



ISSN 1310-8131

Том / Volume I

Книжка / Number 1-1996

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ **ENDOCRINOLOGIA**

Списание на Научното Дружество по Ендокринология към СНМД в България

Гл. редактор: Боян Лозанов

Зам гл. редактор: Драгомир Коев

Научен секретар: Филип Куманов

Редакционна колегия:

М. Андреева, Г. Дашев

Л. Дянков, С. Захариева

К. Коприварова, Ив. Мендизов

М. Протич, Вл. Христов

Редакционен съвет:

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева

Г. Кирилов, Л. Коева

Ст. Миланов, Хр. Нончев

Н. Овчарова, Т. Сечанов

С. Симеонов, Ив. Цинликов

Международен научен съвет

М. Бергер (Дюселдорф), А. Булатов (Москва),

Ф. Деланж (Брюксел), К. Жафиол (Монпелие),

А. Изидори (Рим), С. Имамоглу (Бурса),

П. Корвол (Париж), П. Кеңдъл-Тейлър (Нюкаслъ

на Тайн), Х. Кийн (Лондон),

И. Климеш (Братислава), М. Кокулеску (Букурещ),

Д. А. Кутрас (Атина), Ж. Метелко (Загреб),

Е. Нишлаг (Мюнстер), А. Пинчера (Пиза),

М. Сerrano Риос (Мадрид), Й. Фьовени (Будапеща)

Journal of the Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

Editor - in - Chief: Bojan Lozanov (Sofia)

Deputy Editor: Dragomir Koev (Sofia)

Scientific Secretary: Philip Kumanov (Sofia)

Editorial Board:

M. Andreeva (Sofia), V. Christov (Sofia),

G. Dachev (Sofia), L. Diankov (Sofia),

K. Koprivarova (Sofia), I. Mendizov (Sofia),

M. Protich (Sofia), S. Zacharieva (Sofia),

Advisory Board:

P. Angelova-Gateva (Sofia), G. Kirilov (Sofia),

L. Koeva (Varna), S. Milanov (Sofia),

Chr. Nonchev (Sofia), N. Ovcharova (Sofia),

T. Sechanov (Sofia), S. Simeonov (Plovdiv),

B. Vassileva (Sofia), I. Zinlicov (Pleven)

International Scientific Board:

M. Berger (Düsseldorf), A. Bulatov (Moscow),

P. Corvol (Paris), M. Coculescu (Bucharest),

F. Delange (Brussels), J. Fovenyi (Budapest),

S. Imamoglu (Bursa), A. Isidori (Rome),

C. Jaffiol (Monpellier), H. Keen (London),

P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),

I. Klimes (Bratislava), D. A. Koutras (Athens),

E. Nieschlag (Münster), Z. Metelko (Zagreb),

A. Pinchera (Pisa), M. Serrano Rios (Madrid),

Съдържание

Уводна статия на Гл. редактор
Обзори:

- **В. Гранже, Н. Гроле, Р. Моасе /Франция/**: Мястото на метформина в лечението на неинсулинозависимия захарен диабет днес

- **Б. Лозанов**: Левотироксинът в съвременното лечение на ендемичната и спорадичната гуша

Оригинални статии

- **Кл. Жафиол, П. Пюжел, Ж. П. Дорес, Н. Нскала, Ж. Геренова, А. Балде, Д. Ванро, Ж. Бринже**: Прогностични фактори в еволюцията на диференцирания тиреоиден карцином. Смиътът от подтискане тиреотропната секреция

- **Л. Коева, К. Христозов**: Лечение на тиреодита на Хашимото с Левотирокс

- **Вл. Христов, С. Златева**: Метформин - актуална терапевтична концепция при неинсулинозависимия диабет

- **Н. Овчарова, П. Каменова, Д. Коев, П. Ангелова-Гатева, А. Киряков**: Лечение с метформин на болни от неинсулинозависим захарен диабет с вторична резистентност към сулфанилуреинни препарати

- **Кр. Павлов, С. Владева, Д. Троев**: Влияние на метформина върху липидната обмяна при болни със захарен диабет и хиперлиппротеинемия

- **С. Владева, Кр. Павлов, Л. Минчева, М. Митков**: Влиянието на метформина върху глюкозотолерансния тест и наднорменото телесно тегло

Актуални проблеми

- **К. Коприварова**: Консенсус - ръководство за лечението на инсулинозависимия (I тип) захарен диабет в детско-юношеската възраст

In Memoriam

- **Г. Дашев**: Акад. Ив. Пенчев

Предстоящ научен форум: XXIV Балканска медицинска седмица (Плевен, 10-13 IX 1996г.): Захарен диабет и неговите усложнения. Сателитен симпозиум „Ив. Пенчев“ - Лечение на захарния диабет.

Календар на международните научни форуми - 1996 година

Хроника

Указания за авторите

Талон за абонамент

Contents

3 Editorial
Reviews

6 - **V. Grangé, H. Grulet, P. Moysset**: The place of metformin in the treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus today

12 - **B. Lozanov**: Levothyroxin in the current treatment of endemic and sporadic goitres

Original reports

18 - **C. Jaffiol, P. Pujol, J.P. Daures, N. Nskala, J. Guerenova, L. Baldet, D. Vannereau, J. Bringer**: The prediction factors in the evolution of differentiated thyroid carcinoma. The significance of TSH suppression

28 - **L. Koeva, K. Hristozov**: The treatment of Hashimoto's thyroiditis with Levothyrox

33 - **V. Christov, S. Zlateva**: Metformin - actual therapeutic concept in non-insulin dependent diabetes mellitus

37 - **N. Ovcharova, P. Kamenova, D. Koev, P. Angelova-Gateva, A. Kiriakov**: Treatment with metformin of patients with non-insulin dependent diabetes mellitus with secondary failures of sulfonylureas

42 - **K. Pavlov, S. Vladeva, D. Troev**: Influence of metformin on lipid metabolism in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinemia

48 - **S. Vladeva, K. Pavlov, L. Mincheva, M. Mitkov**: Influence of metformin on the impaired glucose tolerance and obesity

Actual Practice

52 - **K. Koprivarova**: Consensus-guidelines for the management of insulin-dependent (type I) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence

55 In memoriam

- **G. Dashev**: Acad. Prof. Dr I. Penchev

57 **Forthcoming scientific events**: XXIV-eme Semaine Medicale Balkanique (Theme principal: DIABETE ET SES COMPLICATION) et symposium satellite „I. Penchev“ sur le theme „TRAITEMENT DU DIABETE SUCRE, Pleven (Bulgarie), 10-13 Septembre 1996

57 **Calendar of scientific international meetings in endocrinology - 1996**

59 **News Items**

60 **Instructions to Authors**

63 **Subscription form (added)**

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6 Dame Gruev Str., Sofia 1303 - Bulgaria; phone (0359) 2-878-588; phax (0359) 2-874-145

Prof. B. Lozanov, Editor - in - chief



Българската ендокринологична школа, основана преди повече от 50 години от акад. проф. д-р И. Пенчев, не е имала досега свое периодично научно списание. Нуждата от таква специализирано издание у нас, особено през последните години, нарастна твърде много поради бързото развитие и нарастващия интерес към постиженията на съвременната клинична и фундаментална ендокринология. От съществено значение е също необходимостта от разширяване на възможностите за публикуване на научни разработки от български автори, както и за по-интензивен обмен на научни познания и информация в национален и в международен мащаб. Целта на новосъздаденото списание „Ендокринология“ е да отговори на тези нужди, осигурявайки съвременен и високо научно ниво на отпечатваните материали, които се отнасят до съществени проблеми на **клиничната ендокринология**. Надежда за това ни дава и участието на изтъкнати учени-ендокринологи от редица европейски страни в Международния научен съвет

The Bulgarian School of Endocrinology, founded by Academician Professor Dr. Ivan Penchev more than fifty years ago, has never had a scientific periodical of its own. The need for specialized publications on endocrinology in Bulgaria has become particularly urgent in the recent years, due to the intensive development of, and growing interest in, the modern clinical and fundamental endocrinology. The need to expand the opportunities of Bulgarian authors to publish scientific articles, as well as for a more extensive exchange of scientific knowledge and information on national and international levels, is equally urgent.

With these needs in mind, the Bulgarian Society of Endocrinology founded the journal ENDOCRINOLOGIA. This journal will provide current and high-level scientific information relating to major items in clinical endocrinology.

The International Scientific Board of ENDOCRINOLOGIA has enjoyed the participation of many outstanding endocrinologists from a number of European countries. The publications of original foreign articles is necessary for any issue that as-

на списанието. Редакционният съвет високо оценява и изказва искрена благодарност за тяхното съгласие за сътрудничество. Отпечатването на оригинални чуждестранни статии и научни разработки е необходимо условие за висок рейтинг на българското издание в международната периодика в областта на ендокринологията. За това трябва да допринесат също компетентните и задълбочени рецензии на представените материали, разнообразието в съдържанието, както и съвременният дизайн на списанието, които, надяваме се, ще отговарят на приетите международни стандарти.

Сп. „Ендокринология“, периодично издание на Българското научно дружество по ендокринология, започва да излиза в 4 книжки годишно, с тенденция да се увеличи броят на книжките до 6 (през 2 месеца). Списанието ще излиза на български език, със заглавия, подробни резюмета и илюстрации на български и английски. Предоставяните от чужди автори материали ще се отпечатват на английски, с подробен или цялостен превод на български език. Ще бъдат публикувани оригинални научни статии, обзори, казуистични съобщения, рецензии на книги, информация за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и групи срещи у нас и в чужбина, както и групи материали за научна хроника, съобщения, раздел „In memoriam“, в който ще бъдат отбелязвани годишнини на бележити български и чуждестранни учени. Изданието ще се разпространява чрез або-

pires to receive high rating from international periodicals in endocrinology. The Editorial Board greatly appreciates the contributions of the members of the International Scientific Board, and of all persons who provided competent and extensive referens of the materials submitted.

The Editorial Board has made every effort to conform the contents and layout of the Journal to the contemporary standards. Initially, ENDOCRINOLOGIA will be published 4 times per year. It is hoped that the issue will eventually increase to six numbers per year. The Journal will be published in Bulgarian, with detailed abstracts and illustrations in both Bulgarian and English. Materials submitted by foreign authors will be published in English with a Bulgarian translation, either in abridged or in full volume. Journal will include original articles, reviews, casuistics, research communications, book reviews, information regarding past and future congresses and other forums in Bulgaria and abroad, along with any other materials relevant to the **clinical endocrinology**. The Journal will contain sections on scientific news briefs, notices, memorials and commemorations of prominent Bulgarian and foreign researchers in the field of endocrinology. The Journal will be distributed primarily through subscriptions and a small number of issues will be individually sold.

The Editorial Board looks forward to the active participation of Bulgarian and European endocrinologists as authors and subscribers to the Journal. We also look forward to the cooperation of publishers and sponsors whose help makes this pos-

намент , а малка част от тиража - чрез свободна продажба.

Редакционната колегия разчита на активно сътрудничество на авторите, на интереса на българските ендокринолози и други специалисти, на вниманието на европейската ендокринологична общност, а също на помощта на всички сътрудници, издатели и спонсори, без която е невъзможно осъществяването на поставените цели и намерения. Началото на настоящето издание е поставено с помощта на **Издателска къща „Тилиа“ (София)**. Първият брой, съдържащ докладите и научните съобщения, изнесени на състоялия се през м. март 1996 г. в София Симпозиум върху клиничното приложение на препаратите Stagid и Levothyrox, е спонсориран от фармацевтичната фирма **„Merck Clevenot“ (Франция)** и със съдействието на **„МАИМЕКС-ЕООД“ - София**. На упоменатите издатели и спонсори изказваме искрена благодарност, с надеждата за бъдещо активно сътрудничество.

На всички сътрудници и читатели на сп. „Ендокринология“ пожелаваме научен, професионален и личен просперитет, а на новото списание -

НА ДОБЪР ЧАС!

Гл. редактор:

Проф. Б. Лозанов, д. м. н.

sible. We offer our special thanks to **TILIA Publishing House in Sofia** who laid out the first edition of the Journal. The first issue contains articles and reviews delivered at a Symposium on the clinical application of **Stagid** and **Levothyrox** which was held in Sofia, Bulgaria, in March 1996, and was sponsored by **„Merck-Clevenot“ (France)** with the assistance of **„MAIMEX“ (Sofia)**. Many thanks to the contributors, publishers and sponsors of the first edition of the Journal.

To all future contributors and readers of ENDOCRINOLOGIA we wish a scientific, professional and personal success. And to the new Journal,

GOOD LUCK!

**Prof. Bojan Lozanov, M. D, Dr. Sci. Med.
Editor-in-Chief**

Мястото на метформина в лечението на неинсулинозависимия захарен диабет днес

В. Гранжé, Н. Грюле, Р. Моасе (Франция)

The place of metformin in the treatment of non-insulin dependent diabetes (NIDDM) today

V. Grangé*, H. Gulet**, P. Moysset**

* Laboratories MERCK-CLEVENOT, France; ** Centre Hospitalier, Reims, France

Резюме

Биганидите като средство за намаляване на кръвната захар са въведени в лечението на неинсулинозависимия захарен диабет през 1957 г.

Характеристиките на метформина предлагат потенциални предимства при болни с наднормено тегло, като се противопоставят на хипергликемията, без да причиняват наддаване на тегло и без да увеличават хиперинсулинемията. Той намалява инсулинорезистентността по пътя на повишено инсулин-рецепторно свързване. Интерес представлява влиянието на метформина върху липидната обмяна, тъй като нарушението ѝ води до развитието на атеросклероза. Метформинът намалява плазмените триглицериди при лица без диабет и при болни с НИЗЗД. Описани са намаление на общия холестерол и слабо повешение на HDL-холестерола.

Метформинът може да се прилага в комбинация със сулфанилурейни препарати или с инсулин, което позволява да се намалят дневните инсулинови нужди.

Метформинът се понася добре, като се изключат гастроинтестиналните смущения, които се срещат в 5% от болните. Рискът от лактидоза изисква стриктно спазване на противопоказанията за прилагането му, особено бъбречни и чернодробни заболявания и хипоксия.

Метформинът е полезно средство за лечение на инсулинорезистентни болни с НИЗЗД с наднормено тегло. Ефектите на метформина върху липидната обмяна и инсулиновата резистентност могат да бъдат от полза при болните с НИЗЗД и отварят нови перспективи за клинични проучвания.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: метформин, НИЗЗД, инсулинова резистентност, липиден обмен

Abstract

The biguanides were introduced in 1957 as oral glucose lowering agents to treat non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM).

The actions of metformin offer potential advantages for overweight patients. In addition to countering hyperglycemia without causing weight gain, metformin does not increase hyperinsulinemia and seems to decrease insulin resistance mainly in increasing insulin-receptor binding. The effects of metformin on lipid contribute to the development of arterial vascular disease. Metformin decrease triglyceride plasma levels in non diabetic subjects and in NIDDM. A decrease of total cholesterol plasma levels has been described, as well as a small increase in HDL cholesterol.

Metformin can be given in combination with sulfonylureas, or in combination with insulin, permitting to diminish daily insulin requirements. Except some gastrointestinal disturbances affecting around 5% of patients, metformin is well tolerated. The risk of lactic acidosis requires strict observance of contraindications, especially renal and hepatic diseases and hypoxia.

Metformin offers a useful treatment for insulin-resistant overweight NIDDM patients. Metformin's effects on lipid metabolism and insulin resistance may also be of benefit in NIDDM and open new ways in clinical research.

KEY WORDS: metformin, NIDDM, insuline resistance, lipid metabolism

Метформинът е на разположение на френските лекари от 1959 година, и след една бурна история, затвърждава мястото си в лечението на неинсулинзависимия захарен диабет и получава разрешение за употреба в Съединените щати през 1994 г.

За пръв път бигванидите се споменават през Средновековието, когато за лечение на диабета в Източна и Южна Европа се използва растението *Galega Officinalis* [1]. Това растение, богато на моногванидин, се споменава в книгата на Матеус за елементарните лекарства, писана между 1130 и 1160 г.

През XIX век за лечение на диабета се използват някои семена. Гванидинът, който е твърде токсичен, за да може да се използва за клинични цели, е заместен през XX век от инсулина. Бигванидите започват да бъдат проучвани отново, когато се откриват новите производни, които са с по-малка токсичност. Измежду тези медикаменти, метформинът е препаратът с най-добра поносимост.

Фармакокинетика

Метформинът се абсорбира в тънките черва и има бионаличност между 50 и 60%. Елиминира се непроменен през бъбреците и не се свързва с плазмените протеини. Ефектът му се проявява след една седмица, като максималният му ефект се получава след 2-3 месеца.

Начин на действие

Действие върху метаболизма на глюкозата

Метформинът:

- намалява чревната резорбция на глюкозата, което има за следствие намаляването на постпрандиалната хипергликемия;
- намалява глюконеогенезата в черния дроб, като по този начин намалява чернодробната продукция на глюкоза и кръвната захар на гладно;
- повишава периферната утилизация на глюкозата, главно на ниво мускул, като намалява инсулиновата резистентност на мускулите.

Действието на метформина е антихипергликемизиращо и допринася за намаляването на кръвната захар на гладно и постпрандиално с 25-30%, без да се повлиява секрецията на инсулин: базалната инсулинемия намалява или остава непроменена [2].

Метформин и инсулинорезистентност

Инсулинорезистентността е в основата на синдрома X, описан от Reaven през 1988 [3]. Наблюдава се в 25% от общата популация и е свързана с повишена заболеваемост от ИБС.

- Синдромът X включва:
- артериална хипертония;
 - нарушен глюкозен толеранс;
 - дислипидемия;

хиперинсулинемия.

Напоследък към тях допълнително се прибавят:

- андроидно затлъстяване;
- хипофибринолиза.

Много автори са проучвали механизма на действие на метформина при инсулинорезистентност: *in vitro*, метформинът повишава свързването на инсулина с инсулиновите рецептори (еритроцити, моноцити, хепатоцити, адипоцити и мускулни клетки) [43, 44, 45, 46]. Описани са два основни механизма: увеличаване на броя на рецепторите и повишаване на автофосфорилирането на мембранните протеини, които имат специфична роля за пострецепторното действие на инсулина;

фактът, че метформинът улеснява усвояването на глюкозата при един модел клетки, нечувствителни на инсулин, предполага възможността той да повлиява глюкозните транспортери (основно GLUT 4).

Метформин и липидна обмяна

При болните от диабет, рискът от ИБС е 2-3 пъти по-висок, отколкото на общата популация. След 20 годишна еволюция на заболяването, около 60% от диабетите имат засягане на кръвоносните съдове, което е причина за смъртта в 75% от случаите.

Интересът към действието на метформина върху липидната обмяна се повиши, след като се установи връзката между нарушенията в мастната обмяна и заболеваемостта от ИБС.

Инсулинорезистентността се асоциира с хипертриглицеридемия по различни механизми [4, 5, 6, 7, 8]:

- намаляване на катаболизма на VLDL поради намаляване активността на липопротеинлипазите;
- повишаване на чернодробната секреция на VLDL.

Инсулинорезистентността е отговорна за повишаването на свободните мастни киселини чрез намаляването на антилиполитичното действие на инсулина. Притокът на субстрати в черния дроб повишава синтеза на VLDL.

Проучванията с кламп-техника показват, че метформинът подобрява чувствителността към инсулина с около 30% [9, 10, 11, 12, 13], подобрява гликемията без промяна на инсулинемията [10, 14, 15, 16] и намалява инсулиновите нужди при инсулинозависим захарен диабет [17, 18].

Хипертриглицеридемията: рисков фактор за атеросклероза

Повишаването на триглицеридите е независим рисков фактор за ИБС при различни популации, в това число и при диабетно болните.

Действието на VLDL-триглицеридите върху атеросклерозата може да бъде директно (фактор за

тромбоза) или индиректно, чрез намаляване на HDL-холестерола, индуцирано от хипертриглицеридемията.

Много проучвания показват, че метформинът води до понижаване на кръвното налягане, повишаване на фибринолитичната активност в кръвообращението, намаляване на телото и най-вече до подобряване на липидния профил.

а) отворени проучвания

При извършените отворени проучвания много автори намират намаление на холестерола във VLDL и потвърждават редуцията на триглицеридемията. Този ефект може да се дължи на подобряването на гликемичния контрол. Все пак, Schneider [19], Fedele [20] и Marsiag [20, 21] доказват, че промените в нивото на липидите са независими от промените в гликемичния контрол.

холестерол с повешаване на HDL-холестерола.

в) Рандомизирани проучвания: сравняване на метформин със сулфанилуреинни препарати (СУП)

Метформинът и СУП водят до еднакво подобряване на гликемичния контрол, което позволява да се озени влиянието им върху липидния метаболизъм. В тези проучвания се намира понижението на триглицеридите, което е асоциирано с намаление на общия и LDL-холестерола и повишение на HDL-холестерола. Този ефект е още по-значим, ако е налице хипертриглицеридемията.

Така, хиполипемизиращата активност на метформина представлява интересен аспект от неговите свойства, като трябва да се знае, че:

-диабетът, независимо от промените в липидния статус, до които води, е рисков фактор за атеросклероза;

Таблица 1. / Table 1.

Автори Authors	n =	Метформин metformine dose	Срок Time	Общ хол Total chol	LDLchol HDLchol	Тригл TG	Други Others
HAUTECOUVREURE (22)	376	2800mg	4 М	↘ (10%)		↘ (35%)	
REAVEN (9)	13	2500mg	3 М	↘ (VLDL Chol)		↘ (VLDL TG)	
HOLLENBECK (23)	9	2500mg	3 М	↘ (HDL Chol)		↘ (VLDL TG)	
RAINS (24)	14		18 S	↘	↘	↘	
RICCIO (14)	6	1700mg	4 S	=		↘	
WU (25)	12	2500mg	4 М	↘ (VLDL Chol)	↗	↘ (VLDL TG)	
DE FRONZO (26)	14		3 М	↘ (18%)	↗ (10%)	↘ (40% OB) ↘ (23% NO)	
TAYLOR (27)	113 690B	1500mg	12 М	= HOBD = FOBD ↘ (10%) HOBM = FOBM	↗ (10%) = = =	↘ (40%) = ↘ (40%) ↘ (30%)	↘ ApoB30% ↗ ApoA15%
FEDELE (20)	19	2.55 g	3 М	↘ (12%)		↘ (40%)	
CAMPBELL (16)	14	1 до 3 g	6 М	=		=	
KAURT (28)	1823	0.85 до 2.5 g	3 М	↘ (9%)		↘ (16%)	
TEUPE (29)	100	1700 mg	2 ans	=		=	
DE FRONZO (30)	632		6 М	(-4%)*	(-6%)* (+1.8%)*	(-6%)*	

б) рандомизирани проучвания: сравняване на метформин с плацебо.

Тези проучвания показват едно постоянно намаление на триглицеридите от порядъка на 10 до 40%, много често асоциирано с намаление на общия

-инсулинорезистентността, която се намира при болшинството болни с неинсулинозависим захарен диабет, допринася за синдрома X, който е рисков фактор за ИБС.

Таблица 2. / Table 2.

Автори Authors	n =	Метформин metformine dose	Срок Time	Общ хол Total chol	LDLchol	HDLchol	ТригЛ TG	Други Others
GOODMANN (15)	289		6 М	↘	↘		↘	
GUILIANO (31)	289	1700mg	6 М	↘ (5%)		↗ (10%)	↘ (10%)	
QUATRARO (32)	55	1700mg	6 М	↘		↗	↘	
SCHNEIDER (19)	40	1700mg	3 М	↘ (5%) (VLDL Chol)	=		↘ (30%) (VLDL TG)	↗ Apo A1 ↘ Apo B
MARENA (10) (croisee)	10	1000mg	6 S	=		↗	↘	
NAGI (13)	27	1700mg	12 S	↘	↘	=	↘	

Таблица 3. / Table 3.

Автори Authors	n =	Метформин metformine dose	Срок Time	Общ хол Total chol	LDLchol	HDLchol	ТригЛ TG	Други Others
CHAN (33) (croisee)	12		8 S	↘			↘	
NURY (34)	60	1700mg	3 М	↘ (8%) OB ↘ NO ↘	↘ ↘	↗ =	+ 10% S* -10% M*	
RAINS (35)	35	1 до 3g	3 М	↘ (7%)	↘ (3%)	=	=	
CAMPEBELL (36)	48		12 М	=	=	=	=	
HERMANN (37)	116	0.5 до 1g		=	↘ (5%)		↘ (10% obeses)	
ELKELES (38)	35	0.5 до 3g	3 М	↘	↘	=	=	
HERMANN (39) (croisee)	22		12 М	=	=	↗	=	

Противопоказания и поносимост

По-голямата част от страничните действия на метформина, които са основно от страна на храносмилателната система, могат да бъдат избягнати

или намалени с първоначално прилагане на малки дози Стажид по време на хранене. Смущенията от гастроинтестиналния тракт изчезват със спирането на приема на препарата.

Основният проблем, поставян при лечението

с бигваниди, е рискът от лактацидоза. Този риск е съществувал при прилатането на феноформин, който отдавна е изоставен.

Рискът от лактацидоза при прилагането на метформин, който е с различни фармакологични свойства от феноформина, се оценява между 0 и 0,8 на 1000 пациента x години и е по-малък от риска за хипогликемия при прилагането на СУП. Според литературни данни, този риск от лактацидозата не е в основата на повишена заболеваемост или смъртност при болните, лекувани с метформин.

В канадско проучване, при 56 000 пациенти x години, които покриват периода 1972-1989 година, метформинът, назначаван в доза 2,5 - 3 грама/дневно при болни, които не са имали нарушена бъбречна или чернодробна функция, не е довел до нито един случай на лактацидоза.

В действителност, според обзора на L.S. Negmann [40], голямата част от инцидентите с метформин се дължат на неправилна употреба или на приета голяма дозировка при опит за самоубийство.

Прилагане на метформин в комбинация с други автодиабетни препарати

С оглед на описаното по-горе действие на Стажид, той може да намери място при всички антидиабетични предписания. Всички терапевтични комбинации са възможни, ако търсената цел е подобряването на инсулиновата чувствителност. Ако болният показва смущения в инсулиновата секреция, предимно изразени с високи постпрандиални гликемии, комбинацията със СУП е напълно възможна и дори препоръчителна. Предимството на комбинацията е във възможността за намаляване на дозите на СУП, а това ще доведе до намаляване на риска от хипогликемии и риска от наддаване на тегло. При провеждането на инсулинолечение, Стажид е показан при всички случаи с наднормено тегло, или при случаи, когато повишаването на инсулиновите дозировки не дава очаквания резултат. Това са две много често срещани ситуации при болни, които са първоначално неинсулинозависими, но които на по-късен етап се нуждаят от инсулинолечение поради неефективността на пероралните средства [41].

При болните с инсулинозависим захарен диабет предписването на Стажид също е показано, когато има наднормено тегло, което пречи на оптималното действие на инсулина. Наблюдава се значително подобрение в случаи, когато прогресивното увеличение на инсулиновите дози води до повишаване на теглото без да подобри гликемичния контрол. Някои проучвания показват значимо намаляване на инсулиновите нужди след включването на бигваниди, като максималният ефект настъпва малко след започване на лечението с тях [42]

ИЗВОДИ

Клиничните проучвания показват ефективността на метформина при самостоятелното му приложение или в съчетание със СУП, върху гликемичния контрол при болните с неинсулинозависим захарен диабет, особено ако е налице наднормено тегло.

С действието си върху инсулинорезистентността и липидния метаболизъм, метформинът се явява подходящ медикамент в цялостното лечение на захарния диабет и неговите късни усложнения, измежду които са сърдечно-съдовите заболявания и които са важен фактор за повишената заболеваемост и смъртност при болните с неинсулинозависим захарен диабет.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Brogard J.M., J.F. Brickle, I. Robillart. *Heurs et malheurs des biguanides*. La Revue du Praticien 1996, 10, 333, pp. 19-26.
2. Campbelle I.W. *Management of type 2 Diabetes Mellitus with Special Reference to Metformine Therapy*. Diabete Metabolism 1991, 17, pp. 191-96.
3. Reaven G.M. *Role of Insulin Resistance in human disease*, Diabetes 1982, 37, pp. 1495-1607.
4. Reaven G.M. *Insulin Resistance NIDDM: does it Exist and Can it be Measured*. Diabetes 1982, 74, 3, pp. 3-17.
5. Ziegler O., I. Got, P. Drouin. *Lipoprot'eines et diab'ete*. In: Trait'e de Diab'etologie, Ed. Pradel. p. 231-249.
6. Taskinen M.E. *Lipoprot' ein lipase in diabetes*. Diabete Metab. Rev. 1987, 3, pp. 551-570.
7. Tobey T.A., M. Greenfield, F. Kraemer. *Relationship between Insulin Resistance, Insulin Secretion, VLDL Kinetics and Plasma Triglyceride in Normotriglyceride Man*. Metabolism 1981, 30, 165-171.
8. Olefsky J.M., G.M. Reaven, J.W. Farquhar. *Effects of Weight Reduction on Obesity: Studies of Carbohydrate and Lipid Metabolism*. J. Clin. Invest. 1974, 53, pp. 64-76.
9. Reaven G.M., P. Johnston, C.B. Hollenbeck. *Combined Metformin-Sulfonylurea Treatment of Patients with NIDDM in Fair to Poor Glycemic Control*. J. Clin. Endoc. Metab. 1992, 74, 5, pp. 1020-1026.
10. Marena S., V. Tagliaferro, G. Montegrosso et al. *Metabolic Effects of Metformin Addition to Chronic Glibenclamide Treatment in type 2 Diabetes*. Diab. Metab. 1994m 20, 1, 15-19.
11. Widden I., J.G. Frikson, L.C. Groop. *Metformin Normalizes non Oxidative Glucose Metabolism in Insulin Resistant Normoglycemic First Degree of Patients with NIDDM*. Diabetes 1992, 41, 3, pp. 354-358.
12. Nosadini R., A. Avogaro, R. Travisan. *Effects of Metformin on Insulin Stimulated Glucose turn over and Insulin Binding to Receptors in type 2 Diabetes*. Diabetes Care 1987, 10, 62-67.
13. Nagi D.K., J.S. Yudhin. *Effects of metformin on Insulin Resistance; risk Factors for Cardiovascular Disease and Plasminogen Activator*. Diabetes Care 1993, 16, 4, pp. 653-655.

14. Riccio A., S. Del Prato, S. Vigili de Kreutenberg. *Glucose and Lipid Metabolism in NIDDM. Effects of Metformin*. Diabetes Metab., 1991, 17, pp. 180-184.
15. Goodman A.M. *Efficacy and Safety of Metformin in NIDDM: Results of a Multicenter Trial*. Diabetes 1993, 42, Suppl. 1: 57 A.
16. Campbell I.W., C. Duncan, N.W. Patton. *The Effects of Metformin on Glycaemic Control, Intermediary Metabolism and Blood Pressure in NIDDM*. Diab. Med. 1987, 4, 4, 337-341.
17. Pagano D., V. Tagliaferro, G. Carta et al. *Metformin reduces insulin requirement in type 1 Diabetes*. Diabetologia 1983, 24, pp. 351-354.
18. Gin H., C. Messerschmitt, E. Brattier. *Metformin Improved Insulin Resistance in Type 1 Insulin Dependant Diabetic Patients* Metabolism, 1985, 34, 10, pp. 923-925.
19. Schneider J. *Effects of Metformin on Dyslipoproteinemia in NIDDM*. Diab. Metab. 1976, 2, pp. 127-134.
20. Fedele D., A. Tiengo, R. Nosadni et al. *Hypolipidemic Effects of Metformin in Hyperprebeta Lipoproteinemia*. Diab. Metab. 1976, 2, pp. 127-134.
21. Marsiag H.I., C. Catalano, C.F. Sum. *Managment of Newly Diagnosed NIDDM: a Retrospective Audit*. Diabe.Res.Clin. Pract. 1991, 12(2), pp. 129-136.
22. Hauteouverture M., M.A. Olivier, *Efficacit'e du Stagir sue les param'etres lipidiques et glyc'emiq'ues 'etudi'es en ambulatoire au sein d'une population de patients atteints d'un DNID et d'une hyperlipid'emie*. J. Int. Med., 1988, 112, pp. 56-60.
23. Hollenbeck, C.B., P. Johnston, B.B. Varatseh et al., *Effects of mMetformin on Glucose, Insulin and Lipid Metabolism in Patients with Hyperglyceridaemia and NIDDM by Glucose Tolerance Criteria*. Diab. Metab. 1991, 17, 5, pp. 483-489.
24. Rains S.G., G.A. Wilson, W. Richmond. *The Reduction of LDL Cholesterol by metformin in maintained with Long Term Therapy*. J.R. Soc. Med., 1989, 2, 93-94.
25. Wu M.S., P. Johnston, W.H. Sheun et al. *Effects of Metformin on Carbohydrate and Lipoprotein Metabolism in NIDDM Patients*. Diabetes Care, 1990, 13, pp. 1-8.
26. De Fronzo R.A., N. Barzilai, D.C. Simonson. *Mechanism of Metformin Action in Obese and Lean non Insulin Dependant Diabetic Subjects*. J. Clin. Endoc. Metab., 1991, 73, 6, pp. 1294-1301.
27. Taylor K.G., W.G. John, K.A. Matthews et al. *A prospective Study of the Effects of 12 months Treatment on Serum Lipids and Apolipoproteins A and B in type 2 NIDD*. Diabetologia, 1982, 23, pp. 507-510.
28. Haupt E., B. Knick, R. Koschinsky. *Oral Antidiabetic Combination Therapy with Sulphonylueras and Metformin*. Diab. Metab. 1991, 17, pp. 224-231.
29. Teupe, B., K. Bergis. *Prospective Randomized two Yeras Clinical Study Comparing Additional Metformin Treatment with Reducing Diet in Type 2 Diabetes*. Diab. Metab. 1991, 17, 1 bis, pp. 213-217.
30. De Fronzo R.A., A. Goodman. *Combined Metformin Glyburide Treatment in NIDDM parients not Optimally Responding to Maximum Dose Sulfanylureal*. Results of a Multicenter Trial. Diabetes 1991. 42. supply 1, 146 A.
31. Guigliano D., A. quatraro, G. Consogli et al. *Metformin for Obese, Insulin Treated Diabetic Patients: Improvement in Glycaemic Control and Reduction of Metabolic Risk Factors*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1993, 44, 2, pp. 107-112.
32. Quatraro A., A. Mine, M. Ettore et al. *Improvement of Glycaemic Control and METabolic Risk Factors by Metformin in Obese Insulin Treated Diabetics*. Diabetologia, 1992, 35, Supply 1, A 198.
33. Chan J.C.N., B. Tomlinson, J.A. Critchley et al. *Metabolic and Haemodynamic Effects of Metformin and Glibenclamide in Normotensive Patients with NIDDM*. Br. J. Clin. Pharmacol., 1992, 34, 5, 4428.
34. Noury J., A. Nandeuil. *Comparative Three Months Study of the Efficacies of Metformin and Gliclazide in the Treatment of NIDDM*. Diab. Metab. 1991, 17, 1 bis, pp. 209-212.
35. Rains S.G.H., G.A. Wilson, N. Richmond et al., *The effect of Glibenclamide and Metformin on Serum Lipoprotein in Type 2 Diabetes*, Diab. Med. 1988, 5, 7, pp. 653-658.
36. Campbell I.W., D.G. Menzies, J. Chalmers et al. *One year Comparative Trial of Metformin and Glipizide in Type 2 Diabetes Mellitus*. Diab. Metab. 1994, 20, 4, pp. 394-400.
37. Hermann L.S., Kjelst # orm T., Ehle et al. *Effects of Metformin and Glibenclamide Alone and in Combination on Serum Lipids and Lipoproteins in Patients with NIDDM*. Diab. Metab. 1991, 17, 1 bis, pp. 174-179.
38. Elkeles R.S., *The Effect of Oral Hypoglycaemic Drugs on Serum Lipids and Lipoproteins in NIDDM*. Diab. Metab. 1991, 17, 1 bis, pp. 197-200.
39. Hermann L.S., J.E. Karlson, A. Sjostrand, *Prospective Comparative Study in NIDDM patients of Metformin and Glibenclamide with Special Reference to Lipid Profils*. Wur. J. Clin. Pharmacol., 1991, 41, 3, 263-265.
40. Hermann L.S. *Metformin. Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use*. Diab. Metab. 1979, 5, pp. 233-245.
41. Leblanc H., M. Marre, B. Villault et al. *Int'er et de l'association infusion sous-cutan'ee d'insuline et metformine chez 10 dieb'etiques indolino-n'ecessitants ob'eses*. Diab. Metab. 1987, 13, pp. 613-617.
42. Slama D. *The Insulin Sparing Effect of Metformin in Insulin Treated Diabetic Patients*. Diab. Metab. 1991, 17, pp. 241-243.
43. Fantus G., R. Rousseau. *Mechanism of Action of Metformin: Insulin Receptor and Post Receptor. Effects in vitro and in vivo*. J. Clin. Endoc. Metab., 1986, 63, 4, pp. 898-905.
44. Cigolini M., C. Zancanaro, D. Benati et al. *Metformin Enhances Insulin Binding to „in vitro“ down Regulated Human Fat Cells*. Diab. Metab. 1987, 13, pp. 20-22.
45. Holle A., W. Mangels. M. Dreyer et al. *Biguanide Treatment Increases the Number of Insulin-Receptor Sites on Human Erythrocytes*. N. Engl. J. Med., 1981, 3, 563-566.
46. Lord, J.M., S.I. White, C.J. Bailey et al. *Effect of Metformin on Insulin Receptor Bindingh and Glycaemic Control in Type II Diabetes*. British J. of Med., 1983, 286, 830-831.

Адрес за кореспонденция/Address for correspondence
V. Grangé - Laboratoires MERCK-CLEVENOT
5 'a 9, rue Anquetil 94736 Nogent-sur-marne cedex,
France

Левотироксинът в съвременното лечение на ендемичната и спорадичната гуша

Б.С. Лозанов,

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински Университет - София

Levothyroxin in the current therapy of endemic and sporadic goitre

B.S. Lozanov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University - Sofia

Резюме

Епидемиологичните проучвания в началото на 90-те години показват, че около 1,2 милиона българи страдат от ендемична и спорадична гуша. Въпреки провежданата профилактика с йодирана готварска сол, болестността в йод-дефицитните райони на страната е твърде висока - средно 23% от общата популация. Преобладават еутироидните дифузни хиперплазии до II-ра ст. (96% от случаите), които подлежат на адекватно хормонално лечение, предотвратяващо нодозната им трансформация и възникването на усложнения. Нашият опит показва, че прилагането на супресивни дози Левотироксин (2 - 2,5 мкг/кг тел. тегло, средно 150 мкг дневно при възрастни), води до значимо намаление на обема на жлезата (над 50% от изходния) при 77% от болните, третирани за срок от 6 до 9 мес. При част от тези случаи (15%), размерите на жлезата се нормализират напълно. През последните години предпочитаме комбинирано лечение с Левотироксин 100 мкг дн. и калиев йодид 130 мкг, което съответства на 1 табл. Jodthyrox (MERCK). По-добрият и по-траен ефект на този метод се свързва с адекватно компенсиране на йодния дефицит при ендемичните струми, подтискане на локалните растежни фактори (TGF- β , IGF-I и др.) от йода, както и с потенциращия ефект на същия върху супресията на тиреостимулиращия хормон, реализирана с отно-

Abstract

The epidemiological survey in the early 90-ies showed that about 1,2 million Bulgarians were affected by endemic or sporadic goitre. The mean prevalence rate of goitre in iodine-deficiency areas is 23,3% of the total population in these or about 850,000 people (10% of the population of the country). As a result of prophylaxis with iodized salt the low-graded diffuse endemic goitres were predominant (96%). Most of the cases needed an adequate thyroid hormones treatment for prevention of nodular transformation, secondary autonomy and other complications. Our experience showed that the suppressive doses of levothyroxine (2-2,5 mcg/kg, at mean 150 mcg/d for adults) were effective in 77% of patients treated for 6-9 months (> 50% decrease of goitre' size in 62%, disappearing of goitre in 15% of patients with gr. I/II diffuse hyperplasia). The effectiveness of hormonal therapy in any individual was depended on the intial size and duration term of goitre, the presence or the lack of autonomous nodules or familial predisposition. We have recently a preference to a combined treatment with levothyroxin 100 mcg/d (+) iodine 100 mcg (KI 130 mcg) by reason of more firm and abiding effect. This is probably due to the most adequate supplementation of iodine pool and suppressing of local growth factors in the thyroid as well as to permissive role of iodine on TSH-suppression achieved by lower

сително по-ниски дози Левотироксин. Ефективността на супресивната хормонална терапия зависи от давността и размера на гушата, а също от липсата (наличието) на автономни участъци или възли. По правило, нодозните струми подлежат на хирургическо лечение. Проблемът с профилактиката на рецидивните гуши се решава чрез ранно включване на Левотироксин в несупресивни дози (75-100 мкг/дн.), евентуално в комбинация с Йодид-100, за срок 4-6 мес. след операцията. Комбинираното лечение с Левотироксин и йод е подходящ метод за лечение и на еутироидните дифузни гуши при бременни жени, целта на което е компенсиране на йодния и евентуалния хормонален дефицит в районите с ендемична гуша.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ендемична гуша, спорадична струма, левотироксин, йодид-100, Йодтирокс.

Широкото разпространение на гушавостта и особено нейното отражение върху здравето на големи групи от населението, поставя важни медицински и медико-социални въпроси, свързани главно с прилагането на съвременни, ефективни методи за лечение и профилактика на заболяването. В най-голяма степен това се отнася за ендемичната гуша (ЕГ), засягаща висок процент от населението в йод-дефицитните региони. Според данните на Световната здравна организация, отнасящи се за 118 страни от петте континента, броят на засегнатите от ЕГ лица към 1990 г. възлиза на 655 милиона, от тях 97 млн в Европа [2]. За България болестността от ЕГ в общата популация понастоящем е средно 23,3% (между 13% и 46% в различните ендемични райони) или около 850 000 души - 10% от населението на страната [1]. Сред учениците в същите райони, които са между 7 и 17 год., болестността е още по-висока - около 30%, според изследванията през периода 1990-1994 г. Значимостта на проблема за йодния дефицит и ендемичната гуша придобива още по-съществени измерения при недостатъчен контрол върху йодната профилактика и при липсата или неадекватност в лечението на заболелите. При такива условия ендемичната гуша се характеризира с:

1) прогресивна еволюция и трансформация на дифузните в нодозни форми, развитие на функционални нарушения, автономност и вторични дегенеративни промени, вкл. малигнени;

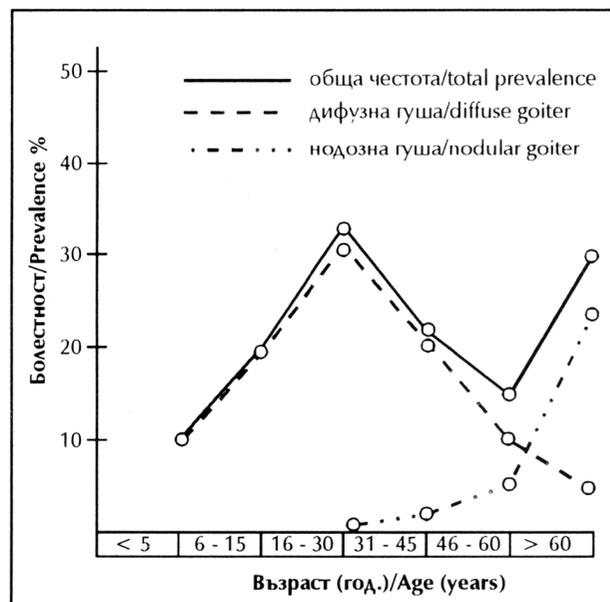
2) неблагоприятни ефекти върху протичането на бременността у жената, а също върху феталното и постнатално развитие, които обуславят повишена перинатална смъртност, снижен интелектуален индекс, преходен или траен хипотиреоидизъм у де-

doses levothyroxin. As a rule, the nodular goitres need a surgical intervention followed up by non-suppressive doses levothyroxin (75-100 mcg/d) for 4-6 months in order to prevent the recurrences. The combined therapy with levothyroxin and KI is an appropriate method for treatment of pregnant women with goitre particularly in iodine-deficiency regions; it may prevent the positive mental retardation and/or some abnormalities of newborns.

KEY WORDS: endemic goitre, sporadic goitre, levothyroxin, Iodid-100, Jodthyrox

цата и подрастващите, с траен социален ефект върху съответните генерации.

Проведените у нас проучвания върху възрастовата динамика на гушавостта в ендемичните райони в периода 1986-1990 г. показват ясно изразена тенденция за трансформация на дифузните гуши в нодозни форми, които са преобладаващите след 50-60 г. възраст [9] - вж. фиг. 1.



Фиг. 1. Възрастово разпределение на дифузната и нодозна ендемична гуша в България - 1990 год.

Fig. 1. Age prevalence of diffuse and nodular endemic goiter in Bulgaria - 1990

МОНОТЕРАПИЯ С ЛЕВОТИРАКСИН.

Такова развитие не се наблюдава при адекватно лечение и йодна профилактика.

Лечението на еутироидната дифузна гуша е все още дискутабилен проблем. Ефективността на различните лечебни схеми и препарати зависи от характера, вида и размера на струмата, както и от нейната давност. Най-добри резултати се постигат при нискостепенни дифузни струми (до II ст.) с неголяма давност, особено при тези в детско-юношеската и младата възраст. Лечението с фармакологични дози йод (неорганични или органични форми) е почти изоставено поради незадоволителните резултати и нередките странични ефекти, вкл. йод-индуциран хипотиреодизъм. В съвременната терапия на еутироеидните дифузни струми (ендемични и спорадични) основно място заемат тиреоидните хормонални препарати, като средство на избор е синтетичният левотироксин (ЛТ4). Основен принцип на хормоналната терапия е прилагането на супресивни дози ЛТ4 - дози, които подтискат ендогенната секреция на тиреостимулиращия хормон (ТСХ под 0,15 мМЕ/л). Използват се два лечебни подхода: 1) монотерапия с левотироксин, 2) комбинирана терапия с левотироксин и физиологични дози йод.

Провежда се с ЛТ4 в дози 2-2,5 мкг/кг тел. тегло/24 ч., като при децата от 1 до 10 г. най-често използваните супресивни дози са 4 до 6 мкг/кг т.т. Индивидуалните супресивни дози при възрастни лица варират между 100 и 200 мкг/дн, а средната такава (в около 90% от случаите) е 150 мкг/дн. Използваните синтетични препарати (LEVOTHYROX, EUTHYROX, L-THYROXIN) представляват натриева сол на Левотироксина, чиято резорбция в тънките черва на гладно е около 80%, а максималната плазмина концентрация се достига 3-6 ч. след приема (1-2 мкг.% над средната за денонощието). При полуживот на ЛТ4 в плазмата 6-5 дни, стабилно серумно ниво (steady state) се достига към 4-та до 6-та седмица от началото на лечението. Продължителността на един лечебен курс най-често е 6 месеца, по-рядко 9 мес.; повторни курсове могат да се провеждат през 6 мес. интервали. Значително намаление на обема на жлезата (с повече от 50% в сравнение с изходния) или изчезване на струмата се наблюдава в 56 до 85% от случаите с дифузна гуша до II-ра степен [4]. Според наши проучвания, при болни, третирани с ЛТ4 150 ± 45 мкг/дн за срок 2 до 9 мес. (средно 3 мес.), намаление на гушата до 1/2 от изходния й раз-

Таблица 1: Дозировка, резултати и странични действия на Левотироксина в терапията на еутироеидните дифузни струми.

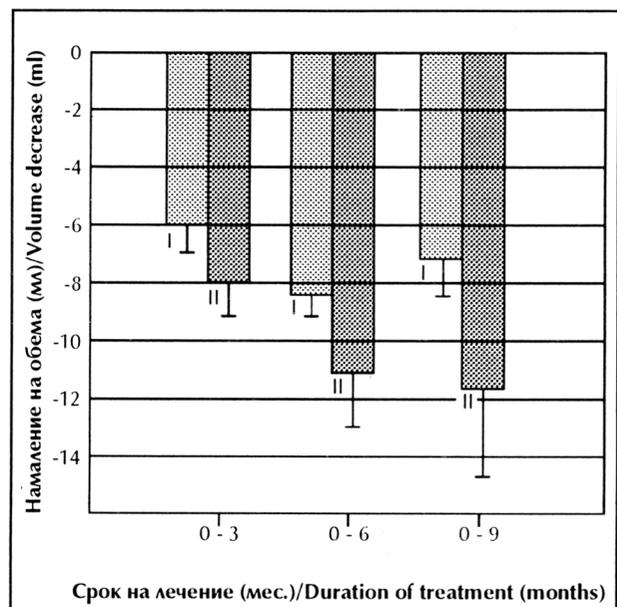
Дози, ефект	Странични действия
<p>Супресивни дози Левотироксин</p> <ul style="list-style-type: none"> - при възрастни: 2-2,5 мкг/кг т.т./дн. - при деца 1 - 10 год.: 4 - 6 мкг./кг/дн. <p>Средна доза при възрастни - 150 мкг /дн.</p> <p>Препарати:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Levothyrox (Merck-Clevenot) - L-Thyroxin (Berlin-Chemie) - Euthyrox (Merck) <p>Ефект от лечението /6-9 мес./: при 56 - 85 % от случаите с дифузни гуши до II ст. намаление на жлезата с над 50% от началния обем; от тях нормализиране на обема в 15 - 25 % от случаите.</p>	<p>Стенокардия</p> <p>Тремор</p> <p>Хиперхидроза</p> <p>Безсъние</p> <p>Повишаване на апетита</p> <p>Повишаване на телото</p> <p>Алергични прояви</p> <hr/> <p>Забележка: Бета-блокарите отстраняват горните прояви в повечето случаи.</p>

мер настъпва при 77% от случаите, а пълна регресия - при 15% от тях. При спорадичните струми ефектът от лечението е непостоянен, което може да се свърже с участието на локални растежни фактори или аутоимунни процеси при част от тях. Доказано е, че терапевтичният ефект зависи от използваната супресивна доза ЛТ4. При пълна супресия на ТСХ (негативен ТРХ-тест), ехографски определеният обем на жлезата се редуцира с 27 до 35% в сравнение с изходния такъв, докато в случаите с непълна супресия (позитивен ТРХ-тест) намалението на обема е двукратно по-малко - с 14 до 17% [10].

КОМБИНИРАНО ЛЕЧЕНИЕ С ЛЕВОТИРОКСИН И МИКРОДОЗИ ЙОД.

Този метод се основава на няколко патологични механизми: 1) блокиране на ендогенната секреция на ТСХ с левотироксин, 2) компенсиране на йодния дефицит, който е основен етиологичен фактор при ЕГ, 3) директно въздействие на йода върху авторегулаторните процеси в щитовидната жлеза. Известно е, че йодният дефицит обуславя повишена чувствителност на тиреоцитите спрямо пролиферативния ефект на ТСХ, изявяващ се дори при нормални стойности на същия в серума. По-нови проучвания показват, че йодът реализира инхибираща си ефект върху пролиферативните процеси в щитовидната жлеза чрез локалните растежни фактори. Според някои проучвания [3, 12], йодът стимулира тРНК, която е свързана със синтеза на т.нар. Трансформиращ растежен фактор-бета ($TGF\beta_1$), подтискащ растежните процеси в жлезата. Успоредно с това броят на рецепторите на Епидермалния растежен фактор (EGF) в тиреоидните мембрани се редуцира; подобни се данните и по отношение Инсулиноподобния растежен фактор - I (IGF-I). Посочените данни дават основание да се приеме, че физиологичните дози йод оказват многостранно действие, което не се изчерпва само с корекцията на йодния дефицит, но се реализира и чрез директно повлияване на авторегулаторните фактори, участващи в струмигенезата. Съгласно натрупания през последните години опит, комбинираното лечение се провежда със 100 мкг левотироксин

и 100 мкг йод дневно, с продължителност на курса 6 месеца. Подходящ за целта е препаратът JODTHYROX (MERCK), съдържащ в 1 табл. левотироксин 100 мкг и калиев йодид 130,8 мкг (100 мкг р.р.м. йод). Общото съдържание на йода в 1 табл. Jodthyrox е 162 мкг, от което 62 мкг е за сметка на левотироксина; от него се резорбират 150 мкг. Сравнителните проучвания показват, че ТСХ-супресивният ефект на 1 табл. Jodthyrox е сравним със 150 мкг левотироксин [11]. В двата случая средните серумни нива на общия и свободния тироксин показват съществена разлика: докато при монотерапия с Levothyrox 150 мкг/дн същите са повишени, при 1 табл. Йодтирокс те се задържат в референтните стойности. Това обуславя по-добра поносимост, респ. по-редки странични ефекти при лечение с препарата Jodthyrox. Последният обуславя по-значим и по-бърз лечебен ефект по отношение обема на струмата в сравнение с ЛТ4 - 150 мкг (Фиг. 2).



Фиг. 2. Намаление на обема на дифузната струма след лечение: Гр. I - лечение с Левотироксин 150 мкг/дн, Гр. II - лечение с Йодтирокс 1 табл. дн.

Fig. 2. Decrease of thyroid volume after treatment: gr. I - with Levothyroxin 150 mcg/d, Gr. II - with Jodthyrox (Levothyroxin 100 mcg + Potassium iodide 130,8 mcg/d) - P. Pfannenstiel, 1988 [11]

Най-същественото му преимущество обаче е, че постигнатият ефект се задържа за продължителен пери-

од след прекратяването му и в много случаи остава траен, за разлика от ефекта на монотерапията с левотироксин. Това съществено предимство на комбинирания препарат и основание същият да бъде предпочитан в терапията на ендемичната гуша, особено в детско-юношеската възраст [7, 8].

Независимо от използваните препарати и схеми, хормоналната терапия на дифузната еутиреоидна струма има няколко основни изисквания:

1) лечението да се започне във възможно най-ранен стадия от еволюцията на тироидната хиперплазия, преди развитието на дисеминирана или локална автономност, нодозна трансформация и функционални нарушения;

2) ехографски контрол на обема и структурата на жлезата преди лечението и в хода на същото. При съмнение за аутоимунен процес е наложително изследване на тироидните антитела в серума, както и на функционалните показатели. Супресията на ТСХ (под 0,15 мМЕ/л) следва да се определи към 6-та седмица след включване на предполагаемата супресивна доза левотирокс (йодтирокс) с оглед евентуалната корекция на същата;

3) дозата на ЛТ4 трябва да бъде съобразена с приема на други медикаменти, взаимодействащи с левотироксина. Така например, дикумаролът и някои други антикоагуланти потенцират ефекта му, холестеринът намалява чревната му резорбция, а салицитатите, клофибпът, дифенил-хидантоинът и др. намаляват свързването му с белтъчните му носители и снижават нивото на общия тироксин в серума;

4) необходим е контрол върху евентуални странични ефекти от супресивната хормонална терапия: стенокардия, ритъмни нарушения, тремор, хиперхидроза, безсъние, повишаване на апетита и телото (при умерени дози), по-рядко - алергични прояви (кожни, стомашно-чревни, конюнктивални и др.). Същите са по-чести при възрастните лица и при бързо покачващи се дози; те могат да бъдат купирани с бета-блокери и/или антиалергични средства;

5) продължителността на един лечебен курс Левотирокс (Йодтирокс) трябва да бъде 6 до 9 мес.; по-кратък срок на лечение е с нетраен или недостатъчен ефект;

6) прекратяването на курса трябва да бъде чрез постепенно снижаване на дневната доза (с по

25-50 мкг дневно в едноседмичен интервал);

7) при йоден дефицит (ендемична гуша) хормоналната терапия трябва да бъде последвана от 3 мес. курс лечение с микродози йод (Jodid-100, „MERCCK“ - 1 табл. дн.), при адекватна и трайна йодна профилактика през следващите периоди, особено при бременност и кърмене.

ЛЕЧЕНИЕТО НА ЕУТИРЕОИДНИТЕ СТРУМИ ПРИ БРЕМЕННИ ЖЕНИ

То се провежда също с левотироксин (Йодтирокс). Доказано е, че трансплацинтарният пасаж на Т3, Т4 и ТСХ е минимален и без практическо значение, за разлика от йода, който в нефизиологични (фармакологични) дози може да блокира феталната щитовидна жлеза, обуславяйки хипотиреоидизъм или неонатална струма [5, 6]. От друга страна, честотата на вродената гуша у новородените е значително по-висока при майки с гуша, които не са провеждали лечение (R. Kellner, 1980). Най-подходящият препарат при бременните жени с ЕГ е Йодтироксът. Приложен в доза 1 табл. дневно същият осигурява както необходимото лечение на гушата у майката, така и необходимите количества йод за нея и за фетоплацинтарната единица - до 300 мкг йод дневно заедно с приетия чрез храната йод (количество, отговарящо на приетите от СЗО стандарти за райони с йоден дефицит).

ПРОФИЛАКТИКА НА РЕЦИДИВНИТЕ СТРУМИ С ЛЕВОТИРОКСИН.

Хирургическа интервенция се явява необходима в случаите с нодозни форми на ендемичната и спорадичната гуша, както и при високостепенни струми, особено при наличие на компресивни симптоми и/или ретростернална локализация. Честотата на постоперативните рецидиви варира в твърде широки граници; при некомпенсирания йоден дефицит, особено в младата възраст, същата може да достигне 50% (K.H. Rudorff, 1980). Превенцията на рецидивите налага провеждане на активна профилактика, която трябва да започне още в първите дни след оперативната интервенция. С тази цел е общоприето включването на тироидни хормони (Левтироксин), с които да бъде посрещната и адекватно компенсирана обичайната преходна фаза на повишение на ТСХ-секрецията, обуславящо хиперхиперплазия на остатъчна-

та тиреоидна тъкан и евентуален рецидив на струмата. Тъй като в повечето случаи се касае за физиологична адаптивна реакция, прилаганите дози не трябва да бъдат супресивни, а базалният и ТРХ-стимулираният ТСХ в серума трябва да бъде поддържан около ниските референтни граници. Прилагат се дози до 100 мкг/дн Левотироксин (Levothyrox) или 1/2 до 1 табл. дн. Jodthyrox за срок 6 месеца след операцията. В интервал 6 до 8 седмици след спиране на лечението е необходимо провеждане на функционално и ехографско изследване на щитовидната жлеза; при данни за латентен (манифестен) хипотиреодизъм или за начален рецидив на струмата, хормоналното лечение се продължава в адекватна дозировка. При всички случаи с йоддефицитна (ендемична) гуша е необходима непрекъсната йодна профилактика.

В заключение, Левотироксинът е основно средство в хормоналната терапия на дифузните еутиреоидни струми. Наред със задължителната и системна йодна профилактика в ендемичните региони, същият заема основно място в програмите, насочени към ликвидиране на йоддефицитните заболявания. В България дифузните хиперплазии на щитовидната жлеза представляват около 97% от всички случаи на ендемична гуша, като при децата, подрастващите и лицата до 30 г. възраст техният относителен дял е близо 100%. В тези възрастови групи най-подходящ е комбинираният метод на лечение - Левотироксин и калиев йодид (табл. Йодтирокс), приложен в дозировка, която е адекватна на възрастта. Този подход е с много добър толеранс и е най-ефективен по отношение ендемичната гуша. Той позволява адекватно коригиране на йодния и субклиничния (преходен или транзитен) хормонален дефицит, с което се осигурява пълноценно развитие на подрастващите, със значим социален ефект.

КЛИНИЧЕСКИ/REFERENCES

1. Лозанов, Б., С. Хубавешки, Т. Стайков и сътр., Съвременни проблеми на ендемичната гуша в България, Съвр. Мед., XLIII, 1993, 8, 16-20.
2. Bailey, K.V., G.A. Glugston, Indicators for assessing of Iodine Deficiency Disorders and their Control through Salt Iodization, WHO/NUT - 94.6, p. 3.
3. Burrow, G. et al., Thyroid Cell Growth, Iodide and TGF-Beta, Sat. Symposium Intern. on „Iodine & The Thyroid“, Sept. 1990, Athens.

4. Emrich, D., Die medikamentöse Therapie der euthyreoten Struma, Dtsch. Med. Wschr., 105, 1980, 16, 570-574.

5. Glinoe, D., Ph. de Nayer, F. Delange et al., A Randomized Trial for the Treatment of Mild Iodine Deficiency during Pregnancy: Maternal and Neonatal Effects, J. Clin. Endocrinol. Metab. 8, 1995, 1, 258-269.

6. Heidemann, P.H., P. Stubbe, K.V. Reuss et al., Jodausscheidung und alimentäre Jodversorgung bei Neugeborenen in Jodmangelgebieten der Bundesrepublik, Dtsch. Med. Wschr., 109, 1984, 20, 773-778.

7. Koeberling J., G. Hitze, Ist Jod als alleinige Therapie zur Behandlung der Struma mit Euthyreose in Jodmangelgebiet geeignet? Proc. „Aktuelle interdisziplinäre Probleme des Jodmangels“ (2 Symp. in Karl-Marx St.), Jan. 1989, 144-149.

8. Olbricht, T. et al., Ultrasonic determination of thyroid volume of non-toxic goitre: treatment with thyroxine versus iodine, Acta endocr. (Kbh), Suppl. 264, 1984, 81.

9. Peneva, L., B. Lozanov, D. Koev, Status of iodine nutrition in Bulgaria, in „Iodine Deficiency in Europe: a Continuing Concern“ (Eds. F. Delange, J. Dunn & D. Glinoe), Plenum Press, New York (NATO ASI series), 241, 1993, 415-419.

10. Perrild, H., J.M. Hansen, L. Hegedues et al., Triiodothyronine and thyroxine treatment of diffuse non-toxic goitre evaluated by ultrasonic scanning, Acta endocrinol., 100, 1982, 3, 382-387.

11. Pfannenstiel, P. Therapy of Endemic Goitre with Levothyroxine and Iodide, Dtsch. Med. Wschr., 113, 1988, 9, 326-331.

12. Yuasa, R., M.C. Eggo, J. Meinkoth et al., Iodide Indices Transforming Growth Factor Beta1 (TGF- β_1) mRNA in Sheep Thyroid Cells, Thyroid, 2, 1992, 2, 141-145.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Б. Лозанов, Клиничен център по ендокринология и геронтология, ул. Д. Груев N 6, София-1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. B. Lozanov, Clinical Center of Endocrinology and Geriatrics, 6 D. Gruev St., 1303 Sofia (Bulgaria).

Прогностични фактори в еволюцията на диференцирания тиреоиден карцином. Смыслът от потискане на тиреотропната секреция.

К. Жафиол*, П. Пюжол*, Ж. П. Дорес**, Н. Нсакала*, Ж. Геренова***, Л. Балде*, Д. Ванро*, Ж. Бринже*

The prediction factors in the evolution of differentiated thyroid carcinoma. The significance of TSH suppression

Jaffiol C.*, P. Pujol*, J.P Daures**, N. Nsakala*, J. Guerenova***, L. Baldet*, D. Vannereau*, J. Bringer*

Резюме

141 пациенти, 114 жени и 27 мъже, са претърпели тотална тиреоидектомия (126 случая) или парциална резекция поради диференциран тиреоиден карцином (фоликуларен - 29,3%, папиларен - 54,3%, смесен - 16,4%). Едностранно или двустранно отстраняване на шийните лимфни възли е правено в случай на ганглионарно ангажиране. 126 пациента са получили лечебна доза йод 131. 106 пациента са получавали дневна доза LT4 $2,5 \pm 1$ микрогр./кг./телесно тегло.

Еволютивното проследяване включваше, по време на супресивното лечение, клиничен годишен преглед успоредно с дозиране на Tg, TSH, шийна ехография и рентгенова графия на гръдния кош. Всяко повишение на TG над 5 ng/ml беше последвано от прекъсване на медикаментозното лечение за 4 седмици и се извършваше целотелесна сцинтиграфия с 5 mCi йод 131 заедно с дозиране на Tg и TSH. Продължителността на еволютивното проследяване беше $94,5 \pm 67,7$ месеца; 61% от пациентите са кон-

Abstract

We investigate whether the prognosis of differentiated thyroid cancer is improved by a prolonged TSH suppression.

141 patients, (114 women, 27men), were thyroidectomized for differentiated thyroid cancer (follicular 29,3%, papillary 54,3%, mixed 16,4%). One or several doses of 131 I were given to 126 subjects. 106 patients received LT4 (mean daily dose: $2,5 \pm 1$ µg/kg/day).

The follow up included a yearly check-up involving clinical examination, plasma Tg and TSH assessment, neck ultrasonography and X-ray of the chest. Therapy was stopped for 4 weeks in-cases with Tg above its detectable value and a total body scan performed with Tg and TSH controls. The mean duration of follow up was $94,5 \pm 67,7$ months and extended to more than 5 years for 61% of patients. We observed 22 relapses of the tumor with 4 deaths. Age less 45 years appears as the best factor of prognosis. Two groups of patients were compared to evaluate the incidence of TSH suppression on the relapse free survival (group 1 n = 30, with all

* Клиника по ендокринология - Болничен университетски център, Монпелие, Франция

** Клиника по епидемиология и социална медицина - Болничен университетски център, Монпелие, Франция

*** Клиника по ендокринология - Висш медицински институт, Ст. Загора

* Clinic of Endocrinology, University Hospital of Montpellier, France

** Clinic of Epidemiology and Social Medicine, University of Montpellier, France

*** Clinic of Endocrinology, Higher Medical School, St. Zagora, Bulgaria

тролирани повече от пет години. Терапевтичните резултати показват наличие на 1 шиен рецидив, 22 метастази и 4 смъртни случая. Трима пациенти са показали тежък хипопаратиреоидизъм. Възраст под 45 години по време на началната тиреоидектомия се явява най-значим благоприятен прогностичен фактор. Сравняването на две популации (група 1: n = 30, TSH добре подтиснат при дългосрочното проследяване, група 2: n = 15, TSH постоянно лошо супресирани) потвърждава скъсяването на светлия период без метастази в група 2 ($p < 0,01$). Същият резултат се отчита при сравняване на данните от една група с ошата TSH-супресия (n = 27, от тях само 10% от TSH-пробите $< 0,05 \text{ mU/L}$) с тези от останалите пациенти в общата популация ($P < 0.001$).

В заключение, супресията на TSH е необходима за подобряване прогнозата на диференцираните тиреоидни карциноми.

Ключови думи: тиреоиден карцином, Левотироксин, ТСХ-супресия, прогноза

Диференцираните тиреоидни карциноми имат бавна еволюция, което обяснява тяхната сравнително благоприятна еволюция. Прогнозата зависи от известен брой фактори, между които възрастта играе доминираща роля. Хормонозависимостта на този карцином обуславя значението, което се дава на подтискането на тиреотропната секреция. Появата на метастази, понякога много късна, изисква редовно наблюдение, при което измерването на плазмения тиреоглобулин е основен маркер на ранен рецидив. Цел на това проучване е да се преоценят, на базата на наши данни и на тези от литературата, особеностите по отношение на медикаментозното лечение, значението на подтисканата тиреотропната секреция и условията за дългосрочно проследяване на тиреоидектомираните пациенти.

I. Материал и методика

Изследваната популация включва 141 пациенти, засегнати от диференциран тиреоиден карцином, от които 27 мъже на възраст $45,3 \pm 17,2$ г. и 114 жени на възраст $44,2 \pm 15,1$ г. ($m \pm sd$). Тотална тиреоидектомия е извършена в 126 случая (89,4%), а парциална в 15 случая (6,4%). В случай на ганглионарно ангажиране интервенцията е съчетана с едностранно или двустранно отстраняване на шийните

TSH values $\leq 0.10 \text{ mU/L}$ and group 2 n = 15, with TSH values $> 1 \text{ mU/L}$ during the follow up). The relapse free survival was shorter in group 2 ($p \leq 0,01$). In the overall population, a poorly suppressed group (n = 27, with only 10% of TSH values $\leq 0,05 \text{ mU/L}$) presented with a significant decrement of free relapse rate when compared with other patients ($p < 0,001$).

In conclusion, TSH suppression improves the prognosis in thyroidectomized patients for differentiated carcinoma.

Key Words: thyroid carcinoma, Levothyrox, TSH-suppression, prediction

лимфни възли. 126 пациенти с постоперативен тиреоиден остатък са получили терапевтична доза радиоактивен йод на един или няколко приема ($143,3 \pm 169,9 \text{ mCi}$) ($m \pm sd$), максимално 957 mCi. Тиреоидният тумор имаше папиларен строеж при 76 пациента (54,3%), фоликуларен при 41 (29,3%) и смесен при 23 (16,4%). Еволютивният стадий е определен според големината, степента и стадия на туморната лезия.

Медикаментозното лечение включваше ежедневен прием на определена доза L-тироксин (LT4) при 106 пациента; докато 15 бяха лекувани с други фармакологични средства: L-трийодтиронин (LT3), LT4 + LT3 или тиреоидни екстракти. Дозата на LT4 е прогресивно увеличавана до постигането на задоволителна супресия на тиреотропната секреция, оценявана до 1986 г. с отговора на TSH на теста с TRH (Δ TSH) и след 1986 г. с радиоимунометричен дозаж на TSH-ultrasensitive. Изчезването на симптомите на тиреоидна недостатъчност и нормализирането на плазмените концентрации на свободните фракции на трийодтиронина и тирокина (FT_3 - FT_4) потвърждава ефикасността на субституиращото лечение. Поносимостта на лечението е оценявана по клинични данни: сърдечен ритъм, качество на съня, изпотявания, степен на тревожност.

Годишният контрол включваше клиничен

преглед, рентгенова графия на бял дроб, шийна ехография, дозиране на плазмените тиреоглобулин и TSH по време на супресивното лечение. Подходът беше функция от резултатите, получени при дозирането на TSH и тиреоглобулина:

- когато плазменият тиреоглобулин беше по-нисък от прага на улавяне, лечението продължаваше без промяна и пациентът беше викан следващата година за същия контрол;

- когато нивото на тиреоглобулина беше високо от 5 ng/ml, лечението беше прекъсвано за един месец, за да се получи достатъчно високо ниво на плазмения TSH. Тогава се правеха следните изследвания: сцинтиграфия на цяло тяло с 5 mCi радиоактивен йод, дозиране на Tg и TSH;

- когато нивото на Tg се намираше в междинна зона между минималния праг на улавяне и 5 mg/ml, пациентът беше викан на 3 и 6 месеца, за да се контролират стойностите на Tg и TSH. Ако нивата на Tg показваха тенденция за покачване, прекъсвахме супресивното лечение и процедирахме по описания по-горе начин.

Терапевтичният подход след прекъсване на медикаментозното лечение беше функция от получените резултати от целотелесната сцинтиграфия с йод 131. Появата на патологична фиксация на йод 131 водеше до лечение с радиоактивен йод, евентуално повтаряно 6 месеца по-късно, ако продължаваше да съществува патологична фиксация. Наличието на „бяла“ сцинтиграфия при пациенти със завишен Tg водеше до извършване на нова целотелесна сцинтиграфия със 100 mCi йод 131; ако този, последният преглед, оставаше неинформативен, се правеха други морфологични изследвания, за да се открие наличието на метастаза: сцинтиграфия с талий 201, с дифосфонати, томоденситометрия на цяло тяло, преглед с ядрено-магнитен резонанс, шийна ехография.

Хирургичната интервенция, ако се окажеше възможна, външната иридация с кобалт и при всички случаи продължаване на супресивното лечение на TSH бяха обсъждани при пациентите с нефиксиращи метастази.

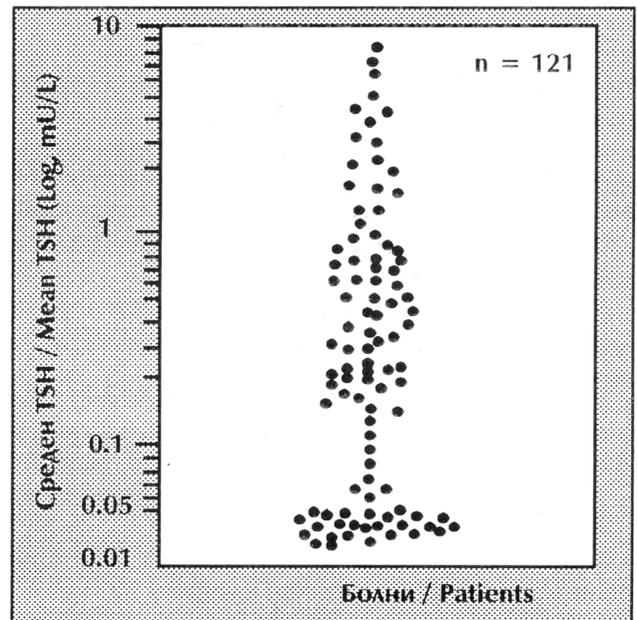
II. Обработка на данните

1) Прогностични фактори

Вземайки предвид малкия брой на смъртните случаи (4 болни), ние не можахме да изработим крива на преживяемостта; освен това ние избрахме като еволютивен критерий продължителността на светлия период без метастази, след началната тиреоидектомия. Този параметър беше сравнен между групи, определени според възрастта на пациентите (> или < 45 години), големината, еволютивния стадия и хистологичния тип на тумора.

2) Смыслът от супресия на TSH

Лонгитудиналният анализ на стойностите на TSH, събрани по време на еволютивното проследяване, показва наличие на известен брой флукуиращи стойности (покачващи се понякога над супресивния праг) - вж. Фиг.1.



Фиг. 1. Разпределение на пациентите като функция на плазмените нива на TSH. Всяка точка представлява средната от всички стойности на TSH, измерени по време на цялостното проследяване за всеки пациент.

Fig. 1. Distribution of patients as a function of plasma TSH levels. Each point represents the mean of all TSH values, measured during follow-up of each patient.

Така ние подбрахме две популации, които се характеризират с много голяма стабилност на концентрациите на TSH в продължение на много години: **група 1:** TSH добре подтиснат, с праг постоянно равен или по-нисък от всяка от двете стойности, едната под 0,10 mU/l, другата под 0,05 mU/l; **Група 2:** TSH лошо подтиснат, с ниво постоянно > 1 mU/l.

Сравнихме свободния интервал без метастази между тези две групи. Предварително се уверихме, че между тях не съществува никаква сигнификантна разлика по отношение на възрастта и еволютивния стадия на тумора. След това беше анализирано преживяването без метастази в общата популация, вземайки предвид за всеки пациент процента на стойности на TSH < 0,05 mU/l по време на проследяването. Една група с лоша супресия на TSH (по-малко от 10% от стойностите на TSH < 0,05 mU/l) беше сравнена с останалата част от популацията.

3. Анализ на лечението с L-тироксин

В това проучване ние вземаме предвид само пациенти, които от самото начало и през цялото време са лекувани с LT4. Бяха изчислени средната дневна доза на LT4 на kg телесно тегло (средна, медианна, екстремни стойности), корелацията между дневната доза на LT4/kg тел. тегло от една страна, и плазмените стойности на TSH и на Tg при пациенти без метастази, от друга страна. Медикаментозната поносимост бе определяна на базата на клинични критерии.

4. Дългосрочно проследяване, изследване на чувствителността и на специфичността на дозирането на тиреоглобулина:

а) Чувствителност - ние намерихме пациенти, показващи недоловими плазмени концентрации на тиреоглобулина, съществуващи успоредно с метастази (фалшиво-отрицателни) и анализирахме начините за откриване на метастатичните лезии.

б) Специфичност - ние отделихме случаите, при които патологично ниво на Tg по време на лечението и след прекъсването му при тиреодектомирани пациенти без тиреоиден остатък не се съпровожда от откриването на метастази.

III. Използвани техники

Дозирането на TSH, FT₄, FT₃ и Tg бе извършено с търговски набори (RIA-gnost с TSH-US; RIA-gnost FT₄, RIA-gnost FT₃ Laboratoire BEHRINC; Tg IRMA, ERIA Diagnostic Pasteur). Тестът за стимулация с TRH (Thyreoliberine, Roche) бе извършен с i.v. апликация на 200 microgr. TRH и дозирането на TSH на 0 и на 30 минута. Нормалните стойности са следните: TSH = 0.10-3,5 mU/L, TSH след TRH = 2-20 mU/L, FT₄ = 7,7-23 micromol/l, FT₃ = 3,1 - 6,2 micromol/l.

IV. Статистически методи

Данните бяха обработени в компютър VAX 3100 в Научния център на Клиниката по акушерство и гинекология на Монпелие с програмата BMDP, версия 1993.

Количествените разлики между групите са сравнявани, използвайки вариационен анализ с фиксиран фактор или теста на Kruskal Wallis, според който хипотезите за достоверност бяха или не бяха потвърдени. Качествените разлики между групите бяха сравнявани, използвайки метода на Kaplan или χ^2 Светлият период без рецидиви е сравняван между групите, използвайки метода на Kaplan Meier и теста на Log Rank. Използваният сигнификативен праг е 5 %.

V. Използвани медикаменти

L-тироксинът е търговски продукт на Laboratoire MERCK-CLEVENOT (Франция) под наиме-

нованието LEVOTHYROX (таблетки от 25-20-75-100-150 microgr.)

РЕЗУЛТАТИ

1. Характеристиките на популацията са описани в Табл. 1.

По-голямата част от пациентите са с тотална тиреидектомия, определящо от значението, което ние даваме на дозирането на Tg, чиято интерпретация изисква пълна липса на тиреоидна тъкан, което сме

Таблица 1. Характеристика на популацията
Table 1. Characteristics of the population

Хистология Histology	Папиларен Papillary	Фоликуларен Follicular	Смесен Mixed	
n	76	41	23	
%	54.3	29.3	16.4	
Еволюитивен стадий* Stage*	No	N1	N2	
n	66	45	26	
%	48.2	32.8	19	
Степен** Grade**	1	2	3	4
n	55	28	35	14
%	41.7	21.2	26	10.6

целили да постигнем и с допълнителна лъчетерапия, когато съществуваше постоперативен железист остатък.

Клинично изявен хипопаратиреоидизъм имаха само 3 души (или 2,1%), лекувани с дериват на витамин D. Хипокалциемия без клинична изява бе отбелязана при 68 пациенти (56,2%).

Обхващане на лимфните възли се установи при 51,8% от болните. Продължителността на проследяването беше $94,8 \pm 67,7$ месеца (m \pm sd); 61% от пациентите са контролирани над 5 години. В терапевтичните резултати се вземат под внимание един локален рецидив и 21 метастази с 4 смъртни случая, дължащи се на карцинома. Метастазите, взети под внимание, са се появили в различен срок след тиреодектомията, засягат различни органи и на първо място шийните лимфни възли (табл. 2).

2. Прогностични фактори

Светлият период без метастази е сигнификантно намален при пациенти с лоша супресия на TSH ($p < 0,01$). Този резултат е независим от избра-

Таблица 2. Характер на метастазите
Table 2. Characteristics of metastases

ТИП TYPE	само в един орган only in one organ	в повече органи in more organs
n	14	7
%	66,6	33,3
ЛОКАЛИЗАЦИЯ/LOCALISATION		
- локален рецидив / local recidiv		3 (2 дължащи се на метастази) (2 due to metastases)
- в лимфни възли / in lymph nodes		7
- костни / bone		2
- висцерални / visceral		5
- комбинирани / combinations		7
СРОК НА ПОЯВА / TIME OF APPEARANCE		
≤ 1 година / year: 3 (13,6%); ≤ 5 - 8 год./y (36,4%); 5 - 10 год./y 7 (31,8%); 10 - 20 год./y 4 (18,2%)		

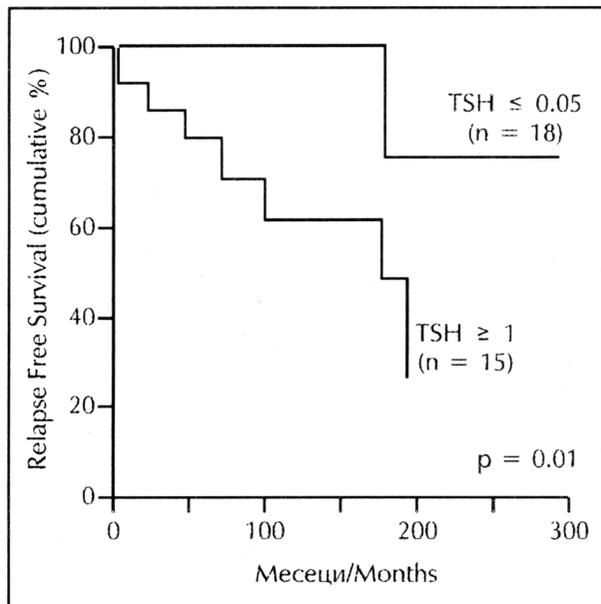
ния праг на подтискане (0,05 или 0,01 mU/l) (фиг. 2а и 2б). В общата популация преживаемостта без рецидиви е намалена в подгрупата с лоша супресия на TSH ($n = 27$) по отношение на останалите от популацията (фиг. 3) ($n = 94$, $p < 0,001$).

3. Анализ на лечението с L-тироксин

106 пациенти са получили средна дневна доза LT4 $2,53 \pm 1,02$ микрогр.кг./т. дневно ($m \pm sd$), (средно 2,5 микрогр.кг./т. дневно). При пациентите без метастази не бе намерена никаква сигнификантна корелация между дозата на LT4/кг.т./дн. и плазмените концентрации на TSH и тиреоглобулина.

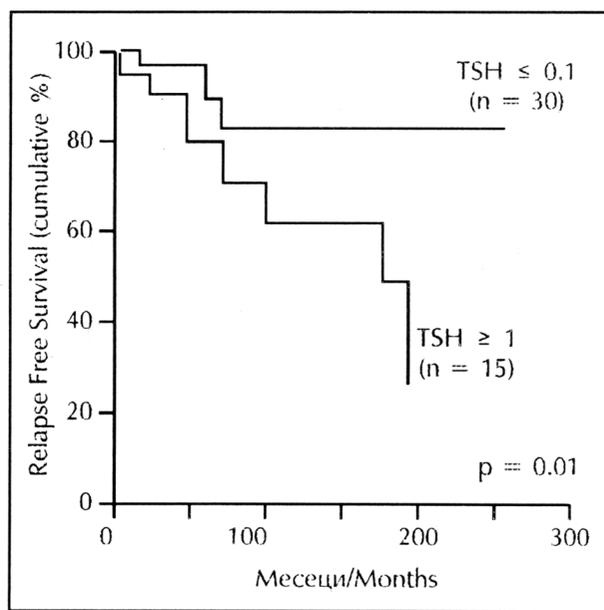
4. Дълготрайно проследяване

При дозирането на тиреоглобулина бяха открити 3 фалшиво отрицателни проби с плазмени концентрации на Tg $< 5ng/ml$ и наличие на метастази; двете фиксирани йод 131, едната беше сцинтиграфски „студена“ без хистологично потвърждаване. При 6 пациенти без тиреоиден остатък повишените нива на Tg преди и след медикаментозното прекъсване говореха за наличие на метастази, които не можаха да бъдат потвърдени.



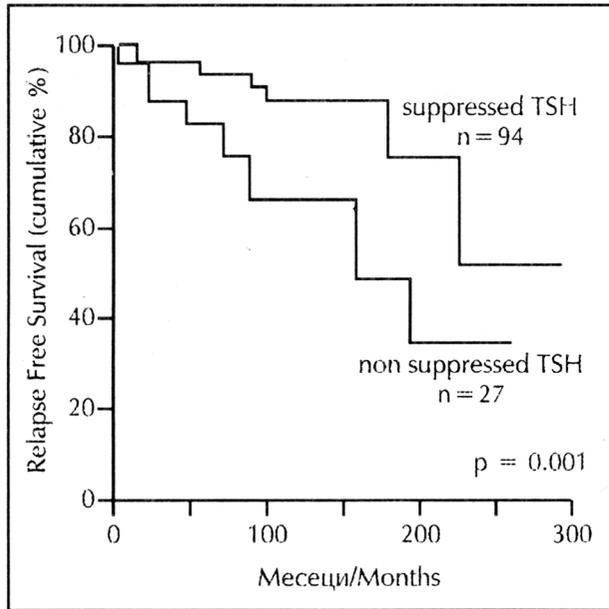
Фиг. 2а. Сравняване на група от пациенти ($n = 18$), показващи TSH с постоянна супресия ($< 0,05$ mU/l) по време на цялото проследяване с група ($n = 15$), където TSH беше постоянно над 1 mU/l. Светлият период без метастази е сигнификантно скъсен в групата с лоша супресия.

Fig. 2a. Comparison of a group of patients ($n = 18$) with constant TSH suppression ($< 0,05$ mU/l) during entire follow-up with a group ($n = 15$) with TSH $> 1,0$ mU/l. The period without metastases is significantly shorter in the group with poor suppression of TSH.



Фиг. 2б. Сравняване на група от пациенти ($n = 30$), показващи TSH с постоянна супресия ($< 0,10$ mU/l) по време на еволютивното проследяване с група ($n = 15$), в която TSH постоянно > 1 mU/l. Светлият период без метастази е сигнификантно скъсен в групата с лоша супресия.

Fig. 2b. Comparison of a group of patients (n = 30) with constant TSH suppression ($< 0,1$ mU/l) during entire follow-up with a group (n = 15) with TSH $> 1,0$ mU/l. The period without metastases is significantly shorter in the group with poor suppression of TSH.



Фиг. 3. Сравняване на една група пациенти от цялата популация (n = 27), където по-малко от 10% от всички стойности на TSH бяха привидно потиснати ($\leq 0,05$ mU/l) с болни (n = 94), при които повече от 10% от стойностите на TSH бяха $\leq 0,05$ mU/l. Свободният период без метастази е сигнификантно скъсен в групата с лоша супресия.

Fig. 3. Comparison of a group of patients (n = 27) where less than 10% of all TSH values were correctly suppressed ($\leq 0,05$ mU/l) with patients (n = 94) with more than 10% of TSH values $\leq 0,05$ mU/l. The interval free of metastases is significantly shorter in the group with poor suppression of TSH.

Обсъждане

Прогнозата на диференцирания тиреоиден карцином може да зависи от различни фактори, добре анализирани в литературата върху по-значими серии [32]. В нашето проучване възрастта намалява сигнификантно срока на светлия период без метастази, факт, потвърден и от други автори, които подчертават също нейното неблагоприятно влияние върху преживяемостта.

Фоликуларните карциноми имат по-лоша прогноза от папиларните. Засягането на шийните лимфни възли има дискусабилно значение, някои го смятат без ефект, други виждат в него влошаващ фактор. Наличието на начални метастази в напредналия ста-

дий на тумора представлява влошаващ фактор [28 - 32].

Потискането на тиреотропната секреция е важен пункт за дискусия поради това, че необходимите дози L-тироксин поставят въпроса за поносимостта по отношение на възможни сърдечни и костни увреждания. Съществуването на тези вторични ефекти е спорно, но най-малкото е нужно да се знае дали супресията на тиреотропната секреция е необходимост за подобряване на еволютивната прогноза на диференцирания тиреоиден карцином.

Многобройни експериментални данни, получени *in vitro* и *in vivo*, потвърждават мултиплициращата способност на TSH върху фоликуларните клетки. Честотата на предизвиканите тиреоидни карциноми при животни се увеличава сигнификантно със завишаването на тиреотропната секреция. Различни клинични наблюдения водят до становището за потенциращо действие на TSH по отношение развитието на диференцираните тиреоидни карциноми, които имат рецептори за тиреотропния хормон [4, 19, 10, 26, 29]. При все това, ние не знаем да съществува проспективно проучване, позволяващо да се корелира сигнификантно степента на преживяемост на пациентите със супресията на TSH. Все пак, всички събрани данни в клиничната и експерименталната област водят до поддържане от по-голяма част от авторите на принципа на супресивното лечение. Получените от нас резултати дават допълнителен аргумент в полза на това схващане и представляват още по-голям интерес поради това, че се обсъждат нива на TSH, проследявани за дълъг период от време. Когато съществуват метастази, значимостта на супресивното лечение е по-малко дискутирана от гледна точка на плазмените концентрации на TSH; повишаването на тиреоглобулина по време на медикаментозното прекъсване потвърждава хормонозависимостта на този карцином.

Оценката на степента на супресията става с нива на TSH, измервани по свръпчувствителен радиоимунетричен метод (TSH-US). Тестът с TRH вече не се използва за потвърждаване на тиреотропната супресия, кагото стойността на плазмената базална концентрация на TSH-US е по-ниска от минималния нормален праг [5]. В нашата практика ниво, по-ниско от 0,10, изглежда достатъчно, за да се потвърди правилното потискане, тъй като средните интервали без метастази са много близки според това дали прагът е равен на 0,10 или 0,05 mU/l.

Въпросът, който се поставя, е за техниките за дозиране на TSH от трета генерация, за да се оцени качеството на тиреотропната супресия. Тези методи могат да измерват плазмени концентрации на TSH от порядъка на 0,003 mU/l. В действителност, смисълът им изглежда ограничен поради това, че съществува обратна връзка от логаритмичен тип между свободния T4 и TSH, правеща неосъществимо получаването на нулеви стойности на TSH дори при много високи концентрации на свободния тироксин [31]. От друга страна, супресивният ефект върху плазмените нива на тиреоглобулина на ниски, но въпреки всичко зависими стойности на TSH, е равен на този с недоловимите стойности, като се изключва по този начин необходимостта от максимално подтискане на тиреотропната секреция със стойности, които са по-ниски от минималния праг [17, 23, 3].

При терапевтичния подход трябва да се държи сметка за избора и дозирането на тиреоидните хормони, така както и за възможните патологични последици от едно супривно TSH лечение, провеждано за дълъг период.

Обичайният медикаментозен избор за компенсиране на тиреоидната инсуфициенция и подтискане на тиреотропната секреция е Левотироксинът (LT4). Този хормон има дълъг полуживот, позволяващ еднократен дневен прием, което гарантира добро терапевтично повлияване. Обратно, левотрийодтиронинът (LT3) има къса бионаличност, изискваща два или три приема дневно, с лоша стабилност на плазмените концентрации на FT₃ [4]. Тези качества са накарвали някои автори да предложат да се замени LT4 с LT3 по време на прекъсване на медикаментозното лечение през периода на изследванията с цел да се редуцират вторичните ефекти; LT3 се изписва за 15 дни, след това се прекъсва за две седмици преди целотелесната сканиграфия [4].

Необходимите дневни дози LT4, за да се подтисне TSH, са от порядъка на 2,4 микрогр./кг./телесно тегло в нашето проучване, цифра близка до стойностите, дадени от Busnardo и сътр. - 2,8 микрогр./кг./телесно тегло. Според същия автор, супресивната доза за LT3 ще бъде 1,13 микрогр./кг./дневно, с отклонения, отиващи от 0,7 до 1,5 микрогр./кг./дневно.

Срокът за необходимо въздействие, за да се подтисне ефикасно тиреотропната секреция, е от 30 до 40 дни за LT4 и от 10 до 15 дни за LT3. В началото на лечението може да се изпише по-голяма доза LT4

с цел да се насити организъмът с хормона, за да се получи бързо блокаж на TSH, последвано от вторична адаптация на дозата [4].

Поносимостта на супресивното TSH-лечение е важен момент за обсъждане. При известен брой пациенти могат да се появят функционални смущения, които водят понякога да спонтанно намаляване на дневната доза на тироксина във вреда на качеството на супресията. Най-чести са сърцебиенето, чувството на опресия на гърдите, диспнея при усилие, обилни изпотявания, безсъние. Макар че тези феномени, с изключение на тахикардията, не могат да се обективизират точно, наличието им компрометира качеството на терапевтичния подход. Дълготрайното въздействие върху сърдечно-съдовата система по време на супресиращото TSH-лечение е предмет на малко документирани проучвания [1].

Едно скорошно проучване на Biondi и сътр. съдържа 20 тиреоидектомирани пациенти, лекувани със средна дневна доза LT4 2,5 микрогр./кг./дневно, подтискаща ефикасно TSH. 60% от пациентите се оплаквали от сърцебиене със сърдечна честота, сигнификантно увеличена по отношение на контролната група. Анализът на сърдечната функция на лицата под въздействието на LT4 показал по-голям брой на надкамерни екстрасистоли, миокарден хиперконтрактилитет и задебеляване на интервентрикуларния септум. Въздействието върху костите на хормоналното супресиращо TSH лечение е предмет на многобройни трудове, чиито заключения са противоречиви. Някои автори отбелязват негативен ефект върху костната плътност на спонгиозната или кортикална кост [27, 6, 24, 32, 33], докато други не го намират [8, 10]. Тези различия изглежда са свързани с хетерогенността на анализираниите популации и рядкостта на лонгитудинални проучвания.

Тежкия хипопаратиреоидизъм се среща рядко в наши дни. В нашата серия трима пациенти трябваше да получават заместително лечение с дериват на витамин D3 (алфакалциферол). Препоръчва се да се предпочитат хидроксилираните метаболити на алфа-производните с къса бионаличност, за да се избегне всякакъв риск от предозиране. Анализът на литературата потвърждава рядкостта на тежките форми на хипопаратиреоидизма, които са били чести в миналото. Това благоприятно развитие зависи от особената грижа, полагана от хирурзите, да се щади васкуларизацията на парашитовидните жлези по време на тиреоидектомията. Наличието на хипокалци-

емия без клинична изява поставя въпроса за необходимостта от терапевтична корекция поради риска, който се получава от асоциацията на калциевия недостиг с развитието на вторична остео-пороза, дължаща се на супресивното TSH лечение.

Дълготрайното наблюдение на тиреоидектомизираните пациенти има за цел да се убедим в липсата на рецидиви и метастази, като същевременно се провежда супресивно лечение, избягващо максимално терапевтичните прекъсвания.

Спирането на тиреоидните хормони с цел да се извърши дозаж на Tg, на TSH и целотелесна сцинтиграфия е оправдано при пациенти, показващи по време на лечението повишаване на плазмения Tg или клинична или рентгенова аномалия, говореща за рецидив. Обратно, по принцип можем да се запитаме за смисъла на системните медикаментозни прекъсвания при пациенти, не показващи никаква биологична или клинична аномалия. Неудобствата, следващи спирането на тиреоидните хормони, не са за подценяване: възобновяването на симптомите на хипотиреоидизъм изисква спиране на работа, несигурността и последващия психологичен шок са лошо понасяни от пациентите [12]. Цената на медикаментозното прекъсване и последващите го изследвания е значително по-висока от тази на изследванията, правени по време на годишните прегледи като преки цени, към които трябва да се прибави индиректната цена от спиране от работа, чиято продължителност е много по-дълга след спиране на тироксина.

Тези данни ни карат да се замислим върху чувствителността на използваните методи за откриването на рецидиви и метастази по време на супресивното лечение. Дозирането на плазмения тиреоглобулин представлява един от най-добрите маркери за рецидив при условие, че не съществува остатъчна тиреоидна тъкан. При пациенти с хемитиреодектомия, диагностичната стойност на Tg е по-малка дори и ако TSH е отлично подтиснат.

Наличието на циркулиращи антиTg автоантитела представлява фактор за грешка, понастоящем ограничен от техниките, използващи за дозиране на Tg моноклонални антитела [15]. Въпреки изпълнението на тези условия изглежда, че съществуват фалшиво отрицателни резултати, които намаляват диагностичната чувствителност на плазмения Tg. Тяхната честота (13,6%) в нашата серия варира според различните автори от 0 до 66% при локални рецидиви или ганглионарни и пулмонални метастази [9].

Предходните факти обясняват разнородността на предложените подходи за наблюдение: някои [7, 21] смятат за необходимо редовното повтаряне на медикаментозните прекъсвания и измерването на плазмения Tg под въздействие на ендогенния TSH успоредно с извършването на целотелесна сцинтиграфия. Други, въпреки че чувствителността е под 100%, намаляват честотата на системните прекъсвания на лечението, когато нивото на плазмения Tg остава пониско от прага на залавяне [11, 14]. Ние споделяме второто мнение, като същевременно вземаме под голямо внимание бързите вариации на плазмените концентрации на Tg. Добавянето към измерване на Tg и на морфологични изследвания (ехография, рентгенова снимка на гръден кош по време на супресивното лечение), намалява риска от неразпознаване на метастатична лезия. Ние наблягаме изключително много върху полезността от цервикалната ехография с висока разграничителна способност, която позволява да се уловят шийни, недостъпни за палпация аденопатии, които след това биха могли да бъдат предмет на насочена пункционна биопсия.

Използването на човешки рекомбинантен TSH (TSH h) би трябвало да даде в бъдеще допълнителна гаранция, позволяваща да се правят целенасочени сцинтиграфии без прекъсване на супресивното лечение. Първите публикувани резултати изглеждат обещаващи [19].

Специфичността на дозирането на Tg в комплекса изследвания е задоволителна, доближавайки се до 100%. (вижте таблица 3 на стр. 26) Известен брой фалшиво положителни резултати могат да се наблюдават, когато целотелесните сцинтиграфии се правят с 5 mCi йод 131. Най-често наличието на метастази се потвърждава с радиоактивна доза от 100 mCi, или с помощта на различни образни техники: сцинтиграфии с талий 201, с 18F флуоридеооксигокоза, технеций дифосфонат, целотелесна томоденситометрия. Редовното наблюдение на тези пациенти води до откриването на първоначално неразпознатата метастаза. Лечението на метастазите не е засъпено в тази статия, която се ограничава до терапевтичния контрол. При все това изглежда необходимо да се напомни, че проследяването на плазмения Tg е добър показател за контрол на заболяването.

В заключение могат да се формулират няколко забележки върху подхода при медицинското лечение и наблюдение:

Изразената супресия на тиреотропната сек-

Таблица 3. Чувствителност и специфичност на дозирането на плазмения тиреоглобулин.
Table 3. Sensitivity and specificity of determination of plasma thyreoglobulin

Автори Authors	Година Year	случаи patients	тиреоглобулин thyroglobulin		чувствителност sensitivity		специфичност specificity	
			ppar/thres ng/ml	TG-AB positive	under 1 treatment	after 2 stopping	under 1 treatment	after 2 stopping
(13) Muller	1988	374	3	Excluded	50%	83%	99%	95%
(2) Hannequin	1985	145	10	Included	100%	98%	98%	98%
(14) Edan	1985	266	6	Excluded	64%	64% (Residual locob) 91% (Metastases)		
(15) Lapalus	1985	100	9	Excluded				
(16) Girelli	1985	825	3	Excluded	54-77%		100%	
(17,18) Hufner	1985	762	5	?	85%	100%		
(19) Eber	1985	127	2	Excluded		89,6%		89,9%
(20) Jaffior	1984	54	3	Excluded	88%	92%		
(5) Moser	1984	118	6,25	Excluded		96%		85%
(6) Grant	1984	156	5	Excluded	33%	100%		
(21) Sulman	1983	115	6,25	Excluded	83%		95%	
(22) Hufner	1980	168	10		87%		96%	
(23) Schlossberg	1979	81			94%		60%	
(7) Gerfo	1979	101			100%		92%	

* изключени/excluded 1) под лечение
 ** включени/included 2) след лечение

реция асоциира с по-добра прогностична еволюция на диференцираните тиреоидни карциноми.

Дългосрочното наблюдение трябва да цели съблюдаването на правилна супресия на тиреотропната секреция и да включва годишен контрол на плазмения тиреоглобулин успоредно с шийна ехография и рентгенова графия на гръдния кош.

Всяко повишение на Tg над прага на залавяне налага медикаментозно прекъсване, последвано от целотелесна сцинтиграфия.

Използването на човешки TSH би трябвало да донесе реален прогрес за откриването на метастази, подобрявайки същевременно комфорта на пациентите.

Благодарности / Acknowledgments

Изказваме нашата голяма благодарност на Г-жа Режин Мартинел за ценната помощ при реализацията на тази работа и на Г-жа Брижит Жорж за техническата ѝ помощ.

Адрес за кореспонденция/Contact Person and Address for correspondence

Prof. Claude Jaffiol, Clinic of Endocrinology, Centre Hospitalier Universitaire, Hopital Lapeyronie 371, av. du Doyen Giraud 34295 Montpellier Cedex 5, France

КНИГОТІПІС / REFERENCES

1. BANOVAČ K., PAPIĆ M., BILSKER M. S., ZAKARIJA M., MCKENZIE J. M. „Evidence of hyperthyroidism in apparently euthyroid patients treated with levothyroxine“ *Arch. Intern Med.* 1989, 149: 809-812.
2. BIONDI B., FAZIO S., CARELLA C. B., AMATO G., CITTADINI A., „Cardiac effects of long term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine“ *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 77, 334-448.
3. BURMEISTER L. A., GOUMAZ M. O., MARIA S. H., OPPENHEIMER J. H. „Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer“ *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 1992, 75, 344-350.
4. BUSNARDO B. „Hormonal treatment of thyroid cancer“. In C. JAFFIOL, G. MILHAUD eds *Excerpta medica* 1985.
5. CHARRIE A., TOURNIAIRE J., BERNARD M. H. B., DUTEY P., ANDRIANOSOLO H., FLEURY GOYON: „Discordance entre dosage basal et reponse thyreotrope a TRH au cours du traitement par les hormones thyroïdiennes des cancers thyroïdiens differencies“ *Ann. Endocrinol.*, 1989, 50:31-35.
6. DIAMOND T., NERY L. and HALES I. „A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma“ *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 72:1184-1188.
7. EDAN G., HERRY J. Y., AUVRAY E., BERNARD A. M., ALLANNIC H., BOURDINIERE J., SIMON M. „Comparative value of I 131, whole body-scan and plasma Tg determination in diagnosis and follow up of metastatic differentiated carcinoma of the thyroid. In: *Thyroid Cancer*“ JAFFIOL C., MILHAUD G. eds *Excerpta Medica* 1985, 383-384.
8. GAUTIER D., EULRY F., BAUDUCEAU B., POPELIER M., CROZES P., FLAGEAT J. „Modifications de la densite osseuse, induites par L'hormonotherapie thyroïdienne freinatrice pour cancer differencie du corps thyroïde; Etude a propos de 51 observations; „*Rev. Franc. Endocrinol Clin.*„ 32:173-179.
9. GRANT S., LUTRELL B., REEVE T., WISEMAN J., WILMHURST E., STIEL J., DONOHOF D., COOPER R., BRIDGMAN M. „Thyroglobulin may be undetectable in the serum of patients with metastatic diseases secondary to differentiated thyroid carcinoma (follow-up of differentiated thyroid carcinoma).“ *Cancer*, 1984, 54:1625-1628.
10. GREENSPAN S. L., GREENSPAN F. S., RESNICK N. M., BLOCK J. E., FRIENDLANDER A. L., GENANT H. K., „Skeletal integrity in premenopausal and postmenopausal women receiving long-term L-Thyroxine therapy“ *Amer Med*, 1991, 91:5-14.
11. HANNEQUIN P., LIEHN J. C., DELISLE M. J., DELTOUR G. „Roc analysis for thyroglobulin measurement in differentiated thyroid cancer“ in *Thyroid Cancer*, JAFFIOL C. MILHAUD G. eds *Excerpta Medica*, 1985, 381-382.
12. HERSHMAN J. M., BLAHD W. H., GORDEN M. E. „Thyroid gland in: HASKELL CM ed *Cancer Treatment*-ed 3 W. B. Saunders eds-Philadelphia 1990, 406-414.
13. HUFNER M., STUMPF H. P., KIMMING B., ZIEGLER R. R., GEIRGI P. „The comparative value of different diagnostic of late recurrences of differentiated thyroid cancer. „in *Thyroid cancer*, JAFFIOL C., MILHAUD G. Editors *Excerpta Medica* 1985, 389-390.
14. JAFFIOL C., BALDET L., LEIRE C. „Strategies pour la surveillance post chirurgicale des cancers thyroïdiens differencies“ *La revue Franc. Endocrinol. Clin. Metab.* 1988, 29, 309-314.
15. JAFFIOL C., BALDET L. „Interet du dosage de la thyroglobuline pour la surveillance post opepatoipe des cancers thyroïdiens“. *Ann. Med. Int.* 1984, 135, 359-364.
16. LAMBERG B. A., HELENIUS T., LIEWAN DANL K. „Assessment of thyroxine suppression in thyroid carcinoma patients with a sensitive immunoradiometric assay“ *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 1986, 25, 259-263.
17. MAZZAFERRI E. L. „Radioactive and other treatment outcomes in the thyroid-A fundamental and clinical text“ BRAVERMAN L. E., UTIGER R. D. eds *Lippincot and co Philadelphia* 1991, 1138-1165.
18. MAZZAFERRI E. L. „Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy“ *Semin. Oncol.* 1987, 14, 315-332.
19. MEIER Ch. A., BRAVERMAN L. C., EBNEK S. A., VERONIKIS I., DANIELS G. H., ROSS D. S., DERASKA D. J., DAVIES T. F., VALENTINE M., DE GROOT L. J., CURRAN P., Mc ELLIN K., REYNOLDS J., ROBBINS J., WIENTRAU B. D. „Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (Phox I/II study)“ *J. Clin Endocrinol. Metab.*, 1994, 78, 188-196.
20. MULLER H. W., CARTNER G., SCHNEIDER C. „Clinical evaluation of tumor characteristics predisposing serum thyroglobulin to be undetectable in patient with differentiated thyroid cancer“ *Cancer*, 1988, 61: 976-981.
21. NICOLOFF J. T., SPENCER C. A. „Non thyrotropin dependant thyroid secretion“ *J. Clin Endocrinol. Metabol.*, 1992, 75, 343.
22. PAUL T. L., KERRIGAN J., KELLY A. M., BRAVERMAN L. E., BARAN D. T. „Long term L-thyroxine therapy is associated with decreases hip bone density in premenopausal women“ *JAMA*, 259: 3137-3141.
23. PIOLO G., PEDRAZZONI M., PALUMMERI E., SIANESI M., DELFRATE R., VESCOVI P. P., PRISCO M., ULIETTI V., COSTI D., PASSERI M. „Longitudinal study of bone loss after thyroidectomy and suppressive thyroxine therapy in premenopausal women“ *Acta Endocrinol* 1992, 126: 238-242.
24. ROSS D. S. „Long term management of differentiated thyroid cancer“ *Endocrinol. Metab. Clinics of North America*, 1990, 19, 719-739.
25. ROSS D. S., NEER R. M., RIDGWAY E. C., DANIELS G. H. „Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine“ *Am j. Med*, 1987, 82: 1167-1170.
26. SAVOIE J. CL., MASSIN J. P., LEGER A. F., DJEMLI F. K., CAILLON R., AURENGO A. „Outcome of differentiated thyroid cancer after longterm follow up“ in: *Thyroid Cancer*, JAFFIOL C MILHAUD G eds. *Excerpta Medica* 1985, 209.
27. SCHLUMBERGER M., DE VATHAIRE F., GUERMAZI F., FRAGU P., PARMENTIER C. „Thyroglobulin measurement during the follow up of patients with thyroid remnants“ in *Thyroid cancer*, JAFFIOL C. MILHAUD G. eds *Excerpta Medica* 1985, 273-278.
28. SISSON J. C. „Medical Treatment of benign and malignant thyroid tumors“ *Clinics of North America (Endocrinology and Metabolism)* 1989, 18, 559-387.
29. SPENCER C. A., LOPRESTI J. S., PATEL A., GUTTER R. B., EIGEN A., SHEN D., GREY D., NICOLOFF J. J., „Applications of a new chemoluminometric thyrotropin assay to subnormal measurements“ *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70, 453-460.
30. STALL G. M., HARRIS S., SOKOLL L. J., DAWSON-HUGHES B. „Accelerated bone loss in hypothyroid patients over-treated with L-thyroxine. *Ann Int Med.* 1990, 113: 265-269.
31. TREMOLIERES F., POUILLES J. M., LOUVET J. P., RIBOT C. „Perte osseuse transitoire au cours du traitement substitutif de L-hypothyroidie. Resultats d'une etude prospective de deux ans.“ *Revue Rhumatisme*, 1991, 58: 869-875.
32. TUBIANA M, SCHLUMBERGER M. „Longterm results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma“. *Cancer*, 1985, 55, 794-804.
33. VANNERAU D., JAFFIOL C., BALDET L., GUERRIER Y., PUJOL H., DEJEAN Y., COLLET H., LAPINSKI H., RICHARD J. L., PAGES A. „Follow up of patients with plasma thyroglobuline evaluation after total or partial thyroidectomy for solitary nodular thyroid cancer“ in *Thyroid Cancer*-JAFFIOL C, MILHAUD G ed. *Excerpta Medica* 1985, 371.

Лечение на тиреоидита на Хашимото с Левотирокс

Л.Коева, К. Христов

Клиника по ендокринология - МУ, Варна

Treatment of Hashimoto's thyroiditis with Levothyrox

L. Koeva, K. Hristov

Clinic of Endocrinology - Medical University, Varna

Резюме

Целта на проучването е да се проследи влиянието на шестмесечното лечение с Левотирокс върху сонографски определения тиреоиден обем и нивата на серумните микрозомални (МАТ) и тиреоглобулинови (ТАТ) автоантитела при пациенти с хипертрофична форма на тиреоидита на Хашимото (ТХ). Бяха наблюдавани 38 произволно подбрани пациенти с ТХ - 36 жени и 2 мъже на средна възраст 40,6 години. Шестнадесет от тях бяха с хипотиреоидизъм, със средно ниво на ТТХ = $38,5 \pm 15$ mIU/l. Промените бяха сравнявани с контролна група от 10 пациенти с ТХ, които не получаваха Левотирокс за същия период от време. Тиреоидният обем беше измерван ултразвуково по формулата $V = A.B.C.0,5$ cm³ изходно и след 6 месеца, едновременно с определяне на ТТХ, Т4, ТАТ, МАТ. Средният тиреоиден обем намаля при цялата наблюдавана група с 26,6% от изходния при $p < 0,05$ с едновременно снижение на ТТХ. При шестима от пациентите (16%) обемът беше намален под 15 cm³. Средното серумно ниво на ТАТ и МАТ не се промени значимо 6 месеца след началото на лечението. Клинично значимото намаление на тиреоидния обем при част от пациентите, постигнато по време на лечението с Левотирокс, е най-вероятно свързано с нормализиране на тиреоидната функция и подтискане на ТТХ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тиреоидит на Хашимото, тиреоиден обем, левотироксин, тиреоглобулинови антитела, микрозомални антитела.

Abstract

The purpose of this research was to study the effect of Levothyrox therapy on the volume of the thyroid gland, in 6-months period measured by sonography, the levels of serum MsAb (microsomal antibody) and TgAb (Thyreoglobulin antibody) in patients with hypertrophic form of Hashimoto's thyroiditis. Thirty eight patients with HT, 36 females and 2 males with an average age of 40,6 years, were randomly chosen. Sixteen of them were with hypofunction of the thyroid gland and had TSH = $38,5 \pm 15$ mIU/l at the beginning. A control group of ten patients with the same pathology did not receive Levothyrox for the same time period. The volume of the thyroid gland was measured by ultrasound technique using the formula $V = A.B.C.0,5$ cm³ at the beginning and after six months, with a control of TSH, T4, TgAb and MsAb. The results showed a decrease of the thyroid volume with 26,6% ($p < 0,05$) for the whole group and lower level of TSH. Six of the patients (16%) had a decrease of the volume under 15 cm³. Six months Levothyrox therapy hasn't affected significantly the serum levels of TgAb and MsAb. The decrease of the volume of the thyroid gland had a clinical significance for a subgroup of patients and perhaps was a result of the normalization of the thyroid function and the suppression of the TSH after six months Levothyrox therapy.

KEY WORDS: Hashimoto's thyroiditis, thyroid volume, ultrasonography, Levothyrox therapy, thyreoglobulin antibody, microsomal antibody.

Лечението на тиреодита на Хашимото (ТХ) е било винаги дискуссионно, тъй като и досега няма постигнато успешно патогенетично повлияване на това органоспецифично заболяване.

Според съществуващите класификации ТХ може да се представи както с променена функция на щитовидната жлеза (хипо- или хипертироидна), така и с непроменена за дълъг период от време, неналагаща медикаментозна корекция [3].

Необходимостта от провеждане на заместително лечение с левотироксин е неоспоримо при настъпване на хипотиреодизъм [8]. Остава спорно вземането на решение за провеждане на лечение при еутироидните форми на заболяването, т.е. необходимо и ефективно ли е прилагането на лечение в по-ранен стадий на заболяването, което би могло да контролира автоимунните процеси и предотврати бъдещи нарушения във функцията на щитовидната жлеза.

Съществуват доказателства, че при хипертрофичната форма на ТХ е възможно намаление на тиреоидния обем, постигнато чрез прилагане на левотироксиново лечение [6]. Неясно е дали това е само в резултат на подтискане на тиреотропната секреция, вследствие на имуномодулиращ ефект на медикамента, или съчетание на двата механизма.

Целта на настоящото проучване беше да се проследи ефектът на лечението с Левотирокс при болни с ТХ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Лекувани бяха 38 произволно подбрани пациенти с хипертрофична форма на тиреодит на Хашимото (36 жени и 2 мъже) на средна възраст 42,7 години. Използваните от нас критерии за диагноза на хипертрофичния ТХ бяха: 1. Палпация на щитовидна жлеза. 2. Сонография със 7,5 мгхц секторен трансдюсер. Тиреоидният обем беше изчисляван по формулата $A \cdot B \cdot C \cdot 0,5$ в cm^3 (A - преднозаден размер, B - ширина, C - надлъжен размер). За норма беше приет размер $13 \pm 2 cm^3$. 3. Тънкоиглена аспирационна биопсия и цитоморфологично изследване с оцветяване по Гимза. 4. Серумно ниво на щитовидните хормони - T3, T4 и ТТХ, определяни по радиоимунологичен метод, с нормални стойности за T3 0,8-2,0 нмол/л, T4 45-120 нмол/л, ТТХ - 0,3-3,0 mU/l. 5. Титри на тиреоглобулинови (ТАТ) и микрозомални автоантитела (МАТ), определяни по хемаглютинационен метод, с клинично-значими стойности за ТАТ над 1:100 и за МАТ над 1:80.

Лечението беше проведено в продължение на 6 месеца. Пациентите бяха проследявани ежесечно на контролно-клинични прегледи, а горепосочените изходни изследвания бяха проконтролирани на 6-тия месец.

Изследваните и лекувани болни с Левотирокс

бяха сравнени с контролна група също произволно подбрани пациенти, състояща се от 10 жени на средна възраст 40,6 години.

РЕЗУЛТАТИ

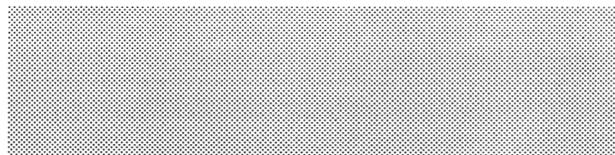
Пациентите, приемащи Левотирокс, бяха с увеличена щитовидна жлеза, с плътна консистенция от I до III степен, повишени титри на тиреоидните автоантитела - $\bar{x}MAT = 1:1426$, $\bar{x}TAT = 1:1554$; дифузни ехографски промени със среден тиреоиден обем $\bar{x}V = 33,5 cm^3$ (от 14 до 61 cm^3); тънкоиглена аспирационна биопсия с цитоморфологични критерии за ТХ при 23 пациенти.

Шестнадесет от пациентите бяха с хипотиреодизъм със средно изходно ниво на ТТХ 38,5 mIU/l (от 8,3 до 68,8), средно ниво на T4 25,5 нмол/л (10 до 41), XT3 0,9 нмол/л (0,5-1,3). Останалите 22 пациенти бяха еутиреоидни със средно ТТХ ниво 3,4 mIU/l $\bar{x}T4$ 85 нмол/л, $\bar{x}T3$ 1,2 нмол/л.

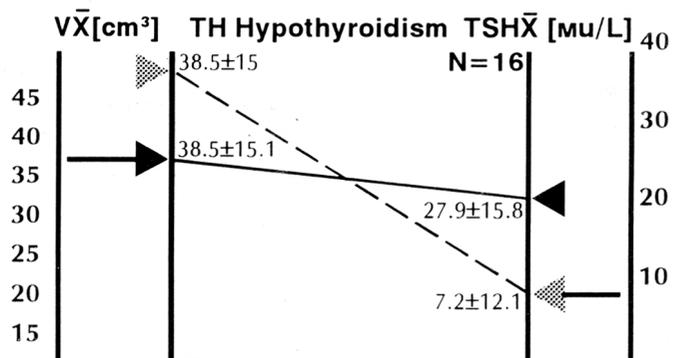
Контролната група беше със среден тиреоиден обем 24,6 cm^3 , в еутиреоидно състояние - $\bar{x}TTX = 2,6 mIU/l$, $\bar{x}T4 = 81,4 нмол/л$, $\bar{x}T3 = 1,3 нмол/л$.

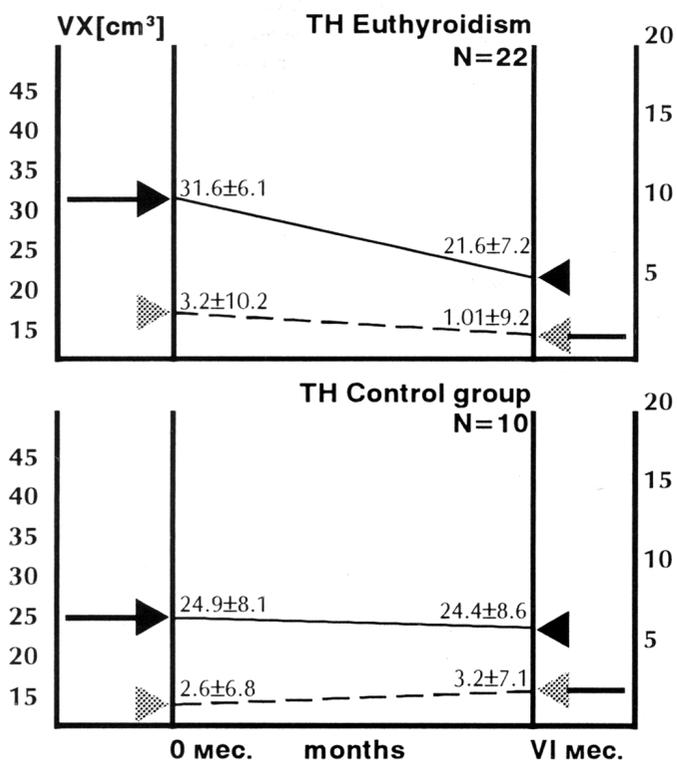
Средната лечебна доза на Левотирокса при пациентите с хипотиреодизъм беше 124,6 мкг дневно (50-175).

Бяха отчетени следните промени по отношение на тиреоидния обем: при $\bar{x}V_0 = 35,5 \pm 15,1 cm^3$ след шест месеца достигна $\bar{x}V^1 = 27,9 \pm 15,8 cm^3$ с $\Delta\% = 21,3 \pm 15,6\%$ при $p < 0,10$. $\bar{x}TTX_0 = 38,5 \pm 15 mIU/l$ спадна до $7,2 \pm 9,2$, съответно XT4 от $28,8 \pm 14,8 нмол/л$ се повиши до $56,2 \pm 13,2$.



Фиг. 1.





Фиг. 1. Промени в тиреоидния обем в зависимост от функционалното състояние на щитовидната жлеза при лекуваните болни.

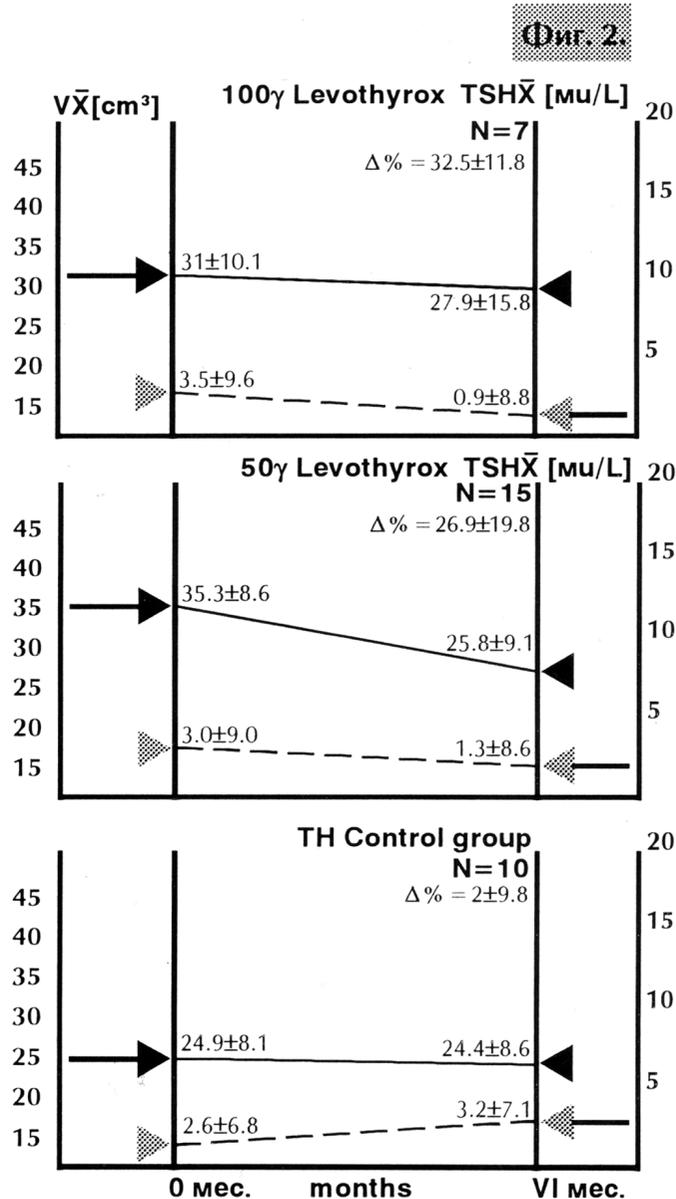
Fig. 1. Thyroid volume changes in relation with the functional activity of the thyroid gland in treated patients with TH.

Еутиреоидните пациенти (22-ма) с $\bar{xV}_0 = 31,6 \pm 6,1$ см³ и $\bar{xTTH}_0 = 3,2 \pm 10,2$ mIU/l в хода на лечението с Левотирокс намалиха средния обем на щитовидната жлеза на $21,6 \pm 7,2$ см³ при съответно намаление на $\bar{xTTH} = 1,01 \pm 9,2$ mIU/l.

В зависимост от прилаганата доза, пациентите бяха разделени в 2 подгрупи: А - получаващи 100 мкг дневно Левотирокс - 7 с $\bar{xV}_0 = 31,0 \pm 10,6$ см³ и $\bar{xTTH}_0 = 3,0 \pm 9,6$; В - получаващи 50 мкг дневно Левотирокс - 15 пациенти с $\bar{xV}_0 = 35,3 \pm 8,6$ см³ и $\bar{xTTH}_0 = 3,0 \pm 8,7$ mIU/l.

При пациентите от подгрупа А - ΔV беше $32,5 \pm 11,8$ при средно подтискане на ТТХ 77,1%, а при подгрупа В - ΔV беше $26,9 \pm 19,8\%$ при подтисканото ниво на ТТХ с 60% от изходното.

Проследяването на промените в обема на



Фиг. 2. Промени в тиреоидния обем в зависимост от прилаганата доза Левотирокс.

Fig. 2. Levothyrox dose-dependent changes of the thyroid volume.

щитовидната жлеза при пациентите от контролната група не показва значими разлики между $\bar{xV}_0 = 24,9 \pm 10,2$ см³ и проследения $\bar{xV}^I = 24,4 \pm 10,6$ см³ с $\Delta\% = 0,2$.

Общото намаление на средния тиреоиден

обем при всички наблюдавани групи лекувани с Левотирокс беше $26,6 \pm 6,1$ при $p < 0,05$. Преди започване на лечението 21 (55%) пациенти бяха с тиреоиден обем между 25 и 45 см³ и 8 (21%) пациенти - с $V > 45$ см³. Шестмесечното лечение доведе до преразпределение на обемите - съответно основната група от пациенти 28 (74%) бяха с обем 15 - 35 см³, 6 (16%) нормализираха тиреоидния си обем и само 4 (10%) останаха с $V \geq$ на 45 см³.

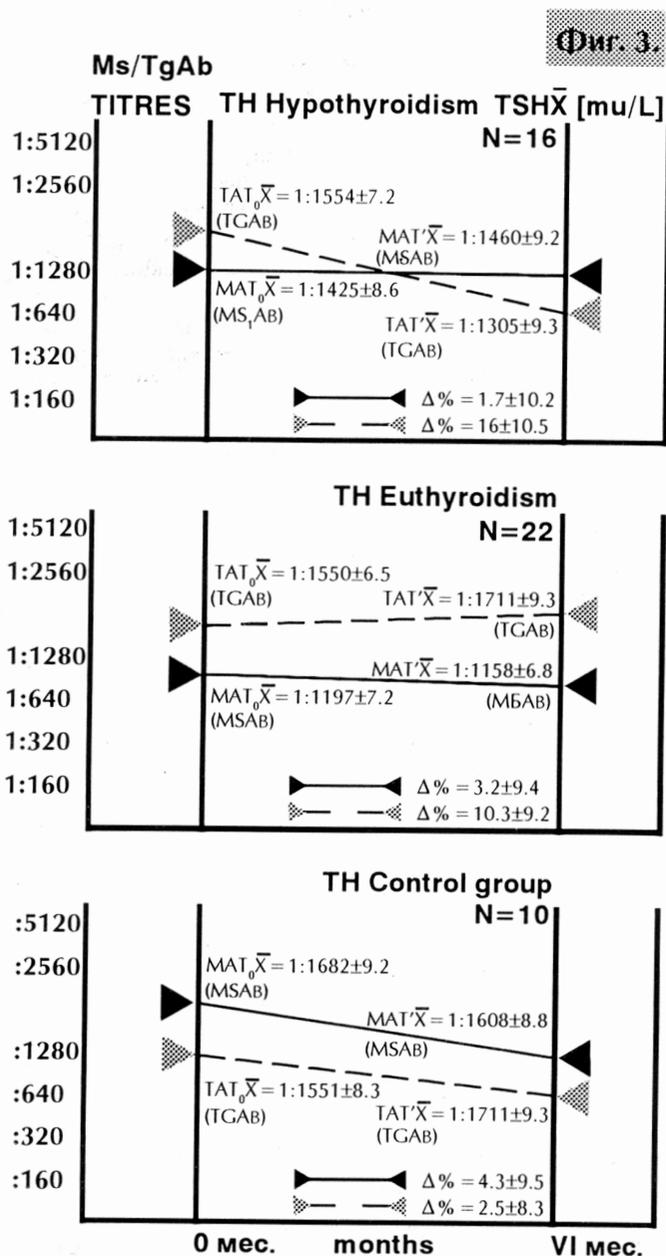
Титрите на ТАТ и МАТ при пациентите, леку-

вани с Левотирокс, показаха следните промени:

а) при пациентите с хипотиреозидизъм - $\bar{x}MAT_0 = 1:1425 \pm 8,6$; $\bar{x}MAT^I = 1:1460 \pm 9,2$ с $\Delta\% = -1,7 \pm 10,2$; $\bar{x}TAT_0 = 1:1554 \pm 7,2$; $\bar{x}TAT^I = 1:1305 \pm 9,3$ с $\Delta\% = 16,0 \pm 10,5$;

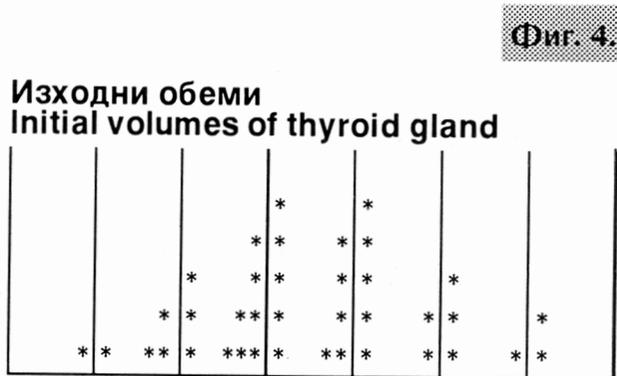
б) при пациенти в еутиреоидно състояние - $\bar{x}MAT_0 = 1:1197 \pm 7,2$; $\bar{x}MAT^I = 1:1158 \pm 6,8$ с $\Delta\% = 3,5 \pm 9,4$; $\bar{x}TAT_0 = 1:1550 \pm 6,5$; $\bar{x}TAT^I = 1:1711 \pm 9,3$ с $\Delta\% = -10,3 \pm 9,2$.

Ехографският образ не претърпя значителна

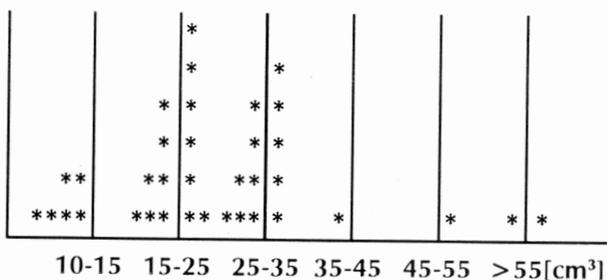


Фиг. 3. Промени в титрите на ТАТ и МАТ в хода на лечение с Левотирокс.

Fig. 3. Changes in MsAb and TgAb titres, following Levothyrox therapy.



След 6-месечно лечение с Levothyrox After 6-months treatment



Фиг. 4. Преразпределение на тиреоидните обеми преди и след лечение с Левотирокс.

Fig. 4. Thyroid volume redistribution pre- and post-Levothyrox therapy.

промяна в хода на провежданото лечение - остана с нееднородна хипоехогенност, с данни за склеротични промени в отделни случаи.

ОБСЪЖДАНЕ

Проведеното изследване установи намаление на средния тиреоиден обем при всички наблюдавани групи от пациенти с ТХ, лекувани с Левотирокс с 26,6% от изходния при $p < 0,05$.

Шестима от пациентите (16%) нормализираха тиреоидния си обем - по-малко от 15 см³ и само 4 (10%) останаха с обем над 45 см³. При пациентите с настъпил хипотиреозидизъм едновременно с падане

нивото на ТТХ и повишение на Т4 се намали средният тиреоиден обем с 21,3% от изходното при средна доза на Левотирокс 124,6 мкг. дневно.

При еутиреоидните пациенти с ТХ най-отчетлива беше редуцията на средния тиреоиден обем - 32,5% от изходния при доза на Левотирокс 100 мкг. дневно, при подтиснато средно ниво на ТТХ 77%. Пациентите, приемащи 50 мкг. дневно, редуцираха тиреоидния си обем с 26,1% от изходния при среден процент на подтискане на ТТХ 60%.

По-значимото намаление на тиреоидния обем при еутиреоидните пациенти вероятно се дължи на липсваща все още фиброза, каквато се установи ехографски при повечето от пациентите с настъпил хипотиреоидизъм, независимо от по-голямата доза на Левотирокс и по-голямото средно намаление на ТТХ - с 81% от изходното.

ТАТ и МАТ присъстваха във висока концентрация при всички изследвани пациенти, но средните им нива не се промениха значимо. Най-изразено беше спадането на ТАТ - с $16,0 \pm 19,5\%$ от изходното ниво при пациентите с настъпил хипотиреоидизъм. При еутиреоидните пациенти, обратно, се отбеляза леко завишение, докато МАТ и при трите групи болни с ТХ (хипотиреоидни, еутиреоидни и контролна група) не се промени значително преди и след 6 месечното лечение с Левотирокс.

Противоречивостта на изследванията във връзка с ефективността на левотироксиновото лечение при аутоимунните тиреоидни заболявания по отношение антиялопродукцията остава и в нашето проучване [4, 10].

Твърдението, че функционалният покой на тиреоцити, постигнат чрез подтискане на ТТХ-секрецията, би могъл да намали антигенната експресия и от там - антиялопродукцията, не намира пълна подкрепа при пациентите с тиреоидит на Хашимото [5, 7].

Освен контрол на тиреоидния обем, постигнат от нас в част от пациентите най-вероятно чрез подтискане/нормализиране на ТТХ-секрецията, не се отчете значима промяна в титрите на ТАТ и МАТ, което намира подкрепа и в други проведени изследвания [1, 6, 9].

Недоказано остава дали при тези пациенти Левотирокс може да промени други показатели на аутоимунния процес - на хуморалния имуен отговор (растежни антитела; антитела, блокиращи растежа и хормоносинтеза; тиреопероксидазни антитела), както и на клетъчно-медирания имунитет [2], което предстои да проучим в по-нататъшни наши работки.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Banovac, K., S. A. Carrington, S. Levis et al, Tedermination of replacement and suppressive doses of thyroxine, *J. Intern. Med. Res.*, 18, 1990, 210-218.
2. Davies, T. F., Human Autoimmune Thyroid Disease - Newer Views on a Common Breakdown in T cell Tolerance, *Isr. J. Med.Sci.*, 2, 1994, 11-19.
3. Davies, T.F., N. Amino, A New Classification of Autoimmune Thyroid Disease. Thyroid (in press).
4. Hughes, J.M., D.L. Gallagner, J.E. Olson, Plasma Free Thyroxine Concentration in Patients Receiving Levothyroxine for Thyroid Suppretn. Surgery, 106, 1991, 951-955.
5. Hershman, J.M. Editorial: Dies Thyroxine Therapy Prevent Recurrence of Graves' Hyperthyroidism? *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, 80, 1995, 5, 1479-80.
6. Hegedus, L., J. Hansen, U. Feld-Rasmussen et al., Influence of Thyroxine Treatment on Thyroid Size and Anti-thyroid Peroxidase Antibodies in Hashimoto Thyroiditis, *Clin. Endocrinol.*, 35, 1991, 3, 235-238.
7. Kuo, S.W., W.S. Huanh, C.A. Hu et al., Effect of Thyroxine Administration on Serum Thyrotropin Receptor Antibody and Thyroglobulin Levels in Patients with Graves' Hyperthyroidism during Antithyroid Drug Therapy, *Eur. J. Endocrinol.*, 131, 1994, 125-130.
8. Leese, G.P., R.T. Jung, Morbidity in Patients on L-thyroxin: a Comparison of those with a Normal TSH to those with Suppressed TSH, *Clin. Endocrinol.*, 37, 1992, 500-503.
9. Olbricht, T., H.G. Hoff, G. Benker et al., Sonographische Volumetrie der Schilddruse zur Verlaufskontrolle bei der Thyroxin und Jodid-behandlung der Blanden Struma, *Dtsch. Med. Wschr.*, 110, 1985, 863-866.
10. Schiffersecker, E., F. Balz, E. Jungmann et al., Compliance Probleme bei der Therapie mit Levothyroxin, *Med. Klin.*, 85, 1990, 477-480.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Клиника по Ендокринология
 Медицински Университет
 ул. М. Дринов 55, Варна 9002
 Д-р К. Христов

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Clinic of Endocrinology
 Medical University
 55, M. Drinov tr., 9002 - Varna, BULGARIA
 Fr. K. Hristozov

Метформин - актуална терапевтична концепция при неинсулинозависим диабет

В. Христов, С. Златева

ВМИ-Александровска болница-София, Катедра по вътрешни болести, Клиника по ендокринология

Metformin - actual therapeutic concept in non-insulin dependent diabetes mellitus

V. Christov, S. Zlateva

Medical University - Alexandrov Hospital - Sofia, Department of Internal Diseases, Clinic of Endocrinology

Резюме

Метформинът е въведен в клиничната практика през 1957 г. като понастоящем се прилага в 90 страни в света. Неговата ефективност по отношение на редукция на кръвната глюкоза е доказана в значителен брой плацебо-контролирани студии.

Като монотерапия, неговият ефект по отношение на кръвната захарна нива на гладно и постпрандиално е сравним с този на сулфанилурейните препарати, особено при неинсулинозависими диабетици с наднормено тегло. Освен това е документиран и добър ефект върху хипертриглицеридемията и в по-малка степен върху холестеролните нива.

Повод за настоящето изследване е относително малкият опит с лечение с метформин в България. Лекувани са 20 диабетици от II тип с наднормено тегло (ИТМ 28.65 ± 10.6) след незадоволителен контрол на диета или сулфанилурейни препарати (кръвна глюкоза на гладно 11.44 ± 4.3 mmol/l, постпрандиална 14.25 ± 5.2 mmol/l).

Проведен е курс на лечение с метформин (Stagid 3×700 mg) в продължение на 3 месеца.

След приключване на лечебния период е наблюдавана достоверна редукция на ИТМ (24.00 ± 9.8), кръвната глюкоза на гладно и постпрандиално (8.0 ± 3.5 , resp. 10.7 ± 4.3 mmol/l) и на триглицеридите (2.46 ± 1.14 mmol/l), без достоверни промени в нивата на общия и HDL холестерол.

Не са наблюдавани значими странични действия.

Данните показват, че добавката на метформин води до подобрене на метаболитния контрол при неинсулинозависими диабетици с наднормено тегло, недостигнали адекватен контрол с диета и/или сулфанилурейни препарати.

КЛЮЧОВИ ДУМИ : неинсулинозависим диабет, сулфанилурейни препарати, метформин, мета-болитен контрол

Abstract

Metformin was introduced into clinical practice in 1957 and is now available in 90 countries worldwide. This drug has shown to be an effective blood glucose lowering agent in placebo - controlled studies. As a monotherapy various reviews have shown it to have a similar effect as the sulphonylureas in both fasting and postprandial plasma glucose levels especially in overweight non-insulin dependent diabetics. A number of studies have indicated that metformin leads to a fall in triglycerides and to a lesser extent, cholesterol. The experience with metformin treatment in Bulgaria is insufficient and it was the reason to perform this randomised study. Twenty type II overweight diabetic patients (BMI - 28.65 ± 10.6), uncontrolled with diet and sulphonylureas (fasting blood sugar 11.44 ± 4.3 mmol/l, postprandial - 14.25 ± 5.2 mmol/l) were treated with metformin (STAGID - 3×700 mg) for three months. After the end of the study significant reduction of BMI (24.00 ± 9.8), fasting postprandial blood sugar 8.0 ± 3.5 , resp. 10.7 ± 4.3 mmol/l) and triglycerides (2.46 ± 1.14 mmol/l) were achieved without significant changes in total and HDL cholesterol. No major adverse effects of metformin were observed. The data presented have demonstrated that addition of metformin leads to improved glycemic control and a better lipoprotein profile in patients with NIDDM not adequately controlled on sulphonylureas agents or diet alone.

KEY WORDS: non-insulin dependent diabetes, sulphonylureas, metformin, metabolic control

Неинсулинозависимият диабет се характеризира с наличието на хипергликемия на гладно и развитие на хронични съдови усложнения. Данните говорят в полза на факта, че съдовите усложнения при NIDDM се отнасят до едновременното присъствие на рисков фактори за сърдечно-съдовата система, които се асоциират с инсулинова резистентност. Наличието на т.н. метаболитен синдром при NIDDM води до терапевтично предизвикателство, което надхвърля целта за въздействие единствено върху гликемичния контрол. Един възможен подход е да се третира дислипидемията, хипертонията, диабетът, потиснатата фибринолиза и коронарната болест като отделни нозологични единици чрез употреба на индивидуални фармакологични агенти, насочен и към всеки рисков фактор поотделно. Този подход, обаче, е по-неудобен за пациентите и в никакъв случай не може да задоволи интелектуалните амбиции на лекарите! Алтернативата е да се третира ключовият проблем в опит да се модифицират произтичащите вторични рискови фактори. Съществуват стратегии, които имат благоприятен ефект по отношение на инсулиновата резистентност и сърдечно-съдовия риск. Те включват усилен двигателен режим, редуция на тегло и терапевтични режими, от които третирането с метформин придобива особено значение. Начинът, по който се подобрява метаболитният профил при лечение с метформин, ясно демонстрира, че последният може да се приеме като средство на първа линия за лечение на неинсулинозависим диабет асоцииран с метаболитен синдром, особено при наличието на наднормено тегло /3/.

В подкрепа на това ще приведем предварителни резултати от UKPDS / проспективно проучване за резултати от лечение на захарния диабет в Англия за период от три години след поставяне на диагнозата неинсулинозависим диабет /4/. Проучването е мултицентрично, рандомизирано, имащо за цел да проследи сравнителния ефект от диетолечение, съпоставен отделно с този на хлорпропамид, глибенкламид, инсулин или метформин, с цел достигане на стойности на кръвната глюкоза на гладно $< 6 \text{ mmol/l}$. За тригодишния период са получени следните резултати : средните плазмени глюкозни концентрации са намалели достоверно в сравнение с изходните при болните, третирани с хлорпропамид, глибенкламид и инсулин, като намалението е достоверно по-ниско в сравнение с третираните самостоятелно с диета. Обаче това е реализирано с достоверно увеличение на средното тегло, в сравнение с изходното, с изключение на третираните с диета. Подобен е и проблемът, свързан с увеличение на ИРИ - увеличен съответно с 0.9, 1.2 и 2.4 mmol/l . При болните от II тип с наднормено тегло, метформинът е идентично ефективен на останалите медикаменти и

инсулина, без обаче да причини увеличение на телото, като е реализирана редуция на средната плазмена инсулинова концентрация средно с 2.5 mmol/l - достоверна, в сравнение с изходната. Или може да се обобщи от този тригодишен период, че идентичният по същество ефект на метформина, по отношение редуцията на кръвната захарна стойност, е съпроводен и с други позитивни промени, като редуция на телесното тегло и нивото на имунореактивния инсулин.

Трябва да се има предвид и един друг факт, акцентиран особено много в последно време. Доказано е, че постпрандиалните концентрации на богати на триглицерид липопротеини от чревен произход са по-високи при болни с II тип диабет, независимо от това дали са лекувани или не със СУП, като това не зависи от плазмената концентрация на триглицеридите на гладно. Това е предпоставка за засилен риск от развитие на коронарна болест. Добавката на метформин към лечението СУП на диабетици от II тип, недостигнали оптимален гликемичен контрол е свързано с неговото подобрене и намаляване на постпрандиалните концентрации на богатите на триглицериди липопротеини от чревен произход, успоредно с намаляване на постпрандиалните концентрации на ИРИ. Всяка една от тези позитивни промени намалява риска от коронарна болест/4/.

Материал и методика

Имайки предвид тези позитивни факти, ние проведехме курс на лечение с метформин / препарат Stagid на фирмата Merck-Clevenot / при 20 лица с неинсулинозависим диабет, с умерено изразено наднормено тегло, нереализирали задоволителна компенсация на лечение с диета и/или СУП. Критерий за включване на пациентите е бил да бъдат със стойности на серумната глюкоза на гладно $> 7,8 \text{ mmol/l}$ и постпрандиално $> 11,1 \text{ mmol/l}$ и да нямат придружаващи заболявания, водещи до хипоксия, без данни за паренхимни чернодробни увреждания и със запазена бъбречна функция. Клиничната характеристика на пациентите е посочена на табл. 1.

Моделът на проучването е реализиран в рамките общо на три месеца, като в продължение на един месец пациентите са наблюдавани в хода на предварителното си лечение, последвано от двумесечен курс на лечение със Stagid в доза 3×1 табл. от 700 mg , по време на храна. В динамика, преди и след лечение, са проследени следните показатели по рутинна методика на Катедрата по клинична лаборатория / табл.2/, както и общото състояние на пациентите с оглед на евентуални странични действия.

Таблица 1. / Table 1.

Характеристика на лекуваните болни Characteristic of treated patients 20 лица с НИЗЗД 20 patients with NIDDM	
пол/sex	13 жени/women 7 мъже/men
възраст/age години/years	43-68 (средно/mean 54.5)
давност на диабета, години /Duration of diabetes, years	0.5 - 27 (средно/mean 10)

Таблица 2. / Table 2.

Модел на проучването / Design of the study	
1 месец/1 month	2 месеца/2 months
предварителен период /preliminary term	
лечение/treatment	+ STAGID 2x850 mg
-Диета/Diet	3
-Манинил/Maninil	10
-Минидиаб/Minidiab	2
-Диамикрон/Diamicron	3
Изследвани показатели/Parameters on study:	
телесно тегло - ИТМ/Body mass (kg)	
кръвна захар на гладно mmol/l /Fasting blood sugar	
постпрандиална кръвна захар mmol/l /Postprandial blood sugar	
холестерол mmol/l /Cholesterol	
Общ/Total	
HDL	
LDL	
VLDL	
Triglycerides mmol/l	
Субективно състояние на пациента/Symptoms	

Резултати

След приключване на двумесечния период на лечение са съпоставени данните от изследваните лабораторни показатели, както и индексът на телесна маса. Резултатите са представени на табл.3 (на страница 36)

Налице е достоверно намаление на стойностите на кръвната захар на гладно и постпрандиално, както и на показателите на гликемичен контрол - триглицериди, HDL и LDL холестерол. Стойностите на общия серумен холестерол са редуцирани недостоверно/от изходния $8.45 \pm 4.9 \text{ mmol/l}$ на $7.20 \pm 2.5 \text{ mmol/l}$ /Достоверно са редуцирани и стойности на ИТМ/ 28.65 ± 10.6 до 24.0 ± 9.8 $p < 0.01$ /.

Странични действия/метален вкус в устата, стомашно-чревен дискомфорт/- 3-ма пациенти, с преходен характер.

Обсъждане

Получените от нас резултати, макар и за относително кратък период от време, демонстрират добрите качества на метформин по отношение на гликемичния контрол и показателите на мастната обмяна. Нещо повече, известният апетитопотискащ ефект на препарата се отразява благоприятно и на наднорменото тегло /редуциран достоверно индекс на телесната маса при нашите болни/. Може да се каже, че добавянето на метформин води до подобрене на гликемията, както и по-добър липиден профил при болни с II тип диабет, при които не е осъществен задоволителен контрол при диета и/или СУП. Тези факти не са изненада и са потвърдени в голяма степен от значителен брой клинични проучвания. Осъщественият миналата година мета-анализ на световния опит за лечение с метформин за периода 1957 - 1994 г. показва, че метформинът е с идентична ефикасност като монотерапия на СУП при равностойно намаление на изходните нива на проследения гликиран Hb /1/. Като се има предвид, че по-голямата част от пациентите с II тип диабет са и с наднормено тегло, доказаната телесна редукция с 5 % при този мета-анализ за третираните с метформин болни е в полза на още един позитивен ефект за приложението на метформин в лечението на инсулиновата резистентност при II тип диабет.

Таблица 3. / Table 3.

РЕЗУЛТАТИ/RESULTS OF STUDIED PARAMETERS			
	Преди метилбигванид Before methylbiguanide	След метилбигванид After methylbiguanide	P
ИТМ kg/m ² Body mass	28.65 ± 10.6	24.0 ± 9.8	< 0.01
Кр. захар на гладно mmol/l/Fasting blood sugar	11.44 ± 4.3	8.0 ± 3.5	< 0.05
Постпрандиална крвна захар mmol/l /Postpran- dial blood sugar	14.25 ± 5.2	10.7 ± 4.3	< 0.001
Общ холестерол mmol/l /Total cholestsrol	8.45 ± 4.9	7.20 ± 2.5	ns
HDL-холестерол mmol/l /HDL-cholesterol	1.08 ± 0.45	1.19 ± 0.48	< 0.001
LDL-холестерол mmol/l / LDL-cholesterol	7.0 ± 1.46	5.4 ± 1.0	< 0.01
Триглицериди mmol/l Triglycerides	3.60 ± 3.10	2.46 ± 1.14	< 0.01

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Campbell, I.W, H.C.S. Howlett
Worldwide experience of metformin as an effective
glucose - lowering agent; a meta - analysis, Diab. Metab.
Rev. 11, 1995, 557 - 562.
2. Jeppesen Y. et al. Effect of metformin on post-
prandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled
NIDDM. Diabetes Care, 17: 1994, 1093 - 1099.
3. Perriello G. Mechanisms of metformin action in
NIDDM. Diab. Metab. Rev. 11, 1995, 551 - 556.
4. UKPDS 13 : relative efficacy of randomly allocated
diet, sulphonylurea, isulin, or metformin in patients with newly
diagnosed NIDDM followed for three years. Br. Med. J., 1995,
310, 83 - 88.

Лечение с метформин на болни от неинсулинозависим захарен диабет с вторична резистентност към сулфанилурейни препарати

Н. Овчарова, П. Каменова, Д. Коев, П. Ангелова-Гатева, А. Киряков
Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет - София

Treatment with metformin of patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) with secondary failures of sulfonylureas

N. Ovcharova, P. Kamenova, D. Koev, P. Angelova-Gateva, A. Kiriakov
Clinical Center of Endocrinology and gerontology, Medical University-Sofia

Резюме

Лечение с метформин (стажид - табл. по 700 mg) е проведено при 25 болни от неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД) с вторична резистентност към сулфанилурейни препарати (СУП) и наднормено тегло, без заболявания, обуславящи хронична тъканна хипоксия. Препаратът стажид е даван в начална доза 2,1g дневно в комбинация с максимална доза СУП. Болните са проследени 3 месеца. Постига се добър метаболитен контрол още на първия месец от лечението. Изходните гликемии от $X \pm S$ е $12,7 \pm 3,7$ mmol/l се снижават на 3-ия месец на $7,2 \pm 1,3$ mmol/l и $P < 0,001$. Постпрандиалните гликемии също достоверно намаляват, а така също и фруктозаминът и гликозилираният хемоглобин (HbA1). Изходните стойности на фруктозамина от $4,2 \pm 2,7$ mmol/l в хода на лечението се нормализират и на 3-ия месец са $2,4 \pm 0,4$ mmol/l и $P < 0,01$. Благоприятно се повлиява и мастната обмяна: серумният холестерол от $7,1 \pm 1,5$ mmol/l намалява на $6,0 \pm 1,4$ mmol/l ($P < 0,01$), а триглицеридите от $2,9 \pm 1,4$ mmol/l -

Abstract

Twenty five overweight patients with noninsulin-dependent diabetes with secondary failure of sulfonylureas have been treated with metformin (Stagid) added to the usual sulfonylureas drugs. The patients investigated were not affected from other diseases influencing the oxygen metabolism. The initial dosage of stagid was 2,1 g/daily.

The good metabolic control for the blood glucose was observed after the first month of treatment. The basal values of blood glucose was $X \pm s = 12,7 \pm 3,7$ mmol/l which decreases to $7,2 \pm 1,3$ mmol/l, $P < 0,001$ after the 3rd month of treatment. The postprandial blood glucose levels decreased significantly as well as the fructosamine and glucosylated haemoglobin (HbA1). The mean value of fructosamine decreased from $4,2 \pm 2,7$ mmol/l to $2,4 \pm 0,4$ mmol/l, $P < 0,01$ after the 3rd month. The lipid metabolism of the patients was also influenced beneficially. The serum cholesterol value decreased from $7,1 \pm 1,5$ mmol/l to $6,0 \pm 1,4$ mmol/l, $P < 0,01$, and the triglycerides value from $2,9 \pm$

на $2,2 \pm 0,9$ mmol/l и $P < 0,05$.

При лечението с метформин (стажид) не са наблюдавани странични ефекти.

Комбинираното лечение със СУП и метформин е много подходящо при неинсулинозависимия тип захарен диабет с вторична резистентност към СУП и наднормено тегло.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: неинсулинозависим захарен диабет, метформин

Антихипергликемичният ефект на бигванидите е документиран от много терапевтични изследвания и е различен от този на сулфанилурейните препарати (СУП) [1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 15].

Периферните механизми на действие на бигванидите (на рецепторно и пострецепторно ниво) [9, 11] и възможността да подобряват глюкозията толеранс без да стимулират инсулиновата секреция [14], а напротив, да редуцират хиперинсулинемията, и благоприятните им ефекти върху мастната обмяна [3, 6, 7, 16, 17], ги правят много добро терапевтично средство при неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД) с наднормено тегло. При диабетично болни с НИЗЗД с вторична резистентност към СУП и затлъстяване, комбинираното лечение със СУП и бигваниди е много подходящо, тъй като няма друга терапевтична алтернатива на инсулина [3, 5, 6, 10, 13, 16].

Метформинът (Стажид), при който липсват изразени странични действия и най-вече няма рискове от лактатна ацидоза, се явява най-подходящ медикамент на избор от бигванидовите препарати и е използван в настоящото проучване.

Целите на терапевтичното проучване са:

1. Да се изследва ефектът на комбинираното лечение - СУП и метформин - при болни от НИЗЗД с вторична резистентност към СУП върху въглехидратната обмяна, обективизиран с кръвните захари на гладно и постпрандиално, на фруктозамина и гликозириания хемоглобин (HbA_{1c})

2. Да се проучи влиянието на метформина върху показателите на мастната обмяна - общ холестерол, триглицериди и плазмени липопротеини.

3. Да се изследва ефектът на метформина върху телесното тегло с определяне индекса на телесната маса /ИТМ/.

4. Да се установят евентуални странични ефекти на метформина (стажида).

5. Да се определи оптималната дневна доза метформин, добавян към СУП, при която се поддържа добър метаболитен контрол.

1,4 mmol/l to $2,2 \pm 0,9$ mmol/l, $P < 0,05$ at the end of the observed period.

Negative side effects during these period were not observed.

We conclude that the combination therapy of Stigid and sulfonylureas of overweight patients with noninsulin-dependent diabetes with secondary failures to sulfonylureas can be recommended for practical use.

KEY WORDS: noninsulin-dependent diabetes (NIDDM), metformin

Материал и методи

Изследвани са 25 болни - 20 жени и 5 мъже на средна възраст $X \pm s = 61 \pm 7$ год. (от 54 до 68 години) със средна давност на захарния диабет 11 ± 5 год. (от 6 до 16 години) и продължителност на лечението 3 месеца.

Болните нямат заболявания, обуславящи хронична тъканна хипоксия и изразени съдоводегенеративни усложнения на захарната болест.

Всички пациенти са с незадоволителен метаболитен контрол при лечение с максимална доза СУП (глибенкламид, глипизид, или гликлазид) и наднормено тегло.

Метформинът (стажид) - таблетки по 700 mg, е добавян към максималната доза СУП в начална умерена дозировка - 2,1 g дневно, разпределена на три приема (3 X 1 табл.) по време на хранене.

Изходно и ежемесечно са проследени следните биохимични и клинични показатели:

I. Показатели за диабетен контрол:

1. Кръвни захари (в mmol/l) на гладно и постпрандиално, определени с глюкоанализатор Beckman.

2. Фруктозамин (в mmol/l) - по метода на R. Johnson - 1982 г.

3. Гликозилиран хемоглобин (HbA_{1c} в %) - тест комбинация на Boehringer-Mannheim.

4. Общ холестерол (в mmol/l) и триглицериди (в mmol/l), определяни с тест комбинация на Boehringer на биохимичен анализатор Hitachi, а при 8 болни (32%) е осъществена липидограма с електрофоретично определяне на плазмените липопротеини. Индекс на телесната маса (ИТМ) - тегло/височина².

II. Показатели за чернодробна и бъбречна токсичност - определяни са трансаминази (АСАТ, АЛАТ), урея, креатинин с текстове комбинация на Boehringer на биохимичен анализатор Hitachi.

III. Клинични показатели:

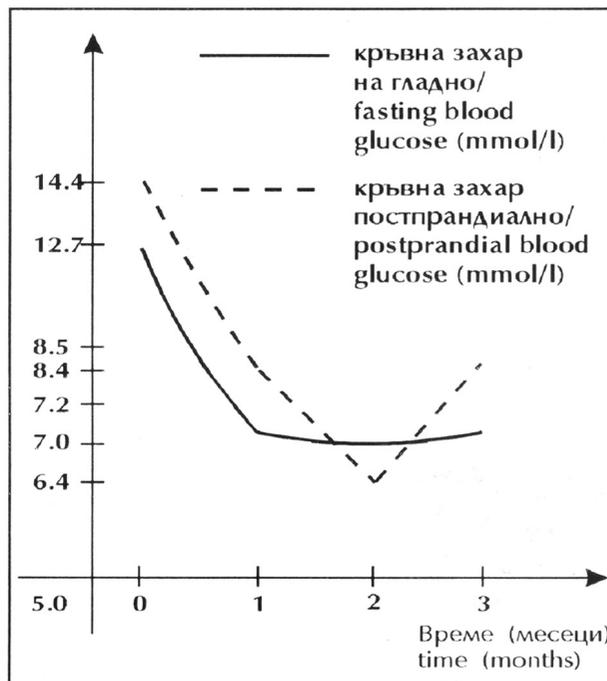
1. Общо състояние.
2. Артериално налягане.
3. Целенасочена анамнеза за странични ефекти на препарата.

Извършена е компютърна статистическа обработка на получените резултати (вариационен анализ с Т-тест на Стьудент).

Резултати

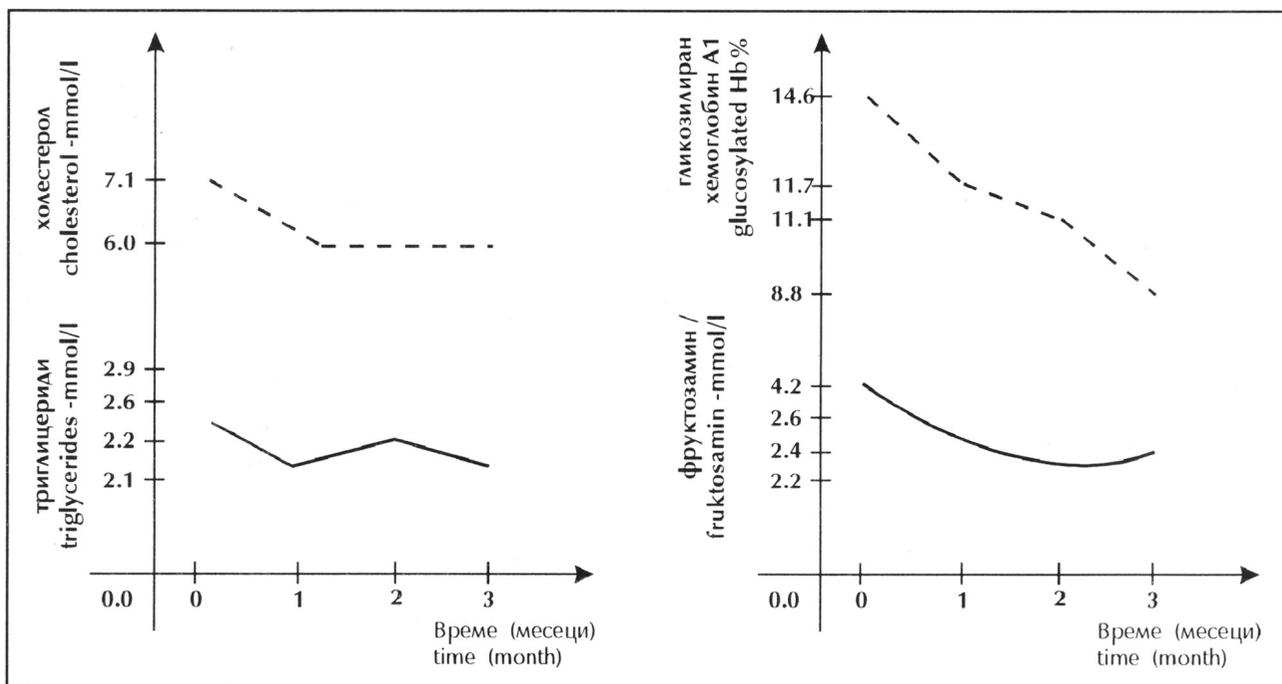
Получените резултати са представени на **фиг. 1** и **фиг. 2**.

Установено е статистически значимо намаляване на кръвната захар на гладно през първия месец от лечението с поддържане на добър метаболитен контрол до края на наблюдавания период (сnižението е с 44% от изходната стойност на 3-ия месец). Изходната гликемия $X \pm s$ е $12,7 \pm 3,7$ mmol/l и на 3-ия месец е $7,2 \pm 1,3$ mmol/l и $P < 0,001$. Липсва достоверна разлика в стойностите на кръвната захар между 1-ия, 2-ия и 3-ия месеци. Още по-изразено е повлияването на постпрандиалната кръвна захар (най-вероятно свързано с намарената чревна абсорбция на глюкозата, предизвикано от метформина) с най-ниска стойност на 2-ия месец (сnižението е и 55,5%). На 1-ия и 3-ия месеци снижението също е статистически значимо; сравнено с изходната стойност на 3-ия месец процентното намаление е 41%. Съответно изходната постпрандиална гликемия е $14,4 \pm 4,7$ mmol/l, а на 3-ия месец е $8,5 \pm 2,5$ mmol/l и $P < 0,001$ (**фиг. 1**). Гликозилираният хемоглобин (HbA1) спада с 40% на 3-ия месец, статистически достоверно в сравнение с изходната стойност и стойностите



Фиг. 1. Кръвна захар при диабетно болни, лекувани с метформин
Fig. 1. Blood glucose levels in NIDDM patients treated with metformin

на 1-ия и 2-ия месеци. Базалните стойности на HbA1 са $14,6 \pm 2,0\%$, а на 3-ия месец достигат $8,8 \pm 2,0$ и $P < 0,01$. Фруктозаминът се нормализира на 1-ия месец след включването на метформина и се поддържа в нормални стойности, като снижението на 1-ия, 2-



Фиг. 2. Холестерол, триглицериди, фруктозамин и гликозилиран хемоглобин при диабетно болни, лекувани с метформин
Fig. 2. Total cholesterol, triglycerides, fructosamine and glycosylated haemoglobin levels in NIDDM patients treated with metformin

ия и 3-ия месеци е статистически достоверно спрямо базалното ниво (фиг. 2).

В нашето проучване се установи благоприятното повлияване на мастната обмяна. Статистически значимо се понижават холестеролът и триглицеридите - на 1-ия, 2-ия и 3-ия месеци от лечението на холестерола и на 1-ия и 3-ия месеци за триглицеридите. Съответно изходните стойности на холестерола са $7,1 \pm 1,5$ mmol/l, а на 3-ия месец са $6,0 \pm 1,4$ mmol/l и $P < 0,01$. Триглицеридите са съответно изходни $2,9 \pm 1,4$ mmol/l и на 3-ия месец се снижават на $2,2 \pm 0,9$ mmol/l и $P < 0,05$ (фиг. 2). По отношение на липопротеините налице е тенденция за повеишаване на холестерола в липопротеините с много ниска плътност (ЛМНП). Изходният холестерол на ЛВП е $1,07 \pm 0,3$ mmol/l, а на 3-ия месец е $1,2 \pm 0,4$ mmol/l. Базалните стойности на холестерола в ЛМНП са $1,1 \pm 0,6$ mmol/l, а на 3-ия месец са $0,7 \pm 0,2$ mmol/l. При трима от болните с типизирана дислипидемия в края на лечението са нормализирани показателите на мастната обмяна.

Индексът на телесната маса от $29,3 \pm 5,4$ базално става на $27,6 \pm 4,9$ на 3-ия месец, като телесното тегло при болните намалява средно с $2,5$ kg през първия месец и с 4 kg в края на третия месец.

Трябва да се отбележи, че при 15 болни оптимален метаболитен контрол се поддържа при доза $2,1$ g дневно, а при 10 болни бе възможно още на първия месец намаляване на дозировката на $1,05$ g дневно.

Не е отбелязана съществена промяна в артериалното налягане, биохимичните показатели за токсичност са запазени в нормални стойности.

Обсъждане

Нашите резултати са в синхрон с данните от литературата относно благоприятния ефект на метформина върху въглеводородната обмяна при диабетно болни. Това се илюстрира от достоверното снижение на гликемията при проследените болни, както на гладно, а така също и постпрандиално. Израз на позитивния ефект на метформина е и статистически достоверното снижение на гликозилирания хемоглобин и нормализирането на фруктозамина.

Антихипергликемичният ефект на бигванидите (респективно на метформина) се свързва с периферното действие на тези препарати [9, 11]. Нараства, увеличава се инсулин-рецепторното свързване, а също бигванидите действат директно на пострецепторните механизми. Основният ефект на метформина при НИЗЗД се счита подобряване на инсулиновата

резистентност. Като последица на потенцирането на ефекта на инсулина поради посочените по-горе периферни ефекти нараства глюкозната утилизация в клетките. Освен това бигванидите супресират чернодробната глюконеогенеза и намаляват чревната абсорбция на глюкозата.

Възможността бигванидите да подобряват глюкозната толеранс без да стимулират инсулиновата секреция е основание тези медикаменти да бъдат много подходящи при болни с НИЗЗД, особено при наднормено тегло. Повечето от тези пациенти са с хиперинсулинемия, която е един от многото фактори, съучастващи в развитието на съдоводегенеративните усложнения на диабета. Бигванидите могат да благоприятстват за намаляване на хиперинсулинемията.

Известно е, че бигванидите имат благоприятен ефект върху мастната обмяна: снижават триглицеридите и холестерола и намаляват телесното тегло [3, 6, 7, 16, 17]. В нашето изследване също се установи благоприятно повлияване на липидната обмяна при проследените болни - достоверно снижение на холестерола и триглицеридите.

Действието върху мастната обмяна е независимо от антихипергликемичните ефекти и неговият механизъм не е ясен. Допуска се директното действие върху липидната биосинтеза в черния дроб и червата (8).

Литературните данни за плазмените липопротеини сочат, че ЛМНП намаляват, холестеролът в липопротеините с ниска плътност (хол-ЛНП) също се снижава, хол-ЛВП не се променя или в някои проучвания се установява леко повишение [8].

Експериментални изследвания при животни са основание да се счита, че метформинът има антиатерогенно действие [17]. С. R. Sirtori и сътр. установяват в 30% от болните с тип IV и тип II Б хиперлипидемия снижение на триглицеридите с повече от 30% [17].

Относно липопротеиновия спектър ние отбелязваме благоприятни тенденции - повишаване на холестерола в ЛВП и понижаване в ЛМНП. Предвид малкия брой изследвани болни констатациите не могат да бъдат много заключителни.

Заключение

При комбинираното лечение със СУП и метформин се постига добър метаболитен контрол, обективизиран с изследване на кръвните захари на гладно и постпрандиално, на фруктозамина и на гликозилирания хемоглобин (HbA1).

Установява се благоприятно повлияване на

серумния холестерол и триглицеридите с достоверно снижаване в сравнение с изходната стойност още през първия месец на лечението. Налице е тенденция за повишаване на холестерола в ЛВП и понижаване в ЛМНП, но малкият брой болни, при които е изследван, не позволява да се направят окончателни обобщения.

Не са наблюдавани странични ефекти на метформина (стажида), промени в биохимичните показатели и артериалното налягане.

При 15 болни (60%) оптимален метаболитен контрол се поддържа при доза 2,1 г дневно, а при 10 болни (40%) бе възможно още на първия месец намаляване на дозировката на 1,05 г дневно.

Метаформинът (стажидът) е терапевтична алтернатива при болни с НИЗЗД с вторична резистентност към СУП и наднормено тегло (затлъстяване).

КНИГОПИС/REFERENCES

- Bailey, C.J. Metformin Revisited, its Actions and Indications for Use, *Diabet. Med.* 1988, 5, 315-320.
- Chan, J. et al. Metabolic and Hemodynamic Effects of Metformin and Glibenclamid in Normotensive NIDDM Patients, *Diabetes Care*, 16, 1993, 7, 1035-1038.
- Elkeles, R.S. The Effects of Oral Hypoglycaemic Drugs on Serum Lipids and Lipoproteins in non-insulin Dependent Diabetes (NIDDM), *Diabete et Metabolism*, 17, 1991 (1 Pt 2), 199-200.
- Groop, L., E. Widen. Treatment Strategies for Secondary Sulfonylurea Failure. Should we Start Insulin or add Metformin? Is there a Place for Intermittent Therapy? *Diabete et Metabolism*, 17, 1991 (1 Pt 2), 218-223.
- Haupt E. et al. Oral Antidiabetic Combination Therapy with Sulfonylureas and Metformin. *Diabete et Metabolism*, 17, 1991, (1 Pt 2), 224-231.
- Hermann, L.S., T. Kjellstrom, P. Nilsson-Ehle. Effects on Metformin and Glibenclamide alone and in Combination on Serum Lipids and Lipoproteins in Patients with non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Diabete et Metabolism*, 17, 1991, (1 Pt 2), 174-179.
- Hermann, L.S., J.E. Karlsson, A. Sjostrad. Prospective comparative study in NIDDM patients of Metformine and Glibenclamide with Special Reference to Lipid Profiles. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 41, 1991, 3, 263-264.
- Hermann, L.S., A. Melander. Biguanides: Basic Aspects and Clinical Uses, In: *International Textbook of Diabetes Mellitus*, eds. M. Alberti, R. DeFronzo, H. Keen, P. Zimmet; John Wiley and Sons, Chichester, New Your-Brisbane-Toronto-Singapore, vol. I, 1992, 773-795.
- Hother-Nielson, O., et al. Metformin Improves Periferal but not Hepatic Insulin Action in Obese Patients with Type II Diabetes, *Acta Endocrinol.*, 1989, 120, 257-265.
- Klein, W. Sulphonylurea - Metformin Combination Versus Solfonylurea-Insulin Combination in Secondary Failures of Sulfonylurea Monotherapy. Results of a Prospective Randomized Study in 50 Patients, *Diabete et Metabolism*, 17, 1991, (1 Pt 2), 235-240.
- Klip, A., L.A. Leiter, Cellular Mechanism of Action of Metformin, *Diabetes Care*, 1990, 13, 696-704.
- Labor, B.C. et al. Placebo - Controlled trial of the Effects of Guar Gum and Metformin on Fasting Blood Glucose and Serum Lipids in Obese, Type 2 Diabetic Patients, *Diabet. Met.*, 1990, 7, 242-245.
- Laurenti, O. Valutazione dell' efficacia del trattamento metformina-glibenclamide in pazienti in diabetici non insulinodipendenti, eccedenza ponderale, *Clinica Terapeutica*, 140, 1992, 3, 259-263.
- McAlpine, L.G. et al. A Comparison of Treatment with Metformin and Glizlazide in Patients with non-insulin-dependent Diabetes, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1988, 34, 129-132.
- Noury, J., A. Nandenil. Comparative Three-month Study of the Efficacies of Metformin and Glicazide in the Treatment of NIDDM, *Diabete et Metabolism*, 17, 1992, (1 Pt 2), 209-212.
- Reaven, G.M. et al. Combined Metformin-Solfonulureas Treatment of Patients with Noninsulin-dependent Diabetes in Fair to Poor Glycemic Control, *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*, 74, 1992, 5, 1020-1026.
- Sirtori, C.R., M.R. Lovatti, G. Franceschini. Management of Lipid Disorders and Prevention of Atherosclerosis with Metmorfin, In: *Diabetes and Metformin. A Research and Clinical Update*. RSM International Congress and Symposium, Krans H.M.J. (ed.), Series 79, London: Royal Society of Medicine, 1985, 33-44.
- Wu M.S., et al. Effect of Metformin on Carbohydrate and Lipoprotein Metabolism in NIDDM Patients, *Diabetes Care*, 1990, 13, 1-8.

Влияние на метформина върху липидната обмяна при болни със захарен диабет и хиперлиппротеинемия

К. Павлов, С. Владева, Д. Троев

Клиника по Ендокринология, Медицински Университет, Пловдив

Influence of metformin on lipid metabolism in patients with diabetes mellitus and hyperlipoproteinaemia

K. Pavlov, S. Vladeva, D. Troev

Clinic of Endocrinology, Medical University, Plovdiv

Резюме

Идеята на това проучване се базира на засиления интерес към хиполипемичния ефект на метформина, а оттам и възможната тенденция към възпиращо влияние върху ранната атеросклероза при неинсулинозависим захарен диабет (НИЗД).

Обхванати бяха 16 лица - 12 с НИЗД и 4 без захарен диабет (ЗД), но с изразена хиперлиппротеинемия. Изследвани бяха серумните нива на холестерола (ХЛ), триглицеридите (ТГ), LDL-ХЛ, VLDL-ХЛ, HDL-ХЛ, а също и гликемия на гладно и постпрандиално и гликиран хемоглобин (ХБА1с). Лечението започна с 2 и 3 табл./24 ч. метформин (препарата Стажид - Merck-Clevenot, t 700 mg) и продължи 6 мес. при спазени изисквания за противопоказания. В края на всеки месец се извършваха контролни изследвания. Резултатите показаха изразен хипогликемичен ефект - особено за следобедната и вечерната постпрандиална гликемия, а също и благоприятно повлияване на ХБА1с. Серумните нива на ХЛ и ТГ преди лечение със стажид бяха 7,75 и 3,9 ммол/л. След проведената 6-мес. терапия серумното ниво на ХЛ се снижи до 6,43 ммол/л, а това на ТГ - 2,96 ммол/л при очертана тенденция към непрекъснато снижение. Не се отбеляза промяна в серумните нива на HDL-ХЛ, което отдаваме на неголямата продължителност на лечението.

В групата с наличие на хиперлиппротеинемия без диабет промените в липидните показатели

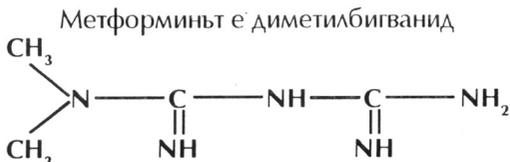
Abstract

The main idea of this study is based on the increased interest in the hypolipidaemic effect of metformin and from that point on possible tendency to prevention from early atherosclerosis in NIDDM. 16 persons were included - 12 with NIDDM and 4 without diabetes mellitus (DM), but with marked hyperlipoproteinaemia. Serum concentrations of total cholesterol (TChol), triglyceride (TG), LDL-Chol, VLDL-Chol, HDL-Chol, fasting glycaemia, postprandial glycaemia and HbA_{1c} were measured. Treatment started with 2 or 3 tabl/24 h metformin (tabl 700 mg, Stagid - „Merck-Clevenot“) and has continued for 6 months under observing requirements about contraindications. Control measurements were done every month. Results showed marked hypoglycaemic effect - especially about postprandial glycaemia after dinner and supper and also favorable influence on HbA_{1c}. Serum concentration of TChol and TG before and after treatment with stagid were 7,5 and 3,9 mmol/l. Serum concentrations of TChol reduced to 6,43 mmol/l and of TG - 2,96 mmol/l after 6-months period. No changes in HDL-Chol were (which is probably due to the short duration of the treatment. Serum lipid concentrations were lowered unclearly (TChol 8,40-7,09 mmol/l, TG 4,95-3,60 mmol/l) in the group with hyperlipoproteinaemia without DM. Reduction was statistically reliable. We attribute this fact to the keeping of a not very strict diet.

не са така отчетливо снижени (ХЛ 8,40-7,09 ммол/л; ТГ 4,95-3,60 ммол/л), макар редуцията да е статистически достоверна ($p < 0,02$). Този факт намира обяснение в по-разширената и не така строго спазвана диета.

В заключение приемаме, че метформинът трябва да намери своето място в лечението на НИЗД особено при болни с наднормено тегло и хиперлипипропротеинемия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: метформин, неинсулинозависим захарен диабет (НИЗД), хиперлипипропротеинемия



и заема определено и особено място в лечението на неинсулинозависимия захарен диабет (НИЗД). Фармакодинамични проучвания доказват, че той понижава само завишените стойности на кръвната захар и не причинява хипогликемия дори и при състояние на суицид. Инжектиран венозно и проведени изследвания след 30' не показват сигнификантни промени в серумните нива на кръвната захар, С-пептида, инсулина, глюкагона и РХ [6, 9, 13].

Напоследък научният и практичен интерес към метформина значително нарастна, особено след проучвания за влиянието му върху липидната обмяна, телесното тегло, инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията, компоненти на все още не напълно изяснения метаболитен „Х синдром“ [7, 12].

Ролята на метформина върху редуцията на редица показатели от липидния обмен е предмет на противоречиви съобщения [8, 1]. Докато преди 15 години се спореше за и против влиянието на този препарат върху холестерола, триглицеридите, LDL, VLDL

In conclusion, we consider that metformin should take place in NIDDM treatment especially in patients with obesity and secondary hyperlipoproteinaemia.

KEY WORDS: metformin, NIDDM, hyperlipoproteinaemia

и HDL [10], днес почти всички автори приемат положителния ефект на метформина върху тези показатели и дискусията се измести към патогенетичния механизъм на този ефект [3, 10].

След подробен литературен анализ за и против положителното влияние на метформина върху липидния обмен, ние си поставихме за цел да проучим този хиполипемичен ефект, който би оказал възпиращо влияние върху развитието на ранната атеросклероза при НИЗД.

Болни и методи

Проучването се извърши при 16 лица, от които 12 с НИЗД и 4 без захарна болест, но с изразена хиперлипипропротеинемия (табл. 1). В началото на експеримента се проведе изследване на холестерола, триглицеридите, LDL, VLDL, HDL - холестерола, въз основа на които болните бяха групирани по класификацията на Фредриксън - II В група - 9 и IV група - 7. Диабетно болните бяха подбрани с високи нива на серумните липиди, израз на вторична хиперлипипропротеинемия, докато лицата от втората група бяха предимно с първична хиперлипипропротеинемия (табл. 2).

Таблица 1. Характеристика на изследваните лица
Tabl. 1. Characterization of Observed Subjects

група patients	брой n =	Пол SEX		Възраст AGE	Давност DURATION	Проведено лечение TREATMENT	Контрол METABOLIC CONTROL		Тегло/WEIGHT	
		ж./F.	м./M.				лош/poor	добър/good	увел. INCR	норм. NORM
НИЗД NIDDM	12	9	3	39-58	5-16	СВП/SU	10	2	10	2
Хипер-липопр. HIPERLIPOPROT	4	1	3	40-53	4-9	диета/DIET фибрати/FIBRATE	4		3	1

група patients	брой n =	Холестерол CHOLESTEROL	Триглицериди TRIGLYCERIDES	HDL
НИЗД NIDDM	12	7.45	3.90	0.94
Хипер-липопр. HIPERLIPOPROT	4	8.20	4.95	0.87

Таблица 2. Средни стойности на серумните липиди преди лечението
Tabl. 2. Mean Values of Serum Lipids Before Treatment

Поради лошия метаболитен контрол лечението се започна със сравнително високи дози стажид - 2 до 3 табл. от 700 мг (стажид - метформинов препарат на фирмата MERCK-CLEVENOT). Терапията се коригираше в зависимост от кръвозахарните профили, а медикаментът се взимаше по време на хранене с оглед подобряване на храносмилателната поносимост. Лечението се проведе в продължение на 6 месеца. В края на всеки месец се изследваше серумното ниво на гликемията и посочените липидни показатели. С цел предпазване и от странични ефекти бяха спазени точните индикации за лечение с бигванидови препарати. Подбраните лица нямаха придружаващи бъбречни, чернодробни или други заболявания. В курса на лечение отпаднаха двама болни - единият поради непреодолени гастроинтестинални оплаквания - гадене и тежест в епигастралната област. Вторият болен не се повлия от монотерапия със стажид. Премина на комбинирано лечение - стажид + диапвел, със сравнително добър ефект. Лечението се започваше в клинична обстановка и продължаваше амбулаторно.

Резултати

Резултатите от проведените изследвания на гликемията преди и след лечение с препарата стажид са представени на **фиг. 1**. Налице е хипогликемизиращ ефект с изразена статистическа достоверност ($p < 0,001$). Най-голяма редуция на постпрандиалната гликемия бе отбелязана след обедното и вечерно хранене. Не беше доказана зависимост между хипогликемизиращия ефект на метформина и степента на хипергликемията, възрастта и продължителността на диабета. След период на лечение 180 дни гликираният ХбА1с се снижи паралелно с кръвната захар - 12,9% преди и 9,4% след лечението ($p < 0,001$) - **фиг. 2**.

През този 6-месечен период промените в холестерола и триглицеридите са с подчертана склонност към подобрене - 7,7 mmol/l преди и 6,4 mmol/l след лечение със стажид за холестерола е 3,9 mmol/l и 2,6 mmol/l за триглицеридите (**фиг. 3**). Не бяха отбелязани промени в серумните нива на HDL-холестерола (**фиг. 4**).

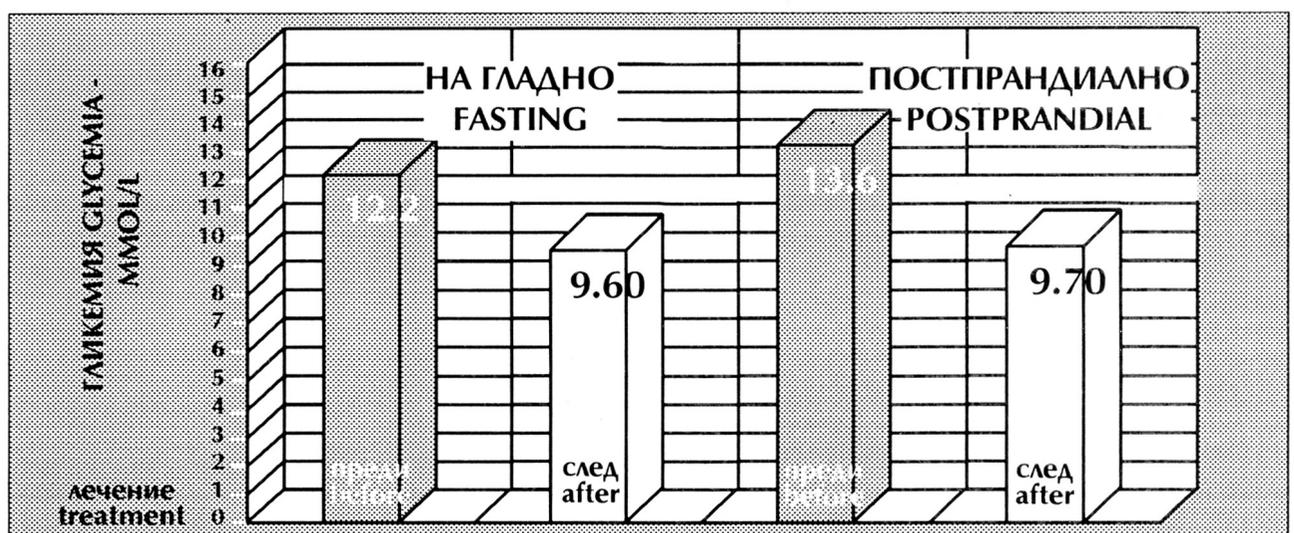
В групата хиперлиппротеинемия без захарен диабет холестеролът се снижи от 8,9 на 7 mmol/l, а триглицеридите - от 4,5 на 3,9 mmol/l (**фиг. 5**). HDL-холестеролът (**фиг. 6**) и гликемията (**фиг. 7**) не показва съществени промени и останаха в референтни стойности.

Обсъждане

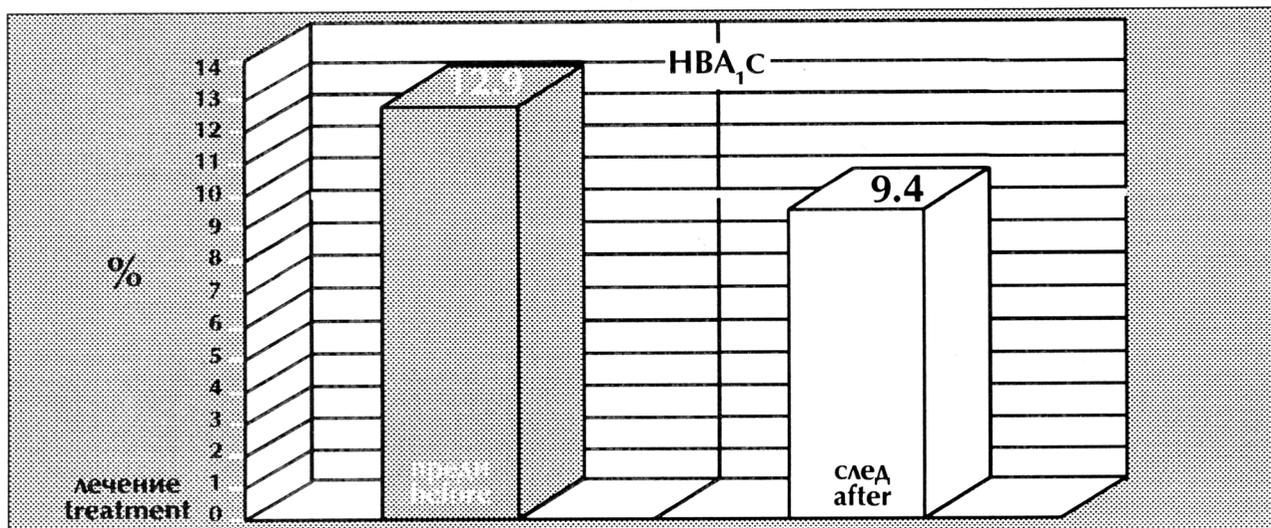
Снижението на кръвната захар беше с най-висока статистическа достоверност ($p < 0,001$). Наред с терапевтичния ефект на метформина значение за това има и лошият контрол на захарния диабет (12,2 mmol/l изходни стойности). Високата статистическа достоверност на подобрене на гликирания ХбА1с доказва трайния хипогликемизиращ ефект на препарата стажид.

Промените в холестерола и триглицеридите са значими ($p < 0,02$), но не така отчетливи. Както други автори, така и ние в по-раншни наши проучвания [1] установяваме, че за по-добро повлияване на мастния обмен е необходим по-продължителен срок на лечение - 2, 3 и повече години. Резултатите от една продължителна терапия са далеч по-убедителни и с по-висока статистическа достоверност. Сравнително краткият период на лечение се отразява и върху липсата на промени в серумните нива на HDL-холестерола. Тук с още по-голяма значимост важи продължителността на терапията.

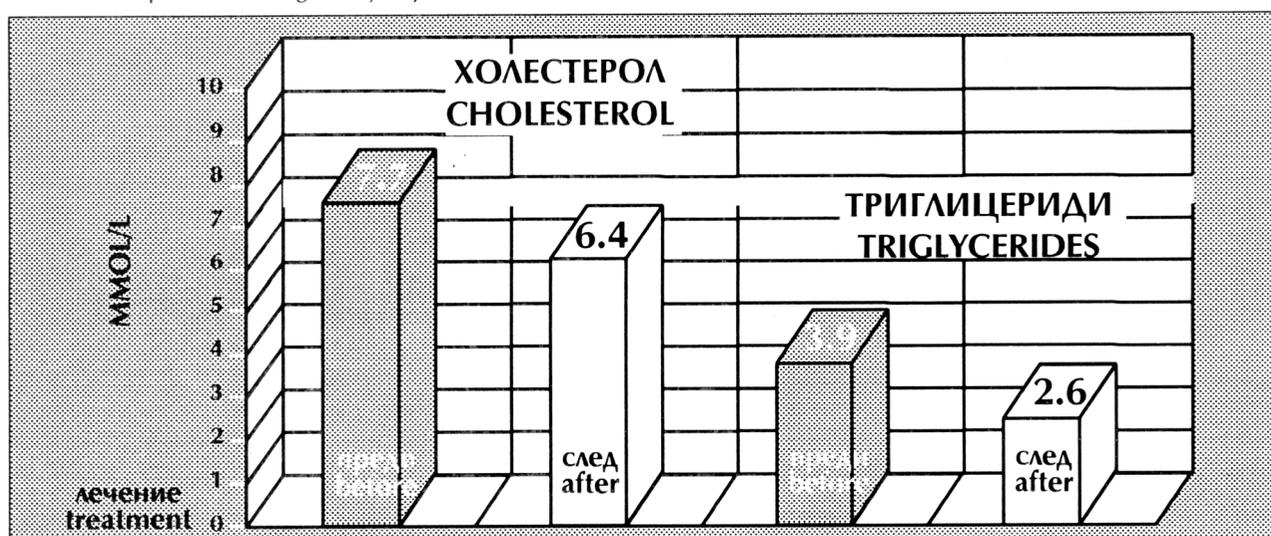
Особен интерес буди групата с наличие на



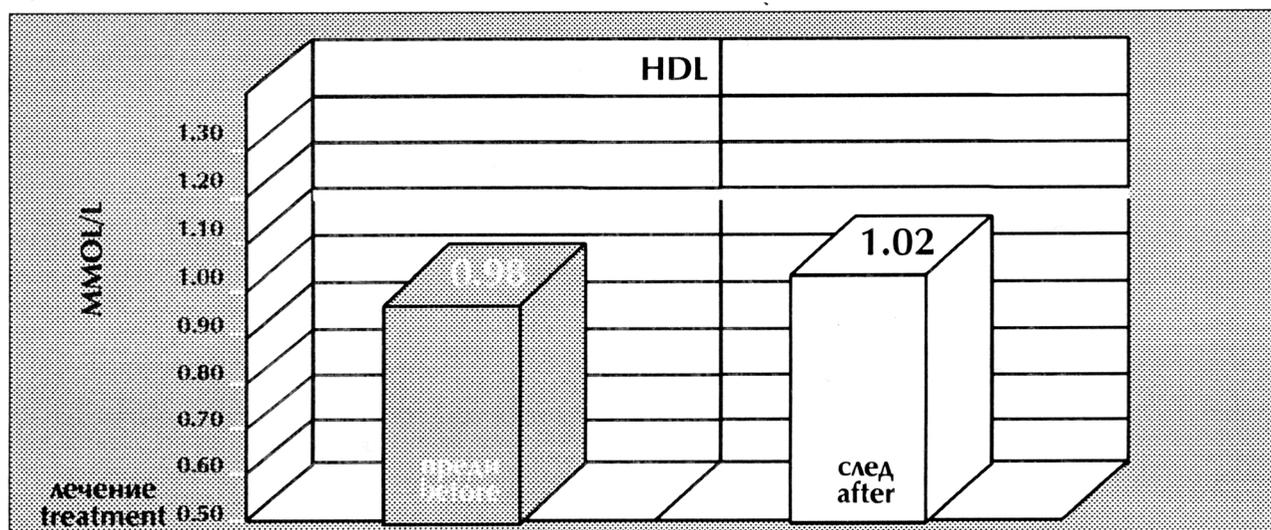
Фиг. 1. Кръвна захар на гладно, постпрандиално преди и след лечение със стажид
Fig. 1. Fasting glycaemia and postprandial glycaemia before and after treatment with STAGID



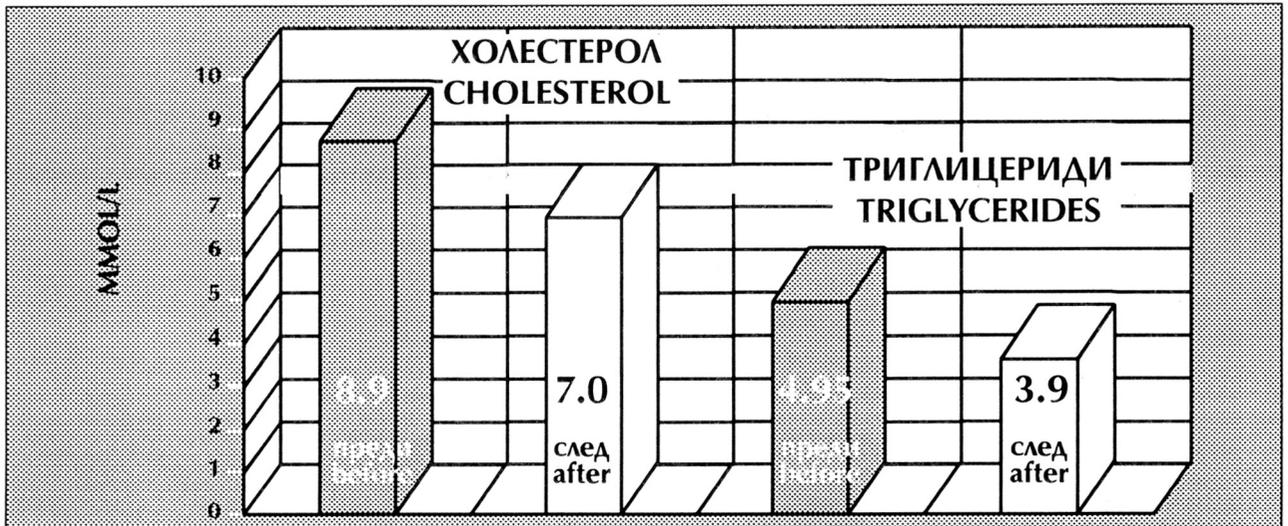
Фиг. 2. Гликиран ХВА_{1с} Fig. 2. Glycosylated HbA_{1c}



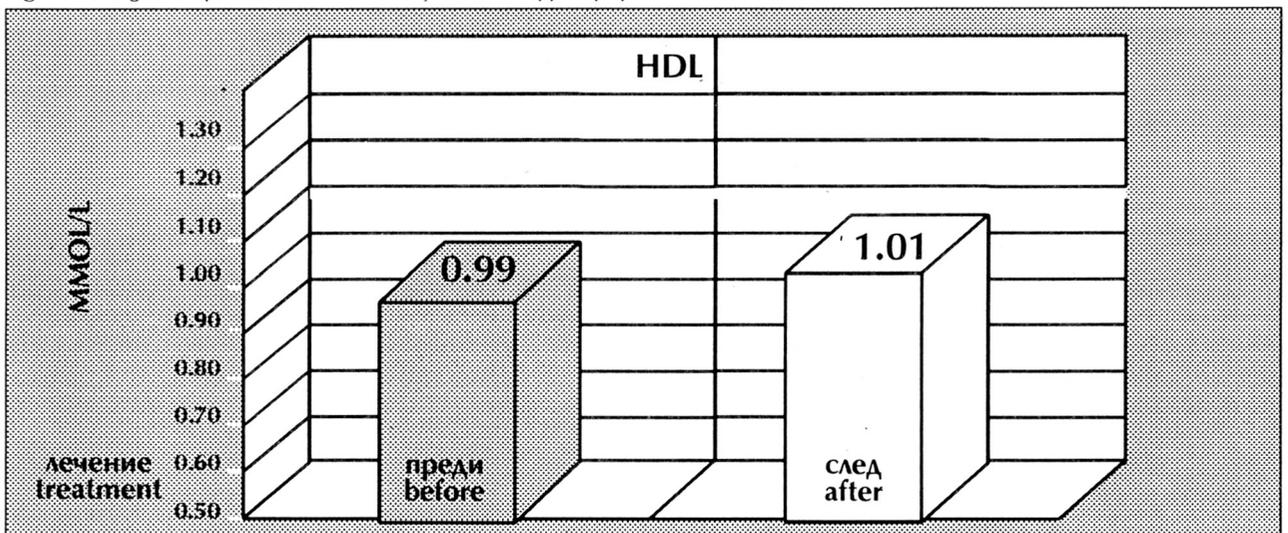
Фиг. 3. Холестерол и триглицериди преди и след лечение със стагид
Fig. 3. Cholesterol and Triglyceride before and after Treatment with STAGID



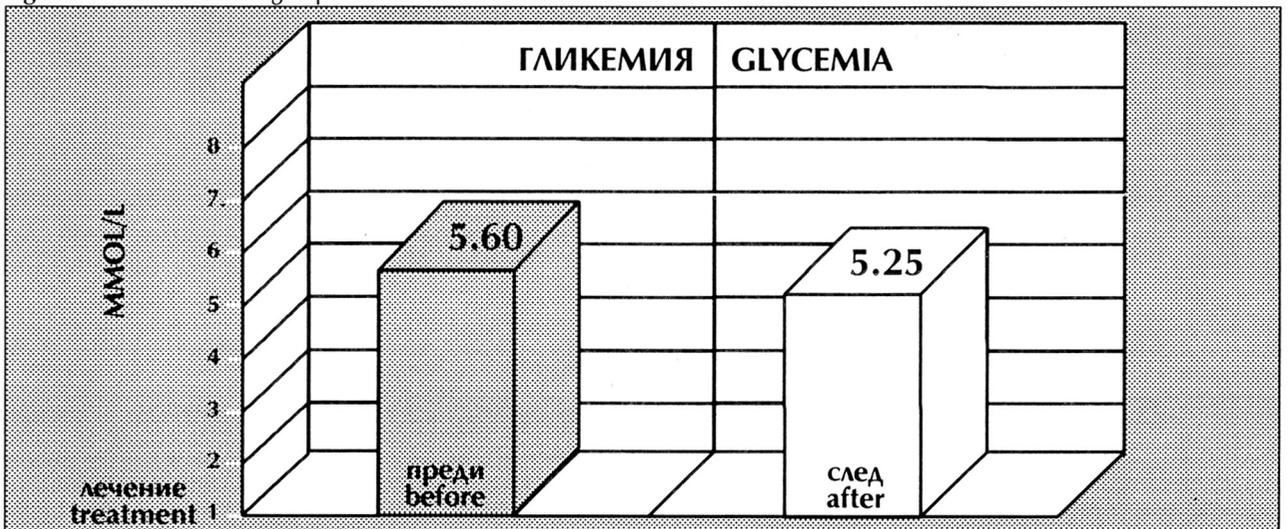
Фиг. 4. HDL-холестерол в групата с диабет
Fig. 4. HDL-cholesterol in group with diabetes mellitus



Фиг. 5. Промени в липидния обмен при лица с хиперлиппротеинемия без диабет
 Fig. 5. Changes in lipid metabolism in subjects with hyperlipoproteinaemia without diabetes mellitus



Фиг. 6. HDL-холестерол в групата без диабет
 Fig. 6. HDL-cholesterol in group without diabetes mellitus



Фиг. 7. Гликемия при лица с хиперлиппротеинемия без захарен диабет преди и след лечение със стажид
 Fig. 7. Glycaemia in subjects with hyperlipoproteinaemia without diabetes mellitus before and after treatment with STAGID

хиперлипипропротеинемия без захарен диабет. Тук промените в липидните показатели не са така отчетливо снижени, макар редуцията да е статистически достоверна ($p < 0,02$). Този факт намира обяснение в по-разширената и не така строго спазвана диета. В тази група HDL-холестеролът не показва сигнификантни разлики. Проследено многократно, серумното ниво на кръвната захар варираше в нормални стойности без клинични данни за хипогликемични състояния.

При хора с наднормено тегло без диабет Жан Ваг [11] намира по-висока степен на снижение на холестерола и триглицеридите, но експериментът е продължил близо 20 месеца.

В 50% от болните бе отчетена транзиторна анорексия. Странични ефекти показва болният с посочения стомашен дискомфорт, който бе снет от наблюдение. Adams и Callaghan [2, 4] при продължило с години лечение описват нарушения в резорбцията на вит. B12 с поява на мегалобластна анемия. Към края на 6-я месец при всички болни бе цялостно изследвана кръвната картина. Не бе установен анемичен синдром с мегалобластни прояви. На трима диабетици с електрокардиографски данни за изразена исхемия бе проверен серумният лактат, стойностите на който бяха нормални. Hutchison, проследявайки 50 000 пациенти за период от 15 години, описва само 3 случая. Hermann и Melander [9], обединявайки шведски, френски и швейцарски проучвания, определят честотата на лактатната ацидоза 1:25 000. Те изтъкват като причина недобрата индикация за лечение, високата дозировка или напредналата възраст. Предвид високия леталитет (43-48%) е наложително строго прецизиране на индикациите за лечение с метформин.

Все още не е изяснен патогенетичният механизъм на промените в липидния обмен. Clifford и Bailey [5] при експеримент с алоксанов диабет на пльхове намират снижение в активността на хидрооксиметилглутарил CoA-редуктазата в клетките на чревната лигавица. Тези и други проучвания подсказват, че метформинът може да намали биосинтезата на интестиналния холестерол. Sirtori [14] приема директен митохондриялен ефект с ензимен блокаж в метаболизма на холестерола в черния дроб. Taylor и сътр. [15] обясняват промените в липидния обмен с редуция на аполипипропротеин В и увеличение на аполипипропротеин А1.

Заклучение

Независимо от неизвестния механизъм на действие метформинът подобрява периферната глюкозна утилизация, снижава тоталния холестерол и триглицеридите. Влияе положително върху HDL-холестерола и предизвиква транзиторна анорексия. Препаратът стабилно трябва да намери своето място в

лечението на НИЗД особено при болни с наднормено тегло и вторична хиперлипипропротеинемия.

КНИТОПИС/REFERENCES

1. Павлов, К. Лечение на захарната болест с бигванидови препарати. Кандидатска дисертация, ВМИ Пловдив, стр. 120-127.
2. Adams J.F. et al. Malabsorption et vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983, pp. 16-18.
3. Bailey C.J., J.A. Push. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*, 1992, 15, pp. 755-72.
4. Calaghan T.S. et al. Megaloblastic Anaemia due to Vitamin B12 Malabsorption Associated with Longterm Metformin Treatment. *Br. Med. J.*, 1980, pp. 280-315.
5. Clifford J., C.J. Bailey. Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care*, vol. 15, N 6, 1992.
6. Goodman A.M. Efficacy and Safety of Metformin NIDDM Results of a Multicenter Study. *Diabetes Care*, 1993, 42, 57.
7. Gustafson A. et al. Metformin Administration in Hyperlipidemic Status. *Acta Med. Scand.*, 1971, 90, 49.
8. Harris M. Undiagnosed NIDDM Clinical and Public Health Issues. *Diabetes Care*, 1993, 16, pp. 642-52.
9. Hermann L.S., A. Melander. Biguanides - Basic Aspects and Clinical Uses. In: *International Textbook of Diabetes Mellitus*, 1992, pp. 201-8, John Wiley & Sons Ltd., London.
10. Jeppesen J., M.Y. Zhon. Effect of Metformin on Postprandial Lipemia in Patients with Fairly to Poorly Controlled NIDDM. *Diabetes Care*, 1994, 17, pp. 1093-9.
11. Juhan-Vaque et al. Increased Plasma Plasminogen Activator Inhibitor 1 Levels. A Possible Link between Insulin Resistance and Atherothrombosis. *Diabetologia* 1991, 34, pp. 457-62.
12. Reaven G.M. Recent Data on Syndrom X and NIDDM. Brussels, Congress report, 25 April 1992, pp. 1-3.
13. Schafer G. Biguanides. A Review of History Pharmacodynamics and Therapy, *Diabetes & Metabolism* 1983, 9, 148, pp. 663-677.
14. Sirtori et al. Metformin - an Antiatherosclerotic Agent Modifying Very Low Density Lipoproteins in Rabbits. *Atherosclerosis* 1977, 26, pp. 78-89.
15. Taylor K.G. et al. A Prospective Study of the Effect of 12 Months A-1 and B intype 2 (NIDDM). *Diabetologia*, 1982, 23, pp. 507-510.

Влиянието на метформина върху глюкозотолеранския тест и наднорменото тегло

С. Владева, К. Павлов, Л. Минчева, М. Митков

Клиника по Ендокринология, Медицински Университет - Пловдив

Influence of metformin on the impaired glucose tolerance and obesity

S. Vladeva, E. Pavlov, L. Mincheva, M. Mitkov

Clinic of Endocrinology, Medical University, Plovdiv

Резюме

Настоящото проучване има за цел да изясни представите за възможното влияние на метилбигванида метформин върху телесното тегло при болни със затлъстяване и нарушен въглехидратен толеранс. Обхванати бяха 14 лица със затлъстяване и нарушен въглехидратен толеранс (10 жени и 4 мъже) на средна възраст 57 г. и средно телесно тегло 94 кг. Лицата бяха подбрани от контингенти с рискови фактори - затлъстяване (5), роднини на диабетици (7) и жени, родили деца с тегло над 4,500 кг (2). С I степен на затлъстяване бяха 5 души, с II - 6, с III - 3. Диетичният режим по време на лечението включваше 2200-2300 к.кал. Лечението се проведе в продължение на 4 мес. с 2100 мг метформин/24 ч., като бяха съобразени противопоказанията за бигванидови препарати. В края на втория месец при 10 души имаше тенденция към снижаване на кръвната захар на 60 мин., а в края на периода сумарната глюкозотолерансна крива бе почти нормална. При останалите 4 болни глюкозотолерансната крива се подобри, но остана над нормалните стойности. Телесното тегло показа средно намаление с 2300 г, като отслабването беше по-изразено в групата с тенденция към нормализиране на глюкозния толеранс. То е по-интензивно в началото на периода, последвано от минимална и статистически недостоверна редукция.

Abstract

This study attempts to make clear concepts about possible influence of methylbiguanid metformin on body weight in patients with obesity and impaired glucose tolerance (IGT). 14 persons (10 female and 4 male) mean aged 57 years and with mean body weight 94 kg were included. Subjects with IGT were selected among contingents with risk factors - obesity (5), relatives of diabetics (7) and women with newborn's weight more than 4,5 kg at birth. 5 subjects had I degree of obesity, 6 - II and 3 - III deg. The diet included 2200-2300 Kcal. Treatment was performed during 4 months with 2.1gr metformin/24 h and under observing requirements about contraindications. There was a tendency to lowering of glycaemia at 60 min in 10 patients at the end of the second month and glucose tolerance curve was nearly normal at the finish of the study period. Glucose tolerance curve of the rest patients was improved, but remained over normal values. Body weight showed mean decrease 2300 g and weight loss was more marked in the group with tendency to normal glucose tolerance curve. It is more intensive in the beginning of the period, followed by a period of minimal reduction. Side effects were observed in two patients - gastric discomfort and headache. It did not become necessary to stop the treatment.

We conclude that using metformin influences

Странични явления бяха наблюдавани при двама болни - стомашно-чревен дискомфорт, главоболие, световъртеж. Не се наложи прекъсване на лечението.

В заключение приемаме, че прилагането на метформина повлиява благоприятно нарушения въглехидратен толеранс при лица със затлъстяване. Влиянието му върху телесното тегло трябва да се проследи в по-дълъг период от време.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: метформин, въглехидратен толеранс, затлъстяване

След повторното откриване на бигванидовите препарати [9], след тяхното фармакологично изпитване [1, 4, 9] в лечението на захарната болест, в медицинската литература бяха публикувани много противоречиви резултати относно техния терапевтичен ефект и странични действия. Могат ли бигванидовите препарати да подтиснат и нормализират нарушения въглехидратен толеранс, влияят ли върху редукцията на телесното тегло, върху редица параметри на мастната обмяна? По тези въпроси за и против все още се водят дискусии.

Отчитайки противоречията между едни и други автори [2, 5, 6], с цел изясняване влиянието на метилбиганида метформин (препарата стажид на фирмата Merck-Clevenot) върху редукцията на телесното тегло при болни със затлъстяване и нарушен въглехидратен толеранс, бяха проведени редица изследвания.

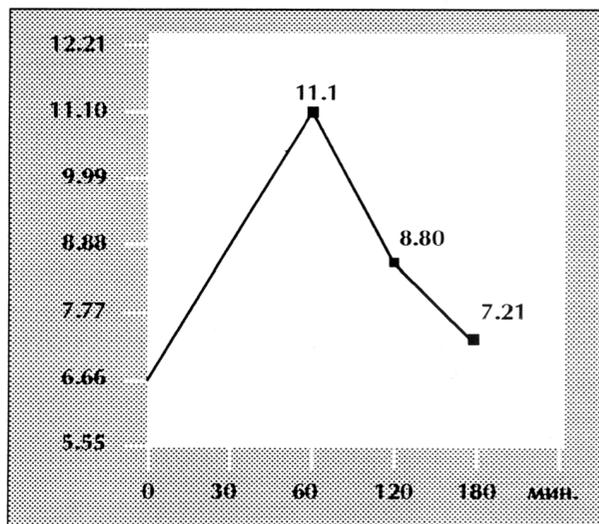
Болни и методи

Проучването обхваща 14 болни с наднормено тегло и нарушен въгрехидратен толеранс. Общата характеристика на изследваните болни се състоеше от 10 жени и 4 мъже на средна възраст 54 години, при средно тегло 94 кг. Първа степен затлъстяване имаха 5, втора - 6 и трета - 3 от изследваните лица. По време на лечението се спазваше диетичен режим, съдържащ 2200-2300 ккал. Лицата с нарушен въглехидратен толеранс бяха подбрани от контингенти с рискови белези за захарен диабет - родстваници на диабетици - 7; жени, родили деца с тегло над 4,5 кг - 2. Останалите 5 души имаха само един симптом за нарушен въглехидратен толеранс - затлъстяване. При всички тях ОГТТ показа криви на нарушен въглехид-

favorably IGT in obese subjects. Its influence on body weight should be studied during a longer period.

KEY WORDS: metformin, glucose tolerance test, obesity

Кр. захар/Blood sugar



Фиг. 1. Сумарна глюкозотолерансна крива при 14 болни с нарушен въглехидратен толеранс

Fig. 1. Mean glucosotolerance curve in 14 patients with impaired glucose tolerance

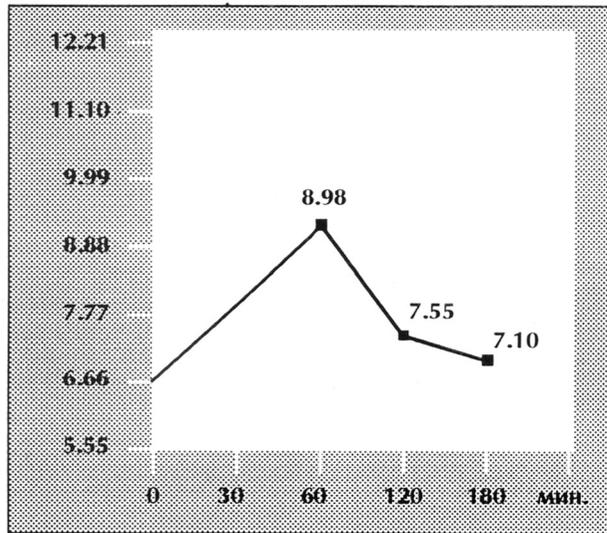
ратен толеранс (BT) (Фиг. 1). Предвид антихипергликемичното действие на метформина без данни за хипогликемични състояния, лечението със стажид се проведе със сравнително висока дозировка - 2 табл. сутрин и 1 табл. вечер от 700 мг. Бяха спазени всички изисквания за лечение с бигванидови препарати. Подбраните лица нямаха бъбречни, чернодробни или други заболявания. Така дозираната терапия продължи 4 месеца, като на всеки 2 мес. се извършваха подробни контролни изследвания.

Резултати

Към края на втория месец при 10 души бе

забелязана тенденция за снижавани кръвнотехарните стойности на 60-та минута при задържане на същите на 120-та минута. Към края на периода тази резистентност бе преодоляна и сумарната ГТ крива бе почти в границата на нормата - изходни стойности на кръвната захар 6,27 mmol/l, на 60-та мин. - 8,98 mmol/l и на 120-та мин. - 7,55 mmol/l (фиг. 2).

Кр. захар/Blood sugar



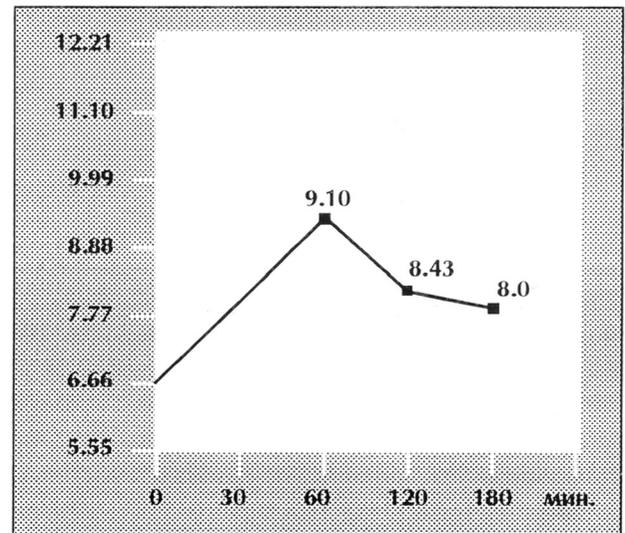
Фиг. 2. Сумарна глюкозотолерансна крива при 10 болни с нарушен въглехидратен толеранс
Fig. 2. Mean glucosotolerance curve in 10 patients with impaired glucose tolerance

При останалите 4 болни се отчете подобрение в ГТ крива, но стойностите на 60-та мин. и на 120-та мин. бяха над приетия критерия за норма - 60-та мин. - 9,10 mmol/l, 120-та мин. - 8,34 mmol/l. (фиг. 3).

Телесното тегло беше проверявано на 2-ия

месец и в края на терапевтичния курс средното намаление на телесната маса беше с 2300 г. Интерес буди сравнителното проучване между оформилите се две групи. Отслабването е значително по-изразено в групата с ход към нормализиране на ВТ. Налице бе една подчертана тенденция за по-бърза редукция на теглото, последвана от период на минимална загу-

Кр. захар/Blood sugar



Фиг. 3. Сумарна глюкозотолерансна крива при 4 болни с нарушен въглехидратен толеранс
Fig. 3. Mean glucosotolerance curve in 4 patients with impaired glucose tolerance

ба в статистически недостоверни стойности.

Обсъждане

Оралният глюкозо-толерансен тест се извършваше съгласно изискванията на СЗО, но се имаше предвид възрастта, където над 50-годишна възраст за

**Редукция на теглото след проведеното лечение
 Weight Reduction Following Treatment**

Таблица 1
 Table 1

Болни patients		Редукция на телесна маса /Reduction of weight/		
Група/Group/	Брой number	2 мес. / months	4 мес. / months	общо / total
С подобрен ВТ Improved glucose tolerance	10	2900 gr	600 gr	2300 gr
Слабо подобрен ВТ Slightly improved	4	1050 gr	230 gr	820 gr

всяко десетилетие на 60-та и 120-та минута гликемията нормално е по-висока с 10% от съответната стойност за млади хора. Първоначалното статистически сигнификантно снижение на телесното тегло се обяснява предимно с по-строгия диетичен режим. По-късният вариабилен и недостоверен пад на теглото изисква дълъг период на наблюдение. Нашата оценка на този съществен проблем се губи в късия терапевтичен период, поради което лечебното значение на това наблюдение засега е от малко практическо значение.

Сравнителни проучвания на много автори потвърждават факта, че при лечение на захарния диабет със сулфанилурейни препарати и инсулин само бигванидите са в състояние пролонгирано да редуцират теглото на болния [3, 4, 5, 8].

По време на лечението странични явления бяха наблюдавани при 2-ма болни - единият със стомашно-чревни оплаквания, изразени в безапетитие и тежест в стомашната област. При другия болен бяха регистрирани общи оплаквания, изразени с главоболие, виене на свят. И при двамата болни не се наложи промяна в дозировката или прекъсване на лечението.

Заклучение

Проведеното от нас проучване ни дава основание да приемем, че прилагането на метформиновия препарат стажид е в състояние да повлияе благоприятно на нарушения ВТ при лица със затлъстяване. Влиянието на метформина върху телесното тегло трябва да се проследи във времето на много по-дълъг период на лечение.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Павлов, К. Лечение на захарната болест с бигванидови препарати, Кандидатска дисертация, ВМИ Пловдив, 1973, 127-130.
2. Abramson, E. Arky Treatment of the Obese Diabetic. Comparative Study of Placebo Sulfanylurea and Metformin. *Metabolism*, 1987, 16, p. 204.
3. Clifford, J., C.J. Bailey. Biguanides and NIDDM, *Diab. Care*, vol 15, N 6, 1992.
4. Hermann, L.S. Metformin - Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Diabete Metab.*, 1979, 5, pp. 233-45.
5. Hermann, L.S., A. Melander. Biguanides - Basic Aspects and Clinical Uses. Departments of Community Health Sciences University of Lund, Sweden.
6. Johnston, P. Effect of Metformin on Carbonhydrate and Lipoprotein Metabolism in NIDDM Patients. *Diabetes Care*, 1990, 13, pp. 1-8.
7. Karlsson F.O., A.J. Garber. Dual Therapy with Sulfanylureas and Metformin for NIDDM, *Progress in Diabetes*, 2/95.
8. Lebovitz, H.E. et al. Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, ADA 1994, pp. 116-23.
9. Pagano, G. et al. Metformin Reduces Insulin Requirement in Type 1. *Diabetologia* 1983, 24, pp. 351-4.

Консенсус - ръководство за лечението на инсулинозависимия (I тип) захарен диабет в детско-юношеската възраст

К. Коприварова

Клиника по ендокринология и диабет, Катедра по педиатрия, Медицински университет - София

Consensus-guidelines for the management of insulin-dependent (type I) diabetes mellitus (IDDM) in childhood and adolescence

K. Koprivarova

Clinic of Endocrinology and Diabetes, Chair of Pediatrics, University Children's Hospital, H.M.I. - Sofia

През 1995 г. беше публикувано ръководство за лечението на захарния диабет в детската и юношеска възраст. То е съставено от голям авторски колектив на изтъкнати педиатри - ендокринолози, членувачи в двете големи диабетни общества - Международното общество за детско-юношески диабет (ISPAD) и Международната диабетна федерация (IDF), както и с участието на СЗО. Целта на това ръководство е да се унифицират и популяризират методите на лечение и контрол на детско-юношеския диабет и да се обърне внимание на специфичните му проблеми.

Основа за изработване на ръководство е натрупаният опит на специалистите и някои от задачите, залегнали в Сент Винсентската декларация и приетата през 1993 г. т.нар. Кос декларация на името на гръцкия остров, където се проведе поредният конгрес на ISPAD. Тези две декларации задължават различни институции в осигуряването на необходимото лечение и контрол на диабетно болните деца - изг-

раждане на индивидуални и специализирани екипи за лечението на деца със захарен диабет; социална, икономическа и емоционална подкрепа на диабетно болните деца и техните семейства; осигуряване на инсулин и достъпно лечение за всички деца и юноши; намаляване честотата и смъртността от остри метаболитни усложнения; увеличаване възможността за уринен и кръвноразхарен самоконтрол в домашна обстановка.

Необходимостта от издаването на това ръководство се обуславя от непрекъснато нарастващата честота на захарния диабет в световен мащаб - най-висока във Финландия (35,3 /100 000 детско население/ годишно за възрастта под 15 г.), сравнително ниска в Средноевропейските страни - Полша (5,3/100 000/г.), а за България - от 8-10,5/100 000/г. за различни области.

Класификацията на захарния диабет в детската възраст е изградена на различни етиологични, патогенетични, генетични и други принципи:

Тип	Коментар
ИЗЗД - I тип, аутоимуно заболяване	Повечето деца, склонни към кетоацидоза
НИЗЗД - II тип	Рядко при децата, обикновено свързан със затлъстяване
MODY (възрастово начало на диабета у млади хора)	Доминантно онаследена форма от НИЗЗД, по-често манифестирана по време или след пубертета
Неонатален диабет	Рядък, понякога транзитoren
Агенезия или аплазия на панкреаса	Много рядко, обикновено генетично
Диабет, дължащ се на митохондриални ДНК дефекти	Понякога комбиниран с глухота или бъбречни аномалии
Диабет, свързан с малнутриция (MRDM)	Описан в юноши и млади диабетици в тропическите страни. Един от вариантите на фиброкалкулозен панкреасен диабет (тип К).
Инсулинорезистентен диабет	Няколко форми в детството, абнормност на инсулина и неговите рецептори или пострецепторен дефект
Гестационен диабет	Някои развиват ИЗЗД, други НИЗЗД
Транзитoren нарушен глюкозен толеранс по време на инфекции или травма	Може да бъде форма на пре-диабет
Неаутоимунен ИЗЗД, дължащ се на панкреасно увреждане: кистична фиброза, таласемия и др.	Прогресивна панкреасна фиброза, отлагане на желязо и др.
Диабет (ИЗЗД или НИЗЗД), свързан с други заболявания или синдроми	Генетични синдроми (DIDMOAD) Хромозомни аномалии Лекарствено индуциран Други аутоимунни заболявания

Инсулиновото лечение е жизнено необходимо за всички деца, нуждаещи се от него. Използват се неантигенни (монокомпонентни и човешки) инсулини с бързо, интермедиерно и дълго действие. Инсулиновата доза е от 0,7 до 1,0 Е/кг.т. по време на детско-юношеската възраст, а в пубертетната може да бъде и по-висока. Съществуват различни инсулинови режими, от еднократно приложение по време

на ремисия до четирикратен прием при интензифицирано инсулиново лечение. Дозата, инсулиновият режим и съотношението между бързодействащ и интермедиерен, са строго индивидуални и се променят с еволюцията на заболяването и възрастта на детето. Инсулиновите аналози с бърз начален ефект не се препоръчват в педиатричната практика и все още са в процес на клинично изпитване. Инжекционните устройства са еднократни, индивидуални спринцовки или автоматични писалки.

В протокола за лечение на диабетната кето-

ацидоза са застъпени следните становища: внимателна рехидратация през първите 24-48 часа и нормализиране на електролитите и кръвното захарно ниво; скоростта на спадане на кръвната захар не трябва да превишава 5,5 mmol/l на час; гликемията да варира около 15 mmol/l; инсулиново лечение - интравенозно по 0,1 Е/кг.т./ч. до нормализиране на рН, ВЕ и стандартните бикарбонати. При заплашваща хипогликемия скоростта на инсулиновата инфузия може да се намали с едновременно включване на различни коктейли от физиологичен серум, 5 и 10% р-р на глюкоза. Калиевата заместителна терапия се включва наскоро след започване на инсулиновото лечение в доза 3-5 mmol/kg за 24 ч. Лечение с бикарбонат се прилага за подпомагане корекцията на диабетната кетоацидоза само при рН под 7,0 в доза 1/3 от изчислената, максимално 80 mmol NaHCO₃, винаги разреден в бавна инфузия.

Диетата при децата и юношите със захарен диабет е физиологична, с осигуряване на дневните нужди от въглехидрати, белтъчини, мазнини и калории, т.е. както при здравите деца. Кристалната захар се изключва от храната. От изкуствените подсладители се препоръчва Нутрасуит (Аспартам) или фруктоза като енергиен източник при приготвянето на диетични продукти. Диетата и броят на храненията от 5-6 пъти дневно са строго индивидуални и се актуализират ежегодно при подрастващите. При начална или изявена нефропатия и незавършен растеж не се препоръчва белтъчно-рестриктивна диета.

Метаболитният контрол на заболяването зависи от много фактори и трудно се постига нормогликемия в този възрастов период. Целта на метаболитния контрол е поддържането на близки до нормогликемичните стойности и постпрандиални не по-

вече от 10 mmol/l, липса на кетоацидоза или хипогликемии, осигуряване на нормален начин на живот, нормален растеж и развитие, предпазване и свеждане до минимум на хроничните усложнения на диабета. Наличието на остатъчна инсулинова секреция през първите години от заболяването, различният хранителен внос и физическата активност, по-голямата склонност към инфекции в детската възраст, хормоналните промени по време на растежа в пубертета, различните проблеми с възпитанието на децата и зависимостта от родителското лечение са фактори, отговорни за трудното постигане на отличен метаболитен контрол. Всяко семейство трябва да има 24-часова телефонна връзка със специализирано детско заведение или с личен лекар за спешни консултации.

Скринингът на диабетните усложнения - ретино-, невро- и нефропатия, не се различава от тези при възрастните и се провежда ежегодно.

Психологичните и социални аспекти на заболяването включват продължителен стрес от заболяването с развитие на сериозни психиатрични нарушения у родители и деца. Това налага честа намеса от немедицински специалисти - психолог, психо-педагог. Всички деца и юноши със захарен диабет трябва да имат същите социални права и възможности като здравите. Те трябва да бъдат осигурени с необходимите медикаменти (инсулин), инжекционни и мониториращи средства, материална осигуреност и специализирано лечение от мултидисциплинарен детски диабетен тим.

Забележка: Придстоящият пълен превод на консенсус-ръководството ще бъде от полза за всички лекари, занимаващи се с лечението на детско-юношески диабет.



Акад. Иван Пенчев - един живот, посветен на човека

Г. Дашев

Академик проф. д-р Иван Георгиев Пенчев (22.XI.1904 г., Враца - 6.IV.1974 г.) е основоположник и организатор на ендокринологията в България. Изтъкнат преподавател и лечител, световноизвестен учен, лекар по призвание и душа, акад. Иван Пенчев посвети целия си живот на развитието на българската медицина. Сам сторонник на стройната организация, той създаде школа от изтъкнати негови последователи, изградил ендокринологичната мрежа в страната.

Акад. Иван Пенчев завършва медицина в София през 1931 г. Специализира в редица университетски клиники в София (1938). Започва своята лекарска кариера като общински и училищен лекар в с. Реговене - Ловешко (1931-1934). Последователно работи като ординатор в ловешката болница (1934-36 г.), в Хасково (1936), и по-късно в Първо-степенната болница в София (1936-39 г.) През тези години се оформят в него качествата на отличен интернист, лечител и се определят неговите интереси в областта на ендокринологията.

От тези години датират и неговите първи научни изследвания в областта на захарния диабет.

През периода 1939-1945 г., той осно-

Academician Professor Doctor Ivan Georgiev Penchev (22. 11. 1904-6. 04. 1974) is the founder and the leading figure of Bulgarian endocrinology. A well-known lecturer and world-famous scholar, a doctor both by nature and by vocation, he dedicates his life to the development of Bulgarian medicine. His school of prominent followers has set up the network of endocrinology throughout the country.

Academician Ivan Penchev graduates medicine in Sofia in 1931. He specializes in several university hospitals and in 1931-1934 works as a municipal doctor and a school doctor in the Lovech hospital and at some hospitals in Haskovo and Sofia. During these years he proves to be an excellent specialist in internal diseases, showing a particular interest in the field of endocrinology. He also starts publishing his first research works on diabetes.

In the period 1939-1945 Academician Penchev has successfully established and managed the polyclinic at the Ministry of Finance.

He also works as an assistant, senior assistant and chief assistant in Alexandrovska Hospital, which is the base hospital of the Sofia Faculty of Medicine. In 1948 he attains the rank of an Associated Professor.

вава поликлиника към Министерството на финансите, която успешно ръководи и развива.

В следващите години акад. Ив. Пенчев е асистент и последователно ст. асистент и гл. асистент в Александровската болница като база на Медицинския факултет - София. През 1948 г. е хабилитиран за редовен доцент.

В началото на 50-ти години акад. Ив. Пенчев заедно с акад. Т.Ташев, проф. К. Стоянов, проф. Г. Тенчев и проф. Б. Бойчев основават Института за усъвършенстване и специализация (ИСУЛ) в България. Като ръководител на тогавашната Втора вътрешна клиника, а по-късно Катедра по ендокринология и обмяна на веществата, акад. Ив. Пенчев отгаде целия си живот в реализирането на ИСУЛ. И наистина, той и неговите верни сподвижници и ученици за кратко време изградиха, за тогавашните условия, една стройна и полезна система за следдипломна специализация и усъвършенстване на здравните служители.

С оглед решаването на важни за практиката проблеми на ендокринологията, акад. Ив. Пенчев организира Научна група за борба с гушавостта в България (1956 г.) и Научна група за изучаване на захарния диабет към Българската академия на науките (БАН) (1962 г.)

За особените заслуги Ив. Пенчев е избран за чл.-кореспондент, а по-късно и за академик в БАН (1967 г.) В продължение на редица години, акад. Ив. Пенчев е секретар на отдела за медицински науки в БАН (1962-1968 г.). Той е основател и дългогодишен член на Научния медицински съвет към тогавашното Министерство на народното здраве.

Акад. Ив. Пенчев е автор на първия български учебник по ендокринология, съавтор на много ръководства и учебници по вътрешна медицина и ендокринология. Неговата монография „Захарен диабет“ и днес е едно класическо ръководство в областта на клиничната ендокринология. Написал е повече от 200 научни съобщения.

Неговите заслуги го правят известен далеч зад границата ни. Той е почетен член на редица организации, университети, на Английското кралско дружество и др.

Под негово ръководство бяха защитени множество дисертационни трудове. Изградиха се над 10 професори, ст.н.с. I ст., редица доценти и ст.н.с. II ст.

И днес т.нар. „Школа на Ив. Пенчев“ продължава да развива българската ендокринология.

The Institute of Postgraduate Medical Education (the so called ISUL) is founded in the early fifties by Academician Penchev, Academician Tashev, Prof. Stoyanov, Prof. Tenchev and Prof. Boychev. Academician Penchev works as Head of the Second Internal Clinic and Department of endocrinology and metabolism. Together with his devoted adherents he succeeds in creating an useful and orderly system for post-graduate work and qualification. To settle some important endocrinological problems in 1962 Academician Ivan Penchev organizes Research Groups for study of goitre and diabetes at the Bulgarian Academy of Sciences.

For his special services to science I. Penchev has been elected as Academician (1967) and Secretary of Medical Department of Bulgarian Academy of Sciences, He has also been many years the member of the Scientific Medical Council of the Ministry of Health.

Acad. Ivan Penchev is the author of the first Bulgarian Endocrinology Textbook and coauthor of many textbooks of internal diseases and endocrinology. His monograph „Diabetes mellitus“ is a classical book on clinical endocrinology. He is also the author of more than 200 scientific articles.

Acad. Ivan Penchev is very well-known abroad and he has been the honorary member of many organizations, universities, of the British Royal Society, etc.

He was the scientific adviser to a lot of dissertations, to many readers and more than ten professors.

His school is still fully functioning and successfully developing the endocrinology in our country.

ПРЕДСТОЯЩ НАУЧЕН ФОРУМ

Балканският медицински съюз в сътрудничество с Научното дружество по ендокринология ще проведе **XXIV-та Балканска медицинска седмица от 10. до 13. септември 1996 г. в гр. Плевен**, посветена на захарния диабет и неговите усложнения. Поканени са видни учени от чужбина и България, които ще изнесат 14 пленарни доклада. Останалите научни съобщения ще бъдат показани като постери и изнесени в рамките на 3 минути с 3-6 диапозитива като допълнение на основните доклади. Работните езици на заседанията и постерите са френски и английски без превод на български. Таксата за правоучастие на българските граждани е 500 лв. Настаняването е в хотелите „Балкан“ и „Плевен“. Места в хотелите ще бъдат осигурени само на изпратилите предварителна заявка. Командироването на участниците е за сметка на съответните здравни заведения.

Резюметата на научните съобщения на английски или френски език трябва да се изпратят на Организационния комитет или проф. Коев - ДИБЕГ, ул. „Дамян Груев“ N 6, София 1303, до 01. 07. 1996 г. Рамка за отпечатване на резюметата може да се получи при поискване от Организационния комитет или проф. Коев.

Адрес на Организационния комитет:
Доц. Фани Рибарова
Национален център по хигиена
бул. „Димитър Несторов“ 15
София 1431, тел. 58-12 (в. 238); 59-41-18

В рамките на Балканските медицински дни ще се проведе II Сателитен симпозиум „Акад. Ив. Пенчев“ на 12. септември 1996 г. на тема „Рационално лечение на захарния диабет“, който ще бъде за българските участници на български език. Желаетелите да изнесат съобщения на този симпозиум могат да изпратят резюмета на български език в размер до 1 стандартна машинописна страница до проф. Д. Коев - ДИБЕГ. Няма да има регистрационна такса за този симпозиум.

Генерален спонсор на симпозиума е фирмата „Ново-Нордиск“.

КАЛЕНДАР / CALENDAR 1996

МЕЖДУНАРОДНИ НАУЧНИ ПРОЯВИ В ОБЛАСТТА НА ЕНДОКРИНОЛОГИЯТА ПРЕЗ 1996 Г.

1. Годишен конгрес на Португалското дружество по ендокринология, диабет и метаболизъм съвместно с Европейската федерация на ендокринните дружества, Коимбра, Португалия, 26-28.I.

2. V международна среща върху микроелементите в медицината и биологията, Мерибел, Франция, 4-7.II.

3. Среща на проекта по диабет и ендокринология на Краското дружество на лекарите в Единбург, Единбург, Великобритания, 14.II.

4. Научна среща на групата за хипертония и диабет ЕАСД, Падуа, Италия, 8-10.III.

5. VI Миланска международна среща по диабет, Милано, Италия, 21-23.III.

6. V конгрес на Пан-африканската група за проучване на диабета, Яунде, Камерун, 23-27.III.

7. Международна среща за честване 200-годишнината на болестта на Грейвс, Дъблин, Ирландия, 26-28.III.

8. I международен симпозиум на Детския Медицински център Шнайдер върху I тип диабет, Тел Авив, Израел, 26-28.III.

9. Пролетна среща на Британската Диабетна Асоциация, Дъблин, Ирландия, 28-29.III.

10. Диабет, липопротеини и атеросклероза - ЕАСД група по липопротеините съвместно с Британската и Ирландска Хиперлипедимична Асоциация, Годишна среща, 29-31.III., Дъблин, Ирландия.

11. IV международен симпозиум „Метаболизъм на аминокиселините-белтъците при здраве и болест, въздействие върху храненето“, Падуа, Италия, 12-13.IV.

КАЛЕНДАР / CALENDAR 1996

12. Среца на Британските съдови дружества върху диабетната ангиопатия, Екзитър, Великобритания, 17-19.IV.

13. I световен конгрес по превенция на диабета и неговите усложнения, Копенхаген, Дания, 25-28.IV.

14. 37-ми диабетологични дни на Л'Хотел-Диен, Париж, Франция, 2-4.V.

15. 9-та годишна среща на групата по диабетна нефропатия на ЕАСД, Парма, Италия, 3-4.V.

16. 31-ва годишна среща на групата по епидемиология на диабета, ЕАСД, Осутини, Италия, 5-8.V.

17. 7-ми Европейски конгрес по затлъстяване, Барселона, Испания, 14-17.V.

18. Захарен диабет - Първа съвместна среща на Германската, Амстрийската и Швейцарската диабетни асоциации, Базел, Швейцария, 15-18.V.

19. Мерк Европейски тиреоиден симпозиум „Щитовидна жлеза и йод“, Варшава, Полша, 17-18.V.

20. VII Световен конгрес върху диабета в тропиците и развиващите се страни, о-в Мавриций, 17-19.V.

21. Световен конгрес по остеопороза, Амстердам, Холандия, 18-23.V.

22. 22ри годишен румънски международен конгрес по диабет, хранене и метаболитни заболявания, Букурещ, Румъния, 23-26.V.

23. 13та международна конференция „Качество на здравните грижи“, Йерусалим, Израел, 26-30.V.

24. 39ти симпозиум върху клинична ендокринология Анри-Пиер Клотц, Париж, Франция, 30-31.V.

25. 56та годишна среща и научна сесия на Американската диабетна асоциация, Сан Франциско, САЩ, 8-11.VI.

26. 10ти международен конгрес по ендокринология, Сан-Франциско, САЩ, 12-15.VI.

27. Международен симпозиум върху трансплантация на ендокринни клетки и генно инженерство, Гисен, Германия, 16-19.VI.

28. Южно-тихоокеански симпозиум върху йодния дефицит, диабета и околната среда, Папасете, Таити, 18-19.VI.

29. Работна среща на групата по обучение на диабетниците на ЕАСД (само на френски), Грименц, Швейцария, 22-27.VI.

30. VI европейска работна среща върху хипофизните тумори, Берлин, Германия, 24-27.VII.

31. VII международна конференция върху надбъбречната кора, Крииф, Великобритания, 27-30.VI.

32. 14та международна среща на групата за диабет и хранене ЕАСД, Монте Верита Аскона, Швейцария, 20.VI-3.VII.

33. XVI международен конгрес по клинична химия, Лондон, Великобритания, 8-12.VII.

34. 66-ти конгрес на Европейското дружество по атеросклероза, Флоренция, Италия, 13-17.VII.

35. Международен симпозиум върху подсладителите, Йерусалим, Израел, 14-20.VII.

36. III международен симпозиум по невробиология и невроендокринология на стареенето, Брегенц, Австрия, 21-26.VII.

37. VI Кеймбриджки международен семинар върху епидемиология и социални аспекти на захарния диабет, Кеймбридж, Великобритания, 21-31.VII.

38. 23-та годишна среща на Европейската тиреоидна асоциация, Амстердам, Холандия, 31.VIII-4.IX.

39. III симпозиум върху компютри при диабета, Грац, Австрия, 1-2.IX.

40. 23-та годишна среща на Европейската асоциация за проучване на диабета, Виена, Австрия, 2-5.IX.

41. XVIII конгрес по кринично хранене и метаболизъм, Женев, Швейцария, 8-11.IX.

42. 10 международна конференция по простагландините и сходните вещества, Виена, Австрия, 22-27.IX.

43. Конгрес на Южно-тихоокеанския регион на Международната диабетна федерация: Диабетиът към новото столетие, Хонг-Конг, 25-28.IX.

44. X среща върху диабета в Сардиния: „Съвременното в диабета“, Куарто Сент Елена, Каляри, Италия, 29.IX.-2.X.

45. Международен симпозиум-честване откриването на инсулина, Торонто, Канада, 6-9.X.

46. II Международна среща на научното дружество по растежния хормон, Лондон, Великобритания, 14-16.XI.

47. 69-то годишна среща на Американската Тиреоидна Асоциация, Сан Диего, Калифорния, САЩ, 14-17.XI.

48. Юбилейна среща на Дружеството по ендокринология и Ендокринната секция на Кралското дружество по медицина, Лондон, Великобритания, 26-28.XI.

СЕКЦИЯ ПО ТИРЕОДОЛОГИЯ.

Сюзът на научните медицински дружества в България официално регистрира през м. май 1996 г. Секция по тиреодология към НД по ендокринология, с председател проф. д-р Боян Лозанов и секретар д-р Русанка Ковачева. Секцията е редовен и пълноправен член на СНМД. В нея могат да участват всички ендокринолози и специалисти, работещи в областта на тиреоидната патология, физиология и фармакотерапия. В програмата на Секцията се предвижда организиране на семинари, научни срещи, участие в национални и международни научни прояви, обмен на научна информация в областта на клиничната и фундаменталната тиреодология и други прояви, в които ще бъдат канени изтъкнати специалисти и гост-лектори от страната и чужбина. Информация за същите ще бъде своевременно публикувана в сп. „Ендокринология“ или „Форум медикус“.

A SECTION OF THYRODOLOGY

to the Bulgarian Society of Endocrinology was officially registered by the Union of Scientific Medical Societies (USMS) of Bulgaria in May 1996. Prof. Boyan Lozanov, M. D. Dr Sci. Med. has been elected as Chairman and Dr Russanka Kovacheva as Secretary. The preliminary programme of the new founded section includes a variety of workshops, seminars, participations in national and international scientific meetings, exchange of information in clinical and fundamental thyrodology and invitations to some well-known lecturers from the country and abroad. All events will be announced in the journal „Endocrinologia“ or in the newspaper „Forum Medicus“.

ПРИСЪДЕНИ НАУЧНИ ЗВАНИЯ

В началото на 1996 г. Висшата Атестационна Комисия към МС присъди научното звание ПРОФЕСОР на д-р Михаил Венцеславов Протич, д.м.н., Ръководител на Клиниката по ендокринология към Катедрата по вътрешни болести на Медицинския Университет - София, и на д-р Драгомир Желязков Коев, к.м.н. - Ръководител на Клиниката по диабет към Клиничния център по ендокринология и геронтология. Научното звание ДОЦЕНТ бе присъдено и на д-р Валерия Николова, к.м.н. - от Клиниката по ендокринология към Медицинския университет - Варна.

Редакцията на сп. ЕНДОКРИНОЛОГИЯ поздравява колегите за научните им звания и им пожелава здраве и нови успехи в преподавателската, научната и лечебната работа.



РЪКОВОДСТВО

на Научното дружество по ендокринология в България,
избрано на V Национален конгрес по ендокринология,
гр. Варна, 17-20.октомври.1995 г.

Председател: Проф. Драгомир Коев
Секретар: Доц. Владимир Христов
Касиер: Д-р Пламен Козловски
Членове: Доц. Мария Андреева
Проф. Георги Дашев
Доц. Калинка Коприварова
Проф. Боян Лозанов
Проф. Иван Мендизов
Проф. Михаил Протич

Ревизионна комисия

Председател: Д-р Илиана Атанасова
Членове: Д-р Михаил Велков
Д-р Стефка Златева
Д-р Станимира Тодорова

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Научно дружество по ендокринология

Journal

ENDOCRINOLOGIA

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център по ендокринология и геронтология, проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов ул. „Даме Груев“ N 6, София - 1303 тел. (02)878-588, факс:(02) 874-145

Editorial Board Address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology and Geriatrics Prof. B. Lozanov or Assoc. Prof. Ph. Kumanov 6, Dame Gruev Str., 1303 Sofia - BULGARIA phone (0359-2) 878-588 fax (0359-2) 874-145

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

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишеща машина или компютър на хартия - формат А4 (21x30 см), с печат 60 знака на 30 реда при двоен интервал между

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „*Endocrinologia*“ will be 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 will be published in Bulgarian. The detailed abstracts and the titles of the articles, the authors' and institutions' names as well as the texts of the illustrations (figures and tables) will be printed in Bulgarian and English. The papers from abroad will be published „ex tenso“ in English, with complete or extended translation in Bulgarian assured by the Editorial Board.

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

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 чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и илюстрациите, като две фи отделно, с 3 до 5 официално приети ключови думи в края им. Във всяко резюме трябва да бъдат отразени конкретно целта, материала, основните методи, резултати и заключения на разработката, като общият му обем е желателно да бъде 25-30 машинописни реда.

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, вкл. резюметата на български.

Основен текст на статията

Оригиналните статии задължително трябва да имат следната структура: увод, материал и методи, собствени резултати, обсъждане, заключение или изводи. Методите следва да бъдат подробно описани, включително видът (фирмата) на използваните реактиви и апаратура, статистически методи и други.

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

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми, 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 английски език) се прилагат на отделен лист-опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и положението (горе, долу). Таблиците се представят с готово надписани обяснителни текстове на български и английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в табли-

standard page.

The size of each paper should not exceed 10 pages for original research articles, 12 p. for reviews, 3 p. for case reports, 2 p. for short communications, 4 p. for discussions or correspondence on scientific events in Bulgaria or abroad, 1-2 p. for opinions on medical books or chronicles. The references and illustrations are included in this size (two 9x13 cm figures, photographs, tables or schemes are considered as one standard page).

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

The basic structure of manuscripts

Title page

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

Text of the article

The original research reports should have the following structure: introduction (state the purpose, summarize the rationale for the study), subjects and material, methods (procedures and apparatus in sufficient details, statistical methods), results, discussion, conclusions (link these with the aims of the study but avoid unqualified statements not completely supported by your data). These requirements are not valid for the other types of manuscripts. Only officially recognized abbreviations should be used, all others should be explained in the text. Units should be used according to the International System of Units (S.I. units). Numbers of bibliographic references should be used according to their enumeration in the references list.

Illustrations

The figures, diagrams, schemes, photos should be supplied separately from the text (one original and two copies) in size 9x13 cm, all of them described on their back side with: consecutive number (written in Arabic figures), title of the article and the 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. For the papers from outside Bulgaria, the Bulgarian translations of legends will be provided by the Editorial Board of the Journal. Please do not leave any empty

цата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

Книгопис

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред, като след поредния номер се отбелязва фамиленото име на първия автор, след това инициалите му; останалите автори се посочват с инициалите, последвани от фамиленото име (в обратен ред). При повече от трима автори следващите (четвърти, пети и т.н.) не се посочват, а се добавя „и сътр.“ (et al.). В началото на книгописа се подреждат библиографските справки на кирилица, а след тях - тези на латиница. Изписва се цялото заглавие на цитираната статия, след него названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книжката, началната и крайната страници. 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, града и годината на издаване, началната и крайната страници.

Примери:

а) Статия от списание:

1) Hegedus, L., J. Hansen, U. Peld-Rasmussen et al.: Influence of thyroid treatment on....., Clin. Endocrinol., 35, 1991, 2, 235-238.

б) Глава (раздел) от книга:

2) Delange, F.: Endemic Cretinism; in „The Thyroid“ (Eds. L. Braveman and R. Utiger). Lippincott Co, Philadelphia, 1991, 942-955.

Адрес за кореспонденция с авторите

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

Всички ръкописи трябва да се изпращат с придружително писмо, подписано от първия автор, потвърждаващо съгласието и на останалите автори за отпечатване в сп. „Ендокринология“. В писмото трябва да бъде отбелязано, че материалът не е бил отпечатан в други научни списания у нас и в чужбина.

Ръкописи не се връщат.

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

space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective pages the recommended place for them.

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended the number of references not to 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 placed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic orders. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials; the 2nd and 3rd authors should be placed with initials followed by family names. Abbreviation „et Almay“ follow after the name of the third author. The full title of the cited article should be written, followed by the name of the journal where it was published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, starting and ending page numbers. Chapter of books should be cited in the same way, the full title 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) Hegedus, L., J. Hansen, U. Peld-Rasmussen et Al.: Influence of thyroid treatment on....., Clin. Endocrinol., 35, 1991, 2, 235-238.

Reference to a book-chapter:

2) Delange, F.: Endemic Cretinism; in „The Thyroid“ (Eds. L. Braveman and R. Utiger). Lippincott Co, Philadelphia, 1991, 942-955.

SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

Submit one original and one copy of the complete manuscript together with a covering letter which must include the consent of all authors for the publication of the article as well as a statement that it has not been previously published elsewhere and signed by the first author. The Editors do not accept responsibility for damage or loss of papers submitted. If the paper returned to authors for revision is not received back in 60 days, it will be treated as a new submission. If the article is accepted for publication the manuscript will not be returned.

Address for sending manuscripts and other editorial correspondence:

Editorial Board:

Clinical Center of Endocrinology and Geriatrics
6, Dame Gruev Str., 1303 Sofia - BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in-Chief) or Assoc. Prof.
Ph. Kumanov (Scientific Secretary).

ЦЕНТЪР ЗА ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНА



Издателска листа в левове за 1996 г.

Заглавие	Периодичност	Единична цена (лв.)	Годишен абонамент
1. Acta medica bulgarica (на англ. език)	2	250	500
2. Акушерство и гинекология	6	115	700
3. Алергология, клинична имунология	4	100	400
4. Анестезиология и интензивно лечение	4	150	600
5. Балнеоклиматология и физикална терапия	4	75	300
6. Български медици	1	500	500
7. Гастроентерологични заболявания	4	100	400
8. Детски болести	6	115	700
9. Ендокринни заболявания (реферативен)	4	100	400
10. Ендокринология (научно издание)	4	225	900
11. Из опита на здравните заведения	4	100	400
12. Index Pharmacorum bulgaricus (Том.) <i>(Невропсихотропни лекарствени средства)</i>	1	500	500
13. Инфекциозни заболявания	4	100	400
14. Информация за ръководни кадри в здравеопазването и медицинската наука	4	100	400
15. Клинична и трансфузионна хематология	4	100	400
16. Клинична лаборатория	4	75	300
17. Медицински изследвания. (Том I)	3	100	300
18. Медицински преглед	6	165	1000
19. Молекулярна медицина	4	175	700
20. Нервни и психични заболявания	6	115	700
21. Нефрология, хемодиализа и трансплантация	4	175	700
22. Онкологичен преглед	4	100	400
23. Пневмология и фтизиатрия	4	100	400
24. Психосоматична медицина	2	50	100
25. Радиация и медицина	4	100	400
26. Ревматология	4	150	600
27. Реферативен бюлетин на българската научна медицинска литература <i>(на англ. език)</i>	4	115	700
28. Сестринско дело	6	100	600
29. СПИН	4	100	400
30. Стоматологичен преглед	4	125	500
31. Съвременна медицина	6	165	1000
32. Сърдечно-съдови заболявания	6	115	700
33. Фармацевтичен преглед	4	100	400
34. Хирургични заболявания	4	100	400
35. Човекът и неговата жизнена среда	4	100	400

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Име.....Презиме.....Фамилия.....

Селище.....Община.....Ул.Вх. ... Ет. ... Ап. ...

Моля да бъде абониран за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

Стойността на абонамента за 1996г. е преведена с пощенски запис No. отили по сметка на Центъра Б. код 66084219, с-ка 3010030311, БИН 7442010004, ТБ БИОХИМ АД- клон Батемберг.

Заявител:

(при лични заявки)

Директор

Гл. Счетоводител

(при служебни заявки)



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



Списание
на Научното Дружество
по Ендокринология
към СНМД в България

Journal of
the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Езикова редакция:
Проф. Боян Лозанов
Доц. Филип Куманов

Редактор на английския текст:
Красимира Абаджиева

Художествен редактор
Румен Нинов

Първа корица и графичен дизайн
Р. Нинов

Предпечатна подготовка
„Сигма груп“ ООД

Издава
ТИЛИА
Ул. Цар Асен 79, тел. 528 527



Печат
„Образование и наука“ ЕАД

С този талон може да се абонирате за списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ за 1996г. За допълнителна информация тел. 02/522 342 факс: 02/522 393

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Подател:

.....
.....
.....

Център за информация
по медицина (ЦИМ)
бул. Г. Софийски 1
София 1431