



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

**Списание
на Българското 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. Кендъл-Тейлър (Нюкасл на
Тайн), Х. Кийн (Лондон), И. Климеш (Братислава),
М. Кокулеску (Букурещ), Д. А. Кутрас (Атина), Дж.
Лазарус (Уелс), Ж. Метелко (Загреб), Е. Нишлаг
(Мюнстер), А. Пинкера (Пиза), М. Сerrано 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:

М. 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 (Montpellier), H. Keen (London),
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),
I. Klimes (Bratislava), D. A. Koutras (Athens),
E. Nieschlag (Münster), J. H. Lazarus (Wales)
Z. Metelko (Zagreb), A. Pinchera (Pisa),
M. Serrano Rios (Madrid)

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том II, кн. 1, 1997

Съдържание

Редакционна статия	4
Обзори	
<i>А. С. Александров:</i> Математични модели на секрецията на лутеинизиращия хормон	6
Оригинални статии	
<i>Д. Коев, Ц. Танкова, С. Симеонов, Е. Георгиева, А. Попатанасов, П. Велкова, А. Коева, И. Рашева, М. Даскалова, С. Златева, В. Христов, А. Филипov, Н. Калпазанова, А. Христова :</i> Лечение на болни с диабетна невропатия с Milgatta и Milgatta N. Мултицентрово проучване	12
<i>С. Симеонов, С. Цветкова, Е. Енчев, А. Минчева, Д. Илиев:</i> Костно минерално съдържание при болни с нефролитиоза и хиперкалциурия	17
<i>Хр. Бохчелян, А. Коева, А. Свракова, Д. Минчев:</i> Костна минерална плътност при I тип захарен диабет	23
<i>Г. Дашев, Т. Сечанов, И. Мендизов, Р. Райчев:</i> Карцином на щитовидната жлеза в съчетание с карцином на млечната жлеза	30
<i>Н. Обчарова, М. Петкова, П. Ангелова-Гатева, Д. Коев:</i> Оценка на окислителен стрес при пациенти с НИЗЗД, лекувани неуспешно с глибенкламид (манинил)	35
<i>Пл. Козловски и Вл. Иванов:</i> Честота и разпределение на големите нетравматични ампутации на долните крайници при болни от захарен диабет	39
История на ендокринологията	
<i>С. Захариева:</i> Феохромоцитомът – първото забележително откритие в историята на артериалната хипертония	43
Календар	47
Хроника	48
Съобщения	50
Указания за авторите	50
Талон за абонамент	55

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център по ендокринология и геронтология
ул. „Дамян Груев“ № 6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987-72-01; факс (0359) (02) 874-145
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар



Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. II, Number 1, 1997

Contents

Editorial	4
Review	
A. S. <i>Alexandrov</i> : Mathematical models of luteinizing hormone secretion	6
Original articles	
<i>D. Koev, T. Tankova, S. Simeonov, E. Georgieva, L. Popatanassov, P. Velkova, I. Koeva, I. Rascheva, M. Daskalova, S. Zlateva, V. Christov, L. Phillipov, N. Kalpasanova, A. Hristova</i> : Treatment of diabetic neuropathy with Milgamma and Milgamma N. A multicentre trial	12
<i>S. Simeonov, S. Tsvetkova, E. Enchev, L. Mincheva, D. Iliev</i> : Bone mineral content in patients with nephrolithiasis and hypercalciuria	17
<i>Hr. Bohchelian, L. Koeva, L. Svrakova, D. Minchev</i> : Bone mineral density in patients with type I diabetes mellitus	23
<i>G. Dachev, T. Setchanov, I. Mendizov, R. Raitchev</i> : Carcinoma of the thyroid gland in combination with breast cancer – multiple primary carcinomas?	30
<i>N. Ovcharova, M. Petkova, P. Angelova-Gateva, D. Koev</i> : Oxidative stress in NIDDM patients treated with glibenclamid unsuccessfully	35
<i>P. Kozlovski, V. Ivanov</i> : Rate and proportion of major lower limb amputations in diabetic patients	39
History of Endocrinology	
<i>S. Zacharieva</i> : Pheochromocytoma – the first remarkable discovery in history of arterial hypertension	43
Calendar	47
Chronicle	48
New Items	50
Instructions to Authors	55
Subscription form	

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6 Damjan Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; phone (0359) (02)987-72-01; Fax (0359) (02)-874-145

Prof. B. Lozanov, Editor-in-chief; Assoc. Prof. Ph. Kumanov, Scientific Secretary

Списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ навлиза в своята втора годишнина. През 1996 г., първата издателска година, предвидените 4 книжки бяха издадени в общ тираж 2.500 броя и книжен обем 280 страници. Отпечатаните материали – оригинални статии, обзори, казуистики и др., обхващат почти всички области на ендокринологията. Тяхната актуалност, информативност, научна и практическа значимост, както и начинът на представяне, бяха определящи за големия интерес към списанието, проявен от българските ендокринолози и от цялата ни медицинска общественост.

Сп. „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ се индексират от Българския цитатен указател, включено е в библиографските справочници и се получава от по-големите медицински и граждански библиотеки в страната. От началото на 1997 г. списанието се индексират в пълнотекстовата електронна информационна система EXTRAMED (Лондон), както и в най-големия световен указател за периодични научни издания – ULRICH'S International Periodical Directory. То се изпраща и следи от MedLARS (Бетезда), ISI (Филадельфия), VINITI (Москва) и EXCERPTA MEDICA (Амстердам). Всичко това е от съществено значение за популяр-

The journal “ENDOCRINOLOGIA” enters its second year. In 1996, the first year of edition, the 4 planned numbers were turned out in a total circulation of 2,500 and 280 pages for all volume. The articles printed-original communications, reviews, causistics etc. cover nearly all spheres of endocrinology. Their topics, informational nature, scientific and practical significance as well as presentation were crucial for the great interest shown in the journal on the part of Bulgarian endocrinologists and our entire medical society.

“ENDOCRINOLOGIA” is included in the Bulgarian Citation Index and in the bibliographic reference books; it is received by the bigger medical and civic libraries in the country. As from the beginning of 1997 the journal is indexed in the electronic full-text information system “EXTRAMED” (London) as well as in the ULRICH'S International Periodical Directory; it is sent to MedLARS (Bethesda), ISI (Philadelphia), VINITI (Moscou) and EXCERPTA MEDICA (Amsterdam). All that is essential for the journal popularity in the world and for the international reverberation of the scientific achievements of Bulgarian and foreign authors.

“ENDOCRINOLOGIA” won the 1997' award of the competition announced by the

зиране на списанието в цял свят, за международното разпространение на научните постижения на българските ендокринолози.

Сп. „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ бе премирано в обявения през 1997 г. от МОНТ национален конкурс за периодични издания в областта на науките и изкуствата, в който участваха общо 73 издания. Това признание ни радва и ни дава допълнителни импулси. Редакционната колегия вярва и ще направи всичко възможно за бъдещия успех и развитие на списанието. За това в най-голяма степен ще допринесат интересът и активното участие на специалистите, работещи в различни звена, институции и сфери на ендокринологията у нас. Безспорна роля в това отношение ще имат също редица водещи фармацевтични фирми и техните български представителства, които спонсорират клинично-приложни научни разработки, както и издаването на списанието.

На всички, които имат отношение към тази дейност, ние изказваме искрена благодарност, а на нашите читатели пожелаваме много успехи в професионалната реализация!

От редакционната колегия

Bulgarian Ministry of Education, Sciences and Technologies for science and art periodicals by 73 issues in all. This is an acknowledgement which gives us additional hope and impetus. The Editorial Board believes and will do their best to contribute to the further success and development of the journal. This will be greatly achieved also by the active involvement of endocrinologists working in various institutions, hospitals and other sectors in the country. No doubt, a great role in this respect will be played by a number of leading pharmaceutical companies and their representatives in Bulgaria who sponsor clinical research developments as well as the printing of this journal.

Our hearty thanks to everybody concerned with this activity and to our readers we wish every success in their professional performance.

Editorial Board

Математични модели на секрецията на лутеинизиращия хормон

А. С. Александров

Институт по биофизика, Българска академия на науките – София

Mathematical models of luteinizing hormone secretion

A. S. Alexandrov

Institute of Biophysics, Bulgarian Academy of Sciences – Sofia

Резюме

Необходимостта от многостранно изучаване на явленията, тяхната сложност, високата цена на апаратурата и химикалите налагат планиране на експериментите и осъществяването на икономични изследвания. Един от начините, чрез които може да се осъществи планиране на експериментите, е математичното моделиране. За целта при изработването на модела се изисква наличие както на допълнителен експериментален материал, така и определен опит и интуиция от страна на специалиста.

Ако експерименталните и моделните резултати се различават съществено, тогава се подбират нови параметри в математичния модел, докато се получи добро съвпадение между експерименталните и моделните резултати.

На базата на тези принципи са построени математичните модели, описващи секрецията на лутеинизиращия хормон (ЛХ) и са разкрити различните механизми на взаимодействие на гонадотропин – освобождаващия хормон (GnRH) и ЛХ, както и действието на стероидите по оста хипоталамус–хипофиза–гонади. Пулсативното освобождаване на ЛХ и откриването на високочестотните осцилации при неговата секреция доведе до създаването на нови теоретични модели, чиито подходи се основават на анализи, тясно свързани с експерименталните данни.

Abstract

The need for versatile study of different phenomena, their complexity and the expensive equipment and chemicals require planning of the experiments and realisations of cheaper studies. One of the ways to fulfil the experiments is *mathematical modelling*. When building a model the major aim is to achieve availability of supplementary experimental data as well as certain experience and intuition of the specialist.

If the experimental and model results differ considerably, then new parameters are chosen in the mathematical model until good coincidence between the experimental and model results is achieved.

These major principles form the base of the mathematical models describing luteinizing hormone (LH) secretion and the different mechanisms of gonadotropin releasing hormone (GnRH) and LH relations as well as the steroid action along the hypothalamus–pituitary–gonad axis.

The pulsatile LH release and the discovery of high–frequency oscillations of LH secretion led to the creation of new theoretical models that apply approaches resting on analysis closely related to experimental observation.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: математично моделиране, гонадотропин – освобождаващ хормон (GnRH), лутеинизиращ хормон (ЛХ), фоликулостимулиращ хормон (ФСХ).

KEY WORDS: mathematical modelling, gonadotropin releasing hormone (GnRH), luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH).

Една реална система може да бъде източник на поведение, а наблюденията върху поведението на системата да се преобразуват в експериментални данни. Моделът е система от инструкции, чиято задача е да се генерират данни, подобни на тези от реалната система. Инструкциите могат приблизително да описват данните или да отразяват представата за това какво предизвиква наблюдаваното поведение. Сравняването на тези два източника на данни, измерените и генерираните, показва доколко представите, получени от модела, са съвместими с тези от експерименталните данни и дали има смисъл те да бъдат разработвани в бъдеще. На **фиг. 1** е показана обобщена схема на процедурата на математичното моделиране.

Според Pavlidis (1984) всеки модел трябва да притежава две съществени свойства: 1-во, трябва да обобщава съществуващите в момента експериментални данни по такъв начин, че да описва физическата система компактно, много по-добре отколкото резултатите, поместени в таблица; 2-ро, трябва да предсказва поведението на системата в нови условия.

В литературата съществуват различни математични модели на ендокринната система [3, 6, 14, 15, 21, 24, 25, 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33]. Чрез някои от тях са моделирани процесите в хипоталамо-хипофизно-гонадна ос, като периодичните флукуации на естрогените [14], взаимодействието на предния дял на хипофизата и растящия фоликул в предовулаторната фаза на цикъла [30], хормоналните връзки хипофиза-гонади по време на менструалния цикъл при жени [27], взаимодействието на гонадотропин-освобождаващия хормон (GnRH) и лутеинизиращия хормон (ЛХ) като следствие от инжектирането на GnRH [15] и др.

През последните години се наблюдава повишен интерес към изучаване на импулсното – "pulsatile" (circahoral), освобождаване на хипоталамични и хипофизни хормони. Вече е установен фактът, че ЛХ и другите хипофизни хормони се отделят на импулси, т. е. изхвърлят се на определени интервали. Dierschke et al., (1970) първи съобщава за импулсен (пулсативен) характер на концентрацията на ЛХ в плазма на овариетомирани резус маймуни. По-късно импулсен отговор на ЛХ е доказан в няколко други вида с интактни гонади – едър рогат добитък

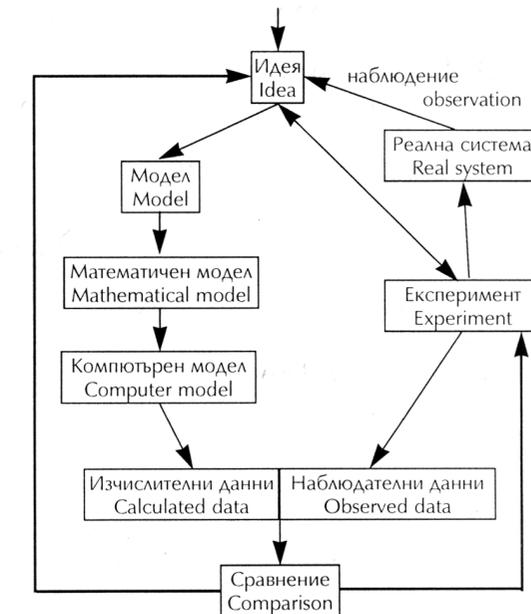


Fig. 1. The processes of mathematical modelling
Фиг. 1. Процеси на математичното моделиране

[13, 20], овце [2, 8], плъхове [9, 10] и хора [16, 22, 34].

Импулсната секреция на ЛХ по време на човешкия менструален цикъл и естрадиоловият цикъл на кравата или овцата след премахването на яйчниците показват, че той зависи от нивата на циркулация на стероидните хормони. При човека [22, 34], рогатия добитък [20] и овцата [2] секреторните импулси на ЛХ са малки и чести по време на фоликулната фаза, а по време на лутеалната фаза са големи и редки, докато при плъха честотата и амплитудата на импулсите на ЛХ се увеличават след премахване на гонадите [10].

При някои видове животни, например плъхове [12], са открити доказателства за това, че механизмът, лежащ в основата на импулсното освобождаване на ЛХ, вероятно се намира в хипофизната клетка. Други изследвания *in vitro* [18] и *in vivo* [5, 23] показват, че този механизъм е локализиран в мозъка. Изучаването *in vitro* на хипофиза от животни с отстранени гонади (плъхове) сочи, че по време на късите едночасови инжектирания на постоянни нива GnRH освобождаването на ЛХ има неепизодичен характер, а импулсното освобождаване на ЛХ е резултат от импулсното освобождаване на GnRH [18]. Съществуват предполо-

жения, че импулсното освобождаване на хипофизни хормони се регулира и от центрове в централната нервна система (ЦНС). Стероидите също участват в регулацията на импулсното освобождаване на хипофизни хормони, като при някои условия прогестеронът може да изпълнява ролята на инхибитор.

Целта на този обзор е да разгледа и систематизира съществуващите математични модели, свързани със секрецията на лутеинизиращия хормон.

А. Математичен модел на Lampport (1940)

Един от първите опити да се конструира математичен модел на менструалния цикъл е направен от Lampport през 1940 г. Той предлага система от две диференциални уравнения от първи ред за описване на взаимодействието на предния дял на хипофизата и яйчника.

В работата си Lampport представя в математична форма така наречената push-pull теория. Съгласно нея естрогените, секретирани от яйчника, и циркулиращият „ефективен“ гонадотропен хормон, секретирани от хипофизата, са свързани с отрицателна обратна връзка. Предполага се, че секрецията на естрогени се стимулира от гонадотропния хормон. Решенията на тези диференциални уравнения не описват устойчивите периодични изменения в нивото на естрогените, въпреки че те съществуват. По такъв начин изследването не води до успешно представяне на физиологичния механизъм. Моделът не показва добре известните циклични изменения в нивото на естрогените.

През 1952 г. Raporport [21] изследва условията, при които линейна система притежава периодични решения с положителни стабилни състояния, каквито съществуват при хормоналните системи. В работата си Raporport показва защо моделът на Lampport [14] не е пълен.

През 60-те години в литературата се появяват различни математични модели на ендокринната система, но преди моделите на Thompson et al. [29] и Schwartz [24] не са правени опити да бъдат описани специфичните характеристики на менструалния цикъл. През 1969 г. Thompson et al. [29] разработва математичен модел на морфологичното развитие на яйчника, който демонстрира цикличното поведение. По същото време Schwartz [24] моделира половия цикъл при плъх, който има 4 до 5 дни цикъл. В модела авторът свързва времето за освобождаване на ЛХ със схемата светло–тъмно, която синхронизира овулацията чрез освобождаване на ЛХ в точно определено време на цикъла. Този модел изисква външна задвижваща сила подобно на часовников механизъм.

Б. Математичен модел на Shack et al. (1971)

Моделът на Shack et al. (1971) [27] е математичен модел на хормоналните връзки хипофиза–гонади по време на менструалния цикъл при жена. Разглежда се взаимодействието на ЛХ, фоликулостимулиращия хормон (ФСХ), естрогените, прогестерона и растящия фоликул; влиянието на обратните връзки на естрогени върху освобождаването на ЛХ, ФСХ; описан е феноменологичен механизъм, обясняващ средноцикличния връх на ЛХ. Моделът достатъчно точно симулира хормоналните нива при нормалния цикъл.

Авторите са направили някои допускания и предложения: 1-во, взаимодействието на хипоталамуса и хипофизата се моделират непряко; 2-ро, при високи нива на естрогени се предполага, че отрицателната обратна връзка съществува, но върху нея се наслагва доминиращият елемент на ЛХ и ФСХ пулса и т.н.

Моделът [27] изисква съотношението естрогени/прогестерон да бъде в определени граници, за да може да възникне пулсът на ЛХ. Самият пулс се моделира като „разтоварване“ на ЛХ и ФСХ от хипофизата. Предполага се, че ЛХ и ФСХ се съхраняват в хипофизата. Последната започва да освобождава ЛХ и ФСХ, когато се извърши пулсът. Той продължава толкова дълго време, колкото дълго се поддържа критичните нива на естрогените и прогестерона и достатъчно ЛХ и ФСХ се натрупат на съхранение в хипофизата.

В своя модел авторите предполагат, че хипофизата трябва да има постоянни скорости на синтез на гонадотропините. Според тях синтезът завършва, когато хипофизата натрупа максимално количество гонадотропини.

В. Математичен модел на Vogumil et al. (1972)

През 1972 г. Vogumil et al. [3] предлагат математичен модел, с които се опитват да опишат в математични термини морфологичните и хормоналните изменения, които възникват по време на менструалния цикъл. Моделът се състои от 34 уравнения. Те са построени на основата на вече добре разкрити физиологични принципи. Поради липса на пряко експериментално наблюдение авторите използват работна хипотеза. Последната се моделира като черна кутия с предавателна функция, чийто вид се предполага феноменологично, без да се разкрива ролята на субклетъчните структури и реакции.

Отговорът на ЛХ се описва чрез постулирането, че освобождаване на ЛХ от хипофизата е резултат от два независими механизма: „tonic“ (тонилен)

механизъм – контролиран от отрицателна обратна връзка, и "surge" (колебателен, импулсен) механизъм – контролиран от положителна обратна връзка.

Авторите приемат, че ЛХ съществува в хипофизата в две състояния: 1-во, 1 форма, която лесно се освобождава, и 2-ро, 2 форма, която не се освобождава директно. Образоването на ЛХ в състояние 1 и 2 се извършва докато хипофизата се зареди до пълния си капацитет. В модела това отнема 14 дни, в случай че хипофизата е напълно разреждана. Ако обаче състояние 1 на ЛХ е изчерпано, преразпределението се осъществява за 2 дни. Предположението за съществуване на състояние 1 и 2 и времето за тяхното формиране е направено на основата на сравняване на експериментално и моделно получените резултати. Не е направен опит обаче да се намери връзката на тези фактори с химическата структура или специфичните места на образуване на ЛХ. Симулацията на математичния модел [3] е разгледано в работата [4].

Г. Математичен модел на Melnyk et al. (1976)

Друг математичен модел, описващ взаимодействието на GnRH и ЛХ като следствие от инжектирането на GnRH, е моделът на Melnyk et al. [15]. Синтезът и секрецията на ЛХ в него се разглеждат на ниво хипофиза. Изграден върху детайлното проучване на физико-химичните механизми, той включва такива ефекти като белтъчно свързване на GnRH и механизма на свързване на GnRH в определено място на предния дял на хипофизата.

Моделът на Melnyk et al. (1976) е разработен върху предположението, че GnRH в кръвния серум съществува в две форми: свободна и свързана с белтък (Р). При това само свободният GnRH (част от общото количество, секретирано от хипоталамуса) може да се свързва с рецепторите на хипофизата и да е причина за синтеза и секрецията на ЛХ. По такъв начин белтъкът Р играе вероятно ролята на регулиращ инхибитор. Моделът е изведен при някои ограничителни условия [15].

Въпреки че моделът на Melnyk et al. (1976) е най-подробния на ниво хипофиза, чрез него не могат да бъдат обяснени някои нови експериментални резултати. Така например при големи концентрации на GnRH, поддържани за продължителен период (от няколко часа до няколко дни), отговорът на хипофизата е краткотрайно увеличение на освобождавания ЛХ и последващо затихване (ефект на „запушване“) до минималното тонично ниво на ЛХ в кръвния серум [19]. Този ефект беше обяснен с математичния модел [32], отнасящ се за продукцията и отделянето на ЛХ от хипофизата под въздействие на GnRH.

Д. Математичен модел на Yanev et al. (1989)

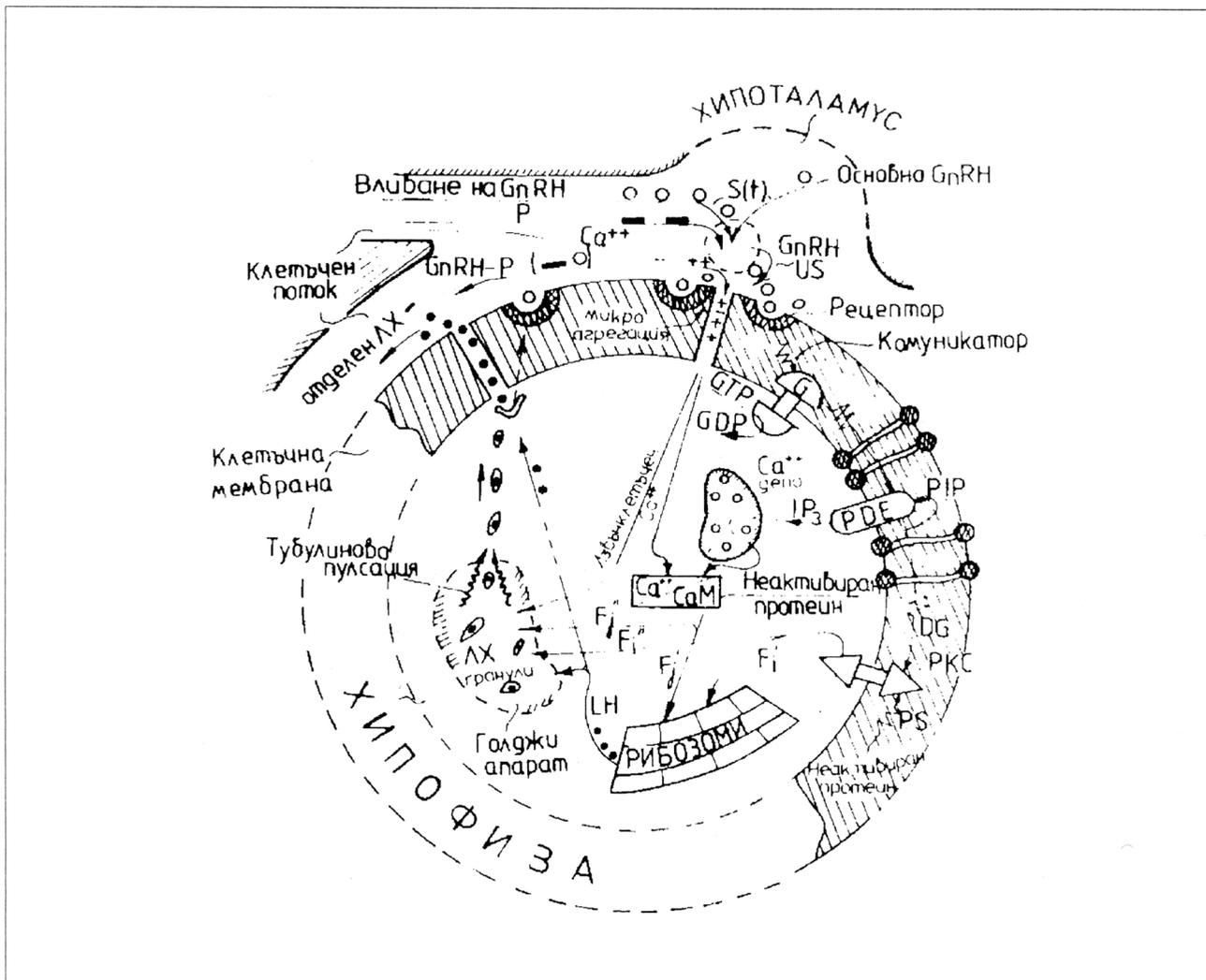
През 1984 г. Kanchev et al. [11] наблюдава високочестотни затихващи осцилации в кръвния серум на ЛХ след двукратно инжектиране на синтетичен GnRH от 1 mg (фиг. 3, горната част) и 50 mg – при анестрални овце. Измерванията са направени през 15 сек в първите 15 min след инжектирането, а периодът на високочестотните осцилации е 1–3 min. Осцилациите затихват по-бързо при отговора на ЛХ на голяма доза GnRH.

По-късно Negro-Vilar et al. (1987) наблюдават подобни високочестотни осцилации в отговора на ЛХ при плхове при многократно стимулиране с GnRH (3 последователни дози по 10 ng през 40 min и 2 други дози по 50 ng през 100 min, като пробите за ЛХ са взимани през 30 сек) както при [11]. Освен това те показват, че има приблизително линейно увеличение на ЛХ отговора при доза 10 ng и че двата отговора при 50 ng не се различават по форма и големина. Така обвивката на максималните отговори на ЛХ образува крива на насищане. Negro-Vilar et al. (1987) обясняват този стимулиращ ефект с повишаване чувствителността на рецепторите на GnRH в мембраните на хипофизните клетки.

Наблюдаваните високочестотни осцилации в секрецията на ЛХ [11, 17] не могат да се обяснят с моделите на Shack et al. 1971; Bogumil et al., 1972; Melnyk et al., 1976; Yanev and Alexandrov, 1984. Ето защо бе създаден математичен модел [31], с помощта на който бяха получени моделни резултати, близки до експерименталните [11].

Математичният модел за секрецията на ЛХ от хипофизата в резултат на многократни въздействия на GnRH се състои от 17 диференциални уравнения. Две от уравненията [31] описват механизма на високочестотни осцилации в тубулиновата област на хипофизната клетка, която е отговорна и за високочестотните осцилации в отговора на ЛХ.

Математичният модел описва в три етапа следните процеси (фиг. 2): **първи етап** – (а) въвеждане на определена доза GnRH; (б) редукция на сигнала на GnRH в съседство с мембраната на хипофизната клетка до S_D – свободна концентрация на GnRH; (в) образуване на комплекси (GnRH-R) между GnRH и рецептора R; (г) активиране на протеинкиназа С (PKC) и калмодулиновата система ($Ca^{2+}/CaMK$); (д) фосфорилиране на белтъци от PKC и $Ca^{2+}/CaMK$; (е) разпределение на фосфорилираните белтъци към зоната на синтез на ЛХ и областта на Голджи; **втори етап** – (а) полимеризация и деполимеризация на тубулина; (б) синтез на ЛХ; (в) високочестотно изхвърляне на гранулирания ЛХ; **трети**



Фиг. 2. Схематично представяне на ЛХ синтеза, образуването на гранули и освобождаването под ефекта на GnRH. $s(t)$ е скорост на GnRH входни промени във време t . US е част от $s(t)$, достигаща мембранните клетъчни рецептори. F_i, j – потоци на активирани протеини. GnRH се свързва и активира GnRH-рецептора (R). Резултат от стимулацията на рецепторите е активирането на G-белтъка. G-белтъкът стимулира фосфолипаза C (PLC) чрез гуанине нуклеотидите (GTP, GDP)-свързващ протеин. PLC хидролизира фосфатидинозитола 4,5 – бифосфата (PIP_2) до диацилглицерол (DG) и инозитол 1, 4, 5 – трифосфата (IP_3). DG активира протеин киназа C (PKC), която модулира отварянето на Ca^{2+} канали. IP_3 увеличава клетъчната концентрация на Ca^{2+} чрез освобождаването на Ca^{2+} от ендоплазматичния ретикулум (ER). Както е известно, LH се синтезира в рибозомите на хипофизните клетки и после се транспортира чрез ER до комплекса на Голджи, където част се пакетира в гранули. Полимеризацията и деполимеризацията е високочестотен процес, който в математичния модел е натоварен с ролята на генератор за бързо високочестотно осцилиращо освобождаване на LH. Част от гранулите се враждат като нови GnRH рецептори.

Fig. 2. Schematic representation of LH synthesis, granulating and releasing and releasing under the GnRH effect. $s(t)$ is the rate of GnRH input change with time t . US is the part of $s(t)$ to reach cell membrane receptors. F_i, j – fluxes of activated proteins. GnRH binds to and activates the GnRH receptors (R). Stimulation of the receptor results in G protein activation. The G protein stimulates phospholipase C (PLC) through a guanine nucleotide (GTP, GDP) – binding protein. PLC hydrolyzes phosphatidylinositol 4,5 – biphosphate (PIP_2) to diacylglycerol (DG) and inositol 1,4,5 – triphosphate (IP_3). DG activates a protein kinase C (PKC) which modulates the opening of a Ca^{2+} channel. IP_3 increases cytosolic Ca^{2+} concentrations by releasing Ca^{2+} from endoplasmic reticulum (ER). As it is known LH is synthesized on the ribosomes of the pituitary cells and then is transferred through the ER to the Golgi region where part of it is packed in granules. Polymerization and depolymerization tubulin is a high frequency process which in the mathematical model is charged with the role of a generator of the fast LH release oscillations. Part of granules by recycling are new GnRH receptors

етап – (а) освобождаване на ЛХ през плазмената мембрана; (б) вграждане на рецептори от гранулен производ в мембраната на хипофизната клетка.

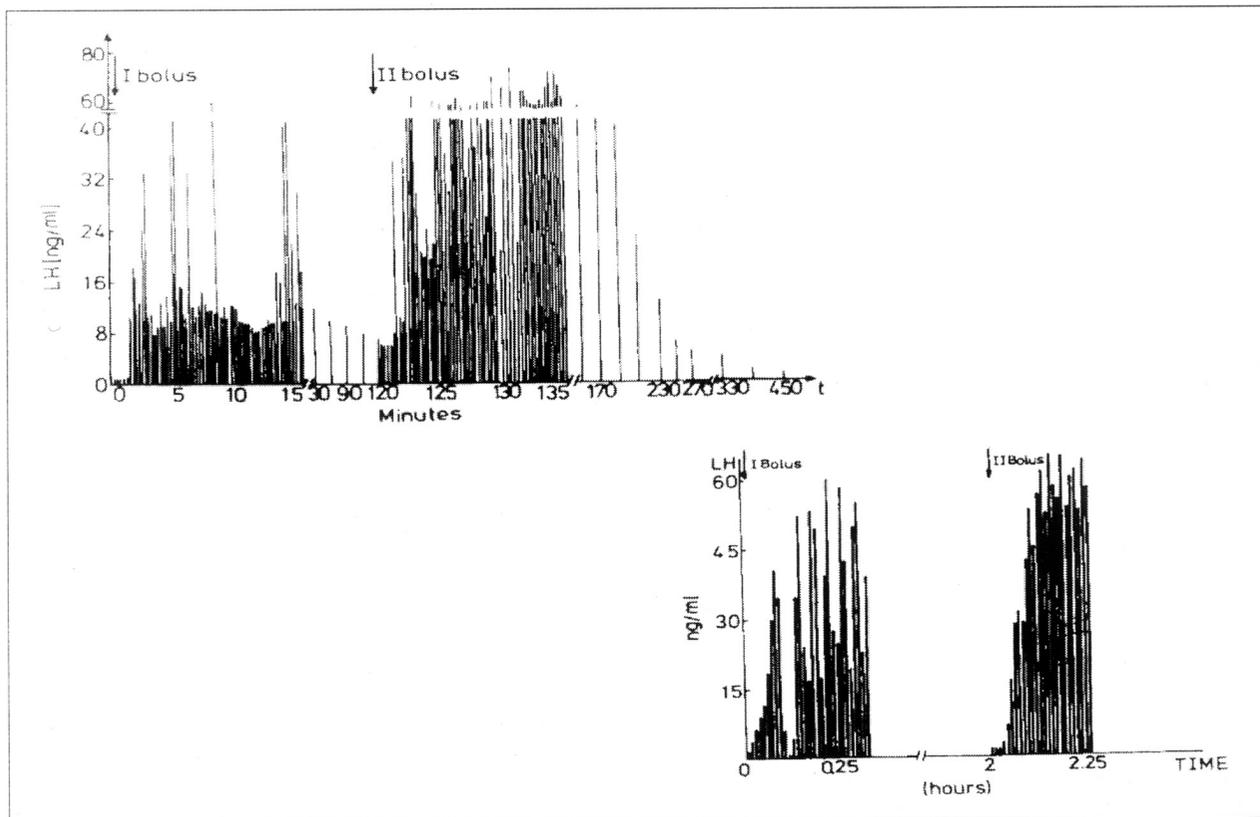
На **фиг. 3** (горната част) са показани експерименталните криви на Kanchev et al. (1984) и получените моделни криви от математичния модел на Yanev et al., 1989 (фиг. 3, долната част) за отговора на ЛХ при многократни въздействия на GnRH. Те са получени при доза 1 mg GnRH. Доброто съвпадение между експерименталните и моделните криви при така подобрите константи показва, че съотношението между неизвестните моделни константи е в допустими граници и би могло да отразява относително достоверно биохимичните процеси.

Моделът на Yanev et al. (1989) позволи да бъдат определени в допустими граници важни биохимични константи, да бъдат прогнозирани нови експериментални резултати и да се планират други експерименти.

В работата [33] развитието на математичния модел [31] е свързано с чувствителността на рецепторите на GnRH и особеностите на отговора на ЛХ при мъжки плъхове.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доколкото регулацията на репродуктивния процес при бозайниците и човека е предимно хормонална, изучаването на процесите, свързани с нея, са от изключително голямо значение. Трябва да се отбележи обаче, че наличието на експериментални данни от различни бозайници като гризачи, едри и дребни селскостопански животни и сравнително малко такива от човека изисква много внимателна работа с тях. Ето защо разработването на математични модели през последните години е особено важно и перспективно за разкриване характера на процесите, протичащи по хипоталамо-хипофизно-гонадата ос.



Фиг. 3. Сравнение между експеримента (а) типично освобождаване на ЛХ (ng/ml) след двойно инжектиране на 1 mg GnRH върху интактни анестезирани овце, измерени на всеки 15 секунди. Стрелките показват времето на GnRH инжекцията [Препечатано с разрешението на Kanchev et al., Theriogenology 28, 1987, 435–444] и (б) наши математични моделни резултати [Yanev et al., Comptes rendus de l'Academie Bulgare des Sciences, 42, 1989, 121–124].

Fig. 3. Comparison between the experimental (a) Typical pattern of LH release (ng/ml) after a double injection of 1 μ g GnRH injections [Reproduced with permission from Kanchev et al., 1987, Theriogenology 28, 435–444] and (b) our mathematical model [Yanev et al., Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, 42, 1989, 121–124].

Статията е постъпила в редакцията на 14.03.1997 г.

Лечение на болни с диабетна невропатия с Milgamma и Milgamma N – мултицентрово проучване

Д. Коев, Ц. Танкова, С. Симеонов, Е. Георгиева, Л. Попатанасов, П. Велкова, Л. Коева, И. Рашева, М. Даскалова, С. Златева, В. Христов, Л. Филипов, Н. Калпазанова, А. Христова

Treatment of diabetic neuropathy with Milgamma and Milgamma N – a multicentre trial

D. Koev, T. Tankova, S. Simeonov, E. Georgieva, L. Popatanassov, P. Velkova, L. Koeva, I. Rascheva, M. Daskalova, S. Zlateva, V. Christov, L. Phillipov, N. Kalpasanova, A. Hristova

Резюме

При 212 болни с диабетна невропатия – 122 жени и 90 мъже, на средна възраст $44,3 \pm 9,8$ г., с давност на захарния диабет $12,7 \pm 6,3$ г. проведохме лечение с Milgamma и Milgamma N (Wörwag Pharma) по схема 21 дни 4 x 2 и 69 дни 3 x 1. Преди започване на лечението, на 21 ден и в края на третия месец проследихме субективните оплаквания на пациентите, вибрационния усет, неврологичния статус, а при една част от тях проведохме тестове за автономна невропатия и ЕМГ. Субективните оплаквания на болните намаляха още в края на първата седмица, като почти напълно отзвучаха след първия месец. Болката бе оценена по 20-степенна скала. В хода на лечението болните съобщиха за намаляването ѝ още в края на втората седмица, като на 21-вия ден тя спадна с 37,8% (от 11,87 изходно на 7,38), а в края на тримесечния период – с 67% (на 3,94). Някои болни съобщиха за изчезване на нощните крампи. Вибрационният усет бе изследван с помощта на градуирания камерон на Rydel-Seiffer (0–8) на върха на палеца на двата крака. Преди започване на лечение при всички болни бе установен снижен вибрационен усет – $3,34 \pm 0,6$. Още на 21-вия ден от лечени-

Abstract

212 patients with diabetic neuropathy – 122 females and 90 males, of mean age $44,3 \pm 9,8$ years and mean duration of diabetes $12,7 \pm 6,3$ years were treated with Milgamma and Milgamma N (Wörwag Pharma) for 21 days: two capsules/dragees q. i. d., thereafter one capsule/dragee t. i. d., for 69 days. Signs and symptoms of diabetic neuropathy, neurological examination, vibration perception threshold and in some patients tests for autonomic neuropathy and EMG were evaluated before treatment as well as on the 21st day and by the end of the third month. Patients' complaints of tingling, pins and needles, numbness of the feet decreased by the end of the 1st week and nearly disappeared after the 1st month. Pain was estimated according to a 20 degree scale. Patients reported a reduction of pain by the end of the 2nd week, and on the 3rd week we found a decrease of 37,8% (from 11,87 before treatment to 7,38), and by the end of the 3rd month it fell by 67% (down to 3,94). Some patients reported that cramps during the night had disappeared. Vibration perception threshold was measured by means of the tuning fork of Rydel–Seiffer (0–8). It was reduced in all patients before treatment at the great toe – mean

ето той се увеличи средно с 0,5–0,7, а в края на тримесечния период на върха на палеца достигна $5,22 \pm 1,0$ за Milgamma и $4,94 \pm 0,8$ за Milgamma N. При две болни с тежка форма на диабетна ентеропатия наблюдавахме значимо подобрене в хода на лечението, като след първия месец дефекациите се нормализираха. Наблюдавахме подобрене също в някои показатели за сърдечна автономна невропатия при част от болните. ЕМГ показа подобрене в скоростта на провеждане на някои двигателни и сензитивни нерви при част от изследваните болни. Не установихме статистически значими различия в наблюдаваните показатели при болните, лекувани с Milgamma и с Milgamma N.

Нашият опит досега показва, че лечението с Milgamma и Milgamma N е ефективно средство при диабетна невропатия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диабетна невропатия, лечение на диабетна невропатия, вибрационен усет.

Диабетната невропатия е едно от най-честите усложнения на захарния диабет. Развитието ѝ е свързано с недобрят контрол на гликемията. През 1993 г. завърши 10-годишно проучване в САЩ, известно като DCCT (проучване за контрола и усложненията на захарния диабет), което показва, че поддържането на добър контрол на диабета намалява с 60% риска от развитие на диабетна невропатия [4]. Но дори и при стриктен контрол, някои болни развиват това усложнение. Затова наред със стремежа да се поддържа добро ниво на кръвната захар се налага да се прилага симптоматично и патогенетично лечение [3, 10]. Въпреки теоретичните съображения и очаквания патогенетичното лечение с инхибитори на алдозоредуктазата и аминогуанидин не се увенча с голям успех [2]. От друга страна симптоматичното лечение обикновено е с временен и недостатъчно ефективен резултат. Понастоящем лечението на диабетната невропатия остава едно голямо предизвикателство пред диабетолога, тъй като все още не е достатъчно надеждно и резултатно.

Отдавна в арсенала на медикаментите за лечение на диабетната невропатия са включени невротропните витамини от група В. Известно е, че те участват директно в обмяната на нервната клетка и миелиновата мембрана [5].

V_1 (тиамин) участва в процеса на тъканното дишане чрез неговия активен коензим (тиаминпирозин = кокарбоксилаза), а освен това има значение за нормалното функциониране на цикъла на

$3,34 \pm 0,6$. Vibration perception threshold increased on the 21st day of treatment by mean 0,5–0,7, and by the end of the third month it reached mean $5,22 \pm 1,0$ ($p < 0,01$) for Milgamma and $4,94 \pm 0,8$ ($p < 0,01$) for Milgamma N. We found a significant improvement in two patients with severe diabetic enteropathy, where the defecations were normalised after the 1st month of treatment. Some parameters of autonomic neuropathy in some of the patients also improved. EMG showed increase in nerve conduction velocity in some of the patients. There were no significant differences in the parameters analysed between the patients treated with Milgamma and Milgamma N.

Our experience suggests that Milgamma and Milgamma N appear to be effective drugs in the treatment of diabetic neuropathy.

KEY WORDS: diabetic neuropathy, treatment of neuropathy, vibration perception threshold.

трикарбоновите киселини, който е ключов етап в гликолитичната верига. Тиаминът освен това е и модулатор на нервномускулното предаване, а във високи дози има аналгетичен и антихолинестеразен ефект.

V_6 (пиридоксин) е важен коензим в обмяната на аминокиселините и е необходим за нормалното функциониране на нервната клетка.

V_{12} (цианкобаламин) има значение за синтеза на миелина и липсата му води до аксонална дегенерация.

Използваните обичайни препарати, съдържащи витамини от група В, които сме използвали и ние за лечение на диабетна невропатия, не даваха задоволителни резултати. В тях витамин V_1 е под формата на тиаминхидрохлорид, който е водоразтворим. Поради това той трудно може да премине през клетъчната мембрана, която е съставена от фосфолипиди, холестерол, протеини и е хидрофобна. Затова ефективното постъпване на водноразтворимия тиаминхидрохлорид в цитоплазмата на нервната клетка е много ниско – едва 10% от приетото количество. Този недостатък вече е преодолян чрез създаването на тиаминовия аналог – бенфотиамин, който е мастноразтворим. Бенфотиаминът лесно преминава през клетъчната мембрана на нервната клетка, което осигурява почти пълното му постъпване в цитоплазмата. В клетъчната мембрана той се дефосфорилира до липофилния S-бензоилтиамин, което осигурява доброто му усвояване от нервната

клетка и проникването му в нея почти 100%, за да изпълни физиологичната си роля на активен коензим. Освен това неговият полуживот в организма е по-дълъг от този на водноразтворимия тиамин [1, 8].

Препаратите Milgamma и Milgamma N (Wörwag Pharma), съдържат витамини от група B, като витамин B₁ е под формата на мастноразтворимия бенфотиамин.

1 Драже Milgamma съдържа:

50 mg B₁ (бенфотиамин)

250 µg B₁₂

1 капсула Milgamma N съдържа:

40 mg B₁ (бенфотиамин)

90 mg B₆

250 µg B₁₂

Ние проучихме терапевтичния ефект на тези два медикамента при болни с диабетна невропатия в условията на открито терапевтично проучване.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Лечението с Milgamma и Milgamma N бе приложено в 8 центъра в страната (Клиничен център по ендокринология – София, ВМИ – Пловдив, Кюстендил, Добрич, МУ-Варна, Бургас, Александровска болница – София, Плевен, **табл. 1**) при 212 диабетници с различна форма на диабетна невропатия (лека, умерена, тежка и много тежка, **фиг. 1**) – 122 жени и 90 мъже, на средна възраст $44,3 \pm 9,8$ години, с давност на захарния диабет средно $12,7 \pm 6,3$ години. В хода на проучването болните поддържаха добра компенсация на захарния диабет (HbA_{1c} $7,8 \pm 0,7\%$). Лечението проведехме за период от 3 месеца по схема:

21 дни 4 x 2 капсули (дражета),

69 дни 3 x 1 капсула (дражета).

Преди започване на лечението, на 21-вия ден, и в края на третия месец проследихме редица показатели:

– субективните оплаквания на пациентите;

– болката бе оценена по 20-степенна скала от самите болни;

Неврологичен статус;

– вибрационният усет бе изследван с помощта на градуирания камертон на Rydel-Seiffer (0–8) на върха на палеца на 2-та крака. Бе приемана средната стойност от три измервания. Вибрационният усет е показател за състоянието на дълбоките сетивни фибри. За нормални се приемат стойности 6–8, гранични 4–6, патологични – под 4,0;

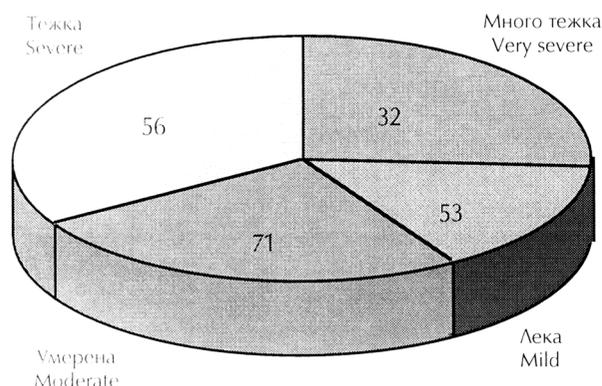
– при част от болните (n = 9) проведехме тестовете на Ewing за сърдечна автономна невропатия – Валсалва (нормален индекс > 1,21), дълбоко дишане (норма > 15) и бързо изправяне (норма > 1,04);

– електромиографско изследване бе проведено в хода на лечението при 10 болни на 10 нерва – сетивни и моторни, на двата крака (моторни тибialis и перонеус и сетивен суралис) и на лява ръка (сетивен и моторен улнарис и медианус). Използван бе италиански електромиограф „Фазис II“. Изследването е проведено при стайна температура 23–26 °C, при затоплени крайници на болните и при използването на стандартни разстояния между отвеждащия и стимулиращия електрод (сетивни улнарис и медианус 13 см, моторни улнарис и медианус 8 см, суралис 14 см, тибialis 11 см и перонеус 10 см). Анализирани са скорост на провеждане (норма за горни крайници ≥ 50 m/s, за долни крайници ≥ 40

Таблица 1. / Table 1.

212 болни с диабетна невропатия		212 patients with diabetic neuropathy	
MILGAMMA N = 85		MILGAMMA N N = 127	
ВМИ – Пловдив HMI – Plovdiv	30	КЦЕГ – София CCEG – Sofia	50
Бургас Burgas	19	Кюстендил Kjustendil	30
Александровска болница, София Alexandrov Hospital, Sofia	16	Добрич Dobrich	27
Кюстендил Kjustendil	10	МУ – Варна MU – Varna	20
Плевен – Плама Pleven – Plama	10		

m/s), амплитуда (норма за сетивните нерви $\geq 7 \mu\text{V}$ и за моторните $\geq 2 \text{ mV}$) и дистални латенции.

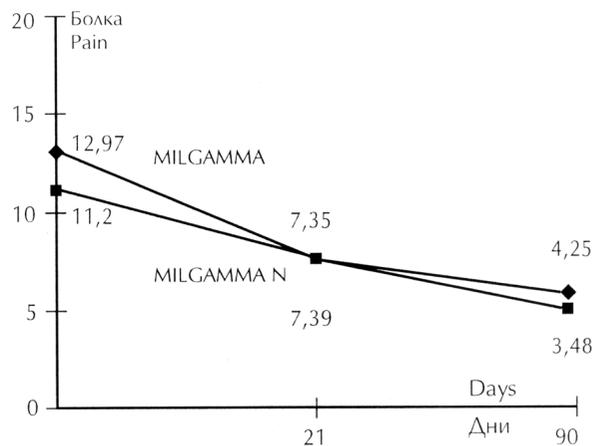


Фиг. 1. Разпределение на болните сп. сред тежестта на диабетната невропатия

Fig. 1. Distribution of patients according to the severity of neuropathy

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

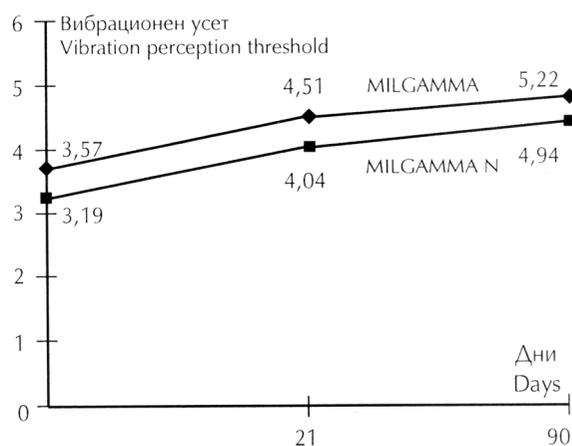
Субективните оплаквания от изтръпване, мравучкане на пръстите на краката, по ходилата, намаляха още в края на първата седмица, като почти напълно отзвучаха след първия месец от лечението. На 21 ден 11% от болните съобщиха за значително подобрение на състоянието, 52% – за голямо подобрение, 33% – за малко подобрение, 3,6% – за липса на промяна и 0,4% – за леко влошаване. На 90-ия ден значително подобрение бе наблюдавано при 53,3%, голямо – при 32,6%, малко – при 10,8%, липса на промяна – при 2,4% и леко влошаване – при 0,9%. В хода на лечението болните съобщиха за намаляване на болките още в края на втората седмица, като на 21 ден тя спадна средно с 37,8% (от 11,87 изходно на 7,8 за Milgamma и Milgamma N), респективно с 43% за болните, лекувани с Milgamma (от 12,97 на 7,35) и с 34% за тези с Milgamma N (от 11,2 на 7,39), а в края на тримесечния период с 67% (на 3,94 за Milgamma и Milgamma N), респективно със 73% за Milgamma (на 3,48) и с 62% за Milgamma N (на 4,25, **фиг. 2**). Липсва значима разлика между групите, лекувани с Milgamma и Milgamma N. При много от пациентите болката напълно отзвуча към края на лечението. При по-тежките форми на болкова диабетна невропатия с оплаквания от силни болки, обхващащи подбедриците и ходилата, пациентите съобщиха за постепенно дистализиране на болката още на 20-ия ден, с почти пълното ѝ изчезване от подбедриците и установяването ѝ по ходилата. При някои останаха да персистират само леки болки или дискомфорт. Някои пациенти съобщиха за отзвучаване на нощните крампи.



Фиг. 2. Промяна на болката в хода на лечение с Milgamma и Milgamma N

Fig. 2. Changes in pain during treatment with Milgamma and Milgamma N

Преди започване на лечението при всички болни бе установен снижен вибрационен усет на върха на палеца – от 0 до 4,0, $3,34 \pm 0,6$ за всички лекувани болни с Milgamma и Milgamma N, $3,57 \pm 1,2$ за болните, лекувани с Milgamma и $3,19 \pm 1,0$ – за Milgamma N. Още на 21 ден от лечението вибрационният усет се увеличи средно с 0,5–0,7, а в края на тримесечния период на върха на палеца достигна средно $5,05 \pm 0,7$ ($p < 0,01$) за Milgamma и Milgamma N, $5,22 \pm 1,0$ за Milgamma ($p < 0,01$) и $4,94 \pm 0,8$ за Milgamma N ($p < 0,01$), (**фиг. 3**). Не установихме значими различия между групите, лекувани с Milgamma и с Milgamma N. При болните с лека и умерена форма на диабетна невропатия вибрационният усет достигна нормални стойности още в края на втория месец.



Фиг. 3. Вибрационен усет в хода на лечение с Milgamma и Milgamma N

Fig. 3. Vibration perception threshold during treatment with Milgamma and Milgamma N

При две болни с тежка форма на диабетна ентеропатия (диабетни диарии) наблюдавахме значимо подобрение в хода на лечението. Броят на дефекациите намаля още в края на втората седмица, а след първия месец диаричните изхождания почти напълно отзвучаха и дефекациите се нормализираха.

Наблюдавахме подобрение в индекса на Валсалва – от $0,96 \pm 0,04$ изходно на $1,05 \pm 0,02$ на третия месец и в теста с дълбоко дишане – от $2,0 \pm 1,1$ на $7,1 \pm 1,5$ на третия месец. При теста с бързо изправяне не установихме промяна – от индекс $0,98 \pm 0,03$ изходно на $0,97 \pm 0,02$ след третия месец.

ЕМГ изследвания показаха подобрение в скоростта на провеждане на някои от нервите (напр. на моторния п. tibialis dex. от $38,74$ m/s на $41,38$ m/s в края на тримесечния период). Въпреки малкия брой на изследваните болни може да се мисли за една вероятна тенденция за леко подобрение в скоростите на провеждане, а понякога и в амплитудите особено при болните с по-малка давност на диабетната невропатия и с по-лека форма. При изразените случаи такова подобрение не се наблюдава, а дори може да има и леко влошаване на показателите. Интересно е да се отбележи, че електромиографското подобрение корелира добре с подобрението в субективните оплаквания на болните. Разбира се, предвид бавността, с която електромиографското подобрение следва клиничното подобрение, заслужава да се проследят наблюдаваните от нас болни за по-дълъг период от време. Необходимо е на по-нататъшен етап да се направи сравнение и с контролна група нелекувани болни и да се анализира евентуалната тенденция за по-бавно влошаване в някои тежки случаи. Такива резултати са получени в плацебо-контролирани двойно слепи проучвания [6, 7, 9].

Резултатите от лечението на болни с диабетна невропатия с Milgamma и Milgamma N са окуражителни. Не установихме статистически значими различия в наблюдаваните показатели при болните, лекувани с Milgamma или с Milgamma N. Допускаме, че най-вероятно терапевтичният ефект се дължи на мастноразтворимия бенфотиамин, който се съдържа в сравними количества в двата препарата. Приложили сме схема на тримесечно лечение, която, разбира се, опитът показва, че би могла да се модифицира (по-краткотрайна за болните с леки форми, по-дълъг начален период с висока доза и по-продължително лечение при тежките форми). За предпочитане е диабетната невропатия да се установи в ранен етап от развитието си, тъй като тогава промените са обратими и лечението е много ефективно. Не трябва да се забравя, че поддържането на добра

компенсация на захарния диабет е абсолютно задължително условие при терапевтичния подход към диабетната невропатия. Нашият опит досега показва, че лечението с Milgamma и Milgamma N е ефективно средство при диабетната невропатия.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Bitsch. R., M. Wolf., L. Heuzeroth et al., *Bioaquivalenz von Thiamin, Therapie Woche* 40, 1990, 1148–1154
2. Boulton, A. J. M., *New treatments for diabetic neuropathy, Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 3, 1996, 330–334
3. Clissi PT. and L. Jaber, *Peripheral diabetic neuropathy: current concepts in treatment, Ann Pharmacother.*, 29, 1995, 769–777
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: *The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy, Ann Intern Med.* 122, 1995, 561–568
5. Hesecker H., Stoffwechsel und Funktion der Vitamine B₁, B₆, B₁₂. In: Zollner N et al. *Klinische Bedeutung von Vitamin B₁, B₆, B₁₂ in der Schmerztherapie*, Steinkopff Verl. Darmstad, 1988
6. Lederman K. and K. D. Wiedley, *Behandlung der manifesten diabetischen Polyneuropathie, Therapie Woche* 39, 1989, 1445–1449
7. Lehmann K. and W. Kopcke, *Diab I-efficacy of benfotiamine in diabetic polyneuropathy, Eur J. Clin. Pharmacol.*, 50, 1996, 547
8. Loew D., *Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine, Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 34, 1996, 47–50
9. Stracke H., A. Lindermand K. Federin, *A Benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic polyneuropathy, Exper. Clin. Endocrinol. Diab.*, 104, 1996, 311–316
10. Wright J., *Review of the symptomatic treatment of diabetic neuropathy, Pharmacotherapy*, 14, 1994, 689–697

Статията е постъпила в редакцията на 09.12.1996 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. д-р Д. Коев,
КЦЕГ, ул. Д. Груев № 6, София – 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Dr. D. Koev
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Костно минерално съдържание при болни с нефролитиаза и хиперкалциурия

С. Симеонов, С. Цветкова*, Е. Енчев, Л. Минчева, Д. Илиев

Клиника по ендокринология, Медицински университет, Пловдив

* Катедра рентгенология, Медицински университет, Пловдив

Bone mineral content in patients with nephrolithiasis and hypercalciuria

S. Simeonov, S. Tsvetkova*, E. Enchev, L. Mincheva, D. Iliev

Clinic of Endocrinology, Medical University, Plovdiv

* Chair of Radiology, Medical University, Plovdiv

Резюме

Обсъждат се резултатите от изследване на костното минерално съдържание чрез компютърно томографска денситометрия и някои показатели на калциево-фосфорния обмен при 55 болни с нефролитиаза и хиперкалциурия (ХКУ) на средна възраст $41 \pm 5,7$ год., от които 30 (14 мъже и 16 жени) с абсорбтивна форма на ХКУ и 25 (19 мъже и 6 жени) с ренална форма на ХКУ. Костното минерално съдържание при абсорбтивната ХКУ се движи в границите на нормалните отклонения, докато при реналната ХКУ процентът на снижение е $\bar{\chi} = 35,0 \pm 14,3$ ($p < 0,001$). Калциурията при реналната форма е по-висока ($8,69 \text{ mmol}/24 \text{ h} \pm 0,214$) спрямо абсорбтивната ($7,82 \text{ mmol}/24 \text{ h} \pm 0,183$), ($p < 0,01$). Значително по-голяма е разликата в нивото на хидроксипролинурията – $\bar{\chi} = 205,1 \mu\text{mol}/24 \text{ h} \pm 14,94$ за реналната форма спрямо $113,9 \mu\text{mol}/24 \text{ h} \pm 2,84$ за абсорбтивната ХКУ ($p < 0,001$). Установява се корелационна зависимост между снижението на костното минерално съдържание и нивото на калциевата уринна екскреция ($r = 0,88$) и хидроксипролинурията ($r = 0,40$) в групата с ренална ХКУ. При абсорбтивната ХКУ отсъства корелация между горните показатели. Заключават се,

Abstract

The results of bone mineral content assessment using quantitative computed tomography and some markers of mineral metabolism are being discussed in 55 patients with nephrolithiasis and hypercalciuria (HCaU) aged $41 \pm 5,7$ years, 30 of which (14 males and 16 females) have the absorptive form of HCaU and 25 (19 males and 6 females) – renal form of HCaU. Bone density in patients with absorptive HCaU is within the limits of the normal reference values, while in renal HCaU there is a percental decrease in the values, varying $\bar{\chi} = 35 \pm 14,3$ ($p < 0,001$). The calciuria in the renal form is bigger ($8,69 \text{ mmol}/24\text{h} \pm 0,214$) than in the absorptive form ($7,82 \text{ mmol}/24\text{h} \pm 0,183$), ($p < 0,01$). Hydroxyprolinuria levels are much more different – $\bar{\chi} = 205,1 \mu\text{mol}/24\text{h} \pm 14,94$ for the renal form, and $113,9 \mu\text{mol}/24\text{h} \pm 2,84$ for the absorptive HCaU, ($p < 0,001$). There is a correlation between the decrease of bone mineral content and the level of calcium urine excretion ($r = 0,88$) and the hydroxyprolinuria ($r = 0,40$) in the group with renal HCaU. There is no such correlation in the group with absorptive HCaU. It is concluded that in the absorptive HCaU the skeleton is not affected, while in the renal HCaU there is osteoporosis.

че при абсорбтивна ХКУ скелетът остава интактен, докато при реналната ХКУ настъпва остеопороза. Установяването на ХКУ и уточняването на типа ѝ е необходимо условие за правилното лечебно поведение както по отношение на остеопорозата, така и за нефролитиозата.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хиперкалциурия, остеопороза, нефролитиоза, костно минерално съдържание.

Връзката между остеопорозата (О) и хиперкалциурията (ХКУ) е несъмнена [4]. Идиопатичната ХКУ се посочва като причина за О, особено при мъже от 20 до 40-годишна възраст, като 20–30% от тях имат и калциева уролитиоза [5, 6, 9, 15]. N. Klerouris и съавт. [7] установяват ХКУ в 41% у мъже с О, така че има съобщения за намиране на понижена костна плътност у пациенти с ХКУ, както и обратно – констатиране на ХКУ при О [3]. Оттук следва необходимостта при болните с нефролитиоза рутинно да се определя калциевата уринна екскреция, а след това и нивото на костното минерално съдържание (КМС). Патогенезата на калциевата литиоза е несъмнено многофакторна, но пренасищането на урината с калциеви соли е най-важният литогенен механизъм [2]. Идиопатичната ХКУ е също хетерогенно патологично състояние [2, 10], налагащо разграничаване на интестинално-абсорбтивната хиперкалциурия (АХКУ) от реналната хиперкалциурия (РХКУ) и костно-резорбтивната форма [2, 10, 1]. Необходимо е и диференцирането им от ХКУ вследствие деструктивни процеси в костите като миеломна болест, първичен хиперпаратиреоидизъм, костни метастази и др. [14]. Повечето автори са на мнение, че АХКУ не води до снижение на КМС [2, 10, 4, 1, 15], от което следва и лечението на причинената от нея нефролитиоза само с хипокалциева диета. Ако такава се провежда обаче при РХКУ, това води до акцелерация на наличната остеопороза [11]. От друга страна С. К. Wong и съавт. [13] описват пациент с остеопороза и РХКУ, при който лечението с калций и вит. D е довело до рецидивираща нефролитиоза и чак последващото лечение с хидрохлоротиазид коригира ХКУ, а след това и О. Ето защо уточняването на типа на ХКУ при болни с нефролитиоза и остеопороза има непосредствено практическо значение за терапевтичния ни подход.

Задача на настоящото проучване беше да се оцени костното минерално съдържание на пациенти с абсорбтивна и ренална форма на хиперкалциурия и нефролитиоза с цел определяне конкретното лечебно поведение.

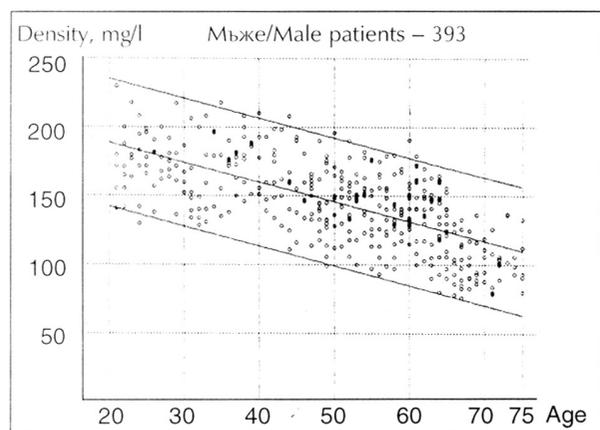
The establishment of HCaU and its type is an important condition for the exact treatment of osteoporosis and nephrolithiasis.

KEY WORDS: hypercalciuria, osteoporosis, nephrolithiasis, bone mineral content.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

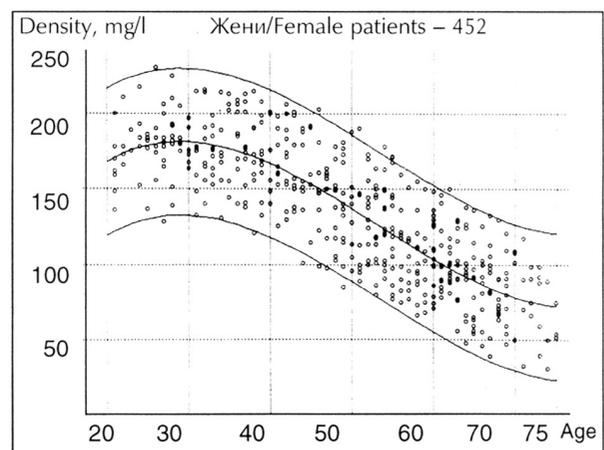
В проучването са включени 55 пациенти с ХКУ и рецидивираща калциева нефролитиоза на възраст от 24 до 62 год. (средна възраст $41 \pm 5,7$ год.), от които 22 жени и 33 мъже. Като критерий за повишена калциева уринна екскреция приехме нива над $6,25 \text{ mmol}/24 \text{ h}$ за жени и над $7,50 \text{ mmol}/24 \text{ h}$ за мъже. Калциевата литиоза беше установена рентгенологично (обзорна графия, урография) и ехографски. Химичният анализ на конкрементите при 46 болни показва оксалатни камъни – 18, фосфатни – 5 карбонатни – 2 и смесени – 21. От проучването са изключени болни с хронична бъбречна недостатъчност, вродени аномалии на отделителната система, първичен хиперпаратиреоидизъм, миеломна болест, карциноми с костни метастази и други, протичащи с ХКУ. За всички пациенти се извършиха най-малко по две определяния на калций, фосфор, креатинин и алкална фосфатаза в серума и денонощна уринна екскреция на калций, фосфор и креатинин при условията на обичаен хранително-питеен режим, а хидроксипролинурията (ХП) – след съответна диета. Калциевата уринна екскреция беше изследвана както след 7-дневна хипокалциева диета (изключване млякото и млечните продукти от храната), така и след перорален прием на 1000 mg калций. Успоредно беше изследвана и група от 34 здрави контролни лица. КМС беше измервано чрез компютърно томографска денситометрия (модифициран метод на Cann – Genant), на компютър-томограф за цяло тяло CE 10 000 на фирмата General Electric-CGR. Скенира се втори или трети лумбален прешлен през средата на тялото. Едновременно се скенира и специален фантом, съдържащ минерално еквивалентни вещества на базата на калиев фосфат. Измерва се плътността на спонгиозата и получената плътност в Хънсфилдови единици се преобразува в удобни за клиничната практика стойности – mg/ml на база на минерално еквивалентния фантом. КМС представяме като процентно отклонение от средностатистически-

те стойности за съответната възраст и пол. Референтните стойности за българското население са изчислени, след като е определено КМС на клинично здрави 392 мъже и 453 жени, разпределени по възрастови декади, които представяме на **фиг. 1** и **фиг. 2**.



Фиг. 1. Референтни стойности на КМС при мъжете
Fig. 1. Referent values of BMC in males

Серумните нива на калций, фосфор, алкална фосфатаза и фосфатна уринна екскреция са в границите на нормата и не се различават от тези на контролната група ($p > 0,05$). Денонощната калциева уринна екскреция беше двукратно повишена ($\bar{x} =$



Фиг. 2. Референтни стойности на КМС при жените
Fig. 2. Referent values of BMC in females

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Хиперкалциурия при обследваните 55 болни беше установена след скриниране на 170 пациенти с нефролитиаза (относителен дял 32%). Резултатите от лабораторните показатели са представени на **табл. 1**.

Таблица 1. / Table 1.

Биохимични показатели при болни с нефролитиаза и хиперкалциурия Biochemical markers in patients with nephrolithiasis and hypercalciuria, and in a control group of hypercalciuria							
Показатели Markers	Нефролитиаза с ХКУ Nephrolithiasis with hypercalciuria			Контролна група Controls			Pt
	n	\bar{x}	$S\bar{x}$	n	\bar{x}	$S\bar{x}$	
Сер. калций Ser. calcium/mmol/l	55	2.360	0.020	34	2.370	0.020	NS
Сер. фосфор Ser. phosphorus/mmol/l	55	1.030	0.036	34	1.050	0.034	NS
Йониз. калций/mmol/l Ion. calcium/mmol/l	31	1.012	0.013	33	1.016	0.012	NS
Алкал. ф-за Alc. phosphatase/UI/l	38	37.900	3.280	22	34.800	3.010	NS
Калциурия Urinary Ca/mmol/24h	55	8.210	0.204	34	4.480	0.180	< 1.001
Фосфатурия Urinary Ph/mmol/24h	55	22.150	1.170	34	20.380	1.270	NS
Хидроксипролинурия (ХП) Hydroxyproline excretion/ μ mol/24h	54	156.100	7.940	30	128.900	6.400	< 1.01

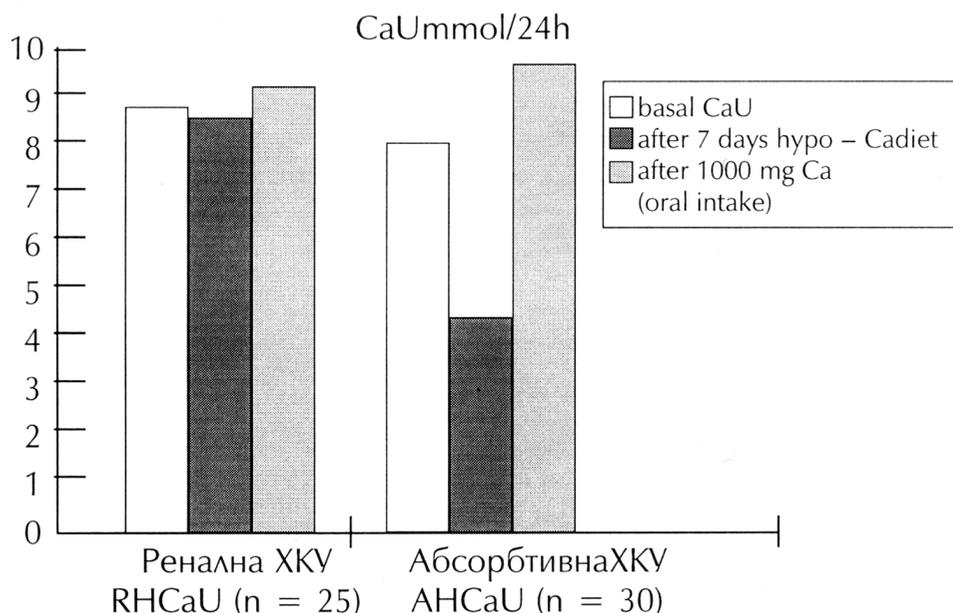
4,48 mmol/24 h $\pm S\bar{x}$ 0,18) при много голяма статистическа достоверност ($t = 13,71$, $p < 0,001$). Прави впечатление, че и ХП (като показател за остеокластната активност) е повишена спрямо контролите, макар и в по-слаба степен ($t = 2,67$, $p < 0,01$). След 7-дневна хипокалциева диета при 25 болни (19 мъже и 6 жени) денонощната калциурия не показва динамика (от $\bar{x} = 8,69$ mmol/24 h $\pm S\bar{x}$ 0,214 на $\bar{x} = 8,54$ mmol/24 h $\pm S\bar{x}$ 0,206, $p > 0,05$). При тези пациенти

след оралния прием на 1000 mg калций уринната екскреция нарасна съвсем незначително – до $\bar{x} = 9,11$ mmol/24 h $\pm S\bar{x}$ 0,222 спрямо изходната ($p > 0,05$). Те бяха отделени като група с РХКУ, която не се повлиява от оралния калциев прием, респ. интестиналната му абсорбция (фиг. 3). При останалите 30 болни (14 мъже и 16 жени) калциурията намаля от $\bar{x} = 7,82$ mmol/24 h $\pm S\bar{x}$ 0,183 на 4,22 mmol/24 h $\pm S\bar{x}$ 0,152 след хипокалциевата диета ($t = 15,2$, $p < 0,001$). При тях калциурията нарасна до $\bar{x} = 9,71$ mmol/24 h $\pm S\bar{x}$ 0,159 след калциевия орален прием при много голяма статистическа достоверност спрямо изходните стойности ($t = 7,81$, $p < 0,001$). Те бяха определени като група с АХКУ, която е непосредствено зависима от калциевия прием, респ. интестиналната му абсорбция (фиг. 3). Калциурията при обичаен хранително-

за АХК ($t = 5,99$, $p < 0,001$). ХП при АХКУ е, макар и недостоверно, по-ниска дори от тази на контролната група, така че разликата между последната и общата група е за сметка на болните с РХКУ.

КМС, представено като процентно снижение спрямо нормата (среднестатистическа стойност за възраст и пол) е показано на фиг. 4. Стойностите на групата с АХКУ се движат в границите на нормалните отклонения. КМС при пациентите с РХКУ е значимо понижено спрямо това при АХКУ ($t = 10,2$, $p < 0,001$).

Както получените резултати от ХП (един от критериите за остеокластна активност), така и тези от директното определяне на КМС чрез компютър-томографска денситометрия показват несъмнено различие между двата типа ХК. Докато при АХКУ скеле-



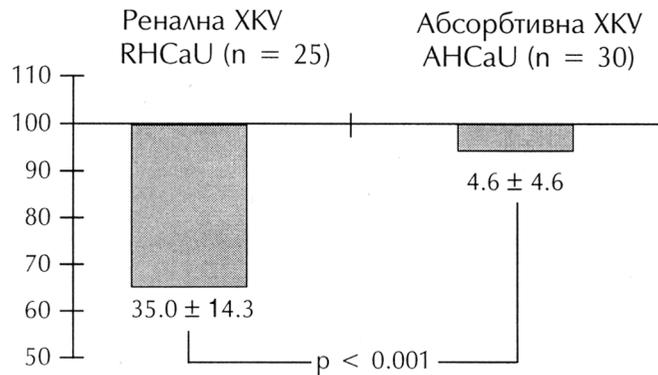
Фиг. 3. Повлияване на денонощната калциева уринна екскреция от хипокалциева диета и след орален прием на 1000 mg калций при пациенти с ренална и абсорбтивна форма хиперкалциурия

Fig. 3. Changes in the urine excretion of calcium after hypocalcium diet and 1000 mg calcium intake in patients with renal and absorptive form of hypercalcaemia

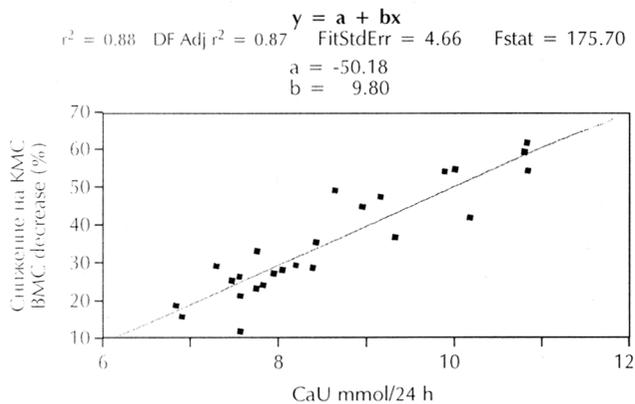
питеен режим е по-висока при РХКУ ($\bar{x} = 8,69$ mmol/24 h $\pm S\bar{x}$ 0,214) в сравнение с тази при АХКУ ($\bar{x} = 7,82$ mmol/24 h $\pm S\bar{x}$ 0,183, $p < 0,01$). Значително по-голяма е разликата в нивото на денонощната ХП между двете групи ($\bar{x} = 205,1$ μ mol/24 h $\pm S\bar{x}$ 14,94 за РХКУ спрямо $\bar{x} = 113,9$ μ mol/24 h $\pm S\bar{x}$ 2,84

тът остава интактен, то при РХКУ настъпва повишена костна резорбция и минерално обедняване в резултат от негативния калциев баланс. Мъжете страдат по-често от РХКУ, поради което и последната е по-честа причина за О при тях. РХКУ може и самостоятелно да доведе до О, но на практика вероятно се съчетава с други рискови фактори, като злоупотреба с алкохол, кафе, хиперпротеинна диета и др.

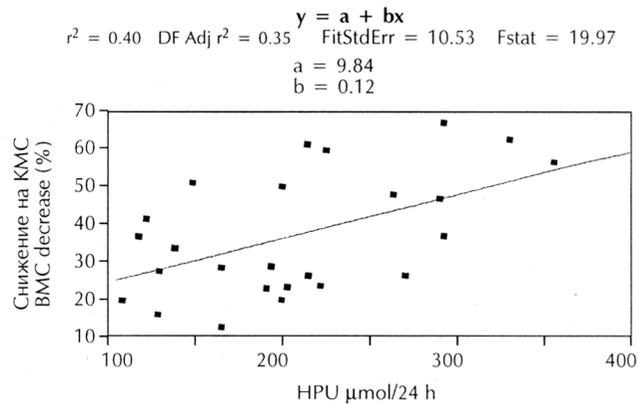
За потвърждаване на горната причинно-следствена връзка беше потърсена корелационна зависимост между снижението на КМС и денонощната уринна екскреция на калций и хидроксипролин. При групата с РХКУ се получи висока корелационна



Фиг. 4. Костно минерално съдържание при пациенти с ренална и абсорбтивна форма хиперкалциурия
Fig. 4. Bone mineral content in patients with renal and absorptive form of hypercalcaemia



Фиг. 5. Зависимост между калциурията и костното минерално съдържание при пациенти с ренална форма на хиперкалциурия
Fig. 5. Correlation of calciuria and bone mineral content in patients with renal form of hypercalcaemia



Фиг. 6. Зависимост между хидроксипролинурията и костното минерално съдържание при пациенти с ренална форма на хиперкалциурия
Fig. 6. Correlation of hydroxyprolineuria and bone mineral content in patients with renal form of hypercalcaemia

зависимост ($r = 0,88$) между КМС и калциурията и умерена ($r = 0,40$) за хидроксипролинурията (фиг. 5 и 6). При групата с АХКУ отсъства корелация между горните показатели (съответно $r = 0,04$ и $0,06$). Тези резултати от корелационния анализ затвърждават убеждението ни, че установяването на ниско КМС у пациенти с калциева нефролитиоза изключва възможността за наличие на повишена интестинална абсорбция като патогенетичен механизъм, което се посочва и от редица други автори [2, 1, 8, 4]. Наличието на О при пациенти с нефролитиоза говори за продължителен негативен калциев баланс, което е лесно обяснимо при РХКУ с първично повишена ренална загуба и настъпване на определен етап на вторичен хиперпаратиреоидизъм. Проблемът се услож-

нява обаче от факта, че намаление на КМС се установява нерядко и при нефролитиоза с нормокалциурия. От друга страна някои допускат възможността ХКУ да е резултат на първично повишен костен метаболизъм като последица на високопротеинна храна, нарушен метаболизъм на 1–25 дихидроксиголекалциферола и др. [2]. Всичко това поставя въпроса дали е възможно да бъдат разграничени болните с РХКУ от тези с костно-резорбтивна хиперкалциурия (първично повишен костен обмен), при което е изключен първичен хиперпаратиреоидизъм, миелом и др. Това обаче предполага следващи проучвания с насока към костите като вероятно място на първични патологични процеси у пациенти с нефролитиоза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АХКУ е значим литогенен фактор, но не причинява минерално обедняване на костите за разлика от РХКУ, която е честа причина за О и нефролитиоза, особено при мъжете. Калциурията при реналната форма не намалява след хипокалциева диета. Неправилно е последната да се препоръчва на болни с калциева уролитиоза, преди да е уточнен типът на ХКУ. Ограничаването на пероралния калциев прием има място само при АХКУ. При РХКУ това, от една страна, няма да повлияе литогенезата, а, от друга, е противоположно, тъй като ще влоши често съпътстващата О. Правилният терапевтичен подход в случая е продължителното лечение с тиазиден диуретик, чрез който се постига корекция на калциевия баланс. От друга страна не трябва да се предписва лечение с калций и вит. D за остеопороза, преди да се определи калциевата уринна екскреция, защото при налична ХКУ това лечение може да причини камъкообразуване de novo, а при съществуваща нефролитиоза да увеличи литогенезата.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Audran M., P. Bataille, JL Sebert et al., *La densite osseuse dans l'hypercalciurie idiopathique chez l'homme. Etude par absorptiometrie biphotonique, tomодensitometrie et histomorphometrie.* Rev Rhum Mal Osteoartic, 58, 1991, 11, 747–750.
2. Barkin J., D. R. Wilson, M. A. Manuel et al., *Bone Mineral Content in idiopathic Calcium Nephrolithiasis.* Mineral Electrolyte Metab., 11, 1985, 19–24.
3. Daragon A., M. Dhib, JP Morin et al., *Hypercalciurie idiopathique et densite osseuse,* Rev Rhum Mal Osteoartic, 59, 1992, 1, 35–38.
4. Helberg IP., LA Martini, VL Szejnfeld, *Bone disease in calcium stone forming patients,* Clin Nephrol, 42, 1994, 3, 175–182.
5. Kocian J., *Hypercalciuria,* Vmitr Lek, 38, 1992, 7, 672–677.
6. Kocian J., *Secondary osteopenia,* Vnitr Lek, 36, 1990, 12, 1203–1209.
7. Klepouris N., KD Harper, F Gannon et al., *Severe osteoporosis in men,* Ann intern Med, 123, 1995, 6, 452–460.
8. Lawoyn S., S. Sismilich, R. Browne et al., *Bone Mineral Content in patients with calcium urolithiasis.* Metabolism, 28, 1979, 1250–1254.
9. Legrand E., F Le Levier, D Chappard et al., *Osteoporoses masculines,* Rev Prat, 44, 1994, 12, 1563–1568.

10. Pacifici R., M. Rothstein, L. Rifas et al., *Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria,* J Clin Endocrinol Metab, 71, 1990, 1, 138–145.

11. Pumarino H., *Osteoporosis in a man with idiopathic hypercalciuria, renal variety, treated with a hypocalcic diet,* Rev Med Chil, 118, 1990, 4, 437–440.

12. Ringe JD., AJ Dorst, *Osteoporose bei Mannern. Pathogenese und klinische Einteilung bei Fallen,* Dtsch Med Wochenschr, 119, 1994, 27, 943–947.

13. Wong CK, KK Pun, SCTam et al., *Idiopathic hypercalciuria causing osteoporosis and hypocalcemia,* Nephron, 61, 1992, 2, 224–226.

14. Yoshikawa S., *Idiopathic osteoporosis,* Nippon Rinscho, 52, 1994, 9, 2400–2404.

15. Zerwekh JE, K. Sakhaee, NA Breslau et al., *Impaired bone formation in male idiopathic osteoporosis: further reduction in the presence of concomitant hypercalciuria,* Osteoporos Int, 2, 1992, 3, 128–134.

Статията е постъпила в редакцията на 26.02.1997 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р С. Симеонов
Клиника по ендокринология и обмяна
на веществата
Медицински университет, Пловдив
бул. „Васил Априлов“, № 15А
4002, Пловдив

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Doz. Dr. S. Simeonov
Clinic of endocrinology and metabolism
Medical University
15-A "V. Aprilov" – blvd.
4002, Plovdiv

Костна минерална плътност при I тип захарен диабет

Хр. Бохчелян, Л. Коева, Л. Свракова*, Д. Минчев*

Клиника по ендокринология, *Катедра по неврология, Медицински университет, Варна

Bone mineral density in patients with type I diabetes mellitus

Hr. Bohchelian, L. Koeva, L. Svrakova*, D. Minchev*

Clinic of endocrinology, *Department of neurology Medical University, Varna, Bulgaria

Резюме

Цел на проучването е изследване на костната плътност и изясняване връзката ѝ с наличната диабетна полиневропатия при болни с I тип захарен диабет. Изследвани са 65 болни с I тип захарен диабет (ЗД) и 50 здрави лица. Проучването е проведено по типа „случай-контрола“. Диабетно болните са разпределени в две групи, уеднаквени по пол и възраст: диабетици с I тип ЗД и диабетна полиневропатия (ДП) – 35 болни; диабетици с I тип ЗД без ДП – 30 болни. Проведена е денситометрия на дисталния радиус с остеометър DTX-100. Оценена е степента на контрол и налични усложнения.

Изследвани са пре- и постпрандиални кръвни захари, HbA_{1c}, микроалбуминурия, общ белтък, серумна алкална фосфатаза, плазмен калций и фосфор, калций и фосфор в урината, вибрационна чувствителност. Проведено е електромиографско изследване. Установена е понижена костна плътност при изследваните болни от I тип ЗД. Резултатите са интерпретирани във връзка с продължителността на заболяването, наличието и степента на диабетната полиневропатия. Установява се положителна връзка между намалената костна плътност и степента на диабетна полиневропатия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: костна плътност, диабет, диабетна полиневропатия, остеопороза.

Abstract

The aim of the study is to investigate bone mineral density (BMD) in patients with I type diabetes and to correlate it to diabetic neuropathy. A case – control study is carried out over 65 I type diabetics and 50 healthy subjects.

Diabetics are subdivided into two groups adjusted to age and sex: 35 diabetics with diabetic neuropathy and 30 without neuropathy.

Bone mass is measured at the ultradistal wrist and midradius by osteometer DTX-100. Pre- and postprandial blood glucose levels, HbA_{1c}, serum cholesterol, triglycerides, HDL and LDL cholesterol are measured. Microalbuminuria, alkaline phosphatase, serum and urinary concentrations of calcium and phosphorus, vibratory perception threshold are also analysed. Electromyography is carried out. Bone density measurements revealed decreased BMD in I type diabetic patients.

Results are interpreted in relation with duration of disease and presence and degree of diabetic neuropathy. A positive correlation between the decreased BMD and the degree of diabetic polyneuropathy was established.

KEY WORDS: bone density, diabetes, diabetic neuropathy, osteoporosis.

Костната плътност (КП) при болни от захарен диабет е обект на нарастващ брой проучвания [5–12]. Установено е намаление на КП при I тип захарен диабет и наличие на повишена, нормална и намалена костна плътност при II тип диабет. Противоречиви са и данните относно връзката на КП със степента на диабетните усложнения и продължителността на заболяването [9–11].

Цел на проучването е изследване на костната плътност и изясняване връзката ѝ с наличната диабетна полиневропатия при болни с I тип захарен диабет.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

Пациенти

Изследвани са 65 болни с I тип захарен диабет (ЗД) и 50 здрави лица. Проучването е проведено по типа „случай-контрол“. Диабетно болните са разпределени в две групи, уеднаквени по пол и възраст:

1. Изследвани случаи – диабетици с I тип ЗД и диабетна полиневропатия (ДП) – 35 болни, от тях 20 жени и 15 мъже;

2. Контроли – диабетици с I тип ЗД без диабетна полиневропатия – 30 болни, от тях 18 жени и 12 мъже.

При подбора на пациентите са изключени заболявания и прием на медикаменти, повлияващи костно-минералния метаболизъм, както и случаи с невропатия от недиабетен произход. Всички болни са без клинични и доплерографски данни за диабетна макроангиопатия на съдовете на долните крайници (с индекс на систоличното артериално налягане на *a. dorsalis pedis/a. radialis* – над 0,9).

Основните характеристики на изследваните болни са представени в **табл. 1**.

МЕТОДИ

Измерването на костно-минералната плътност (КМП) е осъществено чрез остеометър DTX–100, осигуряващ възпроизводимост и точност на изследването (грешка при повторемост на изследването – под 1%; грешка при измерване на локалното костно-минерално съдържание – под 3%).

За качествено измерване е осъществявано ежедневно калибриране със стандартна компютърна програма.

Интерпретацията е осъществявана на база на утвърдените критерии за степени на намалена костна плътност:

- норма – КМП е до -1 стандартни;
- отклонения (SD) от средната стойност на пиковата костна маса при млади здрави жени;
- намалена костна плътност (остеопения) – при КМП между -1 и -2,5 SD;
- остеопороза – при КМП под -2,5 SD.

Оценена е степента на контрол и налични усложнения при всеки пациент. Изследвани са пре- и постпрандиални кръвни захари, HbA_{1c}, HbA_{1c}, серумен креатинин, урея, микроалбуминурия, креатининов клирънс, общ белтък, АСАТ, АЛАТ, серумна алкална фосфатаза, плазмен калций и фосфор, 24-чова екскреция на калций и фосфор в урината.

Вибрационната чувствителност е изследвана с биотезиометър по Рийдел-Зайферт на медиалния малеол и интерпретиран като нормален (стойност

Таблица 1. / Table 1.

Клинични характеристика на изследваните болни Clinical characteristics of the investigated patients		
	Диабетици с I тип ЗД и ДП /I type diabetics with diabetic neuropathy	Диабетици с I тип ЗД без ДП /I type diabetics without diabetic neuropathy
n	35	30
Пол (жени/мъже) sex (female/male)	20/15	18/12
Възраст (age) години/years	31,3 ± 5,6	32,4 ± 4,2
Индекс на телесна маса (ИТМ)/ (BMI) (кг/м ²)	23,1 ± 1,5	24,1 ± 1,7
HbA _{1c} (%)	8,1 ± 1,1	8,4 ± 0,9
Алкална фосфатаза /alkaline phosphatase E (U/l)	110 ± 4,5	90,2 ± 4,1
Плазмен калций /serum calcium (mmol/l)	2,3 ± 0,1	2,4 ± 0,15
Плазмен фосфор /serum phosphorus (mmol/l)	1,1 ± 0,13	1,2 ± 0,15

над 6 по скалата) или намален (под 5). Проведени са доплерография и електромиография. Електромиографското изследване е осъществено посредством двуканален електромиограф – Тоennies-Jäger. Проведена е електроневрография на моторни, сетивни и вегетативни (симпатикусови – С) влакна на периферните нерви на горни и долни крайници – N. medianus, N. ulnaris, N. tibialis, N. peroneus. Изследвани са амплитуда, латенция и скорост на провеждане на потенциалите, М-отговор, симпатикусов кожен отговор, сетивен нервен акционен потенциал.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Проучването потвърждава значението на остеометрията като лесно осъществим, неинвазивен, скринингов метод [8–11] и установява понижена костна плътност при I тип диабет, свързана с наличната диабетна полиневропатия.

Налице са данни за понижена КП у изследваните болни при сравнение на КП у здрави лица ($p < 0,05$, **фиг. 1**). Това е в потвърждение на други проучвания на костна плътност при I тип диабет [6].

Фиг. 1. Костно-минерална плътност при диабетници със и без ДП и здрави лица
Fig. 1. Bone mineral density (BMD) in diabetic and control subjects

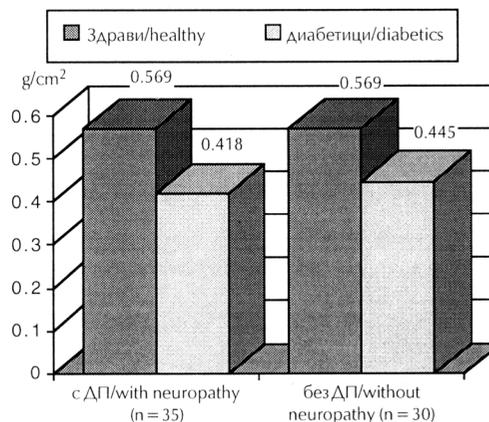


Таблица 2. / Table 2.

Брой случаи и честота на остеопенията и остеопорозата при изследваните жени и мъже с I тип ЗД Number of cases and frequency of osteopenia and osteoporosis in the group of investigated men and women with I type diabetes					
Жени women (n = 38)			Мъже men (n = 27)		
Нормална КП normal bone density (T-score -1 ÷ +1 SD)	Остеопения osteopenia (T-score -1 ÷ -2,5 SD)	Остеопороза osteoporosis (T-score < -2,5 SD)	Нормална КП normal bone density (T-score -1 ÷ +1 SD)	Остеопения osteopenia (T-score -1 ÷ -2,5 SD)	Остеопороза osteoporosis (T-score < -2,5 SD)
15 (39,5%)	15 (39,5%)	8 (21%)	13 (48,2%)	9 (33,3%)	5 (18,5%)

В 35% от всички изследвани болни е установена остеопения и в 21% – остеопороза. Установеният значителен дял на диабетници с остеопения и остеопороза потвърждава необходимостта от ранно активно търсене, откриване и мониториране на понижената КП у диабетно болните. Честотата и броят случаи на установена остеопения и остеопороза при изследваните мъже и жени със захарен диабет I тип са представени на **табл. 2**.

Честотата и степента на понижена костна плътност е анализирана поотделно в двете основни изследвани групи диабетници със и без полиневропатия. Установява се по-висока честота на остеопения и остеопороза в групата с диабетна полиневропатия ($p < 0,05$, **табл. 3**). Липсва статистически значима разлика в половото разпределение на случаите с намалена костна плътност. Подобни резултати са описани от T. Forst et al., 1995. Патогенезата на променената костна плътност при диабетници е комплексна и свързана с вероятна и съдова, и невротрофична компонента [8]. В настоящото проучване е направен опит за анализ на зависимостта между КП и диабетната полиневропатия. С оглед обективизиране на

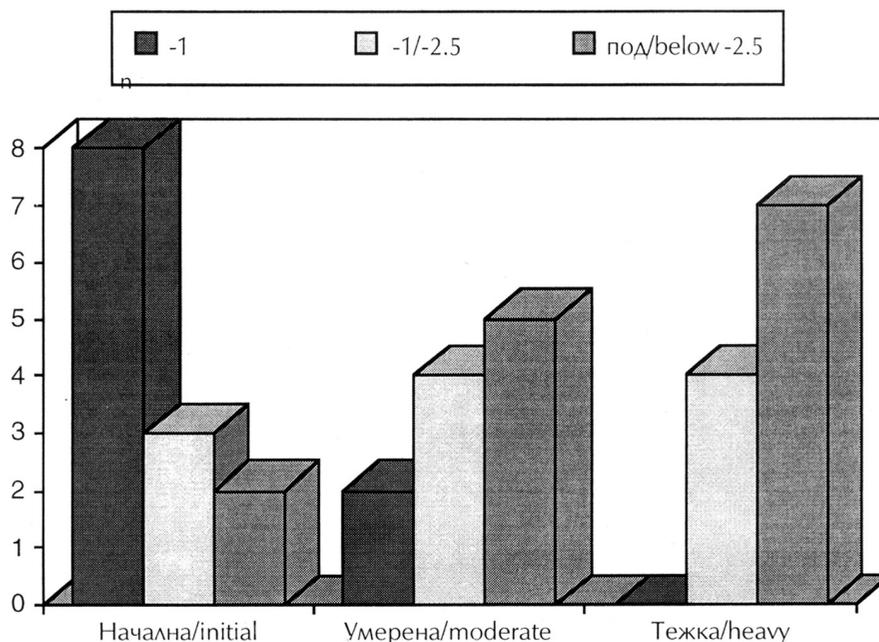
Таблица 3. / Table 3.

Брой случаи и честота на остеопенията и остеопорозата при изследваните диабетици със и без диабетна полиневропатия (ДП) Number of cases and frequency of osteopenia and osteoporosis in the group of diabetics with and without neuropathy				
Патология pathology Болни patients	Остеопения + ДП osteopenia and neuropathy (T-score -1 ÷ -2,5 SD)	Остеопороза + ДП osteoporosis and neuropathy (T-score < -2,5 SD)	Остеопения без ДП osteopenia without neuropathy (T-score -1 ÷ -2,5 SD)	Остеопороза без ДП osteoporosis without neuropathy (T-score < -2,5 SD)
Жени/women	9/38 (23,6%)	5/38 (13%)	6/38 (16%)	3/38 (8%)
Мъже/men	6/27 (22%)	4/27 (15%)	3/27 (11%)	1/27 (3,7%)

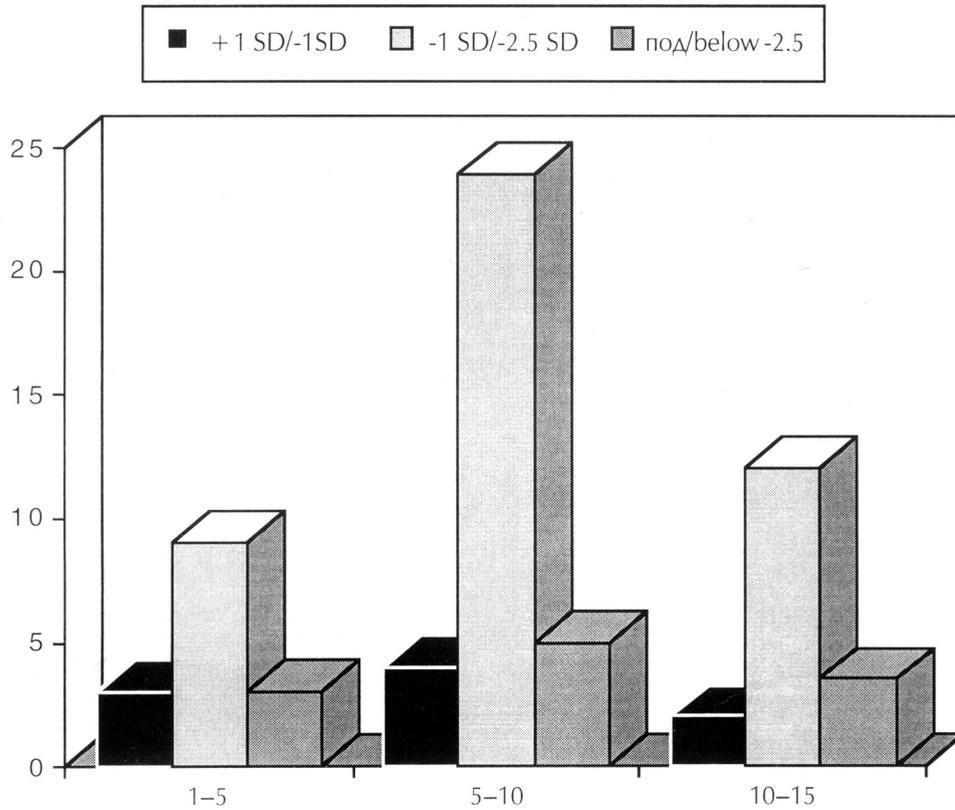
степеня на диабетната полиневропатия е осъществен количествен анализ на основните параметри от проведеното електромиографско изследване. Болните са класифицирани като диабетици с лека, умерена и тежка степен на диабетна полиневропатия. Съпоставянето на тези данни с резултатите от остеометрията установява статистически значима връзка между понижена КП и тежестта на диабетната полиневропатия ($p < 0,05$, **фиг. 2**).

Не се установява статистически значима връзка между костната плътност и продължителността на диабета, плазмения калций, фосфор и алкалната фосфатаза ($p > 0,05$, **фиг. 3**).

Резултатите от електромиографското изследване показват, че основният тип на нервна увреда е аксоналната дегенерация. Тя е илюстрирана чрез намалена амплитуда на М-отговора на сетивния акционен потенциал и на симпатиковия кожен



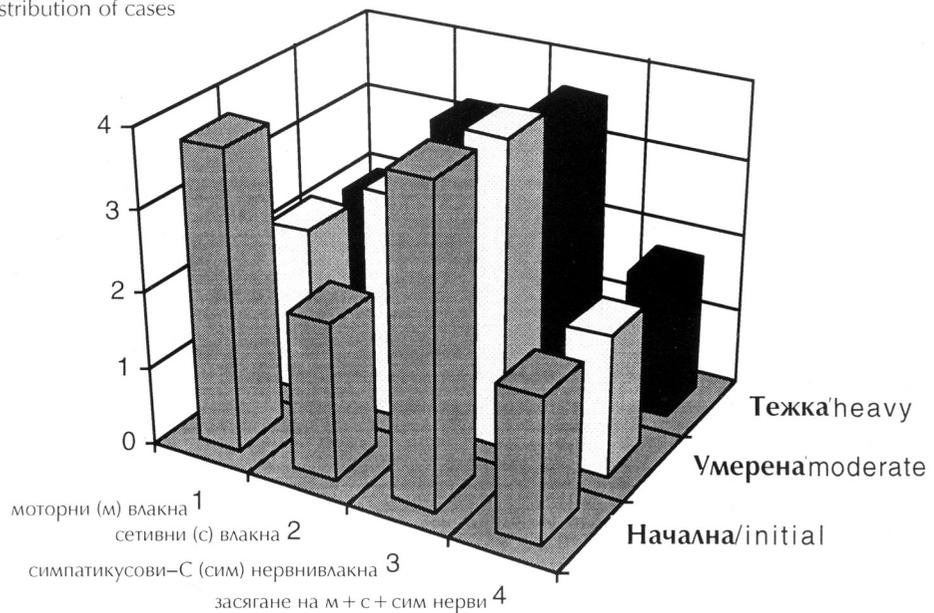
Фиг. 2. КМП и степен на ДП при изследваните болни
Fig. 2. Relationship between BMD and degree of diabetic neuropathy



Фиг. 3. Костна плътност и продължителност на диабета при изследваните болни
Fig. 3. Relation between BMD and duration of disease

отговор. Най-честият тип на полиневропатия при изследваните болни е този със засягане на вегетативните (симпатикусови-С) нервни влакна, **фиг. 4.**

Фиг. 4. Тип на нервна увреда – разпределение на случаите
Fig. 4. Type of nerve damage – distribution of cases



ИЗВОДИ

1. Налице са данни за намалена костна плътност при I тип захарен диабет.
2. Установява се положителна връзка между намалената костна плътност и степента на диабетна полиневропатия.
3. Намалението на костната плътност не е свързано с продължителността на диабета.
4. Най-честият тип на полиневропатия при изследваните болни е този със засягане на вегетативните (симпатикусови—С) нервни влакна.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Л. Дянков. *Рентгенова диагностика на ендокринните заболявания*. Медицина и физкултура, София, 1990, 190 стр.
2. Compston J., E. Smith, C. Matthews et al., *Whole body composition and regional bone mass in women with insulin-dependent diabetes mellitus*. *Clinical Endocrinology*. 41, 1994, 3, 289–93.
3. Fogh-Andersen N., P. McNair, J. Moller-Petersen et al. *Lowered serum ionized calcium in insulin treated diabetic subjects*. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 43, 1983, 165 (suppl), 93–97.
4. Fost T, P. Kann, A. Pftzner et al. *Association between diabetic thic skin syndrome and neurological disorders in diabetes mellitus*. *Acta diabetol.* 31, 1994, 73–77.
5. Gregorio F., S. Cristallini, F. Santeusanio et al. *Osteopenia associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus: what are the causes?* *Diabetes Research & Clinical Practice*. 23, 1994, 1, 43–54.
6. Kayath M., S Dib, J Vieiaa. *Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus*. *Journal of Diabetes & its Complications*. 8, 1994, 2, 97–104.
7. Krakauer J., M McKenna, N Buderer et al. *Bone loss and bone turnover in diabetes*. *Diabetes*. 44, 1995, 7, 775–82.
8. Malik RA, S. Tesfaye, S. Thompson. *Endoneural localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy*. *Diabetologia*, 36, 1993, 454–459.
9. Mathiassen B., S. Nielsen, J. Johansen et al. *Long-term bone loss in insulin-dependent diabetes patients with microvascular complications*. *J. Diabetes Complications*. 4, 1990, 145–149.
10. Melchior T., H. Sorensen, C. Torp-Pedersen. *Hip and distal arm fracture rates in peri- and postmenopausal insulin-treated diabetic females*. *Journal of Internal Medicine*. 236, 1994, 2, 203–8.

11. Napal J., Y. Cuerno, J. Olmos et al. *Changes in bone mass in hepatic cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, insulin-dependent diabetes, and primary hyperparathyroidism*. *Medicina Clinica*. 100, 1993, 15, 576–9.

12. Olmos J, J. Perez-Castrillon, M. Garcia et al. *Bone mineral density in the femur and lumbar vertebrae decreases after twelve weeks of diabetes in spontaneously diabetic-prone BB/Worcester rats*. *Calcified Tissue International*. 54, 1994, 3, 237–40.

13. Ponder S, D. McCormick, H. Fawcett et al. *Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus*. *Journal of Pediatrics*. 120, 1992, 4 Pt 1, 541–5.

Статията е постъпила в редакцията на 11.11.1996 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

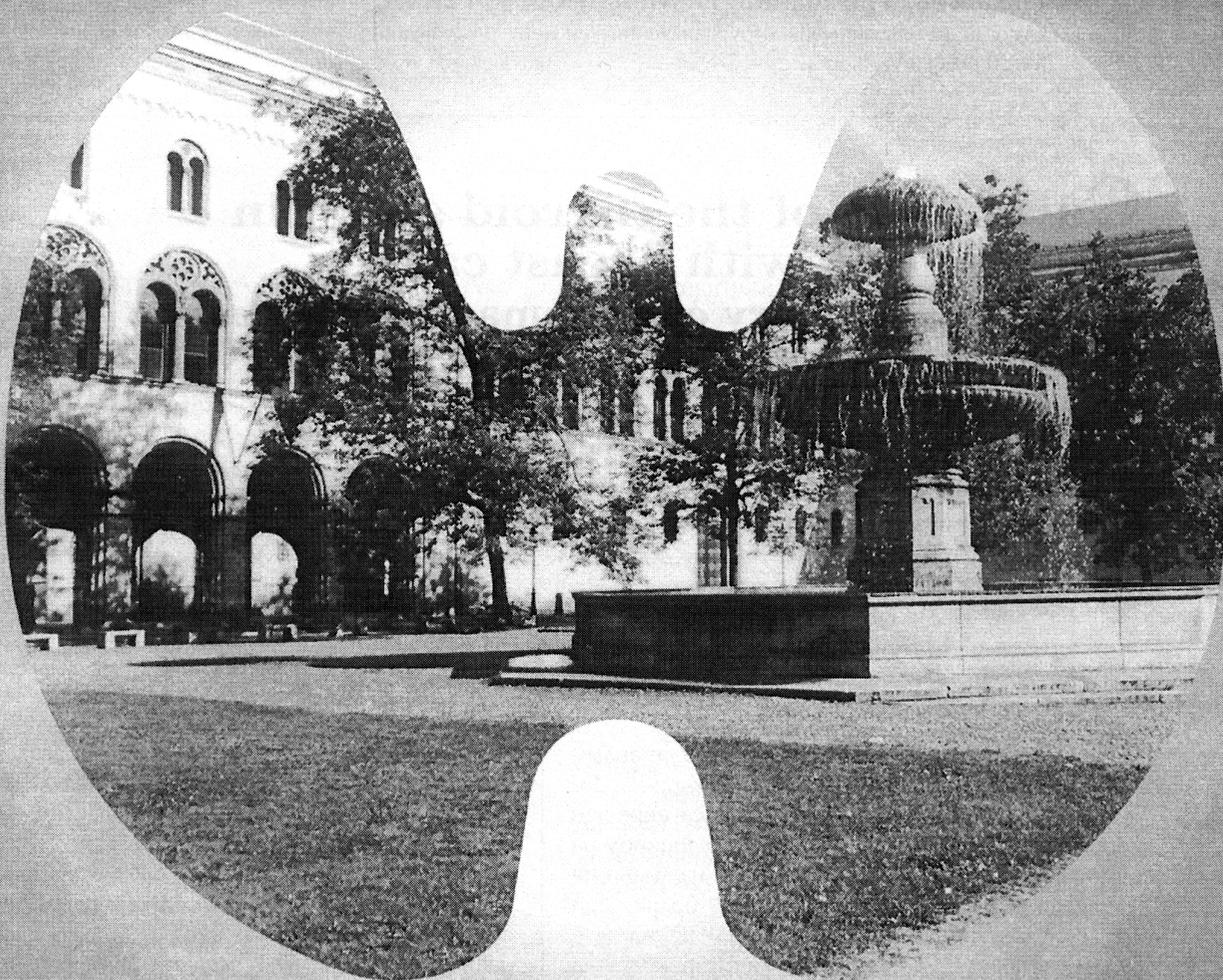
д-р Хрипсима Артюн Бохчелян
Клиника по ендокринология,
Медицински университет, Варна
ул. „Марин Дринов“ № 55, Варна, 9000

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Hripsime Artjun Bohechlian
Clinic of endocrinology
Medical University
Str. 55, "Marin Drinov" Varna 9000

24th Annual Meeting of the

European Thyroid Association



August 30th – September 3rd 1997

Ludwig-Maximilians-University Munich

Local Organizing Committee: P.C.Scriba, Honorary President • R.Gürtner, President • A.E. Heufelder, Treasurer
Congress Bureau: Mr. H.Hall, Medizinische Klinik, Klinikum Innenstadt der LMU, Ziemssenstr. 1, D-80336 Munich
Tel.: ++ 49 89 5160 2142, Fax: ++ 49 89 5160 4403

Registration and Hotel Reservation: Mrs. Katja Stoller, INTERPLAN Convention and Visitor Service, Sophienstr. 1, D-80333 Munich
Tel.: ++ 49 89 594492, Fax: ++ 49 89 591610

Main Sponsor:



Карцином на щитовидната жлеза в съчетание с карцином на млечната жлеза – множествени първични карциноми (случайност или нов тип ендокринна неоплазия?)

Г. Дашев, Т. Сечанов, И. Мендизов, Р. Райчев

Клиника по ендокринна хирургия, Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

Carcinoma of the thyroid gland in combination with breast cancer – multiple primary carcinoma (an occurrence or a new type of endocrine neoplasia?)

G. Dachev, T. Setchanov, I. Mendizov, R. Raitchev

Clinic of Endocrine Surgery, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Целта на настоящата работа е да се анализира съчетанието на множествени първични карциноми, които са известни, но все още са нерешен проблем. Материалът включва случаи с карцином на щитовидната жлеза заедно с карцином на млечните жлези, наблюдавани от авторите при 9 болни. При други случаи карциномът на щитовидната жлеза е бил в съчетание с фиброаденом или фиброкистична мастопатия на млечната жлеза. Средната възраст при болните е 56 години. При 7 от наблюдаваните 9 болни първичен е бил карциномът на млечната жлеза. Тези болни са лекувани оперативно с последващо рентгеново облъчване. Всички оперирани са наблюдавани за период от 3 до 14 години. Една болна е починала от метастази в костите от карцином на млечната жлеза, а при други две се установиха метастази в период на наблюдение над 5 години. Метастази от

Abstract

The objective of the study was to analyze the combination of multiple primary carcinomas which are a known but still unsolved problem. The subject includes the presence of thyroid cancer and breast cancer which have been observed by the authors in 9 patients. In other cases a thyroid cancer has been in combination with fibroadenoma or fibrocystic mastopathy of the breast. The mean age of the patients was 56 years. In 7 of observed 9 cases the breast cancer has been primary. The patients with a breast cancer have been surgically treated with following X-ray irradiation. All patients have been followed-up over a period of 3 to 14 years. One patient died with metastases in the bones from breast cancer and in two other patients such metastases have been found during a period of observation over 5 years. Patients with metastases from carcinoma of the thyroid gland have not been registered.

карцином на щитовидната жлеза при болните не бяха установени.

Представените от нас случаи на съчетание на карцином на щитовидната жлеза с карцином на млечната жлеза представляват практичен и теоретичен интерес поради ендокринната зависимост между тези два органа, а, от друга страна, поради изказаното от нас предположение за евентуален нов тип ендокрина неоплазия. Това предположение подлежи на допълнителни изследвания и по-нататъшни проучвания.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: карцином на щитовидната жлеза, карцином на млечната жлеза, множествени тумори.

През 1983 г. на Балканския конгрес по ендокринология с международно участие във Варна, ние съобщихме нашите първи наблюдения върху съчетанието на карцином на щитовидната жлеза и карцином на млечната жлеза.

Множествени тумори с първична локализация в различни органи и тъкани са известни и описани предимно в белите дробове, стомашно-чревния тракт, ларинкса, млечната жлеза и Хочкиновия сарком, левкоза и карцином в някои органи [2, 3, 5, 6].

Настоящата статия представлява наблюденията от нас случаи на съчетание на карцином на щитовидната жлеза с карцином на млечната жлеза за периода 1975–1995 год.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За период от 20 години сред повече от 800 болни, оперирани за карцином на щитовидната жлеза, наблюдавахме при 9 души съчетанието на карцином на щитовидната жлеза с предшестваш или последващ карцином на млечната жлеза. В други пет случая имяхме съчетание на карцином на щитовидната жлеза с двустранна фиброкистична мастопатия и в три случая – с фиброаденом на млечната жлеза. Всички болни са лекувани първоначално оперативно, а впоследствие, подложени на рентгеново облъчване – тези с карцином на млечната жлеза, и лечение с радиоактивен йод – при наличие на тиреоиден карцином. Бе извършено прецизно хистологично изследване и маркерна (PAP) диагностика на биопсичния материал от двата тумора. При едно наше наб-

The present cases of combined thyroid and breast cancers are of great practical and theoretical interest due to the endocrine relationship between these two organs and suggested a new type of multiple endocrine neoplasia (MEN), which needs additional analyses and further investigations.

KEY WORDS: thyroid cancer, breast cancer, multiple tumors.

людение хистологичната диагноза беше допълнена и от наличието на костна метастаза в долната челюст, която постави с основание въпроса за произхода на метастатичния процес.

СОБСТВЕНИ НАБЛЮДЕНИЯ

Някои клинични данни по отношение на наблюдаваните случаи са представени на **табл. 1**. Средната възраст при болните е над 55 год., като най-младата бе на 44, а най-възрастната на 73 години. Всички тези случаи са с последователност на карциномите както следва: при 7 от 9-те болни първичен е бил карциномът на млечната жлеза, вторият, този на щитовидната жлеза, се е развил съответно след 3 до 20 години. При 2 болни първичен е бил карциномът на щитовидната жлеза, а този на млечната се е развил съответно след 2 и 5 години. Всички болни са били подложени след оперативно лечение на химиотерапия с цитостатици и рентгенова терапия. Активно са наблюдавани 7 от всичките 9 наши случая. Една болна е починала с метастази от карцином на млечната жлеза в костите.

Според хистологичните форми карциномите на щитовидната жлеза се разпределят както следва: 2 болни с фоликуларен, 5 с папиларен и при 2 болни – недиференциран предимно източено-клетъчен характер (**фиг. 1, 2**).

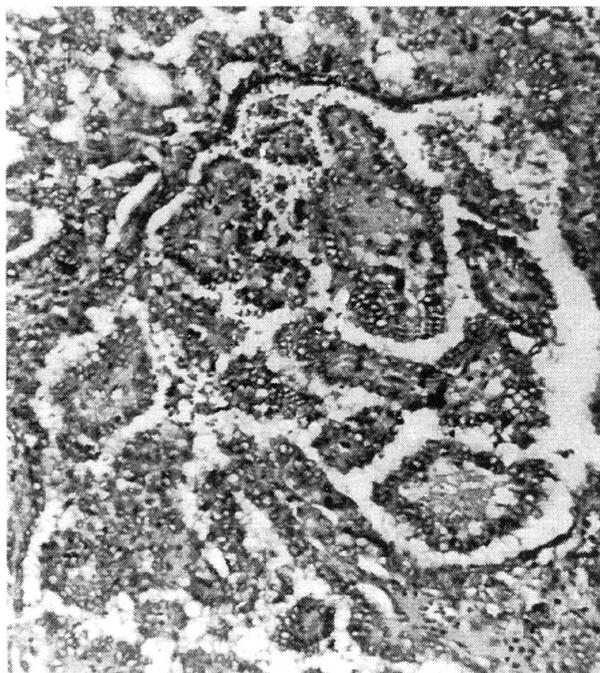
Туморите на щитовидната жлеза са били предшествани от наличието на струма и взли в два случая. Откриването им е станало в клинична обстановка и хистологично изследване по време на опера-

Таблица 1. / Table 1.

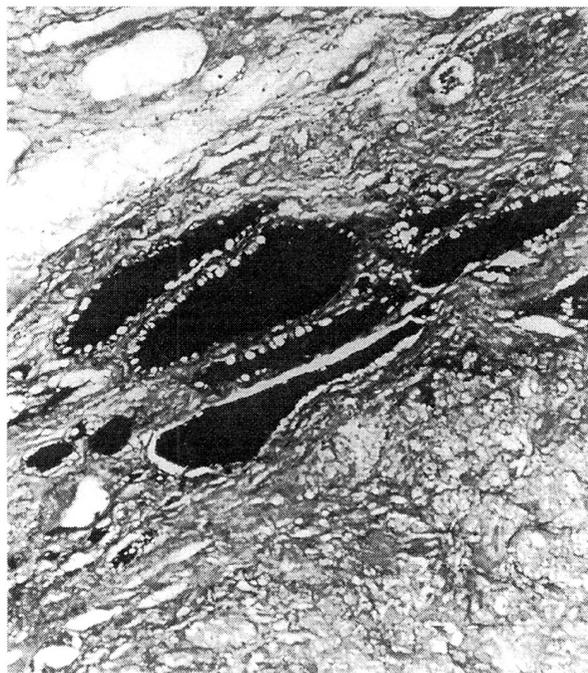
Разпределение на болните с множествени първични тумори Proportion of patients with multiple primary carcinoma					
Възраст към вторич. СА age of patients	Първичен тумор primary tumour	Вторичен тумор secondary tumour	Давност м/у двата years b/n them	Хистология на тиреоидния СА hystological type TC	Срок на наблюдение years of supervision
1,49 years	gl. mammae	gl. thyroidea	3 years	follicular	12 years
2,55 years	gl. mammae	gl. thyroidea	7 years	undifferentiated	4 years
3,58 years	gl. thyroidea	gl. mammae	2 years	papillar	6 years
4,60 years	gl. mammae	gl. thyroidea	11 years	undifferentiated	–
5,61 years	gl. thyroidea	gl. mammae	5 years	papillar	5 years-ex.
6,63 years	gl. mammae	gl. thyroidea	12 years	papillar	5 years
3,58 years	gl. mammae	gl. thyroidea	2 years	papillar	6 years
7,73 years	gl. mammae	gl. thyroidea	20 years	follicular	3 years
8,44 years	gl. mammae	gl. thyroidea	7 years	papillar	10 years
9,48 years	gl. mammae	gl. thyroidea	10 years	papillar	14 years

тивната интервенция. Окончателната диагноза е била поставена след серийно хистологично изследване. Лечението при болните е било проведено първоначално с извършване на тиреоидектомия в пълен обем и лимфаденомектомия при две болни. Впос-

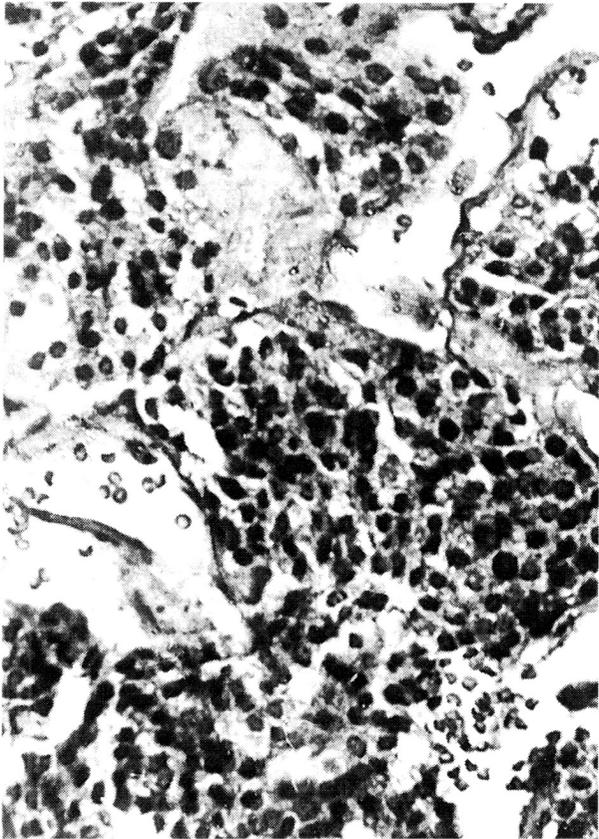
ледствие болните бяха подложени на йод-131 терапия и хормонотерапия, а тези с недиференциран карцином и на рентгенотерапия. За период на наблюдение от 2 до 12 години след установяването на тиреоидния карцином при болните не е наблюдаван



Фиг. 1. Папиларен карцином на щитовидната жлеза (ХЕ, 144x)
Fig. 1. Papillary carcinoma of the thyroid (HE, 144x)



Фиг. 2. Фоликуларно-папиларен карцином (ХЕ, 144x)
Fig. 2. Follicular/Papillary carcinoma (HE, 144x)



Фиг. 3. Недиференциран карцином на млечната жлеза (ХЕ, 144х)

Fig. 3. Undifferentiated carcinoma of the breast (ХЕ, 144х)

случай на рецидив или метастази.

Хистологичното изследване на първичните карциноми на млечната жлеза при нашите 9 болни показва наличието на интрадуктален с инвазивен характер карцином при седем и при две болни наличие на лобуларен инвазивен карцином на млечната жлеза. При 7 от тези случаи са били доказани метастази в регионарните лимфни възли. Само при два случая е била наблюдавана дисеминация на туморния процес в костни сегменти след 5-годишно наблюдение от диагностицирането на карцинома на млечната жлеза. При всички болни е била извършена разширена оперативна намеса по Halsted с последващо рентгеново облъчване, (фиг. 3).

ОБСЪЖДАНЕ

Представените от нас 9 случая на съчетание на карцином на щитовидната жлеза с карцином на млечната жлеза представляват значителен практичен и теоретичен интерес. Несъмнено първичната локализация в самостоятелен вид на два карцинома е доказвана клинично, оперативно и след щателно хисто-

логично изследване. Като факт това е така. В същото време става въпрос за съчетание с първични карциноми на млечната жлеза и тиреоидея – два ендокринно зависими органа. Що се касае до случаите на развил се вторичен карцином на щитовидната жлеза при болните с първично установен карцином на млечната жлеза, то при всички случаи трябва да се предполага неговата лъчева обусловеност [3, 6].

В серия от литературни източници ние не успяхме да намерим подобни наблюдения.

В обсъжданията на една от конференциите на Международната асоциация по рака в САЩ [3] и преди това в Италия като възможни взаимоотношения между първични множествени карциноми се приемат непосредственото влияние на терапевтичните мероприятия: рентгеново облъчване (разширено радиационно поле при облъчваната локализация на първичния карцином на млечната жлеза), химиотерапевтици. За последните съществуват и експериментални данни, които посочват несъмнено тяхното влияние в тъканни култури [2, 3, 4].

На второ място се обсъжда ролята на някои генетични фактори: аберации, фамилност, което е дало основание да бъде приета в САЩ класификация на първични множествени тумори с генетични синдроми. В тази класификация в групата на множествената Hamartoma Syndrome (Cowden's disease) се посочват съчетанието на карцином на млечната жлеза с аденом и карцином на щитовидната жлеза. В същото време отсъстват всякакви доказателства, демонстриращи случаи и дискусии [2, 3].

На трето място някои автори посочват възможността за проява на множествени първични карциноми при двустранно (анатомично) разположение на органи и тъкани. Впрочем двустранният характер на карциномите на млечната жлеза е отдавна известен и добре обоснован в практиката [3].

С подобна ситуация се обяснява описание-то на карцином на хранопровода с карцином на устната кухина, на карцином на белите дробове с карцином на стомаха, като в последните години се допълва обяснението не толкова с двустранност на органите и тъканите, колкото с една анатомична близост на същите органи и тъкани. Някои автори намират за целесъобразно тук да поставят и съчетанието на карцином на гърдата и яйчника или обратното [3]. Тук се намесват и някои имунологични тумори на млечната жлеза. С подобна цел се посочва и ролята на левкозите като предиспозиция за поява на други първични карциноми.

Като свързана с ендокринните жлези орган, млечната жлеза не може да бъде пренебрегната и в този смисъл взаимовръзката ѝ с другите ендокринни

жлези: хипофиза, гонади, щитовидна жлеза, са все още не напълно изяснени [1, 2, 6].

С поредица от съобщения се търси връзка на множествени първични карциноми у човека с продължителна употреба на алкохол, тютюн и др. Някои автори посочват значението на съчетанието на хронични левкози, някои форми на Хочкиново заболяване за появата на други карциноми в различни органи и тъкани [5, 6].

Нашите наблюдения, които са едни от първите в литературата, на съчетание на първични карциноми на щитовидната жлеза и карцином на млечната жлеза продължават с оглед уточняването и издирването на някои възможни фактори, свързани с появата на множествени първични тумори в ендокринни и неендокринни органи. На този етап не може да се отхвърли напълно изказаното от нас предположение, че това съчетание на карциноми би могло да бъде един евентуален нов тип ендокринна неоплазия.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Бозаджиева, Е., Г. Митров, Р. Райчев. *Епителни тумори на щитовидната жлеза*, София, „Медицина и физкултура“, 1983, 53–68.
2. Borgen, P.: *Breast Cancer advances*, MSKCE, Course, New York, US, 1996.
3. Cahan, W.: *International Workshop on Multiple Primary Cancers – Introductory Remarks*, Cancer, Suppl., 1977, 40, 4, 1783–1954.
4. Lerok, H., H-B. Sanz, O. Schober: *Significance of lymph node metastases in differentiated thyroid carcinoma*, Nucl. Med., 1995, 34, 203–206.
5. Kissaue, J.: *Anderson's Pathology, St-loms, Baltimore*, Toronto. The Mosly Company, 1990, V–II, 1544.
6. Veronesi, U., J. Petit, J. M. Dixon: *Breast Cancer, Advanced Courses*, Milano, Italy, 1996, (oct. 7 th–9 th).

Статията е постъпила в редакцията на 04.12.1996 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Г. Дашев
Клиника по ендокринна хирургия, Клиничен
център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. G. Dachev
Clinic of Endocrine Surgery, Clinical Center of
Endocrinology and Gerontology, Medical University,
Sofia

Оценка на окислителен стрес при пациенти с НИЗЗД, лекувани неуспешно с глибенкламид (манинил)

Н. Овчарова¹, М. Петкова², П. Ангелова-Гатева¹, Д. Коев¹

¹ Клиничен център по ендокринология и геронтология, МУ, София

² Диабетен център, Православна поликлиника „Св. ев. Лука“, София

Oxidative stress in NIDDM patients treated with glibenclamid unsuccessfully

N. Ovcharova¹, M. Petkova², P. Angelova-Gateva¹, D. Koev¹

¹ Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical

² University, Sofia

Diabetes Center, Orthodox Polyclinic, "St. Lucas", Sofia

Резюме

Целта на настоящата работа е да се оцени състоянието на окислителен стрес при пациенти с неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД) и да се преценят качествата на глибенкламида (манинила) като антиоксидант, тъй като болните са лекувани продължително време с този препарат. При пациенти с НИЗЗД, лекувани с глибенкламид, са изследвани количествата на фруктозамина, активността на супероксид дисмутаза, общият антиокислителен капацитет на серума и липидните прекиси в серума и сравнени с данните при контроли – здрави и лица със захарен диабет, лекувани с инсулин като контроли.

Средните стойности на фруктозамина и липидните прекиси при пациентите, лекувани с глибенкламид, са статистически достоверно по-високи в сравнение с контролите и са близки до тези при лицата с инсулинозависим захарен диабет (ИЗЗД).

Средните стойности на супероксид дисмутаза и общия антиокислителен капацитет на серума са статистически достоверно по-ниски в сравнение с контролите и лицата с ИЗЗД.

Получените резултати характеризират състоянието на окислителен стрес при пациентите с

Abstract

The aim of this study was to evaluate the situation of oxidative stress in NIDDM, and the presence or absence of antioxidative features of glibenclamid (maninil) as antidiabetic drug. The fructosamine value, superoxide dismutase activity, total antioxidative capacity of the serum and lipid peroxides as indexes for evaluation of the oxidative stress situation were used and compared with the data of controls and IDDM patients as controls.

The mean data of the fructosamine and Lipid peroxides in patients treated with glibenclamid were statistically significantly higher than the data of the controls and closely similar to the data of the IDDM patients.

The mean data of the superoxide dismutase and the total antioxidant capacity of the serum were statistically significantly lower than the same values in the both control groups.

Our results demonstrate a presence of the situation of oxidative stress in the group of patients, treated with glibenclamid as antidiabetic drug. Except this, it is well seen that the glibenclamid (maninil) lacks not the features of an antioxidative drug.

НИЗЗД, лекувани с глибенкламид. Освен това данните фактически показват, че глибенкламидът (манинил) не притежава качествата на антиоксидант, доколкото пациентите са лекувани с препаратата от 7 до 19 години в доза от 1 до 4 таблетки дневно (табл. от 5 мг).

КЛЮЧОВИ ДУМИ: окислителен стрес, диабет, глибенкламид.

Диабетът е едно от заболяванията, за които се приема, че се реализира с участието на свободните кислородни радикали и протича със състояние на окислителен стрес. Остър окислителен стрес може да бъде свързан с началото, отключването на заболяването, с коматозни състояния, в процеса на протичането или при късните усложнения на диабета. Състоянието на недобър метаболитен контрол протича с наличието на хроничен окислителен стрес, а в определени моменти те се припокриват.

Състоянието на окислителен стрес често се наблюдава въпреки провежданото лечение с инсулин при болните с инсулинозависим захарен диабет (ИЗЗД), както и при тези с неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД), лекувани с различни сулфанилурейни препарати.

Появиха се данни, че диамикронът притежава свойствата на антиоксидант. При правилно дозиране сулфанилурейните препарати осигуряват адекватен контрол върху нивото на кръвната захар и не довеждат до продължителна хипогликемия при терапевтичната им употреба. Свойствата им на антиоксиданти в голяма степен не са проучени [3, 4, 5].

Целта на настоящата работа е с биохимични методи да се оцени състоянието на окислителен стрес при болни с НИЗЗД, лекувани с глибенкламид (манинил) и сравнени с контроли и пациенти с ИЗЗД, лекувани с инсулин като контроли. В определена степен получените резултати ще демонстрират наличието или отсъствието на качества на антиоксидант при глибенкламида (манинила) като противодиабетно средство.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследван е серум от 150 пациенти с НИЗЗД, лекувани с глибенкламид (манинил), от 7 до 19 години, 100 лица без диабет на възраст от 35 до 78 години и 30 пациенти с ИЗЗД, лекувани от 5 до 16 години с инсулин, на възраст от 17 до 35 години.

Определено е количеството на фруктозамин в серума по метода на J. Johnson (Clin. Chim. Acta, 1987, 87–90).

The glibenclamid was used in this experiment for 7 to 19 years in doses 1 to 4 tabletes daily (tabl. of 5 mg).

KEY WORDS: oxidative stress, diabetes, glibenclamid.

Изследвана е активността на супероксид дисмутазата (СОД) в серума по метода на M. Marklund (Clin. Chim. Acta, 1984, 142, 299).

Количеството на липидните прекуси в серума е определяно по метода на Mithara and. al. (Analyt. Biochem., 1978, 86, 271–278).

Общият антиоксидантен капацитет на серума (ТАОКС) е определян по метода на H. Nakamura (Int. J. Tissue Reaction, 1987, IX, 4, 303–314).

Пациентите са приемали дневно от 1 до 4 таблетки (табл. от 5 мг) глибенкламид (манинил) в зависимост от оценката на състоянието и предписанието на лекуващия лекар в продължение на 7 до 19 години.

Получените резултати са обработени по метода на вариационния анализ. Средните стойности са сравнени за значимост на разликите по метода на Стюdent Фишер.

РЕЗУЛТАТИ

Получените резултати са представени на табл. 1.

Фруктозаминът като показател за състоянието на контрола на кръвната захар през последните 20 дни от живота на пациента показва статистически достоверно по-високи стойности при пациентите, третирани с глибенкламид в сравнение с контролите – средна стойност 2,87 mmol/l срещу 2,09 mmol/l при контролите. Като илюстрация се вижда, че при пациенти с ИЗЗД, които, разбира се, са по-млади на възраст и лекувани с инсулин, средната стойност е 2,9 mmol/l, т.е. без постигане на добър метаболитен контрол.

Липидните прекуси, като директна мярка за ефекта на свободните радикали върху липидите в серума и наличие на окислителен стрес, са статистически достоверно повишени при лицата, лекувани с глибенкламид – средна стойност 3,9 $\mu\text{mol/l}$, в сравнение с контролите, където средната стойност е 1,88 $\mu\text{mol/l}$, а при лицата с ИЗЗД – 3,4 $\mu\text{mol/l}$.

Активността на супероксид дисмутазата при лицата, лекувани с манинил, е 16,6 U/dl, достоверно по-ниска в сравнение с контролите, където средната

Таблица 1. / Table 1.

Показатели, характеризиращи окислителен стрес при пациенти с НИЗЗД, лекувани с манинил (глибенкламид) Indexs characterizing oxidative stress in NIDDM patients treated with glybenclamid												
Показател Index	Пациенти с НИЗЗД, лекувани с манинил NIDDM treated with glibenclamid			Контроли Controls		Пациенти с ИЗЗД, лекувани с инсулин NIDDM treated with insulin			Сравнение контроли с ИЗЗД Comp. contr./ IDDM		НИЗЗД с ИЗЗД Comp./NIDDM IDDM	
	$\bar{x} \pm$	SD	Брой n	$\bar{x} \pm$	SD	Брой n	$\bar{x} \pm$	SD	Брой n	p	p	
Фруктозамин (ФА) mmol/l Fructosamin	2,80	0,49	150	2,09	0,55	100	2,90	0,46	30	< 0,001	> 0,05	
Липидни прекиси (ЛП) nmol/l Lipid Peroxides	3,90	0,98	111	1,83	0,57	100	3,40	0,90	30	< 0,001	< 0,05	
Общ антиокси- дантен капац. на серума (ТАОКС) ТАОС – μmol $\text{H}_2\text{O}_2/\text{ml serum}/\text{min}^{-1}$	12,15	3,39	60	21,1	3,72	100	28,40	3,39	30	< 0,001	< 0,001	
Супероксид дисмутаза(СОД) SOD u/dl.	16,61	3,15	60	25,01	2,31	100	19,13	2,65	30	< 0,001	< 0,05	

стойност е 25,6 U/dl, а при пациенти с ИЗЗД тя е 19,13 U/dl.

Общият антиоксидантен капацитет на серума има средна стойност 12,15 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{ml serum}/\text{min}^{-1}$ при пациентите, лекувани с глибенкламид, и е достоверно по-нисък в сравнение с контролите – 21,1 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{ml serum}/\text{min}^{-1}$. ТАОКС има средна стойност 28,4 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{ml serum}/\text{min}^{-1}$ при лицата с ИЗЗД.

ОБСЪЖДАНЕ

През последните години бе установено, че редица лекарства, използвани в медицинската практика, като аспирин, индометацин, витамин С, А, бромкриптин, кантоприл и др. притежават свойствата на антиоксиданти. За противодиабетните средства способност на антиоксидант бе описана при диамикрона [7]. В този порядък представлява интерес търсенето на антиоксидантна активност при други антидиабетни средства от групата на сулфанилурейните препарати. Модификации в структурата на химичните съединения, свързани с вкарване на химични групи, притежаващи двойни връзки, и нови функционални групи търпят и конформационни промени и могат да доведат до способността им да акцептират свободни електрони и да прекъсват вериги на

нежелано окисление и преокисление на белтъци, липиди и нуклеинови киселини.

В настоящата работа са представени данни от изследването на показатели, характеризиращи състоянието на окислителен стрес при лекувани за захарен диабет с глибенкламид в дозировка 1 до 4 таблетки дневно, приемани от 7 до 19 години. Продължителното лечение с този препарат дава възможност да се оцени ефектът му върху състоянието на окислителен стрес при пациентите с неинсулинозависим диабет.

Известно е, че при продължителна употреба на гликлазида (диамикрон) редица показатели, характеризиращи окислителния стрес при диабета, се повлияват благоприятно, редуцира се състоянието на окислителен стрес [3, 7].

При настоящото изследване нивото на фруктозамина, показател за степента на гликиране на серумните белтъци, е повишено при пациентите, лекувани с глибенкламид, в степен, наблюдавана и при лицата, лекувани с инсулин. Двете стойности са статистически достоверно по-високи в сравнение с контролната група лица. Този показател отразява процеса на гликиране в последния месец от живота на пациента. Известно е, че в процеса на гликиране на белтъците се генерират голямо количество свободни радикали [1, 4], допринасящи за формирането на състояние на окислителен стрес.

Количеството на липидните прекиси, пряк показател на степента на увреждане на липидите от действието на свободните радикали при пациентите, лекувани с глибенкламид, са повече от двукратно по-високи в сравнение с контролите. Тази висока стойност, каквато наблюдаваме и при пациентите, лекувани с инсулин, е демонстрация на състоянието на окислителен стрес в един продължителен период от време при тези пациенти. Индексът показва, че глибенкламидът не е лечебно средство, което повлиява благоприятно състоянието на окислителен стрес в процеса на употребата му като фактор, който снижава кръвната глюкоза.

Супероксид дисмутаза е ензим, който трансформира токсичните супероксидни радикали във водороден перекис и така намалява токсичността им. Водородният перекис се трансформира с участието на ензима каталаза до вода и кислород. Активността на ензима е значимо снижена при пациентите, лекувани с глибенкламид, в сравнение с контролите. Това намаление би могло да се дължи от една страна на инхибиране на биосинтезата на този белтък, а също на промени в активния център на ензима под действие на токсичните свободни радикали [1, 2, 3, 6]. Неензимно гликиране на белтъчната молекула също изменя конформацията ѝ и намалява функционалната способност на СОД [1].

При поддържане на добър метаболитен толеранс или употреба на антидиабетни средства се наблюдава и адаптивно увеличение на активността на супероксид дисмутаза. В случая това не се наблюдава [3, 7].

Общият антиоксидантен капацитет на серума се формира от редица агенти и предимно от антиоксидантните ензими супероксид дисмутаза, каталаза, глутатион пероксидаза и други оксидази. Като антиоксиданти понастоящем се възприемат билирубинът, аденинът, меланинът, пикочната киселина, аминокиселините и др. Измереният при настоящото изследване антиоксидантен капацитет на серума е достоверно по-нисък в сравнение с този при контролната група лица. Това изчерпване, или значително снижение на способността на организма да се освобождава от образуващите се в увеличено количество при диабета свободни радикали, е един от сигурните показатели за наличие на окислителен стрес.

Показателят демонстрира също отсъствието на антиоксидантни свойства при глибенкламида като противодиабетно средство [4, 5, 7].

Изводи

1. Настоящото изследване на пациенти, лекувани продължително време с глибенкламид, въз основа на специфични показатели за оценка на

действието на свободните радикали, установява, че е налице състояние на окислителен стрес.

2. Доколкото пациентите са лекувани с глибенкламид, то би могло да се направи извод, че това лечебно средство не притежава качествата на антиоксидант, както е при диамикрона.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Abachi, T., H. Ohta, K. Hayashi, K. Hirano, S. L. Marklund: S. L. Marklund: *The sites of nonenzymatic glycation of human extracellular superoxide dismutase in vitro*, *Free Rad. Biol. Med.*, 13, 1992, 205–210.
2. Frei, B., R. Stocker, B. N. Ames: *Small molecule antioxidant defence in human extracellular fluids*, *Mol. Biol. of Free Rad. Scavenging Systems*, 1992, GOLD Spring Harbor Lab. Press. 0–87969–404–2/92.
3. Melander, A., E. Wahlin – Boll: *Clinical pharmacology of glipizide*, *Am; J. Med.*, 75, 1983, 41.
4. Greenfield, M. S., L. Doberne, M. Rosental, B. Shultz, A. Widstrom G. M. Reaven: *Effect of sulfonylurea treatment on in vivo insulin secretion and action in patients with non-insulin-dependent diabetes*, *Diabetes*, 31, 1989, 307–310.
5. Pontiroli, A. E: *Defferent aspects of sulfonylurea*, in *"Clinical and Pharmacological Activities in Sulfonylurea Drugs"* (Eds: Serrano-Rios and L. P. Krall) *Excerpta Medica, Amsterdam*, 1983, p. 56.
6. Wehmeier, K. R., A. D. Mooradian: *Antioxidative and autoxidative potencial of simple carbohydrates*, *Free Rad. Biol.*, 17, 1994, 83–86.
7. Jennings, P. S., N. A. Scott, A. R. Samabadi, J. J. F. Benh: *Effect of gliclazide on plateled reactivity and free radicals in type II diabetic patients: clinical assessment*, *Metabolism*, 5, 1992, suppl. 1, 36–39.

Статията е постъпила в редакцията на 21.11.1996 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

доц. д-р Н. Овчарова
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д. Груев“ № 6, 303, София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ass. prof. N. Ovcharova
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6, D. Gruev, 1303 Sofia
Bulgaria

Честота и разпределение на големите нетравматични ампутации на долните крайници при болни от захарен диабет

Пл. Козловски¹, Вл. Иванов²

¹ Клиничен център по ендокринология и геронтология – МУ, София

² Републикански център по протезиране и възстановителна хирургия, София

Rate and proportion of major lower limb amputations in diabetic patients

P. Kozlovski¹, V. Ivanov²

¹ Clinical Center of Endocrinology – Medical University, Sofia

² National Center for Prosthetics and Restorative Surgery, Sofia

Резюме

Целта на изследването е да се проучи разпределението на болните с големи травматични и нетравматични ампутации на долните крайници и честотата на големите ампутации при болни от захарен диабет в популация от болни, приети в Центъра за протезиране през 1992–1995 година. 2169 болни с травматични и нетравматични ампутации на долните крайници са постъпили за протезиране. 1599 от тях са с нетравматични (73,7%) и 570 болни – с травматични ампутации (26,3%). От бедрените ампутации 984 са нетравматични (81,7%), а 220 – травматични (18,3%), подколенните са 486 нетравматични (63,5%) и 279 травматични (36,5%), а двустранните са съответно 129 (64,5%) и 71 (35,5%). 35% (n = 560) от всички нетравматични ампутации са били по повод на диабетна гангрена. Този процент е по-висок при подколенните ампутации – 46,9% (n = 228) и почти се изравнява при бедрените – 29,5% (n = 290) и двустранните ампутации 32,6% (n = 42). Намерената честота на големите ампутации при болните от диабет е 329/100 000 души срещу 15,6/100 000 за останалите нетравматични.

Извод: големите нетравматични ампутации са значителна част от всички ампутации, като най-го-

Abstract

The objective of the study was to determine the proportion of major traumatic and non-traumatic amputations and the rate of diabetic amputations in a population of amputees admitted to a center for prosthetics in 1992–1995. 2169 patients with non-traumatic (including diabetic) and traumatic amputations visited the center. 1599 were non-traumatic amputees (73,3%) and 570 traumatic amputees (26,3%). There were 984 non-traumatic thigh amputees (81,7%) v. s. 220 traumatic (18,3%), 486 below-knee non-traumatic (63,5%) v. s. 279 traumatic amputees (36,5%) and bilateral amputees were 129 (64,5), 71 (35,5%) respectively. 35% (n = 560) of all non-traumatic amputations were in diabetic patients. This percentage was higher when only leg amputations were taken into account – 46,9% (n = 228) and approximately the same for thigh (29,5% n = 290) and bilateral amputations (32,6% n = 42). We found an incidence rate of major amputations of 329 per 100 000 diabetics v. s. 15,6/100 000 non-traumatic non-diabetic amputations.

Conclusion: Major non-traumatic amputations are a considerable part of all amputations, the highest proportion being for non-traumatic thigh amputations.

More than one third of major non-traumatic

лям относителен дял имат бедрените ампутации. Над една трета от всички нетравматични ампутации са на болни от диабет, като близо половината от ампутациите на подбедрица са при тях. Болните от диабет имат 21 пъти по-висок риск от голяма нетравматична ампутация в сравнение с недиабетиците. Необходимо е да се проучат факторите, които водят до ампутации при диабетите и да се разработи превантивна програма за намаляване честотата на ампутациите при тези болни.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, големи ампутации, епидемиология.

Ампутациите на долните крайници са тежко инвалидизиращо усложнение при болни от захарен диабет. Диабетиците са с 15 пъти по-висок риск от ампутация в сравнение с недиабетиците [7]. Това усложнение води до тежки последствия както за потърпевшия, така и за обществото. Затова в приетата през 1989 г. Сент-Винсентска декларация се поставя задача да се намалят наполовина големите ампутации при болните от диабет [11]. Целта на настоящото изследване е да се проучи броят, честотата и разпределението на големите ампутации при болни от захарен диабет за периода 1992–1995 година.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Броят, честотата и разпределението на големите ампутации на долните крайници са проучени при болни, хоспитализирани в Републиканския център по протезиране и възстановителна хирургия (РЦПВХ) – Горна баня. РЦПВХ е единственото по рода си здравно заведение в България, към което се насочват болните, нуждаещи се от протезиране. Насочването за протезиране е активно – от съответните районни здравни заведения от цялата страна, както и по желание на самите болни. Проучихме документацията – история на заболяването на всички болни, постъпили в РЦПВХ за четиригодишен период – 1992–1995 г. включително. Нивото и причината за ампутацията са взети от раздела „Окончателна диагноза“ на история на заболяването. Според нивото и броя на засегнатите крайници разделихме ампутациите на подколени, бедрени и двустранни, а причините разделихме на: травматични и нетравматични, хронична артериална недостатъчност без диабет, диабетна гангрена, тумори и малформации, и емболии. Обработихме резултатите на всички болни, като за сравнение между отделните групи използвахме критерия кси-квадрат.

amputations are in diabetics, reaching almost one half of the amputations when leg amputations are considered.

The risk of amputation among diabetics is 21-fold higher than in non-diabetics. Risk factors for major lower limb amputations should be studied and a prevention programme should be established with the aim of reducing the amputation rate in the diabetic population.

KEY WORDS: diabetes, major amputations, epidemiology.

РЕЗУЛТАТИ

За периода 1992–1995 година в РЦПВХ са приети за протезиране 2169 болни с ампутации на долните крайници, 1599 с нетравматични (73,3%) и 570 болни с травматични ампутации (26,3%, $p < 0,001$). От бедрените ампутации 984 са нетравматични (81,7%), а 220 – травматични (18,3%), подколени са 486 нетравматични (63,5%) и 279 травматични (36,5%), а двустранните са съответно 129 (64,5%) и 71 (35,5%), **табл. 1**.

Най-голям дял за нетравматичните ампутации заема хроничната артериална недостатъчност на долните крайници (ХАНК) – 916 болни (57,4%), следвана от диабетната гангрена – 560 болни (35,0%, $p < 0,001$), тумори и малформации – съответно 56 и 55 души (по 3,5%) и емболии – 12 болни (0,6%).

При бедрените ампутации относителният дял на ХАНК нараства на 64,5% – 634 болни, при 29,5% за диабетната гангрена – 290 болни, и 6% за останалите причини. При подбедрените ампутации 228 са следствие на диабетна гангрена (46,9%), 203 на ХАНК (41,8%) и 11,3% на останалите причини, **(табл. 2)**.

Общо за четиригодишния период в РЦПВХ са постъпили за протезиране 560 болни, ампутирани по повод на диабетна гангрена. Като се вземе предвид приблизителният брой регистрирани болни от диабет в страната, който е около 170 000 души (Д. Коев – непубликувани данни), то честотата на големите ампутации при болните от диабет е 329/100 000 души. Честотата на нетравматичните недиабетни ампутации е 15,6/100 000 души над 18-годишна възраст.

ОБСЪЖДАНЕ

Ампутациите на болни от захарен диабет заемат значителен дял от всички нетравматични ампутации.

Таблица 1. / Table 1.

Разпределение на болните с големи ампутации на нетравматични и травматични според нивото на ампутацията Proportion of major non-traumatic and traumatic amputees according to the level of amputation			
Общо ампутирани amputees (n = 2169)	Бедрени thigh (n = 1204)	Подбедрица leg (n = 765)	Двустранни bilateral (n = 200)
Нетравматични non-traumatic 1599* – 73,7%	984 – 81,7%	486 – 63,5%	129 – 64,5%
Травматични traumatic 570 – 26,3%	220 – 18,3%	279 – 36,5%	71 – 35,5%

* p < 0,001 нетравматични в сравнение с травматични
non-traumatic vs traumatic amputations

Таблица 2. / Table 2.

Причина за нетравматичните ампутации – хронична артериална недостатъчност на долните крайници (ХАНК), диабет и други (емболии, тумори и малформации) Causes for the non-traumatic amputations – peripheral vascular disease (PVD), diabetes and others (embolism, tumours and malformations)				
	Общо total	ХАНК PVD	Диабет diabetes	Други others
Нетравматични общо total non-traumatic	1599	916* – 57,4%	560 – 35,0%	123 – 7,6%
Бедрени thigh	984	634 – 64,5%	290 – 29,5%	60 – 6,0%
Подбедрица Leg	486	203 – 41,8%	228 – 46,9%	55 – 11,3%
Двустранни bilateral	129	79 – 61,2%	42 – 32,6%	8 – 6,2%

* p < 0,001 ХАНК в сравнение с диабетна гангрена
PVD vs diabetic gangrene

тации. 50% от нетравматичните ампутации в САЩ са на болни от диабет [2]. 10,9% от болните с нетравматични ампутации, приети за временно протезиране през 1985–1988 год., са били ампутирани по повод на диабетна гангрена [1]. Нашите данни показват, че нетравматичните ампутации заемат значителен дял от всички големи ампутации, като 35% от тях са на болни от диабет. По-големият дял на хроничната артериална недостатъчност на долните крайници

(ХАНК) при бедрените ампутации и изравняването на ХАНК и диабетната гангрена като причини за подколнените ампутации са най-вероятно израз на периферното засягане на артериите и наличието на полиневропатия при болните от диабет. Съществуването на тези два фактора значително увеличава риска от ампутация [6]. Според нашите данни болните от диабет имат 21 пъти по-висок риск от нетравматична ампутация, отколкото недиабетиците.

Поставената цел на Сент-Винцентската декларация – намаляване на големите ампутации с 50%, изисква добро познаване на честотата на това усложнение при болните от захарен диабет. Честотата на ампутациите в дадена популация зависи не само от честотата на захарния диабет, но може да се влияе и от социално-икономическия статус, стандартите на медицинско обслужване и обучението на болните [10]. В държави като Великобритания и САЩ честотата на всички ампутации (малки и големи) е съответно 570/100 000 [3], и 600/100 000 [7]. Траутнер от Дюселдорф съобщава честота на всички ампутации в района Леверкузен за периода 1990/1991 година 245/100 000 [9]. Значително по-висока честота на ампутациите се съобщава при популации с висока честота и на захарния диабет като индианците пима и коренните жители на Науру – 840/100 000 [4].

Досега в България няма изследвания за честотата на ампутациите сред болни от диабет. В предишно проучване, проведено през 1985–1988 г., в РЦПВХ са регистрирани болните от диабет, постъпили за временно протезиране – 173 души – 7,96% от всички болни с ампутации на долни крайници, и 10,9% от болните с нетравматични ампутации [1]. Тези болни обаче представляват само една част от всички болни с диабет, постъпили в центъра за протезиране за този период. В настоящото изследване регистрирахме над 3 пъти повече болни, ампутирани по повод на диабетна гангрена (560 болни – 25,8% от всички болни с ампутации на долни крайници и 35% от нетравматичните ампутации), като в този брой се включват болните, постъпили в РЦПВХ както за първично, така и за постоянно протезиране. Намерената честота на големите ампутации – 329/100 000 диабетици, е сходна с данните, публикувани от Siitonen и сътр., които съобщават за честота на ампутациите при диабетици съответно 349/100 000 при мъжете и 239/100 000 при жените [8]. Вероятно реалната честота на големите ампутации е по-голяма, тъй като нашето проучване включва само четиригодишен период, макар че съществуват данни, че 3-годишната преживяемост на ампутирани болни от диабет е под 50% [5].

В заключение болните, ампутирани по повод на диабетна гангрена, заемат значителен дял от големите нетравматични ампутации. Необходими са допълнителни проучвания за изясняване на факторите, водещи до ампутация при диабетно болните в България, както и разработването на програми за първична и вторична превенция на ампутациите при тези рискови болни.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Иванов В. Б., *Ампутации и протезиране на долните крайници при съдови заболявания*, Кандидатска дисертация, София, 1989, стр. 127–129.
2. Bild DE, Selby JV, Sinnock P, Browner WS, Braveman P, Showstack JA: *Lower extremity amputation in people with diabetes: epidemiology and prevention*. *Diabetes care* 12, 1989, 24–31.
3. Deerochanawong C, Home PD, Alberti KGMM: *A survey of lower limb amputation in diabetic patients*. *Diabetic Med*, 9, 1992, 942–946.
4. Humphrey ARG, Dowes GK, Thoma K, Zimmet PZ: *Diabetes and non-traumatic lower extremity amputations – incidence, risk factors, and prevention – a 12-year follow-up study in Nauru*. *Diabetes care*, 19, 1996, 710–714.
5. Lee GS, Lu M, Russel D, Bahr C, Lee ET: *Lower extremity amputation: incidence, risk factors and mortality in the Oklahoma Indian Diabetes Study*. *Diabetes*, 42, 1993, 872–876.
6. Mayfield JA, Reiber G, Nelson R, Greene T: *A foot risk classification system to predict diabetic amputation in Pima Indians*. *Diabetes care*, 19, 1996, 704–708.
7. Most RS, Sinnock P: *The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals*. *Diabetes care* 6, 1983, 87–91.
8. Siitonen PS, Niskanen LK, Laakso M, Siitonen JT, Pyorala K: *Lower extremity amputations in diabetic and non-diabetic patients: a population based study in eastern Finland*. *Diabetes care* 16, 1993, 16–20.
9. Trautner C: *Lower limb amputations in patients with diabetes*: *Pract Diab Int* 12, 1995, 292–293.
10. Valway SE, Linkins RW, Gohdes DM: *Epidemiology of lower extremity amputations in the Indian Health Service, 1982–1987*. *Diabetes care* 16 Suppl.1, 1993, 349–353.
11. World Health Organization/International Diabetes Federation: *Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent Declaration*. *Diabetic Med* 8, 1991, 111–117.

Статията е постъпила в редакцията на 20.11.1996 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Пл. Козловски
Клиничен център по ендокринология
и геронтология – МУ, София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. P. Kozlovski
Clinical Center of Endocrinology –
Medical University, Sofia

Феохромоцитомът – първото забележително откритие в историята на артериалната хипертония

С. Захариева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

Pheochromocytoma – the first remarkable discovery in the history of arterial hypertension

S. Zacharieva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Феохромоцитомът е първата позната причина за артериална хипертония. Неговата история започва далеч преди тя да стане известна като заболяване. Успехите в лечението на феохромоцитомата следват прогреса в областта на биологията и медицината. Но диагностицирането му е все още труден проблем. Точната диагноза е от голямо значение за пациента, тъй като феохромоцитомът, макар и рядка причина за артериалната хипертония, е една от лечимите ѝ форми. Много известни хирурзи и учени са допринесли за успехите в диагностиката и лечението на това заболяване.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: феохромоцитом, история.

През 1886 г., когато клиницистите все още не познават артериалната хипертония и методите за измерване на кръвното налягане не са известни, F. Fränkel описва болна на 18-годишна възраст, хоспитализирана заради намалена зрителна острота и отслабване [4]. Основните ѝ оплаквания са пристъпно появяващи се главоболие, палпитации и обилно изпотяване. По време на кризите болната е бледа и отпусната, но извън тях се чувства добре и „пее с другите болни“. При обективното изследване се устано-

Abstract

Pheochromocytoma is the first known cause of arterial hypertension. Its history dates back to long before arterial hypertension was as a disease. Successes in the treatment of the pheochromocytoma follow the progress in the field of biology and medicine.

Still, the diagnosis of pheochromocytoma is a difficult problem nowadays. The correct diagnosis is of great significance because pheochromocytoma is one of the curable forms of arterial hypertension, though it is a rare case. Many well known surgeons and researchers contributed to the successes in the diagnostics and treatment of the disease.

KEY WORDS: pheochromocytoma, history

вяват тахикардия и бледост на кожата. Картината се допълва от масивна протеинурия и изменения в очните дъна, отговарящи на съвременния IV-ти стадий на хипертонична ретинопатия. За съжаление болната умира въпреки лечението с етер, тартарат, дигиталин, пилокарпин и дори шампанско (по това време алкохолът е лекарство). При аутопсията са установени кардиомегалия, нормални бъбреци и тумори на двете надбъбречни жлези, вляво – с размер на юмрук, а вдясно – на лешник. По-големият тумор е с

мека консистенция, нехомогенен, сиво кафяв на срез, с хеморагии. Поради богатото си кръвоснабдяване туморът е наречен ангиосарком.

Около четвърт век по-късно, през 1922 г., прогресът в областта на биологията и техническите науки позволяват на М. Labbé и сътр. [6] да направят подробно описание на заболяването и да дадат задоволително за онова време обяснение на неговата патофизиология. Артериалната хипертония вече е известна като заболяване. М. Labbé описва 28-годишна болна с пристъпи от главоболие, палпитации, изпотяване, коремни болки и повръщане, по време на които систоличното кръвно налягане достига до 280 mmHg, измерено със сфигмоманометъра на Rаshon. Кръвното налягане варира, но винаги е високо както по време на кризите, така и извън тях. Параклиничното изследване установява протеинурия, глюкозурия и непостоянна хиперазотемия. Според М. Labbé кризите са израз на „остра хиперепинефринемия“. Авторът прави опит за възпроизвеждане на клиничната картина с инжектиране на адреналин, за да докаже ролята на този пресорен амин в патогенезата на заболяването. „Инжектирането на 1 mg адреналин предизвиква след няколко минути леко покачване на кръвното налягане до 150–160 mmHg без ускоряване на пулса и без кризи. Адреналинът води до доста продължителна глюкозурия“. Кризите се усложняват с белодробен едем и след три такива инцидента болната умира. При аутопсията се открива тумор на лявата надбъбречна жлеза с размер на мандарина, произхождащ от „медуларната субстанция на надбъбречната жлеза“, „истински параганглиом“. От 1895 г. вече е известно, че медулата на надбъбречните жлези секретира амини, които, инжектирани на опитни животни, повишават кръвното налягане [9]. През 1904 г. F. Stolz синтезира адреналина [17]. М. Labbé правилно се ориентира, че силно васкуляризираният тумор произлиза от надбъбречната медула. Той не успява да направи „реакцията на Vulpián, характерна за адреналина“, но клиничната картина и хистологичната находка според него са достатъчно убедителни. М. Labbé нарича тумора параганглиом, а не феохромоцитом. Терминът феохромоцитом е въведен през 1912 г. от L. Pick [10] и се отнася за туморите на надбъбречната медула, които получават черен цвят при контакт с фиксатори, съдържащи бихромат.

Трябва да изминат още 4 години, за да се премине от наблюдение към действие. На 25 февруари 1926 г. в Лозана, Швейцария, С. Roux прави първата операция на феохромоцитом [14]. Болната, жена на 33 години, от три години се оплаква от пристъпна хипертония. Операцията е успешна, отстранен е тумор на лявата надбъбречна жлеза. Въпреки че туморът е доброкачествен, болната умира по-къс-

но при сърдечно-съдов инцидент, тъй като операцията е направена твърде късно. С. Roux вероятно не е оценил истинската стойност на извършената от него хирургична интервенция и не я публикува. Този случай става обект на тезата на R. von der Mühl в института по патология и е описан две години по-късно. Туморът е наречен параганглиом. Приоритет за оперативното лечение на феохромоцитом днес се отдава на американския хирург С. Н. Мауо, който прави успешна операция през октомври на същата 1926 г., а през 1927 г. публикува случая [7]. И този път Америка изпреварва Европа... Мястото на С. Roux в историята на феохромоцитом не трябва да се подценява и забравя.

Болната, описана от С. Н. Мауо е на 30-годишна, учителка по музика, с кризисно протичаща хипертония, със стойности на кръвното налягане, надвишаващи понякога 300 mmHg за систоличното и 180 mmHg за диастоличното. Кризите се придружават от гадене, повръщане, коремни болки, задух, отпадналост, стигаща до прострация и зрителни нарушения. Нито един от приложените медикаменти (дигиталин, хинидин, бром, фенобарбитал, беладо-на, калиев йодид, морфин, ваксина срещу тиф, хистамин) не дава ефект. Базирайки се на новото за времето си хирургично лечение на малигнената хипертония, С. Н. Мауо решава да извърши спланхнотектомия с мисълта, че тази интервенция ще премахне коремните болки и ще нормализира кръвното налягане. Изненадата е голяма, когато на операционната маса се открива ретроперитонеална маса над левия бъбрек – 6 x 4 cm, която не е била установена при клиничното изследване. Цветът на тумора, сивкав при разрез и жълто-оранжев при фиксация във формалдехид, му придава вид като на произхождащ от надбъбречната кора. С. Н. Мауо го нарича „ретроперитонеален малигнен бластом“. След отстраняването на тумора кръвното налягане се нормализира и болната възстановява теглото си. В своята публикация С. Н. Мауо не дава обяснение за патофизиологията на заболяването.

Две години след операцията, извършена от С. Н. Мауо, М.С. Pincoffs при подобен случай допуска, че причина за хипертонията с кризисен характер е тумор, секретирал адреналин [11]. „Рязкото покачване на кръвното налягане, силната периферна вазоконстрикция, нервните потрепвания на болния, бурната сърдечна активност и глюкозурията – всичко това говори за адреналинов ефект“. При операцията се открива тумор на дясната надбъбречна жлеза. Отстраняването му се последва от нормализиране на кръвното налягане на болния.

В края на 20-те години физиологичните механизми и клинично-анатомичната картина на кризис-

но протичащата хипертония с надбъбречен произход са изяснени. Въпреки това поради малката честота заболяването е слабо познато в общата практика. Голям брой случаи, протичащи с нетипична или непълно изявена клинична картина, остават неразпознати. Много показателни са данните, публикувани от последователите на С. Н. Маю от клиниката, носеща името му. При ретроспективен анализ на 40 078 аутопсионни протокола за петдесет-годишен период те откриват 54 феохромоцитомата [18]. При 41 от случаите (76%) диагнозата не е била поставена преди смъртта. Интерес представлява фактът, че въвеждането на съвременните диагностични методи не е намалило процента на недиагностицираните случаи. Феохромоцитомът продължава да бъде трудна диагноза и днес.

Биохимичните методи за доказването на феохромоцитомата се въвеждат едва след Втората световна война. Дотогава се използват фармакологичните тестове. Тестът с адреналин, предложен първо от М. Labbé през 1922 г., след това от М. С. Pincoffs през 1929 г., не възпроизвежда типичните кризи. В следващите години се установява емпирично, че много субстанции провокират освобождаването на катехоламини от тумора. Тестът с хистамин е описан през

1945 г. [13], последван едва през 70-те години от тестовете с бензодиксан, тетраетиламоний, тирамин, глюкагон, пропранолол, сулпирид и т.н. Голям недостатък на тези тестове е, че провокират хипертонични кризи и носят риск от усложнения, дори смърт.

Количественото определяне на катехоламините и техните метаболити (ванилманделова киселина и метанефрини) в урината се въвежда през 1950 г. от А. Engel и U. S. von Euler [1]. От 1970 г. водят началото си прецизните техники за измерване на плазмените катехоламини [2]. Поради епизодичния характер на секреция стойностите на катехоламините могат да бъдат нормални в извънпристъпните периоди, което обяснява трудностите при тълкуването на резултатите от измерването им. Вероятно по тази причина рискованите фармакологични тестове се задържат в практиката дълго време след утвърждаването на количествените методи за определяне на катехоламините и техните метаболити.

Последната трудност в диагностичния процес се оказва локализацията на тумора. До 50-те години единствените визуализиращи методи са обзорната рентгенография, венозната урография и ретропневмоперитонеумът – техники с ниска диагностична стойност, нерядко водещи до опасни услож-

Таблица 1. / Table 1.

Феохромоцитом и асоциирани заболявания (хронология на откритията) Pheochromocytoma and associated diseases (chronology of the discoveries)	
1959 г.	R. C. Charpman и сътр. описват съчетанието на феохромоцитом с болест на Von Hippel–Lindau [по 8]. (Von Hippel прави своята част на описанието през 1904 г., а Lindau – през 1926 г. [по 8]. von Hippel, E.: Über eine sehr seltene Erkrankung der Netzhaut von Graefes. Arch. Ophth., 59, 1904, 83. Lindau, A.: Studien über Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis retinae. Acta Path. Microbiol. Scandinav., suppl. I. 1926, 1.
1961 г.	J. H. Sipple описва група болни с феохромоцитом и медуларен карцином на щитовидната жлеза [15].
1965 г.	E. D. Williams съобщава, че част от болните с горното съчетание имат и хиперпаратиреоидизъм [20].
1968 г.	A. L. Steiner и сътр. предлагат описаният синдром да носи името Синдром на Sipple или мултиплена ендокринна неоплазия (МЕН) тип II [16].
1966 г.	E. D. Williams и D. J. Pollack съобщават при двама болни съчетание на феохромоцитом, медуларен тиреоиден карцином и множествена ганглионевроматоза [21]
1975 г.	M. R. Khairi и сътр. предлагат подгрупата от МЕН тип II с множествена ганглионевроматоза без хиперпаратиреоидизъм да се нарича МЕН тип II в или МЕН тип III [5].
1975 г.	B. Veure и сътр. описват три случая на феохромоцитом в съчетание с болестта на Recklinghausen [19]. (Von Recklinghausen описва заболяването през 1882 г., [по 12]). Recklinghausen, v. F. : Ueber die multilen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen. Verlag v. A. Hirschwald, Berlin, 1882.

нения. В следващите години томодензитометрията, ядрено-магнитния резонанс, сцинтиграфията с метайодо-бензил-гуанидин и соматостатин, позитронната емисионна томография с хидроксифедрин осигуряват локализацията на феохромоцитомата с точност, доближаваща се до 100%.

В наши дни откриването на феохромоцитом при един хипертоник е шанс за болния, тъй като това е една от малкото лечими форми на артериална хипертония. За диагностицирането и успешното лечение на феохромоцитомата са необходими:

- клиницисти, които да мислят за това заболяване;
- добър екип от биохимици, рентгенолози и радиолози;
- опитни хирурзи и анестезиолози.

Неслучайно К. Engelman пише през 1977 г., че „точната предоперативна локализация на феохромоцитомата е трудност само за хирург с малък опит“ [3].

Следоперативното наблюдение определя до голяма степен прогнозата за болния, тъй като рецидивите достигат до 25% в периода от 10 години след операцията. Задълбочаването на познанията върху туморогенезата и механизмите на метастазизирането ще отговори на много въпроси, отнасящи се до прогнозата и дори профилактиката на заболяването. Историята на феохромоцитомата продължава да се пише...

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Engel, A., U.S. von Euler. *Diagnostic value of increased urinary output of adrenaline and noradrenaline in pheochromocytoma*. Lancet, ii, 1950, 387.
2. Engelman, K., B. Portnoy, A. Sjoerdsma. *Plasma catecholamine concentrations in patients with hypertension*. Circ. Res., 26–27 (suppl I), 1970, 141–145.
3. Engelman, K. *Pheochromocytoma*. Clin. Endocrinol. Metab., 6, 1977, 3, 769–797.
4. Fränkel, F. *Ein fall von doppelseitigem, völling latent verlaufen nebennierentumor and gleichzeitiger nephritis mit veränderungen am circulation sapparat und retinitis*. Virchow Arch. Path. Anat., 103, 1886, 244–263.
5. Khairi, M. R., R. N. Dexter, N. J. Burzynski et al. *Mucosal neuroma, pheochromocytoma and medullary thyroid carcinoma: Multiple endocrine neoplasia type 3*. Medicine (Baltimore), 54, 1975, 2, 89–112.
6. Labbé, M., J. Tinel, A. Doumer. *Crises solaires et hypertension paroxystique en rapport avec une tumeur surrénale*. Bull. Soc. Med. Hop., 46, 1922, 982–990.
7. Mayo, C. H. *Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve*. J. Am. Med. Assoc., 89, 1927, 1047–1050.
8. Melmon, K. L., S. W. Rosen. *Landau's disease. Review of the literature and study of a large kindred*. Am. J. Med., 36, 1964, 4, 595–617.

9. Oliver, G., E. A. Schafer. *Physiological effects of extracts of the suprarenal capsules*. J. Physiol. (London), 18, 1895, 230.

10. Pick, L. *Das ganglioma embryonale sympathicum (sympathoma embryonale)*. Berl. Klin. Wochenscher., 49, 1912, 16–22.

11. Pincoffs, M.C. *A case of paroxysmal hypertension associated with suprarenal tumor*. Trans. Assoc. Am. Phys., 44, 1929, 295–299.

12. Riccardi, V. M., J. J. Mulvihill (eds). *Neurofibromatosis (Von Recklinghausen disease). Genetics, cell biology, and biochemistry*. Adv. Neurol., 29, 1981.

13. Roth, G. M., W. F. Kvale. *A tentative test for pheochromocytoma*. Am. J. Med. Sci., 210, 1945, 653–700.

14. Saegesser, E. *Sésar Roux (1857–1934) et son époque*. Rev. Med. Suisse Romande, 104, 1984, 6, 403–454.

15. Sipple, J. H. *The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland*. Am. J. Med., 31, 1961, 7, 163–166.

16. Steiner, A. L., A. D. Goodman, S. R. Powers. *Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease: Multiple endocrine neoplasia, type 2*. Medicine (Baltimore), 47, 1968, 5, 371–409.

17. Stolz, F. *Über adrenalin und alkylaminoacetobrenzcatechin*. Ber. Detsch. Chem. Ges., 37, 1904, 41–49.

18. Sutton, M. G., S. G. Shepes, J. T. Lie. *Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma*. Review of a 50-year autopsy series. Mayo Clin. Proc., 56, 1981, 6, 354–360.

19. Veyre, B., A. Stain-Pierre, G. Laffer et al. *Association pheochromocytome-neurofibromatose: Trois observations personnelles*. Nouv. Presse Med., 4, 1975, 40, 2873–2876.

20. Williams, E.D. *A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma*. J. Clin. Pathol. 18, 1965, 4, 288–292.

21. Williams, E. D., D. J. Pollack. *Multiple mucosal neuromata with endocrine tumors: A syndrome allied to von Recklinghausen's disease*.

22. "Impressions arterielles. 1896–1996: 100 ans d'hypertension". Maloigne, 1995 (основен източник в т.число и за 1, 2, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 17).

Статията е постъпила в редакцията на 16.01.1997 г.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р С. Захариева
Клиничен център по ендокринология
и геронтология, Медицински университет, София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Dr. S. Zacharieva
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
Medical University, Sofia

ПЛАН – РАЗПИСАНИЕ
на тематичните курсове за следдипломна
квалификация по ендокринология
през 1997 г., организирани от Клиничния
център по ендокринология и геронтология
на Медицински Университет – София

1. **Актуални проблеми на диабетологията** – тематичен курс за ендокринологи и педиатри с ендокринен профил, зав. вътрешни отделения.

Продължителност – 5 дни.
Начало 12.05.1997 г.

2. **Ехография на щитовидната и парашитовидните жлези** – тематичен курс за ендокринологи и рентгенолози – ехографисти.

Продължителност – 5 дни.
Начало 26. 05. 1997 г.

3. **Заболявания на надбъбречните и половите жлези** – тематичен курс за ендокринологи с и без специалност, педиатри, уролози, акушеро-генеколози, общи терапевти.

Продължителност – 10 дни.
Начало 20. 05. 1997 г.

4. **Актуални проблеми на геронтологията и гериатрията** – тематичен курс за терапевти, специалисти по обща медицина и организация на здравеопазването, невролози и психиатри.

Продължителност – 5 дни.
Начало 22. 09. 1997 г.

5. **Ендокринно-обменна костна патология** – тематичен курс за ендокринологизи, терапевти, специалисти по обща медицина

Продължителност – 5 дни.
Начало 29. 09. 1997 г.

6. **Проблеми на диагностиката и лечението на тиреоидните заболявания** – тематичен курс за ендокринологи, педиатри с ендок-

ринен профил, терапевти с трудов стаж над 5 години и специалисти по обща медицина.

Продължителност – 10 дни.
Начало 06. 10. 1997 г.

7. **Болести на хипоталамо-хипофизната система** – тематичен курс за ендокринологи с и без специалност, педиатри с ендокринен профил, невролози и неврохирурзи, общи терапевти.

Продължителност – 10 дни.
Начало 13. 10. 1997 г.

8. **Ехография на щитовидната и парашитовидните жлези** – ехографисти.

Продължителност – 5 дни.
Начало 20. 10. 1997 г.

9. **Съвременни аспекти в лечението и обучението на диабетно болните** – тематичен курс за ендокринологи, терапевти и педиатри.

Продължителност 10 дни.
Начало 24. 11. 1997 г.

Забележка: Курсовете през първите 4 месеца на 1997 г. са проведени, поради което не са посочени в списъка.

Желаещите да се включат в курсовете (извън одобрените от Отдел СДО на МУ – София) могат да направят заявка до Ръководителя на КЦЕГ проф. Б. Лозанов, ул „Д. Груев“, № 6, София – 1303, тел. 87-15-53

Българо-датска програма за обучение в областта на диабета

П. Козловски (Координатор на програмата)

Bulgarian-Danish Diabetes Education Program

P. Kozlovski, M. D. (Project Manager)

В края на 1996 година Министерствата на здравеопазването на Република България и Кралство Дания приеха съвместна програма за обучение в областта на диабета, (следвайки препоръките на Сент Винсенската декларация).

Целта на програмата е да се подобри съществуващата система за грижи на болните от диабет в България, като се създадат диабетни екипи от лекари и медицински сестри, които да прилагат постиженията на съвременната диабетология в областта на лечението и обучението на хората с диабет. Това несъмнено би подобрило качеството им на живот и би било ефикасно средство за профилактика на усложненията от диабета и намаляване на разходите, свързани с тях.

Програмата ще бъде реализирана на три етапа:

I етап: Обучение на диабетни екипи – (лекари и медицински сестри) от Медицинските университети в София, Пловдив, Плевен и Варна. Този етап вече е факт – диабетните екипи преминаха едноседмичен курс по „Практическа диабетология“ и „Стратегии в обучението“ във водещия диабетен център „Steno“ в Копенхаген, от 15 до 22 април, където в лекции, дискусии и работа по групи участниците получиха най-съвременната информация в областта на лечението и обучението на болните с диабет.

Предстои II етап от програмата – създаване на диабетни екипи от 40 регионални центъра в цялата страна, които ще бъдат обучени от университетските екипи до края на 1997 година. Регионалните

екипи веднага ще започват обучение на болните от съответните райони, което представлява III-ия етап на програмата. Предвижда се за тригодишния срок на програмата да бъдат обучени около 40 000 болни от диабет.

Програмата е финансирана от датското правителство и Novo Nordisk с \$ 500 000. Нейното ръководство се осъществява от Координационен съвет с участието на представители на Министерството на здравеопазването, водещи български ендокринолози и представители от Novo Nordisk. Всички материали за обучение се подготвят и одобряват от Научен съвет, в който влизат водещи специалисти в областта на диабета. За всички центрове за обучение ще бъдат осигурени компютри с Интерактивната програма за обучение по диабет на Novo Nordisk, диапрожектори и други пособия и материали за обучение.

Така, чрез добре подготвени специалисти и подходящи материали за обучение, програмата ще изпълни основната си цел – подобряване на живота и здравето на хората с диабет.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Novo Nordisk
Представителство за България
ул. „Баба Илийца“ № 2, бл. 80А
София, 1612, тел. 544 688
Д-р Пл. Козловски

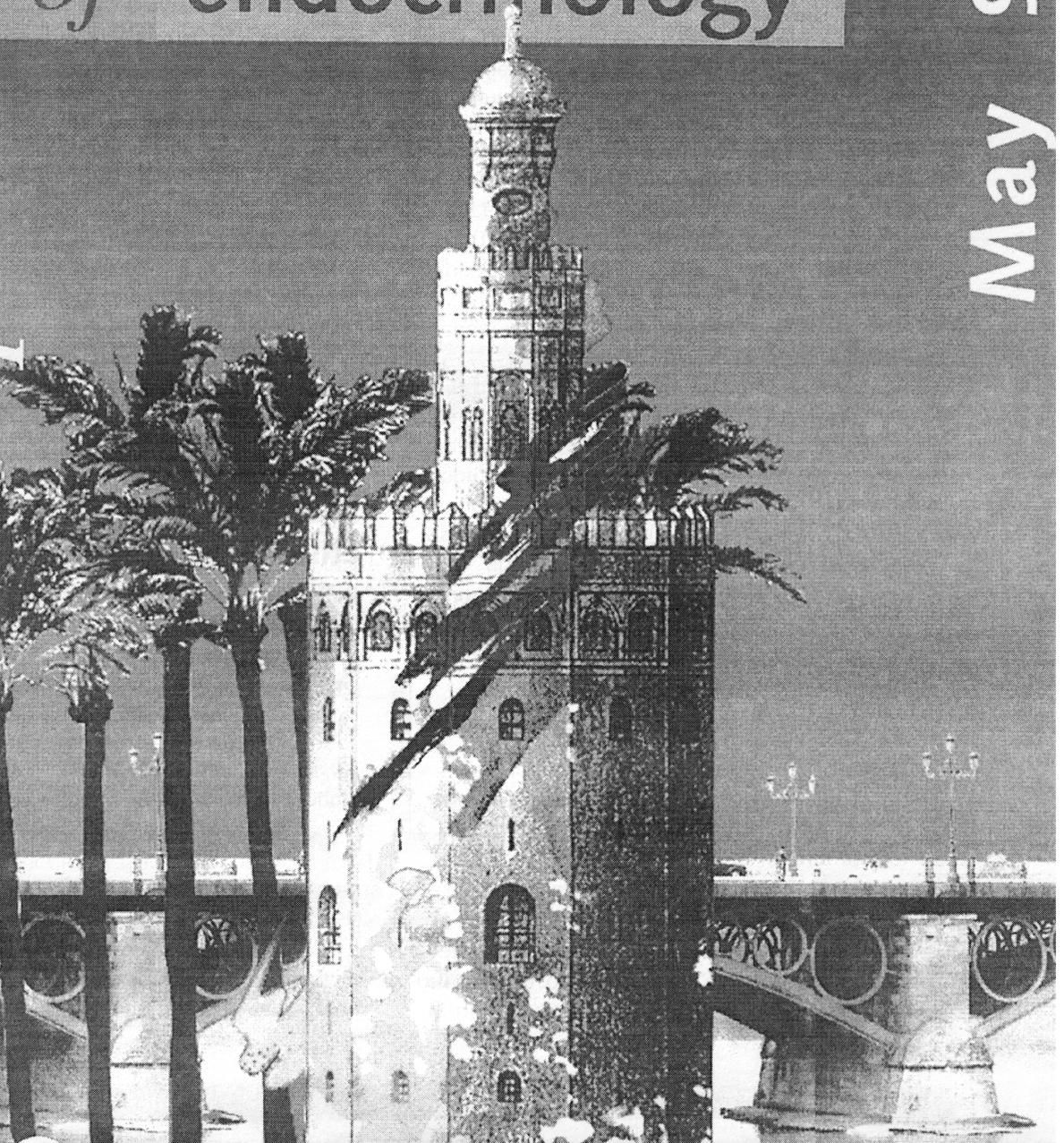
IV

e.c.e.

europaean congress
of endocrinology

sevilla spain

May 9-13 1998



Съобщение

**III национален симпозиум по ендокринология „Акад. Иван Пенчев“
„Физиология и патология на калциево-фосфорната обмяна“, гр. Пловдив, 2–3.10.1997 г.**

Ръководството на Българското дружество по ендокринология Ви уведомява, че III-ия Национален симпозиум по ендокринология „Акад. Ив. Пенчев“ на тема **„Физиология и патология на калциево-фосфорната обмяна“** ще се проведе в гр. Пловдив на 2–3.10.1997 г. Ще бъдат изнесени пленарни лекции по основни проблеми и научни съобщения. Ще се организира и постерна сесия. Фармацевтични фирми ще представят своите продукти на изложбени щандове. Таксата за правоучастие ще бъде 1000 лв. Членският внос за Българското дружество по ендокринология остава 100 лева.

Моля, потвърдете участието си в симпозиума, като изпратите попълнен приложения отрязък за регистрация до 30 юни 1997 г. Резюмета в размер на 1/2 стандартна машинописна страница следва да се изпратят също до 30 юни 1997 г.

Второ съобщение с повече подробности ще бъде изпратено в началото на месец септември само на заявилите участието си колеги на посочения в заявката адрес.

Адрес на организационния комитет:
Проф. Драгомир Коев,
ДУБЕГ, ул. „Дамян Груев“ № 6, София 1303
Тел.: 987-72-01 (201, 221), 87-14-97,
факс 87-41-45

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Българско 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. „Д. Груев“ № 6, 1303 София
тел. (02) 987-72-01; факс: (02) 874-145

Editorial Board Address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Prof. B. Lozanov or Assoc. Prof. Ph. Kumanov
6, Dame Gruev Str., 1303 Sofia – BULGARIA
phone (0359) (02) 987-72-01; fax (0359) (02) 874-145

Списание **„Ендокринология“**, издание на Българското научно дружество по ендокринология, ще излиза в четири книжки годишно. В

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology **„Endocrinologia“** will be published in 4 issues per year. It accepts for publication orig

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 (21 x 30 см), с формат 60 знака на 30 реда при двоен интервал между редовете (една стандартна машинописна страница). Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници – за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3–4 страници за казуистичните съобщения, 4 страници за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25–30 машинописни реда). Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната хипотеза и целта на разработката, използваните методи, най-важните резултати и заключения. Ключовите думи (до 5), съобразени с „Medline“, трябва да се посочат в края на всяко резюме.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

inal 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 the institutions' names as well as the text 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 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 or 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 family 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

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

Основен текст на статията

Оригиналните статии задължително трябва да имат следната структура: увод, материал и методи, собствени резултати, обсъждане, заключение или изводи. Методиките следва да бъдат подробно описани (включително видът и фирмата-производител на използваните реактиви и апаратура). Същото се отнася и за статистическите методи

Тези изисквания не важат за обзорите и другите видове публикации. В текста се допуска 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 на английски език) се прилага на отделен лист-опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и положението (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

the following structure: introduction (state the purpose, summarize the rationale for the study), subjects and materials, methods (procedure and apparatus in sufficient detail, 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 to 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. Papers by foreign authors will be translated into Bulgarian. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective pages the recommended space for them.

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended the number of preferences 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 other authors should be placed with initials followed by family names. The full title of

Книгопис

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

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

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

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, the first and the last pages. 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 the original and one copy on 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)

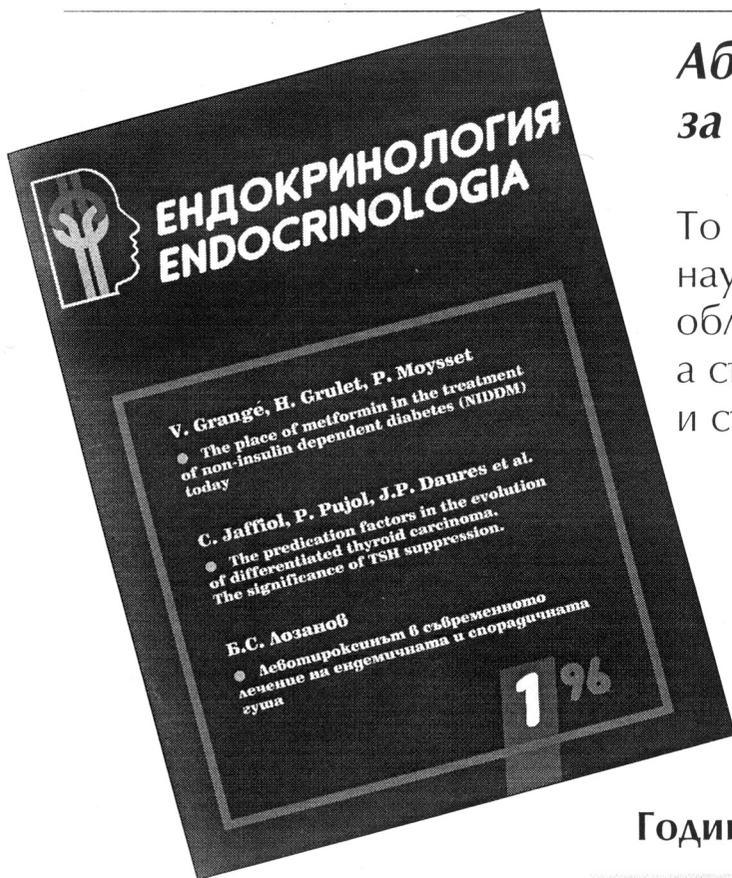
Всяка седмица

ФОРУМ

МЕДИКУС

*вестникът
на професионалистите
в медицината*

СОФИЯ 1202
ул. „Ил. Макариополски“ 10
тел./факс 02/33 41 84
02/33 40 23, 02/33 50 18
гл. ред. Дарина Спасова



Абонирайте се за списание „Ендокринология“!

То ще Ви предостави съвременна научна информация във всички области на специалността, а също така за научните форуми и събития у нас и в чужбина.

Годишен абонамент за 1997 година

4 книжки	2000 лева
Единична цена	500 лева

Свободната продажба е в ограничен брой, само в книжарниците на медицинските университети

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Име Презиме Фамилия
Селище Община Ул. Вх. Ет. Ап.

Моля да бъде абониран за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

Стойността на абонамента за 1997 г. е преведена с пощенски запис № от или по сметка на Центъра Б. код 66084219, с-ка 3010030311, БИН 7442010004, ТБ БИОХИМ АД – клон Батемберг.

Заявител:

Директор

Гл. Счетоводител

(при лични заявки)

(при служебни заявки)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



Списание
на Българското Дружество
по Ендокринология
към СНМД в България

Journal of
the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Главен редактор
Проф. Боян Лозанов

Научен секретар
Доц. Филип Куманов

Редактор
Илияна Велева

Редактор на английския текст
Д^р Александър Шинков

Художествен редактор
Румен Нинов

Първа корица и графичен дизайн
Румен Нинов

Издателство ТИЛИА 
ул. „Цариградско шосе“ № 117,
тел. 974 35 54

Печат
„Образование и наука“ ЕАД

С този талон може да се абонирате за списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ за 1997 г. 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