



ISSN 1310-8131

Том V / Volume V

Книжка 1 / Number 1, 2000

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Гл. редактор: Боян Лозанов
Зам гл. редактор: Драгомир Коев
Научен секретар: Филип Куманов

Editor-in-Chief: Bojan Lozanov (Sofia)
Deputy Editor: Dragomir Koev (Sofia)
Scientific Secretary: Philip Kumanov (Sofia)

Редакционна колегия:

М. Андреева, Г. Дашев,
Л. Дянков, С. Захариева,
К. Коприварова, Ив. Мендизов,
М. Протич, Вл. Христов

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)

Редакционен съвет:

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,
Г. Кирилов, Л. Коева,
Ст. Миланов, Хр. Нончев,
Н. Овчарова, Т. Сечанов,
С. Симеонов, Ив. Цинликов

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. Tzinlikov (Pleven)

Международен научен съвет:

М. Бергер (Дюселдорф), А. Булатов (Москва),
Ф. Деланж (Брюксел), К. Жафиол (Монпелие),
А. Изидори (Рим), С. Имамоглу (Бурса),
Б. Каранфилски (Скопие), П. Кендъл-Тейлър
(Нюкасъл на Тайн), Х. Кийн (Лондон),
И. Климеш (Братислава), М. Кокулеску (Букурещ),
П. Корвол (Париж), Д. А. Кутрас (Атина),
Дж. Лазарус (Кардиф), Ж. Метелко (Загреб),
Е. Нишлаг (Мюнстер), А. Пинчера (Пиза),
М. Серрано Риос (Мадрид),
Й. Фьовени (Будапеща)

International Scientific Board:

M. Berger (Düsseldorf), A. Bulatov (Moscow),
M. Coculescu (Bucharest), P. Corvol (Paris),
F. Delange (Brussels), J. Fovenyi (Budapest),
S. Imamoglu (Bursa), A. Isidori (Rome),
C. Jaffiol (Monpellier), B. Karanfilski (Scopie),
H. Keen (London), P. Kendall-Taylor
(Newcastle upon Tyne), I. Klimes (Bratislava),
D. A. Koutras (Athens), J. H. Lazarus (Cardiff),
Z. Metelko (Zagreb), E. Nieschlag (Münster),
A. Pinchera (Pisa),
M. Serrano Rios (Madrid)

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том V, кн. 1, 2000

Съдържание

Обзори

Л. Коева, Д. Димитров

Лептин – говорителят на мастната тъкан 4

Оригинални статии

Л. Коева, Д. Димитров, Т. Русева

Лептин и кардиоваскуларни рискови фактори при диабетици с наднормено тегло 12

В. А. Черноголов, Т. А. Романткова, Г. П. Елизарова, В. Н. Крамлин,

Г. А. Мелниченко, А. А. Булатов

Серумни нива на hCG β у жени с лека хиперпролактинемия 18

Е. Кумчев, С. Симеонов, Р. Димитрова, С. Цветкова, Е. Енчев, В. Станчев, Д. Димитраков

Влияние на серумния магнезий върху интактния паратхормон и костния turnover при болни с хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий 22

М. Андреева, Р. Шигарминова, Л. Дянков

Костни промени при пациенти с ендогенен синдром на Cushing 29

Н. Овчарова, П. Ангелова-Гатева, Д. Коев

Оценка на състоянието на окислителен стрес при болни със захарен диабет тип 1 със и без усложнения 36

Ж. Геренова

Ролята на някои демографски и клинични фактори за хода на Базедовата болест при лечението с анти тиреоидни препарати 41

Актуални проблеми

Декада на костните и ставните заболявания 2000–2010 48

Съобщения 50

Указания за авторите 51

Талон за абонамент 55



Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. V, number 1, 2000

Contents

Reviews

L. Koeva, D. Dimitrov

Leptin – the Voice of Adipose Tissue 4

Original Articles

L. Koeva, D. Dimitrov, T. Rousseva

Leptin and Cardiovascular Risk Factors among Overweight Diabetics 12

*V. A. Chernogolov, T. A. Romantcova, G. P. Elizarova, V. N. Khramilin,
G. A. Melnichenko, A. A. Bulatov*

Serum hCG β Levels in Women with Mild Hyperprolactinemia 18

E. Kumchev, S. Simeonov, R. Dimitrova, S. Tzvetkova, E. Enchev, D. Dimitrakov

The Influence of Serum Magnesium on Intact Parathormone and Bone
Turnover in Predialysis Patients with Chronic Renal Failure 22

M. Andreeva, R. Shigarminova, L. Diankov

Changes in Bone Mass in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome 29

N. Ovcharova, P. Angelova-Gateva, D. Koev

Evaluation of Oxidative Stress Situation in Type 1 Diabetes Mellitus
Patients with and without Complications 36

J. Gerenova

The Role of Demographic and Clinical Factors in Determination
the Outcome of Thyrostatic Drug Therapy in Graves' Disease 41

Actual Problems

The Bone and Joint Decade 2000–2010 48

New Items 50

Instructions to Authors 51

Subscription Form 55

Лептин – говорителят на мастната тъкан

Л. Коева, Д. Димитров

Клиника по ендокринология, Медицински университет – Варна

Leptin – the Voice of Adipose Tissue

L. Koeva, D. Dimitrov

Department of Endocrinology, Medical University – Varna

Резюме

Затлъстяването е в основата на много от „цивилизационните“ заболявания, които се нуждаят от подобаващо внимание през следващите години. Откриването на лептина възвести „лептиновата ера“ в разбиранията за невроендокринните механизми, регулиращи приема на храна. Синтезиран и секретирани от мастната тъкан, лептинът функционира като аферентен сигнал в отрицателна обратна връзка, регулираща телесното тегло. Дефект в тази сигнална система води до затлъстяване в опитните животински модели. При малък брой затлъстели хора са открити мутации в лептиновия ген или в лептиновия рецептор, като в повечето случаи затлъстяването се съпровожда с високи лептинови нива. Това вероятно се дължи на лептинова резистентност. Непрекъснатото откриване на нови действия на лептина предполага, че той не трябва да се смята единствено за „антиобезитетен“ хормон. Смята се, че лептинът отключва началото на пубертета, повлиява развитието на плода, регулира хомеостазата на глюкозата чрез повлияване на секрецията и действието на инсулина, участва в пато-

Abstract

Obesity is the underlying cause of a great number of „civilization“ diseases on which special attention should be focused in the years to come. The discovery of leptin marks the beginning of the „leptin era“ in the views and concepts for the neuroendocrine mechanisms regulating food intake. Synthesized and secreted by adipocellular tissue, leptin is a hormone functioning as an afferent signal in a negative feedback regulating body weight. Defect in the leptin signalling pathway leads to obesity in test animal models. However mutations in the leptin gene or leptin receptor are found in few obese persons, with most instances of overweight in humans being associated with elevated leptin levels. This is most likely attributable to a state of leptin resistance. The continuous detection of novel leptin actions implies that leptin should be by all means considered as more than just an „anti-obesity“ hormone. It is believed that leptin triggers the onset of puberty, exerts influence on fetal growth, regulates glucose homeostasis through affecting insulin secretion and activity, participates in the pathogenesis of metabolic syndrome, stimu-

генезата на метаболитния синдром, стимулира хематопоезата и т. н. Това предполага потенциална роля на лептина или негови антагонисти в диагнозата, патофизиологията и лечението на много от заболяванията на човешкия организъм.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: лептин, затлъстяване, хипоталамус, захарен диабет, метаболитен (X) синдром.

lates hematopoiesis and the like. Presumably leptin or its antagonists are potentially involved in diagnosing, pathophysiology and management of a number of human disease.

KEY WORDS: leptin, obesity, hypothalamus, diabetes mellitus, metabolic (X) syndrome.

ОТКРИВАНЕ – ПРЕДИСТОРИЯ

В края на XIX в. Клод Бернар за първи път предполага, че постоянството на вътрешната среда подлежи на физиологична регулация. По-късно Канон създава хипотезата за хомеостазата – основа за проучвания на много опитни модели. През 1953 г. G. S. Kennedy допуска съществуването на липостатичен фактор, регулиращ приема на храна и отлагането на мазнини (1). Чрез лезии във вентромедиалния хипоталамус, водещи до гладна смърт, през 1959 г. G. R. Herveу доказва прицелното място на действие на липостатичния фактор (2). Като обект на по-нататъшни проучвания са подложени генетично затлъстелите *ob/ob* (*obese*)(3), *db/db* (*diabetes*) (4) мишки и *fa/fa* (*fatty* или *Zucker*) пльхове (5). Установява се, че при *ob/ob* мишките липсва циркулиращ фактор, докато при *db/db* мишки и *fa/fa* пльхове липсва адекватен отговор към този фактор поради рецепторен дефект. Об-генът, отговорен за синтезата на този липостатичен циркулиращ фактор, е успешно изолиран през 1994 г. от J. Friedman et al. (6). Хормонът, произвеждан от *ob*-гена, е наречен лептин: от „лептос“ (гр.) – слаб.

СТРУКТУРА И СИНТЕЗ

Лептинът е протеин, състоящ се от 167 аминокиселини, от които в процеса на освобождаването му от цитоплазмата се откъсват 21 и по този начин свободната форма, състояща се от 146 аминокиселини, попада в циркулацията. Четири-хеликсната кристална структура на лептина е сходна със структурата на цитокините: IL-6,

IL-11, IL-12, G-CSF и др. В кръвообращението лептинът се пренася, свързан обратимо с транспортни протеини. Освен от бялата мастна тъкан лептинът се секретира и от плацентата (7) и гастро-интестиналния тракт (8). Об-генът, отговорен за синтезата на лептин, е разположен в 7q хромозома, 31 локус, 3 позиция, като се състои от 3 екзона и 2 интрона. Със създаването на радио-имунологична методика за измерване плазмените нива на лептина през 1996 г. (9) стана възможно подробното изучаване на **физиологията на лептиновата секреция**. Нормалната секреция при хора има циркаден пулсативен характер – средно 32 пулса за 24 часа, продължителност на един пулс – 33 min, интервал между отделните пулсове – 43 min, и нощен секреторен пик – 132% над базалната стойност (10). Краткият плазмен полуживот – 24,9 ± 4,4 min, се дължи на бързата елиминация чрез гломерулна филтрация. Установени са 2–3 пъти по-високи серумни нива при жени (11), вероятно поради по-голям процент оментална мастна тъкан (12), както и поради потискащия ефект на тестостерона спрямо лептиновата секреция (13). Множество фактори участват в регулацията на лептиновата секреция (таблица 1).

Основен детерминант на нивото на циркулиращия лептин е количеството бяла мастна тъкан (14). Затова и нормалните концентрации се определят според индекса на телесното тегло (BMI). За BMI от 20 до 25 kg/m² очакваното ниво на лептина е 1,3–3,4 ng/ml за мъже и 5,8–10,4 ng/ml за жени. Вариациите са от 0,03 при анорексия до над 100 ng/ml при някои затлъстели индивиди (15).

Таблица 1. Регулация на лептиновата секреция
Table 1. Leptin secretion regulation

Фактори, повишаващи нивото на лептина/ Factors increasing leptin level	Фактори, понижаващи нивото на лептина/ Factors decreasing leptin level
Инсулин/Insulin	Гладуване/Fasting
Глюкокортикоиди/ Glucocorticoids	Студова експозиция/ Cold exposure
Цитокини (TNF α , IL-1)/ Cytokines	Физическа активност/ Physical activity
Естрогени/Estrogens	Катехоламини/ Catecholamines
Прием на храна/ Food ingestion	Тестостерон/Testosterone
Висока температура/ High temperature	сАМР
Сулфанилурийни препарати/ Sulfanilurein preparations	Дългодействащ соматотропин Longt-lasting somatotropin
α -метил- p -тирозин/ α -methyl- p -tyrosine	Тютюнопушене/Smoking
Краткодействащ соматотропин/ Short-lasting somatotropin	Хипотиреозидизъм/ Hypothyroidism
Глюкозамин/Glucosamine	Тиазолидинедиони (PPAR γ -агонисти)/ (PPAR γ -agonists)
Бъбречна недостатъчност/ Renal failure	

ЛЕПТИНОВ РЕЦЕПТОР И МЕСТА НА ДЕЙСТВИЕ НА ЛЕПТИНА

Година след откриването на лептина беше идентифициран и лептиновият рецептор – Ob-R_L (16). Той спада към клас I (IL-6) цитокинови рецептори, като досега са изолирани 6 изоформи. Дългата изоформа (Ob-Rb) притежава 304 аминокиселинен интрацелуларен домен, докато късите изоформи (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re, Ob-Rf) са без отделни фрагменти на този домен (17). Лептин-рецепторният комплекс стимулира генната транскрипция чрез активиране на цитозолните протеини – JAK (Janus protein – tyrosin kinase) и STAT-3 (signal transducers and activators of transcription). Чрез in situ хибридикация (18) са локализирани различните местоположения на лептиновите рецептори в човешкия организъм (таблица 2).

РЕГУЛАЦИЯ НА ТЕЛЕСНОТО ТЕГЛО И ЛЕПТИН

Известно е, че нормалното телесно тегло се поддържа чрез баланс между приема на храна и разхода на енергия. Тази хомеостаза се ре-

Таблица 2. Разпределение на лептиновия рецептор
Table 2. Distribution of the leptin receptor

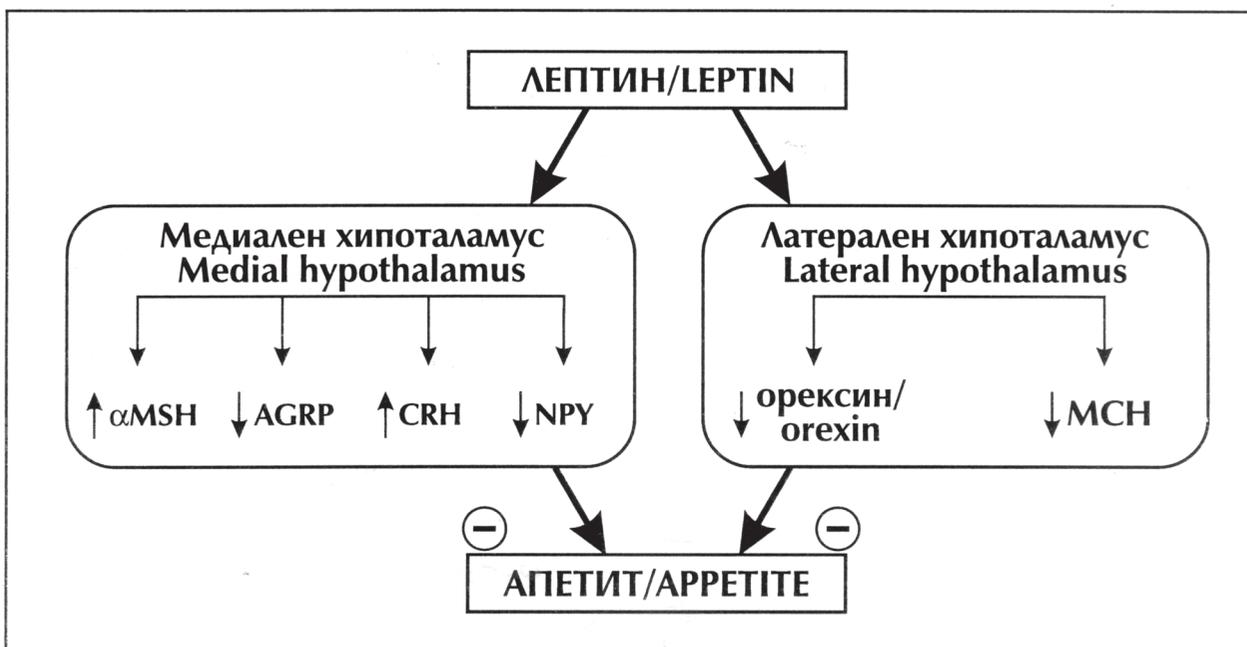
ЦНС/CNS (Ob-Rb)	Периферни тъкани и органи/Peripheral tissues and organs (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re, Ob-Rf)
Хипоталамус/Hypothalamus: nucleus arcuate (ARC) nucleus paraventricularis (PVN) nucleus ventromedialis (VMN) nucleus dorsomedialis (DMN) nucleus supraopticus (SON) латерален хипоталамус (LH)/ lateral hypothalamus (LH)	Панкреас/Pancreas Надбъбреци/Adrenals Бъбреци/Kidneys Черен дроб/Liver Яйчници/Ovaries Тестиси/Testes Сърце/Heart Бял дроб/Lung
Кортекс/Cortex Хипокамп/Hippocampus Таламус/Thalamus Хороидален плексус/ Choroid plexus Лептоменинги/ Leptomeninges	Простата/Prostate Слезка/Spleen Масна тъкан/ Adipose tissue Симпатикусови превертебрални ганглии/ Sympathetic prevertebral ganglia

гулира от централната нервна система, до която достигат различни аферентни сигнали, включващи вкус, мирис, механично разтягане на стомашната мукоза, ниво на кръвната захар, инсулин и свободни мастни киселини и не на последно място – липостатичния сигнал лептин. Централно място в интеграцията на тези сигнали играе хипоталамусът. Там се генерират еферентни пътища, които регулират приема на храна и разхода на енергия. Според класическата теория на Oomura от 1980 г. в хипоталамуса съществуват два региона – вентромедиален център на „ситостта“ и латерален център на „апетита“. Лезии в тези области водят съответно до хиперфагия или до анорексия (19). Според нови данни медиалният и латералният хипоталамус осъществяват сложна взаимовръзка чрез непрекъснато увеличаваща се група от невропептиди (20) (таблица 3). Основен регулатор на тази невроендокринна каскада е лептинът (21) (фиг. 1). Освен това лептинът повишава симпатикусовата активност и термогенезата в кафявата мастна тъкан посредством индукция на новооткрити митохондриални декупелувани протеини (UCP-2 и UCP-3) (22).

По тези два пътя – централен и перифе-

Таблица 3. Невропептиди, регулиращи апетита
Table 3. Neuropeptides regulating appetite

Невропептиди/Neuropeptides	Локализация в хипоталамуса/ Location in hypothalamus	Рецептор/ Receptor	Сила на ефекта/ Intensity of the effect
Пептиди, увеличаващи апетита/Peptides increasing appetite:			
Невропептид/Neuropeptide Y(NPY)	nucleus arcuate	Y1-Y6	+++
Агути протеин/Aguti protein (AGRP)	nucleus arcuate	MC4-R	++
Орексин А и В / Orexin A and B	латерален хипоталамус/ lateral hypothalamus	OX1-R, OX2-R	++
Меланоцитен хормон (MCH)/ Melanocyte hormone (MCH)	латерален хипоталамус/ lateral hypothalamus	MC4-R	++
Галанин/Galanin			+
β-ендорфин/ β-endorphin			+
Динорфин/Dinorphan			+
Пептиди, намаляващи апетита/Peptides decreasing appetite:			
Меланоцито стимулиращ хормон (α-MSH)/ Melanocyte-stimulating hormone (α-MSH)	nucleus arcuate	MC4-R	++
Проопиомеланокортин/Proopiomelanocortine (POMC)	nucleus arcuate	MC4-R	++
Кортикотропин релизинг хормон (CRH)/ Corticotropin releasing hormone (CRH)	nucleus paraventricularis	CRH2-R	++
Глюкагон-подобен пептид 1 (GLP-1)/ Glucagon peptide (GLP-1)	nucleus paraventricularis		+
Кокаин-амфетамин свързан транскрипт (CART)/ Cocaine-amphetamine related transcript (CART)	nucleus paraventricularis	?	+++
Невротензин/Neurotensin			+
Урокортин/Urocortin			+
Холецистокинин/Cholecystokinin			+
Бомбезин/Bombesin			+



Фиг. 1
Fig. 1.

рен, при запазена лептинова сигнална система се поддържа нормално телесно тегло. При затлъстяване с нарастване на мастната тъкан се увеличава и лептиновата секреция (хиперлептинемия). За разлика от експерименталните модели (ob/ob, db/db, fa/fa мишки) при хората досега не са установени мутации в гена, кодиращ синтезата на лептин, нито мутации в лептиновия рецептор. Изключение правят три публикации. В първия случай (23) е установена делеция на гуанин в 133 кодон на ob-гена, а във втория (24) – дефект в 105 кодон, като в резултат се стига до конгенитален лептинов дефицит, опосредстващ затлъстяване в ранна детска възраст. В третия случай (25) се открива липса на трансмембрания и интрацелуларен домен на лептиновия рецептор, което води до затлъстяване, липса на пубертет и намалени нива на TRH и GH. Търсене на нови генетични дефекти е заложено в много бъдещи програми (26).

При по-голямата част от затлъстялата популация хиперлептинемията се дължи на резистентност на действието на лептин. Предложени са две хипотези, обясняващи лептиновата резистентност (20). Според първата съществува дефект в хематоенцефалната транспортна система за лептин. Това се обяснява с факта, че при затлъстяване е установено намалено съотношение лептин в цереброспиналната течност към лептин в серума (27). Втората хипотеза предполага нарушение в лептин зависимата невроендокринна каскада (28). През 1998 г. беше изолирана SOCS-3 (suppressor of cytokine signaling) молекулата, която потиска транскрипцията на JAK/STAT сигналната система на лептин-рецепторния комплекс. Възможно е съществуването и на други молекули, участващи в down-регулацията на пострецепторния лептинов сигнал на ниво хипоталамус. Ниските лептинови нива в останалата част от затлъстялата популация (29) предполага необходимостта от заместителна терапия с лептин. Фаза I и II на клинични изпитания с подкожно приложение на рекомбинантен лептин (фармацевтичната компания Amgen – САЩ) приключили успешно. Резултатите показват 8% намаление на телесното тегло в третираната с лептин група в сравнение с 2% в плацебо-групата. Прилаганата доза от 0,3 mg/kg в продължение на 24 седмици

многократно дневно имитира пулсативния характер на секреция. Като недостатък се отчита съществуването на non-responders група, която не може да бъде определена предварително.

Понастоящем се разработват нови генерации лептин и лептинови аналози. Заместителната терапия при дете с конгенитален лептинов дефицит (30) показва редукция на телесното тегло с 1–2 kg на месец или 16,4 kg за период от 12 месеца.

ЛЕПТИН – ЛИПСВАЩАТА ВРЪЗКА В МЕТАБОЛИТНИЯ СИНДРОМ

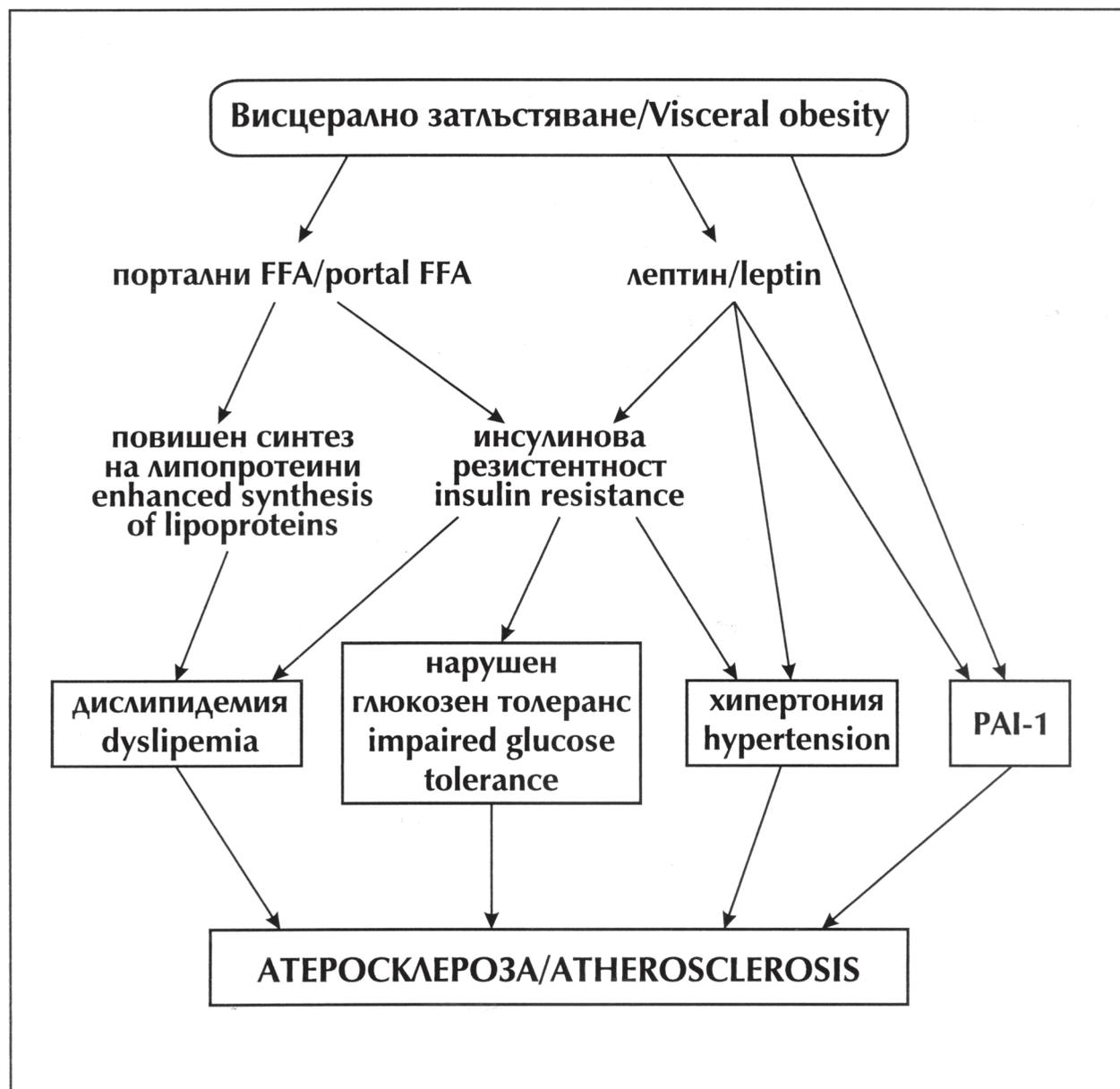
Затлъстяването е доказан рисков фактор за развитие на комплекс от метаболитни нарушения, включващи инсулинова резистентност, хиперинсулинемия, хипертония, дислипидемия и нарушения в коагулационния статус. Асоциацията на тези рискови фактори е наречена от G. M. Reaven синдром X, синдром на инсулиновата резистентност или метаболитен синдром (31). Намесва ли се лептинът като хормон на мастната тъкан в патогенезата на този синдром? Във физиологични концентрации лептинът стимулира първата и втората фаза на инсулинова секреция чрез намаляване на Ca^{++} -зависимата протеинкиназа (32). От своя страна инсулинът увеличава плазмените нива на лептин в дозо-зависим принцип (33). По този начин между лептин и инсулин се осъществява отрицателна обратна връзка. Нефизиологичната хиперлептинемия нарушава инсулиновия сигнал в хепатоцитите чрез намаляване на инсулин-рецепторното автофосфорилиране и фосфорилирането на инсулин-рецепторния субстрат (IRS-1) (34). Високите плазмени концентрации на лептин водят до повишаване на кръвното налягане чрез намаляване на артериалния кръвоток към скелетната мускулатура и спланхникуса (35). Доказана е корелация между лептин и HDL-холестерол, триглицериди и аполипопротеин B (36). Не на последно място хиперлептинемията води до агрегация на тромбоцитите (37) и повишени плазмени нива на PAI-1 (38).

Влиянието на лептина върху всички компоненти на метаболитния синдром е представено схематично на фиг. 2.

ЛЕПТИН – ДОПЪЛНИТЕЛНИ ЕФЕКТИ

Наличието на лептинови рецептори почти в цялото тяло предполага съществуването на допълнителни ефекти на лептина. Най-важна е връзката между лептин и репродукция. Индивидите с лептинов дефицит страдат от затлъстяване и хипогонадизъм (24), като заместителната терапия с лептин коригира този дефект (30).

Предпубертетното нарастване на плазмените концентрации на лептин с 50% води до отключване на пубертета (39). За поддържането на нормален менструален цикъл са необходими минимални концентрации на лептин от 1,85 ng/ml (40). По време на бременност плацентата произвежда лептин (41), който участва в нормалното съзряване на фетуса. Секрецията на лептин от епителните клетки на млечната жлеза има значение



Фиг. 2. Работна хипотеза за механизма на развитие на метаболитния синдром
Fig. 2. Working hypothesis for the mechanism of metabolic syndrome development

за развитието на малкото дете (42). Друг важен допълнителен ефект е стимулирането на хематопоезата посредством активиране на пролиферацията на еритро- и миелоидните предшественици (43). Към допълнителните паракринни действия на лептина могат да се причислят активиране на ангиогенезата (44), регулация на тонуса на вагуса чрез секретирания от стомаха лептин (45) и стимулиране на остеобластната диференциация – факт, обясняващ нормалната костна плътност при лица с наднормено тегло.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Честотата на затлъстяването в днешно време достига епидемични размери. Около 250

млн. хора (или 7% от популацията) са с наднормено тегло, като до 2025 г. се очаква това количество да се удвои. Тази епидемия е резултат на влиянието на околната среда и отключването на етиопатологични механизми, основна роля сред които играе лептинът. Въпреки че първоначално лептинът е определен като „липостатичен“ фактор, който регулира приема на храна, новите открития потвърждават неговата комплексна роля в човешкия организъм. Публикациите, посветени на лептина, вече наброяват над 1000 за периода от откриването му преди 5 г. досега. Това недвусмислено говори за значението на лептина и показва необходимостта от по-нататъшно опознаване на неговата физиология.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Kennedy, G. C. The Role of Depot Fat in the Hypothalamic Control of Food Intake in Rats. *Proc. R. Soc. Series B*, 140, 1953, 578–592.
2. Hervey G. R. The Effect of Lesions in the Hypothalamus in Parabolic Rats. *J. Physiol.*, 145, 1959, 336–352.
3. Hansberger, F. X. Parabiosis and Transplantation Experiments in Hereditarily Obese Mice. *Anat. Rec.*, 130, 1958, 313.
4. Coleman, D. L., K. P. Hummel. Effect of Parabiosis of Normal with Genetically Diabetic Mice. *Am. J. Physiol.*, 217, 1969, 1298–1304.
5. Harris, R. B. S. Role of Set Point Theory in Regulation of Body Weight. *FASEB J.*, 4, 1989, 3310–3318.
6. Zhang, Y., R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, J. M. Friedman. Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. *Nature*, 372, 1994, 425–432.
7. Ma, Z., R. L. Gingerich, J. V. Santiago et al. Radioimmunoassay of Leptin in Human Plasma. *Clin. Chem.*, 42, 1996, 942–946.
8. Lucino, J., C. Mantzoros, A. B. Negro et al. Synchronicity of Frequently-sampled 24 Hour Concentration of Circulating Leptin, Luteinizing Hormone and Estradiol in Healthy Women. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 45, 1998, 2541–2546.
9. Hoggard, N., L. Hunter, J. S. Duman, L. M. Williams, P. Trayhurn, J. J. Mercer. Leptin and Leptin Receptor mRNA and Protein Expression in the Murine Fetus and Placenta. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 94, 1997, 11073–11078.
10. Bado, A., S. Levasseur, S. Attoub et al. The Stomach Is a Source of Leptin. *Nature*, 394, 1998, 790–793.
11. Havel, P. J., S. Kasim-Karakas, G. R. Dubic et al. Gender Differences in Plasma Leptin Concentrations. *Nat. Med.*, 2, 1996, 949–950.
12. Montague, C. T., J. B. Prins, L. Sanders et al. Depot and Sex Specific Differences in Human Leptin mRNA Expression: Implications for Control of Regional Fat Distribution. *Diabetes*, 46, 1997, 342–347.
13. Jockenhovel, F., W. F. Blum, E. Vogel et al. Testosterone Substitution Normalizes Elevated Serum Leptin Levels in Hypogonadal Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 1997, 2510–2513.
14. Ostelund, R. E., J. W. Yang, S. Klein, R. Gingerich. Relation between Plasma Leptin Concentrations and Body Fat, Gender, Diet, Age and Metabolic Covariates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 1996, 3909–3913.
15. Scholz, G. H., P. Englaro, I. Thiele et al. Dissociation of Serum Leptin Concentration and Body Fat Content during Long Term Dietary Intervention in Obese Individuals. *J. Hormone and Metabolic Research*, 28 (12), 1996, 718–723.
16. Tartaglia, L. A., M. Dembski, X. Weng et al. Identification and Expression Cloning of Leptin Receptor, Ob-R. *Cell*, 83, 1995, 1263–1271.
17. White, D. W., K. K. Kuropatwinski, R. Devos, H. Baumann, L. A. Tartaglia. Leptin Receptor (Ob-R) Signaling. Cytoplasmic Domain Mutational Analysis and Evidence for Receptor Oligomerization. *J. B. Chem.*, 272 (7), 1997, 406–571.
18. Mercer, J. G., N. Hoggard, L. M. Williams et al. Localization of Leptin Receptor mRNA and the Long Form Splice Variant (Ob-Rb) in Mouse Hypothalamus and Adjacent Brain Regions by in situ Hybridization. *FEBS Lett.*, 387, 1996, 113–116.
19. Bray, G. A., J. S. Flier, D. A. York. Neuroendocrine Control of the Development of Obesity: Understanding Gained from Studies of Experimental Models of Obesity. *Proc. in Neuroendocrin.*, 4, 1990, 128–181.
20. Flier, J. S., E. Maratos-Flier. Obesity and the Hypothalamus: Novel Peptides for New Pathways. *Cell*, 92, 1998, 437–444.
21. Kalra, S. P., M. G. Dube, S. Pu, B. Xu, T. L. Horroth, P. S. Kalra. Interacting Appetite Regulating Pathways in Hypothalamus Regulation of Body Weight. *Endocrin. Rev.*, 20, 1999, 68–100.
22. Gong, D., Y. He, M. Kavas, M. Retman. Uncou-

pling Protein-3 Is a Mediator of Thermogenesis Regulated by Thyroid Hormone, β_3 -adrenergic Agonists and Leptin. *J. Biol. Chem.*, 272, 1997, 24129–24132.

23. Montague, C. T., I. S. Farooqi, J. P. Whitehead et al. Congenital Leptin Deficiency Is Associated with Severe Early-onset Obesity in Humans. *Nature*, 387, 1997, 292–295.

24. Strobel, A., T. Issad, L. Camoin, M. Ozata, A. D. Strosberg. A Leptin Missense Mutation Associated with Hypogonadism and Morbid Obesity. *Nat. Genet.*, 18, 1998, 213–215.

25. Clement, K., C. Vaisse, N. Lahlou et al. A Mutation in the Human Leptin Receptor Gene Causes Obesity and Pituitary Dysfunction. *Nature*, 392, 1998, 398–401.

26. Perusse, L., Y. C. Cagnon, J. Weisuael, C. Boucard. The Human Obesity Gene Map: the 1998 Update. *Obesity Res.*, 8, 1999, 111–129.

27. Caro, J. F., J. W. Kolaczynski, M. R. Nyce et al. Decreased Cerebrospinal Fluid / Serum Leptin Ratio in Obesity: a Possible Mechanism for Leptin Resistance. *Lancet*, 348, 1996, 159–161.

28. Bjobaek, Ch., J. K. Elmquist, J. D. Franz, S. E. Shoelson, J. S. Flier. Identification of SOCS-3 as a Potential Mediator of Central Leptin Resistance. *Mol. Cell*, 1, 1998, 619–625.

29. Ravussin, E., R. E. Pratley, M. Maffeu. Relatively Low Plasma Leptin Concentrations Precede Weight Gain in Pima Indians. *Nature*, 3, 1997, 238–240.

30. Farooqi, I. S., M. D. Susan, P. H. Jebb et al. Effect of Recombinant Leptin Therapy in a Child with Congenital Leptin Deficiency. *New Engl. J. Med.*, 314, 1999, 879–884.

31. Reaven, G. M. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, 37, 1988, 1595–1607.

32. Daggo-Jack, S., C. Fanelli, D. Paramore, J. Brothers, M. Landt. Plasma Leptin and Insulin Relationship in Obese and Non-obese Humans. *Diabetes*, 45, 1996, 695–698.

33. Malmstrom, R., M. R. Taskinen, S. L. Karonen, H. Jarinen. Insulin Increases Plasma Leptin Concentrations in Normal Subjects and Patients with NIDDM. *Diabetologia*, 39 (8), 1996, 993–996.

34. Cohen, B., D. Novick, M. Rubinstein. Modulation of Insulin Activities by Leptin. *Science*, 274, 1996, 1185–1188.

35. Mark, A. L., M. Correia, D. A. Morgan, R. A. Shaffer, W. G. Hayness. Obesity-induced Hypertension: New Concepts from the Emerging Biology of Obesity. *Hypertension*, 33, 1999, 537–541.

36. Couillard, C., P. Maurieges, D. Prud'homme et al.

Plasma Leptin Concentrations: Gender Differences and Association with Metabolic Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Diabetologia*, 40, 1997, 1178–1184.

37. Nakata, M., T. Yada, M. Soejima, I. Maruyama. Leptin Promotes Aggregation of Human Platelets Via the Long Form of Its Receptor. *Diabetes*, 48 (2), 1999, 426–429.

38. Sodeberg, S., T. Olsson, M. Eliasson, O. Johanson, B. Ahren. Plasma Leptin Levels Are Associated with Abnormal Fibrinolysis in Men and Postmenopausal Women. *J. Intern. Med.*, 245 (5), 1999, 533–543.

39. Mantzoros, C. S., J. S. Flier, A. D. Rogal. Rising Leptin Levels May Signal the Onset of Puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 1997, 1066–1070.

40. Mantzoros, C. S., J. S. Flier, M. D. Lesem et al. Cerebrospinal Fluid Leptin in Anorexia Nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 1997, 1845–1851.

41. Masuzaki, H., Y. Ogama, N. Sagana et al. Nonadipose Tissue Production of Leptin: Leptin Novel Placenta-derived Hormone in Humans. *Nature Med.*, 1997, 1029–1033.

42. Casabiell, P. J., V. Pineiro, M. A. Tome et al. Presence of Leptin in Colostrum and/or Breast Milk from Lactating Mothers: a Potential Role in the Regulation of Neonatal Food Intake. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 1997, 4270–4273.

43. Mikhail, A., E. X. Beck, A. W. Shafer et al. Leptin Stimulates Fetal and Adult Erythroid and Myeloid Development. *Blood*, 98, 1997, 1507–1512.

44. Sierra-Honigmann, M. R., A. K. Nath, C. Murakami. Biological Action of Leptin as an Angiogenic Factor. *Science*, 281, 1998, 1683–1686.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. д-р Л. Коева
Клиника по ендокринология
Медицински университет
ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. L. Koeva, MD
Department of Endocrinology
Medical University
55, Marin Drinov Str.,
9002 Varna, Bulgaria

Лептин и кардиоваскуларни рискови фактори при диабетици с наднормено тегло

Л. Коева, Д. Димитров, Т. Русева*

Медицински университет – Варна

Катедра по ендокринология и гастроентерология

*Катедра по рентгенология и радиология

Leptin and Cardiovascular Risk Factors among Overweight Diabetics

L. Koeva, D. Dimitrov, T. Rousseva*

Medical University – Varna

Department of Endocrinology and Gastroenterology

*Department of Radiology

Резюме

Наднорменото тегло при диабетиците се смята за самостоятелен рисков фактор за развитие на кардиоваскуларни усложнения. Наличието на взаимовръзка между плазмените нива на лептина – хормон, регулиращ телесното тегло, и кардиоваскуларните рискови фактори все още се дискутира.

Целта на проучването е да се изследва наличието на корелация между лептина и отделните компоненти на метаболитния (X) синдром. Серумните нива на лептина бяха измерени с RIA кит (DSL – САЩ) при 45 жени (норма 5,8–10,4 ng/ml) и 25 мъже (норма 1,3–3,4 ng/ml). Установяват се сигнификантни корелации с индекса на телесното тегло (BMI) ($r = 0,58$ за жени и $r = 0,76$

Abstract

Overweight is taken to be an independent risk factor of cardiovascular complications development among diabetic patients. The presence of interdependence between plasma levels of leptin – a hormone regulating body weight – and cardiovascular risk factors is a disputable issue.

It is the purpose of the study to assay the correlation existing between leptin and the single components of metabolic (X) syndrome. Serum leptin levels are measured using RIA kit (DSL – USA) in 45 women (norm 5,8–10,4 ng/ml) and 25 men (norm 1,3–3,4 ng/ml). Significant correlations are documented with the body mass index (BMI) ($r = 0,58$ for women and $r = 0,76$ for men), cholesterol ($r = 0,38$ women and $r = 0,31$ men), triglyc-

за мъже), холестерола ($r = 0,38$ за жени и $r = 0,31$ за мъже), триглицеридите ($r = 0,76$ за жени и $r = 0,79$ за мъже), LDL-холестерола ($r = 0,24$ за жени и $r = 0,37$ за мъже), съотношението LDL/HDL ($r = 0,23$ за жени и $r = 0,36$ за мъже), не-HDL-холестерола ($r = 0,26$ за жени и $r = 0,27$ за мъже), кръвната захар на гладно ($r = 0,79$ за жени и $r = 0,79$ за мъже) и систоличното кръвно налягане ($r = 0,37$ за жени и $r = 0,47$ за мъже).

В заключение – лептинът вероятно повлиява някои от кардиоваскуларните рискови фактори, свързани с метаболитния синдром, по все още неизяснени механизми.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: лептин, затлъстяване, кардиоваскуларни рискови фактори, метаболитен синдром.

С откриването на хормона лептин (“лептос” на гръцки – слаб), синтезиран и секретирани от бялата мастна тъкан, се разкриха нови насоки в изследване патогенезата на затлъстяването (12).

Основната функция на лептина е да потиска апетита на хипоталамично ниво и да стимулира термогенезата – фактори, водещи до редукция на телесно тегло (9, 10). Освен в хипоталамуса лептинови рецептори се откриват и в черния дроб, панкреаса, мастната, мускулната и други тъкани и органи, което предполага наличието на допълнителни ефекти на лептина (11). Нивото на лептина е повишено при хора със затлъстяване (хиперлептинемия), което се обяснява със съществуването на лептинова резистентност (2). In vitro проучванията показват, че високите плазмени нива на лептина повлияват действието на инсулина, което предполага възможна роля на лептина при хиперинсулинемията и инсулиновата резистентност (6). От друга страна, инсулиновата резистентност се свързва с различни метаболитни нарушения, включващи дислипидемия, хипертония, нарушения във фибринолизата (7). Проучванията, изследващи взаимовръзката между отделните кардиоваскуларни компоненти на метаболитния синдром и лептина, не

еридес ($r = 0,76$ women and $r = 0,79$ men), LDL cholesterol ($r = 0,24$ women and $r = 0,37$ men), LDL/HDL ratio ($r = 0,23$ women and $r = 0,36$ men), non-HDL cholesterol ($r = 0,26$ women and $r = 0,27$ men), fasting plasma glucose ($r = 0,79$ women and $r = 0,79$ men) and systolic blood pressure ($r = 0,37$ women and $r = 0,47$ men).

In conclusion it is assumed that leptin most likely affects some cardiovascular risk factors relating to the metabolic syndrome through mechanisms still not enough clarified.

KEY WORDS: leptin, obesity, cardiovascular risk factors, metabolic (x) syndrome.

дават категорични заключения (9).

Цел на настоящото проучване е да изследва хипотезата, предложена от P. Zimmet et al. (4), според която хиперлептинемията вероятно е „липсващата връзка“ в метаболитния синдром.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани бяха 70 души (45 жени и 25 мъже) със захарен диабет тип 2 и наднормено тегло (среден BMI – $32,8 \pm 4,1$ при жените и $33,4 \pm 7,6$ при мъжете). Средната възраст беше $59,1 \pm 8,8$ за жените и $55,7 \pm 9,8$ за мъжете. Всички пациенти бяха с добър контрол на захарния диабет (HbA_{1c} – $7,97 \pm 0,63$ при жените и $7,97 \pm 0,95$ при мъжете). Пациентите бяха разделени в две групи според пола поради възможното влияние на половите хормони (8). Всички жени бяха в менопауза, без да приемат хормонозаместителна терапия. Освен това функционалното състояние на черния дроб, бъбреците и щитовидната жлеза беше нормално.

Плазмените нива на лептина бяха измерени чрез RIA кит (DSL – САЩ) при норма $1,3-3,4$ ng/ml за мъже и $5,8-10,4$ ng/ml за жени и коефициент на вариация от $4,5$ до $8,7\%$. BMI беше определен чрез разделяне на теглото в kg

върху ръста в m^2 . Талията беше измерена по средата между долния ръб на ребрата и илиячните гребени, а ханшът – на нивото на големите трохантери. Холестеролът, триглицеридите, HDL, LDL-холестеролът и пикочната киселина бяха изследвани чрез ензимни методи. Кръвното налягане беше измерено в седнало положение със сфигмоманометър. Кръвната захар беше изследвана след 12-часово гладуване.

За да се определи зависимостта между изследваните показатели от метаболитния синдром и лептина, беше проведен статистически анализ чрез SPC/PI+ статистически софтуер и Excel Microsoft. Използваното ниво на достоверност беше 0,95.

РЕЗУЛТАТИ

Таблица 1 показва клиничните и метаболитните характеристики на изследваните пациенти. Средната концентрация на лептина беше $8,91 \pm 3,03$ ng/ml за жените и $5,46 \pm 3,8$ ng/ml за мъжете.

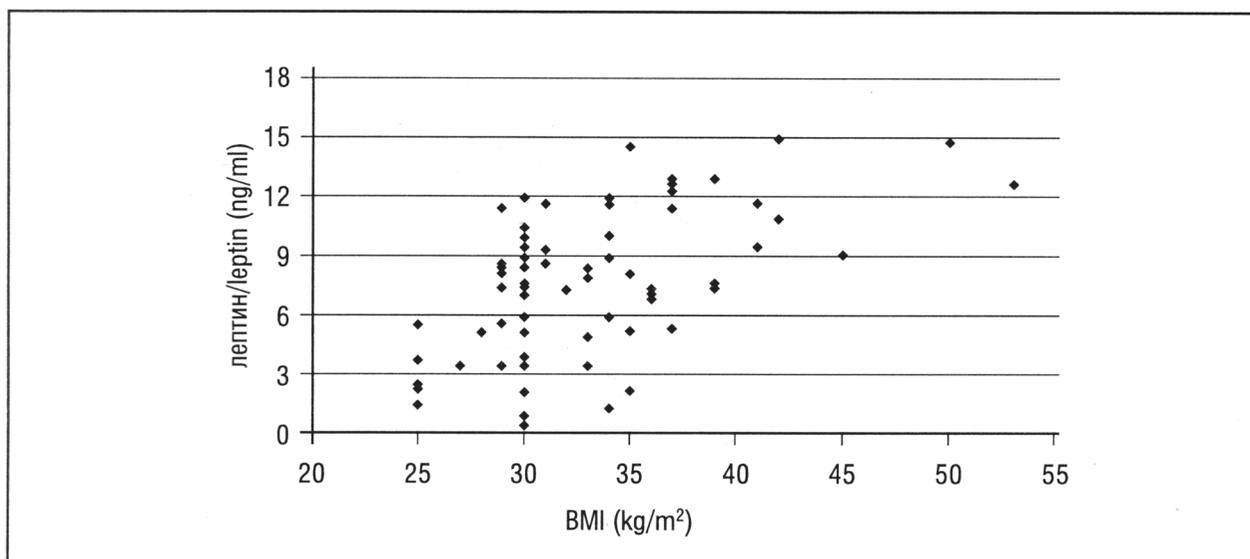
Таблица 2 показва корелацията между лептина и изследваните кардиоваскуларни рискови фактори. Установява се положителна корелация с BMI ($r=0,58$ за жени и $r=0,76$ за мъже), с талията ($r=0,47$ за жени и $r=0,58$ за мъже), кръвната захар на гладно ($r=0,79$ за жени и

$r=0,79$ за мъже), LDL-холестерола ($r=0,24$ за жени и $r=0,37$ за мъже), съотношението LDL/HDL ($r=0,23$ за жени и $r=0,36$ за мъже), не-HDL-холестерола ($r=0,26$ за жени и $r=0,27$ за мъже), систоличното кръвно налягане ($r=0,37$ за жени и $r=0,47$ за мъже), както и отрицателна корелация с давността на диабета ($r=-0,28$ за жени и $r=-0,74$ за мъже) и диастоличното кръвно налягане ($r=-0,42$ за жени и $r=-0,49$ за мъже). При изследване на корелациите между лептина и отделните показатели по групи според степента на затлъстяването стойностите в трите групи като цяло са сходни. Най-отчетливо е нарастването на зависимостта лептин/BMI (фиг. 1) с нарастване на телесното тегло.

Освен по-високата лептинемия жените диабетички са с повече кардиоваскуларни рискови фактори – 85% имат ≥ 2 рискови фактора, за разлика от мъжете – 79%. Установява се стъпаловидно покачване на броя на рисковите фактори с увеличаване на плазмените нива на лептина.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване показва взаимовръзка между лептина и някои от кардиоваскуларните рискови фактори, част от метаболитния синдром – холестерол, триглицериди, LDL-хо-



Фиг. 1. Зависимост лептин/BMI

Fig. 1. Leptin/BMI correlation

Таблица 1. Клинични и метаболитни характеристики
Table 1. Clinical and metabolic characteristics

Показатели/Parameters		Жени/Women (n = 45)	Мъже/Men (n = 25)
Лептин/Leptin	ng/ml	8,91 ± 3,03	5,46 ± 3,80
Хиперлептинемия/Hyperleptinemia	n (%)	40 (87)	20 (87)
Възраст/Age	г./y	59,1 ± 8,8	55,7 ± 9,8
ВМІ	kg/m ²	32,8 ± 4,1	33,4 ± 7,6
Затлъстяване/Overweight	n (%)	37 (80)	16 (70)
I степен/degree (30–34,9)	n (%)	22 (59)	7 (44)
II степен/degree (35–39,9)	n (%)	10 (27)	5 (31)
III степен/degree (≥ 40)	n (%)	5 (14)	4 (25)
Талия/Waist measurement	cm	101,6 ± 10,6	106,4 ± 11,3
мъже с талия/men with waist > 102 cm	n (%)		16 (70)
жени с талия/woman with waist > 88 cm	n (%)	43 (93)	
Ханш/Hip	cm	110,4 ± 11,9	106,6 ± 12,9
Талия/ханш Waist/Hip	0,93 ± 0,07	0,99 ± 0,09	
мъже с талия/ханш / men with waist/hip > 1	n (%)		12 (52)
жени с талия/ханш / woman with waist/hip > 0,85	n (%)	39 (85)	
Холестерол/Cholesterol	mmol/l	6,30 ± 1,20	5,92 ± 1,50
HDL-холестерол/HDL-cholesterol		1,32 ± 0,30	1,13 ± 0,34
общ/HDL / total/HDL		4,74 ± 1,47	5,81 ± 2,56
общ/HDL / total/HDL > 5	n (%)	10 (31)	10 (53)
LDL-холестерол/ LDL-cholesterol		3,88 ± 1,21	3,98 ± 1,14
LDL/HDL		3,17 ± 1,19	4,02 ± 1,76
LDL/HDL ≥ 4,4	n (%)	4 (12)	7 (37)
не-HDL-холестерол/non-HDL-cholesterol		4,71 ± 1,33	4,75 ± 1,03
не-HDL/non-HDL ≥ 4,3	n (%)	16 (50)	10 (53)
хиперхолестеролия/hypercholesterolemia	n (%)	33(72)	15 (65)
антилипемична терапия/antilipemic therapy	n (%)	0	0
Триглицериди/Triglycerides	mmol/l	2,18 ± 1,9	2,47 ± 3,0
хипертриглицеридемия/hypertriglyceridemia	n (%)	23 (50)	14 (61)
Кръвна захар на гладно/Blood sugar before meal	mmol/l	10,7 ± 4,5	9,5 ± 3,1
Давност на диабета/Diabetes longstanding	г./y	11,3 ± 7,7	10,5 ± 6,0
Кръвно налягане/Blood pressure	mm Hg		
систолично/systolic		163,8 ± 17,1	157,1 ± 16,3
диастолично/diastolic		91,1 ± 11,8	90,6 ± 12,5
Хипертония/Hypertension	n (%)	26 (56)	17 (74)
Тютюнопушене/Smoking	n (%)	2 (4)	6 (26)
Пикочна киселина/Uric acid	μmol/l	223,0 ± 65,3	345,0 ± 76,1
Хиперурекемия/Hyperuricemia	n (%)	1 (3)	3 (16)

Таблица 2. Корелация между лептина и изследваните кардиоваскуларни рискови фактори
Table 2. Correlation between leptin and cardiovascular risk factors under study

Показатели/Parameters	Коефициент на корелация (r) Coefficient of correlation (r)	
	жени/women	мъже/men
Възраст/Age	0,29	0,36
BMI	0,58	0,76
Талия/Waist measurement	0,47	0,58
Ханш/Hip measurement	0,34	0,49
Талия/ханш /Waist/Hip	0,04	0,08
Холестерол/Cholesterol	0,38	0,13
Триглицериди/Triglycerides	0,76	0,79
HDL	0,02	0,15
LDL	0,24	0,37
LDL/HDL	0,23	0,36
не-HDL / Non-HDL	0,26	0,27
Холестерол/HDL / Cholesterol/HDL	0,09	0,38
Кръвна захар/Blood sugar	0,79	0,79
Давност на диабета/Longstanding of diabetes	-0,28	-0,74
Систолично RR/Systolic RR	0,37	0,47
Диастолично RR/Diastolic RR	-0,42	-0,49
Пикочна киселина/Uric acid	0,20	0,50
HbA _{1c}	0,27	0,54
Дневна доза на инсулина/Daily doze of insulin (U/24 h)	0,40	0,54

лестерол, не-HDL-холестерол, систолично кръвно налягане. Не е ясно защо пациентите с повисоки плазмени нива на лептина имат повече кардиоваскуларни рискови фактори. Едно от възможните обяснения е, че хората с хиперлептинемия са с по-голям BMI и инсулинова резистентност.

Все още се спори за съществуването на директен ефект върху метаболитните компоненти на X-синдрома. Такъв ефект вероятно съществува, но засега е доказано единствено директното увеличаване на кръвното налягане под влияние на хиперлептинемията чрез намаляване на артериалния кръвоток към скелетната мускулатура и спланхникуса (1). Наличието на лептино-

ви рецептори практически в почти цялото тяло предполага присъствието на допълнителни ефекти на лептина. Все още не е ясно коя е първопричината в порочния кръг лептинова резистентност–хиперлептинемия–затлъстяване–инсулинова резистентност–сърдечно-съдови усложнения.

В заключение, анализът на нашето изследване показва зависимост между лептина и някои от елементите на метаболитния синдром при диабетици с наднормено тегло. Хиперлептинемията би могла да се приеме за самостоятелен рисков фактор за кардиоваскуларни усложнения. По-нататъшните проучвания в тази област биха били от голямо практическо значение.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Agata, J., A. Masuda, M. Takada. High Plasma Immunoreactive Leptin Levels in Essential Hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 1997, 10, 1171–1174.
2. Considine, R. V., M. K. Sinha, M. L. Heiman et al. Serum Immunoreactive Leptin Concentrations in Normal Weight and Obese Humans. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 292–295.
3. Couillard, C., P. Mauriege, D. Prud'homme et al. Plasma Leptin Concentrations: Gender Differences and Association with Metabolic Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Diabetologia*, 1997, 40, 1178–1184.
4. De Courten, P. Zimmet, A. Hodge et al. Hyperleptinemia: Missing Link in the Metabolic Syndrome? *Diabetes Med.*, 1997, 14, 200–208.
5. Haffner, S. M., R. A. Valdez, H. E. Hazuda et al. Prospective Analyses of the Insulin Resistance Syndrome (syndrome X). *Diabetes*, 1992, 41, 715–722.
6. Muller, G., J. Ertl, M. Gerl et al. Leptin Impairs Metabolic Action of Insulin in Isolated Rat Adipocytes. *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 10585–10593.
7. Reaven, G. M. 1988 Banting Lecture: Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, 1988, 37, 1595–1607.
8. Rosenbaum, M., M. Nicolson, J. Hirsch et al. Effect of Gender, Body Composition and Menopause on Plasma Concentrations of Leptin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81, 24–27.
9. Snitker, S., R. E. Pratly, M. Nicolson et al. Relation between Muscular Sympathetic Nerve Activity and Plasma Leptin Concentrations. *Obes. Res.*, 1997, 5, 338–340.
10. Stephens, T. W., M. Basinsky, P. K. Bristow et al. The Role of Neuropeptide Y in the Antiobesity Action of the Obese Gene Product. *Nature*, 1995, 337, 530–532.
11. Tartaglia, L., M. Dembski, X. Weng et al. Identification and Expression Cloning of Leptin Receptor, Ob-R. *Cell*, 1995, 83, 1263–1271.
12. Zhang, R., R. Proenca, M. Maffei et al. Positional Cloning of the Mouse Obese Gene and Its Human Homologue. *Nature*, 1994, 372, 425–432.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. д-р Л. Коева
Катедра по ендокринология и гастроентерология
Медицински университет
ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. L. Koeva, MD
Department of Endocrinology and Gastroenterology
Medical University
55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria

Серумни нива на hCG β у жени с лека хиперпролактинемия

В. А. Черноголов, Т. А. Романцова, Г. П. Елизарова*, В. Н. Крамилин,
Г. А. Мелниченко, А. А. Булатов*

Клиника по ендокринология, Московска медицинска академия
„И. М. Сеченов“ – Москва

*Институт за експериментална ендокринология и химия на хормоните – Москва

Serum hCG β Levels in Women with Mild Hyperprolactinemia

V. A. Chernogolov, T. A. Romantcova, G. P. Elizarova*, V. N. Khramilin,
G. A. Melnichenko, A. A. Bulatov*

I. M. Setchenov Moscow Medical Academy Department of Endocrinology – Moscow

*Institute for Experimental Endocrinology and Chemistry of Hormones – Moscow

Резюме

Серумните пролактинови нива (СПН), надвишаващи 100 ng/ml, са общоприети като типични за същински пролактиноми, докато нивата в диапазона 30–100 ng/ml се свързват с функционални смущения или нарушен нормален инхибиторен контрол от допамина вследствие компресия на питуитарното стебло, причинена от нефункциониращи питуитарни аденоми (НФПА).

Липсата на клинична проява, доказваща хормонална хиперсекреция или снижена биологична активност на хормоните, значително затруднява поставянето на точна диагноза. В около 10% НФПА са способни да синтезират и секретират β -хорионален гонадотропин (hCG β). Целта на изследването е да се докаже приносът на серумните hCG β нива при идентифициране

Abstract

Serum prolactin levels (PRL) exceeding 100 ng/ml are universally accepted as characteristic of true prolactinomas, while levels in the range 30 to 100 ng/ml are associated with functional disorders or normal inhibitory control impairment by dopamine as the result of pituitary stalk compression, caused by nonfunctioning pituitary adenomas (NFPA). The absence of clinical manifestation, evidence of hormone hypersecretion or low biological activity of hormones interfere greatly with making exact NFPA diagnosis. In nearly 10 per cent, NFPA are capable to synthesize and secrete hCG β . It is the aim of the study to assess the contribution of serum hCG β levels in identifying pituitary adenomas. Forty-four women of reproductive age presenting mild hyperprolactinemia are covered by the study. Serum hCG β levels in patients with pi-

на питуитарни аденоми. Изследвани са 44 жени в репродуктивна възраст. Серумните hCG β нива при пациенти с питуитарни микроаденоми на фона на лека хиперпролактинемия са значително по-високи и се различават от тези при пациентите със слабо изразена идиопатична хиперпролактинемия, както и с микроаденоми и умерено повишени СПН (> 100 ng/ml). Хетерогеният характер на hCG β нива при пациентите с микроаденом, съпътстван от лека хиперпролактинемия, е достатъчно основание да се допусне морфологична хетерогенност на питуитарните тумори. Получените резултати доказват, че изследването на hCG β нива в серума допринася за диференциране на генеза на хиперпролактинемия и следователно се препоръчва като допълнителен метод на изследване в диагностиката на питуитарни тумори.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: лека форма на хиперпролактинемия, β -хорионален гонадотропин, нефункциониращ питуитарен аденом, питуитарен микроаденом.

Serum prolactin levels (PRL) greater than 100 ng/ml is widely known to be characteristic of true prolactinomas (3), while the range from 30 to 100 ng/ml is associated with functional reasons: 1) dopamine antagonists ingestion; 2) increase in secretion of physiological PRL-releasing factors (e. g. TRH in primary hypothyroidism); 3) disturbance of normal inhibitory control by dopamine as a result of compression of the pituitary stalk, caused by nonfunctioning pituitary adenomas (NFPA).

The management of patients with pituitary microadenomas (pMi) and baseline serum PRL levels above 100–200 ng/ml is well known. The successful therapy of hyperprolactinaemia permits to reach normoprolactinaemia, reduce tumor size, and improve clinical symptoms, whereas neurosurgery is indicated in pMi resistant to dopamine agonists.

There is no, however, standard practice of survey of patients with mild hyperprolactinaemia (mHPRL) related to pMi. These patients differ from those with moderate or high hyperprolactinaemia (scanty clinical signs; significant fluctuations in se-

rum PRL levels without treatment; frequent increase in NFPA marker serum levels, particularly free α - and/or β -subunit of glycoprotein hormones).

It has been widely recognised that clinically nonfunctioning pituitary adenomas represent one-third (25–30%) of pituitary tumors (1, 2). The absence of clinical manifestation, evidence of hormone hypersecretion or low biological activity of the hormones makes it difficult to accurately diagnose NFPA.

About 10% NFPA are able to synthesize and secrete hCG β molecules into general circulation (7, 5).

The **aim** of study was to assess the contribution of serum hCG β levels evaluation in recognition of pituitary adenomas.

KEY WORDS: mild hyperprolactinemia, β -subunit of chorionic gonadotropin, nonfunctioning pituitary adenoma, pituitary microadenoma.

PATIENTS AND METHODS

44 women of reproductive age with hyperprolactinaemia, who had been at under survey Setchenov Medical Academy of Moscow Department of Endocrinology for the period from 1985

to 1998, entered the study. Group 1 included the women with microadenoma accompanied by mild hyperprolactinaemia; (n = 22), the PRL levels (determined via Automated Chemiluminescence System – ACS-180 + B minimally twice) measured from 25 ng/ml to 100 ng/ml; (sellar area was investigated with MRI). Group 2 (mild idiopathic hyperprolactinaemia; n = 11) consisted of the women with PRL levels from 25 to 100 ng/ml and without the evidence of pituitary involvement; in group 3 (n = 11) women with microadenomas and PRL levels greater than 100 ng/ml. Criteria of exclusion for all groups of the patients were renal, hepatic or thyroid diseases, resulting in their insufficiency; pregnancy, the diseases accompanied by high hCG β levels; dopamine antagonists or estrogene – containing drug intake.

Serum hCG β levels was measured with „hCG β IFA DIA-plus“. Two monoclonal antibodies were used, the first one being directed to the C-end of the β -chain, while the second to another epitope of hCG β . The kit allows to determine the free hCG β and the native hCG with the sensitivity of 2 mIU/ml for the former. This kit used for screening among healthy non-pregnant women the hCG β levels did not exceed 15 mIU/ml. In approximately 97% the cases hCG β levels were 4 mIU/ml or lower.

RESULTS

In group 1 the hCG β levels ranged from 72,4 mIU/ml to inappreciable (below 2), which was accepted for zero in our study. The excess of the normal limits established for the technique used was found in 6 patients (27,2%); in addition, in 2 (9,1%) of them the marker's levels were three times as much as normal. In general, the serum hCG β levels averaged $15,7 \pm 4,7$ mIU/ml ($M \pm m$).

Neither group 2 nor group 1 had serum hCG β levels above norm: in group 2 they measured from 13,9 to 0, the latter occurred in 54,5% (n = 6) patients, the average figures ($M \pm m$) being $2,93 \pm 1,33$ mIU/ml. In group 3 in 54,5% women (n = 6) the concentration of hCG β was below 2 mIU/ml, with the maximum (in one patient) of 10,2 mIU/ml, and the average levels ($M \pm m$) of $1,75 \pm 0,9$ mIU/ml.

The data obtained demonstrated the difference in serum hCG β levels in patients with mild hyperprolactinaemia (group 1) and other two groups (Table 1).

DISCUSSION

Thus, heterogeneity of serum hCG β levels in group 1 allows to assume that it includes the patients with pituitary adenomas of different morphogenesis: some of them harbor true microprolactinomas, while others have NFPA; mild hyperprolactinaemia is likely to result from para- and/or autocrine influence on the pituitary tissue.

The absence of unequivocal laboratory and MRI dynamics in patients with microadenoma accompanied by mild hyperprolactinaemia during the disease enabled us to speculate that mild hyperprolactinaemia can be the consequence of the tumor of the morphogenesis unrelated to PRL-secreting cells.

The basal PRL levels are considered to be a criterion of probability of prolactinoma (6): if PRL levels are as much as 50 ng/ml, the probability of hyperprolactinaemia being caused by prolactinoma makes up 25%, as much as 100 ng/ml – 50%. This is just the reason we carried out this study. In our opinion, the measurement of serum hCG β levels allows with sufficient reliability to distinguish

Table 1. Serum levels of chorionic gonadotrophin β -subunit (hCG β) in the study patients

Parameter	Group 1	Group 2	Group 3
n	22	11	11
$M \pm m$	$15,7 \pm 4,77$	$2,93 \pm 1,3$	$1,75 \pm 0,9$
p (in comparison with group 1)	–	< 0,001	< 0,001

the patients with idiopathic hyperprolactinaemia from those with PRL-secreting pituitary adenoma on the one hand, and persons with true microprolactinoma from pseudoprolactinoma, on the other. Up to date, we have failed to find a paper posing the problem similarly: can the markers of NFPA specified allow to differentiate true prolactinomas from pseudoprolactinomas in mild hyperprolactinaemia?

As was previously mentioned, Honegger J et al (5) showed that pituitary adenomas are able to produce hCG β . A year earlier, Italian researchers Gil-del-Alamo et al (7) had shown that majority of NFPA can produce free α -SU and β -subunit of glycoprotein hormones, mainly hCG β (4).

According to the theory of monoclonal origin of pituitary adenomas, production of hCG β is known not be characteristic of prolactinomas. The heterogeneity of serum hCG β levels in group 1 allows to assume morphological heterogeneity of pituitary tumors, in this group some of pituitary

tumors represent true microprolactinomas, and some microadenomas are actually NFPA (27,2%).

CONCLUSIONS

1. The results show that serum hCG β levels in patients with pituitary microadenomas associated with mild hyperprolactinaemia are significantly higher and differ from those in patients with mild idiopathic hyperprolactinaemia and patients with microadenomas and moderately high PRL levels (> 100 ng/ml).

2. The heterogeneity of hCG β levels in patients with microadenoma accompanied by mild hyperprolactinaemia allows to assume morphological heterogeneity of pituitary tumors.

3. The results of study suggest that evaluation of serum hCG β levels permits differentiating the genesis of hyperprolactinaemia and can be used as an additional method in diagnosing pituitary tumors.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Булатов, А. Г. Киселева, Т. В. Горшкова и др. *Вопросы медицинской химии*, 1995, 5, 19–23.
2. Кушел, Я. В. *Проблемы эндокринологии*, 1993, 4, 59–62.
3. Bevan, J. S. J. *Endocr.*, March 1998, Vol. 56, Suppl., S37.
4. Saccomanno, K., A. Spada, M. Bsetti et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78:5, 1103–1107.
5. Honegger, J., K. Mann, P. Thierauf. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1995, 42:3, 235–241.
6. Blackwell, R. E., Boots, R. L. Goldenberg et al. *Fertil. Steril.*, 1970, 32, 177.
7. Gil-del-Alamo, P., K. Saccomanno, A. Lania. *Eur. J. Endocrinol.*, 1995, 133 (1), 33–37.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. G. A. Melnichenko
I. M. Setchenov Moscow
Medical Academy
Department of Endocrinology
5, Pogodinskay Str., Moscow, Russia
Fax: 007 (095) 248 64 77

Влияние на серумния магнезий върху интактния паратхормон и костния turnover при болни с хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий

Е. Кумчев, С. Симеонов*, Р. Димитрова**, С. Цветкова***,
Е. Енчев*, В. Станчев***, Д. Димитраков

Висш медицински институт – Пловдив

Клиника по нефрология

*Клиника по ендокринология

**ЦИКЛ

***Катедра Рентгенология и РИЦ

The Influence of Serum Magnesium on Intact Parathormone and Bone Turnover in Predialysis Patients with Chronic Renal Failure

E. Kumchev, S. Simeonov*, R. Dimitrova**, S. Tzvetkova***,
E. Enchev*, D. Dimitrakov

Medical University – Plovdiv

Clinic of Nephrology

*Clinic of Endocrinology

**Department of Clinical Laboratory

***Department of Roentgenology

Резюме

Целта на проучването е да установим влиянието на хипермагнезиемията върху костния метаболизъм при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) в преддиализен стадий. Проучени са 46 болни – 21 мъже и 25 жени на

Abstract

The aim of this study is to determine the impact of hypermagnesiemia on bone metabolism in predialysis patients with chronic renal failure (CRF). Forty-six patients were examined – 21 men and 25 women aged 20–60. Serum creatinine, total

възраст от 20 до 60 г. Изследвани са серумен креатинин, общ калций, йонизиран калций, алкална фосфатаза, серумен магнезий, интактен паратхормон (ПХ) и серумен остеокалцин. При всички болни е проведена двойноенергийна остеоденситометрия и компютър-томографска остеометрия на лумбални прешлени. При болните с I ст. ХБН серумният магнезий показва тенденция към завишаване, а при II и III ст. ХБН е достоверно повишен – $1,043 \pm 0,074$ mmol/l, като при 8 (28,57%) от тях е над референтните граници. Интактният ПХ при пациентите с хипермагнезиемия – $170,85 \pm 41,40$ pg/ml, не се различава сигнификантно от останалите с II и III ст. ХБН – $153,47 \pm 23,63$ pg/ml. Същото се установява и за серумния остеокалцин – $113,51 \pm 37,26$ ng/ml при болните с хипермагнезиемия, срещу $120,56 \pm 22,61$ ng/ml. От пациентите с начална ХБН 3 имат остеопороза и 7 – остеопения, а от тези с II и III ст. – 8 с остеопороза и 10 с остеопения. Установена е умерена положителна корелация ($r=0,34$) между серумния магнезий и интактният паратхормон за болните с напреднала ХБН и между остеокалцина и магнезия ($r=0,37$) при тези с начална ХБН. Не се установява сигнификантна корелация между серумния магнезий и остеоденситометричните показатели. Съществуващата лека до умерена хипермагнезиемия при болни с ХБН в преддиализен стадий не редуцира нивото на интактният паратхормон и серумния остеокалцин. Посочените данни изключват самостоятелното използване на серумния магнезий като неинвазивен маркер за оценка на костния turnover.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хронична бъбречна недостатъчност, магнезий, ренална остеоидистрофия, паратхормон, остеокалцин.

Динамиката на костния turnover при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) е все още неуточнен проблем. Заедно с отдавна дискутираните въпроси за ролята на хемодиализната процедура, алуминиевото обременяване, диализно-индуцираната амилоидоза, терапията с активни витамин D метаболити и пр., интерес представляват и факторите, повлиява-

and ionized calcium, alkaline phosphatase, serum magnesium, intact parathormone and serum osteocalcin were analyzed. A dual-energy X-ray absorptiometry ("Lunar") and computed tomographic osteometry of lumbar vertebrae were implemented in all patients. In those at first stage of CRF the serum magnesium shows a trend toward increase while in patients at second and third stage of CRF it is authentically increased – $1,043 \pm 0,074$ mmol/l, and in eight of them (28,57%) it exceeds the reference limits. The intact parathormone in patients with hypermagnesiemia – $170,85 \pm 41,40$ pg/ml does not differ significantly from that in patients at II and III stage of CRF – $153,47 \pm 23,63$. The same dependence is valid for serum osteocalcin – $113,51 \pm 37,26$ ng/ml in patients with hypermagnesiemia versus $120,56 \pm 22,61$. Three of all patients at an opening stage of CRF have osteoporosis and 7 – osteopenia, while 8 of those at II and III stage of CRF have osteoporosis and 10 – osteopenia. A moderate positive correlation ($r=0,34$) was found between magnesium and intact parathormone in the patients at I stage of CRF. No significant correlation was found between magnesium and osteodensitometric indices. The existing slight to moderate hypermagnesiemia in predialysis patients with CRF does not reduce the level of intact parathormone and serum osteocalcin. The obtained data rule out the independent use of serum magnesium as a noninvasive marker for bone turnover assessment.

KEY WORDS: chronic renal failure, magnesium, renal osteodystrophy, parathormone, osteocalcine.

щи началния стадий на възникване и задълбочаване на реналната остеоидистрофия. Днес се счита за все още актуален въпросът за ранните костни промени при пациенти в преддиализен стадий на ХБН.

За ролята на магнезия в патогенезата на бъбречната недостатъчност се знае отдавна, както и за възможността му да понижава при инфузия

нивото на интактния паратхормон (ПХ). От няколко години в литературата се обсъжда въпросът за влиянието на хроничната хипермагнезиемия при хемодиализирани болни и възможността за потискане на интактния паратхормон като активен патогенетичен фактор в развитието на нискообменната костна болест. Понижен костен turnover може да се срещне и при една, макар и неголяма част от болните уремици още в преддиализен стадий, което е доказано и с хистоморфометрични проучвания. Това обикновено се обяснява с прилагането на високи дози калций, фосфат-свързващи агенти, високи дози активни метаболити на витамин D, силно рестриктивна белтъчна диета и пр.

Изхождайки от така визираните пролеми, си поставихме за **цел** да проучим ролята на хипермагнезиемията върху костния метаболизъм при пациенти в преддиализен стадий на ХБН и възможността ѝ да понижава костния turnover при пациенти уремици на консервативно лечение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 46 болни с ХБН в преддиализен стадий – 21 мъже и 25 жени на възраст от 20 до 60 г. Като предварително условие за включване в проучваната група беше изискано болните да не са приемали алуминиеви фосфатно-свързващи агенти, да не са провеждали активно лечение с активни метаболити на витамин D и пр. фактори, които теоретично биха могли да понижат костния обмен. Осемнадесет от пациентите бяха с I ст. ХБН – серумен креатинин до 353,6 $\mu\text{mol/l}$, а 28 с II и III ст. ХБН – креатинин до 800 $\mu\text{mol/l}$. Резултатите са сравнени с контролна група от 35 здрави лица – 15 мъже и 20 жени, съответстващи по пол, възраст и тегло на проучваните пациенти.

При всички болни изследвахме серумен креатинин, магнезий, серумен общ и йонизиран калций (Ca; Ca⁺⁺), серумен фосфор (P), алкална фосфатаза (АФ) на биохимичен анализатор „Optima“ – Kone Instruments, Финландия. От 24-часова урина са изследвани серумен креатинин, Ca, P и е изчислен креатининов клирънс за прецизиране степента на бъбречната недостатъчност, както и уринното съотношение (ratio) –

Ca/Cr и P/Cr, като индиректни показатели на паратиреоидната активност. Интактният паратхормон е изследван чрез имунохемилюминиметричен „сандвичев“ метод с оригинален кит на Incstar Corporation на апарат Magic Lite – Ciba Corning Co. При всички пациенти определихме и нивото на серумния остеокалцин чрез Ria kit – ELSA-OSTEO (CIS – Франция), отчетено на минигамбрияч ABBOTT – USA. Извършена е двойноенергийна остеодензитометрия на лумбални прешлени на апарат „Lunar“ – Lunar Radiation Co – USA, и компютър-томографска остеометрия с количествено определяне на минералното костно съдържимо с компютър-томограф за цяло тяло – модел SYTEC-3000, General Electric – USA.

При интерпретиране на резултатите приложихме критериите на СЗО от 1994 г. за остеодензитометрична оценка на остеопорозата. Използвахме главно два параметъра: процент от нормалната за съответната възраст и пол минерална костна плътност (МКП) или минерално костно съдържимо (МКС) и T-score, изчислен от пиковата костна маса (ПКМ) по формулата МКП – ПКМ/SD.

Резултатите са обработени с вариационен и корелационен анализ.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Серумният магнезий при изследваните от нас болни с I ст. ХБН (n = 18) показва тенденция за увеличение в сравнение с контролната група (таблица 1). Само 2 от болните (11,11%) имаха магнезиево ниво над референтните граници. При пациентите с II и III ст. ХБН (n = 28) серумният магнезий – $1,043 \pm 0,074 \text{ mmol/l}$, е сигнификантно завишен в сравнение с болните с начална степен ХБН и здравите контроли, като при 8 от болните (28,57%) той е значително над референтните стойности. Нивото на интактния паратхормон при пациентите с начална ХБН – $63,42 \pm 15,86 \text{ pg/ml}$, е сигнификантно по-високо в сравнение с контролната група ($p < 0,02$). Достоверна е разликата и между интактния ПХ на болните с II и III ст. ХБН – $153,47 \pm 23,63 \text{ pg/ml}$, и тези с начална бъбречна недостатъчност ($p < 0,01$) и здравите контроли ($p < 0,001$), но сравнен с този на пациентите с хипермагнезиемия от II и III ст. ХБН – $170,85 \pm 41,40$, разлика-

та е недостоверна. Серумният остеокалцин показва аналогични данни в нивото си, подобно на интактния ПХ, като се отчита сигнификантна разлика в нивото му за пациенти с I ст. ХБН, сравнен с контролната група, както и между болните с II и III ст. ХБН, сравнен с тези с начална бъбречна недостатъчност ($p < 0,01$). Нивото на остеокалцина при пациентите с хипермагнезиемия от II и III ст. ХБН – $113,5 \pm 37,26$ ng/ml, не се различава сигнификантно от това на останалите болни. Установи се значителна положителна корелация между нивото на ОК и интактния ПХ ($r = 0,69$). Данните за останалите биохимични показатели, характеризиращи контингента болни, са отразени също в таблица 1.

Анализирайки резултатите от денситометричните изследвания, установихме тенденция към намаляване на процента от възрастовата нор-

ма МКС и МКП между болните с I ст. и тези с II и III ст. ХБН, съответно $94,75 \pm 3,2\%$ срещу $87,32 \pm 3,4\%$ ($p > 0,05$). Подобна тенденция към понижаване с напредване на бъбречната инсуфициенция се отбелязва и за T-score, съответно $-1,156 \pm 0,34$ за болните с I ст. ХБН и $-1,34 \pm 0,31$ за тези с напреднала бъбречна недостатъчност. Разглеждайки поотделно за всеки болен показателя T-score, се установи, че от пациентите с начална ХБН 3 имат данни за остеопороза (ОПО) – T-score $> -2,5$ SD, и 7 за остеопения (ОПЕ) – T-score от -1 SD до $-2,5$ SD. От пациентите с II и III ст. ХБН намерихме при 8 данни за ОПО, а при 10 – ОПЕ.

При анализиране взаимовръзката на серумния магнезий с някои от изследваните от нас биохимични и остеоденситометрични показатели (таблица 2) установихме умерена положител-

Таблица 1. Биохимични и остеоденситометрични показатели при пациенти с ХБН

Table 1. Biochemical and osteodensitometric parameters in patients with CRF

Показатели/ Parameters		Контроли/ Controls n = 30	ХБН I ст. CRF I st. n = 18	p	ХБН II и III ст. CRF II and III st. n = 28	p
Креатинин/ Creatinine	μmol/l	112,35 ± 4,78	241,67 ± 13,73	< 0,001	568,29 ± 39,92	< 0,001
Калций/ Calcium	mmol/l	2,29 ± 0,035	2,19 ± 0,034	< 0,05	2,086 ± 0,056	< 0,05
Йонизиран калций/ Ionized calcium	mmol/l	1,153 ± 0,028	1,164 ± 0,024	> 0,05	1,01 ± 0,03	< 0,001
Фосфор/ Phosphorus	mmol/l	1,147 ± 0,043	1,452 ± 0,071	< 0,001	1,83 ± 0,08	< 0,001
Магнезий/ Magnesium	mmol/l	0,753 ± 0,027	0,832 ± 0,035	> 0,05	1,043 ± 0,074	< 0,02
Алкална фосфатаза/ Alkaline phosphatase	IU/l	177,49 ± 17,56	201,53 ± 12,72	> 0,05	258,41 ± 22,17	< 0,05
Паратхормон/ Parathormone	pg/ml	24,29 ± 1,78	63,48 ± 15,86	< 0,02	153,47 ± 23,63	< 0,01
Остеокалцин/ Osteocalcine	ng/ml	14,61 ± 1,02	51,42 ± 9,63	< 0,001	120,56 ± 22,61	< 0,01
%МКП/МКС / % BMD/BMC	(от норм.) (of norm)	–	94,75 ± 3,2	–	87,32 ± 3,4	> 0,05
T-score		–	-1,156 ± 0,34	–	-1,34 ± 0,31	> 0,05

на корелация ($r = 0,34$) между серумния магнезий и интактния ПХ за болните с II и III ст. ХБН, както и между Mg и серумния ОК ($r = 0,37$) при болните с начална бъбречна недостатъчност. Значителна положителна корелация ($r = 0,63$) отчетохме между серумния Mg и уринното съотношение (ratio) калций:креатинин при болните с I ст. ХБН, докато при тези с II и III ст. ХБН връзката е слаба. Това показва, че с напредване на бъбречната недостатъчност и увеличаване на магнезиемията уринното съотношение калций:креатинин поради напредващата нефросклероза не е достоверен маркер, който би могъл да обективизира костната деструкция и задълбочаващата се ренална остеодинтрофия.

Слаба корелационна зависимост намерихме между Mg ниво и серумния креатинин. Вероятно пиковото креатининово ниво, т. е. величината на гломерулната филтрация, не е единственият определящ фактор за магнезиемията, а известна роля играят видът на основния патологичен процес, довел до бъбречната недостатъчност, продължителността на ХБН и пр. Не се установи сигнификантна корелация и между магнезиевото ниво и остеодинтрометричните показатели.

Динамиката на серумния магнезий, влиянието му върху ПХ и основните клинични про-

яви при пациенти с бъбречна недостатъчност са известни отдавна (1, 3). Доказано е, че магнезият може да модулира ПХ секреция по подобен на калция начин. Установено е, че провокираната хипермагнезиемия може да инхибира ПХ секреция при хора (2, 6).

Механизмът, чрез който магнезият нарушава паратиреоидната функция, е все още неясен, но вероятно различен от този на калция, и този инхибиторен ефект е може би зависим от екстрацелуларната калциева концентрация. Възможността за паратиреоидна супресия при хипермагнезиемия се доказва и при проучване на пациенти с бъбречна недостатъчност, използвали магнезиеви соли като фосфато-свързващи агенти.

Установено е, че дневният орален магнезиев внос супресира костния търновер при млади мъже, като сигнификантно намалява ПХ ниво, което не е свързано с промени в серумния калций. Освен това магнезиевото суплементиране редуцира нивото на биохимичните маркери за костен синтез и деструкция – остеокалцин, деоксипиридинолин и др.

През последните години особено голямо внимание се обръща на адинамичната костна болест като вариант на реналната остеодин-

Таблица 2. Зависимост между серумния магнезий и някои биохимични и остеодинтрометрични показатели
Table 2. Relationship between serum magnesium and some biochemical and osteodensitometric parameters

Показатели/ Parameters	ХБН I ст. CRF I st. n = 18		ХБН II и III ст. CRF II and III st. n = 28	
	r	p	r	p
Магнезий/Креатинин Mg/Cr	0,05	> 0,05	0,26	> 0,05
Магнезий/Паратхормон Mg/PН	0,24	> 0,05	0,34	> 0,05
Магнезий/Остеокалцин Mg/OC	0,37	> 0,05	-0,13	> 0,05
Магнезий/Калций:Креатинин (y) Mg/Ca:Cr(u)	0,63	< 0,01	0,08	> 0,05
Магнезий/% от норм. МКП Mg/% of normal BMD	-0,15	> 0,05	0,07	> 0,05
Магнезий/T-score Mg/T-score	0,03	> 0,05	-0,03	> 0,05

рофия, особено често срещаща се при хемодиализирани болни (13). Като основни фактори за нейното развитие се посочват възрастта на пациентите, наличието на захарен диабет, предозиране на терапията с активни витамин D метаболити, перитонеалната диализа, алуминиевото обременяване и пр.

Напоследък интерес предизвиква и възможността в някои от случаите нискообменната костна болест да се обуславя от перманентната хипермагнезиемия при болните на диализно лечение (10). Това се подкрепя от факта, че повишаването на Mg в диализата намалява серумното ниво на Ca, P и ПХ, а адинамичната костна болест се свързва винаги с наличието на релативно ниско ниво на ПХ. В подкрепа на това становище са все по-често описваните случаи на нискообменна костна болест, несвързани с алуминиево натоварване или други уточнени етиологични причини (7).

При изследване на 110 болни на ХД лечение J. F. Navarro et al. (11) установяват в 73 % от тях наличието на хипермагнезиемия и намират умерена отрицателна корелация с нивото на интактния ПХ ($r = -0,48$). Хемодиализираните пациенти с релативно нисък ПХ ($< 120 \text{ pg/ml}$) са имали най-високо магнезиево ниво, поради което авторите заключават, че хроничната хипермагнезиемия при диализираните пациенти може да намали ПХ синтез и секреция и играе роля в генезата на адинамичната костна болест.

От друга страна, подозренията, че инкорпориранят в костта магнезий, който корелира добре със серумния, може да инхибира формирането на апатитните кристали, не се потвърждават от направените хистоморфометрични проучвания (9). Все още обаче ролята на редица от редките елементи, включително и магнезия, инкорпориран в костта, при болните с ХБН не е напълно уточнена (4).

През последните години все повече внимание привлича проучването на ранните костни промени и динамиката на реналната остео дистрофия в преддиализния стадий (14). Интересът се засилва от описаните промени в съотношението на отделните форми на реналната остео дистрофия, и по-специално появата и увеличаване честотата на апластичната костна болест при болните с ранни стадии на ХБН без налично

алуминиево обременяване (8). Кои са основните причини и дали е възможно началната хипермагнезиемия да повлиява (инхибира) костния търновер при тези пациенти, все още не е уточнено.

За разлика от хемодиализираните пациенти само 21,74 % от нашите болни в преддиализен стадий са имали лека до умерена хипермагнезиемия. Ние намерихме умерена положителна корелация между серумния магнезий и интактния ПХ, което отхвърля тезата, че умерено повишеното магнезиево ниво може да играе супресиращ ефект върху синтеза и секрецията на ПХ при болните с ХБН в преддиализен стадий. Освен това интактният паратхормон при болните с изразена хипермагнезиемия не се различава сигнификантно от останалите пациенти с напреднала ХБН.

От друга страна, остава открита интерпретацията на намерената, макар и слаба отрицателна корелация между магнезия и серумния ОК ($r = -0,13$), както и фактът, че никой от нашите болни с хипермагнезиемия не е имал денситометрични данни за остеоопороза. Слабата корелация между магнезия и използваните от нас остео денситометрични показатели показва, че не може да се използва самостоятелно като маркер за обективизиране динамиката на реналната остео дистрофия при болните с ХБН в преддиализен стадий, но при пациенти с изразена хипермагнезиемия би трябвало да се обсъди възможното му влияние върху вторичния хиперпаратиреоидизъм.

Известна нова насока по отношение влиянието на магнезиемията върху костния търновер дават проучванията върху йонизирания магнезий, отношението му с тоталния магнезий, серумния калций и пр. (12). H. P. Dimai et al. (5) установяват силна положителна корелация между серумния ПХ и йонизирания Mg^{++} ($r = 0,619$), което обуславя тезата, че намаляването на интактния паратхормон е може би свързано с редукция на йонизирания магнезий. Авторите установяват, че маркерите за костен синтез – остеокалцинът и пропептидът на тип I колаген, корелират негативно с Mg^{++} . От друга страна, магнезиевото суплементиране редуцира нивото на Mg^{++} . Може да се предположи, че супресивният ефект върху костообразуването е може би медирано от редукция на йонизирания

магnezий, но не от ПХ или йонизирания калций.

В подкрепа на тази теза е намерената от нас, макар и слаба отрицателна корелация между магnezия и серумния ОК. За прецизиране на това становище е необходимо синхронно определяне на йонизиран и общ серумен магnezий при по-голям брой болни с различна продължителност на бъбречната недостатъчност.

ИЗВОДИ

1. Съществуващата лека до умерена хипермагnezиемия при болни с ХБН в преддиализ-

ен стадий не редуцира нивото на интактния паратхормон. Остава открит въпросът за възможното понижаване костния търновер по друг, несвързан с ПХ, механизъм.

2. Не съществува сигнификантна корелация между серумния магnezий и остеодензитометричните показатели T-score и процента от нормалната за съответната възраст и пол МКС и МКП, което изключва възможността за самостоятелното използване на серумния магnezий като неинвазивен маркер за обективизиране намаления костен търновер при болни с ХБН на консервативно лечение.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Buckle, R. M., A. D. Care, C. W. Cooper, H. G. Gitelman. The Influence of Plasma Magnesium Concentration on Parathyroid Hormone Secretion. *J. Endocrinol.*, 1968, 42, 529–534.

2. Choist, I., S. Steinberg, P. Tropper et al. The Influence of Hypermagnesiemia on Serum Calcium and Parathyroid Hormone Levels in Human Subjects. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, 1221.

3. Contiguglia, S., A. Alfrey, N. Miller, D. Butkus. Total Body Magnesium Excess in Chronic Renal Failure. *Lancet*, 1972, 1, 1300–1302.

4. D'Haese, P. C., M. M. Couttenye, L. V. Lamberts et al. Aluminium, Iron, Lead, Cadmium, Copper, Zinc, Chromium, Magnesium, Strontium and Calcium Content in Bone of End-stage Renal Failure Patients.

5. Dimai, H. P., S. Porta, G. Wirnsberger et al. Daily Oral Magnesium Supplementation Suppresses Bone Turnover in Young Adult Males. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83, 1998, 8, 2742–2748.

6. Gough, I. R., G. A. Balderson, H. M. Lloyd et al. The Effect of Intravenous Magnesium Sulphate on Parathyroid Function in Primary Hyperparathyroidism. *World J. Surg.*, 12, 1988, 463–469.

7. Hercz, G., Y. Pei, C. Greenwood et al. Aplastic Osteodystrophy without Aluminium: The Role of „Suppressed“ Parathyroid Function. *Kidney Int.*, 1993, 44, 860–866.

8. Hernandez, D., M. T. Concepcion, V. Lorenzo et al. Non-aluminic Aplastic Bone Disease in Predialysis Patients: Prevalence and Evolution after Maintenance Dialysis. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 1994, 9, 517–523.

9. Moriniere, P., I. Vinatier, P. F. Westeel et al. Magnesium Hydroxid as a Complementary Aluminium-free Phosphate Binder to Moderate Doses of Oral Calcium in Uraemic Patients on Chronic Haemodialysis: Lack of Deleterious Effect on Bone

Mineralisation. *Nephrol. Dial. Transpl.*, 1988, 3, 651–656.

10. Navarro, J. F., M. L. Macia, E. Gallego et al. Serum Magnesium Concentration and PTH Levels. Is Long Term Chronic Hypermagnesiemia a Risk Factor for Adynamic Bone Disease? *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1997, 31, 275–280.

11. Navarro, J. F., C. Mora, A. Jimenez et al. Relationship between Serum Magnesium and Parathyroid Hormone Levels in Haemodialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.*, 34, 1999, 1, 43–48.

12. Saha, H., A. Harmoinen, K. Pietila, P. Morsky, A. Pasternack. Measurement of Serum Ionized Versus Total Levels of Magnesium and Calcium in Haemodialysis Patients. *Clin. Nephrol.*, 1996, 46, 326–331.

13. Sherrard, D. J., G. Hercz, Y. Pei et al. The Spectrum of Bone Disease in End Stage Renal Failure: An Evolving Disorder. *Kidney Int.*, 1993, 43, 436–442.

14. Tores, A., V. Lorenzo, D. Hernandez et al. Bone Diseases in Predialysis, Haemodialysis and CAPD Patients: Evidence of a Better Bone Response to PTH. *Kidney Int.*, 1995, 47, 1434–1442.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Е. Кумчев
Клиника по нефрология
Висш медицински институт
бул. „В. Априлов“ 15-А, Пловдив 4002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

E. Kumchev, MD
Clinic of Nephrology
Medical University
15-A, V. Aprilov Blvd., 4002 Plovdiv, Bulgaria

Костни промени при пациенти с ендегенен синдром на Cushing

М. Андреева, Р. Шигарминова, Л. Дянков

Клиничен център по ендокринология и геронтология
Медицински университет – София

Changes in Bone Mass in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome

M. Andreeva, R. Shigarminova, L. Diankov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Изследването е направено при 184 болни със синдрома на Cushing (155 с болест на Cushing, 23 с кортикостероми и 6 с ектопична секреция на АКТХ).

Остеопороза се установява при 89,6% от пациентите с болест на Cushing, при 56,5% от болните с кортикостероми и при всички с ектопична АКТХ секреция.

Проследена е също връзката между нивото на кортизола при различните патоморфологични форми на болестта на Cushing и костните промени.

При съчетанието на хиперкортизолизъм с въглехидратни нарушения честотата и тежестта на остеопорозата е по-висока.

Проведената остедензитометрия на предмишница при 15 болни със синдрома на Cushing не е показателна, тъй като тези кости не са предилекционно място за действие на глюкокортикоидите.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: синдром на Cushing, кортизол, костна минерална плътност, остеопороза.

Abstract

The study covers a series of 184 patients with Cushing's syndrome of which 155 present Cushing's disease, 23 – corticosteromas and 6 – ectopic ACTH secretion.

Osteoporosis is observed in 89,6 per cent of Cushing's disease, 56,5 per cent of those with corticosteromas, and in all cases with ectopic ACTH secretion.

An assessment is also done of the relationship existing between cortisol levels in the various pathomorphological forms of Cushing's disease and bone mass changes.

In the event of hypercortisolism accompanied by carbohydrate metabolism impairment, the incidence rate and severity of osteoporosis are rather markedly expressed.

Bone densitometry of the forearm, performed in 15 patients with Cushing's syndrome, is not informative insofar as the forearm bones are not a predilection site of glucocorticoid action.

KEY WORDS: Cushing's syndrome, cortisol, bone mineral density, osteoporosis.

Връзката между костната загуба и хиперкортизолизма е описана за първи път през 1932 г. от канадския неврохирург Cushing, който намира, че остеопорозата и фрактурите са отличителна черта на „неизвестен полигландуларен синдром“, наречен по-късно на неговото име.

Глюкокортикоидната свръхпродукция оказва неблагоприятно въздействие върху костното изграждане, костната резорбция, чревната абсорбция и бъбречната тубулна реабсорбция на калций (3, 8). Остеобластите са едни от клетките, върху които глюкокортикоидите действат директно чрез своите рецептори. В резултат на това се нарушава синтезата на колаген тип I и на неколагеновите белтъци, изграждащи белтъчния матрикс на костта. Остеокалцинът е неколагенов белтък, синтезиран от остеобластите, и серумното му ниво отразява костното формиране. Глюкокортикоидната свръхсекреция намалява концентрацията на остеокалцина и растежните фактори, медиращи ефекта на остеобластите (6, 12).

Остеопорозата се явява най-рано в гърба на турското седло, клиновидните израстъци, както и в костите на трупа, които са най-натоварени (гърбначни прешлени, ребра, таз, ключица), и в по-слаба степен в дългите кости (2, 6). В резултат на това се развиват биконкавни прешлени и компресионни фрактури, предизвикващи намаление на ръста от 5 до 20 cm. Често патологични фрактури се наблюдават в ребрата и тазовите кости. При консолидацията им се оформят характерни хипертрофични калуси, които нерядко рентгенологично се виждат като топковидни плътни сенки.

Цел на настоящото проучване е да се изследват костните промени при ендемогенен хиперкортизолизъм – преди и след лечение, връзката им със съпътстващ захарен диабет, както и с патоморфологичната картина при лекуваните с различен обем адреналектомия (двустранна субтотална, двустранна тотална или тотална и субтотална).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 155 болни с болест на Cushing (126 жени и 29 мъже) на възраст от 14 до 59 г., средна възраст 34,6 г., 23 пациенти с

кортикостероми (15 жени и 8 мъже), при средна възраст 27,5 г. Средната продължителност на заболяването е 3,67 г. за кортикостероми и 6,7 г. при пациентите с болест на Cushing. Обхванатите са и 6 болни с ектопична секреция на АКТХ (3 жени и 3 мъже) на възраст от 22 до 59 г.

Диагнозата е поставена въз основа на клиничната картина, плазмените нива на адренокортикотропния хормон (АКТХ) и кортизола, нарушения ритъм на секрецията им, повишената уринна екскреция на свободния кортизол, 17-хидрооксикортикостероиди (17ОНКС) и 17-кетостероиди (17КС), функционалните тестове за потискане с 2 и 8 mg Дексаметазон. С помощта на компютърна томография се визуализираха патологичните промени в хипофизата и надбъбречните жлези. Локализацията на източника на ектопична АКТХ секреция при двама болни се установи чрез рецепторна скintiграфия с октреоскен и магнитнорезонансна томография. Въз основа на хистоморфологичната находка от надбъбречните жлези пациентите с болест на Cushing се обособиха в три групи – с дифузна, микронодуларна и макронодуларна хиперплазия.

Плазмените и уринните кортизол се определяха по спектрофлуориметричен метод. Определянето на АКТХ бе извършено радиоимунологично с готови търговски набори: на 17КС – по метода на Zimmermann, и на 17ОНКС – по метода на Porter-Silber.

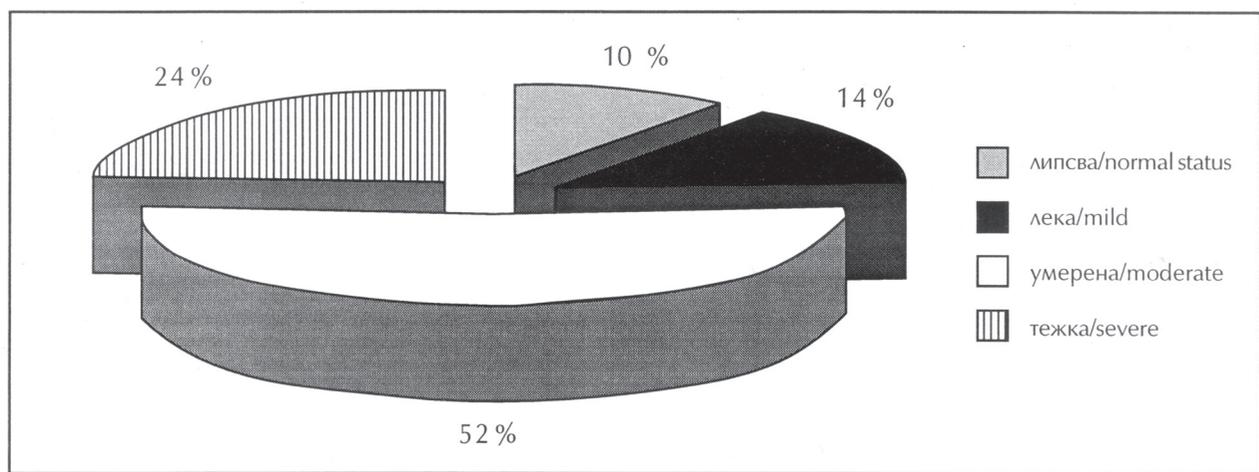
При всички пациенти бяха направени рентгенографии на турското седло, гърдния кош, торакалните и лумбалните прешлени, при показания – и на тазовите кости. Определянето на степента на остеопорозата се извършваше по критериите на Singh, Saville, Rush и Virtama. При 15 болни бе проведена двойноенергийна рентгенова остеоденситометрия на радиус и улна с остеометър pDEXA. Използвахме два основни параметъра – костна минерална плътност (КМП), измерена в g/cm^2 , и КМП за всеки един пациент, сравнена с контроли на съответната възраст, отразена в проценти. Измерването бе извършено на дистално място, което е по-богато на трабекуларна кост.

Статистическата обработка на данните е извършена с Т-тест на Стюdent-Фишер. За ниво на значимост е прието $p < 0,05$.

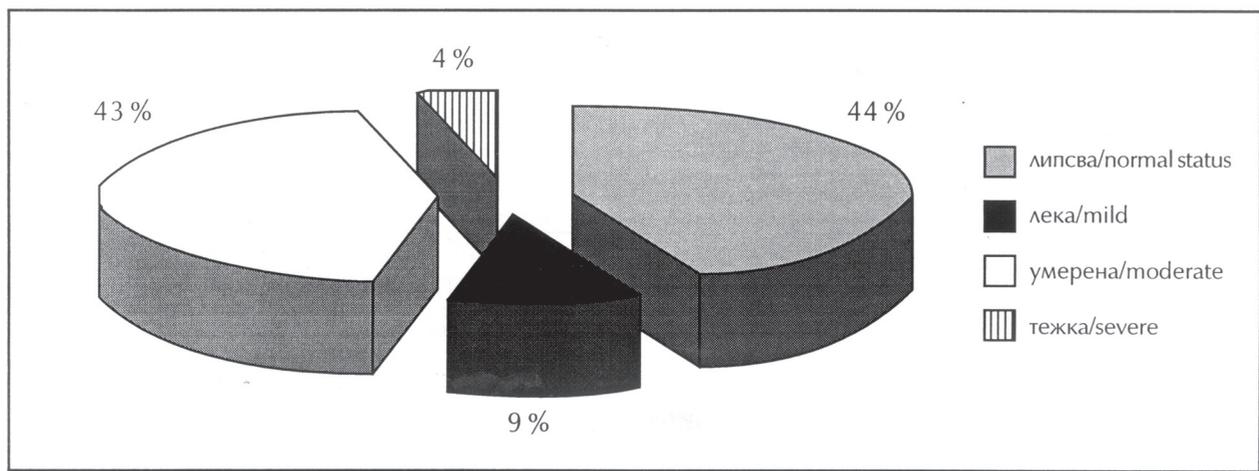
РЕЗУЛТАТИ

Остеопороза се регистрира при 89,6% от пациентите с болест на Cushing (фиг. 1), при 56,5% от болните с кортикостероми (фиг. 2), 100% при ектопична секреция на АКТХ (фиг. 3). При съпоставяне честотата и тежестта на остеопорозата при дифузната, микронодулерната и макронодулерната хиперплазия с групата на кортикостероми се установиха статистически значими разлики – $p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$, $p_3 < 0,01$ (фиг. 4).

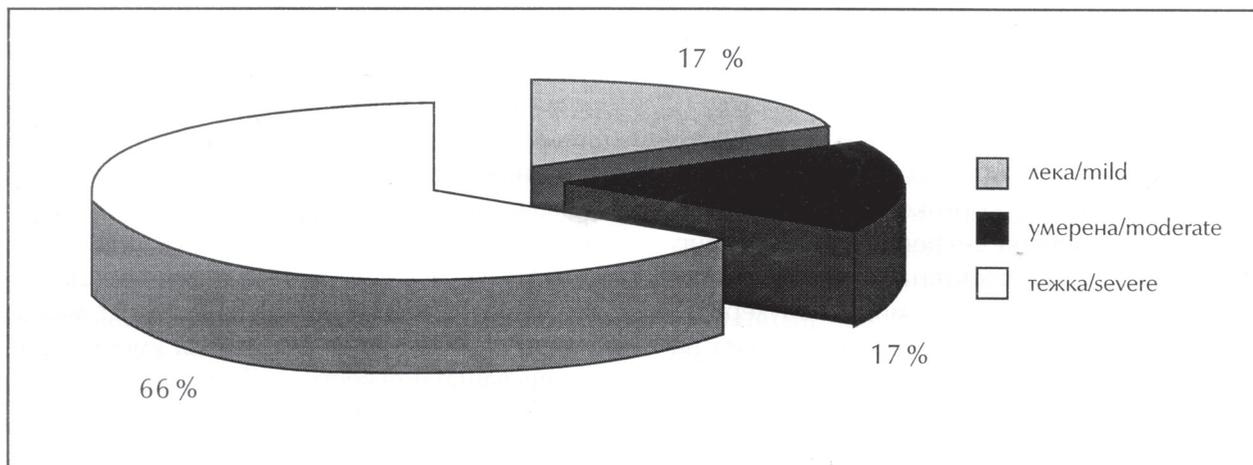
Базалната плазмена концентрация на кортизола показва най-ниска стойност при дифузната хиперплазия, като различията с микро- и макронодулерната хиперплазия са статистически значими ($p_1 < 0,02$, $p_2 < 0,01$). Нивото на кортизола във всяка отделна група кореспондира с тежестта на костните изменения (фиг. 5). Съществува висока корелационна зависимост между степента на остеопорозата (тежка, умерена, лека, липсваща) и тежестта на болестта на Cushing ($r = 0,98$).



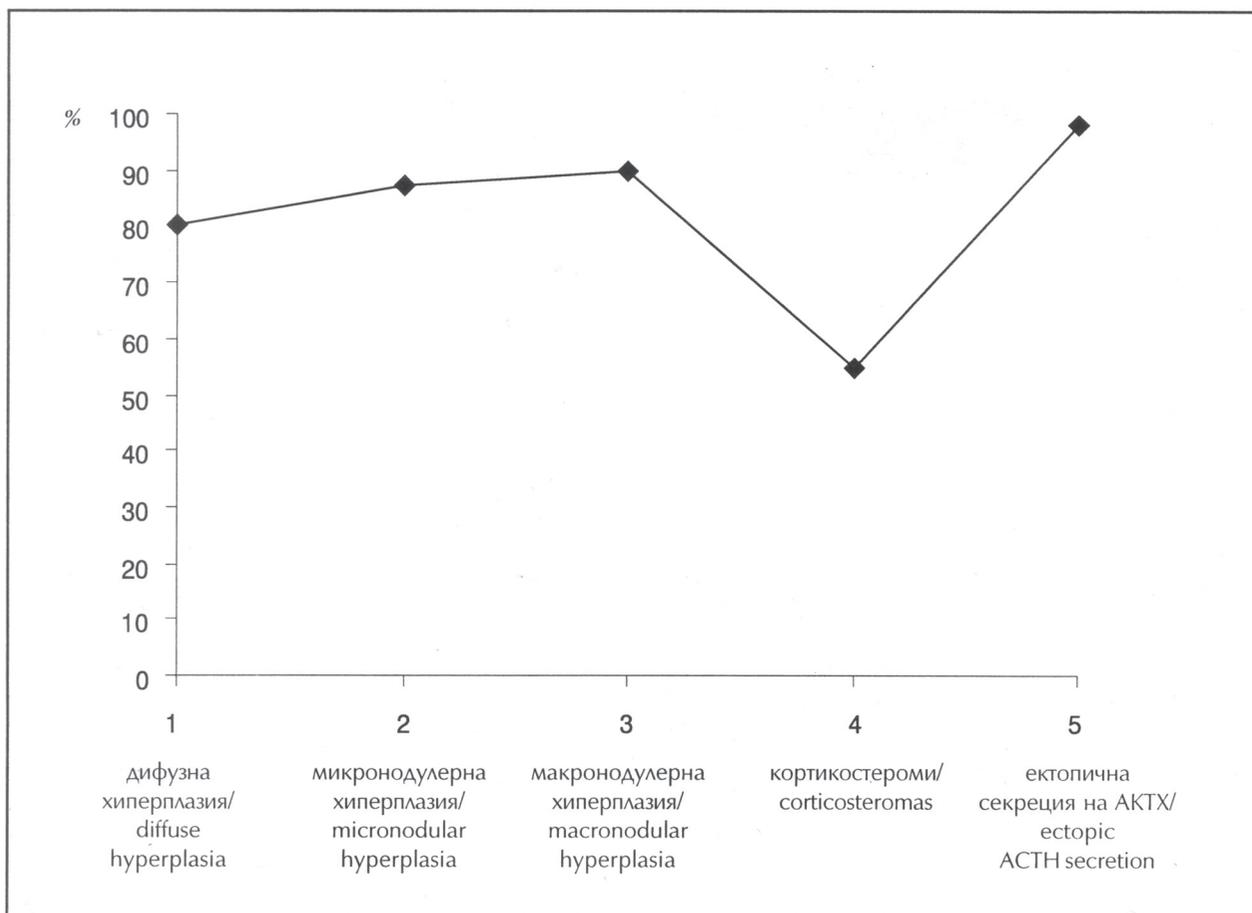
Фиг. 1. Честота на остеопорозата при болест на Cushing
Fig. 1. Incidence rate of osteoporosis in Cushing's disease



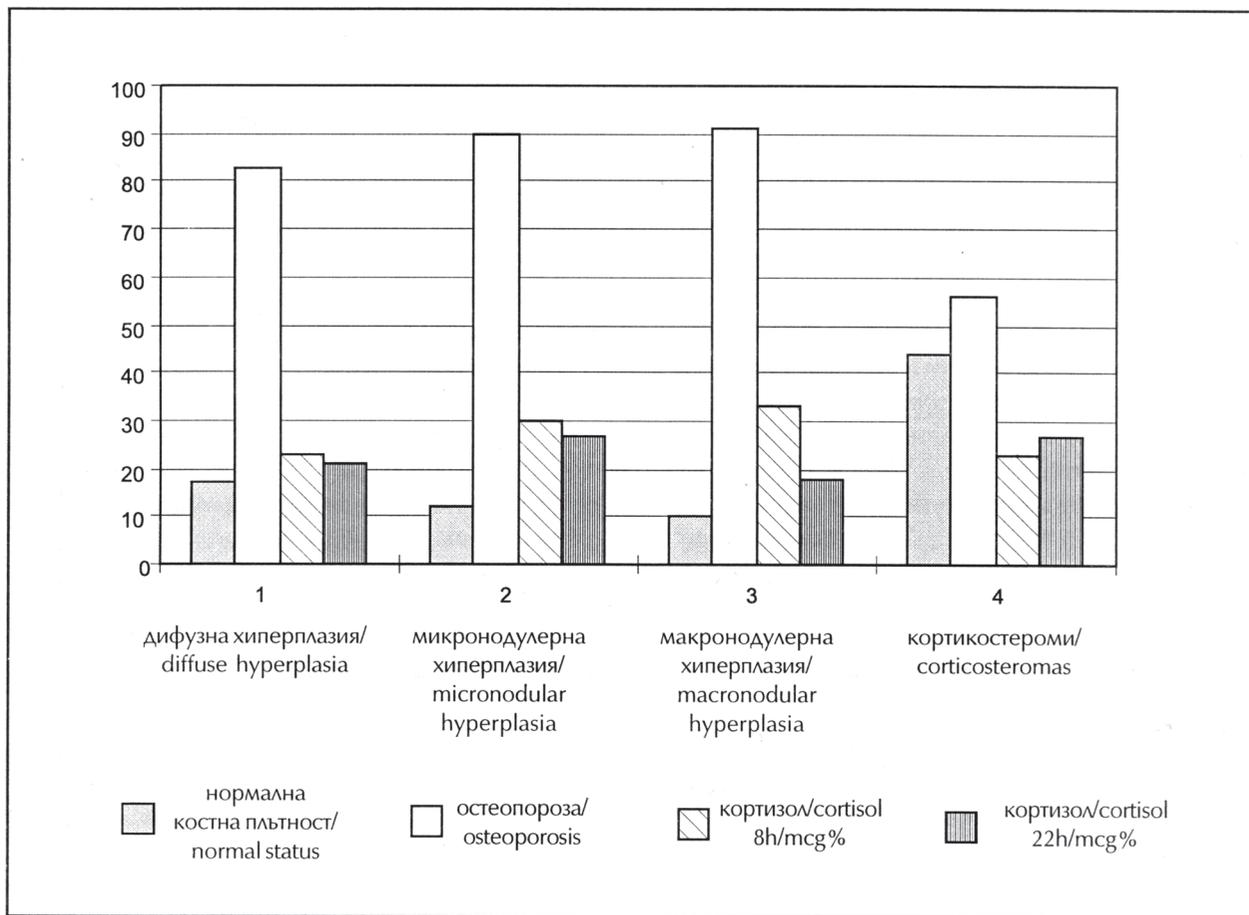
Фиг. 2. Честота на остеопорозата при кортикостероми
Fig. 2. Incidence rate of osteoporosis in corticosteromas



Фиг. 3. Честота на остеопорозата при ектопична секреция на АКТХ
 Fig. 3. Incidence rate of osteoporosis in ectopic ACTH secretion



Фиг. 4. Костни промени при различните патоморфологични форми на хиперкортизолизъм
 Fig. 4. Bone changes in different pathomorphological forms of hyperglucocorticism



Фиг. 5. Връзка между нивото на кортизола и костните промени
 Fig. 5. Relationship between cortisol levels and bone mass changes

Честотата и тежестта на остеопорозата при съчетанието на хиперкортизолизъм с въгле-хидратни нарушения при различните патомор-фологични форми на болестта на Cushing е по-висока. При дифузната и микронодуларната хи-перплазия корелацията е слаба ($r=0,105$ и $r=0,112$), но при макронодуларната хиперпла-зия е изключително голяма ($r=0,7$) поради ви-сокия процент на въглехидратни нарушения. Сходни са резултатите при кортикостероми, къ-дето корелацията е значима ($r=0,55$).

Липсва съвпадение между тежките кли-нични и рентгенови промени с наличие на фрак-тури с различна локализация и остеоденситомет-ричното изследване, което показва 7 болни с нор-мална костна плътност ($0,361 \pm 0,031 \text{ g/cm}^2$), 6 – с остеопения ($0,295 \pm 0,014 \text{ g/cm}^2$), и само 2 болни с остеопороза ($0,245 \text{ g/cm}^2$).

ОБСЪЖДАНЕ

Ретроспективни проучвания при пациен-ти с ендегенен синдром на Cushing показват ре-дукция на костната маса от 40 до 60% и пато-логични фрактури в 16–67% от изследваните болни (7). При наблюдаваните от нас болни ус-тановихме по-висока честота на остеопорозата. Този факт може да се обясни с по-високото ни-во на кортизола и по-голямата продължителност на заболяването. Има съобщения, че остеопо-розата и фрактурите могат да бъдат първа про-ява на хиперкортизолизма (6, 8, 10, 13). Загубата на костно вещество е по-изразена в трабекулар-ната кост, тъй като костната обмяна нормално е по-интензивна в тази кост (11). Засегнат е преди всичко аксиалният скелет, а дългите кости на крайниците продължително време остават интак-

тни. Глюкокортикоидната свръхпродукция потиска остеобластните клетки, като се нарушава растежът, пролиферацията и диференциацията им (7, 8). Промените в активността на остеобластите водят до нарушения в костната микроархитектоника, което създава предпоставки за фрактурен риск. Наблюдава се изтъняване на трабекулите и по-рядко – перфорирането им (12).

Противоречиви са данните в литературата по отношение промените в костната резорбция при болни с хиперкортизолизъм. Различни автори установяват повишени нива на паратиреоидния хормон и промяна в биохимичните маркери на костната резорбция при пациенти с хиперкортизолизъм, но други допускат, че това е рядък феномен (7, 11). Вероятно има преходно увеличение на секрецията на паратиреоидния хормон или е повишена неговата активност. Според други изследователи глюकोкортикоидите усилват отговора на остеобластите спрямо паратиреоидния хормон чрез увеличение броя на неговите рецептори в тези клетки (3). Ph. Orcel смята, че кортикостероидите повишават костната резорбция чрез директно въздействие върху остеокластите. Активирането им може би включва увеличение на рецепторите за интерлевкин-6, тъй като е известно, че цитокините участват в локалната регулация на костните клетки (11). Тези факти показват, че все още не са напълно проучени механизмите, чрез които глюкокортикоидите влияят върху костния метаболизъм (3, 7).

Намалена е чревната резорбция на калций, като причина за това са понижената концентрация на витамин D-зависимия свързващ протеин и настъпилите нарушения в чревния калциев транспорт (12). Свръхпродукцията на глюкокортикоиди предизвиква хиперкалциурия в резултат на директен ефект върху бъбречната тубулна реабсорбция (7, 12). Всички тези ефекти съдействат за намаление на костната плътност.

Ние съпоставихме честотата на остеопорозата при болестта на Cushing и надбъбречните тумори. При различните патоморфологични форми на АКТХ-зависимия хиперкортизолизъм костните изменения са по-изразени в сравнение с кортикостероидите.

При пациенти с кортикостероидна остеопороза се наблюдава по-рядко. Нашите резултати показват нормална костна структура при 43,5% от тях. Този факт може да се обясни с

по-малката давност на заболяването и по-ниската средна възраст на болните.

Добре известен факт е, че промените в костната система играят водеща роля за определяне тежестта на заболяването и инвалидизацията на болните, наред със сърдечно-съдовите и нервно-психичните усложнения. Нашият богат опит потвърждава тези данни.

В настоящото проучване ние установихме, че процентът на пациентите с остеопороза е по-висок при съчетанието на хиперкортизолизъм с въглехидратни нарушения, подобно на други автори, подчертавайки ролята на метаболитните фактори при захарния диабет (промяна в активността на остеобластите и остеокластите, различни нарушения във витаминната обмяна) (7).

Промените в концентрацията на половите хормони допринасят за нарушенията в костната обмяна. Андрогените и естрогените имат анаболен ефект и дефицитът им е важен фактор в патогенезата и глюкокортикоид-индуцираната остеопороза (7, 11). При мъже със синдрома на Cushing концентрацията на тестостерона е намалена с 50% в сравнение със здрави контроли (12). Това вероятно е резултат от потискане на гонадотропната секреция и редуциране на рецепторите за лутеинизиращия и фоликулостимулиращия хормон в тестисите (3, 7). При жени се среща олиго- до аменорея, предизвикана от ефекта на глюкокортикоидите върху хипоталамо-хипофизно-гонадната ос (8).

Друг аспект на нашето проучване е проследяване ефекта от лечението върху костните изменения. Установихме, че при повечето болни остеопорозата персистира след лечение, но се наблюдава тенденция за увеличение на случаите с по-лекостепенна остеопороза за сметка на по-тежките костни нарушения. Това съвпада с данните от литературата за повишение на костната минерална плътност след успешно коригиране свръхсекрецията на глюкокортикоиди (5, 6, 9, 11). При наблюдаваните от R. Hermus болни костната плътност не търпи промени в първите 6 месеца след лечението въпреки несъмнено бързо възстановяване на остеобластната активност. След този период настъпва значително повишение на минералното костно вещество при повечето пациенти с нормални хормонални нива (6). Въпреки това никога не се стига до истинско *restitutio ad integrum*.

Ранна диагноза на остеопорозата може да се осигури чрез различни неинвазивни методи. Тъй като костната загуба настъпва по-бързо в трабекуларната кост в сравнение с кортикалната и може да достигне до 40% в гръбначния стълб, обективна оценка на КМП ще даде количествената компютърна томография и двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия на гръбначни прешлени и бедрена шийка (8). При пациенти с хиперкортизолизъм остеодензитометрията на радиус и улна не е показателна, тъй като тези кости не са предилекционно място за действие на кортикостероидите. При съпоставяне данните от рентгеновите изследвания на костите с резултатите от проведената от нас остеодензитометрия при 15 болни установяваме значително разхождане.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Дянков, Л. Заболявания на надбъбречните жлези. В: Рентгенова диагностика на ендокринните заболявания (Л. Дянков, Л. Величков, Д. Петков, З. Стойков, О. Стоянов). Медицина и физкултура, София, 1990, 102–107.
2. Розинская, Л., В. Новиков, А. Бухман и др. Сравнительная характеристика методов диагностики остеопороза при эндогенном гиперкортизолизме. *Пробл. Эндокринолог.*, 37, 1991, 1, 31–34.
3. Canalis, E. Mechanism of Glucocorticoid Action in Bone: Implication to Glucocorticoid-induced Osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 1996, 10, 3441–3447.
4. Chavalley, T., D. Strong, S. Mohan, D. Baylink, T. Linkhart. Evidence for a Role for Insulin-like Growth Factor Binding Proteins in Glucocorticoid Inhibition of Normal Human Osteoblast – Like Cell Proliferation. *Eur. J. Endocrinol.*, 134, 1996, 591–601.
5. Di Somma, C., A. Colao, R. Pivonello, M. Klain, A. Faggiano. Effectiveness of Chronic Treatment with Alendronate in the Osteoporosis of Cushing's Disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 48, 1998, 5, 655–662.
6. Hermus, A., A. Smal, L. Swinkels, D. Huysmans, G. Pieters, C. Sweep, F. Corstens. Bone Mineral Density and Bone Turnover before and after Surgical Cure of Cushing's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80, 1995, 10, 2859–2865.
7. Hodson, St. Corticosteroid-induced Osteoporosis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 19, 1990, 1, 95–111.
8. Kanis, J. A. Osteoporosis. Blackwell Science, London, 1994, 254S.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдромът на Cushing е сравнително рядко заболяване с много ранна и висока честота на остеопорозата. Намалението на КМП има комплексен характер и е резултат от многобройните неблагоприятни въздействия на глюкокортикоидите върху костта, гастроинтестиналната резорбция и бъбречната екскреция на калций, нарушенията в гонадната функция и придружаващите метаболитни промени. Необходимо е дори при дискретни нарушения в костната структура да се изследва нивото на плазмения кортизол, тъй като остеопорозата може да бъде първа изява на заболяването въпреки липсата на типични клинични изяви.

9. Kleerekoper, M., R. Schiebinger. Skeletal Recovery after Treatment of Cushing's: Still Room for Improvement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80, 1995, 10, 2856–2858.

10. Navarranne, A., A. Tabarin, M. H. Lafage, P. Roger. Isolated Osteoporosis in a Case with Cushing's Disease: Development after Treatment. *Ann. Endocrinol.-Paris*, 52, 1991, 2, 113–118.

11. Orsel, Ph. Glucocorticoid-induced Osteoporosis: Novel Approaches. *Rev. Rhum. (Engl. Ed.)*, 64, 1997, 11, 629–637.

12. Reid, J. Glucocorticoid Osteoporosis – Mechanisms and Management. *Eur. J. Endocrinol.*, 137, 1997, 209–217.

13. Treves, R., V. Louer, C. Bonnet, P. Vergne, M. Remy, P. Bertin. Male Osteoporosis. *Presse Med.*, 27, 1998, 32, 1647–1651.

14. Wigg, S., A. Ehrlich, P. Fuller. Cushing's Syndrome Secondary to Ectopic ACTH Secretion from Metastatic Breast Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol.*, 50, 1999, 5, 675–678.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. М. Андреева
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д.Груев“ 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assos. Prof. M. Andreeva
Clinival Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruiev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Оценка на състоянието на окислителен стрес при болни със захарен диабет тип 1 със и без усложнения

Н. Овчарова, П. Ангелова-Гатева, Д. Коев

Клиничен център по ендокринология и геронтология

Медицински университет – София

Oxidative Stress Situation Assessment in Type 1 Diabetes Mellitus Patients with and without Complications

N. Ovcharova, P. Angelova-Gateva, D. Koev

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Изследвани са 49 болни със захарен диабет тип 1, разделени в две групи: I – без усложнения на захарния диабет (ЗД-1, n = 28), и II – с усложнения на диабета (с микроангиопатия, ЗД-1У, n = 21). Като контроли са изследвани 20 здрави лица, съответстващи по възраст на болните.

Целта на проучването е с биохимични методи да се изследва серум, за да се характеризира и съпостави състоянието на окислителен стрес при двете групи болни.

Установи се достоверно по-ниско ниво на супероксид дисмутаза (СОД) при двете групи болни в сравнение с контролите. Тоталният антиокислителен капацитет (ТАОКС) е достоверно по-нисък и при първата, и при втората група в сравнение с контролите. При ЗД-1 е $22,55 \pm 8,99 \text{ mmol/H}_2\text{O}_2/\text{ml}/\text{min}^{-1}$, а съответно

Abstract

This is a report on 49 patients presenting diabetes mellitus type 1 divided up into two groups, as follows: group one – free of diabetes mellitus complications (DM-1, n = 28), and group two – with diabetic microangiopathy (DM-1C, n = 21). Twenty healthy persons of comparable age are investigated for control purpose.

The goal of the study is to perform serum evaluation using biochemical methods with a view to characterize and compare the oxidative stress situation in either group of patients.

A significantly reduced serum superoxide-dismutase (SOD) activity is documented in both groups, as compared to controls. Total antioxidant capacity (TAOCS) is significantly lower in group one and two, by comparison with controls. In DM-1 it amount to $22,55 \pm 8,99 \text{ mmol/H}_2\text{O}_2/\text{ml}/\text{min}^{-1}$,

при контролите е $34,1 \pm 5,28$ mmol/H₂O₂/ml/min⁻¹ ($p < 0,001$). При ЗД-1У ТАОКС е $24,5 \pm 12,4$ mmol/H₂O₂/ml/min⁻¹ и спрямо контролите $p < 0,01$. ТАОКС не показва достоверни разлики между двете групи болни. Липидните прекиси (ЛП) са достоверно повишени. При ЗД-1 са $2,87 \pm 0,95$ nmol/l, а при контролите са $2,07 \pm 0,65$ nmol/l, като разликите са достоверни ($p < 0,01$). При ЗД-1У ЛП са $3,1 \pm 1,02$ nmol/l (спрямо контролите $p < 0,001$). Липидните прекиси не показват разлики между двете групи болни.

Резултатите сочат наличие на окислителен стрес при болни със захарен диабет тип 1, израз на което са сниженият ТАОКС, увеличеното количество ЛП, повишеният фруктозамин (ФА) и сниженото ниво на СОД в сравнение с контролите. Активността на СОД е по-ниска при болните с усложнения.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: окислителен стрес, свободни радикали, диабет.

and in the controls accordingly $34,1 \pm 5,28$ mmol/H₂O₂/ml/min⁻¹ ($p < 0,001$). In DM-1C it is $24,5 \pm 12,4$ mmol/H₂O₂/ml/min⁻¹ and relative to controls $p < 0,01$. TAOCS does not reveal significant differences between the two groups of patients. Lipid peroxides (LP) are significantly increased. In DM-1 they amount to $2,87 \pm 0,95$ nmol/l, and in the controls $2,07 \pm 0,65$ nmol/l, at significant difference ($p < 0,01$). In DM-1C – $3,1 \pm 1,02$ nmol/l, and relative to controls $p < 0,001$. Lipid peroxides do not show differences between the two groups.

The obtained results point to presence of oxidative stress in diabetic patients type 1, expressed by the decrease in TAOCS, increased amount of LP, increased FA and reduced SOD level, as compared to controls. SOD activity is lower among patients with complications.

KEY WORDS: oxidative stress, free radicals, diabetes.

През последните десетина години нарас-на интересът към изследване на свободните радикали при различни заболявания, и по-специално при диабета, поради участие в етиологията и патогенезата му, а също така при възникване на усложненията му (1, 4, 5). Свободните радикали в повишени концентрации причиняват състоянието на т. нар. окислителен стрес. Това състояние на организма е свързано със свръхобразуване на свободни радикали при намален или изчерпан капацитет на естествените антиокислителни системи и намалени или изчерпани възможности за адаптация (3, 6, 8).

Целта на настоящото изследване е да се охарактеризира състоянието на окислителен стрес при захарен диабет тип 1 със и без усложнения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са група биохимични показатели, използвани при диагностика на окисли-

телен стрес в неспециализирани лаборатории. Най-бърза и надеждна диагностика се осъществява с ЕМР и ЕСР.

Изследвани са 49 болни със захарен диабет тип 1, разделени в две групи:

1. Без усложнения на захарния диабет (ЗД-1) – $n = 28$, на средна възраст $30,8 \pm 10,2$ г., 16 жени и 12 мъже с индекс на телесната маса (ИТМ) $21,34 \pm 3,5$ kg/m².

2. С усложнения на захарния диабет – с микроангиопатия (с диабетна ретинопатия и с нефропатия) (ЗД-1У) – $n = 21$, на средна възраст $36,4 \pm 8,16$ г., 12 жени и 9 мъже с ИТМ $21,8 \pm 3,4$ kg/m².

Като контроли са изследвани 20 здрави лица на средна възраст $30,4 \pm 9,1$ г., без фамилна обремененост, без хронични заболявания и с нормален оГТТ.

Изследвана е активността на супероксид дисмутазата в серума (СОД), където тя попада по различни механизми от тъканите, посредством биохимичен метод (6).

Тоталният антиокислителен капацитет на серума (ТАОКС) също е измерван посредством биохимичен метод. На разположение са тестове за СОД и ТАОКС, предлагани от фирма Randox (8).

Липидните прекуси (ЛП) в серума (субстанции, реагиращи с тиобарбитуровата киселина – ТБАРС) са определяни мануално по биохимичен метод (7).

Фруктозаминът (ФА) е определян по биохимичен мануален метод, на разположение са и тестове на фирма Randox (4).

Гликозилираният хемоглобин (HbA_{1c}) е изследван с тестове на Voehringer.

Кръвната захар е определяна с глюкоанализатор – Векман.

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

РЕЗУЛТАТИ

В таблица 1 са представени данните от средните стойности на гликемиите от 4-кратните кръвноразхарни профили, както и средните стойности на ФА и HbA_{1c}.

Гликемиите не показват достоверни разлики между изследваните групи болни, при които захарният диабет е декомпенсиран.

Средната стойност на ФА както при болните без усложнения, така и при тези с усложнения е достоверно по-висока от средната величина при контролната група ($p < 0,001$ и за двете групи спрямо контролите). Гликозилираният хемоглобин е достоверно по-висок и при двете групи болни в сравнение с контролите.

В таблица 2 са представени данните от изследване на СОД, ТАОКС и ЛП. Супероксид дисмутазата и при двете групи е достоверно по-ниска в сравнение с контролите. Активността на СОД е по-ниска при болните с усложнения в сравнение с тези без усложнения ($p < 0,001$).

Тоталният антиокислителен капацитет е достоверно по-нисък и при първата, и при втората група болни в сравнение с контролите, но не показва достоверни разлики между двете групи пациенти.

Липидните прекуси са достоверно повишени и при двете групи болни спрямо контролите и не показват разлики помежду си.

ОБСЪЖДАНЕ

Получените от нас резултати сочат нали-

Таблица 1. Гликемия, фруктозамин и гликозилиран хемоглобин при болни със захарен диабет тип 1
Table 1. Glycemia, fructosamine and glycosilated hemoglobin in type 1 diabetes mellitus

Групи/ Groups	Средна гликемия от 4-кратни профили/ Mean glycemia from 4-time profiles (mmol/l)	Фруктозамин/ Fructosamine (mmol/l)	Гликозилиран хемоглобин/ HbA _{1c} (%)
ЗД тип 1 без усложнения/ DM without complications	10,1 ± 3,12	3,45 ± 0,86	10,49 ± 4,72
n	28	28	28
ЗД тип 1 с усложнения/ DM with complications	9,62 ± 3,25	3,61 ± 1,06	12,36 ± 3,29
n	21	21	21
Контроли/Controls	4,84 ± 1,02	1,75 ± 0,48	5,30 ± 1,10
n	20	20	20

чие на окислителен стрес при болни със захарен диабет тип 1, израз на което са сниженият ТА-ОКС, увеличеното количество на ЛП, повишеният ФА и HbA_{1c} и сниженото ниво на СОД в сравнение с контролите.

Фруктозаминът отразява степента на гликиране на серумните белтъци. Този показател характеризира процеса на гликиране през последния месец от лечението на пациентите, по-точно последните 7–19 дни. Гликозилираният хемоглобин характеризира процеса на гликиране за последните 2–3 месеца. Знае се, че в процеса на гликиране на белтъците се генерират значителни количества свободни радикали, допринасящи за формиране на състоянието на окислителен стрес (14).

Супероксид дисмутаза е ензим, който трансформира образуваните супероксидни радикали във водороден прекис. Активността на този ензим е значимо снижена при болните със захарен диабет тип 1 в сравнение с контролите. Това намаление може да се дължи, от една страна, на инхибиране на биосинтезата на този ензим, а също така и на промени в активния му център под действие на токсичните свободни радикали, което е известно от литературата (13).

Супероксид дисмутаза е по-ниска при болните с усложнения в сравнение с тези без ус-

ложнения. Интересен е фактът, че активността на СОД се увеличава адаптивно при образуване на повече свободни радикали, но при прекомерното им нарастване ензимът като белтък се уврежда и активността му намалява.

Известно е, че използваният от нас метод оценява специфичната способност на СОД да трансформира супероксидни радикали ($O^{\cdot-}$ в H_2O_2).

Общият антиоксидантен капацитет на серума се формира от редица агенти, и предимно от антиоксидантните ензими СОД, каталаза, глутатион пероксидаза и други оксидази, както и витамините А, Е и С. Намаленият антиоксидантен капацитет сочи значително снижена способност на организма да се освобождава от образувашите се в увеличено количество свободни радикали при диабетно болни (2) и е един сигурен показател за наличие на окислителен стрес (11), както вече беше посочено.

Известно е, че гликираните форми на СОД в серума и тъканите са биологично неактивни. Възможно е гликирането на ензима в серума да бъде една от причините както за снижение на активността на СОД, така и за снижение на ТАОКС. Процесите на гликиране в случая са повишени, което е документирано от увеличените ФА и HbA_{1c}.

Таблица 2. Супероксид дисмутаза, тотален антиоксидантен капацитет на серума и липидни прекиси при захарен диабет тип 1
Table 2. Superoxide dismutase, total antioxidative capacity and lipid peroxides of the serum in type 1 diabetes mellitus

Групи/ Groups	Супероксид дисмутаза/ Superoxide dismutase (U/l)	Тотален антиоксидантен капацитет/ Total antioxidative capacity (mmol/H ₂ O ₂ /ml/min ⁻¹)	Липидни прекиси/ Lipid peroxides (nmol/l)
ЗД тип 1 без усложнения/ DM without complications	333,0 ± 124,5	22,55 ± 8,98	2,87 ± 0,95
n	28	25	25
ЗД тип 1 с усложнения/ DM with complications	259,4 ± 92,8	24,5 ± 12,4	3,10 ± 1,02
n	20	21	20
Контроли/Controls	435,0 ± 136,0	34,1 ± 5,28	2,07 ± 0,65
n	20	20	20
p – 1/3	<0,02	<0,001	<0,01
p – 2/3	<0,001	<0,01	<0,001

Липидните прекиси се разглеждат като продукт, образуван от липидите под токсичното действие на свободните радикали. ЛП задвижват верига, която генерира новообразуването на свободни радикали, които увреждат функцията на различни клетъчни мембрани и други структури. Образованите липидни прекиси са токсични, увреждат съдовия ендотел и ускоряват възникването на атеросклеротични промени. Тях-

ното повишение при диабетно болни е неблагоприятен феномен, още повече на фона на намалената антиоксидантна защита.

В **заключение**, изследването на ФА, HbA_{1c}, СОД, ТАОКС и ЛП представя наличие на състояние на окислителен стрес при болни със захарен диабет тип 1, което е в известна степен по-задълбочено при пациентите с усложнения.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Baynes, J. W. Role of Oxidative Stress in Development of Complications in Diabetes. *Diabetes*, 40, 1991, 405–412.
2. Collier, A., R. Wilson, H. Bradley et al. Free Radical Activity in Type 2 Diabetes. *Diabetic Med.*, 7, 1990, 27–30.
3. De Mattia, G., X. C. Bravi, O. Laurenti et al. Reduction of Oxidative Stress by Oral N-acetyl-L-cystein Treatment Decreases Plasma Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 Concentrations in Non-obese, Non-dyslipidaemic, Normotensive Patients with Non-insulin Dependent Diabetes. *Diabetologia*, 41, 1998, 11, 1392–1396.
4. Gordon, J. Determination of Fructosamine in the Serum. *Clin. Chim. Acta*, 3, 1987, 87–90.
5. Lyon, T. J. Oxidised Low Density Lipoproteins: A Role in the Pathogenesis of Atherosclerosis in Diabetes? *Diabetic Med.*, 8, 1991, 411–419.
6. Marklund, M. Plasma EC-SOD Activity in Insulin Dependent Diabetes in Children. *Clin. Chim. Acta*, 148, 1984, 299–305.
7. Mithara, M. Lipid Peroxidation – Its Measurement and Significans. *Analytical Biochemistry*, 86, 1978, 271–278.
8. Nakamura, H. Serum Oxidation Activity and Rheumatismal Arthritis. *Int. J. Tissues Reactions*, 9, 1987, 4, 307–316.
9. Nadler, J., L. Winer. Free Radicals, Nitric Oxide and Diabetic Complications. In: Diabetes Mellitus. Eds. D. Le Roith, S. I. Tayler, J. M. Olefsky. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996, 840–847.
10. Oberley, L. W. Free Radicals and Diabetes. *Free Radic. Biol. Med.*, 5, 1988, 113–124.
11. Sano, T., F. Umeda, T. Hahimoto et al. Oxidative Stress Measurement by in vivo Electron Spin Resonance Spectroscopy in Rats with Streptozotocin-induced Diabetes. *Diabetologia*, 41, 1998, 11, 1355–1360.
12. Tesfameriam, B. Free Radicals and Diabetic Endotelial Cell Dysfunction. *Free Radic. Biol. Med.*, 16, 1994, 3, 383–391.
13. Wehmeier, J. R., A. D. Mocradian. Antioxidative and Autoxidative Potential of Simple Carbohydrates. *Free Radic. Biol. Med.*, 17, 1994, 83–86.
14. Wolf, S., Z. Y. Jiang, J. V. Hunt. Protein Glycation and Oxidative Stress in Diabetes Mellitus and Ageing. *Free Radic. Biol. Med.*, 10, 1991, 339–352.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Доц. д-р Н. Овчарова
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д.Груев“ 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
Assos. Prof. N. Ovcharova
Clinival Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Ролята на някои демографски и клинични фактори за хода на Базедовата болест при лечението с антитиреоидни препарати

Ж. Геренова

Клиника по ендокринология, Катедра „Пропедевтика на вътрешни болести“
Медицински факултет, Тракийски университет – Стара Загора

The Role of Demographic and Clinical Factors in Determination the Outcome of Thyrostatic Drug Therapy in Graves' Disease

J. Gerenova

Clinic of Endocrinology, Department of Propedeutics of Internal Medicine
Medical Faculty, Thracian University – Stara Zagora

Резюме

Противоречиви са схващанията за оптималния лечебен подход при пациентите с Базедова болест – тиреостатично лечение, субтотална тиреоидектомия или лечение с радиоактивен I^{131} . Лечението на Базедовата болест с антитиреоидни препарати е предпочитан метод от много от клиницистите, но често пациентите имат рецидив на заболяването. Цел на настоящото проучване е да се детерминира ролята на някои демографски и клинични фактори за изхода на лечението с антитиреоидни препарати при паци-

Abstract

Opinions on the optimal therapeutic approach to hyperthyroidism are conflicting, with three procedures being mainly used: antithyroid drug therapy, subtotal thyroidectomy and radioiodine (I^{131}) therapy. Antithyroid drug therapy is usually given preference by most clinicians, although relapses often occur. It is the purpose of the study to assay the effect of some demographic and clinical factors on the outcome of treating Graves' disease patients with antithyroid drugs (ATD). One-hundred twenty patients with Graves' disease (96

енти с Базедова болест. Проучени са 120 пациенти с Базедова болест (96 жени, 24 мъже), средна възраст $41,93 \pm 12,61$ г., като 53 (44,2%) от тях рецидивират след лечението със стандартен медикаментозен курс с тионамиди с продължителност 12–24 месеца. Приемахме постигане на медикаментозна ремисия, ако пациентът оставаше еутиреоиден за минимум 15 месеца след прекратяване на медикаментозния курс. Намерихме зависимост на честотата на рецидивите на Базедовата болест от възрастта на пациента, големината на щитовидната жлеза, наличието на ендокринна офталмопатия и тежестта на симптоматиката на заболяването. Установихме ролята на наличието на острия възпалителен процес като отключващ фактор за началото на заболяването. Фамилната обремененост за аутоимунни тиреоидни заболявания, хроничните стресови въздействия и гастро-интестиналната инфекция са фактори, които могат да влияят на честотата на рецидивите на Базедовата болест.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Базедова болест, тиреостатици, рецидив.

Лечението на Базедовата болест с анти-тиреоидни препарати е метод на първи избор за голяма част от ендокринолозите в Европа (10). Големият проблем пред клиницистите е, че след медикаментозното лечение от 12–24 месеца около 50% от пациентите имат рецидив на симптоматиката (6). Развитието на заболяването зависи от генетичните фактори, факторите на околната среда и имунното състояние на организма, следователно клиничната изява може да се модулира от взаимодействието на факторите помежду им. Допълнително влияят възрастта и полът. Значението на демографските и клиничните фактори за хода на заболяването е нееднозначно интерпретирано от различните изследователски групи (1–5, 8, 9, 13), поради което проучването на този проблем продължава.

women, 24 men) at mean age $41,93 \pm 12,61$ years are covered by the study; in 53 of the total (44,2%) relapses are noted following treatment with methimazole (MMI) over periods ranging from 12 to 24 months. Remission is deemed as attained in patients remaining euthyroid for minimum 15 months after ATD therapy discontinuation. The incidence rate of Graves' disease recurrences depends on the patient's age, size of goiter, presence of ophthalmopathy and severity of the disease. The role played by the presence of acute inflammatory process as a factor triggering the onset of hyperthyroidism is also assayed. The positive familial history of thyroid autoimmune diseases, chronic stress situations and gastrointestinal infection are all factors that may influence the incidence rate of Graves' disease relapses.

KEY WORDS: Graves' disease, antithyroid therapy, recurrence.

Цел на настоящото проучване е да се детерминира ролята на основните демографски и клинични фактори за хода на Базедовата болест при 120 проспективно проучени пациенти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването са включени 120 болни (24 мъже, 96 жени) с Базедова болест, средна възраст $41,93 \pm 12,61$ г. Диагнозата е поставена на базата на клинични белези за хипертиреоидизъм; високи стойности на серумните нива на T_3 и T_4 при недоловим TSH; дифузна ехоструктура на щитовидната жлеза. Пациентите са изследвани клинично, хормонално и ехографски при диагностициране на заболяването, на всеки 3-месечен интервал при лечението с тиреостатици, както

и 2 месеца след прекратяването му или при настъпване на рецидив на хипетиреоидната симптоматика. Лечението се провеждаше с тиреостатици от групата на тионамидите в продължение на 12 до 24 месеца. Приемахме постигане на медикаментозна ремисия, ако пациентът оставаше клинично и хормонално еутиреоиден минимум 15 месеца след прекратяване на медикаментозния курс.

За контролна група служеха 30 подбрани по пол и възраст здрави лица без анамnestични и клинични данни за тиреоидни заболявания.

За оценка на пациентите са използвани следните клинични и инструментални методи на изследване:

I. Анкета, включваща следните въпроси: 1. Име. 2. Адрес. 3. Възраст. 4. Пол. 5. Тютюнопушене – брой цигари дневно и години. 6. Продължителност на симптоматиката преди диагностициране на заболяването. 7. Наличие на стресови ситуации преди отключване на симптоматиката (до 6 месеца) и в хода на заболяването. 8. Фамилна обремененост за Базедова болест или други заболявания на щитовидната жлеза. 9. Наличие на други аутоимунни заболявания у пациента. 10. Наличие на съпътстващи алергични заболявания.

II. Клиничен преглед за определяне тежестта на хипертиреоидизма и изчисляване на индекса на Crooks за оценка тежестта на симптоматиката при всяко изследване на пациента.

III. Оценка на наличието на очни симптоми, като те се класифицират по критериите на Американската тиреоидна асоциация (S. Werner) от клас 0 до клас 6. За наличие на ендокринна офталмопатия приемаме съществуването на симптоми от клас 2 до клас 6.

IV. Големина на щитовидната жлеза. Определян е ехографски обемът на щитовидната жлеза. Ехографското изследване на щитовидната жлеза е извършвано с ехограф Siemens-SL, с линеарен трансдюсер с честота 7,5 MHz. Обемът на всеки тиреоиден лоб сме определяли по формулата за изчисляване обема на елипсоид (Brunn et al.):

Обем (ml) = максимална височина (cm) x максимална ширина (cm) x максимална дебелина (cm) x 0,479

Статистическият анализ е направен с компютърна програма. Извършени са стандартни непараметрични и параметрични тестове (t-test, χ^2). Стойностите са изразени като средна стойност \pm SD. За сигнификантни разлики са приемани стойности за $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

В периода на ранната терапевтична ремисия (15 месеца след спиране на тиреостатичното лечение) 67 (55,8%) болни останаха в еутиреоидно състояние (група А), а рецидивираха 53 (44,2%) болни (група В). Периодът на клиничното наблюдение на пациентите с ремисия беше $27,1 \pm 9,2$ месеца (15–48 месеца) след спиране на лечението. Рецидивите настъпиха средно $6,4 \pm 3,8$ месеца (3–15 месеца) след медикаментозния курс.

Демографските и клиничните характеристики на включените в проучването пациенти са представени в таблица 1.

От пациентите с ендокринна офталмопатия пушачи (пушат над 5 цигари дневно) са 13 (38,2%), а непушачи – 21 (61,8%). От групата пациенти без очни усложнения пушачите са 31 (36%), а непушачите – 55 (64%) ($p = 0,82$).

При 15 (12,5%) пациенти бе установена инструментално клинично изявена гастро-интестинална патология: 12 (10%) бяха с язвена болест (11 – с язва на дванадесетопръстника и 1 – с язва на стомаха) – 3 от група А и 9 от група В; 1 – с атрофичен гастрит; 2 – с ерозивен гастродуоденит.

В таблица 2 е представена промяната на тежестта на хипертиреоидната симптоматика, оценена по индекса на Crooks. Индексът на Crooks на контролната група е 13 ± 2 .

Средният обем на щитовидната жлеза на всички проучени болни в началото на заболяването е $29,62 \pm 11,94$ ml (12,3–65,5 ml), а на контролната група е $10,00 \pm 3,29$ ml (4,17–16,60 ml). В таблица 3 е представена динамиката на обема на щитовидната жлеза при пациентите с Базедова болест. След 12–18-месечно лечение обемът на щитовидната жлеза на пациентите от група А намаля спрямо изходния ($p = 0,0000$), а в група В той е статистически значимо по-висок от изходния ($p = 0,049$).

Таблица 1. Демографски и клинични данни за пациентите с Базедова болест
 Table 1. Demographic and clinical data of Graves' disease patients

Показатели/Parameters		Болни с Базедова болест Patients with Graves' disease n = 120	Болни с ранна ремисия (A) Patients with early remission (A) n = 67	Болни с рецидив (B) Patients with relapse (B) n = 53	P (A vs B)
Пол/Gender (м/ж)(men/women)		24/96	14/53	10/43	0,78
Възраст	г./у	41,93 ± 12,61 (12–69)	44,4 ± 11,3 (19–69)	38,8 ± 13,5 (12–62)	0,01*
< 40 г./ > 40 г. / < 40 у/ > 40 у		45/75	20/47	25/28	0,05*
Ендокринна офталмопатия/ Endocrine ophthalmopathy	да/не yes/no	34/86	9/58	25/28	0,0000*
Продължителност на симптоматиката/ Longstanding of symptomatology	месеци months	4,7 ± 3,8 (1–24)	4,4 ± 3,4 (1–24)	5,0 ± 4,2 (1–24)	0,39
Предходен епизод/ Preceding episode	да/не yes/no	8/112	4/63	4/49	0,73
Тютюнопушене/ Smoking	да/не yes/no	44/76	22/45	22/31	0,32
Фамилна обремененост за болести на щитовидната жлеза/ Positive familial history of thyroid gland diseases	да/не yes/no	32/88	15/52	17/36	0,23
Фамилна обремененост за автоимунни болести/ Positive familial history of autoimmune diseases	да/не yes/no	20/100	7/60	13/40	0,04*
Други автоимунни болести/ Other autoimmune diseases	да/не yes/no	9/111	5/62	4/49	0,98
Алергични заболявания/ Allergic diseases	да/не yes/no	9/111	5/62	4/49	0,98
Остри възпалителни заболявания преди диагностицирането/ Acute inflammatory diseases prior to diagnosis	да/не yes/no	12/108	11/56	1/52	0,0087*
Гастро-интестинални заболявания/ Gastrointestinal diseases	да/не yes/no	15/105	3/64	12/41	0,0028*
Остър стрес 6 месеца преди заболяването/ Acute stress 6 monts before illness	да/не yes/no	69/51	37-30	32/21	0,57
Хроничен стрес в хода на болестта/ Chronic stress in the course of disease	да/не yes/no	36/84	15/52	21/32	0,0408*

Таблица 2. Тежест на симптоматиката при пациенти с Базедова болест, оценена по индекса на Crooks
Table 2. Severity of simptomatology in Graves' disease patients evaluated by Crooks' index

Стадий/Stage	Болни с Базедова болест Patients with Graves' disease n = 120	Болни с ранна ремисия (A) Patients with early remission (A) n = 67	Болни с рецидив (B) Patients with relapse (B) n = 53	P (A vs B)
Преди лечението (активна фаза)/ Before treatment (active phase)	24 ± 2 (20–29)	22 ± 1 (20–23)	26 ± 2 (23–29)	0,0000*
Клинична ремисия/ Clinical remission	22 ± 1 (20–26)	22 ± 1 (21–25)	23 ± 1 (20–26)	0,57
2 месеца след края на лечението/ 2 months after the end of treatment	17 ± 2 (14–20)	16 ± 1 (14–19)	19 ± 1 (16–20)	0,0000*

Таблица 3. Динамика на обема на щитовидната жлеза при пациенти с Базедова болест
Table 3. Changes in thyroid volume among Graves' disease patients

Стадий/Stage	Болни с Базедова болест Patients with Graves' disease n = 120	Болни с ранна ремисия (A) Patients with early remission (A) n = 67	Болни с рецидив (B) Patients with relapse (B) n = 53	P (A vs B)
Преди лечението (активна фаза)/ Before treatment (active phase)	29,62 ± 11,94 (12,3–65,5)	26,37 ± 8,53 (13,7–49,8)	33,74 ± 14,23 (12,3–65,5)	0,0006*
Клинична ремисия/ Clinical remission	25,84 ± 9,60 (9,6–60,0)	22,59 ± 7,87 (9,6–34,4)	30,57 ± 17,18 (13,0–60,0)	0,11
2 месеца след края на лечението/ 2 months after the end of treatment	28,17 ± 14,16 (9,3–69,7)	21,94 ± 7,08 (9,3–38,7)	36,05 ± 16,79 (11,8–69,7)	0,0000*

ОБСЪЖДАНЕ

Установената от нас по-голяма честота на рецидивите при начало на заболяването под 40-годишна възраст спрямо болелите над тази възрастова граница съвпада с резултатите от някои съобщения (9, 13), за разлика от други (1, 2, 8). При изучаване ролята на пола за хода на заболяването ние не намерихме съществено значение на този фактор. Нашите резултати съвпадат с

проучванията и на други изследователски групи (4, 8), като само Cho et al. (3) подчертават значението на мъжкия пол като рисков фактор за наличието на рецидиви на заболяването. Тези данни подсказват, че вероятно след отключването на автоимунния процес по-силни фактори от тези на половите хормони влияят върху хода му.

Много е дискутирана и ролята на наличието на ендокринна офталмопатия за изхода от тиреостатичното лечение (1–3, 8, 9). Ние споделяме

ляме тезата, че наличието на офталмопатия е показателно за по-голяма активност и тежест на хипертиреозидизма. Установеното от нас преобладаване на автоимунни тиреоидни заболявания – Базедова болест и тиреоидит на Хашимото, у близки родственици на пациентите в групата с рецидив на заболяването показва, че вероятно различни генетични локуси при различните индивиди детерминират автоимунния отговор към тиреоидните антигени, което определя различна по сила клинична изява.

Въвлечането на инфекциозните агенти в етиологията на автоимунните заболявания винаги е била атрактивна идея (11). Интересни са резултатите от нашето проучване, в което установяваме по-висока честота на остри бактериални инфекции при отключване на Базедовата болест при пациентите, при които се постига ремисия след проведеното тиреостатично лечение – 16,4%, спрямо рецидивиращите – 1,8%. Установено бе наличие на TSH-преносим белтък в голям брой грам-позитивни и грам-негативни бактерии и предположиха съществуването и на TSH-рецепторен антиген (11). На базата на нашите и на тези данни можем да изразим предположението, че в някои случаи след стихване на антигенното дразнене, при липса на значими структурни промени в генома на индивида, след тиреостатично лечение се постига ремисия на заболяването.

Учудващо и за нас бе установяването фиброгастроскопски на язвена болест в 10% от болните с Базедова болест, като в групата, която рецидивира, честотата ѝ е 17%, а първата ѝ клинична изява във всички случаи предшества началото на заболяването. През последните години бе посочена ролята на *Сampylobacter pylori* за поддържането на възпалителния процес. На базата на нашите резултати можем да изразим хипотезата, че е възможно инфекционните агенти, причиняващи язвената болест, допълнително, по кръстосан механизъм да тласкат и автоимунния процес при Базедовата болест.

Нашите резултати потвърждават данните на други автори (7, 12) за ролята на острия стрес за развитието на заболяването, като до 6 месеца преди диагностицирането на болестта остър битов или личностен стрес са имали 57,5% от всички изследвани пациенти. Следователно острият

стрес има значение за отключване на заболяването, но не влияе на неговия ход за разлика от статистически по-голямата честота на хроничния стрес в групата пациенти, които рецидивират.

Разнопосочни са данните в литературата за значението на тежестта на симптоматиката на Базедовата болест (2, 5) за хода на заболяването, но нашите резултати категорично показват, че пациентите с рецидив имат по-висок индекс на Crooks при диагностициране на заболяването спрямо тези, оставащи в ремисия. Промяната му в хода на лечението показва, че тежестта на симптоматиката се влияе от тиреостатиците по различен начин при всеки пациент и е самостоятелен фактор, важен за проследяването на пациентите с Базедова болест.

Повечето автори (1, 3, 4, 8, 9) са единодушни, че големината на щитовидната жлеза играе определяща роля за хода на заболяването, но в Европейското мултицентрово проучване от 1998 г. (2) не е намерена зависимост между обема на щитовидната жлеза и успеха от тиреостатичното лечение. При наблюдаваните от нас болни щитовидната жлеза редуцира прогресивно обема си при пациентите от групата, която остава в ремисия, и започва да нараства при тези, които по-късно рецидивират. Ние считаме, че тези различия в резултатите на различните изследователи са причинени от недобрата стандартизация на протокола на изследването в някои от тях.

В заключение, при пациентите под 40-годишна възраст рецидивите на заболяването са по-чести. Наличието на ендокринна офталмопатия и наследствената обремененост за автоимунни тиреоидни заболявания се явяват неблагоприятни фактори при прогнозиране изхода от медикаментозното лечение.

Язвената болест на дванадесетопръстника е по-честа в групата на пациентите с рецидив на Базедовата болест и е необходимо антибактериалното ѝ лечение. Наличието на хроничен стрес влияе неблагоприятно върху резултата от тиреостатичното лечение. Пациентите с по-изразена хипертиреозидна симптоматика се влияят по-трудно от приложението на тиреостатиците. Големината на щитовидната жлеза и динамиката в хода на заболяването се явява фактор, влияещ върху изхода от медикаментозното лечение.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Лозанов, Б. Трайни резултати от тиреостатичното лечение на Базедовата болест. *Проблеми на вътрешната медицина*, 7, 1978, 2–3, 171–180.

2. Benker, G., D. Renwein, G. Kahaly, L. Tedler, W. D. Alexander, J. Fasbinder, H. Hirche and The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. Is There a Methimazole Dose Effect on Remission Rate in Graves' Disease? Results from a Long-term Prospective Study. *Clin. Endocrinol.*, 1998, 49, 451–457.

3. Cho, B. O., M. H. Shong, K. H. Yi, H. K. Lee, C. S. Koh, H. K. Min. Evaluation of Serum Basal Thyrotropin Levels and Thyrotropin Receptor Antibodies Activities as Prognostic Markers for Discontinuation of Antithyroid Drug Treatment in Patients with Graves' Disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1992, 36, 585–590.

4. Eshoj, O., E. Kvetny, E. F. Mogensen, K. Bech, H. Bliddal. Prediction of the Course of Graves' Disease after Medical Antithyroid Treatment. *Acta Med. Scand.*, 1985, 217, 225–228.

5. Glaser, N. S., D. M. Styne. Predictors of Early Remission of Hyperthyroidism in Children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 1997, 1719–1726.

6. Hedley, A. J., R. E. Young, S. J. Jones, W. D. Alexander, P. D. Bewster. Scottish Automated Follow-up Register Group. Antithyroid Drugs in the Treatment of Hyperthyroidism of Graves' Disease: Long-term Follow-up of 434 Patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1989, 31, 209–218.

7. Jankovic, S. M., V. R. Radosavljevic, J. M. Marinkovic. Risk Factors for Graves' Disease. *Eur. J. Epidemiol.*, 1997, 13, 15–18.

8. Schleusener, H., J. Schwander, C. Fischer, R. Holle, G. Holl, K. Badenhoop. Prospective Multicentre Study on the Prediction of Relapse after Antithyroid Drug Treatment in Patients with Graves' Disease. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1989, 120, 689–701.

9. Vitti, P., T. Rago, L. Chiovato, S. Pallini, F. Santini, E. Fiore, R. Rocci, E. Martino, A. Pinchera. Clinical Features of Patients with Graves' Disease Undergoing Remission after Antithyroid Drug Treatment. *Thyroid*, 7, 1997, 3, 369–375.

10. Wartofski, L., D. Glinoe, D. Solomon, S. Nagataki, R. Lagasse, Y. Nagayama, M. Izumi. Differences and Similarities in the Diagnosis and Treatment of Graves' Disease in Europe, Japan and United States. *Thyroid*, 1, 1991, 2, 129–135.

11. Weetman, A. P., A. M. McGregor. Autoimmune Thyroid Disease: Further Development in Our Understanding. *Endocrine Reviews*, 15, 1994, 6, 788–830.

12. Winsa, B., H. O. Adami, R. Bergstrom, A. Gamstedt, P. A. Dahlberg, U. Adamson, R. Jansson, A. Karlsson. Stressful Life Events and Graves' Disease. *Lancet*, 1991, 338, 1475–1479.

13. Winsa, B., P. A. Dahlberg, R. Jansson, H. Agren, A. Karlsson. Factors Influencing the Outcome of Thyrostatic Drug Therapy in Graves' Disease. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 1990, 122, 722–728.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Ж. Геренова
Клиника по ендокринология
Катедра „Пропедевтика
на вътрешни болести“
Медицински факултет
Тракийски университет – Стара Загора

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

J. Gerenova
Clinic of Endocrinology
Department of Propedeutics
of Internal Medicine
Medical Faculty
Thracian University – Stara Zagora

Декада на костните и ставните заболявания 2000–2010

The Bone and Joint Decade 2000–2010

Комюнике на Международния инициативен комитет
на Декадата на костните и ставните заболявания
Ню Йорк, 30 ноември 1999 г.

ГЛОБАЛНА ИНИЦИАТИВА, ОБЯВЕНА ЗА БОРБА СЪС СВЕТОВЕН ЗДРАВЕН, СОЦИАЛЕН И ФИНАНСОВ ПОБЛЕМ

Здравеопазването в световен мащаб ще се сблъска със сериозни финансови затруднения през следващите 10–20 години поради увеличаването на честотата на костно-ставните заболявания и травми. Световната здравна организация (СЗО) заедно с ООН съобщава, че стотици милиони хора по земята вече са засегнати и този брой ще се увеличава стремително поради очакваното удвояване на хората над 50-годишна възраст през 2020 г.

Кофи Аннан, генерален секретар на ООН, и СЗО обявяват днес нова 10-годишна глобална инициатива, наречена Декада на костните и ставните заболявания. Тази инициатива призовава правителствата в целия свят да подемат дейности веднага и да работят през първото десетилетие на новия милениум заедно с национални и интернационални организации и с медицинските специалисти, занимаващи се с мускуло-скелетните заболявания и травми за подобряване на превенцията и лечението им.

Костните и ставните заболявания представляват вече повече от половината от хроничните страдания сред хората на възраст над 50 години в развитите страни и са най-честата причина за тежки и продължителни страдания и нетрудоспособност. В развиващите се страни около 10 до 15 милиона души годишно, включително в детска и по-млада възраст, страдат от мускуло-скелетни травми, най-вече като резултат на пътно-транспортен травматизъм и въоръжени конфликти и войни.

Г-н Кофи Аннан каза: „Има ефективни начини за превенция и лечение на тези страдания. Ние трябва да ги използваме по-ефективно отсега нататък...“ Той добавя, че ставните заболявания, гръбначната патология, остеопорозата и травмите на опорно-двигателния

апарат представляват огромен проблем както за отделния човек, така и за обществото, здравеопазната система и икономиката. Финансовите разходи както в развитите страни, така и в развиващите се страни продължават да се увеличават чувствително. Световната банка, която също подкрепя тази глобална инициатива, счита, че годишното финансово бреме, което създават пътно-транспортните катастрофи в развиващите се страни понастоящем, надхвърля годишно 112 милиарда щатски долара и е два до три пъти по-голяма сума от получаваната от тях годишна помощ за развитие от другите страни.

ГЛОБАЛНАТА ИНИЦИАТИВА

Подетата глобална инициатива съвпада с времето, когато научните изследвания в областта на мускуло-скелетната патология са в напреднала фаза на значителни приноси, които могат чувствително да променят и да направят по-ефективни превенцията и лечението на много от тези заболявания и травматични увреждания, като рационално се прилагат мероприятия в рамките на общественото здравеопазване и профилактиката, нови лекарствени средства, биологични методи на лечение, по-малко инвазивна хирургия. Значението на Декадата на костните и ставните заболявания 2000–2010 е също важно от гледна точка на нуждите на здравеопазването в отделните страни. Например в САЩ мускуло-скелетните заболявания се приемат за I категория хронични страдания и се нареждат на първо място по броя на посещенията при лекарите – повече от 130 милиона прегледа, струващи около 215 милиарда щатски долара годишно.

Обявявайки Декадата на костните и ставните заболявания 2000–2010, г-н Кофи Аннан каза, че увеличаването на броя на хората, страдащи от мускуло-скелетни заболявания, вече дава своето неблагоприятно отражение, тъй като в световен мащаб демографс-

ките промени водят към застаряване на населението, а от друга страна, в целия свят начинът на живот на хората бързо се променя. Той декларира: „ООН одобрява и подкрепя тази колаборативна инициатива“.

ООН и СЗО, заедно с медицинските специалисти и над 650 национални и интернационални организации, имащи отношение към костните и ставните заболявания, ще работят заедно в рамките на Декадата за намаляване на огромното социално и финансово обременяване, оказвано от тези заболявания върху обществото.

Национални работни групи в целия свят лобират пред своите правителства да подкрепят на национално ниво Декадата на костните и ставните заболявания 2000–2010. Дори в тази ранна, подготвителна фаза 39 страни досега са създали мултидисциплинарни национални работни мрежи, а 15 правителства (Австрия, Бразилия, България, Чехия, Финландия, Грузия, Унгария, Иран, Холандия, Румъния, Саудитска Арабия, Швеция, Тайван, Танзания и Великобритания) са подкрепили вече инициативата.

Председателят на инициативата, проф. Ларс Лидгрен от Университетската ортопедична клиника в Лунд, Швеция, прие с голямо удовлетворение подкрепата на ООН и СЗО, като изтъкна: „Вече имаме сериозен напредък, за да постигнем нашите цели, но е много

важно все повече и повече страни да подкрепят Декадата и да подпомогнат нуждите от научни изследвания в тази област на човешката патология, която става все по-тежка, по-честа и по-скъпа за лечение. Чак тогава можем да кажем, че сме постигнали наистина глобален ефект. А тази глобална инициатива има за цел да намали социалните и финансовите разходи на обществото за лечението на костните и ставните заболявания, да подобри превенцията, диагностиката и лечението им, да подпомогне и стимулира научните изследвания в тази област на медицината и да окуражи пациентите, давайки им все по-голяма възможност да участват по-активно в избора на лечебната тактика и лечебния процес.

Българска работна група:

Д-р Панайот Танчев – национален координатор

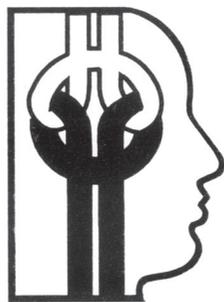
Д-р Харитон Новков – ... координатор

Д-р Валери Петров – секретар
Университетска болница

по ортопедия – Горна баня, София
ул. „Н. Петков“ 56, София 1614

тел. 55-01-42, факс 955-53-12

E-mail: valery@infocom.bg



VI НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

(с международно участие)

София, 4–7 октомври 2000 г.

Организатор: Българско дружество по ендокринология

Ръководството на Българско дружество по ендокринология Ви уведомява, че VI Национален конгрес по ендокринология ще се проведе в Киносалона на ВМА, гр. София, 4–7 октомври 2000 г. Откриването ще бъде в 8.30 ч. на 4 октомври, а закриването – в 13.00 ч. на 7 октомври 2000 г.

Ще се изнесат пленарни лекции по основни проблеми и научни съобщения. Ще се организира и постерна сесия. По време на конгреса ще се проведе отчетно-изборното събрание на дружеството.

Моля, потвърдете участието си в конгреса, като изпратите попълнен приложения отрязък за регистрация до 31 май 2000 г.

Резюметата на доклади и научни съобщения да са в размер не повече от една стандартна машинописна страница. Срок за изпращане на резюмета – 15 юни 2000 г.

Организационният комитет на конгреса не поема ангажимент за осигуряване на хотел на участниците. Моля, колегите да уредят своевременно своето настаняване чрез резервация в съответните туристически бюра и хотели.

Адрес на организационния комитет: Проф. Драгомир Коев
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303; тел. 02/987 14 97 или 987 72 01/вътр. 201; факс 02/87 41 45

ЗАЯВКА ЗА УЧАСТИЕ

VI НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

София, 4 – 7 октомври 2000 г.

Желая да участвам в конгреса с:

(отбележете верния отговор с X)

устен доклад

постер

без доклад

1. Име, презиме и фамилия

2. Месторабота

3. Адрес за кореспонденция

4. Телефон: служебен..... домашен

Заявката да се изпрати до 31 май 2000 г. на адрес: Проф. Драгомир Коев, ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

Срок за изпращане на резюмета на доклади и научни съобщения – 15 юни 2000 г.

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Българско дружество по ендокринология

Journal

ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

Адрес на редакционната колегия:

Клиничен център по ендокринология и геронтология
Проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София
тел. (02) 987 7201; факс (02) 874 145

Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Prof. B. Lozanov or Assoc. Prof. Ph. Kumanov
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia – Bulgaria
Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145

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

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

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници – за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3–4 страници – за казуистичните съобщения, 4 страници – за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници – за рецен-

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

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

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

зии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25–30 машинописни реда).

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

The figures, diagrams, schemes, photos should be submitted separately from the text (one original and two copies) in size 9 x 13 cm, all of them described on the back side with: consecutive number (in Arabic figures); titles of the article and name of the first author. These should be listed together with the corresponding and informative text in the legend (title, keys to symbols, etc.) on a separate sheet in consecutive order. The tables should be presented on separate sheets with Ara-

Илюстрации и таблици

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист-опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и положението (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблиците данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

Книгопис

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

Примери:

Статия от списание:

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

bic numbers and informative text above each table. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective page the recommended space for them.

References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 15-20 titles for the original articles and 30-35 titles for the reviews; 2/3 of them should be published in the last 5 years. References in Cyrillic should be listed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic order. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials, names of the second and other authors should start with the initials followed by family names. The full title of the cited article should be written, followed by the name of the journal where it has been published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, first and last page. Chapters of books should be cited in the same way, the full name of the chapter first, followed by „In:“, full title of the book, editors, publisher, town, year, first and final page number of the cited chapter.

Examples:

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

Submission of manuscripts

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

as newly submitted manuscripts. Manuscripts of articles accepted for publication will not be returned to the authors.

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

Editorial Board:
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev Str.
1303 Sofia, BULGARIA
Prof. B. Lozanov (Editor-in-chief)
or Assoc. Prof. Ph. Kumanov
(Scientific Secretary)

II НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО ДЕТСКО-ЮНОШЕСКА ГИНЕКОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ще се състои в София от 12 до 14 октомври 2000 г., организиран от Секцията по детско-юношеска гинекология към Българското дружество по акушерство и гинекология.

Адрес на организационния комитет:

доц. Б. Налбански и д-р М. Сираков
ДУБ „Майчин дом“,
ул. „Здраве“ 2, София 1431,
тел. 51-66-444, факс 51-72-66,
E-mail: msirac@medmail.com

Всяка седмица

ФОРУМ

МЕДИКУС

*вестникът
на специалистите
в медицината*

София 1431, ул. „Св. Георги Софийски“ 1
тел. (02) 54 02 23, 54 13 40, факс (02) 54 32 58

С този талон може да се абонирате за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** за 2000 г.
За допълнителна информация – тел. 02/522-342, факс 02/522-393

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Име Презиме Фамилия
Селище Община Пощ. код
Ул. (кв.) № Бл Вх Ет Ап

Моля да бъде абониран за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

Стойността на абонамента за 2000 г. е преведена с пощенски запис № от или по сметка на
Центъра: Банков код 66084219, с-ка 3010030311, БИН 7442010004, ТБ „БИОХИМ“ АД – клон „Батенберг“

Заявител:
(при лични заявки)

Директор:
Гл. счетоводител:
(при служебни заявки)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



Списание
на Българското гружество
по ендокринология
към СНМД в България
Journal
of Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)

<http://www.medicalnet-bg.org>

Главен редактор
Проф. Боян Лозанов

Научен секретар
Доц. Филип Куманов

Отговорен редактор
Румен Нинов

Стилов редактор
Багра Делчева

Редактор на английския текст
Крикор Меликсетян

Първа корица и графичен
дизайн
Румен Нинов

Издателска къща "БЕТАПРИНТ"
София, ул. „11 август“ №1А
тел. 987 77 22

Печат "График - К"
София, ул. „Поп Груйо“ № 40
тел. 47 22 39

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Подател:

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

Център за информация
по медицина (ЦИМ)
бул. „Г. Софийски“ № 1
София 1431