, Издателство „Тилиа“, София, стр. 478-492.
2. Chen, Z., T. Lohman, W. Stini et al.: Fat or lean tissue mass: which one is the major determinant of bone mineral mass in healthy postmenopausal women?, *J. Bone Miner. Res.*, 12, 1997, 1, 144-51.
3. Dargent-Molina, P., F. Poitiers, G. Breart: In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporos. Int.*, 11, 2000, 10, 881-8.
4. Dawson Hughes, B., C. Shipp, L. Sadowski et al.: Bone density of the radius, spine and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women, *Calcif. Tissue Int.*, 40, 1987, 2, 310-14.
5. Douchi, T., T. Oki, S. Nakamura et al.: The effect of body composition on bone density in pre- and postmenopausal women, *Maturitas*, 27, 1997, 1, 55-60.

6. Hla, M., J. Davis, P. Ross et al.: A multicenter study of the influence of fat and lean mass on bone mineral content: evidence for differences in their relative influence at major fracture sites. Early Postmenopausal Intervention Cohort EPIC Study Group, *Am. J. Clin. Nutr.*, 64, 1996, 3, 354-60.

7. Michaelsson, K., R. Bergstrom, H. Mallmin et al.: Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition, *Osteoporos. Int.*, 6, 1996, 2, 120-6.

8. Parfitt, A.M.: The attainment of peak bone mass: what is the relationship between muscle growth and bone growth? *Bone*, 34, 2004, 7, 767-770.

9. Park, H.M., W.B. Sedrine, J.Y. Reginster et al.: Korean experience with the OSTA risk index for osteoporosis: a validation study. *J. Clin. Densitom.*, 6, 2003, 3, 247-50.

10. Pluijm, S.M., M. Visser, J.H. Smit et al.: Determinants of bone mineral density in older men and women: body composition as mediator. *J. Bone Miner. Res.*, 16, 2001, 11, 2142-51.

11. Revilla, M., L. Villa, A. Sanchez-Atrio et al.: Influence of body mass index on the age-related slope of total and regional bone mineral content, *Calcif. Tissue Int.*, 61, 1997, 2, 134-8.

12. Van der Voort, D.J., S. Brandon, G.J. Dinant et al.: Screening for osteoporosis using easily obtainable biometrical data: diagnostic accuracy of measured, self-reported and recalled BMI, and related costs of bone mineral density measurements. *Osteoporos. Int.*, 11, 2000, 3, 233-9.

13. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis, In „Report of a WHO Study Group“, *WHO Technical Report Series* 843, Geneva, 1994, 4-30.

14. Zanker, C. L., C. Osborne, C.B. Cooke: Bone density, body composition and menstrual history of sedentary female former gymnasts, aged 20-32 years. *Osteoporos. Int.*, 15, 2004, 2, 145-54.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Михаил Боянов  
Клиника по ендокринология, МБАЛ „Александровска“ Ул. Г. Софийски 1, София 1431  
Факс: (02) 9230 779 електронен адрес:  
boyanov@sun.medun.acad.bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Mihail Boyanov  
Endocrinology Clinic, Alexandrovska Hospital  
1 G. Sofiiski str., Sofia 1431  
Fax: (02) 9230 779 E-mail:  
boyanov@sun.medun.acad.bg

## Ролята на микроелемента Селен в гликемичния контрол на втори тип захарен диабет

С. Владева<sup>1</sup>, Д. Терзиева, Д. Арабаджийска<sup>2</sup>

Клиника по ендокринология и болести на обмяната<sup>1</sup>, Централна клинична лаборатория<sup>2</sup>, Медицински Университет - Пловдив

## Role of Selenium in glycaemic control of type 2 diabetes mellitus

S. Vladeva<sup>1</sup>, D. Terzieva, D. Arabadjiska<sup>2</sup>

Clinic of Endocrinology<sup>1</sup>, Central Clinical Laboratory<sup>2</sup>, Medical University - Plovdiv

### Резюме

Клинично проучване изяснява статуса на микроелемента селен в протичането на втори тип захарен диабет. Изследвани са 31 лица с диабет, разпределени в групи с добър и лош гликемичен контрол при давност на заболяването до и над 5 г. Серумната концентрация на селен преди и след добавка на селенов пиколинат е определена атомноабсорбционно. Установява се значимо намален серумен селен при захарен диабет тип 2. Този дефицит е в пряка зависимост от продължителността на заболяването и лошия гликемичен контрол. Приемът на селен достоверно понижава серумната концентрация на имунореактивен инсулин. Подобряването на инсулиновата чувствителност при захарен диабет тип 2 с наднормено тегло води до

### Abstract

The clinical research clarify the role of the trace element selenium in the development of type 2 diabetes mellitus. 31 diabetics were been studied. They were divided into groups with good and poor glycaemic control with a duration of the disease up to syears and over 5 years. The serum concentration of Se was determined by atomic absorption. The results prove significant decrease of the serum selenium in type 2 diabetes mellitus. This deficit is in dependence of the duration of the diabetes and the poor glycaemic control. Selenium lowers serum concentration of insulin and reduces hyperinsulinaemia in type 2 diabetes mellitus. The results lead to the conclusion for the addition of selenium rational of the complex therapy of diabetes mellitus type 2.

редукция на хиперинсулинемията. Резултатите налагат извода за добавка на селен в комплексната терапия на захарен диабет тип 2.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет тип 2, селен, гликемичен контрол

Напоследък в научната литература се появяват съобщения за ролята на някои микроелементи в строго определени патофизиологични процеси при захарен диабет (ЗД). Вниманието е фокусирано върху търсенето на нови терапевтични възможности при това заболяване, което придобива характеристика на „тиха епидемия“ (14). За ролята на селена (Se) в обсега на втори тип (тип 2) ЗД се срещат единични съобщения, а в нашата страна няма задълбочени изследвания по този проблем (7, 10, 13). Изучава се взаимовръзката между ЗД и Se през призмата на неговите антиоксидантни качества – микроелементът е структурна единица на антиоксидантния ензим Se-глутатионпероксидаза. Има наблюдения, че редуцирането на този ензим в организма води до натрупване на оксидантни субстанции в Лангерхансовите острови и бета-клетъчна увреда (15). Преди всичко, обаче, не е добре изучен статусът на Se при лицата с диабет, като е спорно наличието на дефицит при тях. Неоднозначни са заключенията в проучванията, съсредоточени върху взаимовръзката между селенов недоимък, уринна екскреция на Se, гликемичен контрол и продължителност на диабета. Според някои автори в условия на експериментален диабет Se подобрява глюкозната хомеостаза и отчасти нормализира експресията на чернодробните гликолитични и глюконеогенни ензими (5, 10).

Целта на настоящата работа е да се изучи ролята на микроелемента Se в протичането и лечението на ЗД тип 2.

### Материал

Изследвани са 31 болни от втори тип ЗД – 22 жени и 9 мъже, на възраст от 41 до 70 г. Про-

**KEY WORDS:** diabetes mellitus type 2, selenium, glycaemic control

дължителността на ЗД е под 5 г. при 7 лица и над 5 г. при 24 диабетичи. С добър гликемичен контрол – 9 болни, а с лош – 22, като за това разпределение сме се базирали на препоръките на Международната Диабетна Федерация (1999 г.) за прицелни стойности: кръвна захар на гладно (ПГГ)  $\pm 6,0$  mmol/l и  $HbA_{1c} < 6,5\%$ . Във връзка с планираното изследване на инсулиновата чувствителност заболялите от диабет са подбрани с индекс на телесна маса (ИТМ)  $30 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>. Всички са без азотна задръжка, анемичен синдром, фебрилитет, придружаващо ендокринно заболяване или остро усложнение на диабета. Контролната група обхваща 35 здрави лица – 20 жени и 15 мъже, съответстващи на диабетната група по възрастов интервал (41-70 г.) и ИТМ ( $29 \pm 2$  kg/m<sup>2</sup>). Както диабетичите, така и здравите контроли през последните месеци не са приемали Se или медикаменти, които биха променили минералния баланс в организма.

Клиничното проучване е проведено в рамките на 2 месеца, като през това време диабетичите получават ежедневна добавка от 50  $\mu$ g Se.

### Методи

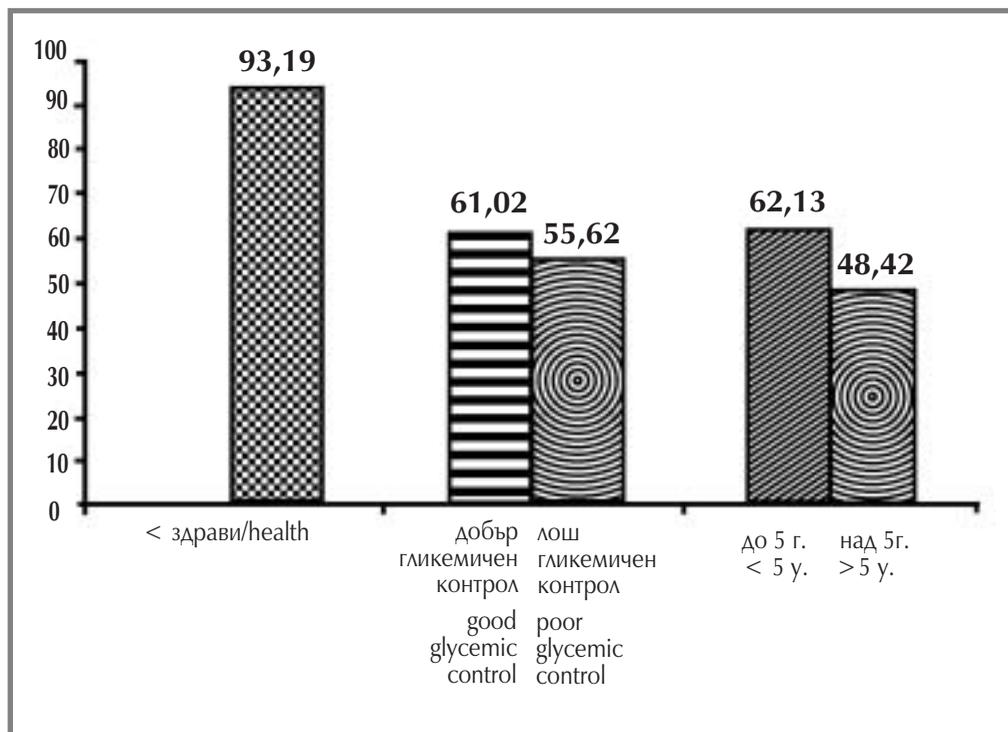
т *серумен Se* – изследван посредством атомно-абсорбционен спектрофотометър Perkin-Elmer 5100 Zeeman, HGA-600, autoanalyzer AA; преди и след 60-дневен прием на Se

- т *показатели на въглехидратната обмяна:*
- *прандиална кръвна захар (КЗ)* – ензимно-колориметрично
  - *гликиран хемоглобин A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>)* – по имунотурбидиметричен метод
  - *имунореактивен инсулин (ИРИ)* – по имуноензимен микрочастичков метод
  - *НОМА-индекс* – изчислен по формула:

средна стойност на ИРИ на гладно ( $\mu\text{IU/ml}$ )  $\times$  КЗ на гладно ( $\mu\text{mol/l}$ ) / 22,5.

т Статистическа обработка – вариационен, алтернативен, и корелационен анализ (статистически пакет SPSS ver. 11 и MS Excel).

Статистически значимо е подобрен и НОМА-индексът (съотв. преди  $6,93 \pm 0,91$ , след  $4,37 \pm 0,32$ ;  $u = 3,67$ ;  $p < 0,001$ ). В подгрупите по гликемичен контрол и давност на заболяването промените в показателите на въглехидратния метаболизъм имат



**Фигура 1.** Серумна концентрация на селен ( $\mu\text{g/l}$ ) при здрави и диабетици в зависимост от гликемичния контрол и давността на диабета

**Figure 1.** Selenium concentration in serum ( $\mu\text{g/l}$ ) in healthy subjects and diabetics depending on glycaemic control and duration of diabetes

## Резултати

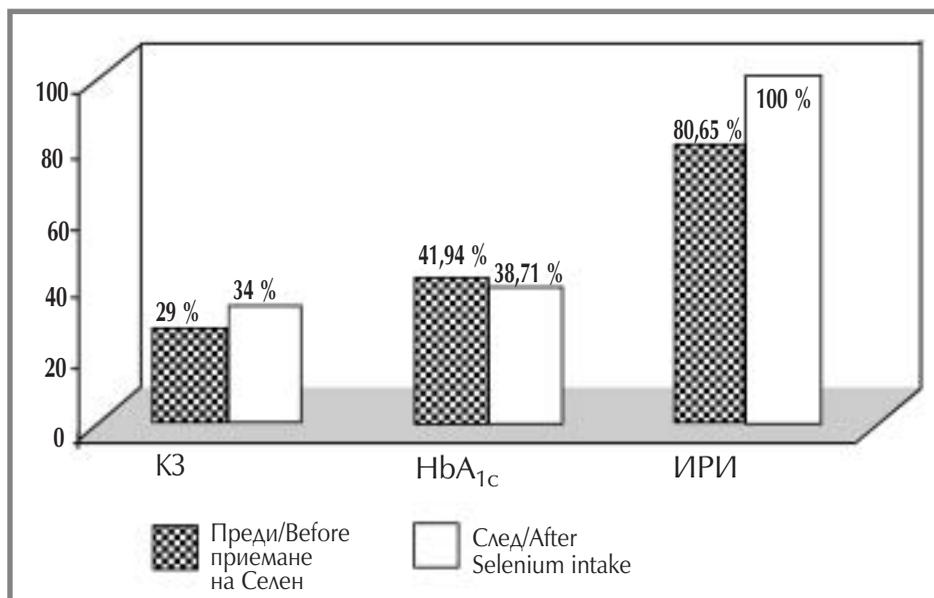
Серумните нива на Se при диабетиците са значимо по-ниски в сравнение с контролната група здрави лица (съотв.  $56,5 \pm 4,2 \mu\text{g/l}$  и  $89,3 \pm 7,8 \mu\text{g/l}$ ;  $p < 0,01$ ). Ние установяваме, че този дефицит е в пряка зависимост от продължителността на заболяването ( $p < 0,01$ ) и лошият метаболитен контрол ( $p < 0,001$ ) (фиг. 1).

На фиг. 2 са представени серумните концентрации на показателите на въглехидратния метаболизъм. В цялата диабетната група след прием на Se не са настъпили сигнификантни промени в нивото на КЗ (преди  $8,7 \pm 1,1 \text{ mmol/l}$ ; след 60 дни  $8,3 \pm 0,9 \text{ mmol/l}$ ) и  $\text{HbA}_{1c}$  (в началото  $8,45 \pm 0,36\%$ ; в края  $8,44 \pm 0,35\%$ ). Достоверно е редуцирана хиперинсулинемията (в началото  $29 \pm 1,8 \mu\text{IU/ml}$ ; в края  $23 \pm 0,7 \mu\text{IU/ml}$ ;  $p < 0,05$ ).

идентична характеристика по отношение на статистическата достоверност.

## Обсъждане

Както се вижда от представените резултати, недоимъкът на селен при лица с втори тип ЗД се задълбочава с давността на заболяването и влошаване на гликемичния контрол. Логично възниква въпросът за главната роля във връзката  $\text{Se} \leftrightarrow \text{ЗД}$ . Вероятността промените при Se да имат първостепенно значение изглежда нищожна, тъй като добавката Se практически не подобрява гликемията. Анализът на резултатите предоставя сериозни доводи в полза на обратната теза – че ниският статус на Se при ЗД тип 2 е следствие на самия диабет. Знае се, че при това заболяване е налице повишен оксидативен стрес (2). „Ново-



**Фигура 2.** Относителен дял (%) на диабетците с КЗ, HbA<sub>1c</sub> и ИРИ в референтния интервал преди и след прием на Se (реф. инт.: КЗ 4,4 – 5,5 mmol/l; HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %; ИРИ 8 – 24μIU/ml)

**Figure 2.** Percentage (%) of diabetics with glycemia, HbA<sub>1c</sub> and immunoreactive insulin in reference ranges before and after addition of Se (ref. rang.: GI 4,4 – 5,5 mmol/l, HbA<sub>1c</sub> < 6,5 %; IRI 8 – 24μIU/ml)

откритият“ 3Д тип 2 всъщност е с давност поне 5-6 години, което означава, че вече е настъпила еволюция на болестта. При дългогодишен диабет, както и при трайна хипергликемия нараства образуването на свободни радикали. На този процес противодейства антиоксидантна ензимна бариера, в която важно място заема ензимът Se-глутатионпероксидаза. Окислителният стрес изразходва този ензим и намалява нивото на Se (1, 2, 6). Ето защо селеновият дефицит е налице рано след диагностицирането на 3Д и е подчертан при влошен гликемичен контрол. Допълнителна роля играе и ограниченият хранителен внос на този елемент. Според проучване на наши учени (Цачев) България се намира в геоложка сфера, сравнително бедна на Se (4, 7, 8, 9). Посочените доводи налагат извода за добавка на Se при болни с тип 2 3Д.

Интерес предизвикват промените в серумната концентрация на ИРИ под въздействие на един от най-мощните антиоксиданти. Тъй като хиперинсулинемията е израз на съществуващата инсулинова резистентност, бихме могли да приемем, че Se редуцира този показател като усилва чувствителността към инсулин. Считаме, че това се осъществява по два основни начина: Проведени от нас експерименти върху гладкомускулни препарати показват, че посредством повлияване на волтаж-зависимите калциеви канали Se повишава съдържанието на втръкле-

тния калций, който е задължителен фактор за реализиране на извънрецепторното инсулиново действие (3). По посочения механизъм микроелементът води до т.нар. „очувствяване“ към инсулин, като процесът върви паралелно с доказаното от нас подобрене в т. нар. НОМА-индекс. Този показател е предложен като прост тест за определяне на инсулиновата чувствителност при диабетци, които не са третирани с инсулин. Нещо повече, проучванията Belfast и UKPDS използват този показател за определяне загубата на бета-клетъчната функция при 3Д тип 2 и предвиждане на етапа на инсулиново изискване при този тип диабет (16).

На втори план приемаме, че по пътя на антиоксидантната протекция на бета-клетката Se благоприятства нейната секреторна фазовост, а при 3Д тип 2 най-често е нарушена първата фаза в секрецията на инсулина. Добавката на Se редуцира оксидативния стрес за бета-клетката, коригира отчасти този дефект и насочва инсулиновата крива към по-добри ефективни нива. Допускаме, че в този процес се включва и намаление на глюкотоксичността върху β-клетката в резултат от известно понижение на гликемията, като считаме, че за достоверност в динамиката на КЗ HbA<sub>1c</sub> е необходим по-продължителна добавка на Se.

Така комплексно, по изложените два механизма се постига понижаване на инсулиновата

продукция, а с това и редуциране на хиперинсулинемията при лица с втори тип ЗД и наднормено телесно тегло.

### Заклучение

При лица с втори тип ЗД е налице съществен селенов дефицит, който се задълбочава с прогресията на заболяването. Това дава основание да препоръчаме добавка на селен към антидиабетната терапия. Получените благоприятни резултати при показателите на инсулиновата резистентност ни дават основание да приемем, че тези положителни качества на селена биха имали добър потенциален ефект в комплексната терапия на тип 2 ЗД, особено при болни с наднормено телесно тегло

### КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ангелова-Гатева, П., Н. Овчарова, Д. Коев. Ефект от приложението на антиоксиданти върху образуването на свободни радикали при диабетно болни. *Ендокринология*, 2, 1996, 46-52.
2. Ангелова-Гатева, П., Н. Овчарова, М. Петкова, Д. Коев. Окислителен стрес при болни с недобре контролиран захарен диабет. *Ендокринология*, 4, 1996, 1, 28-33.
3. Владева С. Захарен диабет и микроелементи - експериментални и клинични проучвания. *Дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“*. Клиника по Ендокринология и болести на обмяната, МУ, Пловдив, 2004.
4. Цачев К. Рационализиране на изследването на олигоелементи в клиничната лаборатория. *Дисертация за присъждане на научната степен „Доктор на медицинските науки“*. ВМИ, МФ, Катедра по клинична лаборатория и клинична имунология, София, 1993.
5. Battel, M., H. Delgatty, J. McNeill. Sodium selenate corrects glucose tolerance and heart function in STZ diabetic rats. *Mol. Cell. Biochem.*, 179, 2001, Feb (1-2), 27-34.
6. Cheng, W., Y. X. Fu, J. M. Porrers, D. A. Ross, X. G. Lei. Selenium-dependent cellular glutathione peroxidase protects mice against a pro-oxidant-induced oxidation of NADPH, NADH, lipids, and protein. *FASEB J.*, 11, 1999, 8, 1467-1475.
7. Chen, M., P. Y. Lin, C. T. Tsou, J. J. Wang, W. H. Lin. Selected metal status in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.*, 50, 1998, 5, 119-124.

8. Crespo, A., M. J. Lanca, S. Vasconcelos, V. Andrade, H. Rodrigues, M. C. Santos. Effect of selenium supplementation on some blood biochemical parameters in male rats. *Biol. Trace Elem. Res.*, 47, 1995, Jan-Mar (1-3), 343-347.

9. Gramm, H., A. Kopf, P. Bratter. Importance and physiologic nutritional requirement of the selenium trace element within the scope of parenteral nutrition (TPN). *Med. Klin.*, 92, 2001, Sep 92 Suppl 3, 20-22.

10. Hadrzynski, C. Diabetes and trace elements. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine* 12, 1999, 4, 367-374.

11. Haring, H., H. Mehnert. Pathogenesis of Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: candidates for a signal transmitter defect causing insulin resistance of the skeletal muscle. *Diabetologia*, 36, 1993, 3, 176-182.

12. Kahn, R., M. White. Molecular mechanism of insulin action. In: *Endocrinology* (Ed. L. Y. De Groot). W. B. Saunders company, Pennsylvania, USA, vol. 2, 1995, 1373-1388.

13. Maxwell, S. Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.*, 26, 2000, 6, 484-490.

14. Navarro-Alarcon, M., H. L. de la Serrana, V. Perez-Valero, C. Lopez-Martinez. Serum selenium levels as indicators of body status in cancer patients and their relationship with other nutritional and biochemical markers. *Sci. Total Environ.*, 8, 1999, 3, 195-202.

15. Ruiz C., A. Alegria, R. Barbera, R. Farre, M. Lagarda. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in patients with type 1 diabetes mellitus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 59, 1999, 2, 99-105.

16. Taverna M., N. Pacher, F. Bruzzo, G. Slama, J. Selam. Beta-cell function evaluated by HOMA as a predictor of secondary sulphonylurea failure in Type 2 diabetes. *Diab. Med.*, 18, 2001, 6, 584-588.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Стефка Владева, д.м.н.  
Клиника по ендокринология и болести на обмяната, Медицински Университет  
бул. "Васил Априлов" №15а, 4000 Пловдив  
e-mail: : stefka\_vladeva@abv.bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr S. Vladeva, M. D.  
Clinic of Endocrinology, Medical University  
15A V. Aprilov Blvd. Bg - 4002 Plovdiv  
e-mail: stefka\_vladeva@abv.bg

## Приложение на NEUROPAD в клиничната практика

Наталия Темелкова, Владимир Христов, Пламен Попиванов  
Клиника по ендокринология, Александровска болница, София

## Application of NEUROPAD in clinical practice

N. Temelkova, V. Christov, P. Popivanov  
Clinic of endocrinology, „Alexandrovska“ hospital, Sofia

### Резюме

Захарният диабет е хронично метаболитно заболяване с голяма социална значимост. Еволюцията му води до поява на множество микро и макросъдови усложнения и инвалидиране на болните. Диабетната невропатия – автономна и периферна, както и исхемията са основни причини за поява на „диабетно стъпало“. Използването в ежедневната практика на лесни и достъпни методи за ранна диагностика на риска от диабетно стъпало би намалило значително това усложнение на диабета и последващите ампутации. В проучването са включени 30 пациента със захарен диабет тип 2, при които са проследени TSS, вибрационна чувствителност, температурен дискриминационен усет и са изследвани с индикаторен пластир Neuropad.

Промяната в цвета на пластира Neuropad от син към розов зависи от давността на диабета, тоталния симптоматичен скор и промяната във вибрационната чувствителност. Използването

### Abstract

Diabetes mellitus is a chronic metabolic disease with a great social significance. Its evolution leads to the appearance of many micro- and macrovascular complications and invalidisation of the patients. Diabetic neuropathy is a main pathogenetic factor for the complications. The autonomic and peripheral neuropathy, and the ischaemia are the main causes for the appearance of „diabetic foot“. The application in the every day practice of easy and available methods for early diagnosis of the risk factors for diabetic foot will reduce significantly this complication of the diabetes and the following amputations. This study included 30 type 2 diabetic patients.

TSS, vibration sensitive, temperature discrimination and plantar sweating with indicator plaster Neuropad was examined in each patient .

Color change of the plaster correlate with duration of diabetes, TSS and change of vibration sensation. The application of Neuropad – plaster, which assesses the change in the humidity of the

---

на индикаторния пластир Neuropad може да бъде част от диагностичните методи за определяне риска от развитие на диабетно стъпало.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет, полиневропатия, диабетно стъпало, Neuropad – индикаторен пластир

---

Диабетното стъпало е една от най-честите причини за хоспитализация на пациентите с диабет. С термина „диабетно стъпало“ определяме хронично усложнение, комбинация от патологични състояния, включващи соматична и автономна невропатия, диабетна микро и макроангиопатия, кожни инфекции, плантарни язви, структурни и костни лезии. Лечението е трудно и скъпо. Около 40-60 % от всички ампутации на долните крайници са при диабетици (3).

Главни причини за увреждане на ходилото са диабетната невропатия и исхемията (6). Допълнителни условия са ограничената подвижност на ставите, водеща до неравномерно и нефизиологично натоварване на ходилото, микросъдови разстройства, влошаващи снабдяването на тъканите с хранителни вещества и кислород. Наднорменото тегло и инфекциите допълнително влошават състоянието.

Диабетната полиневропатия е основен патогенетичен фактор за усложненията, свързани с диабетното стъпало. Понастоящем, измененията, свързани с автономната нервна система, водещи до промяна във влажността на плантарната повърхност на стъпалото са обект на сравнително малък брой наблюдения, отчасти дължащи се на методологични причини. Напоследък в това отношение съществуват сериозни възможности тази ситуация да се промени с въвеждането на Neuropad. Neuropad е нов индикаторен пластир, при който се използва индуцирана от влага промяна на кобалтовото съдържание на пластира от син към розов. Тази промяна е стандартизирана при здрави за 10 минути.

В Клиниката по ендокринология на Александровска болница беше извършено проследяване с цел да се установи връзка между про-

foot, may be a part of diagnostic procedures detected the risk of „diabetic foot“.

---

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, polyneuropathy, diabetic foot, Neuropad – indicator plaster.

---

мяната в цвета на Neuropad, като средство за ранно откриване на риск от поява на диабетно стъпало, и наличие на симптоми на диабетна периферна полиневропатия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проследяването бяха включени 30 пациента със захарен диабет от 2 тип. Разпределението им е следното:

- Възраст между 39 и 74 години, средна – 58 години
- Мъже – 20, жени – 10;
- Давност на диабета от 1 до 22 години, средна – 7 години;
- Лечение: диета, перорално, инсулин, комбинирано;
- ВМІ от 21,72 кг/кв.м. до 41,98 кг/кв.м., средна стойност – 27,75 кг/кв.м.
- Гликиран хемоглобин под 7,5 %.

Изключени бяха пациенти с:

- данни за самостоятелна невропатия – бъбречна недостатъчност на диализа, уремия, алкохолна зависимост, тежка хепатопатия
- прием на медикаменти – кортикостероиди, антихистаминови препарати, психофармака.
- периферна нервна увреда – травматична, парези, компресия на гръбначен мозък, херпес зостер, полирадикулопатия.
- кожни заболявания – атопичен дерматит, псориазис, синдром на Рейно, хиперхидроза, акроцианоза, склеродермия.

При пациентите се определяше типа на кожата, оценяваше се грижата за краката, изследваха се ензими, креатинин, гликиран хемоглобин. Отчитаха се възраст, ръст, тегло, ВМІ, давност на диабета, медикаментозно лечение, съпътстващи заболявания. Провеждаха се спе-

цифични изследвания за невропатия:

Определян бе Тотален симптомен скор (TSS), който включва – пробуждаща болка, пареща болка, мравучкане, изтръпване на стъпалото и крака. Тежестта на симптомите се оценяваше по точкова система: липса = 0 точки, лека = 1т., умерена = 2т. тежка = 3 т. Честотата с която се явява симптомът се включва като фактор, който се добавя към тежестта на изявата му, както следва: рядко – фактор 0, често – фактор 0,33, постоянно – 0,66. Така изчисленият TSS може да варира между 0 и 14,64. За изследване на вибрационния усет се използваше 128Hz градуиран камертон на Rydel-Seiffert по осемстепенна скала, позициониран на палеца и на глезена на всеки крак. Отчита се моментът на загубване на усета за вибрация. Всяко измерване се провеждаше трикратно, като се вземаше средната стойност. Нормални са стойностите над 6, тези между 4 и 6 са гранични, а под 4 са патологични.

- Установяваше се температурната чувствителност с Thio-term- уред, който има две еднакви по форма и площ повърхности с различна температура.

- Установяваше се сетивността с монофиламент 10 грама на Semmes-Weinstein.

- С помощта на Neuropad пластири на двете ходила се регистрираше хидратацията на ходилото. След 5 минути, през които пациентът е с боси крака на стайна температура, без да е стъпил никъде, на двете ходила бе залепян пластир Neuropad, в основата между първата и втора метатарзална кост.

Наблюдавана бе промяната в цвета на пластира на десетата минута. При нормално овлажняване на ходилото цветът на пластира се променя в розов (означен с 0), а при промяна в хидратацията остава син (означен с 1) или става пъстър – синьо и розово (означен с 2).

## СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 12.0.1. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе избрано  $p < 0,05$ .

Бяха приложени следните методи:

*Вариационен анализ* – изчисляване оценки-

те на централната тенденция и разсейване.

*T- критерий на Стюънт* за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

*Едноизвадков метод на Колмогоров-Смирнов* – за определяне вида на разпределението

*Еднофакторен дисперсионен анализ* – за определяне влиянието на разглежданите фактори

*Непараметричен тест на Mann-Whitney* за проверка на хипотези за различие между две независими извадки.

*Непараметричен тест на Kruskal-Wallis* за проверка на хипотези за различие между няколко независими извадки.

*Бинарна логистична регресия* – за оценка количественото влияние на изследваните фактори

## РЕЗУЛТАТИ:

Отразените на таблица 1 и таблица 2 резултати показват влиянието на факторите давност, TSS, вибрационна чувствителност (в ляво и дясно) върху оцветяването на пластира и липса на такова влияние на факторите възраст и ИТМ. На първата таблица са обединени в една група патологичните оцветявания – както пъстрия така и синия цвят, а в таблица 2 са проследени и трите типа наблюдавани промени.

При отчитане на влиянието на давността на диабета и TSS в таблица 1, пациентите с промени, означени с цвят 1 (1 и 2 – син и пъстър) имат сигнификантно по-високи стойности спрямо тези с промяна на цвета в розово, докато при вибрационната чувствителност сигнификантно по-високите стойности са при цвят 0 (розов). Това означава, че по-голямата давност на диабета и по-високият TSS водят до оцветяване в синьо или синьо-розово, а по-високите стойности на вибрационната чувствителност до оцветяване в розово, т.е. при наличие на невропатни оплаквания и по-голяма давност на диабета цветът на Neuropad пластир остава син или става пъстър (синьо и розово).

При отчитане на влиянието на TSS средната стойност при розов цвят е най-ниска, а тази при синьо-розово заема междинно положение. Разликата между цветовете розов и син се оказва сигнификантна.

При вибрационната чувствителност (от

двете страни) най-висока средна стойност се наблюдава при розов цвят, следвана от пъстър (синьо-розово) и син цвят. Вибрационната чувствителност при промяна на цветовете син и пъстър се различава сигнификантно от вибрационната чувствителност при розов цвят, но не се различават помежду си.

Индексът на телесна маса и възрастта не оказват влияние върху оцветяването.

За да се оцени количественото влияние на изследваните фактори върху оцветяването бе проведен бинарен логистичен анализ, резултатите от който са показани на таблица 3.

оказва сигнификантно влияние върху оцветяването, като увеличаването ѝ с 1 година води до увеличение на риска за оцветяване в синьо с около 44 %. След отчитане влиянието на замъгляващите фактори възраст и пол рискът се повиши до 51 %;

След отчитане влиянието на замъгляващите фактори пол и възраст увеличаването на TSS с една единица води до увеличение на риска за оцветяване в синьо или пъстро с около 58 %;

Увеличаването на вибрациите, както ляво, така и дясно се явява протективен фактор за оцветяването, тъй като увеличението им с една

**Таблица 1.** Сравнителен анализ на изследваните показатели при различното оцветяване

**Table 1.** Comparative analysis of the studied parameters in different color

Признак Sign	Цвят 0 (розов) Color 0 (pink)					Цвят 1 (пъстър и син) Color 1 (blue and multicoloured)					p
	N	X	SD	Min	Max	N	X	SD	Min	Max	
Възраст Age	20	57,70	8,62	39,00	70,00	10	58,80	10,08	41,00	74,00	n.s.
Давност Duration	20	5,60	3,76	1,00	12,00	10	11,40	4,62	5,00	22,00	0,001
TSS	20	1,40	1,90	0,00	4,99	10	3,39	2,25	0,00	6,98	0,022
Вибрации ляво Vibration left	20	7,40	0,60	6,00	8,00	10	4,90	1,73	1,00	7,00	< 0,001
Вибрации дясно Vibration right	20	7,40	0,68	6,00	8,00	10	4,70	1,49	2,00	7,00	< 0,001
ИТМ BMI	20	28,88	6,04	21,72	41,98	10	28,60	2,10	26,57	33,58	n.s.

Предварителният анализ на известните замъгляващи фактори пол и възраст не показва наличие на влияние от тяхна страна върху оцветяването. От табл. 3 се вижда, че:

Увеличаването давността на диабета

единица води до намаляване на риска за оцветяване в синьо съответно с около 93 % при вибрации-ляво и дясно;

Не се наблюдава сигнификантно влияние на ИТМ върху риска за оцветяване.

**Таблица 2.** Сравнителен анализ на изследваните показатели при различното оцветяване  
**Table 2.** Comparative analysis of the studied parameters in different colors

Признак (Sign)	Цвят (color)	N	X*	SD	Min	Max
Възраст (Age)	0	20	57,70 <sup>a</sup>	8,62	39,00	70,00
	1	3	59,00 <sup>a</sup>	8,66	49,00	64,00
	2	7	58,71 <sup>a</sup>	11,28	41,00	74,00
Давност (Duration)	0	20	5,60 <sup>a</sup>	3,76	1,00	12,00
	1	3	12,67 <sup>ac</sup>	8,62	5,00	22,00
	2	7	10,86 <sup>bc</sup>	2,48	7,00	14,00
TSS	0	20	1,40 <sup>a</sup>	1,90	0,00	4,99
	1	3	4,99 <sup>bc</sup>	2,18	2,66	6,98
	2	7	2,71 <sup>ac</sup>	2,05	0,00	5,99
Вибрации – ляво Vibration left	0	20	7,40 <sup>a</sup>	0,60	6,00	8,00
	1	3	4,33 <sup>b</sup>	0,58	4,00	5,00
	2	7	5,14 <sup>b</sup>	2,04	1,00	7,00
Вибрации – дясно Vibration right	0	20	7,40 <sup>a</sup>	0,68	6,00	8,00
	1	3	4,00 <sup>b</sup>	1,00	3,00	5,00
	2	7	5,00 <sup>b</sup>	1,63	2,00	7,00
ИТМ BMI	0	20	28,88 <sup>a</sup>	6,04	21,72	41,98
	1	3	30,09 <sup>a</sup>	3,10	27,64	33,58
	2	7	27,95 <sup>a</sup>	1,35	26,57	29,59

\* – Еднаквите букви указват на липса на сигнификантна разлика, а различните на наличие на такава ( $p < 0,05$ ).

\* – The same letters indicate lack of significant difference and different letters indicate the presence of significant difference

**Таблица 3.** Отношение на рисковете и 95 % доверителен интервал на изследваните фактори  
**Table 3.** Ratio of the risks and 95 % CI of the study factors

Изследвани фактори Study factors	Без отчитане влиянието на възрастта и пола <i>Tacing into an account gender and age</i>		С отчитане влиянието на възрастта и пола <i>Without tacing into an account gender and age</i>	
	Отношение на рисковете <i>Ratio of the risks</i>	95 % CI	Отношение на рисковете <i>Ratio of the risks</i>	95 % CI
Давност /Duration	1,443*	1,089 - 1,912	1,514*	1,100 - 2,084
TSS	1,575*	1,051 - 2,359	1,580*	1,030 - 2,423
Вибрации-ляво Vibration left	0,073*	0,009 - 0,571	0,074*	0,009 - 0,570
Вибрации-дясно Vibration right	0,064*	0,007 - 0,555	0,068*	0,008 - 0,553
ИТМ BMI	0,988	0,846 - 1,155	0,982	0,832 - 1,159

\* –  $p < 0,05$

## ОБСЪЖДАНЕ

Диабетната невропатия е най-честото хронично усложнение на захарния диабет (13). Тя е хетерогенно нарушение, което включва голяма група абнормности на проксималните и дистални, периферни сензорни и моторни нерви, както и на автономната нервна система.

Периферната невропатия се извява с мускулна слабост или атрофия, промяна в рефлексите, тръпнене, мравучкане, болки в ставите и мускулите, крампи. Симетричната дифузна сензомоторна невропатия е най-честото нарушение – при 50-70 % от пациентите (7). Нарушената сетивна инервация може да се обективизира с промяната във вибрационната чувствителност, студовата проба, промяна в скоростта на провеждане на нервус суралис с ЕМГ. Вибрационният усет отразява състоянието на дълбоките сетивни нервни влакна. Нарушена вибрационна чувствителност често се установява още с откриването на диабета, защото в много случаи диагнозата на заболяването е късна.

Автономната невропатия е резултат на увреждане на симпатиковите нервни влакна и се извява с вариабилност на сърдечната честота, асимптомна и безболков миокарден инфаркт, коронарна исхемия и аритмии, нарушения в термогенезата и судомоторната функция (хипер или хипохидроза), гастро-интестинални ефекти – езофагеална или стомашна дистония, урогенитални ефекти – болезнена дилатация на пикочния мехур с недостатъчно изпразване, ерекtilна дисфункция. Асимптомната кардиална невропатия се намира при 30-50 % от пациентите с периферна невропатия - алкохолна или диабетна.

Инервацията на потните жлези се осъществява от холинергичните симпатикови влакна – постганглионарните фибри на симпатиковите клончета на автономната нервна система. Микроваскуларният кожен кръвоток е под контрола на автономната нервна система и неговата регулация е от нейните централни и периферни компоненти. Намаленият симпатиков тонус води до отваряне на артерио-венозните шънтове и отклоняване на кръвния ток от кожата. (11,12) Ритмичните контракции на артериолите и малките артерии се нарушават. Кли-

ничното съответствие на това нарушение е сухата кожа, загуба на изпотяване, фисури и нацепвания на кожата.(1) Хиперхидроза на горната част на тялото, често свързана с храненето (густаторно изпотяване) и анхидроза на долната част, е характерна черта на автономната невропатия. Судомоторната функция се изследва с помощта на тестове – количествен судомоторен аксон – рефлекс тест (QSART), терморегулаторен потен тест (TST), симпатиков кожен отговор и потен отпечатък. Те са трудно осъществими в ежедневно практика и поради това се търсят нови решения.

В последните месеци станахме свидетели на някои съобщения, свързани с използването на индикаторен пластир Neuropad.

Rapanas и сътрудници (8) при изследване на 104 пациенти с тип 2 захарен диабет установяват, че пластирът е високо чувствителен при откриването на диабетна периферна невропатия и може да се използва при откриването на пациенти с висок риск от диабетно стъпало.

S. Pruna и колежик (10) обобщават, че има сигнификантна корелация между промените в цвета на пластира и промените в електрическия импеданс на кожата, индуцирани от кожна судомоторна симпатикова активност установена с Impedans Reactometer.

S. Chop и сътр. (2) правят извода, че индикаторният пластир е подходящ за скринингов тест за диабетна автономна невропатия. а независимо от тях и Liatis и сътр. (5) го определят като достатъчен за диагностиката на периферна невропатия. Rapanas (9) установява отлична възпроизводимост на индикаторния тест.

## ИЗВОДИ

На базата на описаните по-горе наблюдения установихме следното:

Промяната в цвета на пластира Neuropad от син към розов зависи от давността на диабета, тоталния симптомна скор и промяната във вибрационната чувствителност.

Периферната и автономна диабетна невропатия се развиват с различна динамика и последователност. Налице е зависимост между появата на усложненията и давността на диабета. Както е известно, често при откриването на заболяването вече е налице полиневропатия,

което се дължи на по-дълъг латентен период на хипергликемия, предшестваш изявата и диагностицирането на болестта.

Предвид комплексната генеза на развитието на диабетно стъпало е необходимо установяването както на симптомите на периферна, така и на автономна невропатия. Включването в ежедневната практика на лесни и достъпни диагностични методи, каквито са определянето на вибрационната чувствителност с камертон, TSS и използването на Neuropad пластир за определяне на хидратацията на ходилото, биха подобрили значително ранната диагноза на усложненията и биха предотвратили или намалили значително едно от най-тежките усложнения на захарния диабет – диабетното стъпало и последващите ампутации.

9. Papanas N., K. Papatheodoru, D. Papazoglou, D. Christakidis, Ch. Monastiriotes, E. Maltezos, „Reproducibility of the new indicator test for sudomotor function Neuropad in patients with Type 2 diabetes mellitus“, 9 Annual Greek Diabetological congress, Rhodes, Greece, 17-20 march 2005

10. Pruna S., C. Ionesco- Tirgoviste „ A comparative study between color change plaster for diabetic foot syndrome and electrical impedans change of plantar skin sweat secretion“- 40 Annual meeting of the EASD, Munich, Germany, September 2004

11. Stansberry KB., Shapiro SA, Hill MA, McNitt PM, Meyer MD, Vinik AL: Impaired peripheral vasomotion in diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:715-721

12. Stansberry KB., Shapiro SA, Hill MA, McNitt PM, Meyer MD, Vinik AL: Impaired peripheral blood flow responses in diabetes resemble an enhanced aging effect. *Diabetes Care* 1997; 20: 1711 - 1716.

13. Vinic AI, Park TS, Stansbery KB et al. Diabetic neuropathies, *Diabetologia*, 2000;43: 957-973

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bollton AJ et al. *Diabetic neuropathy*, August 2001, Aventis pharma; 131-132

2. Chon S.,Y.-S. Kim, J-T Woo, S-W Kim, J-W Kim, B-K Choe „Assessment of diabetic autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients using Neuropad: A new indicator plaster for detection of disturbed sweat secretion“ *EASD* 2005 Athens, Greece.

3. International Consensus on the Diabetic foot, 1999

4. Kempler P, *Neuropathies*, Springer Hungarica Ltd., 1997

5. Liatis S., S. Maggana, K. Marinou, A. Nikolopoulos, H. Housos, G. Marathonitis, N. Katsilambros „Evaluation of the new indicator test Neuropad for the diagnosis of peripheral neuropathy and for diagnosis of autonomic neuropathy in diabetic patients“, 9 Annual Greek Diabetological congress, Rhodes, Greece, 17-20 march 2005

6. Neely MC, Boyko EJ, Ahroni SH. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. *Diabet care* 1995;18:216-219

7. Neundorfer B., *Diab. Neuropathy Working group*

8. Papanas N., K. Papatheodoru, D. Papazoglou, D. Christakidis, Ch. Monastiriotes, E. Maltezos, „ Evaluation of the new indicator test Neuropad in the diagnosis of peripheral neuropathy among Type 2 diabetic patients“, 40 Annual meeting of the EASD, Munich, Germany, September 2004

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Наталия Темелкова  
Александровска болница, Клиника по ендокринология  
Ул . „Св. Г. Софийски“ 1, София 1431  
ntemelkova@abv.bg

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Natalia Temelkova  
Alexandrovska hospital, Clinic of endocrinology  
1, „G. Sofiiski“, Sofia 1431  
ntemelkova@abv.bg

## Метаболический контрол при пациенти с тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдови усложнения

М. Петкова \*, С. Ганева \*, Н. Петрова \*, А. Велкова \*\*

\* Клиника по ендокринология, УМБАЛ „ Плевен“ – ЕАД, гр. Плевен

\*\* Катедра „Социална медицина и здравен мениджмънт“, ВМИ - Плевен

## Metabolic control in patients with 2 type Diabetes mellitus and cardiovascular complications

M. Petkova\*, S. Ganeva\*, N. Petrova \*, A. Velcova\*\*

\*Clinic of Endocrinology, University hospital, Pleven

\*\*Department of Social medicine and Health Management, Medical University, Pleven

### Резюме

Цел на настоящото проучване е да се оцени ефекта на лечението по време на болничния престой по отношение на контрола на гликемията и артериалното налягане при пациенти с тип 2 захарен диабет.

**Материали и методи:** проведено е ретроспективно проучване при 218 пациенти хоспитализирани в Клиника по ендокринология, гр. Плевен за периода от 01. 01. 2003 до 31.12. 2003 година. Анализирани са данните от историите на заболяванията, а информация за придружаващите сърдечно-съдови усложнения е взета от личната здравна документация на пациентите.

**Резултати:** за период от 1 година в клиниката са били хоспитализирани 399 пациенти с тип 2 захарен диабет. Средната възраст на пациентите е била  $58 \pm 0,67$  години, средна продължи

### Abstract

The aim of the present studying is to estimate the effectiveness of antidiabetic and antihypertensive treatment during the hospital stay for patients with type 2 diabetes mellitus.

**Materials and methods:** The data of 218 patients with diagnosis „Diabetes mellitus type 2“ hospitalized in the Endocrinology clinic, University hospital, Pleven for a period from 01. 01. 2003 to 31. 12. 2003 are analyzed. As a source of the data the history of the patients disease and their personal health documentation were used.

**Results:** For a year in the Endocrinology clinic were hospitalized 399 patients with type 2 diabetes mellitus. Mean age in the analyzed group was  $58 \pm 0,6$  old, duration of disease was  $10 \pm 0,6$  years, BMI-  $31,5 \pm 0,4$  kg/m<sup>2</sup>. With ischemic heart disease and poor glycemic control: fasting blood glucose-

телност на заболяването-  $10,6 \pm 0,58$  години, BMI-  $31,5 \pm 0,41$  кг/м<sup>2</sup>. С исхемична болест на сърцето (ИБС) са били 218 (54,6 %) от тях, хоспитализирани по повод на лош гликемичен контрол: гликемия на гладно-  $11,2 \pm 0,32$  ммол/л, 2 часа след нахранване-  $13,56 \pm 0,43$  ммол/л, HbA<sub>1c</sub> –  $10,9 \pm 0,1$  %.

Изолирана артериална хипертония е била установена при 112 пациенти (28 %), с давност  $10,2 \pm 0,52$  години. На лечение само с диета са били 20 (9,2 %), на лечение с диета и сулфанилуриен препарат- 31 (14,2 %) пациенти, на двойна медикаментозна комбинация – 51 (23,4 %). Инсулинолечение са провеждали 72 (33,0%), а комбинирано с медикаментозни средства-32(14,8 %) пациенти. Нивата на холестерола и триглицеридите също са били над референтните:  $6,04 \pm 0,11$  ммол/л и  $2,96 \pm 0,41$  ммол/л съответно. За период от  $10,1 \pm 0,27$  дни среден престой в клиниката нивото на гликемията на гладно ( $8,07 \pm 0,19$  ммол/л), постпрандиално ( $10,52 \pm 0,26$  ммол/л) и стойностите на артериалното налягане ( $138,9 \pm 1,0/80,7 \pm 0,5$ ) статистически значимо се понижават.

#### **Изводи:**

Независимо, че по време на болничното лечение се постига ефективно подобрене на гликемията и стойностите на артериалното налягане, оптималният контрол на захарния диабет и артериалната хипертония следва да се поддържат и в амбулаторни условия.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет тип 2, метаболитен контрол.

---

Захарният диабет (ЗД) е социално- значимо заболяване, което се придружава с висока инвалидност и смъртност, а неговата икономическа стойност е значителна. Заболяването засяга към 7,8 % от възрастното население на САЩ.

Пациентите със захарен диабет имат повишен риск от поява на микро- и макро- васкуларни заболявания. Данни от популационни изследвания, проведени в САЩ сочат, че 45 % от пациентите с диабет имат коронарна сърдечна болест, докато честотата на заболяването сред недиабетната популация е 25 % (6). Хроничните

$11,2 \pm 0,32$  ммол/л and postprandial blood glucose-  $13,6 \pm 0,43$  ммол/л, HbA<sub>1c</sub>-  $10,9 \pm 0,1$  % were 218 of them. Isolated arterial hypertension was found in 112 patients. The middle duration of arterial hypertension was  $10,2 \pm 0,52$  years. On a diet were only 20 patients, diet and sulfanilureas drugs were prescribed in 31 (14,2 %) cases, combination of double drugs was in 51 (23,4 %) patients. 72 (33 %) patients were treated with insulin, combined insulin with drugs was in 32 (14,8 %) cases.

The levels of cholesterol and tryglicerides were higher than referents:  $6,04 \pm 0,11$  ммол/л and  $2,96 \pm 0,41$  ммол/л.

#### **Conclusions:**

For a period of 10 days, middle period of hospitalisation, the fasting ( $8,07 \pm 0,19$  ммол/л) and postprandial ( $10,52 \pm 0,26$  ммол/л) blood glucose were decreased significantly. The blood pressure achieved the optimal levels ( $138,9 \pm 1,0/80,7 \pm 0,5$ ).

In spite of effective improvement on glycemic control and blood pressure during the hospital treatment, the optimal glycemic and blood pressure control ought to support and after the hospitalization.

---

**KEY WORDS:** diabetes mellitus type 2, metabolic control.

---

съдови усложнения са основна причина за честата и продължителна хоспитализация при тези пациенти. Публикуваните през 2000 година резултати от две проучвания, посочват, че средствата за лечение на диабетните усложнения във Великобритания достигат тези, изразходвани за самото заболяване (12). Над 15 % от общите здравни разходи в Америка за 1995 година са похарчени за лечение на диабета и късните му усложнения (8).

При пациенти със ЗД към класическите сърдечно- съдови рискови фактори като наследственост, възраст, артериалната хипертония,

хиперхолестеролемията и тютюнопушенето се прибавя и хроничната хипергликемия. Стойности на гликирания хемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) над 6,5 % се асоциират с повишен риск за макроваскуларни усложнения при пациенти с тип 2 ЗД. В Wisconsin Epidemiologic Study of Retinopathy, повишение нивото на  $HbA_{1c}$  повишава риска от поява на ретинопатия с 60-70 % и с 10 % риска от ИБС (9).

Подобреният контрол на гликемията при тези пациенти редуцира риска от развитие на микросъдови усложнения и се асоциира с понисък риск от поява на атеросклероза и макросъдови заболявания. Оптималният гликемичен контрол сигнификантно намалява усложненията свързани и с двата типа диабет (16). Редукцията на  $HbA_{1c}$  само с 1% се свързва със снижаване на смъртността и риска от фатален изход с 21 % при популацията с тип 2 захарен диабет (11). Стриктният контрол на артериалното налягане при пациенти със захарен диабет тип 2 и артериална хипертония води до клинично значима редукция на риска от диабетни усложнения (24 %) и смърт от захарен диабет (32 %) (18).

В допълнение към добрия гликемичен и интензивен контрол на артериалното налягане оптималните нива на серумния холестерол под 4,8 ммол/л подобряват здравословното състояние на пациентите с диабет тип 2, посредством редукция на атерогенната акцелерация и сърдечно-съдови усложнения при тях.

Съвременния подход за постигане на терапевтичните цели е да се използват възможно най-малък брой фармакологични средства, на разумно най-ниска цена, с възможно най-малко странични ефекти и дозов режим, осигуряващ добър комплайънс от страна на пациентите (7).

Цел на проучването беше да се оцени ефекта на лечението по време на болничния престой по отношение на контрола на гликемията и артериалното налягане при пациенти с тип 2 захарен диабет.

### Материали и методи

Анализирани са данните от историите на заболяванията (ИЗ) на всички пациенти с диагноза при изписването „Захарен диабет тип 2“ (ICD code 250) от International clasification of

Disease, 9<sup>th</sup> edition, хоспитализирани в Клиника по ендокринология, Университетска болница – Плевен за период от 01.01.2003 до 31.12.2003 г. Не е правен опит от изследователите да внасят корекции при липсваща или неправилно кодирана диагноза. Като източник на данни са използвани ИЗ на пациентите, съхранявани в болничния архив и личната им здравна документация (лична амбулаторна карта и епикризи). Данните от посочените източници са събирани от д-р С. Ганева след стандартизиране на методиката.

Болницата разполага с 955 легла и обслужва район от 319 000 души население За всеки пациент са събирани и обработвани следните данни: възраст, пол, местоживееене, тютюнопушене, давност на ЗД, тегло, ръст, артериално налягане, гликемия на гладно и постпрандиално,  $HbA_{1c}$ , общ холестерол и ТС, провежданото антидиабетно и антихипертензивно лечение в стационара (с диета и фармакологични средства).

Лабораторните тестове са провеждани в Клинична лаборатория, Университетска болница – Плевен, чиято дейност се контролира от Националната система за лабораторен контрол.

Сравнени са стойностите на артериалното налягане, гликемията на гладно и постпрандиално при приемането и изписването на пациентите в клиниката.

Нива на гликемията на гладно до 6,1mmol/l, постпрандиално до 7,5 mmol/l, серумен холестерол под 4,8mmol/l и на серумни ТГЛ до 1,7 mmol/l са приети като показатели за оптимален метаболитен контрол. Пациенти със систолично налягане над 130 mmHg и/или диастолично над 70 mmHg и/или приемащи антихипертензивни медикаменти са дефинирани като такива с артериална хипертония (АХ) (13).

Статистическата обработка на данните е извършена с компютърна програма за биостатистически анализ SPSS. Използвани са методи за параметричен и непараметричен анализ (Chi-squared Pearson's, Mann Whitney U test, ANANOVA). Изследваните показатели са отразени като средни стойности с стандартна грешка Std E (Standart error). Стойност на  $p < 0,05$  е приета за сигнификантна.

## Резултати

За период от една година в клиниката са лекувани общо 520 пациенти с диагноза „захарен диабет“. От тях 399 (77 %) са били с тип 2 ЗД, чиито данни са обработени. Артериална хипертония е установена при 218 (54,5 %) от тези пациенти, като при 114 (52,3 %) са налице анамнестични данни и за ИБС. Тяхното разпределение е както следва: 95 (85 %) пациенти са били с АХ и ИБС (стабилна и/или нестабилна ангина), 17 (13 %) пациенти са имали АХ и преживян остър коронарен инцидент, а при 2 (2 %) пациенти се установява преживян остър миокарден инфаркт без предшестващи данни за ИБС. Клиничната характеристика на пациентите с АХ и ИБС е показана на таблица 1.

Средната възраст на пациентите е била  $58,0 \pm 0,67$  год., като най-голям брой от изследваните 147 (67,4 %) са били на възраст между 50-69 год. На фиг. 1 е представено разпределението на пациентите по възрастови групи. Броят на жените 129 (59,2 %) надвишава този на мъжете, като разликата е статистически недостоверна. Установената разлика между броя на пациентите, живеещи в града – 141 (67,4 %) и

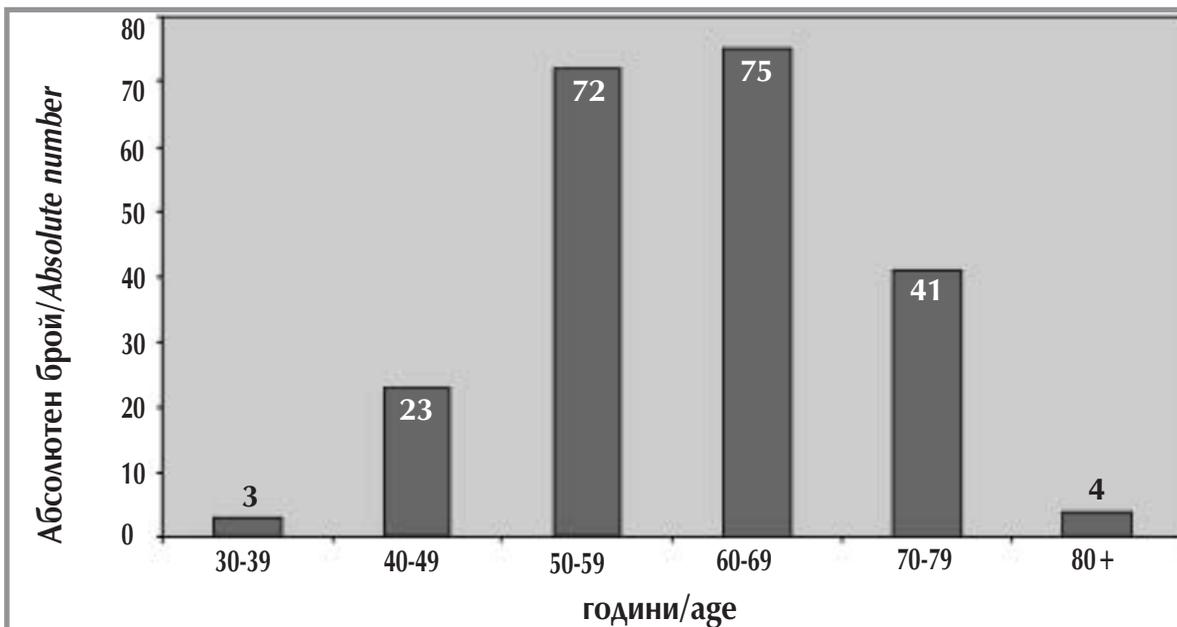
**Таблица 1.** Клинична характеристика на пациентите със ЗД тип 2 и артериална хипертония

**Table 1.** Clinical characteristics in patients with Type 2 diabetes mellitus and hypertension

Показател Index	Стойност Value	$\pm$ Std E
Възраст (години) Age (years)	58,0	0,67
Пол (мъже/ жени) Sex (male/ female)	89/129	
Местоживеене (град/село) Residence (town/village)	141/71	
Пушачи Smokers	44	
ИТМ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	31,5	0,41
Давност на ЗД (години) Duration of DM (years)	10,6	0,58
Арт. налягане (mmHg) Blood pressure (mmHg)	152/91	1,8/0,8
Давност на АХ (години) Duration of AH (years)	10,2	0,52

**Фигура 1.** Разпределение на пациентите по възрастови групи.

**Figure 1.** Patients distribution according age groups.



тези, живеещи на село – 71 (32,6 %) не е статистически значима ( $p = 0,07$ ). Активни пушачи са били 44 от пациентите (20,2 %) като данни за брой изпушени цигари и за тютюнопушене в миналото, липсват в използваната документация. При 121 (55,5 %) пациенти е било установено затлъстяване, а наднормено телесно тегло при 51 (23,3 %) пациенти. На фиг. 2 е представено разпределението на пациентите според ИТМ. Давността на АХ не се различава статистически значимо от тази на ЗД при изследваните болни. Средните нива на гликемията и серумните липиди при пациентите със ЗД тип 2 са показани в таблица 2.

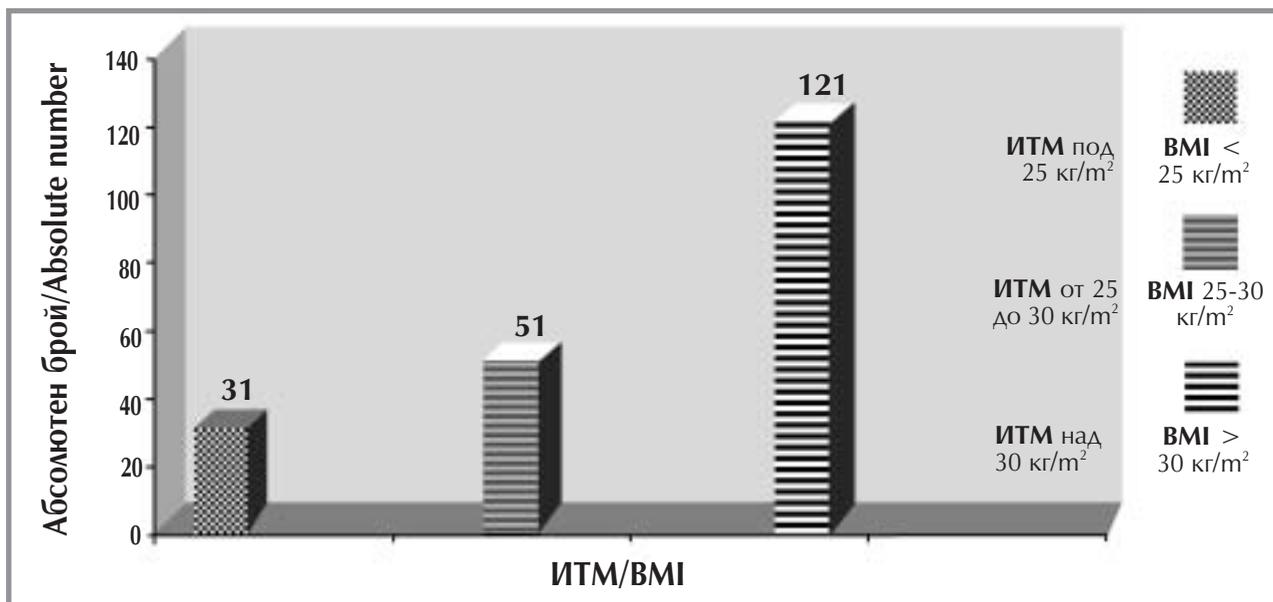
Предхождащото антидиабетно и антихипертензивно лечение не са анализирани, поради непълнота на тези данни в представената от болните медицинска документация.

Разпределението на пациентите според провежданата антидиабетна терапия е както следва:

**Таблица 2.** Нива на гликемия и серумни липиди при пациенти със ЗД тип 2.

**Table 2.** Serum glyceimic and lipid levels in patients with Type 2 diabetes mellitus.

Показател Index	Стойност Value	$\pm$ Std E
Гликемия на гладно (mmol/l) Fasting blood glucose (mmol/l)	11,2	0,32
Гликемия пост-прандиално (mmol/l) Postprandial blood glucose (mmol/l)	13,7	0,43
НвА <sub>1с</sub> (%)	10,9	0,11
Сер. холестерол (mmol/l) Cholesterol in serum (mmol/l)	6,0	0,11
Сер. TG (mmol/l) Tryglicerides in serum (mmol/l)	2,2	0,17



**Фигура 2.** Разпределение на пациентите според ИТМ.

**Figure 2.** Patients distribution according to BMI.

- на диетолечение са били основно 20 (9,2 %) пациенти с новооткрит ЗД тип 2;
- монотерапия с перорални медикаменти са провеждали 93 (61 %), а двойна медикаментозна комбинация съответно 51 (23,4 %) от тях.

От анализираната група на инсулинолечение са били 72 (33 %) пациенти, а 32 (14,8 %) на комбинирано лечение с инсулин и един 29 (13,3 %) или два антидиабетни медикамента 3 (1,5 %). Най-често използваните фармакологич-

**Таблица 3.** Разпределение на пациентите според провежданата антидиабетна терапия.

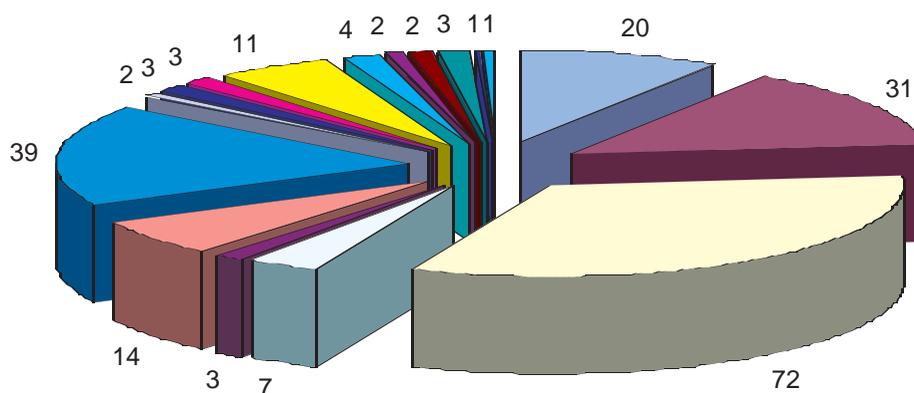
**Table 3.** Patients' distribution according to the antidiabetic treatment.

Медикамент <i>Medicine</i>	Абсолютен брой <i>Absolute number</i>	Процентен дял % <i>Proportion %</i>
Монотерапия със СУП <i>Monotherapy with sulfonilureas</i>	31	14,2
Монотерапия с бигванид <i>Monotherapy with biguanides</i>	7	3,2
Монотерапия с друг перорален медикамент <i>Monotherapy with other drug</i>	25	8,7
Двойна медикаментозна терапия <i>Double drugs therapy</i>	51	23,4
Тройна медикаментозна терапия <i>Triple drug therapy</i>	2	2
Комбинирано перорално и инсулиново лечение <i>Oral drugs and insulin combined treatment</i>	32	14,8
Инсулиново лечение <i>Insulin treatment</i>	72	33

ни средства са сулфанилурейните препарати и бигваниди. На табл. 3 е отразено разпределението на антидиабетните медикаменти при изследваните от нас пациенти с тип 2 ЗД.

На фиг. 3 са представени всички комбинации на лечение с перорални медикаменти и инсулин, използвани в хода на лечението.

- диета / diet
- СУП / SU
- инсулин / insulin
- метформин / metformin
- репаглинид / repaglinide
- СУП + инсулин / SU + insulin
- СУП + метформин / SU + metformin
- СУП + акарбоза / SU + acarbose
- СУП + репаглинид / SU + repaglinide
- СУП + розиглитазон / SU + rosiglitazone
- инсулин + метформин / insulin + metformin
- инсулин + репаглинид / insulin + repaglinide
- метформин + репаглинид / metformin + repaglinide
- метформин + розиглитазон / metformin + rosiglitazone
- СУП + инсулин + метформин / SU + insulin + metformin
- СУП + метформин + акарбоза / SU + metformin + acarbose
- СУП + метформин + репаглинид / SU + metformin + repaglinide



**Фигура 3.** Разпределение на пациентите според провежданата антидиабетна терапия

**Figure 3.** Patients distribution according to antidiabetic treatment.

**Таблица 4.** Нива на гликемията в началото и края на 10 дневен болничен престой.

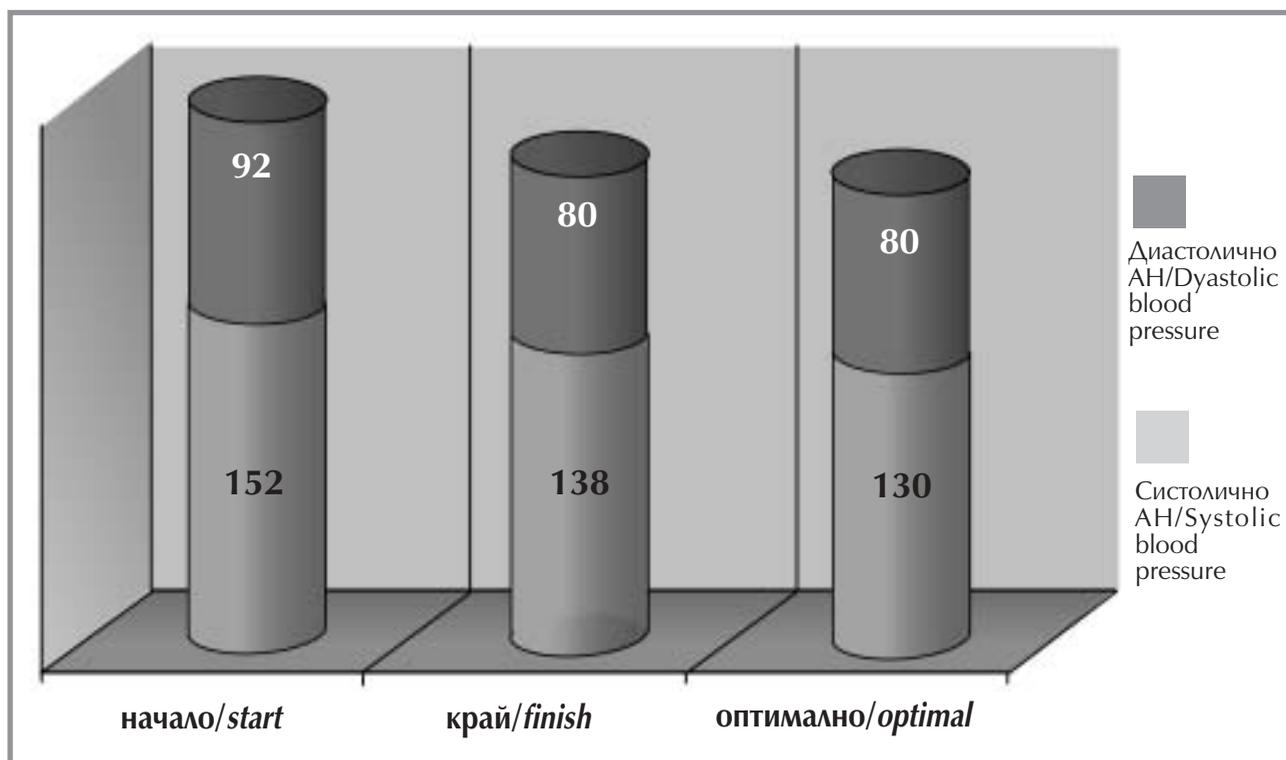
**Table 4.** Glycemic levels before and after 10 days hospital state.

Показател <i>Index</i>	Средна стойност при постъпване <i>Mean before</i>	Средна стойност при изписване <i>Mean after 10 days</i>	p
Гликемия на гладно (mmol/l) Fasting blood glucose (mmol/l)	11,2 ± 0,32	8,07 ± 0,19	0,004
Гликемия постпрандиално (mmol/l) Postprandial blood glucose (mmol/l)	13,7 ± 0,43	10,58 ± 0,27	0,001

На табл. 4 са отразени нивата на гликемия на гладно и 2 часа след нахранване при постъпване и непосредствено преди изписване на пациентите след 10 дневно болнично лечение.

Наблюдаваната разлика в стойностите на плазмената глюкоза на гладно и 2 часа след нахранване в началото и в края на изследвания период е статистически достоверна. Въпреки това, обаче за 10 дневния болничен престой не се постига оптимален контрол на гликемията.

При 218 от пациентите, хоспитализирани по повод на лош гликемичен контрол е бил установен и незадоволителен контрол на артериалното налягане, което е наложило провеждане на лечение и с антихипертензивни медикаменти при 205 (94 %) от тях. Основно средство на избор са били АСЕ инхибиторите от първа и втора генерации. Общо при 168 (82,4 %) от анализиранияте пациенти със ЗД тип 2 и АХ е включен в терапията медикамент от тази група.



**Фигура 4.** Стойности на АН в началото и края на 10 дневния болничен престой.

**Figure 4.** Blood pressure before and after 10 days hospital state.

Монотерапия са провеждали 46 (22,4 %) от пациентите, двойна медикаментозна комбинация – 73 (35,8 %) пациенти, а тройна и четворна комбинация съответно- 44 (21,7 %) и 5 (2,5 %) пациенти. Най-често АСЕ инхибиторите са били комбинирани с диуретик 20 (9,8 %), хлофадон 15 (7,3 %) или верапамил 10 (4,9 %). В края на 10 дневния болничен престой стойностите на систоличното и диастоличното артериално налягане се понижават, като редуцията сравнена с изходните стойности е статистически достоверна. (табл.5). На фиг. 4 същите са съпоставени с приетите за оптимални.

### Обсъждане

ЗД тип 2 е важен самостоятелен рисков фактор за развитие на коронарна съдова болест. Нашите резултати сочат, че честотата на коронарно-съдовата болест при изследваните от нас пациенти е по-висока (52,3 %) от посочената в световната литература (45 %) (6). Оценката е направена за едногодишен период само сред лекувани в клиниката пациенти с лош въглехидратен контрол.

Като коригиреми сърдечно-съдови рискови фактори при пациенти с тип 2 ЗД се определят висцералното затлъстяване, хипергликемията, хиперлипидемията и артериалната хипертония. Абдоминалното затлъстяване е в пряка корелация с инсулиновата резистентност и артериалната хипертония. Данните от нашите анализи показват, че 79 % от пациентите с незадоволителен метаболитен контрол са с наднормено телесно тегло или затлъстяване, което кореспондира с високата честота на АХ (54,5 %) и коронарно-съдовата болест сред тях.

Плазмена глюкоза на гладно над 6,1ммол/л се установява при 87 % от изследваните пациенти, при 84 % от тях постпрандиална гликемия е била над 7,5ммол/л, при 80% от пациентите стойностите на  $HbA_{1c}$  са били > 6,5 %. Според данните на други автори лош гликемичен контрол се наблюдава при 43 % от пациентите (5).

**Таблица 5.** Стойности на АН в началото и края на 10 дневния болничен престой.

**Table 5.** Blood pressure before and after 10 days hospital stay.

Показател <i>Index</i>	АН в началото <i>Blood pressure before</i>	АН в края <i>Blood pressure after</i>	P
Систолично АН (mmHg) Systolic blood pressure (mmHg)	152,3 ± 1,8	138,9 ± 1,0	0,001
Диастолично АН (mmHg) Dyastolic blood pressure (mmHg)	91,6 ± 0,8	80,7 ± 0,50	0,009

По литературни данни атерогенна дислипидемия се среща до 70 % сред пациентите с тип 2 ЗД. Лошият гликемичен контрол изостря диабетната дислипидемия (15). Близки до цитираните са резултатите от нашите анализи- при 38,1 % от изследваните пациенти се установяват серумни триглицериди над 1,7 ммол/л, а при 69,8 % от тях общия серумен холестерол е бил над 4,8 ммол/л.

В проучванията HOPE и VALUE се изтъква, че оптимален контрол на артериалното налягане се постига трудно при всички пациенти с висок общ кардиоваскуларен риск. На първо място сред тези заболявания се сочи ЗД тип 2 (10). Резултатите от UKPDS 38 доказват необходимостта от стриктен контрол на АН за редуция на хроничните усложнения при пациенти с тип 2 ЗД (18).

Към контрола на тези фактори Американската Дабетна Асоциация в своите стандарти за лечение на пациенти със ЗД добавя контрол на тютюнопушенето и промяна в стила и начина на живот (1). В анализираната от нас група пациенти 20,2 % са пушачи, а за 10 % от пациентите липсват сведения. Установената честота на тютюнопушене е по-ниска в сравнение с посочената в UKPDS (14), като вероятно различията се дължат на обема на анализираната популация или в различия в стила и начина на живот при двете анализирани групи.

Честотата на лечение със СУП при изследваните от нас пациенти (47, 3 %) е значително по-ниска от тази във Великобритания (67 %) (4). В проучването UKPDS 44 % от пациентите с новодиагностициран тип 2 ЗД развиват вторична резистентност към СУП в първите 6 години от монотерапия с тях (17). В други литературни източници се отбелязва развитие на вторична резистентност към СУП между 7 и 10 % годишно (7). Средната продължителност на заболяването (10,6 ± 0,58 години) при анализирани от нас пациенти с тип 2 ЗД е причина за относително ниския дял на лечение със СУП като монотерапия. Високото разпространение на затлъстяването сред изследваната от нас популация определя значимия дял на бигванидите (60,4 %) в антидибетната терапия.

При сравнителна оценка в UKPDS на ефективността между лечението със сулфанилурей и инсулин за постигане на оптимален гликемичен контрол не се открива статистически достоверна разлика ( $p = 0,052$ ) (16). При 47,8 % от нашите пациенти с тип 2 ЗД редукция на плазмените глюкозни нива е постигната посредством инсулинолечение.

Резултатите от проучване на Lauren C. Brown и сътрудници сочат, че пациентите с изявена атеросклероза не получават адекватно лечение за намаляване на сърдечно-съдовата заболяемост и смъртност. При пациентите със ЗД тип 2 и изявена ИБС ACE инхибитори са прилагани при 60 % от случаите, а статини - при 29 % (2, 3). Данните от нашите анализи показват, че 82,4 % от пациентите са провеждали лечение със ACE инхибитори, като монотерапия, двойна или тройна антихипертензивна терапия, а лечение със статини са провеждали 0.9 % от пациентите.

### Изводи

За 10 дневния период на болнично лечение нивото на гликемията, на систоличното и диастолично артериално налягане се подобряват статистически значимо при пациентите с тип 2 захарен диабет.

Независимо, че по време на болничното лечение се постига ефективно подобрение на гли-

кемията и стойностите на артериалното налягане, оптималният контрол на захарния диабет и артериалната хипертония следва да се поддържа и в амбулаторни условия.

### КНИГОПИС/REFERENCES

1. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes care*, 26, 2003, 33-50.
2. Beckman, J., M.Creager, P. Libby. Diabetes and atherosclerosis- Epidemiology, *Pathophysiology and Management*. JAMA, 287, 2002, 2 570- 2 581.
3. Brown, L., J. Johnson, R.Sumit et al. Evidence of sub-optimal management of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes mellitus and symptomatic atherosclerosis. *Journal of Canadian Medical Association* 171, 2004, 1189-1192.
4. Davidson, MB., AL. Peter. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Med.*, 102,1997, 99- 110.
5. Haenefeld M., H. Schemelch et al., the DIS Group (1997). Predictors of coronary heart disease and death in NIDDM: The diabetes Investigation Study experience. *Diabetologia*, 40 (Suppl 2), 1997, 123-124.
6. Haffner, SM., S.Lehto, T. Ronnema, K. Pyorala, M. Laakso. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, 399, 1998, 229- 234.
7. Joe, M. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 60(1), 2000, 95-113.
8. Kenny, SJ., Re. Aubert, LS. Geiss. Prevalence and incidence of non-insulin-dependent diabetes. In: "Diabetes in America", 2 ed., Washington, eds:Harris, MI., Cowe, CC. et al., *National institute of Health*, Chap.4, 1995, 95-1468.
9. Klein, R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes care*, 27, 2004, 378-424.
10. Ruilope, L., G.Segura. Hope in life and value of blood pressure control. *J. Hypertens*, Vol. 22 (12), 2004, 2, 256-2 266.
11. Stratton, IM., AI. Adler, HA. Neil et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes. *BMJ*, 329, 2000, 977-986.
12. T 2ARDIS. Implications for seamless care provision in type 2 diabetes in UK. Abstract book. BDA Annual meeting, Brighton, 2 000.Baxter H. CODE - 2 UK. Oral presentation. *BDA Annual Meeting*, Brighton, 2 000.

13. The seven report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA*, 289 (19), 2003.

14. Turner, RC., H. Millns, HAW. Neil, et al. For the UK Prospective Diabetes study Group. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: UKPDS. *BMJ*, 316,1998, 823- 828.

15. Vijan, S., RA. Hayward. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes melitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann .Intern. Med.*, 140, 8, 2 004, 650-58.

16. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. *UKPDS* (33). *Lancet*, 352,1998,837-853.

17. UKPDS 26. Sulfonylurea failor in non-insulin dedendent diabetic patients over six years. *Diabet. Med.*,29,1998, 297- 303.

18. UKPDS 38. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 317,1998,703-713.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Малина Петкова, ДМ  
Клиника по Ендокринология, УМБАЛ ЕАД  
Плевен, ул. „Г. Кочев“ 8 А, 5 800 Плевен  
E mail ina\_petkov@hotmail.com

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Malina Petcova, MD  
UMHAT- Pleven,  
8 G. Kochev Street, 5 800 Pleven  
E mail ina\_petcov@hotmail.com

## ВАЖНО!

Съгласно приетата от Българския Лекарски Съюз единна кредитна система за оценка на формите на продължителна квалификация на лекарите (категория Д), списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ осигурява **5 кредитни точки за едногодишен абонамент и 15 кредитни точки за 3 годишен абонамент.**

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

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

## Фактор анализ на компонентите на метаболитния синдром при тип 2 захарен диабет

П. Каменова

Клиничен център по ендокринология, Медицински университет, София

## Factor analysis of the components of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus

P. Kamenova

Clinical Center of Endocrinology, Medical University, Sofia

### Резюме

Метаболитният синдром се разглежда като общ предшественик на тип 2 захарен диабет и сърдечно-съдовата болест, която е водеща причина за смъртност при диабетичите. Целта на проучването беше да се изследва причинният фактор, обединяващ сърдечно-съдовата съвкупност на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет. 63 пациента (29 мъже, 34 жени) със следната характеристика: средна възраст –  $52,0 \pm 8,7$  год.,  $HbA_{1c}$  –  $6,38 \pm 0,58$  %, индекс на телесна маса (BMI) –  $31,53 \pm 6,32$  kg/m<sup>2</sup>, систолично артериално налягане (САН) –  $148 \pm 27$  mmHg, диастолично артериално налягане (ДАН) –  $96 \pm 16$  mmHg, инсулин на гладно –  $14,93 \pm 9,82$  mIU/l, триглицериди (ТГ) –  $2,11 \pm 1,31$  mmol/l, HDL – холестерол (HDL-C) –  $1,11 \pm 0,44$  mmol/l участваха в проучването. Периферната инсулинова чувствителност беше определена с мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и изразена като инсулин медирано количество метаболизирана глюкоза (M). Фактор анализ

### Abstract

Metabolic syndrome has been thought as a common antecedent of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease, which is a leading cause of mortality among diabetic patients. The aim of the study was to investigate the causal factors, unifying cardiovascular cluster of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. 63 patients (29 men, 34 women) with the following characteristics – mean age –  $52,0 \pm 8,7$  yrs.,  $HbA_{1c}$  –  $6,38 \pm 0,58$  %, body mass index (BMI) –  $31,53 \pm 6,32$  kg/m<sup>2</sup>, systolic blood pressure (SBP) –  $148 \pm 27$  mmHg, diastolic blood pressure (DBP) –  $96 \pm 16$  mmHg, fasting insulin (FI) –  $14,93 \pm 9,82$  mIU/l, triglycerides (TG) –  $2,11 \pm 1,31$  mmol/l, HDL – cholesterol (HDL-C) –  $1,11 \pm 0,44$  mmol/l participated in the study. Peripheral insulin sensitivity (IS) was determined by a manual hyperinsulinaemic euglycaemic clamp technique and expressed as an insulin mediated amount of glucose metabolized (M). Factor analysis was performed in a three step process: principal component analysis, Varimax rotation and interpretation of factors. Components

беше извършен в тристъпен процес-принципен компонентен анализ, Varimax ротация и интерпретация на факторите. Компонентите, определящи поне 15 % от тоталната вариация с фактора, съответстваща на фактор loadings (Pearson's корелационни коефициенти)  $\geq 0,40$  бяха използвани за интерпретация. Ниво на  $p < 0,05$  (Student's t test) бе прието за сигнификантно.

Четири фактора бяха излъчени при всички пациенти, обясняващи 69,8 % от вариацията на данните. Фактор 1 се характеризираше със сигнификантно позитивно натоварване за обиколката на талията, BMI, инсулинът на гладно, отношението талия/ханш и пикочната киселина и негативно натоварване за инсулиновата чувствителност. Той обясняваше най-високият процент от вариацията на данните – 23 %. Фактор 1 би могъл да бъде дефиниран като инсулинова чувствителност/телесно тегло/разпределение на мастна тъкан/пикочна киселина фактор. Фактор 2 сигнификантно позитивно корелираше с BMI, САН, ДАН, ТГ и негативно с инсулиновата чувствителност и беше определен като инсулинова чувствителност/телесно тегло/ артериално налягане/триглицериди фактор. Фактор 3 се характеризираше със сигнификантно позитивно натоварване за ТГ/HDL-C индекс, ТГ и 24 ч. албуминова екскреция и негативно натоварване за HDL-C. Той бе интерпретиран като липиди/албуминурия фактор. Фактор 4 сигнификантно позитивно корелираше с ТГ и кръвната захар на гладно (триглицериди/кръвна захар) фактор. Имайки пред вид корелационната зависимост на компонентите с факторите и патофизиологичните механизми, които те разкриват, тези фактори биха могли да бъдат интерпретирани както следва:

**Фактор 1:** инсулинова резистентност/централно затлъстяване/хиперурикемия;

**Фактор 2:** инсулинова резистентност/централно затлъстяване/артериална хипертония/хипертриглицеридемия;

**Фактор 3:** дислипидемия/албуминурия и

**Фактор 4:** хипертриглицеридемия/хипергликемия. При жените диабетици, инсулиновата резистентност, изразена чрез количеството метаболизирана глюкоза и хиперинсулинемия корелираше с три фактора. Най-значимият

sharing at least 15 % of total variance with the factor, corresponding to factor loadings (Pearson's correlation coefficients)  $\geq 0,40$  were used for interpretation. A  $p$  value  $< 0,05$  (Student's t test) was considered significant.

Four factors were retained in the patients, explaining 69,8 % of the variance in the data. Factor 1 was characterized by significant positive loading for waist circumference, BMI, FI, waist-to-hip ratio and uric acid and a negative loading for IS. It explained the highest percent of the variance in the data – 23 %. Factor 1 could be defined as insulin sensitivity/body weight/fat distribution/uric acid factor. Factor 2 significantly positively correlated with BMI, SBP, DBP, TG and negatively correlated with IS and it was defined as insulin sensitivity/body weight/blood pressure/triglycerides factor. Factor 3 was characterized by significant positive loading for TG/HDL-C index, TG and 24-h albumin excretion and a negative loading for HDL-C. It was interpreted as lipids/albuminuria factor. Factor 4 significantly positively correlated with TG and fasting blood glucose (triglycerides/blood glucose) factor. Having in mind the correlation of components with factors and pathophysiological mechanisms they revealed these factors could be interpreted as follows:

**Factor 1** – insulin resistance/central obesity/hyperuricaemia;

**Factor 2** – insulin resistance/obesity/arterial hypertension/hypertriglyceridaemia;

**Factor 3** – dyslipidaemia/albuminuria and

**Factor 4** – hypertriglyceridaemia/hyperglycaemia. In diabetic women, insulin resistance, reflected by glucose disposal rate and hyperinsulinaemia significantly correlated with three factors.. The most pronounced factor in diabetic men was defined as insulin resistance/central obesity factor.

In conclusion, factor analysis revealed more than one pathophysiological process underlying the metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. Insulin resistance could be considered as a causal factor, unifying cardiovascular cluster in diabetic women.

---

фактор при мъжете диабетици беше дефиниран като инсулинова резистентност/централно затлъстяване фактор.

В заключение, фактор анализът разкри повече от един патофизиологичен процес в основата на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет. Инсулиновата резистентност би могла да се разглежда като причинният фактор, обединяващ сърдечно-съдовата съвкупност при жените диабетици.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** метаболитен синдром, инсулин резистентен синдром, тип 2 захарен диабет, фактор анализ, инсулинова резистентност

---

През 1988 год. Gerald Reaven въвежда дефиницията за синдром X като съвкупност от фактори, които имат тенденция да се изявяват съвместно в един и същи индивид като един елемент предсказва появата и на други в по-късна възраст и които обуславят развитието на коронарна артериална болест. Тези фактори са резистентност към инсулин стимулираното глюкозно усвояване, нарушен глюкозен толеранс, хиперинсулинемия, високи триглицериди, нисък HDL холестерол и артериална хипертония. Той пръв предполага, че инсулиновата резистентност е в основата на синдрома и останалите фактори са вторични, резултат от резистентността към инсулиновото действие (21). Още през 1920 год. Kylin установява съвместната изява на артериална хипертония, захарен диабет и подагра, а през 1980 год. Margaret Albrink описва съчетанието на затлъстяване и хипертриглицеридемия, които асоциират с повишен сърдечно-съдов риск През 30-те години Himsworth пръв подсказва идеята, че човешката болест би могла да бъде следствие от дефект в инсулиновото действие, която доказва своята правота в наши дни. Много фактори, асоциирани с инсулиновата резистентност са установени в последните години. Те включват нарушения в метаболизма на глюкозата, пикочната киселина, липидите, хемодинамични, хемостатични

---

**KEY WORDS:** metabolic syndrome, insulin resistance syndrome, type 2 diabetes mellitus, factor analysis, insulin resistance

---

промени (9,22). Компоненти на синдрома са централното затлъстяване, микроалбуминурия, хиперурикемия, нарушения в коагулацията, ендотелна дисфункция. Последните две са трудно измерими в рутинната клинична практика (9,11). В своята дълга история синдромът е обозначаван с различни наименования, отразяващи отделни аспекти от неговата същност, сред които-плуриметаболитен, дисметаболитен и метаболитен синдром-като съчетание от различни метаболитни нарушения; смъртоносен квартет и тих секстет, обозначаващи високият риск от сърдечно-съдова болест и внезапна сърдечна смърт; нов световен синдром-разкриващ високата му честота (6,13,20,24,25). Терминът „инсулин резистентен синдром“ е актуален и до днес, отразявайки концепцията за инсулиновата резистентност като обединяващ фактор на сърдечно-съдовата съвкупност (3,9,10,13,21). Противоречиви са данните от две големи проучвания за независимата асоциация на инсулиновата резистентност със сърдечно-съдовата болест при индивиди с нормален глюкозен толеранс и пациенти с тип 2 захарен диабет (5,23).

Цел на настоящето проучване бе да се изследва причинният фактор, обединяващ сърдечно-съдовата съвкупност на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

63 пациента с тип 2 захарен диабет (29 мъже, 34 жени) със следната характеристика – средна възраст –  $52,0 \pm 8,7$  год.,  $HbA_{1c} \pm -6,38 \pm 0,58$  %, индекс на телесна маса (BMI) –  $31,53 \pm 6,32$  kg/m<sup>2</sup>, систолично артериално налягане (САН) –  $148 \pm 27$  mmHg, диастолично артериално налягане (ДАН) –  $96 \pm 16$  mm Hg, серумен инсулин на гладно (IRI) –  $14,93 \pm 9,82$  mIU/l, триглицериди –  $2,11 \pm 1,31$  mmol/l, HDL холестерол –  $1,11 \pm 0,44$  участваха в проучването.

$HbA_{1c}$  бе определен чрез имунотурбидиметричен метод (Roche Diagnostics, Germany), серумните липиди-ензимен метод с търговски кит (Roche Diagnostics, Germany) на Cobas Mira Plus Analyzer, количеството албумин в 24 ч. урина с търговски кит (Roche Diagnostics, Germany) на Cobas Mira Plus Analyzer, кръвната захар-чрез глюкозооксидазен метод (Beckman глюкозен анализатор) (Клинична лаборатория-СБАЛЕНГ), IRI-ензимно-имунен метод (MEIA, Abbott, IMX, Germany) (Радиоимунологична лаборатория-СБАЛЕНГ). Периферната инсулинова чувствителност бе определена с мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника и изразена като инсулин медирано количество метаболизирана глюкоза (M). Както показва наименованието, същността на метода се изразява в постигането на висока физиологична плазмена инсулинова концентрация чрез въвеждане на екзогенен инсулин и поддържане на еугликемично ниво на кръвната захар чрез приложение на глюкоза. При условията на хиперинсулинемия и еугликемия, при които собствената инсулинова секреция и чернодробната продукция на глюкоза са подтиснати, количеството инфузирана глюкоза е еквивалентно на количеството усвоена глюкоза и е мярка за периферната чувствителност, главно на скелетните мускули към инсулин (1,2).

За изследване съвкупността от сърдечно-съдови рискови фактори бе приложен фактор анализ на Edwards, 1994 като тристъпен процес, който включва принципен компонентен анализ за екстракция на начални компоненти, ротация на компонентите за идентифициране на фактори и интерпретация на факторите. (8) Принципиалният компонентен анализ редуцира съвкупност

от взаимно корелиращи компоненти до няколко, които не корелират помежду си и обясняват най-голям процент от вариацията на данните. След идентифицирането им те се трансформират или ротираат чрез ортогонална (Varimax) ротация до независими фактори. Интерпретацията на факторите се основава на корелационните коефициенти (Pearson) между факторите и оригиналните независими компоненти. Самите компоненти, които определяха поне 15 % от вариацията с фактора, което съответства на Pearson корелационен коефициент (factor loading)  $\geq 0,40$  бяха интерпретирани. Ниво на значимост- $p < 0,05$  бе прието за сигнификантно (Student 's t test).

## РЕЗУЛТАТИ

Фактор анализът бе приложен при всички болни и двата пола поотделно и включваше 13 начални компонента – сърдечно-съдови рискови маркери, които взаимно корелираха помежду си-инсулинова чувствителност (M), серумен инсулин на гладно, кръвна захар на гладно, триглицериди, HDL холестерол, атерогенния индекс триглицериди/HDL холестерол (индиректен показател за малките плътни LDL частици), пикочна киселина, 24-часова уринна албуминова екскреция, BMI, отношение талия/ханш, обиколка талия, САН и ДАН. Инсулиновата чувствителност на пациентите бе  $3,934 \pm 2,744$  mg/kg/min, значимо по-висока при мъжкия пол –  $4,761 \pm 3,428$  в сравнение с женския –  $3,228 \pm 1,749$  mg/kg/min ( $p < 0,05$ ).

При всички болни и отделно при двата пола, фактор анализът излъчи четири фактора. Те обясняваха 69,8 % от вариацията на данните при пациентите с тип 2 захарен диабет. Фактор 1 се характеризираше със сигнификантно позитивно натоварване за обиколката на талията, BMI, инсулинът на гладно, отношението талия/ханш, и пикочната киселина и негативно за инсулиновата чувствителност. Той обясняваше най-голям процент от вариацията на данните-23 %. Фактор 2 сигнификантно позитивно корелираше с BMI, САН, ДАН, триглицеридите и негативно с инсулиновата чувствителност. Фактор 3 се характеризираше със сигнификантно позитивно натоварване за индекса триглицери-

ди/HDL холестерол, триглицеридите, 24 часова-та албуминова екскреция и негативно за HDL холестерола. Фактор 4 сигнификантно позитивно корелираше с триглицеридите и кръвната захар на гладно (Табл.1).

При жените диабетици бяха идентифицирани 4 фактора, които обясняваха 77,2 % от вариацията на данните (Табл.2). Инсулиновата чувствителност, изразена като инсулин медирано количество метаболизирана глюкоза, определено с кламп техника и серумен инсулин

на гладно корелираше сигнификантно с три фактора, определящи 62,8 % от вариацията на данните. При мъжете диабетици също бяха излъчени четири фактора, обясняващи 79,9 % от вариацията на данните като фактор 1 беше най-значимият, определящ 29,9 %. С него сигнификантно негативно корелираше инсулиновата чувствителност, а позитивно BMI, серумният инсулин на гладно, обиколката на талията и отношението талия/ханш (Табл.3).

**Таблица 1.** Резултати от фактор анализа при пациентите с тип 2 захарен диабет: фактори и factor loadings † (varimax rotated component matrix) и процент от тоталната вариация

**Table 1.** Results of factor analysis for type 2 diabetic patients: factors and factor loadings † (varimax rotated component matrix) and percent of total variance

Компоненти/Components	Фактори/Factors			
	1	2	3	4
Обиколка талия/Waist circumference	0,90*	0,18	0,19	- 0,08
Индекс на телесна маса/BMI	0,70*	0,42*	0,14	- 0,27
Инсулинова чувствителност (M)/ Insulin sensitivity (M)	- 0,68*	- 0,41*	- 0,02	- 0,19
Инсулин на гладно/Fasting insulin	- 0,65*	0,24	- 0,04	- 0,01
Отношение талия/ханш/ Waist/hip ratio	0,64*	- 0,12	0,08	0,31
Пикочна киселина/Uric acid	0,46*	- 0,04	0,27	- 0,37
Систолично артериално налягане/ Systolic blood pressure	0,24	0,90*	0,08	- 0,02
Диастолично артериално налягане/ Diastolic blood pressure	0,24	0,90*	0,09	- 0,14
Триглицериди/HDL холестерол Triglycerides/HDL cholesterol	0,14	0,22	0,87*	0,31
Албуминова екскреция/ Albumin excretion	0,01	0,16	0,73*	0,05
Триглицериди/Triglycerides	0,19	0,40*	0,50*	0,49*
HDL холестерол/HDL cholesterol	- 0,06	- 0,22	- 0,70*	0,17
Кръвна захар на гладно/ Fasting blood glucose	0,16	- 0,22	0,18	0,75*

\*сигнификантна корелация,  $p < 0.05$  \* significant correlation,  $p < 0.05$

† Factor loadings представляват Pearson's корелационни коефициенти между индивидуалния компонент и всеки фактор  
† Factor loadings represent Pearson's correlation coefficients between the individual component and each factor

**Таблица 2.** Фактор анализ на компонентите на инсулин резистентния синдром при жените диабетици  
**Table 2.** Factor analysis of the components of insulin resistance syndrome in diabetic women

<b>Фактор 1/ Factor 1</b>	<b>Фактор 2/ Factor 2</b>	<b>Фактор 3/ Factor 3</b>	<b>Фактор 4/ Factor 4</b>
Систолично артериално налягане/Systolic blood pressure	Инсулинова чувствителност/ Insulin sensitivity	Албуминова екскреция/ Albumin excretion	Инсулин на гладно/ Fasting insulin
Диастолично артериално налягане/Diastolic blood pressure	Триглицериди/ Triglycerides	HDL-холестерол/ HDL-cholesterol	Талия/Ханш Waist/Hip
Индекс на телесна маса/Body mass index	Кръвна захар на гладно/ Fasting blood glucose	Триглицериди/ HDL-холестерол Triglycerides/ HDL-cholesterol	
Обиколка талия/ Waist circumference	Триглицериди/ HDL-холестерол Triglycerides/ HDL-cholesterol		
Инсулинова чувствителност/ Insulin sensitivity			
Пикочна киселина/ Uric acid			

## ОБСЪЖДАНЕ

Високата честота на сърдечно-съдовата болест при пациентите с тип 2 захарен диабет, чиито различни прояви се установяват още при диагностицирането на заболяването води до хипотезата, че двете заболявания имат общ предшественик. Тази концепция е наречена „Метаболитен синдром“ (9,13,20,24). Синдромът е съчетание от метаболитни нарушения, които се изявяват съвместно в един и същи индивид. Всеки компонент на метаболитния синдром е установен сърдечно-съдов рисков фактор, а когато те се комбинират сърдечно-съдовият риск се увеличава няколкократно (9,13). В

продължение на дълги години, а според повечето изследователи и на настоящия етап се счита, че инсулиновата резистентност е може би обединяващата патофизиология на метаболитния синдром, тъй като много от компонентите на синдрома асоциират с инсулиновата резистентност. Това е дало основание той да бъде наречен инсулин резистентен синдром, което наименование е актуално и до днес (3,4,9,13,21). При 2283 лица с нормален глюкозен толеранс, оценената с хомеостазния модел (НОМА) инсулинова резистентност и наличието на метаболитен синдром предсказват развитието на тип 2 захарен диабет, но не и на сърдечно-съдова болест (23). При пациенти с тип 2 захарен диабет

**Таблица 3.** Фактор анализ на компонентите на инсулин резистентния синдром при мъжете диабетици

**Table 3.** Factor analysis of the components of insulin resistance syndrome in diabetic men

<b>Фактор 1/ Factor 1</b>	<b>Фактор 2/ Factor 2</b>	<b>Фактор 3/ Factor 3</b>	<b>Фактор 4/ Factor 4</b>
Инсулин на гладно/ Fasting insulin	Триглицериди/ Triglycerides	Систолично артериално налягане/Systolic blood pressure	Триглицериди/ HDL-холестерол/ Triglycerides/ HDL-cholesterol
Талия/Ханш/ Waist/Hip	Триглицериди/ HDL-холестерол/ Triglycerides/ HDL-cholesterol	Диастолично артериално налягане/Diastolic blood pressure	HDL-холестерол/ HDL-cholesterol
Индекс на телесна маса/Body mass index	Кръвна захар на гладно/ Fasting blood glucose		
Обиколка талия/ Waist circumference	Албуминова екскреция/ Albumin excretion		
Инсулинова чувствителност/ Insulin sensitivity			

НОМА определената инсулинова резистентност е независим предиктор за сърдечно-съдова болест (5). Налага се необходимостта от проспективни широко мащабни проучвания, които да докажат значимостта на инсулиновата резистентност като независим фактор, водещ до развитие на останалите компоненти на синдрома (14,15). Това е и основната цел на проектираното от Европейската Група за изучаване на Инсулиновата Резистентност (EGIR) проспективно 10 годишно проучване в 20 центъра-RISC (Relationship between Insulin Sensitivity and Cardiovascular disease risk)-да оцени значимостта на инсулиновата резистентност, определена със златния стандарт-хиперинсулинемична еугликемична кламп техника като независим сърдечно-съдов рисков фактор и предиктор за развитие на захарен диабет, затлъстяване, атероскле

роза и сърдечно-съдова болест (14).

Честотата на метаболитния синдром в световен мащаб непрекъснато нараства и е особено висока при тип 2 захарен диабет. Според наши данни на представителна група пациенти с тип 2 захарен диабет в България, тя е 77,8 %, малко по-висока при женския пол – 88,2 %, спрямо мъжкия – 65,5 % (2). Чрез по-задълбочено анализиране патофизиологията на метаболитния синдром, лечението на рисковите фактори и сърдечно-съдовата прогноза на тези пациенти биха се подобрили, което бе и целта на настоящето проучване.

За изследване съвкупността на сърдечно-съдовите рискови фактори бе приложен фактор анализ на Edwards (8). Тази статистическа техника демонстрира как компонентите на метаболитния синдром се отнасят един към друг и

може да идентифицира един фактор или патофизиологичен процес, който обединява сърдечно-съдовата съвкупност. Фактор анализът излъчи четири фактора при пациентите с тип 2 захарен диабет, които бяха интерпретирани както следва:

Фактор 1: инсулинова чувствителност/телесно тегло/ разпределение на мастна тъкан/пикочна киселина фактор;

Фактор 2: инсулинова чувствителност/телесно тегло/артериално налягане/триглицериди фактор.

Фактор 3: липиди/албуминурия фактор и

Фактор 4: триглицериди/кръвна захар фактор. Имайки пред вид корелационната зависимост на компонентите с факторите и патофизиологичните нарушения, които те разкриват, факторите биха могли да бъдат интерпретирани и по следния начин:

Фактор 1: инсулинова резистентност/централно затлъстяване/хиперурикемия фактор;

Фактор 2: инсулинова резистентност/затлъстяване/артериална хипертония/хипертриглицеридемия фактор;

Фактор 3: дислипидемия/албуминурия фактор;

Фактор 4: хипертриглицеридемия/хипергликемия фактор.

При двата пола също бяха установени четири фактора, които се различаваха помежду си. При жените диабетици, те бяха интерпретирани както следва:

Фактор 1: артериално налягане/телесно тегло/разпределение на мастна тъкан/инсулинова чувствителност/пикочна киселина фактор;

Фактор 2: инсулинова чувствителност/липиди/кръвна захар фактор;

Фактор 3: албуминурия/липиди фактор и

Фактор 4: инсулин/разпределение на мастна тъкан фактор. Прави впечатление, че инсулиновата чувствителност, определена с кламп техника сигнификантно негативно корелираше с фактор 1 и 2, а инсулинът на гладно сигнификантно позитивно корелираше с фактор 4, т. е. инсулиновата резистентност, изразена като количество метаболизирана глюкоза и хиперинсулинемия корелираше с три фактора, които определяха 62,8 % от вариацията на данните

като фактор 3 определяше само 14,4 %. При мъжете диабетици, факторите бяха интерпретирани по следния начин:

Фактор 1: инсулинова чувствителност/телесно тегло/разпределение на мастна тъкан фактор;

Фактор 2: липиди/кръвна захар/албуминурия фактор;

Фактор 3: артериално налягане фактор и

Фактор 4: липиди фактор. Най-значимият фактор, обясняващ най-висок процент от вариацията на данните бе фактор 1, включващ инсулиновата резистентност и централно затлъстяване, докато артериалното налягане и серумните липиди самостоятелно корелираха с фактор 3 и 4 съответно.

Данните от литературата за обединяващ фактор на метаболитния синдром са в подкрепа на хипотезата, че повече от един патофизиологичен процес е в основата му (8,12,16,17,18). Повечето проучвания са върху голям брой болни с черти на инсулин резистентен синдром, сред които изпъкват Honolulu Heart Program, The Strong Heart Study, the Framingham Study (8,12,17,18). При някои от тях е направен отделен анализ за пациентите с тип 2 захарен диабет (8,12,18). Кламп техника за определяне на инсулиновата чувствителност е приложена при 50 индивида с нормален глюкозен толеранс (7). Изпъкват се четири фактора в основата на сърдечно-съдовата съвкупност (8,16,17); три (12,18) и два (7). Липсва съществена разлика в характеристиката на факторите на метаболитния синдром между индивидите с нормален глюкозен толеранс и тези с тип 2 захарен диабет, както и между мъжкия и женския пол (8,12,18). Нашите резултати са в съгласие с тези, които намират разлика между двата пола не само в компонентите и факторите, но и във връзката им със сърдечно-съдовата болест (16).

При фактор анализа, проведен при различни етнически популации са установени различни фактори в основата на синдрома. Подобно на Edwards, 1998 и Lehto, 2000 ние установихме, че телесното тегло и разпределението на мастната тъкан имат най-високо позитивно натоварване с фактор 1 и той обясняваше най-висок процент от вариацията при мъжкия пол (8,17).

Нашите резултати показаха, че с този фактор сигнификантна негативна корелация имаше и инсулиновата чувствителност. Самостоятелен фактор артериално налягане е посочен и от други автори (8,12). Той обяснява и най-високият процент от вариацията в The Strong Heart Study (12). Според нашите данни, той е третият по значение при мъжкия пол. Самостоятелен фактор липиди също е отбелязан (8). Освен като такъв, в нашето проучване те съставляваха и фактор съвместно с албуминурията и кръвната захар при мъжкия пол. При диабетичите жени липидите също корелираха с два фактора заедно с албуминурията, кръвната захар на гладно и инсулиновата чувствителност. Описана е асоциация на общия холестерол, триглицеридите и албуминурията с един фактор (17). Установен е и липиди/кръвна захар фактор (12). Пикочната киселина като компонент на инсулин резистентния синдром е изследвана от малко автори (7). Фактор анализът на 50 индивида с нормален глюкозен толеранс е установил, че компонентите на инсулин резистентния синдром са в два независима фактора.

Инсулиновата чувствителност, определена с кламп техника (M) е корелирала и с двата фактора, които са обяснили 54,5 % от тоталната вариация, от което се налага изводът, че резистентността към инсулин стимулираното глюкозно усвояване е механизъмът, който обединява всички компоненти на инсулин резистентния синдром (7). Нашите данни при женския пол са подобни на това проучване, тъй като инсулиновата чувствителност, определена с кламп техника също корелираше с два фактора, които обясниха 50,8 % от тоталната вариация. Резултатите ни показваха, че инсулиновата резистентност би могла да се обсъжда като „сърцевинен дефект“ на метаболитния синдром при женския пол. Инсулин резистентният фактор при мъжете диабетичи и т.нар. „hyperinsulinaemia cluster“ предсказва сърдечно-съдовите събития и смърт при тип 2 захарен диабет (16,17). Проучвания, които директно определят инсулиновата чувствителност със златния стандарт и оценяват сърдечно-съдовия риск са оскъдни. Japanese Study доказва при проспективно проследяване на пациенти с тип 2 захарен диабет, че сърдечно-съдовите усложнения са по-чести при пациенти с по-ниско инсулин медирано глюкозно усвояване (19).

В заключение, фактор анализът разкри различни патофизиологични процеси в основата на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет. Инсулиновата резистентност би могла да се обсъжда като факторът, обединяващ сърдечно-съдовата съвкупност при женския пол. Активно лечение на всички рискови фактори, с акцент върху инсулиновата резистентност е наложително за намаление сърдечно-съдовата смъртност на пациентите с тип 2 захарен диабет.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Каменова П., Д. Коев, Г. Кирилов, Л. Даковска. Клинична приложимост на индексите на инсулинова чувствителност като заместители на хиперинсулинемичната еугликемична кламп техника. *Ендокринология*, 9, 2004, 2, 81-88.
2. Каменова П., Д. Коев, Л. Даковска, Г. Кирилов. Характеристика на метаболитния синдром при пациенти с тип 2 захарен диабет. *Ендокринология*, 9, 2004, 3, 163-170.
3. Alexander S. M., P. B. Landsman, S. M. Teutsch and S. M. Haffner. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*, 52, 2003, 1210-1214.
4. Balkau, B. and M. A. Charles. Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med*, 16, 1999, 442-443.
5. Bonora, E., G. Formentini, F. Calcaterra and al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*, 25, 2002, 1135-1141.
6. Campbell, I. W. and H. Purcell. The silent sextet. *Br J Diab Vsc Dis*, 1, 2001, 1, 3-6.
7. Donahue, R. P., J. A. Bean, R. Donahue et al. Does insulin resistance unite the separate components of the insulin resistance syndrome? Evidence from the Miami Community Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17, 1997, 2413-2417.
8. Edwards, K. L, C. M. Burchfiel, D. S. Sharp et al. Factors of the insulin resistance syndrome in nondiabetic and diabetic elderly Japanese-American men. *Am J Epidemiol*, 147, 1998, 441-447.

9. Eschwege, E. The dysmetabolic syndrome, insulin resistance and increased cardiovascular (CV) morbidity and mortality in type 2 diabetes: aetiological factors in the development of CV complications. *Diabetes Metab*, 29, 2003, 6S19-6S27.
10. Ferrannini, E., S. Vichi, H. Beck-Nielsen et al. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR): Insulin action and age. *Diabetes*, 45, 1996, 947-953.
11. Ford, E. S., W. H. Giles and W. H. Dietz. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the *Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *JAMA*, 287, 2002, 356-359.
12. Gray, R. S., R. R. Fabsitz, L. D. Cowan et al. Risk factor clustering in the insulin resistance syndrome. The Strong Heart Study. *Am J Epidemiol*, 148, 1998, 869-878.
13. Haffner, S. and H. B. Cassells. Metabolic syndrome-a new risk factor of coronary heart disease? *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 5, 2003, 359-370.
14. Hills, S. A., B. Balkau, S. W. Coppack et al. The EGIR-RISC study (The European Group for the Study of Insulin Resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I: Methodology and Objectives. *Diabetologia*, 47, 2004, 3, 566-570.
15. Isomaa B., P. Almgren, T. Tuomi et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes care*, 24, 2001, 4, 683-689.
16. Kuusisto, J., P. Lempinen, L. Mykkanen and M. Laakso. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly type 2 diabetic men. *Diabetes Care*, 24, 2001, 1629-1633.
17. Lehto, S., T. Ronnema, K. Pyorala and M. Laakso. Cardiovascular risk factor clustering with endogenous hyperinsulinaemia predict death from coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 43, 2000, 148-155.
18. Meigs, J. B., R. B. D'Agostino, W. F. Peter et al. Risk variable clustering in the insulin resistance syndrome. *Diabetes*, 46, 1997, 1594-1600.
19. Mykkanen, L. Prevention of coronary heart disease in type 2 diabetes. *Int J Clin Practice*, 2000, 113, 40-45.
20. NCEP. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection and evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 285, 2001, 2486-2497.
21. Reaven, G. M. Banting lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, 1988, 1595-1607.
22. Reaven, G. Syndrome X 10 years after. *Drugs*, 58, 1999, 1, 19-20.
23. Resnick, H. E., K. Jones, G. Ruotolo et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians The Strong Heart Study. *Diabetes Care*, 26, 2003, 861-867.
24. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Report of a WHO consultation*, 1999.
25. Zimmet, P., J. Shaw and K. G. M. M. Alberti. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med*, 20, 2003, 9, 693-702.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Петя Каменова, ДМ  
Клиничен Център по ендокринология  
ул. Дамян Груев 6, София 1303  
E-mail: kamenovap@abv.bg

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Petya Kamenova, MD, PhD  
Clinical Center of Endocrinology  
6, D. Gruev Blvd., 1303, Sofia, Bulgaria  
E-mail: kamenovap@abv.bg

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

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

### Адрес на редакционната колегия:

Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“  
Проф. Б. Лозанов 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 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 избран превод на български.

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

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

Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната гипотеза и целта на разработката, използваните ме-

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

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

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

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

тоди, 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 за ведение 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 резюмето на български.

### **Основен текст на статията**

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

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

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

### **Илюстрации и таблици**

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

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

### **Title page**

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

### **Text of the article**

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

### **Illustrations**

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

### **References**

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

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

### **Книгопис**

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

### **Примери:**

#### **Статия от списание:**

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

#### **Глава (раздел) от книга:**

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

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

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

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

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

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

### **Examples**

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

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

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

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

### **Submission of manuscripts**

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

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

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)

# 13-ти Световен конгрес по заболявания на щитовидната жлеза

30. 10 – 04. 11 2005 г., Буенос Айрес, Аржентина

От 30.10. до 04.11. 2005 година в Буенос Айрес – Аржентина, се проведе 13-тия Световен конгрес по заболявания на щитовидната жлеза. Това е обединяващ конгрес на 4-те организации: на Американската тиреоидна асоциация – АТА, на Европейската тиреоидна асоциация – ЕТА, на Латиноамериканската тиреоидна асоциация – ЛАТС и на Тиреоидната асоциация на Азия и Тихоокеанските страни. Регистрирани, около 2000 участника. Заседанията се провеждаха в Конгресния център на Шератон хотел в следния план: ежедневно уводна лекция на поканени лектори от всяка една от асоциациите, устни съобщения в две успоредни сесии; срещи с поканени професори по важни клинични и изследователски теми; по две сесии на научните симпозиуми ежедневно.

Постерните сесии бяха организирани в обедните часове, с обсъждане пред постера и с ежедневна смяна на постерите поради големия им брой.

България беше представена от 3-ма участника с 3 постера и едно устно съобщение. По реда на включване в сборника с абстракти, заглавията и авторските колективи са: „Даун синдром в детската възраст – тиреоидна функция и афтоимунитет“ – Куртев А, Симеонов Е., „Нарушена щитовидна функция и ниски титри на ТРО - антитела“ – Петрова М., Л Коева; „Изследване на моторната стомашна функция на пациенти с хипотиреоидизъм“ – Христозов К, Чаушев Клисарова, Бочев, Бочджиева, Цветанова. Устно бе представена работата на клиника по Гръдна хирургия и Ендокринология – „Селективна Минимална инвазивна отворена хирургия на пациенти с нодозна гуша“ – Ненков, Радев, Христозов, Красналиев. Изводите за кли-

ничната практика се изграждат на базата на основните клинични теми: субклиничен хипотиреоидизъм, клинични аспекти на АИТБ, извънщитовидни прояви на АИТБ, Автоимунен тиреоидит и енцефалопатия, Афтоимунен тиреоидит и костна система, Неавтоимунна гестационна тиреоксикоза; лечение с тиреостатици, лечение с радиоактивен йод на мултинодозната гуша., бременност и щитовидна жлеза. Тенденциите са: определяне на риска на всеки пациент с щитовиден карцином-ниско рисков или високо рисков е той на основата на комбинация от досега прилаганата ТНМ и клинична 6 степенна скала, предложена от Канадската школа; прилагане на rhTSH в ниска доза от 0,1 мг преди при пациенти с полинодозна гуша, лечение с L - тироксин на пациенти с ТСХ над 2,0 mU/l и ТРО- антитела и др. От интерес за ендокринологи и гинеколози е препоръката на френската школа за проследяване на бременни с щитовидно заболяване: при хипертиреоидизъм в началото на лечение, на 2 седмици до стабилизиране на състоянието, след това ежемесечно. Всяка бременна с хиперемезис гравидарум се хоспитализира поради риск от спонтанен аборт, нарушения на водноелектролитното равновесие и преценка в клинична обстановка наличието на гестационна неавтоимунна тиреотоксикоза.

Разбира се, всеки участник може да проследи част от научните сесии. Отправена беше и покана за следващата годишна среща на ЕТА – през септември в Неапол и за следващия световен конгрес – в Париж 2010 год.

**Д-Р Мария Петрова Петрова ДМ,**  
гл. асистент в Клиника по Ендокринология, Варна

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



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

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

**Главен редактор**  
Проф. Боян ЛОЗАНОВ  
**Научен секретар**  
Доц. Филип КУМАНОВ

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

**Editor-in-chief**  
Prof. Bojan LOZANOV  
**Scientific secretary**  
Assoc. prof. Philip KUMANOV

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

Каталожен  
номер 938

## Абонамент

за списание „Ендокринология“ – 2006 г.  
(том. 11, 4 книжки)

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

Цена за едногодишен абонамент – 30 лв.

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