

# **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

# **ENDOCRINOLOGIA**

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

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

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

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

**Редакционна колегия:**

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

**Editorial Board:**

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

**Редакционен съвет:**

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

**Advisory Board:**

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

**Международен научен съвет:**

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

**International Scientific Board:**

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

**Списанието се индексира от/The journal is indexed by:**

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

## Списание

---

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

---

том XVI, книжка 4, 2011

## Съдържание

### Оригинални статии

**Надка Бояджиева и Жоржета Бочева**

Експериментални изследвания за влиянието на гуазепам върху бета-ендорфин ..... 164

**Надка Бояджиева и Жоржета Бочева**

Експериментални изследвания за влиянието на алкохол и опиоиди върху секрецията на пролактин ..... 171

**Е. Начев, Г. Кирилов, И. Атанасова, Й. Матрозова, К. Калинов, С. Захариева**

Промени на някои хуморални фактори, участващи в патогензата на артериалната хипертония при акромегалия ..... 177

### Обзори

**В. Йотова, Ч. Петрова, К. Коприварова**

Ще успеем ли да се възползваме от предимствата на дълго-действащия инсулинов аналог Левемир при малки деца? ..... 190

**Б. Каназирев, К. Христов, М. Бъчварова, Ж. Георгиева, М. Димова**

Хипертиреоидизъм и сърдечно-съдова система ..... 198

**Указания за авторите** ..... 207

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

Journal  
**ENDOCRINOLOGIA**

volume XVI, number 4, 2011

**Contents**

**Originale articles**

***N. Boyadjieva and G. Bocheva***

Experimental Studies on Effects of Diazepam on Beta-endorphin ..... 164

***N. Boyadjieva and G. Bocheva***

Experimental Studies on Alcohol and Opioids Influence on Prolactin Secretion ..... 171

***E. Natchev, G. Kirilov, I. Atanasova, J. Matrozova, K. Kalinov, S. Zacharieva***

Changes of Some Humoral Factors, Playing Role in the Pathogenesis of Hypertension in Acromegaly ..... 177

**Reviews**

***V. Iotova, Ch. Petrova, K. Koprivarova***

Shall we Able to take Advantage from the Assets of the Long-Acting Insulin Analogue Levemir in Toddlers?..... 190

***B. Kanazirev, K. Hristozov, M. Bachvarova, G. Georgieva, M. Dimova***

Hyperthyreoidism and Cardiovascular System ..... 198

**Instructions to Authors** ..... 207

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

## Експериментални изследвания за влиянието на диазепам върху бета-ендорфин

Надка Бояджиева и Жоржета Бочева

Катедра „Фармакология и токсикология“, Медицински Факултет, Медицински университет, София

## Experimental Studies on Effects of Diazepam on the Beta-endorphin

N. Boyadjieva and G. Bocheva

Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

### Резюме

Настоящото изследване за първи път документира пренаталните ефекти на диазепам върху бета-ендорфин. Резултатите от проведеното експериментално изследване показват, че многократното въвеждане на диазепам на бременни плъхове понижава плазмените нива на бета-ендорфин в потомството от мъжки плъхове и намалява общия брой на живородени плъхчета. Еднократното въвеждане на диазепам по време на бременността не променя, както бета-ендорфина в плазмата, така и общия брой на живородени животни. Резултатите от проучването за първи път демонстрират, че диазепам повлиява пренатално развитието на важен за организма пептид – бета-ендорфин. Експериментално

### Abstract

The current investigation demonstrates for the first time prenatal effects of Diazepam on beta-endorphin. The results of the experimental study show that multiple introduction of Diazepam in pregnant rats decreases plasma levels of beta-endorphin in the offspring of male rats and reduces the total number of pups born alive. Single application of Diazepam during pregnancy does not change as beta-endorphin in plasma and total number of live-born animals. The results in this study demonstrate for the first time that Diazepam affects prenatal development of an important for the organism peptide – beta-endorphin. Experimentally, it is also found that single dose of Diazepam of sexually mature male rats did not alter plasma beta-endorphin, in contrast to a decrease, which is reported 10

---

тално се установи също, че еднократно приложение на диазепам на половозрели мъжки плъхове не променя плазменият бета-ендорфин, за разлика от понижението, което се отчита след 10 дневното му въвеждане. В заключение, бензодиазепиновият анксиолитик диазепам променя нивата на бета-ендорфина само след многократно приложение.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** бета-ендорфин, бензодиазепини, диазепам, бременност

---

Бензодиазепините, като водеща група анксиолитици, намират широко приложение в редица области на медицината - анестезиология, хирургия, неврология и др. (21-23, 25, 29). Ефектите им върху ендокринните функции се проучват интензивно и до днес (13). Наши предишни изследвания документираха влиянието на диазепам и ме-газепам върху различни функции на хипофизата (като секреция на пролактин, АКТХ и др; (1-3). Ние също доказахме експериментално, че хроничната употреба на бензодиазепини по време на бременност е рискова за развитието на фетуса (5, 27). Оскъдени са публикуваните факти за влиянието на бензодиазепини по време на бременност върху нивата на бета-ендорфин на потомството. Има противоречиви клинични данни за промените на бета-ендорфин при пациенти с хирургични интервенции, приемали бензодиазепини (4, 15, 17, 18, 20).

Цел на настоящето експериментално изследване е сравнително да се проучи пренаталното и постнатално влияние на еднократното и многократно приложение на диазепам върху нивата на бета-ендорфин.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### *Експериментални животни*

За целите на проучването бяха използвани 20 бели женски бременни плъхове ли-

days after its application. In conclusion, the benzodiazepine anxiolytic agent Diazepam alters the levels of beta-endorphin only after multiple administrations.

---

**KEY WORDS:** Beta-endorphin, benzodiazepines, Diazepam, pregnancy

---

ния Вистар, с тегло 220-240 г.; тяхното потомство от мъжки плъхчета (изследвани на 30<sup>ми</sup> и 60<sup>ми</sup> ден от развитието) и 16 мъжки половозрели двумесечни плъхове от същата линия.

Изследванията бяха проведени в два етапа:

**Първи етап** Определяне влиянието на диазепам по време на бременност и ефектите му върху бета-ендорфин на потомството, по следната методика: Чрез вагинална намазка беше диагностиран ген 1<sup>ви</sup> на бременността (лабораторията има опит с работа върху ембриотоксичност и тератогеност на фармакологични средства). Животните бяха разделени на 4 групи от по 5 животни в група, както следва:

а) група, еднократно третирана с диазепам (1 мг/кг; 0,01 мл/100 г; интраперитонеално) и контролна, съответно еднократно третирана с физиологичен разтвор в обем 0,01 мл/100 г. и

б) група, третирана с диазепам многократно, от ден 9<sup>ми</sup> до 20<sup>ми</sup> вкл. на бременността (период през който активно се развива мозъка и ендокринните функции при плъхове; 1 мг/кг; 0,01 мл/100 г; интраперитонеално) и съответна контролна с физиологичен разтвор. Периодът на третиране беше подбран съобразно целта на изследването, при което не се търсеше

ембриотоксичност или тератогенност от диазепам, а влиянието му върху секрецията на бета-ендорфин на потомството. Нашият предишен опит показва, че когато диазепам се прилага през целия период на бременността на плъхове, се отчита основно ембриотоксичното му действие. Животните бяха отглеждани при стандартни условия, отчетеха се броя на новородените и показателите на тяхното развитие. Изследванията бяха провеждани само върху мъжките новородени плъхчета, съответно на 30-ти и 60-ти ден от развитието им. Всяка група от потомството на всеки от изследваните периоди включваше минимум 6 мъжки плъхчета-потомство на диазепам-третиранни бременни или контролни бременни животни.

**Втори етап** на изследванията включваше определяне влиянието на еднократно и многократно (10 дневно) въвеждане на диазепам върху върху серумните нива на бета-ендорфин при мъжки плъхове. Диазепам беше прилаган в дози 1 мг/кг, 0,01 мл/100 г интраперитонеално. Животните бяха декапитирани на 3-ия час след въвеждането на диазепам, съответно след последното въвеждане при хроничните опити. След взимане на кръв и обработване на плазмата се измериха и нивата на бета-ендорфин.

### Определяне на бета-ендорфин в плазма

За измерване на бета-ендорфин беше използван радиоимунологичен метод. Специфичното антитяло беше получено от Проф. Дипак Саркар (САЩ), в чиято лаборатория се определиха и пробите. Бета-ендорфин беше определян в pg/0,01ml плазма.

### Статистическа обработка на резултатите

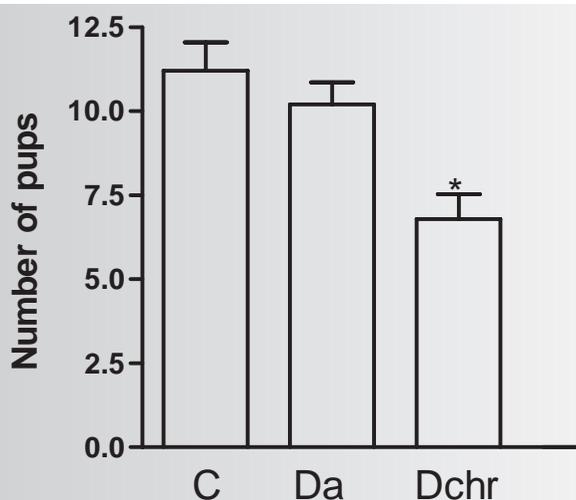
Резултатите бяха обработени с помощта на ANOVA.

## РЕЗУЛТАТИ

Еднократното приложение на диазепам на бременни плъхове не променя статистически значимо броя на новородените животни (Фиг. 1), и плазмените нива на бета-ендорфин (Фиг. 2).

Резултатите отчетливо показаха, че многократното приложение на диазепам на бременни плъхове намалява броя на новороденото потомство (Фиг. 1) и понижава статистически значимо плазмените нива на бета-ендорфин, съответно на 30-ти и 60-ти ден (Фиг. 3).

На фиг. 4 са представени резултатите от втория етап на проучването, проведено върху мъжки половозрели плъхове.

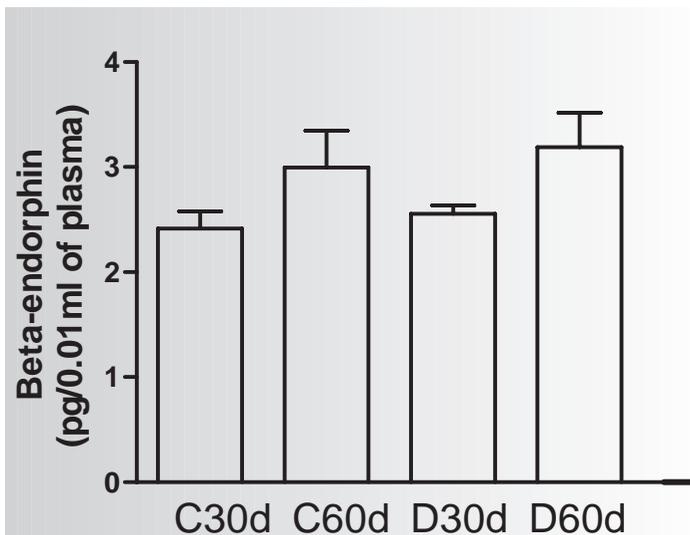


**Фигура 1.** Общ брой на живородени плъхчета от контролни животни (C), от бременни плъхове третиранни еднократно с диазепам (Da; 1мг/кг; интраперитонеално) и от бременни плъхове, третиранни многократно с диазепам (Dchr; 1мг/кг; интраперитонеално ежедневно в периода между 9-ти и 20-ти гестационен ден).

\*  $p < 0,001$  в сравнение с контролната група; брой на бременни плъхове в група = 6.

**Figure 1.** Number of live-born pups from control animals (C), from pregnant rats treated with single dose of Diazepam (Da; 1mg/kg; i.p) and from pregnant rats repeatedly treated with Diazepam (Dchr; 1mg/kg; i.p daily between 9th and 20th day of gestation).

\*  $p < 0,001$  compared with the control group; number of pregnant rats in group = 6.



(acute experiments with Diazepam)

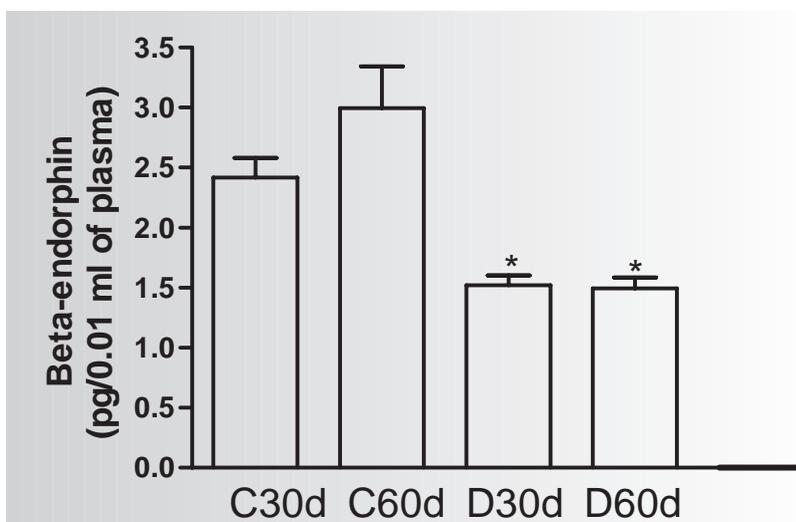
**Фигура 2.** Плазмени нива на бета-ендорфин при потомството от мъжки плъхове, родени съответно от контролни животни (C) и от бременни плъхове третирани еднократно с Диазепам (D; 1мг/кг; интраперитонеално). Бета-ендорфин е определян на 30-ти и 60-ти ден след раждането на животните (30d or 60 d) чрез RIA – радиоимунологичен метод с помощта на специфично за плъх антитяло в pg/0,01 мл плазма. Брой на потомство от мъжки плъхове в група = 6.

**Figure 2.** Plasma levels of beta-endorphin in offspring of male rats born from control animals (C) and pregnant rats treated once with Diazepam (D; 1mg/kg; i.p). Beta-endorphin is determined on the 30th and the 60th day after the birth of pups by RIA – radio-immunoassay using a rat specific antibody pg/0,01 ml in plasma. Number of offspring of male rats in group = 6.

**Фигура 3.** Плазмени нива на бета-ендорфин при потомството от мъжки плъхове, родени съответно от контролни животни (C) и от бременни плъхове третирани многократно с диазепам (D; 1мг/кг; интраперитонеално ежедневно в периода между 9-ти и 20<sup>ми</sup> гестационен ден). \* p<0,001 в сравнение с контролната група. Бета-ендорфин е определян на 30<sup>ми</sup> и 60<sup>ми</sup> ден след раждането на животните чрез RIA – радиоимунологичен метод с помощта на специфично за плъх антитяло в pg/0,01 мл плазма. Брой на потомство от мъжки плъхове в група = 6.

**Figure 3.** Plasma levels of beta-endorphin in offspring of male rats born from control animals (C) and pregnant rats treated repeatedly with Diazepam (D; 1mg/kg; i.p daily between 9<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> day of gestation).

\* p<0,001 compared with the control group. Beta-endorphin is determined on the 30<sup>th</sup> and the 60<sup>th</sup> day after the birth of pups by RIA – radio-immunoassay using a rat specific antibody pg/0,01 ml in plasma. Number of offspring of male rats in group = 6.

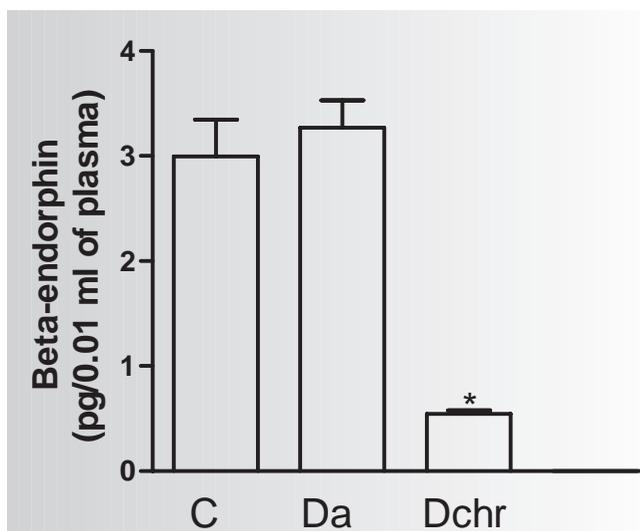


(acute experiments with Diazepam)

Установи се, че еднократното въвеждане на диазепам не променя плазмените нива на бета-ендорфин. Обаче, след 10-дневно приложение диазепамът понижава статистически значимо бета-ендорфина при мъжки плъхове.

## ОБСЪЖДАНЕ

Бета-ендорфинът участва в регулацията на много функции на организма като хранене, растеж, репродуктивност. Също се включва в механизмите на развитие на алкохолизъм и наркомании, стрес и гр. (24, 25, 28, 29, 32). За първи път ние показахме, че хипоталамусният бета-ендорфин регулира употребата на алкохол и участва



**Фигура 4.** Плазмени нива на бета-ендорфин на мъжки половозрели плъхове: контролни животни (C), опитни животни третирани еднократно с диазепам (Da; 1мг/кг; интраперитонеално) и опитни животни третирани многократно с диазепам (Dchr; 1мг/кг; интраперитонеално, ежедневно в продължение на 10 дни)

\*  $p < 0.001$  в сравнение с контролната група. Бета-ендорфин е определян на 30<sup>ми</sup> и 60<sup>ми</sup> ден след раждането на животните чрез RIA – радиоимунологичен метод с помощта на специфично за плъх антитяло в pg/0,01 мл плазма. Брой на потомство от мъжки плъхове в група = 6.

**Figure 4.** Plasma levels of beta-endorphin in sexually mature male rats: controls (C), experimental animals treated with single dose Diazepam (Da; 1mg/kg; i.p) and experimental animals frequently treated with Diazepam (Dchr; 1mg/kg; i.p, daily for 10 days)

\*  $p < 0,001$  compare to controls (C). Beta-endorphin is determined on the 30<sup>th</sup> and the 60<sup>th</sup> day after the birth of pups by RIA – radio-immunoassay using a rat specific antibody pg/0,01 ml in plasma. Number of offspring of male rats in group = 6.

в механизмите на сензитизация и десензитизация на хипоталамусните неврони на мозъка към алкохол (9, 11). Доказахме, че различни фармакологични средства (адренергични, допаминергични, калциеви антагонисти) регулират продукцията и секрецията на бета-ендорфин от хипоталамус, вкл. и ефектите на алкохола върху него. В настоящето изследване ние проучихме действието на диазепам върху секрецията на бета-ендорфин, като за първи път съобщаваме и за промени в потомството на бременни животни, третирани многократно с диазепам.

Нашите експериментални резултати след еднократно приложение на диазепам на половозрели мъжки плъхове показват липса на ефект на фармакологичното средство върху бета-ендорфиновите нива и се различават от публикуваните изследвания на Jadrić R и сътрудници (20). В тяхното изследване авторите отчитат намаление на нивата на бета-ендорфин при плъхове след еднократно приложение на диазепам. Разликата може да се обясни с различната линия на животните, с приложената доза и условията на експеримента. При хора също са

отчетени противоречиви резултати, съответно от липса на ефект до промяна на плазмените нива на бета-ендорфин след еднократно приложение на диазепам (13, 15, 18, 21, 22, 26, 30, 31).

Документирано е, включително и в наши предишни изследвания, че диазепамът преминава плацентарната бариера, има ефект върху развитието на мозъка и на някои ендокринни функции (1-3, 14). Диазепамът е агонист на бензодиазепиновите рецептори и осъществява своите ефекти, както централно върху мозъка, така и периферно (19). Няколко са нашите хипотези за пренаталните ефекти на диазепам върху продукцията и секрецията на бета-ендорфин: 1) Диазепамът подтиска пренатално развитието на хипоталамусните бета-ендорфинови неврони; 2) Диазепамът повлиява важни регулаторни системи на мозъка, свързани с регулиране продукцията и секрецията на бета-ендорфин. 3) Диазепамът пренатално повлиява развитието на бензодиазепиновите рецептори, което се отразява на регулаторните/контролни механизми за функциите на бета-ендорфин. Доказването, или отхвърлянето

им изисква допълнителни експериментални проучвания. Нещо повече, при настоящото изследване ние определяхме стойностите на плазмения бета-ендорфин, а е известно че той се продуцира и секретира не само на ниво на хипоталамус, но и в хипофизата, откъдето попада в кръвта. Предишни наши проучвания показват някои пренатални ефекти на диазепам върху функцията на хипофизата, което прави възможно допускането, че хипофизата е сензитивна в своето развитие към бензодиазепини.

Диазепамът като широко използван анксиолитик има доказана ембриотоксичност и крие риск за тератогенност (16). Нашите резултати показващи намален брой на новородените жизнеспособни пълхчета след многократно прилагане на диазепам на бременните животни, потвърждават фактите за ембриотоксичност. При изследваните дози, обаче не се намериха факти за тератогенност на диазепам.

Клиничната значимост на настоящето изследване е свързана с ролята на бета-ендорфин в контрола на различни функции. Отчитането на понижени плазмени нива в динамика на развитието на потомството бесспорно поставя въпрос за риска от промени в много функции на организма, като централна регулация на храненето, апетита и метаболизма; лекарствени зависимости; репродуктивност; стрес. Нещо повече, с наши изследвания за първи път се доказва, че бета-ендорфинът регулира имунните функции, НК клетките, цитокините (6-8). Възможно е в потомството на бременни жени, третирани многократно с диазепам през втората половина на бременността да се появят нарушения в активността на НК клетките, в баланса между про-възпалителните и анти-възпалителните цитокини. Резултатите от настоящето експериментално изследване допълват предишните ни експерименти и очертават важността за ранна превенция на възможни промени, свързани с ефекти на бе-

та-ендорфин и многократната употреба на бензодиазепини по време на бременност.

**Изказваме благодарност на проф. д-р Дипак Саркар, който ни предостави специфичното антитяло срещу бета-ендорфин и радиоимунологичен комплект за изследване на бета-ендорфин. Пробите бяха определени в неговата лаборатория в WSU-Pullman, USA.**

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Бояджиева, Н.** Изменения в репродуктивните възможности на потомство от пълхове, третирани по време на бременността с алкохол, диазепам, медазепам и комбинациите между тях. *Акушерство и гинекология* 1988 а; 27 (4):14-18.
2. **Бояджиева, Н.** Влияние на комбинирано прилагане на бензодиазепинови препарати и алкохол върху развитието на плода. *Акушерство и гинекология* 1988 б; 27 (3): 22-26.
3. **Бояджиева, Н. и Р. Обчаров.** Проучване влиянието на комбинираното прилагане на алкохол с някои психотропни средства върху развитието на плода при пълхове. *Проблеми на фармакологията и фармацията* 1988 с; 2: 12-19.
4. **Anand KJ, Hickey PR.** Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med.* 1992; 326(1):1.
5. **Bocheva G, Shentova C, Boyadjieva N:** Effect of Benzodiazepines on Neurodevelopment - Third International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology - Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 25-28, 1993 (*Abstract - Therapeutic Drug Monitoring, 1993*)
6. **Boyadjieva NI, Chaturvedi K, Poplawski MM, Sarkar DK.** Opioid antagonist naltrexone disrupts feedback interaction between mu and delta opioid receptors in splenocytes to prevent alcohol inhibition of NK cell function. *J Immunol.* 2004; 173(1):42-49.
7. **Boyadjieva N, Dokur M, Advis JP, Meadows GG, Sarkar DK.** Chronic ethanol inhibits NK cell cytolytic activity: role of opioid peptide beta-endorphin. *J Immunol.* 2001; 167(10):5645-5652.

8. **Boyadjieva N, Meadows G, Sarkar D.** Effects of ethanol consumption on beta-endorphin levels and natural killer cell activity in rats. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 885:383-386.
9. **Boyadjieva N, Sarkar DK.** Effects of ethanol on basal and adenosine-induced increases in beta-endorphin release and intracellular cAMP levels in hypothalamic cells. *Brain Res.* 1999a; 824(1):112-118.
10. **Boyadjieva NI, Sarkar DK.** Effects of ethanol on basal and prostaglandin E1-induced increases in beta-endorphin release and intracellular cAMP levels in hypothalamic cells. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997; 21(6):1005-1009.
11. **Boyadjieva NI, Sarkar DK.** The role of cAMP in ethanol-regulated beta-endorphin release from hypothalamic neurons. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997; 21(4):728-731.
12. **Cheido MA, Idova GV.** Mu-opioidergic immunomodulation: the neurochemical basis. *Usp Fiziol Nauk.* 2009; 40(2):12-25.
13. **Crozier TA, Beck D, Schlaeger M, Wuttke W, Kettler D.** Endocrinological changes following etomidate, midazolam, or methohexital for minor surgery. *Anesthesiology* 1987; 66(5):628-635.
14. **Doehaerd S.** Neuropsychiatric drugs during pregnancy. *Rev Med Brux.* 2001; 22(4):A264-6.
15. **Dubois M, Pickar D, Cohen MR, et al.** Surgical stress in humans is accompanied by an increase in plasma beta-endorphin immunoreactivity. *Life Sci* 1981; 29: 1249-1254.
16. **Duley L, Henderson-Smart DJ, Walker GJ, Chou D.** Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD000127
17. **Hargreaves KM.** Plasma beta-endorphin levels in oral surgery patients following diazepam, fentanyl or placebo. *Anesth Prog.* 1984; 31(3):124-129.
18. **Hargreaves KM, Dionne RA, Mueller GP, et al.** Naloxone, fentanyl, and diazepam modify plasma beta-endorphin levels during surgery. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 165-171.
19. **Holzer P.** Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept.* 2009; 155(1-3):11-17.
20. **Jadrić R, Hasić S, Kiseljaković E, Winterhalter-Jadrić M.** Comparison of trazodone, diazepam and dibenzepine influences on rat brain beta-endorphins content. *Bosn J Basic Med Sci.* 2007; 7(3):222-225.
21. **Korak-Leiter M, Likar R, Oher M, Trampitsch E, Ziervogel G, Levy JV, Freye EC.** Withdrawal following sufentanil/propofol and sufentanil/midazolam. Sedation in surgical ICU patients: correlation with central nervous parameters and endogenous opioids. *Intensive Care Med.* 2005; 31(3):380-387.
22. **Matejec R, Ruwoldt R, Bödeker RH, Hempelmann G, Teschemacher H.** Release of beta-endorphin immunoreactive material under perioperative conditions into blood or cerebrospinal fluid: significance for postoperative pain? *Anesth Analg.* 2003; 96(2):481-486.
23. **McGuinness TM, Fogger SA.** Hyper-anxiety in early sobriety: psychopharmacological treatment strategies. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* 2006; 44(1):22-27.
24. **Méndez M, Morales-Mulia M** Role of mu and delta opioid receptors in alcohol drinking behaviour. *Curr Drug Abuse Rev.* 2008; 1(2):239-252.
25. **Merenlender-Wagner A, Dikshtein Y, Yadid G.** The beta-endorphin role in stress-related psychiatric disorders. *Curr Drug Targets* 2009; 10(11):1096-1108.
26. **Nader-Djalal N, de Leon-Casasola OA, Peer GL, et al.** The influence of preoperative concentrations of  $\beta$ -endorphin and met-enkephalin on the duration of analgesia after transurethral resection of prostate. *Anesth Analg* 1995; 81: 591-5
27. **Shentova C, Boyadjieva N, Bocheva G.** Effect of Benzodiazepines on the function of Pituitary-Adrenal Axis of Neonatal Rats - Third International Congress of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology - Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 25-28, 1993 (Abstract - Therapeutic Drug Monitoring)
28. **Sprouse-Blum AS, Smith G, Sugai D, Parsa FD.** Understanding endorphins and their importance in pain management. *Hawaii Med J.* 2010; 69(3):70-71.
29. **Sudakov SK, Bashkatova VG, Kolpakov AA, Umriukhin AE.** Central and peripheral mu-opioid systems in the mechanisms of emotional stress. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2011; 3:3-6.
30. **Tonnarini GF, Parlapiano C, Pironti E, Pantone P, Chinazzi A, Restuccia MR, Antonaci A** What sedation to use during endoscopic procedure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2003; 7(6):181-182.
31. **Walsh J, Puig MM, Lovitz MA, Turndorf H.** Pre-medication abolishes the increase in plasma beta-endorphin observed in the immediate preoperative period. *Anesthesiology* 1987; 66(3):402-405.
32. **White PF, Shafer A, Boyle WA 3rd, Doze VA, Duncan S.** Benzodiazepine antagonism does not provoke a stress response. *Anesthesiology* 1989; 70(4):636-639.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Надка Бояджиева, Жоржета Бочева  
Категра „Фармакология и токсикология“,  
Медицински Факултет, Медицински университет,  
София

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. N. Boyadjieva and G. Bocheva  
Department of Pharmacology and Toxicology,  
Medical Faculty, Medical University, Sofia

## Експериментални изследвания за влиянието на алкохол и опиоиди върху секрецията на пролактин

Жоржета Бочева и Надка Бояджиева

Катедра „Фармакология и токсикология“, Медицински Факултет, МУ, София

## Experimental Studies on Alcohol and Opioids Influence on Prolactin Secretion

G. Bocheva and N. Boyadjieva

Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University, Sofia

### Резюме

Употребата на някои медикаменти може да предизвика промяна в серумните нива на пролактина. Цел на настоящето експериментално изследване е да се проучи влиянието на опиоидния агонист DAMGO [(D-Ala<sub>2</sub>, NMe-Phe<sub>4</sub>, Glyol<sub>5</sub>)-enkephalin], самостоятелно или в комбинация с алкохол, върху секрецията на пролактин. Резултатите показват, че DAMGO повишава плазмените нива на пролактина, а блокертът на опиоидните рецептори - налтрексон антагонизира ефектите на DAMGO върху пролактиновите нива. В допълнение, алкохолът стимулира пролактиновата секреция, а налтрексон може само частично да намали ефекта му върху пролактина. Получените резултати водят до извода, че опиоидните рецептори имат роля в регулиране на пролактиновата секреция и ефектите на алкохола върху нея.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Пролактин, алкохол, опиоидни рецептори, DAMGO, налтрексон

### Abstract

The use of some opioids may affect prolactin levels. The goal of the present study is to investigate the effect of opioid agonist DAMGO [(D-Ala<sub>2</sub>, NMe-Phe<sub>4</sub>, Glyol<sub>5</sub>)-enkephalin], alone or in combination with alcohol, on prolactin secretion. The results show that DAMGO increases the plasma levels of prolactin, and the blocker of opioid receptors – naltrexone antagonizes the effects of DAMGO on protein levels. In addition, alcohol stimulates the prolactin secretion, and naltrexone partially decreases its effect on prolactin. Our results lead to the conclusion that the opioid receptors play a role in the regulation of prolactin secretion and the effect of alcohol on prolactin levels.

**KEY WORDS:** Prolactin, alcohol, opioid receptors, DAMGO, naltrexone

Отдавна е известно, че употребата на някои медикаменти може да предизвика промяна в серумните нива на пролактин. Така например, първо поколение антипсихотици са с висок риск от увеличаване на секрецията на пролактина. Хиперпролактинемията от своя страна може сериозно на наруши качеството на живот на пациентите, предизвикваща менструални нарушения, гинекомастия, инфертилитет, намалена минерализация на костите, и карцином на млечната жлеза.

Все по-често нараства комбинираната употреба на алкохол и опиоиди в света. Опиоидните рецепторни антагонисти навлязоха широко в клиниката, както за лечение на опиоидна зависимост, така и в терапията на хроничния алкохолизъм (10). Наши проучвания показват, че опиоидният антагонист налтрексон модулира редица ендокринно-невронални взаимодействия при алкохолно третиране на плъхове (5-7). Публикувани са също убедителни факти, че морфин, бета-ендорфин и други опиоиди предизвикват промени в регулацията и секрецията на пролактин (1, 3). Влиянието на алкохола върху пролактиновата секреция е проучвано както клинично, така и експериментално. Наши публикувани резултати демонстрират, че алкохолът предизвиква хиперпролактинемия при плъхове (8), а от друга страна, че бета-ендорфин участва в механизмите на регулация на секрецията на пролактин. Влиянието на едновременната употреба на алкохол и опиоиди върху секрецията на пролактин, обаче не е добре изяснено в литературата.

Цел на настоящето експериментално изследване е да се проучи въздействието на опиоидния агонист DAMGO [(D-Ala<sup>2</sup>, NMe-Phe<sup>4</sup>, Glyol<sup>5</sup>)-enkephalin], самостоятелно или в комбинация с алкохол, върху секрецията на пролактин. В проучването беше изследвано и влиянието на налтрексон върху ефектите на алкохол в секрецията на пролактин.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **Експериментални животни**

Изследванията бяха проведени върху поло-

во зрели женски плъхове порода Wistar, разделени в три групи експерименти, както следва:

1) Определяне доза-ефект на влиянието на DAMGO с или без налтрексон върху плазмените нива на пролактин

2) Определяне влиянието на алкохол върху пролактин

3) Определяне ефектите на комбинираното приложение на алкохол с налтрексон или с DAMGO върху пролактин.

Използваните животни във всяка експериментална група включваха 5 броя опитни и 5 броя контроли.

### **Фармакологични средства и приложение**

Фармакологичните средства бяха прилагани както следва: DAMGO (SIGMA; 0,05, 0,1 и 0,5 мг/кг, интраперитонеално); налтрексон (SIGMA; 2 мг/кг, интраперитонеално), алкохол (0,4, 2,0 и 4,0 гр/кг, 20%<sup>об</sup> разтвор, орално с помощта на сонда за плъхове). Налтрексон беше прилаган 120 мин преди приложението на DAMGO и алкохола. Кръв за определяне на пролактин беше вземана на 120<sup>ма</sup> мин след въвеждане на фармакологичните средства.

### **Определяне на нивата на пролактин**

Определянето на пролактин се извърши чрез радиоимунологичен метод, публикуван от нас (8). Използваното антитяло насочено срещу пролактин на плъх бе предоставено от Проф. г-р D. Sarkar.

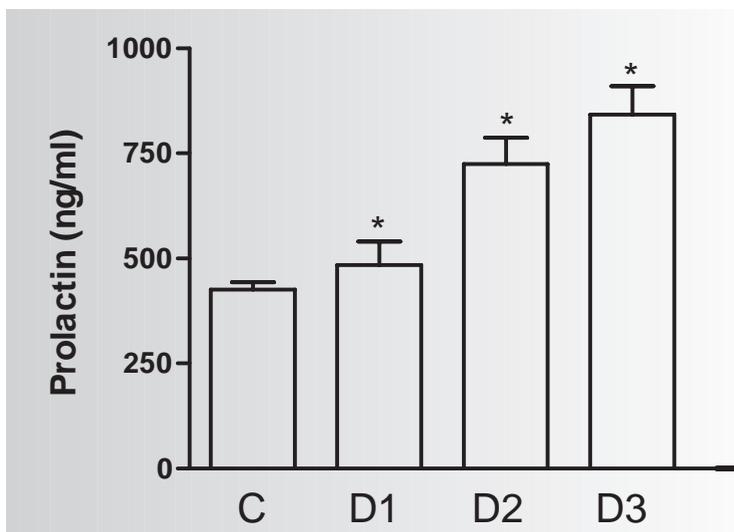
### **Статистическа обработка на резултатите**

Резултатите бяха обработени статистически по метода ANOVA.

## **РЕЗУЛТАТИ**

### **1. DAMGO (D) увеличава секрецията на пролактин**

На фиг. 1 са представени резултатите от приложение на опиоидния агонист DAMGO. Установи се статистически значимо и дозо-зависимо увеличение на плазмените нива на пролактин след еднократно приложение на DAMGO.



**Фигура 1.** Доза-ефект на DAMGO върху секрецията на пролактин на плъхове.

D1 - DAMGO, 0,05 мг/кг; D2 - DAMGO, 0,1 мг/кг; D3 - DAMGO, 0,5 мг/кг, интраперитонеално.

\*  $p < 0.001$  спрямо контролната група (C).  $n = 5$  броя животни в група

**Figure 1.** Dose-effect of DAMGO on prolactin secretion in rats

D1 - DAMGO, 0,05 mg/kg; D2 - DAMGO, 0,1 mg/kg; D3 - DAMGO, 0,5 mg/kg, i.p.

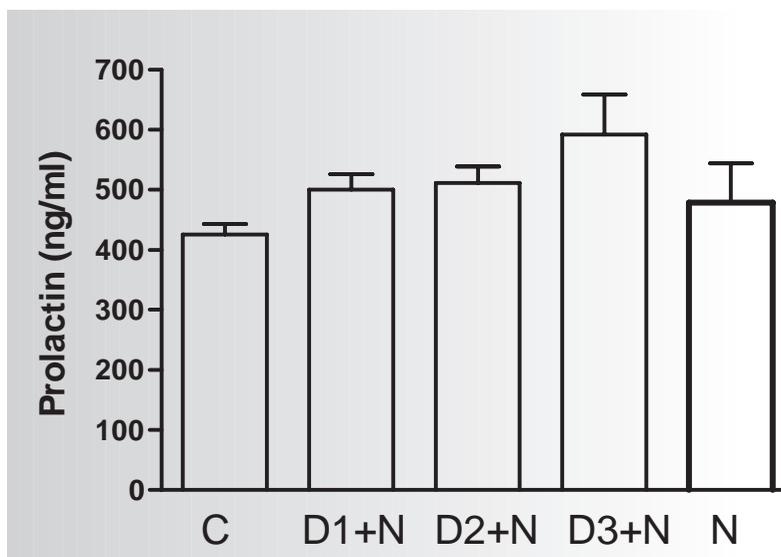
\*  $p < 0,001$  to the control group (C).  $n = 5$  animals in each group

**Фигура 2.** Ефект на налтрексон върху DAMGO-модулираната секреция на пролактин на плъхове.

N - 2 мг/кг; D1 - DAMGO, 0,05 мг/кг; D2 - DAMGO, 0,1 мг/кг; D3 - DAMGO, 0,5 мг/кг.  $n = 5$  животни в група.

**Figure 2.** Effect of naltrexone on DAMGO-modulated prolactin secretion in rats

N - 2 mg/kg; D1 - DAMGO, 0,05 mg/kg; D2 - DAMGO, 0,1 mg/kg; D3 - DAMGO, 0,5 mg/kg.  $n = 5$  animals in each group



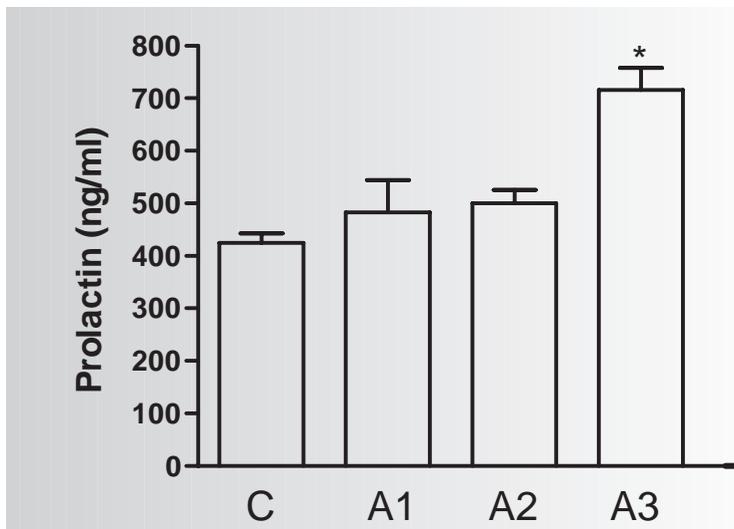
## 2. Налтрексон (N) блокира ефектите на DAMGO (D) върху пролактиновата секреция.

На фиг. 2 са представени резултатите от прилагане на опиоидния антагонист налтрексон върху DAMGO-модулираната секреция на пролактин. Налтрексон блокира стимулиращото действие на DAMGO върху пролактина.

## 3. Еднократното приложение на алкохол повишава секрецията на пролактин.

За да се прочат ефектите на алкохол вър-

ху DAMGO-модулираната секреция на пролактин, той беше приложен в 3 различни дози - 0,4, 2,0 и 4,0 гр/кг. На фиг. 3 са представени резултатите от изследването, които показват, че само при прилагане на еднократна доза от 4,0 гр/кг алкохол секрецията на пролактин се повишава статистически значимо.



**Фигура 3.** Ефект на алкохол (А) върху плазмените нива на пролактин на плъхове.

A1 - алкохол 0,4 гр/кг; A2 - алкохол 2,0 гр/кг; A3 - алкохол 4,0 гр/кг; орално.

\*  $p < 0,001$ ;  $n = 5$  животни в група.

**Figure 3.** Effect of alcohol (A) on prolactin plasma levels in rats

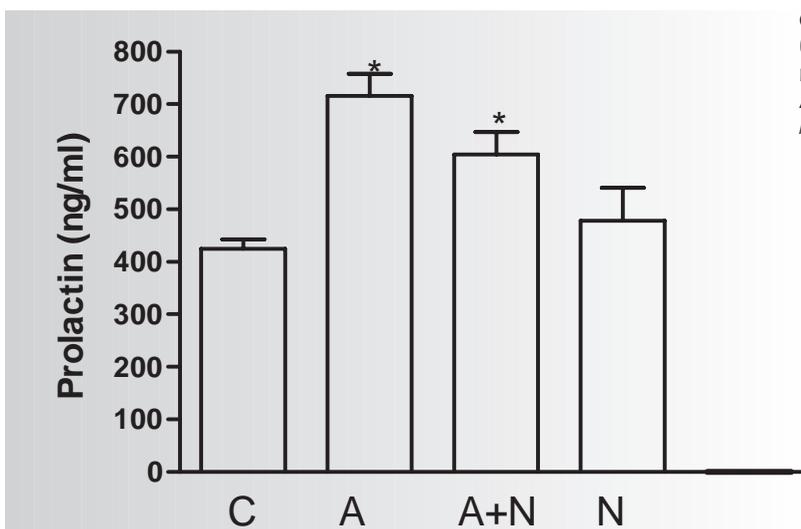
A1 - alcohol 0,4 g/kg; A2 - alcohol 2,0 g/kg; A3 - alcohol 4,0 g/kg; P.O.

\*  $p < 0,001$ ;  $n = 5$  animals in each group.

#### 4. Налтрексон намалява влиянието на алкохола върху секрецията на пролактин

След установяване на дозата алкохол, повлияваща секрецията на пролактин, задача на изследването бе да се проучи и влиянието на опиоидния антагонист налтрексон върху алкохола. Наши предишни изследвания демонстрират, че налтрексон блокира ефектите на алкохол върху бета ендорфин (5).

На фиг. 4 са представени резултатите, които показват, че след еднократно самостоятелно приложение на налтрексон не се повлияват плазмените нива на пролактина. Налтрексон, приложен 120 минути преди третирането с алкохол понижава алкохол-стимулираната секреция на пролактин, без напълно да я доближи до тази на контролните животни.



**Фигура 4.** Ефект на налтрексон (N) върху алкохол-повлияната секреция на пролактин.

A- алкохол 4 гр/кг; N-налтрексон 2 мг/кг.

\*  $p < 0,001$ ;  $n = 5$  животни в група.

**Figure 4.** Effect of naltrexone (N) on the alcohol-affected prolactin secretion

A- alcohol 4 g/kg; N-naltrexone 2 mg/kg.

\*  $p < 0,001$ ;  $n = 5$  animals in each group.

## ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване внася нови факти в дискусиата за ролята на отделни опиоидни рецептори в регулацията на пролактина. На база на нашия многогодишен опит с различни агонисти на опиоидните рецептори (6, 7), както и на база на опита от съвременни изследвания на други автори (20), беше подбран за този експеримент селективен агонист на  $\mu$ -тип опиоидните рецептори. Резултатите от настоящето изследване показват, че опиоидният агонист DAMGO повишава плазмените нива на пролактина, с което се подкрепя водещата роля на  $\mu$ -рецепторите в регулацията на пролактинова секреция. Получените резултати са в съответствие с данните на Soaje M. и колектив. (18). Също така са публикувани изследвания, че агонисти и на  $\mu$ -опиоидните рецептори имат ефект върху секрецията на пролактин. Интересни факти посочват разликите в пола, които могат да повлияят ефектите на  $\mu$ - или  $\kappa$ -опиоидните агонисти (2) и да проявят различия в опиоидната зависимост между мъжкия и женски пол (3). При нашите изследвания бяха използвани половозрели женски плъхове. Възможно е по-голямо значение  $\mu$ -опиоидните рецептори да имат в регулацията на пролактин при женския пол.

Налтрексон е доказан опиоиден антагонист. Ние публикувахме за първи път факти от предходни *in vivo* и *in vitro* изследвания, които доказват, че налтрексон има различна активност към отделните опиоидни рецептори в зависимост от честотата на въвеждане. В настоящето проучване беше използвано еднократно въвеждане на налтрексон за бързо повлияване върху  $\mu$ -опиоидните рецептори. Резултатите доказват, че налтрексон антагонизира ефектите на опиоидния агонист – DAMGO.

Влиянието на алкохола върху ендокринната система, и в частност ефектите му върху пролактиновата секреция, са обект на многобройни експериментални и клинични проучвания (12, 13, 14, 16, 22). Наши изследвания също доказват влиянието на ал-

кохола върху нивата на пролактин след многократното му (хронично) въвеждане на плъхове (8, 15)

В настоящето изследване са представени нови факти относно еднократните ефекти на алкохола. Резултатите доказват, че само високата доза (допустима в експериментални проучвания) от 4 гр/кг увеличава плазмените нива на пролактина. Настоящите резултати се различават от тези на други автори, които не намират ефект след еднократно приложение на алкохол върху стойностите на пролактина. Разликите могат да се дължат на различните линии плъхове използвани в другите изследвания, в дозите и концентрациите на алкохолния разтвор (важен фактор за оралната резорбция), във времето на вземане на кръв, както и в селективността на използваните антители.

Настоящите резултати също демонстрират, че налтрексон има капацитет да потисне влиянието на алкохола върху серумните нива на пролактина.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Експерименталните резултати от настоящето проучване демонстрират ролята на  $\mu$ -опиоидните рецептори в регулацията на пролактин и ефектите на опиоидния антагонист налтрексон върху пролактиновите нива. За първи път се доказва експериментално ефекта на налтрексон върху алкохол-стимулираната хиперпролактинемия. Взети заедно резултатите показват ролята на опиоидната система в регулацията на пролактин и ефектите на алкохола върху пролактиновата секреция. Експерименталните резултати дават основание да се дискутира в клиниката възможно повишаване на плазменото ниво на пролактин при злоупотребяващи с алкохол жени. Това хормонално нарушение може да повлияе функциите на репродуктивната, ендокринна и метаболитна система. Резултатите също насочват към обсъждане включването на опиоидния антагонист налтрексон при някои пациенти с опиоидна зависимост и хиперпролактинемия.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Andrews ZB, Grattan DR.** Opioid receptor subtypes involved in the regulation of prolactin secretion during pregnancy and lactation. *J Neuroendocrinol.* 2003; 15:227-236.
2. **Barrett AC, Smith ES, Picker MJ.** Sex-related differences in mechanical nociception and antinociception produced by mu- and kappa-opioid receptor agonists in rats. *Eur J Pharmacol* 2002; 452:163-173.
3. **Becker JB, Hu M.** Sex differences in drug abuse, *Front Neuroendocrinol* 2008; 29: 36-47.
4. **Bowen CA, Negus SS, Kelly M, Mello NK.** The effects of heroin on prolactin levels in male rhesus monkeys: use of cumulative-dosing procedures. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27:319-36.
5. **Boyadjieva NI, Sarkar DK.** Opioid-like activity of naltrexone on natural killer cell cytolytic activity and cytokine production in splenocytes: effects of alcohol. *J Interferon Cytokine Res.* 2010; 30:15-22.
6. **Boyadjieva N, Advis JP, Sarkar DK** Role of beta-endorphin, corticotropin-releasing hormone, and autonomic nervous system in mediation of the effect of chronic ethanol on natural killer cell cytolytic activity. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006; 30:1761-1767.
7. **Boyadjieva NI, Chaturvedi K, Poplawski MM, Sarkar DK.** Opioid antagonist naltrexone disrupts feedback interaction between mu- and delta-opioid receptors in splenocytes to prevent alcohol inhibition of NK cell function. *J Immunol.* 2004; 173:42-49.
8. **De A, Boyadjieva N, Oomizu S, Sarkar DK** Ethanol induces hyperprolactinemia by increasing prolactin release and lactotrope growth in female rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002; 26:1420-1429.
9. **Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G.** Prolactin: Structure, function and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80:1523-1631.
10. **Grimwood S, Lu Y, Schmidt AW, Vanase-Frawley MA, Sawant-Basak A, Miller E, McLean S, Freeman J, Wong S, McLaughlin JP, Verhoest PR.** Pharmacological characterization of 2-methyl-N-((2'-(pyrrolidin-1-ylsulfonyl)biphenyl-4-yl)methyl)propan-1-amine (PF-04455242), a high-affinity antagonist selective for kappa opioid receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011
11. **Kapoor R, Willoughby JO.** Activation of opioid receptors in the mediobasal hypothalamus stimulates prolactin secretion in the conscious rats. *J Neuroendocrinol* 1990; 2:347-350.
12. **Li N, Shi X, Fu S, Zhu F, Yang S.** Chronic alcohol administration increases serum prolactin level and pituitary cell proliferation, and alters hypothalamus neurotransmitters in rat. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011; 32:170-175.
13. **Mello NK, Mendelson JH, Bree MP, Skupny A.** Alcohol effects on naloxone-stimulated luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and prolactin plasma levels in female Rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 245:895-904.
14. **Mello NK, Bree MP, Mendelson JH, Ellingboe J, King NW, Sehgal P.** Alcohol self-administration disrupts reproductive function in female macaque monkeys. *Science* 1983; 221:677-679.
15. **Oomizu S, Boyadjieva N, Sarkar DK.** Ethanol and estradiol modulate alternative splicing of dopamine D2 receptor messenger RNA and abolish the inhibitory action of bromocriptine on prolactin release from the pituitary gland. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003; 27:975-80.
16. **Sarkar DK.** Hyperprolactinemia following chronic alcohol administration. *Front Horm Res.* 2010; 38:32-41.
17. **Seki M, Yoshida K, Okamura Y.** A study on hyperprolactinemia in female patients with alcoholics. *Jpn J Alcohol Drug Depend* 1991; 26:49-59.
18. **Soaje M, Bregonzio C, Car?n RW, Deis RP.** Neurotransmitters involved in the opioid regulation of prolactin secretion at the end of pregnancy in rats. *Neuroendocrinology* 2004; 80:11-20.
19. **Soaje M, Deis RP.** Participation of the opioid system in the regulation of prolactin secretion in androgenized rats: Effect of ovarian steroids. *Eur J Pharmacol* 1999; 371: 43-49.
20. **Tavakoli-Nezhad M, Arbogast LA .** Mu and kappa opioid receptor expression in the mediobasal hypothalamus and effectiveness of selective antagonists on prolactin release during lactation. *Neuroscience* 2010; 166:359-367.
21. **Teoh SK, Lex BW, Mendelson JH, Mello NK, Cochlin J.** Hyperprolactinemia and macrocytosis in women with alcohol and polysubstance dependence. *J Stud Alcohol* 1992; 53:176-182.
22. **Wilhelm J, Heberlein A, Karag?lle D, Gr?schl M, Kornhuber J, Riera R, Frieling H, Bleich S, Hillemacher T.** Prolactin serum levels during alcohol withdrawal are associated with the severity of alcohol dependence and withdrawal symptoms. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011; 35:235-239.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Нагка Бояджиева, Жоржета Бочева  
Категра „Фармакология и токсикология“, Медицински Факултет, Медицински университет, София

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. N. Boyadjieva and G. Bocheva  
Department of Pharmacology and Toxicology,  
Medical Faculty, Medical University, Sofia

## Промени на някои хуморални фактори, участващи в патогенезата на артериалната хипертония при акромегалия

Е. Начев<sup>1</sup>, Г. Кирилов<sup>1</sup>, И. Атанасова<sup>1</sup>, Й. Матрозова<sup>1</sup>, К. Калинов<sup>2</sup>, С. Захариева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Клиничен център по ендокринология и геронтология МУ, София;

<sup>2</sup>Нов Български Университет, София

## Changes of Some Humoral Factors, Playing Role in the Pathogenesis of Hypertension in Acromegaly

E. Natchev<sup>1</sup>, G. Kirilov<sup>1</sup>, I. Atanasova<sup>1</sup>, J. Matrozova<sup>1</sup>, K. Kalinov<sup>2</sup>, S. Zacharieva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia;

<sup>2</sup>New Bulgarian University, Sofia

### Резюме

Акромегалията се съчетава с висока честота на артериална хипертония (АХ). В патогенезата на АХ при акромегалия участват различни механизми, голяма част от които не са добре проучени.

**Цел.** Да се установи честотата на АХ при болни с акромегалия; да се изследва връзката между активността на акромегалията и АХ; да се установят промени в някои хуморални фактори участващи в патогенезата на АХ и увредта на съдовата стена (Активен ренин (АР), Алдостерон, Простагландин Е2 (PgE2), Съдов ендотелен растежен фактор (VEGF).

**Пациенти и методи.** В проучването бяха включени 61 болни с акромегалия, разделени в две групи (41 с активна и 20 с неактивна), всяка от тях разделена на 2 подгрупи- с и без АХ, сравнени с 41 клинично здрави контроли и 117 контроли с есенциална хипертония. Растежният хормон (РХ) беше

### Abstract

A high prevalence of hypertension (HTN) in acromegaly has been reported. Different mechanisms, which have not been clearly elucidated yet, participate in the pathogenesis of HTN in acromegalic patients.

**Aim.** To determine the prevalence of HTN in acromegalic patients; to investigate the relationship between the disease activity in acromegaly and HTN; to investigate the changes in some humoral factors, playing role in the pathogenesis of HTN and in the alteration of the vessel wall (active renin (AR), aldosterone, Prostaglandine E2 (PgE2), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

**Patients and methods.** The study population consisted of 61 patients with acromegaly, divided into 2 groups (41 with active acromegaly and 20 patients with nonactive acromegaly) and each group was divided into 2 subgroups- with or without HTN. These cases were compared with 41 healthy controls and

---

измерен чрез флуороимунологичен метод. АР – по IRMA метод. Алдостеронът – по радиоимунологичен метод. PGE2 и VEGF бяха измерени по ELISA метод.

**Резултати.** Установихме висока честота на АХ при болни с акромегалия – 54,1%. Не намерихме връзка между активността на акромегалията и АХ. Установихме сигнификантно по-нисък АР, при болните с акромегалия, без АХ, спрямо здравите контроли, което най-вероятно е следствие на хиперволемията. Беше установен по-висок АР при болните с акромегалия и АХ, спрямо контролите с ЕХ. Нивото на алдостерона е сигнификантно по-високо при болните с акромегалия и АХ, спрямо тези без АХ. Бяха установени и сигнификантно по-високи стойности на съотношението Алдостерон/АР при активност на акромегалията. Това говори за относително активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система /РААС/ в условия на хиперволемиа при болните с акромегалия. Установихме значимо по-ниски нива на PGE2, при болните с акромегалия, спрямо здравите контроли и тенденция за по-ниски нива при активност на акромегалията. Не установихме разлика в нивата на VEGF, при болните с акромегалия (общата група, както и тези без АХ) сравнени със здрави контроли, както и при болните с акромегалия с и без АХ.

**Изводи.** Акромегалията се асоциира с висока честота на АХ. Няма зависимост между активността на акромегалията и АХ. При акромегалия, РААС е относително активирана спрямо хиперволемията, а PGE2 е потиснат, като най-вероятно и двете системи съучастват в патогенезата на АХ при акромегалия. Най-вероятно VEGF не съучаства в промените при акромегалия (АХ, съдова увреда, туморогенеза).

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** акромегалия, артериална хипертония, РААС, PGE2, VEGF

---

117 controls with essential HTN. Growth hormone was measured by fluorometric assay and active renin – by IRMA. Aldosterone was measured by radioimmunoassay. PGE2 and VEGF were measured using ELISA method.

**Results.** A high prevalence of HTN was found in acromegalic patients – 54,1%. There was no statistically significant relationship between the activity of acromegaly and HTN. We found a lower active renin in patients with acromegaly without HTN compared to healthy controls, possibly explained by the state of hypervolemia. Also, a higher active renin was found in acromegalic hypertensive patients, compared to patients with essential HTN. Aldosterone was higher in patients with acromegaly and HTN, compared to patients with acromegaly without HTN. We found a higher aldosterone/active renin ratio in patients with active acromegaly. This is in favour of a relative activation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in relation to the state of hypervolemia in patients with acromegaly. We found lower levels of PGE2 in patients with acromegaly compared to healthy controls as well as a tendency to lower levels in active acromegaly. There was no difference in levels of VEGF in patients with acromegaly (in the whole population or in patients without HTN) compared to healthy controls, or in acromegalic hypertensive patients compared to patients with acromegaly without HTN.

**Conclusions.** Acromegaly is associated with a higher prevalence of HTN. There is no significant relationship between the activity of acromegaly and HTN. RAAS is relatively activated in relation to hypervolemia and PGE2 is suppressed, and possibly both of them participate in the pathogenesis of HTN in acromegaly. Probably VEGF does not participate in pathologic changes in acromegaly (HTN, vessel alteration, tumorigenesis).

---

**KEY WORDS:** acromegaly, hypertension, RAAS, PGE2, VEGF

---

Акромегалията се характеризира с висока честота на сърдечно-съдови усложнения, които са главна причина за повишената смъртност при тези болни (8, 30). Счита се, че акромегалията е второто ендокринно заболяване след захарния диабет, свързано с висок сърдечно-съдов риск. Акромегалната кардиомиопатия и АХ са най-честите сърдечно-съдови усложнения. Различните проучвания намират честота на АХ от 30 до 64% при пациентите с акромегалия (3, 10, 19, 20, 23, 1). В литературата няма категорични данни за връзка между активността на акромегалията и АХ (като честота и тежест), както и за зависимостта между АХ и давността на акромегалията (2, 1).

В патогенезата на АХ при болни с акромегалия участва повишената задръжка на  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ , предимно на нивото на дисталните бъбречни тубули (14). Тези ефекти на  $\text{P}X$  и  $\text{IGF-I}$  се медиират от специфични рецептори в бъбреците (6). Други фактори, които допринасят за задръжката на сол и вода, са намалените нива на атриалния натриуретичен пептид (13, 15) и мозъчния натриуретичен пептид (15), като резултатите от различните проучвания не са еднозначни.

Данните за ролята на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) в патогенезата на хипертонията при акромегалия са противоречиви (13, 16, 24). Различните проучвания установяват както потискане, така и активиране на системата или на отделни нейни компоненти.

Mulatero и сътр. установяват, че наличието на генен полиморфизъм на алелите, отговорни за синтеза на компонентите на РААС, се съчетава със значително по-висока честота на АХ при пациенти с акромегалия. Около 73% от пациентите с акромегалия и  $\text{CYP11B2-344T/C}$  генен полиморфизъм имат АХ (26). Тези резултати също подкрепят тезата за участие на РААС в патогенезата на АХ при акромегалия.

Не е изяснена ролята на други хуморални фактори, участващи в регулацията на

артериалното налягане, като простагландин  $\text{E}_2$  ( $\text{PgE}_2$ ) при акромегалия. В предишни проучвания се установяват по-ниски нива на  $\text{PgE}_2$  при хипертензивни акромегалици спрямо здрави контроли (31).

Съдовият ендотелен растежен фактор (VEGF) играе важна роля в ангиогенезата при физиологични и патологични състояния чрез ефектите му върху съдовия ендотел и съдовия пермеабилитет (17). Връзката между VEGF и акромегалията не е ясна, като проучванията дават противоречиви резултати (17, 4, 27). VEGF може да е фактор, съучастващ както в патогенезата на хипертонията, така и в повишената туморогенеза, при това заболяване.

С настоящото проучване си поставихме следните задачи:

1. Да се установи честотата на АХ при изследваната група болни с акромегалия.

2. Да се потвърди или отхвърли връзка между АХ и активността на акромегалията.

3. Да се установят промени в някои хуморални фактори, участващи в патогенезата на АХ и увредата на съдовата стена: активен ренин (AP), Алдостерон  $\text{PgE}_2$ , VEGF.

## Пациенти и методи

### Пациенти

В проучването бяха включени 61 болни с акромегалия, 19 мъже и 42 жени, разделени в две групи:

- 41 болни с активна акромегалия, 12 мъже, 29 жени, на средна възраст  $46,83\text{г.} \pm 11,5\text{г.}$

- 20 болни с неактивна акромегалия, 7 мъже и 13 жени, на средна възраст  $47,25\text{г.} \pm 9,96\text{г.}$

Всяка от горните групи беше разделена на 2 подгрупи – с и без АХ.

Използваните критерии за активност на акромегалията бяха според препоръките от 2000 г. (21): висок базален  $\text{P}X$  над  $5 \text{ mIU/l}$ , непотискащ се под  $2 \text{ mIU/l}$  в хода на обременяване със 75 гр. глюкоза.

### **Бяха включени две групи контроли:**

- 41 клинично здрави контроли – 18 мъже и 23 жени, средна възраст – 34,85г. ± 10,8 г. При 20 от тях – 11 мъже и 9 жени, средна възраст – 29,1 г. + 7,98 беше изследвано нивото на P<sub>g</sub>E2 в плазмата.

- 117 контроли с есенциална хипертония – 37 мъже и 80 жени, средна възраст – 47,58г. ± 14,12 г.

При всички включени в проучването АН беше измервано с живачен манометър в седящо положение, трикратно през 5 минути (средна стойност). Като критерии за АХ приехме стойности на АН над 140/90мм Hg или при документирана АХ – нормални стойности на АН на фона на антихипертензивна терапия, неповлияваща РААС.

### **Лабораторни измервания**

**Биохимични показатели.** Определянето на биохимични показатели (кръвна захар, калий, холестерол, триглицериди, креатинин) беше извършвано по стандартни методи в Клинична лаборатория на УСБАЛЕ.

**Хормонални показатели.** Хормоналните измервания бяха осъществени в сертифицирана и централизирана лаборатория (Клинична, стероидна и радиоимунологична лаборатория – УСБАЛЕ „Акад. Иван Пенчев“).

Серумният P<sub>X</sub> беше измерван чрез флуороимунологичен метод, базиран на директна-сандвич техника с две моноклонални антители, свързващи два различни епитопа на човешка молекула на P<sub>X</sub> (Delfia). Бяха използвани реактиви на фирмата Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Wallac Oy, Finland с аналитична чувствителност < 0,03 mIU/l и точност- коефициент на грешка на вътрешния анализ (intraassay coefficient of variation – CV) 3,9% и interassay CV (коефициент на междуаналитична грешка) - 5,0%.

Алдостерон (pmol/l) беше измерен по радиоимунологичен метод с реактиви на фирмата Immunotech, Beckman Coulter Company, Марсилия, Франция с аналитична чувствителност 16,6 pmol и точност- intra- и inter-

assay CV 9% и 9,2%, съответно.

Плазменият Активен Ренин /AP/ беше измерен по IRMA метод използващ сандвич техника с две моноклонални антители свързващи се с различни части на рениновата молекула. Реактивите са на Nichols Institute Diagnostics, USA, с чувствителност 2,7mU/L и точност – - intra- и interassay CV 3,1% и 7,1 %, съответно. В случаите при AP<0,3 ng/ml/h или неоложими нива бе приета AP= 0,3 ng/ml/h.

Серумен Простагландин E2 /P<sub>g</sub>E2/ беше измерен по метод ELISA. Използваните реактиви са на фирмата R&D Systems, с чувствителност 36,2 pg/ml и точност- intra- и interassay CV 10,73% и 4,0%, съответно.

Серумен съдов ендотелен разтежен фактор /VEGF/ беше измерен по метод ELISA. Използваните реактиви са на фирмата R&D Systems, с чувствителност 9 pg/ml и точност- intra- и interassay CV 5,43% и 7,33%, съответно.

### **Статистически методи**

Бяха сравнени клиничните, биохимичните и хормоналните показатели между трите подгрупи пациенти с акромегалия, както и между болни с акромегалия и контроли с есенциална хипертония (ЕХ), между болни с акромегалия и здрави контроли (ЗК) и между болни с и без АХ в групата с акромегалия. Наличието на статистически значима разлика при качествените показатели беше изследвано с помощта на Chi-square test и резултатите са представени като брой пациенти (процент). За да се оцени нормалността на разпределението на количествените данни, беше използван тестът на Kolmogorov-Smirnov. В анализа на показателите на трите подгрупи с акромегалия бяха използвани еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) с прилагане на Post Hoc тестове за множествени сравнения при данни с нормално разпределение и непараметричен метод на Kruskal-Wallis при данни с неправилно разпределение. В анализа на показателите при сравнението

между болни с акромегалия и контроли с ЕХ между болни с акромегалия и здрави контроли и болни с акромегалия с и без АХ беше използван параметричен t-тест на Student при данни с нормално разпределение (резултатите са представени като средна  $\pm$  SD) и непараметричен тест на Mann-Whitney при данни с неправилно разпределение [резултатите са представени като медуана (interquartile range)]. Статистическата обработка на резултатите беше осъществена с помощта на статистически пакет SPSS 16,0 при ниво на значимост  $p < 0,05$ .

## Резултати

Демографските характеристики и средните стойности на основните изследвани показатели на лицата, включени в проучването, са представени в съответните таблици.

При групата болни с акромегалия беше установена 54,1% честота на АХ.

Не бе установена статистически значима разлика в честотата на АХ при болните с активна и неактивна акромегалия (табл.1).

**Таблица 1.** Сравнение между болни с активна и с неактивна акромегалия.

**Table 1.** Comparison between patients with active and nonactive acromegaly.

Показател/ Indice	Активна акромегалия n=41 Active acromegaly n=41	Неактивна акромегалия n=20 nonactive acromegaly n=20	p
Пол, мъже (%) /males	12 (29,3)	7 (35)	0,650
Възраст, г /age	46,83 $\pm$ 11,5	47,25 $\pm$ 8,96	0,867
ИТМ, kg/m <sup>2</sup> /ITM, kg/m <sup>2</sup>	28,95 $\pm$ 7,17	29,35 $\pm$ 4,05	0,818
САН, mm/Hg /CAN,mm/Hg	133,6 $\pm$ 20,35	130,25 $\pm$ 19,22	0,543
ДАН, mm/Hg/DAN,mm/Hg	86,5 $\pm$ 13,64	84,5 $\pm$ 9,85	0,562
АР, pg/ml/AP/pg/ml	16,07 $\pm$ 10	21,92 $\pm$ 20,03	0,176
Алдостерон, pmol/l Aldosterone, pmol/l	254,45 $\pm$ 112,9	212,95 $\pm$ 105,06	0,189
Съотношение А/Р /Correlation A/P	21,95 $\pm$ 13,83	14,33 $\pm$ 7,69	0,028
РХ, ng/ml /PX, ng/ml	14,66 $\pm$ 12,72	2,83 $\pm$ 2,02	<0,001
Калий, mmol/ K, mmol	4,8 $\pm$ 0,52	4,6 $\pm$ 0,59	0,228
Кръвна захар на гладно, mmol/l	5,27 $\pm$ 1,26	4,76 $\pm$ 0,82	0,113
PGE2, pg/ml /PGE2, pg/ml	275,33 $\pm$ 145,23	355,27 $\pm$ 184,03	0,08
VEGF, pg/ml/VEGF pg/ml	206,89 $\pm$ 99,12	297,04 $\pm$ 182,57	0,021

ИТМ – индекс на телесната маса, САН – систолично артериално налягане, ДАН – диастолично артериално налягане, АР – активен ренин, РХ – растежен хормон, PGE2 – prostaglandin E2, VEGF – vascular endothelial growth factor

**Таблица 2.** Сравнение между болни с активна акромегалия с и без артериална хипертония (АХ).  
**Table 2.** Comparison between patients with active acromegaly with and without hypertension.

Показател/ Indice	Активна акромегалия без АХ n=19/Active acromegaly free of AX n=19	Активна акромегалия с АХ n=22/Active acromegaly of AX n=22	p
Пол, мъже (%) /males	8 (42,1)	4 (18,2)	0,093
Възраст, г /age	43,95 ± 11,86	49,32 ± 10,83	0,138
ИТМ, kg/m <sup>2</sup> /ITM, kg/m <sup>2</sup>	30,12 ± 10,13	29,22 ± 3,93	0,730
САН, mm/Hg /CAN,mm/Hg	126,84 ± 19,09	140,18 ± 19,57	0,034
ДАН, mm/Hg/DAN,mm/Hg	82,10 ± 10,97	90,9 ± 14,61	0,038
АР, pg/ml/AP/pg/ml	15,02 ± 11,18	16,95 ± 11,09	0,622
Алдостерон, pmol/l Aldosterone, pmol/l	185,07 ± 84,14	312,28 ± 101,85	0,001
Съотношение А/Р /Correlation A/P	18,32 ± 12,64	24,98 ± 14,39	0,172
PX, ng/ml /PX, ng/ml	17,29 ± 14,44	16,02 ± 14,88	0,783
Калий, mmol/ K, mmol	4,81 ± 0,45	4,8 ± 0,60	0,946
Кръвна захар на гладно, mmol/l	5,1 ± 1,15	5,42 ± 1,36	0,435
PGE2, pg/ml /PGE2, pg/ml	273,77 ± 160,7	276,50 ± 136,8	0,957
VEGF, pg/ml/VEGF pg/ml	233,722 ± 105,15	187,2 ± 92,09	0,178

ИТМ – индекс на телесната маса, САН – систолично артериално налягане, ДАН – диастолично артериално налягане, АР – активен ренин, PX – растежен хормон, PGE2 – prostaglandin E2, VEGF – vascular endothelial growth factor

При болните с активна акромегалия и АХ нивото на АР беше сигнификантно по-ниско спрямо това на болните с неактивна акромегалия и АХ (табл.4); Нормотензивните болни с акромегалия (както с активна, така и с неактивна) показаха сигнификантно по-ниско ниво на АР в сравнение със здравите контроли (табл. 6); Болните от акромегалия с (както активна, така и неактивна) показаха повишено ниво на ренина спрямо това на болните с АХ, но само при болните с неактивна акромегалия разлика-

та беше сигнификантна (табл. 7).

Хипертониците с акромегалия (както активна, така и неактивна) показаха по-високо ниво на плазмения алдостерон спрямо нормотензивните болни с акромегалия (активна и неактивна) (табл. 2, 3); При нормотензивните болни с акромегалия (активна и неактивна) се установи сигнификантно по-нисък алдостерон в сравнение с този на здравите контроли (табл. 6).

При сравнение на групите болни с активна и неактивна акромегалия се устано-

**Таблица 3.** Сравнение между болни с неактивна акромегалия с и без артериална хипертония (АХ).  
**Table 3.** Comparison between patients with nonactive acromegaly with and without hypertension.

Показател/ Indice	Неактивна акромегалия без АХ n = 9 / Nonactive acromegaly with AH n= 9	Неактивна акромегалия с АХ n=11 / Nonactive acromegaly without AH n=11	p
Пол, мъже (%) /males	3 (33,3)	4 (36,4)	0,888
Възраст, г /age	45,78 ± 7,17	48,45 ± 10,39	0,521
ИТМ, kg/m <sup>2</sup> /ITM, kg/m <sup>2</sup>	27,89 ± 4,17	30,55 ± 3,72	0,150
САН, mm/Hg /CAN,mm/Hg	128,89 ± 11,67	131,37 ± 24,3	0,783
ДАН, mm/Hg/DAN,mm/Hg	83,33 ± 9,68	85,45 ± 10,36	0,645
АР, pg/ml/AP/pg/ml	11,49 ± 10,12	27,12 ± 23,96	0,093
Алдостерон, pmol/l Aldosterone, pmol/l	143,11 ± 72,31	270,09 ± 93,86	0,004
Съотношение А/Р /Correlation A/P	15,65 ± 7,22	14,97 ± 8,48	0,860
РХ, ng/ml /PX, ng/ml	2,41 ± 1,74	3,12 ± 2,22	0,461
Калий, mmol/l /K, mmol	4,64 ± 0,52	4,57 ± 0,66	0,779
Кръвна захар на гладно, mmol/l	4,87 ± 0,26	4,68 ± 1,07	0,637
PGE2, pg/ml /PGE2, pg/ml	408,78 ± 202,01	311,49 ± 164,36	0,250
VEGF, pg/ml/VEGF pg/ml	253,96 ± 148,45	332,29 ± 206,54	0,354

ИТМ – индекс на телесната маса, САН – систолично артериално налягане, ДАН – диастолично артериално налягане, АР – активен ренин, РХ – растежен хормон, PGE2 – prostaglandin E2, VEGF – vascular endothelial growth factor

ви сигнификантно по-високо съотношение А/Р при болните с активна акромегалия (табл.1); установи се по-високо съотношение А/Р при групата болни с активна акромегалия и АХ сравнена с групата болни с неактивна акромегалия и АХ (табл. 4); установи се по-високо съотношение на А/Р при контролната група болни с АХ спрямо групата болни с неактивна акромегалия и АХ (табл. 7).

Установиха се сигнификантно по-ниски нива на Pge2 при болните с акромегалия в сравнение със здравите контроли, като

тези нива са още по-ниски при болните от подгрупата с активна акромегалия (табл. 5); установи се значимо по-нисък Pge2 при болните с активна акромегалия без АХ в сравнение със здравите контроли (табл. 6).

При сравнение на групите болни с активна и неактивна акромегалия се установи сигнификантно по-висок VEGF в групата с неактивна акромегалия (табл.1); установи се сигнификантно по-висок VEGF при групата болни с неактивна акромегалия и АХ сравнена с групата болни с активна акромегалия и АХ (табл. 4).

**Таблица 4.** Сравнение между болните с активна акромегалия и болните с неактивна акромегалия с артериална хипертония (АХ).

**Table 4.** Comparison between patients with active and nonactive acromegaly with hypertension.

Показател/ Indice	Активна акромегалия с АХ n = 9 / Active acromegaly with AH n= 22	Неактивна акромегалия с АХ n=11 / Nonactive acromegaly with AH n=11	p
Пол, мъже (%) / males	4 (18,2)	4 (36,4)	<0,001
Възраст, г / age	49,32 ± 10,83	48,45 ± 10,39	0,828
ИТМ, kg/m <sup>2</sup> / ITM, kg/m <sup>2</sup>	29,22 ± 3,93	30,55 ± 3,72	0,378
САН, mm/Hg / CAN, mm/Hg	140,18 ± 19,57	131,37 ± 24,3	0,269
ДАН, mm/Hg / DAN, mm/Hg	90,9 ± 14,61	85,45 ± 10,36	0,278
АР, pg/ml / AP, pg/ml	16,95 ± 11,09	27,12 ± 23,96	0,039
Алдостерон, pmol/l Aldosterone, pmol/l	312,28 ± 101,85	270,09 ± 93,86	0,275
Съотношение А/Р /Correlation A/P	24,98 ± 14,39	14,97 ± 8,48	0,021
РХ, ng/ml / PX, ng/ml	16,02 ± 14,88	3,12 ± 2,22	<0,001
Калий, mmol / K, mmol	4,8 ± 0,60	4,57 ± 0,66	0,380
Кръвна захар на гладно, mmol/l	5,42 ± 1,36	4,68 ± 1,07	0,129
PGE2, pg/ml / PGE2, pg/ml	276,50 ± 136,8	311,49 ± 164,36	0,531
VEGF, pg/ml / VEGF pg/ml	187,2 ± 92,09	332,29 ± 206,54	0,011

ИТМ – индекс на телесната маса, САН – систолично артериално налягане, ДАН – диастолично артериално налягане, АР – активен ренин, РХ – растежен хормон, PGE2 – prostaglandin E2, VEGF – vascular endothelial growth factor

### Обсъждане

Нашите резултати показват, че 54,1% от включените в проучването 61 болни с акромегалия имат АХ. Тази честота е по-висока от честотата на АХ в общата популация – около 26% (18) и потвърждава схващането, че акромегалията по различни механизми води до развитие на АХ (10, 19, 20, 23). За високата честота на АХ при изследваните от нас болни с акромегалия вероятно допринася и по-високата

им средна възраст 46,92±10,74 г. При част от болните е възможно съчетание на акромегалия с ЕХ.

Липсата на разлика в честотата на АХ при активна и неактивна акромегалия не ни дава основание да приемем пряка връзка между хиперсоматотропизма и АХ. Явно, веднъж отключени механизмите, водещи до АХ, не изчезват след овладяването на хиперсоматотропизма. Вероятно се включват допълнителни фактори, например трайни структурни промени в сърцето

**Таблица 5.** Сравнение между болни с активна акромегалия (АА), с неактивна акромегалия (НА) и здрави контроли (ЗК).

**Table 5.** Comparison between patients with active and nonactive acromegaly and healthy controls.

Показател/ Indice	Активна акромегалия n = 41 / Active acromegaly n= 41	Неактивна акромегалия n=20 / Nonactive acromegaly n=20	Здрави контро- ли n=20 /Healthy control n=20	p
Пол, мъже (%) /males (%)	12 (29,3)	7 (35)	11 (55)	NS
Възраст, г / age	46,83 ± 11,5	47,25 ± 8,96	29,1 ± 7,98	<0,001*
PGE2, pg/ml / PGE2, pg/ml	275,33 ± 145,23	355,27 ± 184,03	500,30 ± 231,27	<0,001# <0,05&
VEGF, pg/ml/ VEGF pg/ml	206,89 ± 99,12	297,04 ± 182,57	277,67 ± 165,96	NS

PGE2 – prostaglandin E2, VEGF – vascular endothelial growth factor;

\* АА и НА спрямо ЗК; # АА спрямо ЗК; & НА спрямо ЗК

**Таблица 6.** Сравнение между болни с активна акромегалия (АА) без артериална хипертония (АХ), не-активна акромегалия (НА) без АХ и здрави контроли.

**Table 6.** Comparison between patients with active acromegaly without hypertension and nonactive acromegaly without hypertension and healthy controls.

Показател/ Indice	Активна акромегалия без АХ n = 19 / Active acromegaly without AH n= 19	Неактивна акромегалия без АХ n=9 / Nonactive acromegaly without AH n=9	Здрави контро- ли n=20 /Healthy control n=20	p
Пол, мъже (%) /males (%)	8 (42,1)	3 (33,3)	11 (55)	<0,01*
Възраст,г/age	43,95 ± 11,86	45,78 ± 7,17	29,1 ± 7,98	<0,001#
PGE2, pg/ml / PGE2, pg/ml	273,77 ± 160,7	408,78 ± 202,01	500,30 ± 231,27	<0,05&
VEGF, pg/ml/ VEGF pg/ml	233,15 ± 105,15	253,96 ± 148,45	277,67 ± 165,96	NS
Алдостерон, pmol/l / Aldosterone, pmol/l	185,07 ± 84,14	212,95 ± 105,06	362,67 ± 211,8	<0,05#
АР, pg/ml/ AP/pg/ml	15,02 ± 29,62	18,85 ± 19,16	29,62 ± 20,98	<0,05#

PGE2 – prostaglandin E2, VEGF – vascular endothelial growth factor; AP – активен ренин;

\*АА спрямо ЗК; # АА и НА спрямо ЗК; & АА. спрямо ЗК;

**Таблица 7.** Сравнение между болни с активна акромегалия (АА) с артериална хипертония (АХ), неактивна акромегалия (НА) с АХ, и контроли с есенциална хипертония (ЕХ).

**Table 7.** Comparison between patients with active and nonactive acromegaly with hypertension and controls with essential HTN.

Показател/ Indice	Активна акромегалия с АХ n = 22 / Active acromegaly with AH n= 22	Неактивна акромегалия с АХ n=11 / Nonactive with AH acromegaly n=11	ЕХ n=117 /Controls with essential EH n=117	p
Пол, мъже (%) /males (%)	4 (18,2)	4 (36,4)	37 (34,6)	NS
Възраст,г/age	49,28 ± 11,09	48,45 ± 10,39	47,58 ±14,12	NS
АР, pg/ml/ AP/pg/ml	16 [7-21,6]	22,1 [18,9-38,9]	9,5 [4,6-20]	<0,05*
Алдостерон, pmol/l / Aldosterone, pmol/l	315 [225-370]	245 [180-341]	275 [101,7-422]	NS
Съотношение алдостерон/АР /Correlation Aldosterone/ AP	19,6 [16-38,2]	9,24 [6,3-21,8]	24 [8,8-47,6]	<0,05*

АР – активен ренин;

\*НА спрямо ЕХ

и съдовете при по-продължителна хипертония. Възможно е за тези ефекти да допринася дългият период от началото на заболяването до диагностицирането му и до прилагането на адекватно лечение, което намерихме в предишно проучване (1).

Акромегалията е свързана с разпосоочни промени в РААС. Прилагането на РХ в експериментални модели води до увеличаване на нивото на ренина (13, 24). Допуска се, че този ефект на РХ се дължи, от една страна, на хиперкатехоламинемията (9), а от друга, е отговор на повишеното ниво на ангиотензиногена (25). Хиперренинемията е последвана от повишаване на ангиотензин II, който има директен натрийзадържащ ефект върху проксималните бъбречни тубули (12).

Нивото на ренина при акромегалия е резултантна на две противоположни тенденции. Вследствие на директния натрийзадържащ ефект на РХ и IGF-I върху дис-

талните бъбречни тубули, настъпва увеличение на плазмения обем и оттам потискане на ренина (6, 14). За хиперволемията и потискането на ренина допринася още намалението на атриалния и мозъчен натрийуретични пептиди (13, 15); както и натрийзадържащия ефект на ангиотензин II на нивото на проксималните бъбречни тубули (12). От друга страна, хиперкатехоламинемията и увеличеният ангиотензиноген водят до повишаване на ренина (9, 25). Редица клинични данни показват потискане на РААС при болни с акромегалия (16).

В нашето проучване се установи сигнификантно по-нисък АР при нормотензивните болни с акромегалия спрямо здравите контроли, което най-вероятно е следствие на хиперволемията, причинена по описаните по-горе механизми. Не бе установена сигнификантна разлика в нивото на АР при отделните групи болни с акромегалия (с и без активност, с и без АХ). Тенденция-

---

та за по-нисък AP при активната акромегалия вероятно отразява по-изразената хиперволемиа, за която допринасят повишените нива на PХ и IGF-1. Противно на очакванията, се установиха по-високи нива на AP при болните с акромегалия и АХ спрямо болните само с ЕХ. Високият AP въпреки подозираната хиперволемиа говори за значимото му активиране при хипертониците с акромегалия. Много е вероятно това да е един от патогенетичните механизми на АХ при акромегалия.

Предишни проучвания не показват съществени промени на нивото на алдостерона при акромегалия (1), но това ниво може да се тълкува като високо спрямо хиперволемиата при това заболяване и тенденцията за потиснат ренин. В полза на това говори високото съотношение алдостерон/ренин (1) – констелация близка до тази при първичен алдостеронизъм. Експериментални данни показват присъствието на рецептори за PХ в надбъбречната кора, при хора (22, 7), като е възможно и наличие на рецептори за IGF-I, но няма сигурни доказателства за това. Възможно е наличие на такива рецептори в зона гломерулоза на кората на надбъбрека, да води до директна стимулация на алдостероновата секреция от PХ и/или IGF-I.

Нашите резултати показват сигнификантно по-високо ниво на алдостерона при болните с акромегалия и АХ, спрямо тези с нормално артериално налягане. При останалите групи не бе установена сигнификантна разлика в нивото на алдостерона. Както беше казано по-горе, при болните с акромегалия, за които се допуска повишен плазмен обем нивото на алдостерона може да се интерпретира като високо. Тенденцията към по-ниско ниво на ренина спрямо здравите контроли оформя констелация близка до тази с първичен алдостеронизъм. В потвърждение на тази теза са и сигнификантно по-високите стойности на съотношението Алдостерон/AP при болните с активност на акромегалията, спрямо тези без активност. Много е вероятно

в генезата на артериалната хипертония при акромегалия да съучаства стимулация на алдостероновата синтеза и/или секреция от хиперсоматотропизма по неизяснени механизми (възможно наличие на рецептори за PХ и/или IGF-I в зона гломерулоза на надбъбречната кора).

PgE2 има множество биологични действия, като основни са вазодилатацията, про- и анти-инфламаторен ефекти. PgE2 участва в регулацията на натриевата екскреция и на бъбречната хемодинамика. Последните ефекти не са еднозначни – в медулата превалява вазодилатацията, а в кортекса – вазоконстрикцията (5). При хипертензивни акромегалици са установени по-ниски нива на PgE2 спрямо здрави контроли (31). Възможно е супресията на вазодилаторния и натриуретичен PgE2 да е един от патогенетичните механизми на АХ при акромегалия.

Подобно на цитираното проучване, ние също установихме значимо по-ниски нива на PgE2 при болните с акромегалия спрямо здравите контроли и тенденция за по-ниски нива при активна спрямо неактивна акромегалия. Възможно е пониженото ниво на PgE2 да е една от причините за удебеляването на съдовата стена, както и за развитието на АХ при акромегалия. Не може да се направи категоричен извод по отношение на АХ, защото липсва разлика в нивото на PgE2 между хипертензивните и нормотензивните болни с акромегалия. Интерпретацията на резултатите е трудна и поради факта, че нивото на PgE2, зависи от обемното обременяване и бъбречната хемодинамика, като неговото участие в регулацията на бъбречната хемодинамика не е еднозначно.

Проучвания както *in vitro*, така и *in vivo* при нормотензивни експериментални животни показват, че VEGF има вазодилаторен (съответно хипотензивен) ефект, опосредстван и от азотния окис (NO) (29,11). При артериална хипертония е наблюдавано повишаване на VEGF (4), което може да се тълкува или като компенсаторна реакция (компенсаторна вазодилатация),

или като механизъм, съучастващ в патогенезата и усложненията на артериалната хипертония. Връзката между VEGF и хиперсоматотропизма не е ясна. Някои проучвания не намерят разлика в нивата на VEGF при болни с Акромегалия, сравнени със здрави контроли (27). Други показват повишаване на нивата на VEGF и по-точно подклас VEGF-D при Акромегалия (28), като тези промени могат да участват в патогенезата на артериалната хипертония, както и на съдовите увреди, при акромегалия.

В настоящото проучване не установихме разлика в нивата на VEGF при болните с акромегалия (общата група, както и тези без АХ) сравнени със здрави контроли. Нашите резултати не потвърждават тезата за връзка между хиперсоматотропизма и VEGF. Категоричен извод е трудно да се направи, защото, от една страна, установихме разлика между активна и неактивна акромегалия (по-високи нива на VEGF при болните с неактивна Акромегалия, спрямо тези с активна), а от друга, е възможно участието само на определени подкласове (например - VEGF-D). Липсата на разлика в нивата на VEGF при болните с акромегалия с и без АХ не потвърждава участието на VEGF в патогенезата на АХ при акромегалия.

### Заклучение

Въз основа на горните изводи бихме могли да заключим, че акромегалията се асоциира с висока честота на АХ. В генезата на АХ при акромегалия вероятно участват РААС, която е относително активирана. Поради активирането предимно на алдостерона, спрямо ренина, АХ при акромегалия наподобява тази при първичен алдостеронизъм. Нашите резултати показват, понижено ниво на вазодилататорния и натриуретичен P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>, което много вероятно съучаства в генезата на АХ при акромегалия. Необходими са бъдещи проучвания, включително с прилагане на антихипертензивни медикаменти от различни групи за потвърждаване или отхвърляне на тази теза.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Начев Е, Г. Кирилов, Й. Матрцова, Ю. Ангерева, К. Калинов, С. Захариева.** Честота на артериалната хипертония при акромегалия и хуморални фактори, участващи в нейната генеза. *Ендокринология* 2009, т. XIV, № 3, 156-167
2. **Начев Е, Р Шигарминова, С Захариева.** Артериална хипертония при акромегалия.- собствен опит. *Мединфо*, 2005, 22.
3. **Орбецова М.** Нарушения във въглехидратната и липидната обмяна при хипоталамо-хипофизарни заболявания с автономна хормонална свръхсекреция-акромегалия, болест на Cushing и пролактиноми. *Автораферат*, София, 2002.
4. **Belgore FM, Blann AD, Li-Saw-Hee FL, Beevers DG, Lip GY.** Plasma levels of vascular endothelial growth factor and its soluble receptor (SFlt-1) in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2001; 87(6): 805-7.
5. **Bozena Badzyska and Janusz Sadowski.** Opposed effects of prostaglandin E<sub>2</sub>, on perfusion of rat renal cortex and medulla, interactions with the rennin-angiotensin system. *Experimental physiology*, 2008; 93(12):1292-1302.
6. **Chin E, J Zhou, CA Bondy.** Renal growth hormone receptor gene expression: relationship to renal insulin-like growth factor system. *Endocrinology* 1992; 131:3061-3066.
7. **Chin Jia Lin, B Mendonca, A Lucon, I Guazzelli, W Nicolau, S Villarse.** Growth hormone receptor messenger ribonucleid acid in normal and pathologic human adrenocortical tissues- an analysis by quantitative polymerase chain reaction technique. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82:2671-2676.
8. **Courville C, VR Mason.** The heart in acromegaly. *Arch Intern Med* 1938; 61:704-713.
9. **DiBona GF, U Kopp.** Neural control of renal function. *Physiol Rev* 1997; 77:75-197.
10. **Fazio S, A Cittadini, D Sabatini, B Merola, AM Colao, B Biondi, G Lombardi, L Sacci.** Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1993 14:26-33.
11. **Hariawala MD, Horowitz JR, Esakof D, Sheriff DD, Walter DH, Keyt B, Isner JM, Symes JF.** VEGF improves myocardial blood flow but produces EDRF-mediated hypotension in porcine hearts. *J Surg Res* 1996; 63: 77-82.
12. **Harris PJ, LG Navar.** Tubular transport responses to angiotensin. *Am J Physiol* 1985; 248:F621-F630.
13. **Hoffman DM, L Crampton, C Sernia, TV Nguyen, KK Ho.** Short term growth hormone (GH) treatment of GH-deficient adults increases body sodium and extracellular water, but not blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1123-1128.

14. **Ikkos D, R Luft, B Sjo?gren.** Body water and sodium in patients with acromegaly. *J Clin Invest* 1954; 33:989–994.
15. **Johannsson G, YB Sverrisdo'ttir, L Ellegarrd, PA Lundberg, H Herlitz.** GH Increases Extracellular Volume by Stimulating Sodium Reabsorption in the Distal Nephron and Preventing Pressure Natriuresis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(4):1743–1749.
16. **Karlberg BE, AM Ottosson.** Acromegaly and hypertension: role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982; 100:581–587.
17. **Katoh R.** Angiogenesis in endocrine glands: special reference to the expression of vascular endothelial growth factor. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 181-185.
18. **Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK,** He J Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365(9455):217.
19. **Lie JT, SJ Grossman.** Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980; 100:41-52.
20. **McGuffin Jr WL, BM Sherman, J Roth, P Gorden, CR Kahn, WC Roberts, PL Frommer.** Acromegaly and cardiovascular disorders. A prospective study. *Ann Intern Med* 1974; 81:11-18.
21. **Melmed S, F. F. Casanueva, F. Cavagnini, P. Chanson, L. Frohman, A. Grossman, K.Ho, D. Kleinberg, S. Lamberts, E. Laws, G. Lombardi, M. L. Vance, K. Won Werder, J. Wass, and A. Giustina.** Consensus guidelines for Acromegaly Management. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002; 87(9):4054-4058.
22. **Mercado M, Davila N, Mcleod JF, Bauman G.** Distribution of growth hormone receptor messenger ribonucleid acid containing and lacking exon 3 in human tissues. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 78:731-735.
23. **Minniti G, C Moroni, ML Jaffrain-Rea, F Bondanini, A Gulino, R Cassone, G Tamburrano.** Prevalence of hypertension in acromegalic patients: clinical measurement versus 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48(2):149-52.
24. **M?ller J, N M?ller, E Frandsen, T Wolthers, JOL J?rgensen, JS Christiansen.** Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system prevents growth hormone-induced fluid retention in humans. *Am J Physiol* 1997; 272(5 Pt 1):E803– E808.
25. **Msller N, OSchmitz, JOL Jorgensen, J Astrup, JF Bak, SE Christensen, KGMM Alberti, J Weeke** Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1012- 1019
26. **Mulatero P, F Veglio, P Maffei, M Bondanelli, S Bovio, F Daffara, G Leotta, A Angeli, C Calvo, C Martini, E Uberti, M Terzolo.** CYP 11B2-344T/C gene polymorphism and blood pressure in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(12):5008-12
27. **Nagai Y, Ando H, Nohara E, Yamashita H, Takamura T, Kobayashi K.** Plasma levels of vascular endothelial growth factor in patients with acromegaly. *Horm Metab Res.* 2000 Aug; 32(8): 326-9.
28. **Silha JV, Krsek M, Huna V, Marek J, Weiss V, Jeskova J, Rosicka M, Jarkovska Z, Murphy LJ.** The effects of growth hormone status on circulating levels of vascular endothelial growth factors. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jul; 63(1): 79-86.
29. **Van der Zee R, Murohara T, Luo Z, Zollmann F, Passeri J, Lekutat C, Isner JM** Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor augments nitric oxide release from quiescent rabbit and human vascular endothelium. *Circulation* 1997; 95: 1030–1037.
30. **Wright AD, DM Hill, C Lowy, TR Fraser** 1970 Mortality in acromegaly. *Q J Med* 39:1-18.
31. **Zaharieva S, Andreeva M, Andonova K.** Effect of sodium depletion on the renin- angiotensin- aldosterone system and renal prostaglandins in acromegalic patients. *Exp Clin Endocrinology*, 1990; 96(2):213-218.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Емил Начев

Клиничен център по ендокринология

ул. Здраве 2, София 1463

Тел: 8956040

E-mail: enatchev@abv.bg

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Emil Natchev MD

Clinical Center of Endocrinology

Zdrave 2 St, Sofia 1463

Tel: 8956040, E-mail: enatchev@abv.bg

## Ще успеем ли да се възползваме от предимствата на дълго-действащия инсулинов аналог Левемир при малки деца?

В. Йотова<sup>1</sup>, Ч. Петрова<sup>2</sup>, К. Коприварова<sup>3</sup>

Кат. по педиатрия и медицинска генетика, МУ, Варна<sup>1</sup>,

Кат. по педиатрия, МУ, Плевен<sup>2</sup>,

Кат. по педиатрия, МУ, София<sup>3</sup>

## Shall we Able to take Advantage from the Assets of the Long-Acting Insulin Analogue Levemir in Toddlers?

V. Iotova<sup>1</sup>, Ch. Petrova<sup>2</sup>, K. Koprivarova<sup>3</sup>

Dept. of Pediatrics and Med. Genetics, MU, Varna<sup>1</sup>,

Dept. of Pediatrics, MU, Pleven<sup>2</sup>,

Dept. of Pediatrics, MU, Sofia<sup>3</sup>

### Резюме

Диабетът е най-честото хронично метаболитно заболяване в детската възраст, като особено бързо се увеличава под 5 г. възраст. Това поставя редица допълнителни проблеми, на първо място от които е осигуряване на безопасност с по-малко тежки хипогликемии, без да се нарушава стабилният добър метаболитен контрол. В представената работа се прави обзор на известните понастоящем факти относно значението на метаболитния контрол в дългосрочен план и някои нови данни относно патофизиологичната основа на това явление. Акцентира се върху трудностите и възможностите за съвременно

### Abstract

Diabetes is the most prevalent chronic metabolic disease in childhood, which is increasing fast below 5 years of age. This creates a number of additional problems, the most important of which is to ensure safety with less severe hypoglycemias, without derangements of stable good glycemic control. In the present article the known facts about the long-term importance of metabolic control are reviewed together with some new data about the pathological basis of this phenomenon. The difficulties and ways to contemporary flexible treatment in this young group are emphasized. Finally, recently published data from multicenter study with the participation of the authors about the efficacy and

---

флексибилно лечение в тази малка възрастова група. Накрая са представени наскоро публикуваните данни от мултицентрово проучване относно ефикасността и безопасността на инсулина Левемир с включени 82 деца на възраст от 2 до 5 г., в което са участвали и авторите. Отчетено е намаление на нощните хипогликемии – 8,0 с/у 17,4 епизода на пациенто-година, както и на тежките хипогликемии. В периода на наблюдението (24 мес.) при лекуваните с Левемир няма нито един такъв епизод, за разлика от 6 епизода при лекуваните с NPH инсулин. Това се е случило при запазване нивото на метаболитен контрол, отчетен като HbA<sub>1c</sub> и намаляване на ежедневните глюкозните вариации. Допълнителен благоприятен факт е намаляване на теловния SDS при лекуваните с Левемир деца. Обобщено, наличието на регистриран набор от инсулини, позволяващи флексибилно лечение във възрастта от 2 до 5 г., трябва активно да се използва с цел подобряване на метаболитния контрол без страх от хипогликемии и излишно тегло, преди да бъде изместена от нови лечебни възможности.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет, малки деца, аналогово инсулиново лечение, флексибилност

---

Диабетът е най-честото хронично метаболитно заболяване в детската възраст. Изчислено е, че в световен мащаб близо 76 000 деца на възраст под 15 години са с диагноза тип 1 захарен диабет (ЗД) и честотата на това състояние нараства в много страни по света (10). Относително най-голямото увеличение е сред децата в най-малката възрастова група – под 5 години. Прогнозата е, че честотата на диа-

safety of insulin Levemir, including 82 toddlers aged 2 to 5 years is presented. A serious decrease of nighttime hypoglycemia was reported – 8,0 vs. 17,4 episodes/patient-year and severe ones. During the study (24 months) there are not observed such episodes in the Levemir treated group in contrast to 6 episodes in the NPA treated patients. This has happened with the preservation of the level of metabolic control measured as HbA<sub>1c</sub> and decrease of daily glucose variability. An additional favorable effect is the decrease of the weight SDS in the Levemir treated children. In summary, the available set of insulin preparations allowing for flexible treatment in the age between 2 and 5 years should be actively used with the aim of improving metabolic control, without risk of hypoglycemia and unnecessary overweight before it could be replaced by new treatment opportunities.

---

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, toddlers, analogue insulin treatment, flexibility

---

бета в тази възрастова група ще се удвои между 2005-2020 г. (16), но както и при други болести с бързо повишаваща се заболяемост, прогнозите най-вероятно ще се окажат далеч по-оптимистични от реалното увеличение.

Медиците, които се грижат за малките пациенти с диабет, изпитват неимоверни трудности в последните години. Общото снижение на доверието към меди-

цината в обществото най-много се отразява върху приемането на такова хронично заболяване като диабета, което за момента няма перспектива за трайно излекуване. Това явление не е само българско, а универсално за съвременния свят. За хората става все по-трудно да повярват, че в съвремие то на високите технологии и лесен универсален информационен достъп има заболяване, което не може да бъде преодоляно, макар че не е непосредствено заплашващо живота. Това води до недоверие, търсене на алтернативни средства (от билки и екстрасенси до стволови клетки) и понякога до пълно отричане на съвременната терапия. По принцип, адаптацията към диагнозата и нейните изисквания в ежедневието отнема време, според редица изследвания не по-малко от 6 мес. От друга страна, за много деца, които са на инсулиново лечение, е трудно да се справят емоционално в ежедневието си и те се смущават от своето състояние. Някои се чувстват дискриминирани и имат ограничени социални контакти. Така освен върху живота на семейството в къщи, диабетът може да окаже влияние върху представянето на децата в училище, съответно върху бъдещата им реализация. Именно поради всички тези причини за диабетолозите е важно да могат да предложат на семействата решения, които са едновременно безопасни, сравнително лесно разбираеми и по-приемливи от гледна точка на съвременния начин на живот.

Безопасността е най-важна, когато лекуваме малките пациенти със захарен диабет тип 1. Те са подложени на най-висок риск от тежки хипогликемии и други остри диабетни усложнения. Най-малките все още боледуват много от остри респираторни и други придобити в обществото инфекции. Понякога вирусните инфекции засягат механизмите за глюкозна продукция и водят до продължителни хипогликемични състояния, продължаващи няколко дни. Хипогликемиите в такива случаи са толкова изразени, че понякога изискват

фракционирано приложение на глюкагон, а изчезването им е толкова рязко, че детето може да премине от състояние на хипогликемия към диабетна кетоацидоза на фона на силно намаления или даже прекратен екзогенен инсулинов внос (5). Апетитът на малките деца е променлив. Те често реагират с тотален отказ от храна срещу шесткратното хранене, налагащо се при конвенционален инсулинов режим, както и по емоционални причини (напр. отсъствие на майката и др.).

Нощните хипогликемии са особено опасни – не само поради по-трудното събуждане, а и защото децата могат да усвояват алтернативни източници на енергия (кетотела). Това води до по-трудно разпознаваеми признаци дори и в началото на хипогликемичен епизод. Именно необходимостта от измервания на КГ нощем и епизодите на тежки хипогликемии със загуба на съзнание и гърчове са най-стресови – емоционално и психологически дестабилизиращи, особено за майките (9). Всяко лечение, което подобрява безопасността, е изключително важно във всяка възрастова група, но най-вече при малките деца (17). Редуцирането на риска от хипогликемии, особено нощни, е съществена част от съвременното им лечение.

От друга страна, в последните няколко години се натрупват все повече данни относно важността на диабетния контрол. За първи път при дългогодишното проследяване в рамките на DCCT се отчетоха данни за дълготрайно повишаване на кардиоваскуларния риск в резултат на предходни периоди с хипергликемия (14). Появи се концепцията за „метаболитна памет“. Поддържането на възможно най-ниски нива на гликиран хемоглобин, независимо от начина на лечение и намаляване на резултатите промени в нивото на гликемията (т. нар. глюкозни екскурзии) се оказват по-важни от търсените в продължение на десетилетия генетични и конституционални фактори за далечни диабетни усложнения. В дългогодишните данни от Линкълдинг,

Швеция, при проследените до края на 20-ти век 269 пациенти с диабет, диагностицирани като деца в периода 1961-1985 г., единственият фактор от значение за дългосрочната преживяемост без хронични диабетни усложнения (нефропатия и ретинопатия), е диабетният контрол (15). Появяват се фундаментални научни изследвания, които обясняват патофизиологичните механизми на това влияние. Отдавна е известно, напр., че таква сериозно инвалидиращо усложнение като диабетната ретинопатия не се подобрява при подобряване на диабетния контрол. Има данни (11), че липсата на подобрене се дължи на вече активирани от хроничната хипергликемия механизми на програмирана клетъчна смърт (апоптоза). El-Osta и съавт. (8) доказват, че освен нивото на контрол, измервано чрез гликирания хемоглобин, от голямо значение са резките глюкозни покачвания. В експерименти с ендотелни клетки от аорта на плъхове учените демонстрират епигенетични промени и промени в генната експресия, продължаващи цели 6 дни след само 16 часова експозиция на глюкозни нива над физиологичните. В допълнителни експерименти същият колектив убедително доказва, че промените в епигенетичната информация са свързани със и поне частично могат да обяснят явлението „хипергликемична памет“ (3). *In vivo*, освен проучванията при възрастни, Marcovecchio и съавт. (13) наскоро публикуваха данни от 1232 британски деца с тип 1 ЗД, заболели средно на 9,2 год. възраст и проследени проспективно за период от 8,6 г. (5,6–11,6 г.). Оценена е връзката между диабетния контрол (среден  $HbA_{1c}$   $9,5 \pm 1,05\%$ ), глюкозната вариабилност и наличието на микроалбуминурия (МАУ). Пациентите с персистираща МАУ имат значимо по-висок среден  $HbA_{1c}$ , но най-вече сигнификантно по-значима вариабилност в контрола през годините. Убедителният извод с огромно значение за практиката е, че **добрият и стабилен метаболитен контрол** е от най-важно значение и трябва трайно да се

установява възможно най-рано в началото на заболяването. Схващанията, че годините с диабет преди пубертета нямат значение за прогнозата му, останаха в миналата ера на инсулинотерапията, когато общата преживяемост беше лоша. Следователно основната задача на съвременното лечение на децата с диабет е възможно най-добър контрол, оценен и чрез нивото на  $HbA_{1c}$ , и чрез минимални глюкозни вариации, на фона на възможно най-голяма безопасност (липса на тежки хипогликемии).

Вярно е, че диабетният контрол може да се постигне по различни начини. Противниците на осъвременяването на лечението, което в краткосрочен аспект изглежда и наистина е по-скъпо, винаги изтъкват липсата на съществени разлики в нивото на  $HbA_{1c}$  при контролирани клинични изпитвания между вече установеното и предлаганото лечение. Нека да се обърнем, обаче, към студиите, базирани се на реалната практика. Kurtoglu и съавт. (12) постигат снижаване на гликирания хемоглобин от 0,7% в рамките на 3 месечно проследяване на деца, преминали на лечение с базален аналог гетемип. Salemir и съавт. (18) съобщават за значимо по-нисък гликиран хемоглобин, постигнат с устойчиво по-ниска доза бабен инсулинов аналог Гларджин, лекувани от диагнозата на диабета. Ако сравним постиганите дори в строго контролирани експерименти резултати като напр. в DCCT – средният  $HbA_{1c}$  в юношеската интензифицирана група е 8,1%, докато сега и в практиката все по-голям процент пациенти, особено извън пубертетна възраст, постигат  $HbA_{1c} < 7,5\%$ . Освен стремежа към все по-добра далечна прогноза, възможността за постигане на по-добри гликемични нива доведе и до пониски таргетни нива в насоките за лечение на диабет –  $< 7,5\%$  (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009) и  $\leq 7,0\%$  (ADA Clinical Guidelines). Все по-малкият дял на микроваскуларни усложнения в детско-юношеска възраст и отместването навъзрастта на появата им към по-късен момент

убедително показват, че лечението има значение. Важни са всички елементи на съвременната терапия – мониторирането чрез самостоятелно измерване на КГ (24), въглехидратното броене, независимо от използваната методика (20), непрекъснатото обучение (22), редовното движение и спорт, подобреното отношение на обществото и по-благоприятна околна среда и много други фактори. За да постигнем всичко това, обаче, е необходим преди всичко комфорт и приемане на лечението от детето и семейството. Родителите на малките деца, които работят през седмицата, се чувстват „наказани“, когато нощем трябва да се събуждат по няколко пъти, за да измерват КГ, както и да стават всяка сутрин рано, за да не нарушат профила на действие на конвенционалния инсулин. Трябва да успеят да накарат децата си да не се чувстват нещастни, докато минава времето между поставянето на инсулина и храненето, както и да ги накарат да поемат точно определено количество храна, защото иначе екзогенният инсулин няма да действа според очакванията. Всеки път, когато не успеят да се справят, виждат лошия резултат като КГ или като  $HbA_{1c}$ . Това води до чувство за несправяне, а оттам и до отчаяние и тотален провал в постигането на контрол (7). Във времето на изключителна свобода и флексибилност, на мобилни връзки и възможност за глобално приспособяване, конвенционалното лечение предполага застинало, стриктен режим и уседналост, то отдавна е извън времето. Осигуряването на лечение, което преодолява колкото е възможно повече от тези моменти, е основно задължение на нашето време.

Групата Хвидоре наскоро публикува изключително сериозно мултицентрово проучване, изследващо факторите за подобряване на диабетния контрол при общо 2062 деца и юноши на средна възраст  $14,4 \pm 2,3$  г. и средна давност на диабета  $6,1 \pm 3,5$  г. (21). Средният централизирано измерен  $HbA_{1c}$  е  $8,2 \pm 1,4\%$ , със сигнификан-

тни различия между участващите центрове (от 7,4% до 9,1%,  $p < 0,001$ ). Съвременният статистически анализ на възможните причини извежда на преден план два основни фактора за по-добър диабетен контрол – ясни и последователно преследвани ниски таргетни нива на гликиран хемоглобин, както и еднородност и съгласие относно тези (по-ниски) цели между работещите в даден център медицински специалисти. Още по-обнадеждаващи са данните, че по-ниските и близки до таргетните нива на  $HbA_{1c}$  не са обвързани непременно с по-чести и по-тежки хипогликемии, както беше в близкото минало (6) и все още се случва при използването на конвенционални инсулини и инсулинови режими. Blasetti и съавт. (2) в скорошно продължило 7,5 години проспективно наблюдение на 189 деца, заболели под 8 г. възраст за момчетата и под 7 г. възраст за момичетата, при средна давност на диабета около 6 г., отбелязват общо снижение на тежките хипогликемии (9,4 епизода на 100 пациенто-години). Авторите отбелязват, че в периода на проследяване характерът на инсулинотерапията се е променил основно, като бързодействащите човешки инсулини постепенно са заменени с бързи аналози, а интермедийерния NPH инсулин – с дългодействащи аналози. Същевременно пациентите постигат много добър контрол, като при общо 80% от изследваните на 3 мес. интервали проби за  $HbA_{1c}$  е постигнат резултат под 8,0%. Анализът на рисковите фактори не открива връзка между тежките хипогликемии и по-ниското ниво на  $HbA_{1c}$ , нито с множествените дневни инсулинови апликации (2).

Какви са съвременните средства за постигане на по-ниски таргетни нива на гликиран хемоглобин? Разбира се, всяка терапия има тенденция да дава по-добри резултати при подготвени екипи (центрове), които да я предлагат рутинно, и известен опит, базиращ се на по-значим брой пациенти. Именно затова една вдъхваща надежди за бъдещето терапия – Постоянна-

та подкожна инсулинова инфузия (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII) с употребата на бързодействащи инсулинови аналози (помпено инсулиново лечение) и сензорно глюкозно мониториране е успешна предимно във високотехнологични и добре реимбурсирани центрове, където в дългосрочен аспект се постига постоянно ниско ниво на гликиран хемоглобин (19). Тя е много подходяща за малките пациенти, защото със съвременна екипна подкрепа може да преодолее повечето от посочените по-горе трудности в диабетния контрол. Надяваме се, че и у нас в близко бъдеще ще има такива възможности, но за момента при липсата на каквато и да е реимбурсация на помпеното лечение, то е все още в сферата на мечтите и на борбата поне за някакъв старт.

За частие, очакванията Европейската комисия (в частност ЕМЕА) да одобри промяна в кратката характеристика на дългодействащия аналогов инсулин Левемир, която дава възможност той да се изписва на деца при навършени 2 год., е вече факт. Така практически най-после се създава законна възможност за използване на флексибилен инсулинов режим, базиран на аналози. В предходни проучвания, вкл. базирани на ежедневната клинична практика /4, 12/, освен характерното за всички базирани на базал-болусна аналогова терапия предимства, инсулинът Левемир показва и тенденция към спад на телесното тегло – важно предимство в условията на обезогенната околна среда и неблагоприятния начин, по който тя се отразява на диабетния контрол.

Разрешението на ЕМЕА се базира основно на мащабно наскоро публикувано клинично проучване (23) с уникални за момента данни относно приложение на базален аналогов инсулин при деца в тази малка възрастова група. Това е първото рандомизирано контролирано клинично проучване, което изследва ефикасността и безопасността на базално-болусно лечение с базален аналог (Левемир) в сравнение с чо-

вешки NPH инсулин в комбинация с бързодействащ аналогов инсулин Новорапид при деца от 2 до 16 год. възраст (общо 347 пациенти, 177 от които са лекувани с Levemir и 170 с NPH инсулин). От участниците 82 деца (23,6%) са на възраст 2 до 5 години и са включени в анализа, показващ клинично значими предимства по отношение на безопасността на Левемир в сравнение с човешки интермедиевен инсулин за тези много малки пациенти. Най-значими са данните относно намаляване на броя и тежестта на нощните хипогликемии – 8,0 с/у 17,4 епизоди на пациенто-година, както и броя на всички хипогликемии в денонощието – 50,6 с/у 78,3 епизоди на пациенто-година. Въпреки че статистически анализ не е проведен поради малкия брой на пациентите в тази възрастова група, разликите в хипогликемичния риск следват същите закономерности, които се проявяват в общата кохорта с доказано значими разлики. Никое от децата, лекувани с Левемир, не е имало тежък хипогликемичен епизод, докато три деца, лекувани с NPH инсулин, са имали общо 6 епизода.

Гликемичният контрол при пациентите на Левемир е сходен с този на лекуваните с NPH инсулин както в началото на проучването ( $HbA_{1c}$  – 8,2% с/у 8,1%), така и в края му (8,1% с/у 8,3%). Кръвната глюкоза на гладно в началото е сходна (8,44 с/у 8,56 mmol/l) и се е понижила по време на проучването в двете рамена (-1,0 с/у -0,45 mmol/l), като при лекуваните с Левемир се наблюдава съществено намаляване на глюкозните екскурзии при периодичните 9-кратни профили. Допълнителен ефект е намаляването на тегловния SDS (-0,17) – макар и малък, ефектът е важен, като се има предвид средната възраст на изследваната група от 4,4 г. (т. нар. възраст на adiposity rebound). При NPH човешкия инсулин промяната в теглото е +0,03 SDS.

След разширението от Европейската Комисия на регистрираните показания на Левемир, той е първият базален аналогов инсулин с индикация за популацията на мно-

го малките пациенти (между 2 и 5 години). Възможните му комбинации с бързодействащ аналог и конвенционални инсулини разширяват арсенала от достъпни средства за лечение в тази възрастова група. Въсъщност, употребата на аналогови инсулини е така масова по света, че редовно виждаме деца под 6 г., заболели извън България и започнали лечение направо с аналози. В едно от най-убедителните базирани на клиничната практика проучвания от Швейцария (4), показващо значимо снижение на HbA<sub>1c</sub> при намаление на тежките хипогликемии, авторите посочват в таблицата с характеристиките на участниците като най-ниска възраст на приложение на Левемир 1,6 години! Широката употреба на аналозите вече доведе до промяна в терминологията – бързите са rapid-acting (бързодействащи), а конвенционалните – short-acting (краткодействащи), съответно под long-acting (дългодействащ) се разбира само аналогов инсулин (1). Истински добрата новина всъщност е, че вече освен Новорапид, и употребата на Левемир над 2 г. възраст е законосъобразна – една допълнителна причина лекарите да не се въздържат от нея.

Инсулиноterapiaта, както и цялостното лечение на диабета, не е еднократен акт, а ежедневен товар. Ако детето не се справя, защото не е приемано в детската градина, семейството не може да мониторира КГ (недостиг на тест-ленти), няма достъп до съвременни инсулини (процедурата не му ги разрешава или те не са достъпни) или не е обучено добре, тъй като лекарят не е задължен и адекватно осигурен за тази дейност – отговорността е на цялото общество, което ще „заплати“ и цената от далечните усложнения. Съвременните средства за лечение на диабета бързо се заменят с нови, още по-добри. Възможността за тяхната употреба не бива да се пропуска. Това, което доскоро ни изглеждаше абсолютно невъзможно – флексибилен терапевтичен режим във възрастта под 6 г., вече е напълно пости-

жимо. С все по-стриктни цели за диабетен контрол при все по-нисък риск от тежки хипогликемии, с контрол „стъпка по стъпка“ и поощряване на постигнатото, диабетът все повече загубва ореола си на обреченост. Така и надеждата, че с бъдещето ще се появи и възможността за трайно излекуване, става все по-осезаема.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. **Bangstad H-J, Danne T, Deeb LC et al.** Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009, 10(Suppl. 12): 82-99
2. **Blasetti A, Di Giulio C, Tocco AM et al.** Variables associated with severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Pediatr Diabetes* 2011, 12: 4-10
3. **Brasacchio D, Okabe J, Tikellis C et al.** Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail. *Diabetes* 2009, 58:1229-36
4. **Braun D, Konrad D, Lang-Muritano M, Schoenle E.** Improved glycemic control and lower frequency of severe hypoglycaemia with insulin detemir; long-term experience in 105 children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2008, 9: 382-7
5. **Brink S, Laffel L, Likitmaskul S et al.** Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009, 10 (Suppl. 12): 146-53
6. **Bulsara MK, Holman CJ, Davis EA, Jones TW.** The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27: 2293-98
7. **Delamater AM.** Psychological care of children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009, 10 (Suppl. 12): 175-84

8. **El-Osta A, Brasacchio D, Yao D et al.** Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *The Journal of Experimental Medicine* 2008, 205(10): 2409-17
9. **Haugstvedt A, Wentzel-Larsen T, Rokne B, Graue M.** Perceived family burden and emotional distress: similarities and differences between mothers and fathers of children with type 1 diabetes in a population-based study. *Pediatr Diabetes* 2011, 12: 107-14
10. **International Diabetes Federation:** Diabetes Atlas - <http://atlas.idf-bxl.org/content/diabetes-young-global-perspective>
11. **Kowluru RA, Chan PS.** Metabolic memory in diabetes – from in vitro oddity to in vivo problem: role of apoptosis. *Brain Res Bull* 2010, 81(2-3): 297-302
12. **Kurtoglu S, Atabek ME, Dizdarer C et al.** Insulin detemir improves glycemic control and reduces hypoglycaemia in children with type 1 diabetes: findings from the Turkish cohort of the PREDICTIVE observational study. *Pediatr Diabetes* 2009, 10: 401-407
13. **Marcovecchio ML, Dalton RN, Chiarelli F, Dunger DB.** A1C variability as an independent risk factor for microalbuminuria in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011, 34(4): 1011-13. Epub 2011 Feb 18
14. **Nathan D, Cleary P, Backlund J et al.** Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53
15. **Nordwall M, Arnqvist HJ, Bojestig M, Ludvigsson J.** Good glycemic control remains crucial in prevention of late diabetic complications – the Linköping Diabetes Complications Study. *Pediatr Diabetes* 2009, 10: 168-76
16. **Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G.** Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009, 373: 2027-33
17. **Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al.** Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511-18
18. **Salemir J, Bang P, Orqvist E.** Lower HbA<sub>1c</sub> after one year, in children with type 1 diabetes treated with insulin glargine vs. NPH insulin from diagnosis: a retrospective study. *Pediatr Diabetes* 2011, 12(5): 501-505
19. **Shalitin S, Gil M, Nimri R et al.** Predictors of glycaemic control in patients with Type 1 diabetes commencing continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetic Med* 2010, 27(3): 339-47
20. **Smart CE, Ross K, Edge JK et al.** Children and adolescents on intensive insulin therapy maintain postprandial glycaemic control without precise carbohydrate counting. *Diabetic Med* 2009, 26(3): 279-85
21. **Swift PGF, Skinner TC, de Beaufort CE et al.** Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control: the Hvidoere Childhood Diabetes Study Group Centre Differences Study 2005. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 271-78
22. **Swift PGF.** Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009, 10 (Suppl. 12): 51-57
23. **Thalange N., Bereket A, Larsen J., et al.** Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2-5 years with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011, Mar 21. doi: 10.1111/j.1399-5448.2010.00750.x. [Epub ahead of print]
24. **Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D et al.** Frequency of SMBG correlates with HbA<sub>1c</sub> and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011, 12: 11-17

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Виолета Йотова  
 Кат. по педиатрия и мед. генетика  
 МБАЛ „Св. Марина“  
 бул. Хр. Смирненски“ 1, Варна 9010  
 Тел./факс 052 302 889

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Asoc. prof V. Iotova MD  
 Dept. of Pediatrics and Med. Genetics  
 St. Marina Hospital, 1 bulv. H. Smirnenski, 9010,  
 Varna, Bulgaria  
 tel./fax 052 302 889

## Хипертиреозидизъм и сърдечно-съдова система

Б. Каназирев\*, К. Христозов, М. Бъчварова\*, Ж. Георгиева\*, М. Димова\*,

Клиника по Ендокринология;

\*Катедра по Пропедевтика на вътрешните болести, МУ, Варна

## Hyperthyroidism and Cardiovascular System

B. Kanazirev\*, K. Hristozov, M. Bachvarova\*, G. Georgieva\*, M. Dimova\*

Endocrine Clinic,

\*Dept. Internal Medicine, Medical University, Varna, Bulgaria

### Резюме

Сърдечно-съдовите признаци и симптоми на заболяванията на щитовидната жлеза са някои от най-значимите прояви съпътстващи хипертиреозидизма. Въз основа на разбирането на клетъчните механизми на действие на хормоните на щитовидната жлеза върху сърцето и сърдечно-съдовата система е възможно да се обяснят промените в сърдечния дебит, сърдечния контрактилитет, кръвно налягане, съдово съпротивление и появата на ритъмни нарушения. Възстановяването на нормалната функция на щитовидната жлеза води до обратно развитие на промените в сърдечно-съдовата хемодинамика.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** хипертиреозидизъм, сърдечна недостатъчност, тахикардии, щитовидната жлеза

### Abstract

The cardiovascular signs and symptoms of thyroid disease are some of the most profound and clinically relevant findings that accompany hyperthyroidism. On the basis of the understanding of the cellular mechanisms of thyroid hormone action on the heart and cardiovascular system, it is possible to explain the changes in cardiac output, cardiac contractility, blood pressure, vascular resistance, and rhythm disturbances that result from thyroid dysfunction. The importance of the recognition of the effects of thyroid disease on the heart also derives from the observation that restoration of normal thyroid function most often reverses the abnormal cardiovascular hemodynamics.

**KEY WORDS:** hyperthyroidism, heart failure, tachyarrhythmias, thyroid

Сърдечно-съдовите прояви са едни от най-важните и значими клинични белези при заболяванията на щитовидната жлеза. (1-3)

Хипертиреозидизмът води до промени в сърдечния контрактилитет, миокардна кислородна консумация, сърдечния дебит, артериалното налягане, системното съдово съпротивление (SVR) и сърдечния ритъм. (4,5) В повечето случаи сърдечно-съдовите промени са обратими, при възстановяване на еутиреозно състояние.(6)

### **Механизми на действие на щитовидните хормони върху сърдечно-съдовата система**

#### **Клетъчни механизми на действие на щитовидните хормони**

Точните клетъчни и молекулярни механизми, чрез които щитовидната жлеза оказва своето действие на почти всички клетки и органи в тялото са добре известни. (8) Щитовидната жлеза секретира предимно  $T_4$  (около 85%), който се превръща в  $T_3$  от  $5'$  - монодейодиназата в черния дроб, бъбреците и скелетната мускулатура. (9,10) Сърцето разчита главно на серумния  $T_3$ ,

тъй като няма вътреклетъчна дейодиназна активност, вследствие на което  $T_3$ , а не  $T_4$  се транспортира в кардиомиоцита (Фигура 1). (11)

$T_3$  проявява своите клетъчни действия като се транспортира през клетъчната мембрана и се свързва със специфични тиреоидни ядрени рецептори (TRs). Тези рецептори индуцират ядрена транскрипция посредством свързване с тиреоидни хормон-зависими елементи (TREs) в промоторните региони на положително регулираните гени. (4,8,12) Тиреоидните рецептори принадлежат към суперфамилията на стероидните хормонални рецептори, но за разлика от другите стероид-хормонални рецептори, TRs се свързват с тиреоидни хормон-зависими елементи (TREs) както в присъствие, така и в отсъствието на лиганд. (12) В присъствието на  $T_3$ , TRs предизвикат транскрипция, докато при отсъствието му транскрипцията е потисната. (13) Активността на отрицателно регулираните сърдечни гени, като този на  $\beta$ -миозина на тежка верига и на фосфоламбана се индуцира при отсъствието на  $T_3$  и се потиска в присъствието му (Таблица 1). (14-15)

**Таблица 1.** Ефекти на щитовидните хормони върху генната експресия

**Table 1.** Effects of Thyroid Hormone on Cardiac Gene

<b>Положително регулирани гени</b>	<b>Негативно регулирани гени</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\alpha</math>-миозин на тежка верига</li> <li>• <math>Ca^{2+}</math>-АТРаза в саркоплазмения ретикулум</li> <li>• <math>Na^+/K^+</math>-АТРаза</li> <li>• <math>\beta 1</math>-адренергичен рецептор</li> <li>• Предсърден натрийуретичен хормон</li> <li>• Волтаж зависими калиеви канали (Kv1.5, Kv4.2, Kv4.3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>-миозин на тежката верига</li> <li>• Фосфоламбан</li> <li>• Аденил циклазни каталитични субединици</li> <li>• Тиреоиден рецептор 1</li> <li>• <math>Na^+/Ca^{2+}</math> обменител</li> </ul>

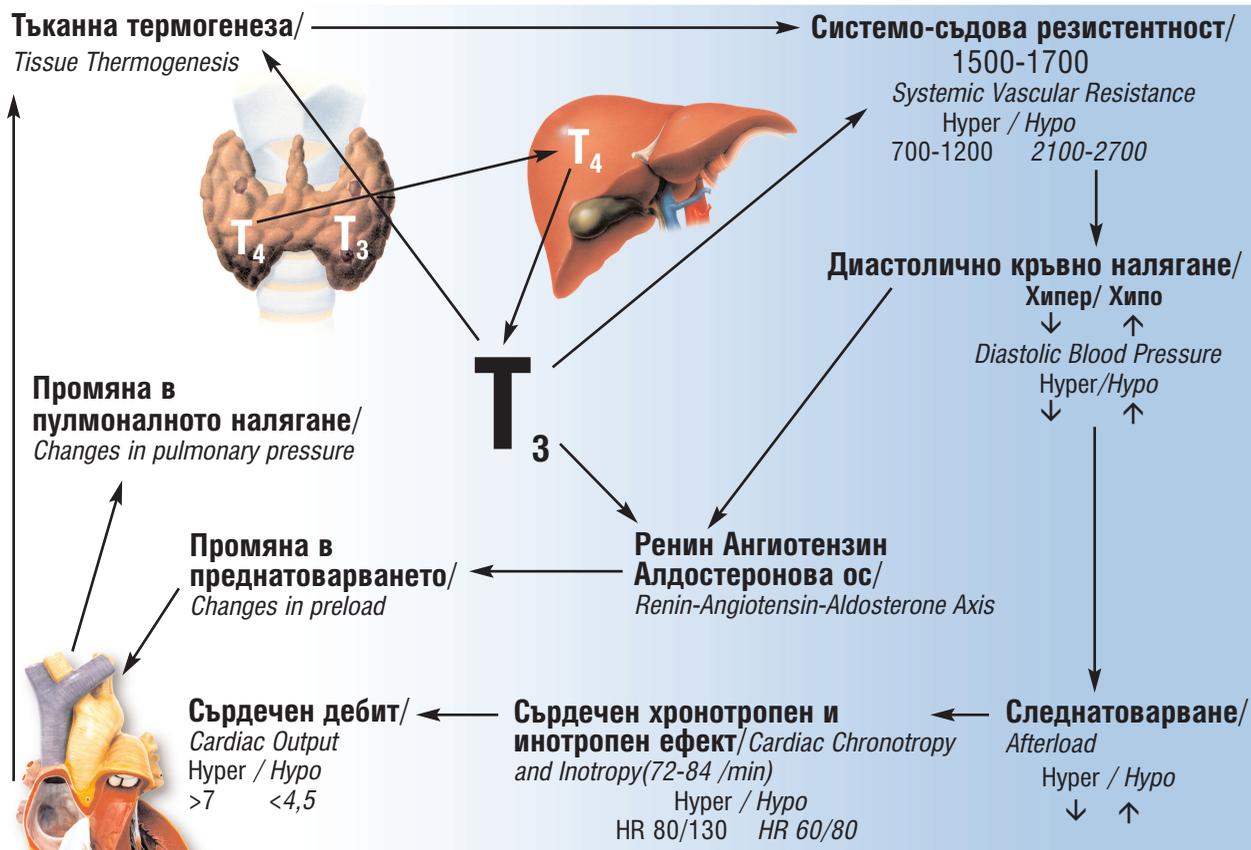
Щитовидните хормони упражняват своя ефект върху сърдечната функция чрез повлияване експресията на ключови структурни и регулаторни гени в кардиомиоцита. Сред тях са гените за тежката верига на миозина, които кодират две изоформи на дебелие нишки в кардиомиоцита; генът за  $Ca^{2+}$ -АТРаза в саркоплазмения ретикулум и неговия инхибитор, фосфоламбан, които регулират вътреклетъчната калциева активност. Заедно, те до голяма степен определят увеличената контрактилна функция и ускорената диастолна релаксация на сърцето. (16-18)  $\beta$ -адренергичните рецептори и натриево-калиева аденозинтрифосфатаза са също под  $T_3$  регулация.

Хормоните на щитовидната жлеза също така имат и извънжарени негеномни ефекти върху кардиомиоцита и съдовата система които се проявят бързо и не включват TRE-медирана транскрипция.(19-21) Това са въздействия върху функцията на различни мембранни йонни канали- за натрий, калий и калций, въздействие върху полимеризацията на актина, аденин-нуклеотид транслокатор 1 в митохондриалната мембрана и различни вътреклетъчни сигнални пътища на сърцето и съдовете гладкомускулни клетки (VSM). (20-22) Съвместно, негеномните и геномните въздействия на T<sub>3</sub> регулират сърдечната-съдовата функция.

ва резистентност (SVR) и повишаване на сърдечната честота в покой, левокамерния контрактилитет и обема на кръвта (Фиг. 1).

Хормоните на щитовидната жлеза водят до намаляване на съпротивлението в периферните артериоли чрез пряко въздействие върху гладкомускулните клетки (VSM) и чрез намаляване на средното артериално налягане, с последващо вторично активиране на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и увеличаване на бъбречната натриево реабсорбция. Тези компенсаторни механизми водят до увеличаване на кръвния обем и преднатоварването.

В гладкомускулните клетки на съдове-



Downloaded from circ.ahajournals.org

**Фигура 1.** Ефекти на щитовидните хормони върху сърдечно-съдовата хемодинамика.  
**Figure 1.** Effects of thyroid hormone on cardiovascular hemodynamics.

### Влияние на тиреоидните хормони върху сърдечно-съдовата хемодинамика

Ефектите на тиреоидните хормони върху сърцето и периферните съдове включват намаляване на периферната съдо-

те, хормон-медираните ефекти са резултат от геномни и негеномни действия, върху мембранните йонни канали и ендогенната синтеза на азотен оксид, които водят до намаляване на системното съдо-

во съпротивление. (23,24) Релаксацията на гладкомускулните клетки води до намаляване на артериалното съпротивление и налягане, като по този начин се увеличава сърдечният дебит. Повишената продукция на ендотелен азотен оксид е резултат от  $T_3$ -медираните ефекти върху TR на протеин киназния път или чрез негеномни или геномни механизми.(21,25) Синтезираният азотен оксид в ендотелните клетки след това действа по паракринен начин на съседни гладкомускулни клетки на съдове, улеснявайки съдовата релаксация.

При хипертиреозидизъм системното съдово съпротивление намалява, а обемът на кръвта и перфузията в периферните тъкани се увеличава. Наблюденията, че хипертиреозидизмът повишава васкуларизацията предполага, че  $T_3$  има ефект върху ангиогенезата. (23)

Адреномедулинът е мощен вазодилатор, който чрез транскрипция се регулира от хормоните на щитовидната жлеза. Диекман и сътрудници (26) установяват, че въпреки намаляването на системната съдова резистентност при тиреотоксикоза, адреномедулинът се увеличава. Възстановяване на еутиреозидизма нормализира системната съдова резистентност, но не корелира с плазмените нива на адреномедулина, което доказва, че единствено  $T_3$  е независим определящ фактор на системното съдово съпротивление.

В отговор на намаляване на средното артериално налягане ренин-ангиотензин-алдостероновата система се активира и рениновата секреция се увеличава. (27) Каскадата от събития, които следват включва повишаване на нивата на ангиотензин I и II, ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE) (контролиран от нивото на  $T_3$ ) и алдостерон. Хормоните на щитовидната жлеза първо намаляват системното съдово съпротивление чрез пътища разглеждани по-горе, с последващо намаляване на средното артериално налягане. Това се долавя от юкстагломерулния апарат, в резултат на което се повишава рениновия синтез и секреция.  $T_3$  също така директно

стимулира синтеза на ренинов субстрат в черния дроб. (27) Следователно, от една страна хормоните на щитовидната жлеза намаляват системното съдово съпротивление и следнатоварване, от друга страна увеличавайки секрецията на ренин и алдостерон, увеличават съдовия обем и преднатоварване. Така те допринасят за увеличаване на сърдечния дебит.

Натриуретичните пептиди също се регулират от тиреоидните хормони и се променят в зависимост от стойностите на кръвното налягане и болестни състояния, които повлияват сърдечната функция. (28)

Серумните концентрации на еритропоетина се повишават при хипертиреозидни пациенти, въпреки че нивата на хематокрита и хемоглобина остават нормални, поради едновременното повишаване и на кръвния обем.

### **Сърдечно-съдови проява хипертиреозидизма**

Пациентите с хипертиреозидизъм много често се представят със симптоми, свързани със сърдечно-съдовата система, като сърцебиене, намален физически капацитет, задух при усилие, увеличено пулсово налягане и поява на предсърдно мъждене.

Сърдечният контрактилитет се увеличава, сърдечната честота в покой се повишава, сърдечния дебит нараства. Сърдечният дебит при покой може да се увеличи с 50% до 300% в сравнение със здрави, като резултат на комбинирания ефект от увеличената сърдечна честота в покой, увеличавания контрактилитет, увеличената фракцията на изтласкване, увеличавания кръвен обем и намалената системна съдова резистентност.

При хипертиреозидизъм непоносимостта към физическо натоварване може да е резултат от невъзможност за по-нататъшно увеличаване на сърдечната честота и фракция на изтласкване или по-ниската системна съдова резистентност, която обикновено се наблюдава при физически упражнения. При тежко или дългогодишно заболяване или при пациенти в напред-

нала възраст, слабостта на дихателната и скелетната мускулатура може да бъде доминираща причина за лесна уморяемост при физически усилия. В проучване от 24 пациенти, 67% от пациентите са имали обективни показатели и/или симптоми на нервно-мускулна дисфункция като причина за намален физически капацитет. (37)

В редки случаи, пациентите с хипертиреозизъм могат да се представят с или да развият гръдна болка и ЕКГ промени, предполагащи сърдечна исхемия. (38) При по-възрастните пациенти, за които се знае или се подозира подлежаща исхемична болест на сърцето, това е в резултат на увеличената миокардна кислородна консумация. Рядко млади пациенти с неизвестно сърдечно заболяване могат да се представят с подобни оплаквания. При такива пациенти коронарната ангиография показва нормална коронарна анатомия, като причината за тези оплаквания най-често се свързва с коронарен вазоспазм. Успешното лечение на хипертиреозизма води до обратимост на симптомите. (38,40)

Последни наблюдения са документирали появата на мозъчно-съдови исхемични симптоми при млади жени с Базедова болест. (39) Повечето случаи са докладвани в Азия, където болестта на Моуатоуа е честа и се характеризира с анатомично запушване на крайните части на вътрешните каротидни артерии. При тези пациенти лечението на хипертиреозизма може да предотврати по-нататъшни мозъчно-исхемични симптоми. (39) Тези наблюдения засилват значението на рутинни тестове на щитовидната жлеза (TSH) при пациенти, които се представят със сърдечни и церебрални исхемични симптоми. (1,4,29,40)

### **Ефекти на щитовидните хормони върху регулирането на кръвно налягане**

Популационни проучвания показват, че артериалното налягане се променя в целия спектър на функцията на щитовидната жлеза. (31,32) Счита се, че съществува линейна зависимост между TSH и систолното и диастолното артериално налягане.

Щитовидните хормони увеличават базалния метаболизъм в почти всички тъкани, органи и системи, а увеличаването на метаболитните изисквания довежда до промени в сърдечния дебит, сърдечно-съдовата резистентност и кръвното налягане (Фигура 2). (32) В много отношения тези промени са подобни на физиологичния отговор при физическо натоварване. (32)

За хипертиреозизма е характерно увеличеното пулсово налягане. Последни проучвания показват, че артериалната ригидност се увеличава при хипертиреозизъм, въпреки ниската системна съдова резистентност. Така излишъкът от щитовидни хормони причинява покачване на систолно кръвно налягане, като увеличението може да бъде доста драматично при възрастни пациенти с нарушен артериален кълмпаянс. Хипертиреозизмът може да се приеме като вторична причина за изолирана систолна хипертония.

### **Ефекти на щитовидните хормони върху белодробната артерия**

Белодробната хипертония е свързана с щитовидна дисфункция и предимно с хипертиреозизма. Предполага се, че ефектът на щитовидните хормони да намаляват системната съдова резистентност не се проявява в белодробната съдова мрежа. (32) Както пулмоналната хипертония, така и регургитацията на атриовентрикуларната клапа се срещат с изненадващо висока честота при хипертиреозидни пациенти. (33,34) Няколко клинични случая показват, че хипертиреозизма може да се представи с гясна сърдечна недостатъчност и трикуспидална регургитация. (35) В скорошно изследване на 23 пациента с Базедова болест, 65% от тях са имали белодробна хипертония. Почти всички пациенти са нормализирали повишеното налягане в белодробната артерия с достигане на еутиреозизъм. (34)

### **Ритъмни нарушения и хипертиреозизъм**

Синусовата тахикардия (в покой) е най-честото ритъмно нарушение при хипер-

тиреоидизъм. (29,41) Въпреки това, предсърдното мъждене (ПМ) най-често се асоциира с тиреотоксикозата. (42) Честота на ПМ при хипертиреоидизъм е между 2% и 20%. Разпространението на ПМ при пациенти с нормална щитовидна функция е 2,3% в сравнение с 13,8% при пациенти с изявен хипертиреоидизъм. (6) В скорошен доклад се установява, че при над 13000 хипертиреоидни пациенти честотата на ПМ е под 2%, което може би е резултат от по-ранно разпознаване на заболяването и лечение му. (42) При анализиране по възраст, се установява увеличение на честотата, която достига връх от 15% при пациенти над 70 години. Това потвърждават данните от групата на 40628 хипертиреоидни пациенти в Датския Национален регистър, при които се установява ПМ в 8,3%, като с най-висок риск са пациенти от мъжкия пол, с исхемична болест на сърцето, клапен порок или конгестивна сърдечна недостатъчност. Оказва се, че субклиничният хипертиреоидизъм носи същия висок относителен риск от ПМ, както клинично изявения. (43,44) Този явен парадокс е най-добре обясним в по-напреднала възраст и комбинация с други болестни състояния. При неселектирани пациенти, които се представят с ПМ, под 1% е резултат от явен хипертиреоидизъм. Въпреки че, честотата на тиреоидните заболявания при пациенти с новопоявило се предсърдно мъждене е ниска, възможността да се възстанови синусовия ритъм при възстановяване на еутиреоидното състояние оправдава изследването на щитовидните хормони.

Навременната диагностика на хипертиреозидизма и успешно му лечение с радиоiod или тиреостатици е свързано с възстановяване на синусовия ритъм в по-голяма част от пациентите в рамките на 2 до 3 месеца. (42) При възрастните пациенти (над 60 години) с ПМ и по-голяма давност, е по-малко вероятно спонтанното възстановяване на синусовия ритъм. Ето защо, след възстановяване на еутиреоидно състояние, ако ПМ персистира, трябва да се опита електрическа или фармакологична кардиоверсия. При лекувани по този начин пациенти, по-голяма

част от тях могат да възстановят синусов ритъм, който да се задържи за по-продължителен период от време.

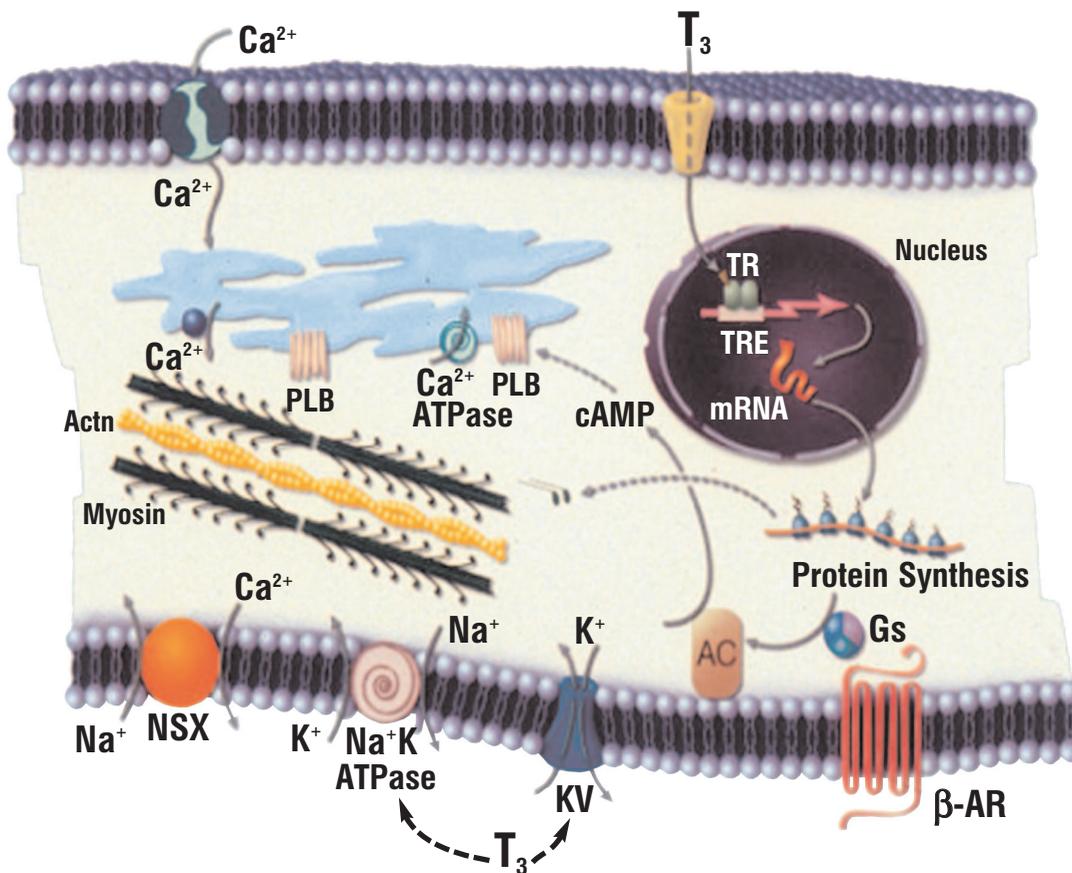
### **Сърдечна недостатъчност и хипертиреоидизъм**

Много често пациентите с хипертиреоидизъм могат да са с признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност. (1,4,40) С оглед на повечето проучвания, които показват увеличен сърдечен дебит и сърдечен контрактилитет, този факт е парадоксален. (22) Преди литературата се позоваваше на това като пример за високо дебитна недостатъчност. (1,36) Този термин не се прилага точно. Въпреки това, в група от пациенти с тежък и хроничен хипертиреоидизъм, високочестотна синусова тахикардия или ПМ могат да доведат до посттахикардна левокамерна дисфункция и сърдечна недостатъчност. (6) Това обяснява защо много пациенти с комбинация от хипертиреоидизъм и белези на сърдечна недостатъчност, нямат т.н. високодебитна сърдечна недостатъчност. Съществуващата исхемична болест на сърцето или хипертония може също да предразположи хипертиреоидния пациент за развитието на сърдечна недостатъчност. (4,6)

И при Базедовата болест и при тиреоидита на Хашимото е известна по-високата честотата на пролапса на митралната клапа. Последното от своя страна може да бъде причина за уголемяване на лявото предсърдие и предсърдно мъждене. Сред хората над 60 годишна възраст, ниското ниво на TSH е свързано с повишен риск от предсърдно мъждене, което на свой ред може да доведе до застойна сърдечна недостатъчност. (44,47)

Първоначално лечението с  $\beta$ -адренергични блокери на тиреотоксични пациенти за намаляване на сърдечната честота е било противопоказано. Сега то е първа линия в терапията на тези пациенти. (30,45) При пациенти с изявена сърдечна недостатъчност включваща белодробен застой е подходяща употребата на дигиталисови препарати и диуретици. (32)

Дефинитивното лечение на избор при



**Figure 1.**

$T_3$  effects on the cardiac myocyte.  $T_3$  has both genomic and nongenomic effects on the cardiac myocyte. Genomic mechanisms involve  $T_3$  binding to TRs, which regulate transcription of specific cardiac genes. Nongenomic mechanisms include direct modulation of membrane ion channels as indicated by the dashed arrows.

AC indicates adenylyl cyclase;  $\beta$ -AR,  $\beta$ -adrenergic receptor; Gs, guanine nucleotide binding protein; Kv, voltage-gated potassium channels; NCX, sodium calcium exchanger; and PLB, phospholamban.

Downloaded from [circ.ahajournals.org](http://circ.ahajournals.org)

**Фигура 1.**  $T_3$  ефекти върху кардиомиоцита.  $T_3$  има геномни и негеномни ефекти върху сърдечния миоцит. Геномният механизъм включва  $T_3$  свързване с TRs, които регулират транскрипцията на специфични сърдечни гени. Негеномните механизми включват пряка модулация на мембранните йонни канали, както е посочено с прекъснатите стрелки. AC, аденилат циклаза;  $\beta$ -AR,  $\beta$ -адренергичен рецептор; Gs, гуанин нуклеотид свързан протеин; Kv, волтаж-зависими калиеви канали; NCX, натриево-калциев обмен; PLB, phospholamban.

Базедова болест със сърдечна недостатъчност е радиоодлечението. (45,47) Това е безопасно и ефективно лечение, особено когато се комбинира с  $\beta$ -адренергични блокери. Лечението на хипертиреозидизма и възстановяването на еутиреоидно състояние често води до възстановяване на синусовия ритъм и до обратно развитие на сърдечните прояви.78,89 Значението на подходящата и адекватна терапия е доказано от проучвания, в които сърдечно-съдовите усложнения на тиреотоксикозата са се оказали основната причина за смърт. (48,49)

### Субклиничен хипертиреозидизъм и сърдечно-съдов риск

Разпространението на субклиничния хипертиреозидизъм се увеличава с напред-

ване на възрастта.  $10^{20}$  годишно кохортно проучване на възрастни пациенти, ниското ниво на TSH е било свързано с повишен риск от сърдечно-съдова смъртност50 и ПМ. (47)

Лечението на субклиничния хипертиреозидизъм е до известна степен противоречиво, но то се препоръчва при по-възрастни пациенти с многовъзлеста гуша или Базедова болест, особено ако те се считат за рискови за сърдечно-съдови заболявания. Ползите от възстановяване на нивата на TSH до нормални стойности се счита, че превъзхождат риска. (1)

### Заклучение

Увеличеният сърдечен дебит, характерен за хипертиреозидизма изглежда е адекватен отговор спрямо промените в пери-

ферната хемодинамика, а не резултат на увеличен миокарден контрактилитет. Този възглед е в съответствие с идеята, че сърдечният дебит обикновено се определя от нуждите на организма, а не от сърцето. Сърдечно-съдовата система при хипертиреозидизъм е под висок „стрес“ в покой и нейните функционални резерви са намалени. Поради това е възможно всяко събитие, което може да наруши цялостната ефективност на сърдечно-съдовата система (загуба на синусов ритъм, намаляване на миокардния контрактилитет) може да доведе до застойна сърдечна недостатъчност. Важно е да се отбележи, че постоянното увеличаване на сърдечната честота може от своя страна да влоши работата на сърцето с времето (обратима, индуцирана от тахикардията кардиомиопатия). От друга страна, сърдечният резерв пряко корелира с физическия капацитет и като се има предвид пряката връзка между абсолютните метаболитни разходи при натоварване и чувството за умора, не е изненадващо, че хипертиреозидните пациенти често се оплакват от нисък физически капацитет.

## КНИГОПИС/REFERENCES

- Klein I, Ojamaa K.** Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344:501-509.
- Dillmann WH.** Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12:447- 452.
- Danzi S, Klein I.** Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Minerva Endocrinologica.* 2004;29:139 -150.
- Kahaly GJ, Dillmann WH.** Thyroid hormone action in the heart. *Endocrine Rev.* 2005;26:704 -728.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S.** Effects of thyroid hormone on cardiac function: the relative importance of heart rate, loading conditions, and myocardial contractility in the regulation of cardiac performance in human hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:968 -974.
- Klein I.** Endocrine disorders and cardiovascular disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th ed. Philadelphia, Pa. W.B. Saunders; 2005:2051-2065.
- Irwin Klein, MD; Sara Danzi, PhD.** Thyroid Disease and the Heart. *Circulation* 2007;116:1725-1735.
- Brent G.** The molecular basis of thyroid hormone action. *N Engl J Med.* 1994;331:847- 853.
- Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR.** Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest.* 2005;115:2524 -2533.
- Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR.** Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocrine Rev.* 2002;23:38-89.
- Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K, Moerings EP, Hennemann G, Visser TJ, Lamers JM.** Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes. *Endocrinology.* 1996;137:4235- 4242.
- Lazar MA, Chin WW.** Nuclear thyroid hormone receptors. *J Clin Invest.* 1990;86:1777-1782.
- Wu Y, Koenig RJ.** Gene regulation by thyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:207-211.
- Danzi S, Dubon P, Klein I.** Effect of serum T3 on the regulation of cardiac gene expression: role of histone acetylation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289: 1506-1511.
- Hu X, Lazar MA.** Transcriptional repression by nuclear hormone receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2000; 11:6 -10.
- Hartong R, Wang N, Kurokawa R, Lazar MA, Glass CK, Apriletti, Dillmann WH.** Delineation of three different thyroid hormone-response elements in promoter of rat sarcoplasmic reticulum Ca<sub>2</sub>-ATPase gene. *J Biol Chem.* 1994;269: 13021-13029.
- Mintz G, Pizzarello R, Klein I.** Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:146 -150.
- Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I.** Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport and myocardial relaxation. *Circ Res.* 1994; 75:245-251.
- Klemperer J, Klein I, Gomez M, Helm R, Ojamaa K, Thomas S, Isom OW, Krieger K.** Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 1995;333:1522-1527.
- Davis PJ, Davis FB.** Nongenomic actions of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12:459-466.
- Hiroi Y, Kim H-H, Ying H, Furuya F, Huang Z, Simoncini T, Noma K, Ueki K, Nguyen N-H, Scanlan TS, Moskowitz MA, Cheng S-Y, Liao JK.** Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103: 14104 -14109.
- Park K, Dai H, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Selke F.** Direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg.* 1997; 85:734 -738.
- Vargas F, Moreno JM, Rodriguez-Gomez I, Wangenstein R, Osuna A, Alvarez-Guerra M, Garcia-Estan J.** Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:197-212.
- Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, Fazio S, Sacca L.** Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation.* 2001;104:3076 -3080.

25. **Kuzman JA, Gerdes AM, Kobayashi S, Liang Q.** Thyroid hormone activates Akt and prevents serum starvation-induced cell death in neonatal rat cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2005;39:841–844.
26. **Diekman MJ, Harms MP, Endert E, Wieling W, Wiersinga WM.** Endocrine factors related to changes in total peripheral vascular resistance after treatment of thyrotoxic and hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144:339–346.
27. **Laragh JH, Sealey JE.** Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens.* 2003; 16:407–415.
28. **Lewicki JA, Protter AA.** Physiological studies of the natriuretic peptide family. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. New York: Raven Press; 1995:1029–1053.
29. **Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, Filetti S, Lombardi G, Perticone F.** Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4701–4705.
30. **Ventrella S, Klein I.** Beta-adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *The Endocrinologist.* 1994;4:391–399.
31. **Asvold BO, Bjoro T, Nilsen T, Vatten LJ.** Association between blood pressure and serum TSH concentration within the reference range: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;9:841–845.
32. **Danzi S, Klein I.** Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:513–520.
33. **Merce J, Ferras S, Oltra C, Sanz E, Vendrell J, Simon I, Camprubi M, Bardaji A, Ridaio C.** Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med.* 2005;118: 126–133.
34. **Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, Civardi G, Lampugnani R, Delsignore R.** Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med.* 2006;17:267–271.
35. **Paran Y, Nimrod A, Goldin Y, Justo D.** Pulmonary hypertension and predominant right heart failure in thyrotoxicosis. *Resuscitation.* 2006; 69:339–341.
36. **Forfar JC, Muir AL, Sawyers SA, Toft AD.** Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for a possible reversible cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1982;307:1165–1170.
37. **Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH.** Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:750–755.
38. **Choi YH, Chung JH, Bae SW, Lee WH, Jeong EM, Kang MG, Kim BJ, Kim KW, Park JE.** Severe coronary artery spasm can be associated with hyperthyroidism. *Coron Artery Dis.* 2005;16:135–139.
39. **Im SH, Oh CW, Kwon OK, Kim JE, Han DH.** Moyamoya disease associated with Graves disease: special considerations regarding clinical significance and management. *J Neurosurg.* 2005;102:1013–1017.
40. **Osman F, Franklyn JA, Holder RL, Sheppard MC, Gammage MD.** Cardiovascular symptoms and cardiac rate and rhythm abnormalities improve with treatment in patients with hyperthyroidism. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49:71–81.
41. **Cacciatori V, Bellavere F, Pezzarossa A, Delleria A, Gemma ML, Thomaseth K, Castello R, Moghetti P, Muggeo M.** Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 2828–2835.
42. **Nakazawa H, Lythall DA, Noh J, Ishikawa N, Sugino K, Ito K, Hardman SM.** Is there a place for the late cardioversion of atrial fibrillation? A long-term follow-up study of patients with post-thyrotoxic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2000;21:327–333.
43. **Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteiger W, Eber O, Eber B.** Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J.* 2001;142:838–842.
44. **Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L.** Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2004; 164:1675–1678.
45. **Klein I, Becker DV, Levey GS.** Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med.* 1994;121:281–288.
46. **Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB.** Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994; 331:1249–1252.
47. **Delit C, Silver S, Yohalem SB, Segal RL.** Thyrocardiac disease and its management with radioactive iodine I-131. *JAMA.* 1961;29:262–267.
48. **Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P.** Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med.* 1998; 38:712–718.
49. **Franklyn JA, Sheppard MC, Maisonneuve P.** Thyroid function and mortality in patients treated for hyperthyroidism. *JAMA.* 2005;294:71–80.
50. **Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA.** Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet.* 2001;358:861–865.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Б. Каназирев

Катедра по Пропедевтика на вътрешните болести, МУ, Варна

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

B. Kanazirev

Dept. Internal Medicine, Medical University, Varna, Bulgaria

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

**Адрес на редакционната колегия:**

Клиничен център – МБАЛ по ендокринология, „Акад. Иван Пенчев“ ул. „Здраве“ №2, 1431 София;

Проф. Б. Лозанов  
тел. (02) 985 6001; факс (02) 987 4145; Мобилен: 0888/680 343 (проф. Лозанов),  
E-mail: bojann\_lozanov@hotmail.com

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

**Editorial Board Address for Correspondence:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

#### **Титулна страница**

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

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

Забележка: при статии от чужди автори българският текст следва английския. Точният превод от английски на български се осигурява от редакцията. Това се отнася и за останалите текстове, включително 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 и опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни

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

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

#### **Title page**

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

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

The original research reports should have the following structure: introduction (states the aim, summarizes the rationale for the study), subjects and materials, methods (procedure and apparatus in sufficient detail, statistical methods), results, discussion, conclusions (should be linked with the aims of the study, but unqualified statements not completely supported by research data should be avoided). This 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 initials, names of the sec-

текстове на български и на английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се остава 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 фамилието име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последва ни от фамилието име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – 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 кореспонденцията 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.

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

### **Examples**

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

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

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

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

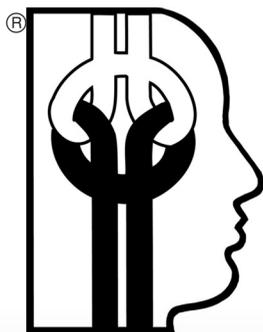
### **Submission of manuscripts**

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

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

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

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СНМД в България

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

*Главен редактор*  
Проф. Боян ЛОЗАНОВ

*Научен секретар*  
Р. КОВАЧЕВА

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

*Editor-in-chief*  
Prof. Bojan LOZANOV

*Scientific secretary*  
R. KOVATCEVA

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

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

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

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

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