



ISSN 1310-8131

Том VII / Volume VII

Книжка 1 / Number 1, 2002

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ **ENDOCRINOLOGIA**

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Гл. редактор: Боян Лозанов
Научен секретар: Филип Куманов

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

Редакционна колегия:

А.-М. Борисова, Г. Дашев, Л. Дянков,
С. Захариева, Г. Кирилов, Д. Коев,
К. Коприварова, Ив. Мендизов,
М. Протич, Вл. Христов

Editorial Board:

А.-М. Borissova (Sofia), V. Christov (Sofia),
G. Dachev (Sofia), L. Diankov (Sofia), G. Kirilov (Sofia)
D. Koev (Sofia), K. Koprivarova (Sofia), I. Mendizov (Sofia),
M. Protich (Sofia), S. Zakharieva (Sofia)

Редакционен съвет:

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,
Г. Кирилов, Л. Коева,
Ал. Александров, М. Андреева,
Н. Овчарова, Т. Сечанов,
С. Симеонов, Ив. Цинликов

Advisory Board:

P. Angelova-Gateva (Sofia), G. Kirilov (Sofia),
L. Koeva (Varna), Al. Alexandrov (Sofia),
M. Andreeva (Sofia), N. Ovcharova (Sofia),
T. Sechanov (Sofia), S. Simeonov (Plovdiv),
B. Vasileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

Международен научен съвет:

М. Бергер (Дюселдорф), М. Богоев (Скопие),
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. Пинкера (Пиза), М. Сerrано Риос (Мадрид),
Й. Фьовени (Будапеща)

International Scientific Board:

M. Berger (Düsseldorf), M. Bogoev (Skopje),
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)

Списанието се индексира от:
• ExtraMed (London)
• Elsevier Science (Amsterdam)
• Raymon Mulford Library (Ohio)
• Български цитатен указател

ISSN 1310-8131

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том VII, кн. 1, 2002

Съдържание

Обзори

С. Влагева

Микроелементи и захарен диабет – реалности и надежди 4

Оригинални статии

П. Ангелова-Гатева, А. Томова, Ф. Куманов

Пероксидирани липиди и окислителен стрес при болни с акромегалия 11

П. Каменова, Д. Коев, Л. Даковска, Г. Кирилов, А. Ничева

Алфа-липоевата киселина подобрява периферната инсулинова чувствителност при пациенти със захарен диабет тип 2 19

М. Митков, С. Симеонов, Бл. Пехливанов

Ефект от приложението на метформин при поликистозна болест на яйчниците 25

В. Христов, Г. Шеинкова, С. Симеонов, Н. Ботушанов, Й. Вълков, И. Цинликов

Клинична оценка на препарата Glimperiride (Amaryl®) при лечение на болни със захарен диабет тип 2 (резултати от многоцентрово проучване) 30

М. Боянов, П. Попиванов

Корелации между антропометрични величини и обема на щитовидната жлеза 36

А.-М. Борисова, Р. Ковачева, А. Шинков, Р. Шигарминова,

Н. Мендизова, Г. Делчев, М. Вуков

Обучение на здравни професионалисти, на болни и на обществото по проблема остеопороза 42

In Memoriam 48

Хроника 49

Съобщения 50

Указания за авторите 51

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“
ул. “Д. Груев” №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар
<http://www.medicalnet-bg.org>

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

Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. VII, number 1, 2002

Contents

Reviews

S. Vladeva

Microelements and Diabetes Mellitus – Realities and Expectations 4

Original Articles

P. Angelova-Gateva, A. Tomova, Ph. Kumanov

Peroxidized Lipids and Oxidative Stress Evaluation in Acromegalic Patients 11

P. Kamenova, D. Koev, L. Dakovska, G. Kirilov, A. Nicheva

Alpha-Lipoic Acid Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Patients
with Type 2 Diabetes 19

M. Mitkov, S. Simeonov, Bl. Pehlivanov

Effect of Metformin Treatment of Polycystic Ovary Syndrome 25

V. Hristov, G. Sheinkova, S. Simeonov, N. Botushanov, Y. Valkov, I. Tzinlikov

Clinical Assessment of Glimepiride (Amaril®) in the Treatment
of Type 2 Diabetes Mellitus Patients (Results of a Multicenter Study) 30

M. Boyanov, P. Popivanov

Correlations between Anthropometric Parameters and Thyroid Volume 36

A.-M. Borissova, R. Kovatcheva, A. Shinkov, R. Shigarminova,

N. Mendizova, G. Deltchev, M. Vukov

Educating Health Care Professionals, Patients and the Society on the Problem
of Osteoporosis 42

In Memoriam 48

Chronicle 49

New Items 50

Instructions to Authors 51

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145

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

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

Микроелементи и захарен диабет – реалности и надежди

С. Владева

Ендокринологична клиника, Висш медицински институт – Пловдив

Microelements and Diabetes Mellitus – Realities and Expectations

S. Vladeva

Clinic of Endocrinology, Higher Medical Institute – Plovdiv

Резюме

През последните години редица експериментални и клинични проучвания допринасят за изясняване влиянието на микроелементите върху човешкия организъм. Оказва се, че те имат незаменима роля в редица биохимични процеси. С особен акцент се изучава връзката им с канцерогенезата, оксидативния стрес, захарния диабет, сърдечно-съдовите заболявания.

В настоящия обзор се спираме на онези микроелементи, които показват особено тясна връзка с патогенезата на захарния диабет и развитието на диабетни усложнения – цинк, хром, манган, ванадий и селен. Считаме, че едновременното им участие в антиоксидантната защита на организма е от съществено значение и за терапевтичните перспективи на това заболяване.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, микроелементи, антиоксиданти.

Abstract

Over the past few years, a number of experimental and clinical studies contribute greatly to gain better insight into the role of microelements in humans. As shown by the results microelements play a unique role in many biochemical processes. Emphasis is laid on the need of evaluating their relationship with cancerogenesis, oxidative stress, diabetes and cardiovascular diseases.

Attention is focused on microelements very closely related to diabetes mellitus pathogenesis and development of late complications, such as vanadium, zinc, selenium, manganese and chromium. Presumably, their involvement in the organism's antioxidant defence has an essential practical bearing on the therapeutic outlooks of the disease.

KEY WORDS: diabetes mellitus, microelements, antioxidants.

С названието микроелементи са наречени метали, които нормално присъстват в много ниски концентрации в тялото (16). Според много автори техният брой надвишава 60, а биологичното им значение е различно. Концентрацията им в биологичните течности се движи в $\mu\text{mol/l}$ и по-малко. Според клиничното им значение Цачев разделя микроелементите на три групи (3):

1. Есенциални микроелементи, които имат определени функции в организма и без които тези функции търпят дълбоки нарушения. В тази група се нареждат желязото (Fe), цинкът (Zn), хромът (Cr), силицият (Si), кобалтът (Co), селенът (Se), молибденът (Mo), манганът (Mn), медта (Cu), ванадият (V).

2. Неесенциални микроелементи, използвани за лечебни цели – литий, злато, алуминий, платина.

3. Неесенциални микроелементи с подчертано токсично действие – олово, кадмий, живак.

Елементите от първата група са жизнено необходими и затова са наречени незаменими. Cotzias (19) предлага следните критерии за незаменимост на един елемент: а) елементът присъства във всички живи тъкани на всички живи организми; б) концентрацията на елемента е доста постоянна в представителите на един вид; в) отнемането на елемента от организма предизвиква едни и същи физиологични и структурни отклонения независимо от вида на проучването; г) добавката на елемента възстановява или предотвратява тези отклонения; д) отклоненията, предизвикани от дефицит на елемента, винаги се съпровождат от съответни специфични биохимични промени; е) биохимичните промени могат да бъдат предотвратени или излекувани, когато дефицитът се предотврати или излекува.

През последните 10–15 години има доста съобщения за безспорното участие на есенциалните микроелементи в почти всички обменни процеси (19, 32). Все по-често акцентът на проучванията се измества от експерименталните животни към човека. Изучава се антиоксидантното действие на тези микроелементи, ролята им при някои кръвни заболявания, влияние върху тиреоидеята, канцерогенезата и профилактиката на рака (31, 24). Влиянието на есенциални-

те микроелементи в патогенезата, клиниката и терапията на захарния диабет (ЗД) не е напълно изяснено. В научната литература се срещат единични, несистемни и нецялостни проучвания относно връзката им с това социално значимо заболяване (23, 11, 27).

Твърде отдавна, през 1942 г., Okamoto използва хистохимични методи, за да демонстрира, че панкреасните бета-клетки съдържат значително количество **цинк**, и допуска, че съединения, способни да променят циркулиращите инсулинови нива, могат също да предизвикат дълбоки функционални промени в островите на Лангерханс (4). Значително по-късно беше доказано, че цинковите йони участват във вторичната инсулинова структура до образуването на хексамери. Днес вече никой не се съмнява, че ролята на този елемент във въглехидратната обмяна е фундаментална – просто без цинк няма инсулин. Независимо че връзката между диабета и нарушенията в метаболизма на Zn е наблюдавана и при хора, и при животни, точното й място в патогенезата на ЗД тип 1 остава неясно. При ЗД тип 2 често се намира хипоцинкемия, за която се счита, че влияе неблагоприятно на диабетния статус, може би самостоятелно или чрез увреда на антиоксидантните системи (31). Счита се, че както и при медта, плазмените нива на Zn са слаб показател за статуса на този елемент в организма. Независимо дали се намира повишена, ниска или нормална серумна концентрация на Zn при диабетици, във всички случаи цинкурията е увеличена (11). Според Sjogren et al. цинкурията вероятно отразява повишения turnover в мускулите при ЗД (31). Анализирването на този метал в светлината на късния дегенеративен синдром показва още по-подчертани смущения в неговия метаболизъм. Не е ясно дали отклоненията са следствие на диабета, или обратно – те са решаващи за изявата му. Концентрацията на Zn в питейната вода е тясно свързана с риска от развитие на ЗД. Едно 3-годишно наблюдение в Швеция потвърждава хипотезата, че експозицията на ниско съдържание на Zn в питейната вода повишава риска от последваща изява на ЗД (18).

През последните години стана възможно определянето на цинковото съдържание в кръвните клетки и с това профилът на този елемент в

организма придобива по-голяма детайлност. И при двата типа ЗД се установява снижено съдържание на Zn в еритроцитите (29, 11).

По време на диабетна кетоацидоза е налице още по-ниско ниво на Zn в серума, но не се променя активността на Cu-Zn-супероксиддисмутазата (Cu-Zn-SOD). Този факт е интересен, тъй като споменатият антиоксидантен ензим мощно се противопоставя на липидната пероксидация, която улеснява микроваскуларните лезии при диабетни пациенти (14). И други съобщения визират липсата на взаимовръзка между серумните нива на Zn и Cu-Zn-SOD (30).

Наблюденията при неинсулинозависими диабетици със затлъстяване показват, че хипоцинкемията е обратно пропорционална на индекса на телесна маса (ИТМ) и нивата на инсулин на гладно (10). Sprietsma отива още по-нататък, като изказва мнението, че добавката на Zn може да редуцира инсулиновата продукция и така дори да предотврати изявата на ЗД тип 2 (30). Ефектът на Zn върху редукцията на плазменото инсулиново ниво може да бъде свързан с директен ефект на намаляване на панкреасната инсулинова секреция или с индиректен ефект на Zn за облекчаване на периферните изисквания и утилизация на инсулина (12). Zn има инсулиноподобен ефект върху липогенезата само при ЗД тип 1. При ЗД тип 2 със затлъстяване Zn предизвиква повишена липогенеза само в комбинация с инсулин, което се дължи на усилена инсулинова активност, а не на инсулиноподобен ефект (12).

Освен всичко това, експериментално е показано, че Zn влияе върху централния регулатор на апетита – невропептид Y, с което въздейства на храненето, и в частност – на приема на въглехидрати. Това е потвърдено от редица автори, които съобщават за благоприятния ефект на добавката на Zn при хора с инсулинова резистентност (10).

От 1950 г. се знае, че **хромът** е необходим на животните, за да се поддържа кръвната захар, но до 1970 г. не е била доказана есенциалната роля на Cr за човека. Тогава е установено, че в условия на продължително парентерално хранене с пълна липса на Cr в хранителния разтвор пациентите развиват ЗД и се налага инсулиново лечение. Това "диабетоподобно" със-

тояние преминава едва след ежедневна добавка на Cr (23). През 1978 г. West изказва предположението, че добавката на 5-валентен органичен Cr може да подобри глюкозния толеранс, и дори характеризира хромния дефицит като възможна причина за малък процент случаи на ЗД тип 2 (22). Сега се знае, че Cr III е кофактор в отключването на периферното инсулиново действие – инсулиностимулираното поемане на глюкоза. Той може да улесни разменната реакция между SH-мембранни групи на рецепторното място и дисулфидните мостове на инсулина чрез участие в тройна комплексна формация (33). Дефицитът на Cr при експериментални животни се съчетава с нарушен глюкозен толеранс, изоставане в растежа, некротична дегенерация на черния дроб (9). Добавката на Cr в питейната вода повишава продължителността на живота, снижава серумното ниво на холестерола, намалява атеросклерозата на аортата (13). Хромният дефицит при ЗД протича с по-тежка невропатия. Навярно заради всичко това органичните съединения на Cr сполучливо са наречени общо "глюкозотолерансен фактор" (23).

Както тоталното съдържание на Cr в човешкото тяло, така и неговите плазмени концентрации намаляват прогресивно с възрастта. Това обаче не е така при диабетниците. Изглежда парадоксално серумната концентрация на един елемент да не се променя при заболяване, което в експериментални условия може да се предизвика или утежни от дефицит на същия този елемент (23).

Anderson et al. не говорят за дефицит буквално (5). Те изучават и покрепят тезата, че нуждите от Cr се повишават със задълбочаване на глюкозния интолеранс и диабета. Благоприятните ефекти на този микроелемент те постигат с по-голяма дневна добавка на Cr от горната приета за нея граница. В това проучване след период от 2 и 4 месеца се отбелязва сигнификантно снижение на гликемията на гладно, 2 часа след нахранване, както и инсулинемията в същите два момента. Намален е още гликираният хемоглобин, както и общият серумен холестерол. Тези резултати вероятно имат комплексно обяснение и то касае методика и норми при определяне на серумната и уринната концентрация на Cr, определяне на реалния прием на елемента с хра-

ната и водата, а вероятно и съдържанието в организма на други елементи, имащи отношение към въглехидратния обмен, съвместно или независимо от Cr.

Kovich и Anderson считат, че Cr увеличава броя на инсулиновите рецептори и улеснява свързването между тях и инсулина (9, 25). Strifler et al. предполагат, че Cr благоприятства първата фаза на инсулинова секреция чрез въздействие върху Ca^{2+} -йонните канали и Ca^{2+} -съдържание в клетката. С този извънрецепторен механизъм на действие Cr подпомага преодоляването на съществуващото разминаване между инсулиновия секреторен пик и гликемичния постпрандиален пик – дефект, характерен за ЗД тип 2 със затлъстяване (25).

През 80-те години Reaven формулира понятието "метаболически синдром", при който комбинацията от висока кръвна захар, високо артериално налягане и отклонения в серумните липиди се базира на повишена инсулинова резистентност (25). Днес знаем, че инсулиновата резистентност е не само първа стъпка към изявата на ЗД тип 2, но тя съществува и при немалък процент от населението – това с наднормено тегло, със или без нарушение във въглехидратния толеранс. Комплексното участие на Cr в тези случаи бихме охарактеризирали пак най-точно с думите на Reaven: "Даже и да не се развие висока кръвна захар, инсулиновата резистентност не се изявява като нещо добро. Фактът, че един инсулинорезистентен човек може да не стане диабетик, не означава, че той няма да понесе последици в тази насока. В действителност с цената на повече инсулин ще бъде постигната компенсация за инсулинорезистентните места, но същевременно това ще играе важна роля в развитието и на артериалната хипертония, и на сърдечно-съдовите увреждания."

През 1968 г. Everson и Shrader провеждат два невероятни експеримента, с които започва опознаване на ролята на **мангана** в диабетологията. С помощта на манганов дефицит те предизвикват нарушен въглехидратен толеранс, който претърпява обратно развитие с добавка на Mn. При другия опит мангановият дефицит води до атрофия на островните клетки на панкреаса (31). Днес се приема, че този микроелемент повлиява въглехидратния метаболизъм

по различни начини: стабилизира или активира глюконеогенетичните ензими – фосфоенолпируват-карбоксил-киназа и глюкозо-6-фосфат-зависима от гликоген синтетаза; повишава съдържанието на бета-клетките на панкреаса; нормализира глюкозната утилизация, увредена от манганов дефицит (33).

Счита се, че продължителният дефицит на Mn води до нарушена глюконеогенеза в неонаталния период, нарушен глюкозен толеранс, ниски плазмени инсулинови нива, намален инсулинов синтез и секреция (31).

Интерес предизвиква едно проучване в Украйна, което третира проблема за еритроцитното съдържание на Mn при ЗД. Установяват се значимо по-ниски нива както при ЗД тип 1, така и при ЗД тип 2. С подобряване контрола на диабета се покачва концентрацията на Mn само в групата със ЗД тип 2 (29).

Редица автори поддържат противоположно становище – те говорят за "повишен статус" на Mn при диабет. Освен повишено серумно ниво те намират увеличено съдържание в някои органи – например черен дроб (7). Тези констатации са в съзвучие с повишената активност на тъканната манганова супероксиддисмутаза (Mn-SOD) при ЗД. Mn е незаменим компонент на този антиоксидантен ензим, който играе важна роля в интегритета на мембраната и клетъчните органели. На терена на ЗД това значи превенция на късния дегенеративен синдром (33).

Mn е абсолютно необходим за реализиране на инсулиновите ефекти на рецепторно и следрецепторно ниво. Установено е, че Mn^{2+} са най-подходящи за инсулиностимулираното фосфорилиране на инсулиновия рецептор – активиране на неговата бета-субединица. В това отношение съществува синергизъм между Mn^{2+} и АТФ (2). Генерирането на вторични инсулинови медиатори е 100 пъти по-голямо в присъствие на Mn. Този микроелемент се включва в ефектите на инсулина върху редица прицелни молекули на следрецепторно ниво. Mn-зависимата цитозолна серилкиназа е субстрат за калмодулин-зависимата протеинкиназа, АТФ-цитратлиазата и ацетил-КоА-карбоксилазата (2). Може би неслучайно затова Mn е наречен "магическия клетъчен протектор".

През 1975 г. Heyliger et al. за първи път

съобщават, че пероралното лечение с натриев ортованадат предизвиква еугликемия и предотвратява развитието на сърдечни промени при плъхове със стрептозотоцинов диабет (34). Това е потвърдено от последващи проучвания, използващи други ванадиеви соли. Опитите показват, че тези съединения са ефективни и при спонтанен диабет у плъхове, както и при инсулинорезистентни плъхове.

През 1979 г. Tolman et al. показват, че *in vitro* ванадиевите съединения повишават глюкозния транспорт и окисление в адипоцити, стимулират глюкогенния синтез в черния дроб и дифрагмата на плъхове и инхибират глюконеогенезата в хепатоцити (8). Оттогава е установено, че ванадиевите соли наподобяват доста инсулинови ефекти в различни клетки. В хепатоцити V улеснява гликолизата чрез потискане на фруктозо-2,6-бифосфатните нива или чрез индуциране на L-тип пируват-киназния ген. Освен това V снижава нивото на глюконеогенетичните ензими в чернодробната клетка. Експерименти с перфузиран черен дроб на плъх показват, че чернодробната глюкозна продукция е намалена с 60% в присъствие на ванадат в перфузионната среда (8).

В изолирани адипоцити ванадиевите съединения стимулират глюкозния транспорт с възстановяване на инсулин-чувствителните глюкозни преносители и улесняването на окислението на захарта. Те още активират липогенезата, инхибират липолизата и повишават липопротеин-липазната активност от мастната тъкан на плъхове (8).

В мускулите V предизвиква инсулиноподобни промени в глюкозния метаболизъм, но степента им е различна в зависимост от метаболитния път. Ванадатът улеснява глюкозното поемане, гликогенния синтез и гликолизата по-слабо от инсулина, но причинява по-голяма стимулация на лактата и глюкозното окисление (8).

Понастоящем инсулиноподобните качества на V се приписват на фосфорилирането на инсулиновия рецептор, което се осъществява или чрез активиране на тирозинкиназната активност на бета-субединицата на рецептора, или чрез инхибиране на фосфотирозилфосфатазата, която дефосфорилира рецептора.

V наподобява т. нар. вторични действия

на инсулина – покачване на Ca^{2+} инфлукс, инхибиране на Ca, Mg – АТФаза в цитоплазматичните мембрани, стимулиране на K-поемане и покачване на цитозолното рН.

Редица наблюдения разкриват действия на V на места, дистално от рецептора. Ванадиевите йони стимулират митогенактивираната протеинкиназа (МАП-киназа), което играе централна роля в инсулиновото сигнално предаване. Това стимулиране е независимо от фосфорилирането на инсулиновия рецептор. Освен това V активира една цитозолна, нерепеторна, инсулин-нечувствителна тирозинкиназа. Тези факти ясно показват, че ванадиевите йони заобикалят ранните етапи на каскадата фосфорилиране-дефосфорилиране, отключена от инсулина. Това повишава вероятността този елемент да повлиява глюкозния метаболизъм, даже когато инсулиновият предавателен път не е функционално изправен (19).

В литературата има малко съобщения за приложение на ванадиеви соли при хора със ЗД (8, 6). Наблюденията са върху малки групи и много предпазливи, тъй като все още не са напълно изяснени тератогенният ефект, влиянието върху хемопоезата и някои други странични ефекти. При ЗД тип 1 не се отбелязва съществено подобрене на гликемичния контрол, но дневните инсулинови нужди се снижават значително. При ЗД тип 2 се повишава периферната инсулинова чувствителност, гликемията на гладно се снижава с 20%. V осъществява и хипофагичен ефект, но промените в хипоталамичния регулатор на апетита – невропептид Y, са противоречиви (21).

Лечението с ванадат в експеримент потиска образуването на супероксидни радикали (28). На V още се приписват и прооксидантни качества – усилва липидната пероксидация в хепатоцити *in vitro*. Тези противоречия се обясняват с различието в използваните субстанции, дозата и модела на експеримент (20).

През 1979 г. Sato et al. за първи път съобщават за пероксидазно увреждане при двата типа ЗД (31). Те посочват, че в изграждането на антиоксидантната защита на организма активно участват онези микроелементи, които имат отношение към въглехидратния метаболизъм. Натрупани са доста научни аргументи за значението на свободните кислородни радикали в изявата на ЗД, а също и в развитието на специфични

те усложнения на заболяването.

Свръхпродукцията на свободни радикали, която в частност може да се стимулира от хипергликемия, води до интензивна пероксидация на липидите и по такъв начин улеснява процеса на атерогенезата. Свободните радикали ускоряват формирането на крайните продукти на гликирането, които от своя страна генерират нови свободни радикали (1). Всичко това тласка развитието на специфичните диабетни усложнения. Огромното значение на микроелементите в този процес е тяхното участие в т. нар. "очистващи" ензимни системи.

Един от най-мощните антиоксидантни елементи е **селенът**, като само за илюстрация ще подчертаем, че неговата сила надвишава 50–100 пъти тази на витамин Е (23). Преди всичко Se е необходим за функцията на глутатион-пероксидазата – ензим, катализиращ деструкцията на водородпероксида и липидните пероксиди. Оказва се, че тази функция на Se е тясно свързана и с влиянието му върху разнообразните патофизиологични процеси при ЗД. Ruiz et al. намират значително редуцирана активност на Se-глутатионпероксидаза в еритроцитите при ЗД тип 1 с лош метаболитен контрол (26). Намалената антиоксидантна защита в тези случаи води до натрупване на липидни пероксиди и други оксидантни субстанции в еритроцитите, тром-

боцитите, островите на Лангерханс, интимата на кръвоносните съдове, очната леща и други тъкани. Може да се направи заключение, че дефицитът на Se, рефлектирайки в нарушен антиоксидантен статус, води до дисбаланс между оксиданти и антиоксиданти и представлява предразполагащ фактор за изява на диабет и развитие на късен дегенеративен синдром.

Добавката на Se в условия на експериментален диабет повлиява благоприятно въгледехидратната обмяна – намалява плазмената глюкоза и глюкозурията, отчасти нормализира експресията на чернодробни гликолитични и глюконеогенетични ензими (17).

Независимо от патогенетичната роля на селеновия дефицит при ЗД все още са противоречиви наблюденията относно статуса на Se при това заболяване (17). При експериментални животни по-често е намерен дефицит (31, 23). В проучване при деца с диабет са констатирани по-високи стойности в сравнение със здравите контроли (15).

Както проличава от изложеното, групата от цинк, манган, хром, ванадий и селен е особено важна за захарния диабет. Познаването на тези елементи дава възможност да се вникне по-дълбоко в патогенезата, клиничното развитие, а също не и в лечебните перспективи на това социално значимо заболяване.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Ангелова-Гатева, П., Н. Овчарова, М. Петкова, Д. Коев. Окислителен стрес при болни с недобре контролиран захарен диабет. *Ендокринология*, 1, 1996, 4.
2. Сираков, Л., В. Митев. Инсулин. Медицинска академия, София, 1991.
3. Цветкова, Т., Е. Накова, К. Цачев. Аналитични принципи при определяне на олигоелементи. В: Аналитични принципи и процедури в клиничната лаборатория. Уреди за измерване. Анализатори (под ред. Т. Цветкова, С. Данев). Медицинско издателство ЕТ "Васил Петров" – ВАП, 2001, 589-598.
4. Adrian, J. Bone. Animal Models of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. In: Textbook of Diabetes (Eds. J. Pickup and G. Williams). Blackwell Sci. Publications, Oxford, 1991, 151-166.
5. Anderson, R. A., N. Cheng, N. A. Briden. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes*, 1997, 46, 11, 1786-1791.
6. Boden, G., X. Chen, J. Ruiz, G. Rossum, S. Turco. Effects of Vanadyl Sulfate on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Metabolism*, 45, 1996, 9, 1130-1135.
7. Bond, J. S., M. L. Faile, D. F. Unger. Elevated manganese concentration and arginase activity in livers of streptozotocin-induced diabetic rats. *J. of Biol. Chem.*, 258, 1983, 8004-8009.
8. Brichard, S., J.-C. Henquin. The role of vanadium in the management of diabetes. *TIPS*, Aug. 1995, vol. 16, 265-270.
9. Chagas, E., K. Kovich, A. Renteria, M. Spiehs. Effects of supplemental chromium in type 2 diabetes. *Am. Diab. Ass. Diab. Facts and Fig.* <http://www.diabetes.org/ada/c20f.asp>.
10. Chen, M.-D., P.-Y. Lin, W. H. Sheu. Zinc Status in Plasma of Obese Individuals During Glucose Administration. *Biol. Trace El. Res.*, vol. 60, 1997, 123-129.
11. Chen, M.-D., P.-Y. Lin, C.-T. Tsou, J.-J. Wang, W.-H. Lin. Selected Metal Status in Patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Biol. Trace El. Res.*, vol. 50, 1995, 119-124.
12. Chen, M.-D., S.-J. Liou, P.-Y. Lin, V. C. Yang, P. S. Alexander, W.-H. Lin. Effects of Zinc Supplementation on the Plasma Glucose Level and Insulin Activity in Genetically Obese

(ob/ob) Mice. *Biol. Trace El. Res.*, vol. 61, 1998, 303-311.

13. Earle, K. E., A. G. Archer, J. E. Ballie. Circulating and excreted levels of chromium, body mass index, hypoglycemic drugs, and presence and absence of diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.*, 49, 1989, 685-689.

14. Faure, P., P. Corticelli, M. J. Richard, J. Amaud, C. Coudray, S. Halimi, A. Favier, A. M. Roussel. Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: influence of insulin therapy. *Clin. Chem.*, May, 1993, 39 (5), 789-793.

15. Gebre-Medhin, M., V. Ewald, L. O. Platin, T. Tuvemo. Elevated serum selenium in diabetic children. *Acta Paediatr. Scand.*, 73, 1984, 109-114.

16. Guidotti, T. L., R. J. Audette, C. J. Martin. Interpretation of the trace metal analysis profile for patients occupationally exposed to metals. *Occup. Med.*, Vol. 47, 8, 1997, 497-503.

17. Hadrzynski, C. Diabetes and trace elements. *J. of Trace El. In Exper. Med.*, 12, 4, 1999, 367-374.

18. Haglund, B., K. Ryckenberg, O. Selinus, G. Dahlquist. Evidence of a Relationship between Childhood-Onset Type 1 Diabetes and Low Groundwater Concentration of Zinc. *Diab. Care*, vol. 19, 8, Aug. 1996, 873-875.

19. Harland, B., B. A. Harden-Williams. Is vanadium of human nutritional importance yet? *J. of the Amer. Diet. Assoc.*, Aug. 1994, vol. 94, 8, 891-894.

20. Krejsa, C. M., S. G. Nadler, J. M. Esselstyn, T. G. Kavanagh, J. A. Ledbetter, G. L. Schieven. Role of Oxidative Stress in the Action of Vanadium Phosphotyrosine Phosphatase Inhibitors. *The J. of Biol. Chem.*, 1997, 11541-11549.

21. McNeill, J. H. Oral Vanadium and Lowering Blood Glucose. Letter. *Diabetes*, vol. 43. Oct. 1994.

22. Mike, E. J. Lean, Jim I. Man. Obesity, Body Fat Distribution and Diet in the Aetiology of Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. In: Textbook of Diabetes (Eds. J. Pickup and G. Williams). Blackwell Sci. Publications, Oxford, 1999, 181-191.

23. Mooradian, A. D., M. Failla, B. Hoogwerf, M. Maryniuk, J. W.-Rosett. Selected Vitamins and Minerals in Diabetes. *Diab. Care*, vol. 17, 1994, 5, 464-479.

24. Ongajooth, L., A. Likidilid, C. Shayakul, S. Ongajooth, Y. Chantachum, S. Nilwarangkur. Role of Lipid Peroxidation, Trace Elements and Antioxidant Enzymes in Chronic Renal Disease Patients. *J. Med. Assoc. Thai.*, Dec. 1996, 791-800.

25. Reaven, G. M. Role of Insulin Resistance in Human Disease. *Diabetes*, 37, 1595, Dec, 1988.

26. Ruiz, C., A. Alegria, R. Barbera, R. Farre, M. J. Lagarda. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities

in patients with type 1 diabetes mellitus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1999, Apr. 59 (2), 99-105.

27. Rukauger, M., J. Klein, J. D. Kruse-Jarres. Reference Values for the Trace Elements Cooper, Manganese, Selenium and Zinc in the Serum/Plasma of Children, Adolescents and Adults. *J. Trace El. Med. Biol.*, Vol. 11, 1997, 92-98.

28. Sekar, N., J. Li, Y. Shechter. Vanadium salts as insulin substitutes: mechanism of action, a scientific and therapeutic tool in diabetes mellitus research. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, Dec. 1996, 31 (5-6), 339-359.

29. Shvets, N. V., L. D. Kramarenko, S. V. Vydyborets, S. N. Gaidukova. Disordered trace element content of the erythrocytes in diabetes mellitus. *Vrach Delo (UKRAINE)*, Jan. 1994, 52-55.

30. Sprietsma, J. E., G. E. Schuitemaker. Diabetes can be prevented by reducing insulin production. *Med. Hypotheses*, Jan. 1994, 42 (1), 15-23.

31. Strain, J. J. Disturbances of micronutrient and antioxidant status in diabetes. *Proceed of the Nutr. Soc.*, 1991, 50, 591-604.

32. Struck, H., B. Hillesheim. Spurenelemente: Bedeutung und Altersabhängigkeit. *Z. Gerontologie*, 23, 1990, 152-154.

33. Tsalev, D. L., Z. K. Zaprianov. Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice, vol. I. Analytical Aspects and Health Significance, 1993.

34. Yao, J., M. L. Battel, J. H. McNeill. Acute and chronic response to vanadium following two methods of streptozotocin-diabetes induction. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, Feb. 1997, 75(2).

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р С. Владева
Ендокринологична клиника
Висш медицински институт
ул. "Васил Априлов" 15 А
Пловдив 4000

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

S. Vladeva, MD
Clinic of Endocrinology
Higher Medical Institute
15 A, Vasil Aprilov Str.
4000 Plovdiv, Bulgaria

Пероксигирани липиди и окислителен стрес при болни с акромегалия

П. Ангелова-Гатева, А. Томова, Ф. Куманов

Клиничен център по ендокринология и геронтология
Медицински университет – София

Peroxidized Lipids and Oxidative Stress Evaluation in Acromegalic Patients

P. Angelova-Gateva, A. Tomova, Ph. Kumanov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University – Sofia

Резюме

Акромегалията се характеризира с повишен turnover на липидите. Поради това представлява интерес изследването на пероксигираните липидни продукти при лекувани болни с акромегалия.

Определени са серумните нива на общия холестерол, триглицеридите, холестерола в липопротеините с ниска плътност (ЛНП-холестерол), холестерола в липопротеините с висока плътност (ЛВП-холестерол) и общите серумни субстанции, реагиращи с тиобарбитурова киселина (TBARS), както и фракциите на ЛВП-TBARS и ЛНП-TBARS при 19 болни с акромегалия. Данните са сравнени с тези на двадесет здрави мъже и жени като контроли на същата средна възраст.

Стойностите на серумния общ холестерол, триглицеридите и ЛНП-холестерол бяха сигнификантно по-високи при болните с акромегалия. Нивата на общите серумни TBARS при болните ($1,46 \pm 0,31$ nmol/l) са значимо по-нис-

Abstract

Acromegaly is characterized by enhanced turnover of lipid metabolism which explains the surge of interest in studies on peroxidized lipid product in acromegalic patients.

Serum levels of total cholesterol, triglycerides, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and total thiobarbituric acid reacting substances (TBARS) as well as HDL-fraction TBARS and LDL-fraction TBARS, are determined in 19 acromegaly patients. Total antioxidative capacity of serum (TAOCS), superoxide dismutase (SOD), SH-groups and ceruloplasmine levels are evaluated as an index for oxidative assessment. Twenty healthy age-matched subjects serve as controls.

The values of total serum cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol levels are significantly higher in acromegaly patients. Total serum TBARS levels among patients ($1,46 \pm 0,31$ nmol/l) are lower than the ones in controls ($2,70 \pm 0,65$ nmol/l) at $p < 0,001$, as well as HDL-fraction TBARS in patients ($0,84 \pm 0,56$ nmol/l) and healthy subjects

ки в сравнение с контролите ($2,70 \pm 0,65$ nmol/l), $p < 0,001$, фракцията на ЛВП-ТВАРС ($0,84 \pm 0,56$ nmol/l) се оказва сигнификантно по-ниска в сравнение със здравите ($1,41 \pm 0,55$ nmol/l), $p < 0,01$. Фракцията на ЛНП-ТВАРС е също значимо по-ниска при болните с акромегалия ($0,62 \pm 0,59$ nmol/l) в сравнение с контролите ($1,73 \pm 0,89$ nmol/l), $p < 0,001$. Холестеролът в ЛВП при здравите е 29% от общия серумен холестерол, докато при болните е само 17%, а фракцията на ЛВП-ТВАРС при акромегалия е 58% от общите серумни ТВАРС и 52% при контролите. При болните с активна акромегалия се установяват същите статистически зависимости, както при общата група, като нарушенията се задълбочават.

Представените в това проучване данни показват понижени пероксидирани липидни продукти в серума при болните в сравнение с контролите. Въпреки ниските стойности на липидните прекиси (ТВАРС) промените в нивата на показателите – ТАОКС, супероксид дисмутаза, сулфхидрилните групи и церулоплазмина, свидетелстват, че болните с акромегалия са в състояние на окислителен стрес.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: акромегалия, пероксидирани липиди, окислителен стрес.

ВЪВЕДЕНИЕ

Акромегалията се характеризира с по-голяма болестност и смъртност от сърдечно-съдови заболявания в сравнение с цялата популация, но патогенетичните механизми, обуславящи този феномен, не са изяснени (1, 15, 17, 20). Растежният хормон въздейства на всички обменни пътища в организма. При високи нива той влияе неблагоприятно както на липидния и въглехидратния метаболизъм (1, 3), така и пряко на миокарда и неговата функция (17).

Като важни рискови фактори за възникване на сърдечно-съдовите заболявания се разглеждат повишените серумни нива на общия холестерол, триглицеридите, свободните мастни киселини, липопротеините с ниска плътност (ЛНП), някои подкласове на липопротеините и др. (12, 22).

($1,41 \pm 0,55$ nmol/l), $p < 0,01$. The LDL-fraction ТВАРС is likewise lower in acromegaly patients ($0,62 \pm 0,59$ nmol/l), as compared to controls ($1,73 \pm 0,89$ nmol/l), $p < 0,001$. In healthy controls the HDL-cholesterol is 29% of the total serum cholesterol, whereas in patients it is 17% only. In contrast, the HDL-fraction ТВАРС in acromegaly is 58% of total serum ТВАРС, and 52% in the controls. Analogical but more clearcut changes are established in patients with active disease by comparison with the total group.

In conclusion, as shown by the results, there is a reduction of peroxidized lipid serum products in the group of patients, as compared to controls. In acromegaly patients the changes in ТАОКС, ceruloplasmine, SOD, SH groups' level point to a situation of oxidative stress.

KEY WORDS: acromegaly, peroxidized lipids, oxidative stress.

Продължителният ефект на растежния хормон се свързва с повишено субстратно окисление, повишен разход на енергия, повишена липолиза и диабетогенен ефект (16, 19). Поради това интересът към изучаването на липидната обмяна при това заболяване е висок. В някои проучвания се установяват повишени нива на серумните липиди (8, 19), а в други не са наблюдавани отклонения (17). Счита се за доказана понижена активност на чернодробната липаза и липопротеинлипазата при акромегалия (21), докато активността на холестерил естер плазмената трансфераза, характеризираща повишеното разграждане на холестероловите естери, е повишена (21).

Описани са повишени нива на ЛНП и липопротеините с много ниска плътност (ЛМНП) при болни с акромегалия (7, 8, 19), като има съ-

общения и за понижени нива (15). Може би пулсовата секреция на растежния хормон в денонощието обуславя наблюдаваните нюанси при различни показатели. Установява се обаче и повишена биосинтеза на мастни киселини, вероятно в резултат на натрупване на ацетил СоА поради окислително активиране на липолизата. Високото ниво на ацетил СоА обуславя и активната биосинтеза на общ холестерол, както и на ЛНП-холестерола и ЛМНП-холестерола, и нормални нива на липопротеините с висока плътност (ЛВП) (8), транспортиращи холестерол от тъканите към черния дроб.

Понастоящем се приема, че хиперхолестеролемията е свързана и с дисфункция на ендотела на артериите (12, 20). От друга страна, нивата на апопротеин (а) и ЛНП-холестерола корелират положително с нивото на растежния хормон (5), което би могло да означава, че растежният хормон допълнително активира гените, контролиращи биоактивността на апо (а) белтъците (17, 21). Описваната при акромегалия хипертриглицеридемия се свързва с наличието на повишена инсулинова резистентност на тъканите (14, 19). Подобряването на въглеhidратния толеранс не медира ефектите на растежния хормон върху липопротеиновите нива (15).

Известно е, че ниските нива на ЛВП-холестерола се разглеждат като рисков фактор за възникването на атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания. Неговото ниво се променя при физическа активност, отказ от тютюнопушенето и алкохолната консумация, прием на ниацин, фибри, статини (18). Факторите, свързани с обмяната на липидите и техните свойства, в частност степен на пероксидиране, се изучават с една нарастваща интензивност.

Целта на изследването е да се оцени състоянието на окислителен стрес и нивото на пероксидираните липиди в констелацията на липидните показатели при лекувани болни с акромегалия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 19 болни (12 жени и 7 мъже) на възраст от 24 до 67 години ($45,05 \pm 9,57$). От тях 15 са с активна акромегалия и 4 болни са с нормални базални стойности на растежния хормон. Четиринадесет болни са претърпели транс-

сфеноидална аденомектомия, като при 4 от тях е направена и телегаматерапия, а при една болна – γ -knife. Последната е провеждала лечение със соматостатин, а един болен е бил на лечение с бромокриптин. Резултатите от проучването са сравнени с тези на 20 здрави лица на средна възраст $46,45 \pm 14,14$ години. Определени са нивата на общ холестерол, триглицериди, ЛНП-холестерол и ЛВП-холестерол с тестове на фирмата Roche на биохимичен анализатор Cobas-Mira+. Изследвани са както общото количество на субстанциите, реагиращи с тиобарбитурова киселина (TBARS) в серума (10), така и серумните им фракции, съдържащи се в ЛВП и ЛНП (4, 10). Изчислени са проценти и отношения между показателите. Определен е тоталният антиокислителен капацитет на серума (ТАОКС) (13), серумната супероксид дисмутаза (SOD) (9), а също нивото на фруктозамина, церулоплазмина и сулфхидрилните групи в серума (2).

Статистическата обработка на данните е направена на компютър, като е използван t-тестът и е приет уровень на значимост $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от изследването са представени на таблици 1, 1а, 2 и 3 и фигури 1 и 2. От таблица 1 се вижда, че общият холестерол при болните е статистически достоверно по-висок, $p < 0,001$, от този при контролите. Средната стойност попада в интервала, маркиращ повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, както реално се наблюдава при това заболяване. Нивото на триглицеридите е повишено ($p < 0,05$), а също така и на ЛНП-холестерол, $p < 0,001$, което е в съзвучие с литературните данни (фиг.1).

При болните с активна акромегалия промените в тези показатели се задълбочават (таблица 1а).

Нивата на пероксидираните липиди са по-ниски при болните с акромегалия в сравнение с контролите (таблица 2). Нивата на показателите, характеризиращи състоянието на окислителен стрес, са променени и утвърждават наличието на окислителен стрес при лекувани болни с акромегалия (фиг.2).

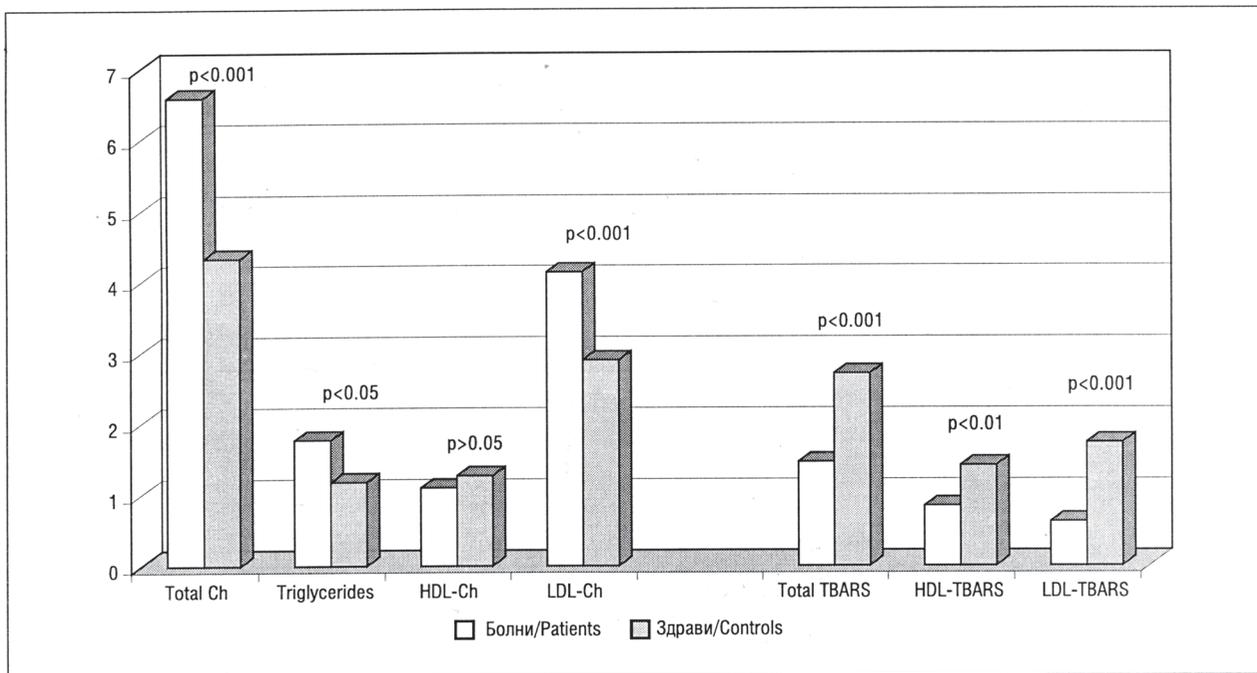
Променени са съотношенията между някои липидни показатели. Отношението на TBARS в серума към общия холестерол при болните

Таблица 1. Основни серумни липидни показатели и TBARS при болни с акромегалия.
Table 1. Basic serum lipid indexes and TBARS in acromegalic patients.

Показатели Indexes	Общ холестерол Cholesterol mmol/l	Триглицериди Triglycerides mmol/l	ЛВП- холестерол HDL-Ch mmol/l	%ЛВП-хол от общия холестерол HDL-Ch	ЛНП- холестерол LDL-Ch mmol/l	% ЛНП-хол от общия холестерол LDL-Ch	Общи Total TBARS nmol/l	ЛВП/HDL -TBARS nmol/l	%ЛВП - TBARS от общите TBARS	ЛНП/LDL - TBARS nmol/l	% ЛНП - TBARS от общите TBARS
Болни Patients n = 19	\bar{x} SD 6,59 1,55	1,77 1,01	1,10 0,31	17	4,13 1,24	63	1,46 0,31	0,84 0,56	58	0,62 0,59	42
Контроли Controls n = 20	\bar{x} SD 4,33 0,81	1,18 0,58	1,27 0,38	29	2,89 0,71	67	2,70 0,65	1,41 0,55	52	1,73 0,89	64
P	< 0,001	< 0,05	> 0,05		< 0,001		< 0,001	< 0,01		< 0,001	
TBARS-thiobarbituric acid reacting substances											

Таблица 1а. Основни серумни липидни показатели и TBARS при болни с активна акромегалия.
Table 1a. Basic serum lipid indexes and TBARS in active acromegalic patients.

Показатели Indexes	Общ холестерол Cholesterol mmol/l	Триглицериди Triglycerides mmol/l	ЛВП- холестерол HDL-Ch mmol/l	%ЛВП-хол от общия холестерол HDL-Ch	ЛНП- холестерол LDL-Ch mmol/l	% ЛНП-хол от общия холестерол LDL-Ch	Общи Total TBARS nmol/l	ЛВП/HDL -TBARS nmol/l	%ЛВП - TBARS от общите TBARS	ЛНП/LDL - TBARS nmol/l	% ЛНП - TBARS от общите TBARS
Болни Patients n = 15	\bar{x} SD 6,81 1,64	1,98 1,26	1,12 0,32	16	4,39 1,02	64	1,07 0,21	0,74 0,48	69	0,52 0,43	46
Контроли Controls n = 20	\bar{x} SD 4,33 0,81	1,18 0,58	1,27 0,38	29	2,89 0,71	67	2,70 0,65	1,41 0,55	52	1,73 0,89	64
P	< 0,001	< 0,05	> 0,05		< 0,001		< 0,001	< 0,001		< 0,001	
TBARS-thiobarbituric acid reacting substances											



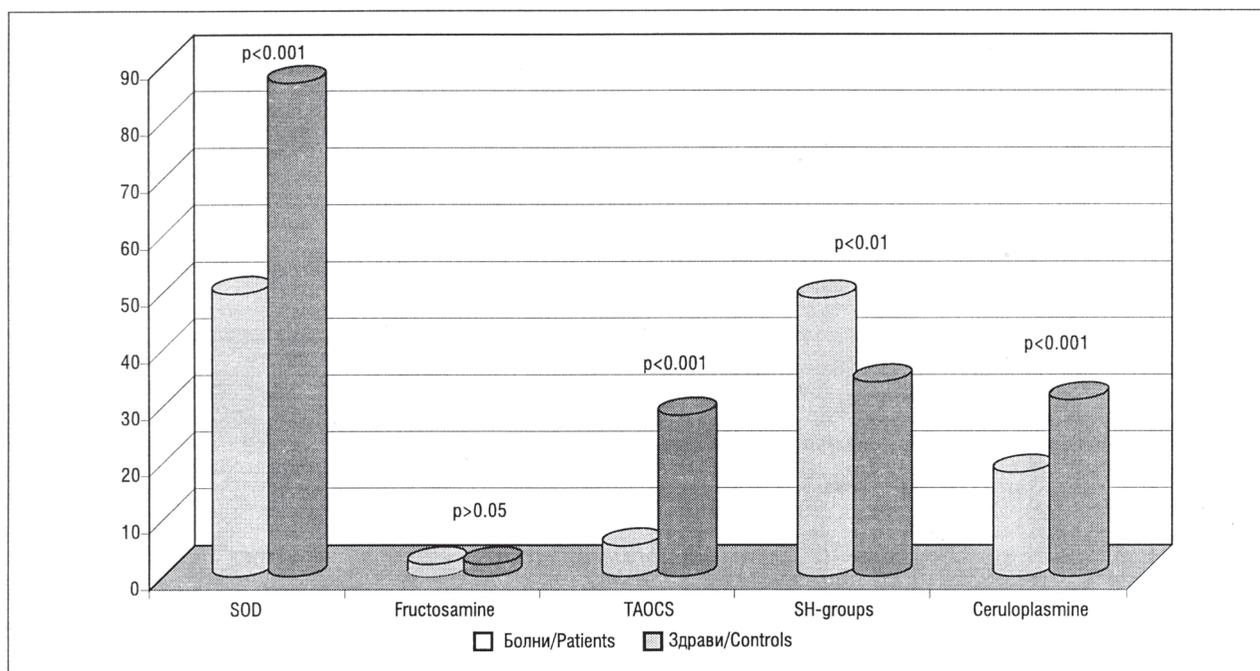
Фиг. 1. Основни липидни показатели в серума
Fig. 1. Basic serum lipid indexes

Таблица 2. Оценка на окислителен стрес при болни с акромегалия.
Table 2. Oxidative stress evaluation in acromegalic patients.

Показатели Indexes	Супероксид дисмутаза Superoxide dismutase (U/l)	Фруктозамин Fructosamine $\mu\text{mol/l}$	ТАОКС TAOCS $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{ml/min}$	Сулфхидрилни групи SH-groups $\mu\text{gcsys/ml/min}$	Церулоплазмин Ceruloplasmine U/l
Болни Patients n = 19	\bar{x} 249.0 SD 55.64	2.10 1.17	5.37 3.29	49.00 14.70	18.25 7.69
Контроли Controls n = 20	\bar{x} 434.48 SD 13.63	2.11 0.55	28.39 16.58	34.25 20.15	31.09 6.19
p	< 0,001	> 0,05	< 0,001	< 0,01	< 0,001
ТАОКС - общ антиокислителен капацитет на серума TAOCS - total antioxidative capacity of serum					

Таблица 3. Отношения между някои липидни показатели.
Table 3. Correlations between some lipid indexes.

Показатели Indexes	HDL-TBARS HDL-Ch	LDL-TBARS LDL-Ch	Serum TBARS Total serum Ch
Болни/Patients	0,76	0,15	0,22
Контроли/Controls	1,11	0,60	0,62



Фиг.2. Показатели за окислителен стрес в серума
Fig.2. Serum indexes of oxydative stress

(0,22) и при контролите (0,62) показва, че пероксицираният холестерол е около 3 пъти по-малко в серума на болните (таблица 3).

ОБСЪЖДАНЕ

Би могло да се допусне, че липолизата, при която расте нивото на мастните киселини, и повишеното образуване на ацетил СоА улесняват биосинтезата на общия холестерол и триглицеридите при болните с акромегалия, като допринасят за високите им нива, което се потвърждава от литературните данни (1, 14, 19). От друга страна, новосинтезираният холестерол остава непероксициран известен период от време, което вероятно обуславя ниските нива на общите пероксицирани продукти (TBARS) в серума. При болните те са с по-ниски стойности от тези при здравите лица. През последните години непероксицираният в β -пръстен холестерол се разглежда като мощна почистваща свободните радикали система в организма (11, 18). Известно е, че в моларни количества холестеролът превишава това на белтъците в серума на здрави лица. С изпражненията се отстранява 1,5 g холестерол за 24 часа и е възможно поне поло-

вината от него да е пероксициран, което подчертава ролята му на чистач на свободни радикали. Нивата на ЛНП-холестерола са достоверно по-високи, което може би е ефект на директна специфична биосинтеза на апо-ЛНП от растежния хормон според мнението на други автори (6, 13, 16).

Ние намираме, че нивото на ЛВП-холестерола при болните с акромегалия е по-ниско в сравнение с контролите – $1,10 \pm 0,31$ mmol/l, и е 17% от общия, а при здравите лица – $1,27 \pm 0,38$ mmol/l, или 29% от общия холестерол. Абсолютната му стойност показва, че биосинтезата на апо-протеините е снижена в известна степен в сравнение с тази на контролите (15, 22). Процентното съотношение на холестерола в ЛВП е в относително близки количества при здрави и болни. Ако обаче се разгледа разпределението на TBARS в ЛВП и ЛНП при здрави и болни, се вижда, че при пациентите с акромегалия 58% от TBARS се носят от ЛВП, а при здравите – 52%. ЛНП-TBARS при болните с акромегалия са съответно 42% и 64% при здравите. При болните лица половината от пероксицираните продукти се носят от 17% ЛВП и другата половината от 63% ЛНП, което подчертава важната роля на ЛВП като почистваща

(скавинджър) система (5, 8, 11, 12).

Въпреки относително ниското ниво на пероксидирани липиди ЛНП-ТВАРС си остават фактор с висока значимост при формирането на атеросклеротичните плаки (18, 20). Трябва да се отбележи, че тиобарбитуровата киселина реагира с пероксидираните продукти на апо-белтъците и с липидните компоненти, особено при изчерпване на антиоксидантната система на апопротеините (витамини А, Е, С).

Отношението ЛНП-ТВАРС към ЛНП-холестерол при болните е 0,15, а при контролите 0,60, т. е. повишените ЛНП носят 4 пъти по-малко пероксидирани продукти от контролите.

Отношението ЛВП-ТВАРС към ЛВП-холестерол е 0,76 при болните и 1,11 при контролите, т. е. функционалната им роля на скавинджър е намалена при болните.

По концентрацията на фруктозамина би могло да се съди за ефекта от високи нива на кръвната захар (2, 3, 16). Това ни дава възможност да заключим, че през последния месец от живота на болните нивото на кръвната захар и гликиране са близки до тези на здравите лица.

Болните с акромегалия са в състояние на окислителен стрес, ако съдим по ТАОКС, който е около 5 пъти по-нисък при болните с акромегалия в сравнение с контролите ($p < 0,001$). Активността на супероксид дисмутаза, участваща във формирането на ТАОКС, е понижена в сравнение с тази при контролната група, а активността на друг ензим антиоксидант – церулоплазмин, е снижена двукратно в сравнение с контролните лица. Увеличено е нивото на сулф-

хидрилните групи като резултат от увеличения катаболизъм на белтъците при болните с акромегалия. Трябва да се имат предвид и прякото действие на растежния хормон върху миокарда, дистрофичните промени в тъканите и ролята на хипертонията за развитието на преждевременно стареене при тези болни (17).

Би могло да се заключи, че болните с акромегалия са в състояние на окислителен стрес в условия на снижени пероксидирани липиди. Относително съхраненото ниво на ЛВП-холестерола и супероксид дисмутаза може би обуславят известно забавяне на пораженията от окислителния стрес. Ако се съди по отношенията на редица показатели помежду им, то при това заболяване е налице сложна ситуация в равновесието между факторите, усилващи или забавящи развитието на окислителен стрес, атеросклероза и сърдечно-съдови заболявания.

ИЗВОДИ

1. При болните с акромегалия в сравнение с контролите са увеличени нивата на общия холестерол, триглицеридите, ЛНП-холестерола.

2. По-ниски са стойностите на ЛВП-холестерола, общите серумни ТВАРС, ЛВП-ТВАРС, ЛНП-ТВАРС, снижен е петкратно ТАОКС и церулоплазминът при изследваните пациенти.

3. При лекувани болни с акромегалия се наблюдава състояние на окислителен стрес, при което обаче са ниски нивата на пероксидираните липиди, вероятно в резултат от провежданото лечение и увеличената липолиза.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Овчарова, Н. Б. Липидна обмяна при акромегалия. Дисертация, София, 1981.
2. Gordon, D. Determination of the serum fructosamine. *Clin Chim Acta*, 1987, 3, 87-90.
3. Davidson, M. B. Effect of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Endocr Rev*, 8, 1987, 2, 115-131.
4. Higuera, V., A. Raya, J. M. Rodrigo, M. A. Serra, J. Roma, F. J. Romero. Interferon decreases serum lipid peroxidation products of hepatitis C patients. *Free Radical Biology & Medicine*, 16, 1994, 131-133.

5. Lam, K. S., R. W. Pang, E. D. Janus, A. W. Kung, C. C. Wang. Serum apolipoprotein (a) correlates with growth hormone levels in Chinese patients with acromegaly. *Atherosclerosis*, 104, 1993, 1-2, 183-188.
6. Lanzi, R., M. Losa, G. Mignogna, A. Caumo, A. E. Pontiroli. The control on growth hormone release by free fatty acids is maintained in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1999, 4, 1234-1238.
7. Maffei, P., N. Siculo, M. Plebani. Lipoprotein (a) in acromegaly. *Ann Int Med*, 130, 1999, 6, 537-538.
8. Maldonado Castro, G. F., H. F. Escobar-Morreale, H. Ortega, D. Gomez-Coronado, J. A. Balsa Barro, C. Varela, M. A. Lasuncion. Effects of normalization of GH hypersecretion

on lipoprotein(a) and other lipoprotein serum levels in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 53, 2000, 3, 313-319.

9. Marklund, S. L., B. Hagglot. Plasma SOD activity in insulin dependent diabetes in children. *Clin Chim Acta*, 148, 1984, 299-305.

10. Mithaza, M. Lipid peroxidation: its measurement and significance. *Analyt Biochemistry*, 1978, 86, 271-274.

11. Moller, N., J. O. Jorgensen, K. G. Alberti, A. Flyvbjerg, O. Schmitz. Short term effects of growth hormone on fuel oxidation and regional substrate metabolism in normal man. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 70, 4, 1179-1186.

12. Morrisett, J. D. The role of lipoprotein (a) in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*, 2, 2000, 3, 243-250.

13. Nakamura, U., H. Endo, S. Kavazaki. Serum oxidation activities and rheumatoid arthritis. *Int J Tissues Reactions*, 18, 1987, 4, 307-316.

14. Nikkila, E. A., R. Pelkonen. Serum lipids in acromegaly. *Metabolism*, 1975, 24, 829-838.

15. Oscarsson, J., O. Wiklund, K. E. Jakobsson, B. Petruson, B. A. Bengsson. Serum lipoproteins in acromegaly before and 6-15 months after transsphenoidal adenomectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 41, 1994, 5, 603-608.

16. O'Sullivan, A.J., J. J. Kelly, D. M. Hoffman, R. C. Baxter, K. K. Ho. Energy metabolism and substrate oxidation in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*, 80, 1995, 2, 486-491.

17. Sacca, L., A. Cittadini, S. Fazio. Growth hormone and the heart. *Endocr Rev*, 15, 1994, 6, 555-573.

18. Safeer R.S., Cornell M.O. The emerging role of HDL cholesterol. Is it time to focus more energy on raising high-density lipoprotein levels? *Postgrad Med*, 108, 2000, 87-90, 93-98.

19. Takeda R., Tatami R., Ueda K., Sagara H.,

Nakabayashie H., Mabushi H. The incidence and pathogenesis of hyperlipidaemia in 16 consecutive acromegalic patients. *Acta Endocrinologica (Copench)*, 1982, 100, 358-362.

20. Tan K.C., Ai V.H., Chow W.S., Chan M.T., Leong L, Lam K.S. Influence of low density lipoprotein (LDL) subfraction profile and LDL oxidation on endothelium-dependent and independent vasodilation in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1999, 9, 3212-3216.

21. Tan K.C., Shiu S.W., Janus E.D., Lam K.S. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factor-1. *Atherosclerosis*, 129, 1997, 1, 59-65.

22. Utermann G. The mysteries of lipoprotein(a). *Science* 246, 1989, 4932, 904-910.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Павлина Ангелова-Гатева
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. "Дамян Груев" 6
София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. P. Angelova-Gateva, MD
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6 D. Gruev Str.
1303 Sofia, Bulgaria

Алфа-липоевата киселина подобрява периферната инсулинова чувствителност при пациенти със захарен диабет тип 2

П. Каменова, Д. Коев, Л. Даковска, Г. Кирилов, А. Ничева
Клиничен център по ендокринология и геронтология
Медицински университет – София

Alpha-Lipoic Acid Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Patients with Type 2 Diabetes

P. Kamenova, D. Koev, L. Dakovska, G. Kirilov, A. Nicheva
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University – Sofia

Резюме

Алфа-липоевата (тиоктова) киселина е единственият специфично действащ медикамент за лечение на диабетната полиневропатия. По-малко известно е нейното влияние върху инсулиновата резистентност. В отворено, рандомизирано, контролирано проучване бе изследван ефектът на тиоктовата киселина (Thioctacid-ASTA Medica, Germany) върху периферната инсулинова чувствителност, гликемичния контрол и сърдечно-съдовите рискови маркери при болни със захарен диабет тип 2. Дванадесет добре контролирани пациенти (6 мъже, 6 жени) на средна възраст $52,9 \pm 9,9$ години, BMI $33,99 \pm 7,40$ kg/m² и давност на захарния диабет $4,8 \pm 3,1$ години и

Abstract

Alpha-lipoic (thioctic) acid is the only specifically acting medicament in diabetic polyneuropathy treatment. Its impact on insulin resistance is not well enough clarified. In an open-label, randomized control trial the effect of thioctic acid (Thioctacid, ASTA Medica, Germany) on peripheral insulin sensitivity, glycemic control and cardiovascular risk markers in type 2 diabetic patients is studied. 12 adequately controlled patients (6 men; 6 women) at mean age $52,9 \pm 9,9$ y, BMI $33,99 \pm 7,40$ kg/m² and diabetes duration $4,8 \pm 3,1$ y, and 12 sex, age, BMI and study parameters matched subjects with normal glucose tolerance participate in the trial. Insulin sensitivity

12 съпоставими по пол, възраст, BMI и изследваните показатели лица с нормален глюкозен толеранс участваха в проучването. Инсулиновата чувствителност беше определена с двучасов мануален хиперинсулинемичен еугликемичен кламп тест (кръвна захар, поддържана на ниво 5 mmol/l, скорост на инсулинова инфузия 40 mU/m²/min) и оценена като инсулин медираното количество усвоена глюкоза (M индекс) и индекс на инсулинова чувствителност. Дозата на Thioctacid – 1,2 g (две таблетки от 600 mg), бе дадена на двукратен прием за четириседмичен период. В края на проучването инсулиновата чувствителност бе значимо повишена – M индекс от 3,202 ± 1,898 на 5,951 ± 3,402 mg/kg/min (p < 0,05) и индексът на инсулинова чувствителност от 4,706 ± 2,666 на 7,673 ± 3,559 mg/kg/min на mIU/lx100 (p < 0,05) без статистически значима разлика с тази на контролите. Стойностите на кръвната захар (средна кръвна захар на гладно 5,919 ± 0,830 mmol/l и постпрандиално 7,143 ± 2,290 mmol/l) позволиха намаление на дозата на антидиабетния медикамент при 6 пациенти. Серумният инсулин на гладно, пиковата киселина, BMI и артериалното налягане не бяха повлияни от лечението. Не наблюдавахме странични ефекти. В заключение, тиоктовата киселина би могла да бъде медикамент на избор в лечението на пациентите със захарен диабет тип 2 поради нейния благоприятен ефект върху инсулиновата резистентност – главния сърдечно-съдов рисков фактор.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Алфа-липоева (тиоктова) киселина, инсулинова чувствителност, инсулинова резистентност, захарен диабет тип 2.

В последните десет години голям брой проучвания утвърдиха алфа-липоевата (тиоктова) киселина за специфично патогенетично лечение на диабетната полиневропатия. Доказан е нейният ефект върху глюкозното поемане и окисление в периферните нерви. Много малко е известно и оскъдни са клиничните проучвания за влиянието на тиоктовата киселина върху усвояването на глюкозата от периферните тъкани, главно мускули (6, 7, 9, 10, 11). Имайки пред-

is assayed by a 2-h manual hyperinsulinemic euglycemic clamp (blood glucose level kept at 5 mmol/l, insulin infusion rate 40 mU/m²/min) and assessed as insulin mediated glucose disposal rate (M value) and insulin sensitivity index (ISI). Thioctacid at dose 1,2 g (2 tabl x 600 mg) is given twice daily over a 4-week period. At termination of study, insulin sensitivity is remarkably enhanced: M value from 3,202 ± 1,898 to 5,951 ± 3,402 mg/kg/min (p < 0,05), and ISI – from 4,706 ± 2,666 to 7,673 ± 3.559 mg/kg/min per mIU/1x100 (p < 0,05), with no statistically significant difference from that in controls. The levels of blood glucose (mean fasting blood glucose 5,919 ± 0,830 mmol/l and postprandial blood glucose 7,143 ± 2,290 mmol/l) allowed reduction of the antidiabetic drug dose in 6 cases. Fasting serum insulin, uric acid, BMI and arterial pressure are irresponsive to treatment. No adverse effects are observed. In conclusion, thioctic acid may be considered as a drug of choice in treating type 2 diabetic patients because of its beneficial effect on insulin resistance – a major cardiovascular risk factor.

KEY WORDS: alfa-lipoic (thioctic) acid, insulin sensitivity, insulin resistance, type 2 diabetes mellitus.

вид значимостта на инсулиновата резистентност като главен сърдечно-съдов рисков фактор и стратегията на лечение на захарния диабет да постига не само нормализиране на кръвната захар, но и намаление на сърдечно-съдовия риск, ние си поставихме за **цел** да се изследва ефектът на тиоктовата киселина върху периферната инсулинова чувствителност, гликемичния контрол и сърдечно-съдовите рискови маркери при пациенти със захарен диабет тип 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В отворено, рандомизирано, контролирано проучване участваха 12 пациенти (6 мъже, 6 жени) на средна възраст $52,9 \pm 9,9$ години, BMI $33,99 \pm 7,40$ kg/m², давност на захарния диабет $4,8 \pm 3,1$ години, с добър гликемичен контрол (HbA_{1c} $5,79 \pm 0,79\%$) в предшестващия шестмесечен период при лечение с диета и стабилна доза Metformin (Siofor), без тежки придружаващи заболявания и запазена чернодробна и бъбречна функция. Дванадесет лица с нормален глюкозен толеранс, доказан с ОГТТ, съпоставими по пол (6 мъже, 6 жени), възраст $52,2 \pm 14,7$ години, BMI $31,23 \pm 6,44$ kg/m², участваха като контроли по отношение на периферната инсулинова чувствителност. По време на проучването всички пациенти бяха на лечение само с Metformin (Siofor) в обичайната доза и тиоктова киселина – Thiocacid (ASTA Medica, Germany), таблетки 600 mg – 2 x 1 таблетка 30 минути преди закуска за период от 4 седмици.

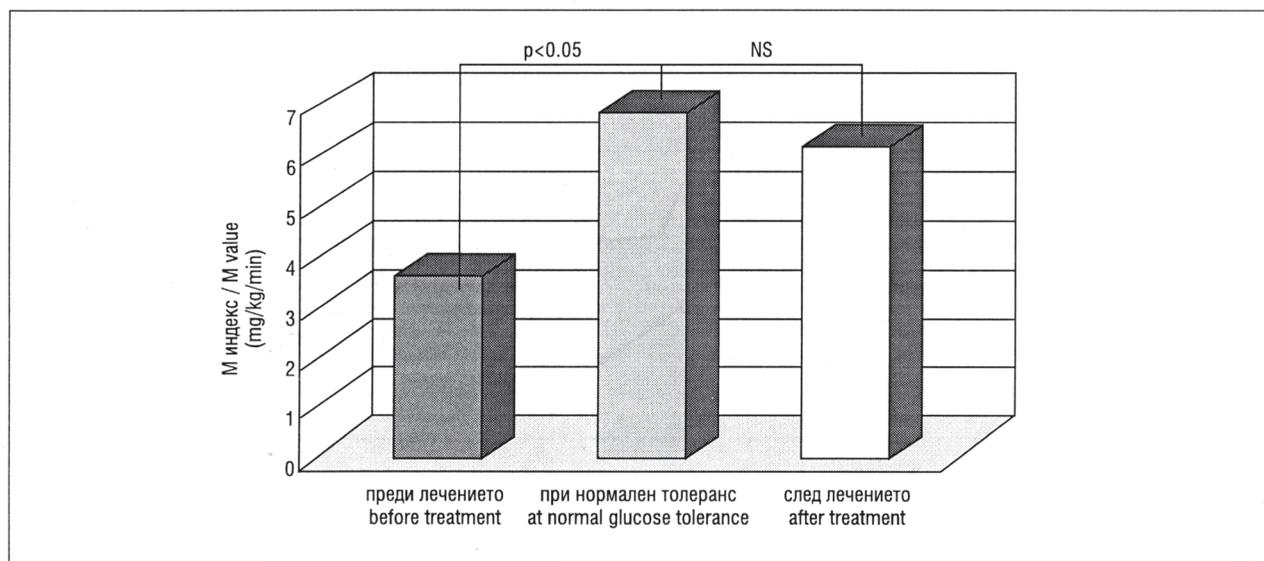
Инсулиновата чувствителност бе определена с мануална хиперинсулинемична еугликемична кламп техника със скорост на инсулинова инфузия 40 mU/m²/min (инсулин Actrapid HM) и поддържане кръвната захар на ниво 5 mmol/l с 20% разтвор на глюкоза в продължение на 2 часа и изразена като инсулин медираното количество усвоена глюкоза – M индекс в послед-

ните 30 минути (steady state период), и индекс на инсулинова чувствителност (ISI) (1). Преди и след лечението бяха изследвани следните показатели: серумен инсулин на гладно (ензимно-имунен метод – MEIA-Abbott), кръвна захар на гладно, постпрандиална и средна 24-часова кръвна захар (глюкозооксидазен метод – Beckman autoanalyzer), серумни липиди (ензимен метод – Roche Diagnostics), LDL-холестерол (формула на Friedwald), 24-часова уринна албуминова екскреция (турбидиметричен метод – Roche Diagnostics), серумна пикочна киселина, BMI, артериално налягане.

Сравнението на данните преди и след лечение и с тези на лицата с нормален глюкозен толеранс бе извършено със Student's t-тест, като за сигнификантна бе приета разлика при $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

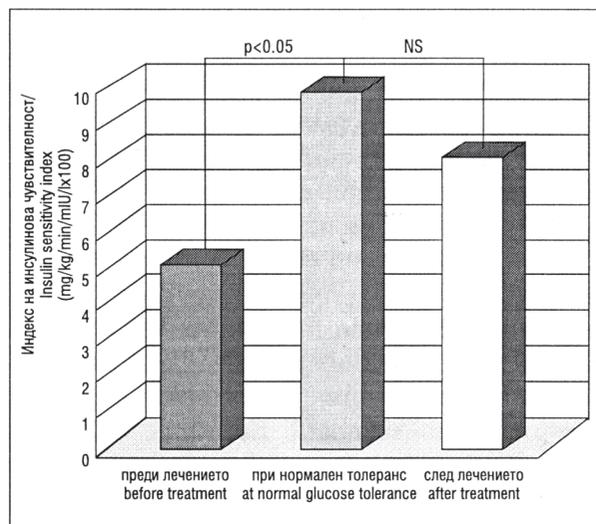
При кламп тестовете бе поддържана еугликемия – средна кръвна захар $4,97 \pm 0,27$ mmol/l преди лечение, $4,96 \pm 0,15$ mmol/l след лечение и при лицата с нормален глюкозен толеранс $5,04 \pm 0,08$ mmol/l и steady state кръвна захар – изходно $5,03 \pm 0,11$ mmol/l, след Thiocacid $5,04 \pm 0,10$ mmol/l и при здравите лица $5,03 \pm 0,07$ mmol/l. Постигна се ниво на steady state серумния инсулин – преди лечение $69,0 \pm 8,31$ mIU/l, след лечение $77,7 \pm 18,2$ mIU/l и



Фиг. 1. M индекс преди и след лечение с Thiocacid и при нормален глюкозен толеранс
Fig. 1. M value before and after Thiocacid treatment and at normal glucose tolerance

при контролите $81,8 \pm 19,6$ mIU/l, при което се счита, че над 90% от чернодробната продукция на глюкоза е потисната и количеството инфузирана глюкоза в последните 30 минути на теста е еквивалентно на количеството усвоена глюкоза и е мярка за периферната инсулинова чувствителност към екзогенен инсулин (6).

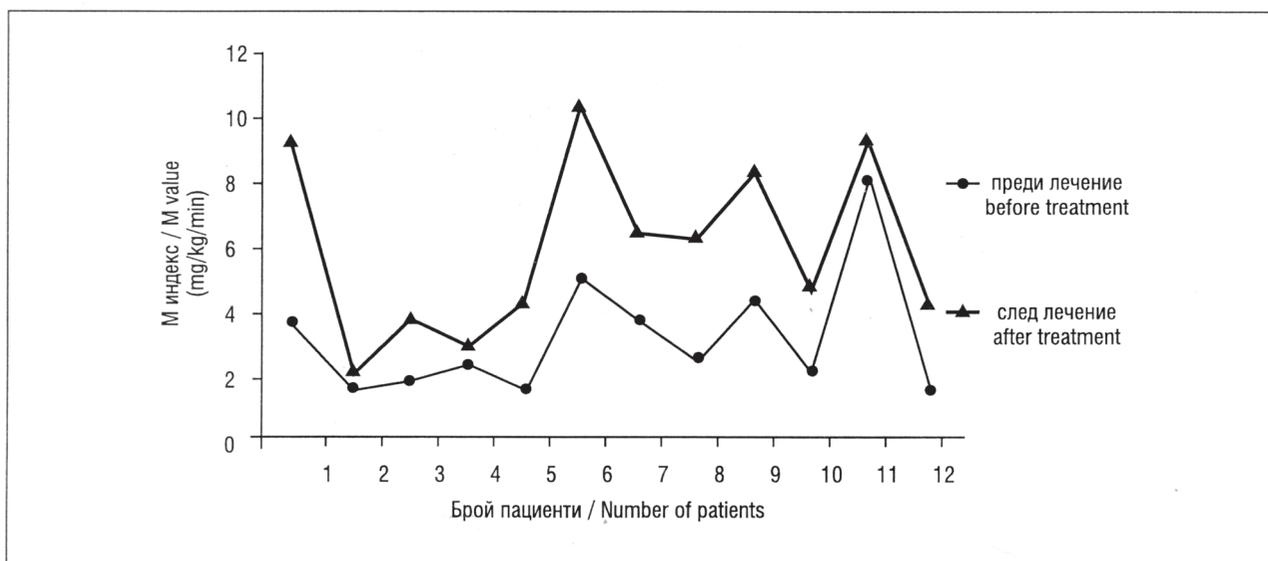
M индекс се повиши значимо от $3,202 \pm 1,898$ на $5,951 \pm 3,402$ mg/kg/min без съществена разлика с този на здравите лица – $6,749 \pm 3,268$ mg/kg/min (фиг. 1). Сигнификантно бе и увеличението на индекса на инсулинова чувствителност – от $4,706 \pm 2,666$ на $7,673 \pm 3,559$ mg/kg/min на mIU/lx100, без значима разлика с този на контролите – $9,507 \pm 5,795$ mg/kg/min на mIU/lx100 (фиг. 2). При всички пациенти Thioctacid повиши инсулиновата чувствителност (фиг. 3). При 7 от тях увеличението е два и повече пъти от изходното ниво, при 6 от болните то е постигнато при изразена инсулинова резистентност ($M < 4$ mg/kg/min). При 1/3 от пациентите след лечение инсулиновата чувствителност е повисока от тази на лицата с нормален глюкозен толеранс, при половината от диабетичите M индекс е над 6 mg/kg/min – ниво, считано за нормално при здрави лица (2). Установи се тенденция за намаляване на атерогенните плазмени липопротеинови концентрационни индекси – триглицериди/HDL-холестерол от $2,08 \pm 2,04$ на $1,60 \pm 0,57$, общ холестерол/HDL-холестерол от



Фиг. 2. Индекс на инсулинова чувствителност преди и след лечение с Thioctacid и при нормален глюкозен толеранс
Fig. 2. Insulin sensitivity index before and after Thioctacid treatment and at normal glucose tolerance

$6,47 \pm 4,94$ на $5,14 \pm 1,06$, LDL-холестерол/HDL-холестерол от $4,49 \pm 4,04$ на $3,40 \pm 0,91$.

Постигна се нормализиране на кръвната захар на гладно – от $6,47 \pm 1,13$ на $5,92 \pm 0,83$ mmol/l, и постпрандиално – от $7,39 \pm 1,74$ на $7,14 \pm 1,74$ mmol/l, което позволи редуциране дозата на Metformin (Siofor) при 6 пациенти с поддържане на добър гликемичен контрол при шестмесечно наблюдение.



Фиг. 3. Ефект на Thioctacid върху периферната инсулинова чувствителност при всички 12 болни
Fig. 3. Effect of Thioctacid on insulin sensitivity in all 12 patients

Не установихме повлияване от лечението на BMI, артериалното налягане, нивата на серумния инсулин на гладно, пикочната киселина, серумните липиди и 24-часовата уринна албуминова екскреция (таблица 1).

Не отбелязахме странични ефекти от приложението на Thioctacid.

ОБСЪЖДАНЕ

Четириседмичното орално приложение на 1200 mg Thioctacid дневно при пациенти със захарен диабет тип 2 увеличи значимо периферната инсулинова чувствителност – M индекс с 85,9% и индекса на инсулинова чувствителност с 63% от изходното ниво.

За пръв път Jacob et al. (1995) откриват нов хоризонт за приложение на тиоктовата киселина при захарен диабет тип 2 извън утвърдената ѝ първостепенна роля за лечение на диабетната полиневропатия. Той установява, че остро парентерално приложение на 1000 mg Thioctacid увеличава глюкозното усвояване от тъканите (метаболитен клирънс на глюкозата с 55%

и индекс на инсулинова чувствителност с 57%), а хроничното десетдневно приложение на 500 mg дневно повишава инсулиновата чувствителност с 30% (6, 7). Значимо намаление на инсулиновата резистентност е отбелязано и при орално приложение на тиоктовата киселина независимо от дозата (9, 11).

Механизмът на действие на тиоктовата киселина върху инсулиновата чувствителност е добре проучен в in vitro експерименти върху клетъчни култури (3, 4, 8, 13) и експериментален модел на захарен диабет тип 2 – затлъстели, инсулин резистентни Zucker плъхове (5). Счита се, че тиоктовата киселина директно, подобно на инсулина, стимулира глюкозното поемане от мускулните клетки и адипоцитите, увеличавайки концентрацията на глюкозните транспортни протеини Glut-1 и Glut-4 върху клетъчната мембрана (3, 4, 5, 8). По-нови данни показват, че алфалипоевата киселина увеличава глюкозния транспорт, като стимулира тирозинфосфорилирането на IRS-1 и инсулиновия рецептор, антифосфотирозин асоциираната и IRS-1 асоциираната фосфатидилинозитол-3-киназна активност. Тиок-

Таблица 1. Сърдечно-съдови рискови маркери преди и след 4-седмично лечение с Thioctacid.

Table 1. Cardiovascular risk markers before and after 4 weeks of Thioctacid treatment.

Показатели/ Parameters		Преди/ Before	След/ After
Инсулин на гладно/ Fasting insulin	(mIU/l)	12,83 ± 5,93	13,63 ± 4,72
Пикочна киселина/ Uric acid	(μmol/l)	353,0 ± 92,9	352,8 ± 69,7
Общ холестерол/ Total cholesterol	(mmol/l)	5,44 ± 1,31	5,47 ± 1,17
HDL-холестерол/ HDL-cholesterol	(mmol/l)	1,003 ± 0,256	1,091 ± 0,249
LDL-холестерол/ LDL-cholesterol	(mmol/l)	3,655 ± 1,218	3,581 ± 0,776
Триглицериди/ Triglycerides	(mmol/l)	1, ± 0,739	1,746 ± 0,842
Албуминурия/ Urinary albumin excretion	(mg/24 h)	88,2 ± 192,21	36,33 ± 55,52
Индекс на телесна маса/ BMI	(kg/m ²)	33,99 ± 7,40	33,80 ± 6,84
Систолично артериално налягане/SBP	(mmHg)	137 ± 14	135 ± 15
Диастолично артериално налягане/DBP	(mmHg)	86 ± 7	86 ± 7

Забележка: Сравненията са статистически незначими.
Note: The comparisons are statistically nonsignificant.

товата киселина увеличава глюкозното поемане и чрез директно активиране на липид, тирозин и серин/треонин кинази в таргетните клетки (13). Алфа-липоевата киселина повишава и усвояването на глюкозата, стимулирайки глюкозното окисление и гликогена синтеза (10, 12). Малкото клинични проучвания, както и нашите резултати, потвърждават експерименталните данни за директен ефект на тиоктовата киселина върху периферната инсулинова чувствителност, доказвайки, че той не е свързан с промяна в телесното тегло, инсулина на гладно и е независим от гликемичния контрол (7, 9, 10). Нашето проучване показва тенденция за намаление на атерогенните плазмени концентрационни индек-

си, което би могло да се обясни (особено ефектът върху индекса триглицериди/HDL-холестерол – индиректен показател за малките пълни LDL-частици, които най-често подлежат на гликиране и окисление) с универсалните антиоксидантни качества на алфа-липоевата киселина.

По-дълъг период на лечение очевидно е необходим за потвърждаване ефекта на алфа-липоевата киселина върху атерогенния липиден профил.

В заключение Thioctacid би могъл да бъде медикамент на избор в терапевтичната стратегия на захарен диабет тип 2 и поради неговия значим ефект върху инсулиновата резистентност – главния сърдечно-съдов рисков фактор.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. De Fronzo, R. A., J. Tobin, R. Andres. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*, 1979, 237: E214-E223.

2. Donnelly, R., A. D. Morris. Drugs and insulin resistance: clinical methods of evaluation and new pharmacological approaches to metabolism. *Br J Clin Pharmacol*, 1994, 37, 311-320.

3. Estrada, D. E., H. S. Ewart, T. Tsakiridis et al. Stimulation of Glucose Uptake by the Natural Coenzyme α -Lipoic Acid/Thioctic Acid. Participation of Elements of the Insulin Signaling Pathway. *Diabetes*, 45, 1996, 1798-1804.

4. Haugaard, N., E. S. Haugaard. Stimulation of glucose utilization by thioctic acid in rat diaphragm incubated in vitro. *Bioc Biophys Acta*, 222, 1970, 583-586.

5. Henriksen, E. J. Thioctic Acid and Glucose Metabolism: Studies Using Insulin-Resistant Skeletal Muscle of the Fatty Zucker Rat. *Diabetes und Stoffwechsel*, 5, 1996, Supplement-Heft 3/96, 46-49.

6. Jacob, S., E. J. Henriksen, A. L. Schieman et al. Enhancement of glucose disposal in patients with type 2 diabetes by Alpha-lipoic Acid. *Arzneim.-Forsch. / Drug Res.* 45(II), 1995, 8, 872-874.

7. Jacob, S., E. J. Henriksen, H. J. Tritschler et al. Improvement of insulin-stimulated glucose-disposal in type 2 diabetes after repeated parenteral administration of thioctic acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 104, 1996, 284-288.

8. Klip, A., A. Volchuk, T. Ramlal et al. Glucose transporters of muscle cells in culture. Developmental regulation and modulation by lipoic acid, an antihyperglycemic agent. In: *Molecular Biology of diabetes*, In: Draznin B, Leroith D (eds). Humana Press, 1994, 511-528.

9. Konrad, T., P. Vicini, K. Kusterer et al. α -Lipoic Acid Treatment Decreases Serum Lactate and Piruvate Concentra-

tions and Improves Glucose Effectiveness in Lean and Obese Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 22, 1999, 2, 280-287.

10. Rett, K., M. Wicklmayr, P. Ruus et al. Alpha-Liponsaure (Thioctsaure) steigert die Insuline-mpfindlichkeit ubergewichtiger Patienten mit Typ-II-Diabetes. *Diabetes und Stoffwechsel*, 5, 1996, Supplement-Heft 3/96, 59-63.

11. Ruus, P., D. Nehrlich, R. Hermann et al. Effect on insulin-sensitivity and antioxidative capacity of 600mg, 1200mg and 1800 mg oral thioctic acid when administered daily for 4 weeks. ASTA Medica Study Report, D-20557/8500000034, Dec 04 (1997).

12. Wagh, S. S., C. V. Natraj, K. K. G. Menon. Mode of action of lipoic acid in diabetes. *J. Biosci.*, 1987, 11, 59-74.

13. Yaworsky, K., R. Somwar, T. Ramlal et al. Engagement of the insulin-sensitive pathway in the stimulation of glucose transport by alpha-lipoic acid in 3T3-L1 adipocytes. *Diabetologia*, 43, 2000, 3, 294-303.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Д-р П. Каменова
СБАЛЕНГ „Акад. Иван Пенчев“
ул. "Д. Груев" 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
P. Kamenova, MD
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6 D. Gruev Str.
1303 Sofia, Bulgaria

Ефект от приложението на метформин при поликистозна болест на яйчниците

М. Митков, С. Симеонов, Бл. Пехливанов*

Клиника по ендокринология, ВМИ – Пловдив

* Катедра по акушерство и гинекология, ВМИ – Пловдив

Effect of Metformin Treatment of Polycystic Ovary Syndrome

M. Mitkov, S. Simeonov, Bl. Pehlivanov*

Clinic of Endocrinology, HMI – Plovdiv

* Department of Obstetrics and Gynecology, HMI – Plovdiv

Резюме

Основавайки се на ключовата роля на хиперинсулинемията в етиопатогенезата на ПКБЯ, авторите третират засегнатите жени с метформин. В едногодишно проспективно проучване при 30 жени се оценява ефектът от приложението на метформин по отношение на някои клинични и хормонални показатели – BMI, WHR, имунореактивен инсулин, тестостерон, LH, съотношение LH/FSH. След анализ на резултатите се съобщава за намаляване на абсолютните стойности на BMI, WHR и тенденция за преразпределение на мастната тъкан от андроиден към гинуиден тип. Статистически достоверно се понижават стойностите на LH и съотношението LH/FSH. Демонстративно се намалява нивото на имунореактивния инсулин и тестостерона на всички етапи от проучването. Двадесет и осем

Abstract

Proceeding from the key role of hyperinsulinemia in the etiopathogenesis of polycystic ovary syndrome, a series of women affected with the condition undergo treatment with Metformin. A one-year prospective study covering 30 women is conducted to evaluate the effect of Metformin administration with a special reference to a number of clinical and hormonal indicators, namely: BMI, WHR, IRI, testosterone, LH, LH/FSH ratio. As shown by analysis of the results there is a decrease in absolute values of BMI, WHR, and a tendency for adipose tissue redistribution from visceral to gynoid type. The values of LH and LH/FSH ratio are statistically significantly reduced. Immunoreactive insulin and testosterone levels show a clearcut decrease at each stage of study. A favourable response in a varying degree in terms

жени се повлияват благоприятно в една или друга степен по отношение на менструалния цикъл. Отчита се и добър ефект по отношение на артериалната хипертония и хирзутизма. Според авторите метформинът е добра алтернатива на стандартното лечение на ПКБЯ.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: поликистозна болест на яйчниците, инсулинова резистентност, метформин.

Поликистозната болест на яйчниците (ПКБЯ) е сред най-честите ендокринопатии при жените в репродуктивна възраст. Според различни автори засегнати са от 5 до 12% от популацията (6, 7). Нарушенията в менструалния цикъл, инфертилитетът, хирзутизмът и акнето принуждават засегнатите да търсят квалифицирана медицинска помощ. В голяма част от случаите ПКБЯ протича със затлъстяване, нарушен въглеродният толеранс, артериална хипертония, дислиппротеинемия. Тези симптоми заедно с хиперандрогенията поставят засегнатите в повишен риск от развитие на сърдечно-съдови заболявания, мозъчно-съдови заболявания, захарен диабет тип 2 и ендометриален карцином на по-късен етап от живота (2, 6). Етиологията и патогенезата на заболяването не са напълно изяснени. През последните години все по-голямо значение в тази насока се отдава на инсулиновата резистентност, последвалата я хиперинсулинемия и стимулираната в резултат на това ексцесивна овариална андрогенна продукция (2, 5).

В тази връзка напоследък се проучва възможността за приложение на метформин при ПКБЯ като средство за повишаване на инсулиновата чувствителност и оттам – намаляване нивото на ендогенния инсулин (2, 12). Той е широко разпространен препарат, използван за перорално лечение на захарен диабет тип 2 повече от 30 години. Даван на пациенти без диабет, не води до критично понижаване на нивото на кръвната захар. При начална бременност не е установен тератогенен ефект (3).

Целта на настоящото проучване бе да се отчете клиничният ефект от приложението на мет-

of menstrual cyclicity is noted in 28 patients. Positive results are also recorded with a reference to arterial hypertension and hirsutism. Presumably, Metformin is a good alternative to the standard therapeutic approach to polycystic ovary syndrome (PCOS).

KEY WORDS: polycystic ovary syndrome, insulin, resistance, Metformin.

формин при ПКБЯ, като се проследят промените в антропометричните показатели: индекс на телесната маса (BMI) и съотношение талия-ханш (WHR), отклоненията в менструалния цикъл, артериалното налягане и окосмяването.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В продължение на една година бяха проучени жени в репродуктивна възраст с ПКБЯ и установена инсулинова резистентност. В проучването не са включени жени със захарен диабет или друго ендокринно заболяване, приемали хормонални препарати преди по-малко от 3 месеца и такива с налични отклонения в чернодробната или бъбречната функция.

На всички пациентки след определяне BMI и WHR се изследваха имунореактивен инсулин (IRI), гонадотропни хормони – LH и FSH, и общ тестостерон (Т). Същия ден провеждаха орален глюкозо-толерантен тест (OGTT). На пациентките се прилагаше метформин в постепенно повишаваща се доза, като в края на 1-ия месец се достигаше до 2 x 850 mg дневно. Използвахме препаратите Siofor на фирмата Berlin-Chemie и Metformin BMS на фирмата Bristol-Myers Squibb. Горните показатели бяха мониторирани на 6-ия и 12-ия месец от лечението.

Диагнозата ПКБЯ приемахме съобразно критериите на National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) от 1990 г.: клинични или лабораторни данни за хиперандрогенизъм, съчетани с олиго-ановулация, без други ендокринни нарушения. По тази причина на някои от пациентките се изследва допълнително

DHEA-S, 17-ОН прогестерон и кортизолов ритъм. На всички жени е извършвана трансвагинална ехография на яйчниците. Като ехографски критерии за поликистоза приемахме наличието на повече от 8-10 малки (< 10 mm) субкапсуларни фоликула във всеки яйчник (6) и увеличение на яйчниковата строма, като по този начин отдиференцирахме ПКБЯ от микрофоликуларните изменения на яйчниците. Използвахме ултразвуков апарат Siemens-Sonoline.

Хормоналните изследвания се извършваха в ранна фоликуларна фаза на апарат "AXSYM" на фирма АВВОТ. ОГТТ се провеждаше след 3-дневна стандартизирана диета. Инсулиновата чувствителност се определяше посредством НОМА-IR, индекс, изчисляван от кръвната захар и имунореактивния инсулин, изследвани сутрин, след 12-часов глад (9, 10). Индексът на телесната маса (BMI) и съотношението талия-ханш (WHR) определяхме по общоприетите за това формули.

Статистическата обработка на резултатите извършихме чрез вариационен и корелационен анализи, като използвахме SPSS 9.0 за Windows.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Проучването е проспективно и до момента е завършено при 30 жени на възраст от 16 до 44 години (средно $23,9 \pm 1,59$ години). Резултатите са представени на таблица 1.

При 15 (50%) от пациентките поводът за търсене на лекарска помощ беше затлъстяване, при 12 (40%) – хирзутизъм, а при 3 (10%) – неправилни менструални цикли. Анамнестично се установи, че при 28 (93%) има менструални смущения.

Макар че се отчете редукция на теглото на 6-ия и 12-ия месец след приема на метформин, липсва статистически достоверно намаление на BMI. Успоредното намаляване в стойностите на WHR говори за преразпределение на мастната тъкан от андрогенен към гинугенен тип. Във всички групи е налице права корелационна зависимост между стойностите на BMI и WHR. Корелационният коефициент (r) варира от 0,81 на 6-ия месец до 0,75 на 12-ия. При приемането на метформин нивото на LH се променя статистически достоверно на 6-ия месец ($p < 0,01$), сравнено с изходните стойности, и на 12-ия месец ($p < 0,05$), сравнено с нивото на хормона през 6-ия месец. Макар че причината за повишената секреция на LH при ПКБЯ не е известна, нормализирането на нивото на LH е предпоставка за нормална стероидогенеза. Пропорционално на това се променя и съотношението LH/FSH ($p < 0,05$). Демонстративно се намалява нивото на IRI на всички етапи от проучването ($p < 0,01$). Голяма статистическа достоверност ($p < 0,001$) се отчете и в редукцията на стойностите на тестостерона.

По отношение на менструалния цикъл на 6-ия месец 20 (67%) от пациентките съобщиха

Таблица 1. Антропометрични и хормонални показатели на 6-ия и 12-ия месец от лечението.

Table 1. Anthropometric and hormonal parameters on 6-th and 12-th month of treatment.

Показатели Parameters	Изходни стойности Initial values (mean \pm SD)	6-и месец 6-th month (mean \pm SD)	12-и месец 12-th month (mean \pm SD)
BMI	33,3 \pm 8,01	31,0 \pm 7,4	30,43 \pm 6,89
WHR	0,83 \pm 0,07	0,81 \pm 0,06	0,78 \pm 0,05 **
LH (IU/l)	12,37 \pm 3,75	9,24 \pm 1,71*	8,56 \pm 1,20 **
LH/FSH	2,57 \pm 1,21	2,15 \pm 0,83	1,81 \pm 0,15**
IRI (mU/l)	16,99 \pm 10,45	11,88 \pm 5,63*	8,45 \pm 4,13*
НОМА-IR	4,17 \pm 2,93	2,74 \pm 1,36*	1,99 \pm 1,02*
Testosterone (nmol/l)	4,05 \pm 1,49	–	3,20 \pm 0,81*

* статистически значима разлика спрямо предходното изследване/
statistical significance vs. previous parameters
** статистически значима разлика спрямо изходните стойности/
statistical significance vs. initial values

за нормализиране на менструалния цикъл. На 12-ия месец след приема на метформин от останалите 10 само 2 нямаха никакъв ефект от лечението, а 8 съобщиха за спонтанна менструация, макар и с удължен менструален интервал. Като цяло за 12-те месеца на лечение 28 жени (93%) се повлияха благоприятно в една или друга степен по отношение на менструалния цикъл. За благоприятно въздействие върху менструалния цикъл съобщават и други автори (9).

Друг проследен параметър, който се е повлиял от лечението с метформин, е артериалната хипертония. В началото на изследването 17 от пациентките са били хипертонички, третирани с различни антихипертензивни медикаменти. В края на проучването на 7 (41%) от тях се редуцира или спря приеманата дотогава антихипертензивна терапия.

Повишено окосмяване (над 7 т. по модифицираната скала на Ferriman-Gallwey) се установи при 25 (83%) пациентки. Въпреки трудното обективизиране на промените в това отношение повечето от наблюдаваните съобщиха за увеличаване на периодите между епилациите, особено във втората половина на проучването.

Резултатите потвърждават преобладаващото мнение, че метформинът е много добра алтернатива на стандартното лечение на ПКБЯ. Точният механизъм на действие не е известен, но последните изследвания в тази област говорят, че може би метформинът действа директно върху продукцията на андрогени от тека клетките (1). Ние считаме, че оптимален ефект от лече-

нието трябва да се очаква не по-рано от шестия месец след началото му. Идентични на нашите резултати съобщават Ibanez et al. (8), които прилагат в продължение на 6 месеца метформин в доза 1275 mg при пациентки с нормално телесно тегло. Метформинът има някои предимства пред обичайните средства за индукция на овулацията като липса на риск от хиперстимулация и необходимостта от строго мониториране на цикъла (4). Възможно е да се комбинира с кломифен-цитрат при желание за индукция на овулацията, като резултатите са значително по-добри, отколкото приложението на всеки един от тези препарати поотделно (4, 11). Използваната от нас схема за постепенно увеличаване на дозата цели да се редуцират страничните ефекти от приложението на метформин като диспептична симптоматика (гадене и повръщане), по-рядко и диарии. В началото такива симптоми получиха 12 от нашите жени (40%), като те бяха преходни и отзвучаха към средата на втория месец. Подборът и съставът на нашите пациентки – млади, без хронични заболявания, изключваше вероятността за проява на най-сериозния страничен ефект – лактацидозата.

В проучването досега са обхванати около 50 жени, които продължаваме да наблюдаваме. Представяме тези резултати, защото още на този етап се убедихме, че метформинът има място в лечението на ПКБЯ. Изясняването на точните критерии, показания и дозировка би подобрило възможностите за лечение на това патологично състояние със значителен социален ефект.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Attia, G. R., W. R. Rainey, B. R. Carr. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril*, 2001, 76 (3), 517-524.
2. Bachmann, G. A. Polycystic ovary syndrome: Metabolic challenges and new treatment options. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 179, S87-88.
3. Bailey, C. J., M. R. C. Path, R. C. Turner. Metformin. *NEJM*, 1996, 334 (9), 574-579.
4. Barbieri, R. Induction of ovulation in infertile women with hyperandrogenism and insuline resistance. *Am J Obstet*

Gynecol, 2000, 183, 1412-1418.

5. Dunaif, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Rev*, 1997, 18, 774-800.

6. Franks, S. Polycystic ovary syndrome. *NEJM*, 1995, 333 (13), 853-861.

7. Futterweit, W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspective and management. *Obstet Gynecol Surv*, 1999, 54, 402-413.

8. Ibanez, L. et al. Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (8), 3595-3598.

9. Kirsten, A. et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care, Alexandria*, Mar, 2001, 24, 460-464.

10. Mitsuo Fukushima, Ataru Taniguchi, Masahiko Sakai, Kentaro Doi et al. Assessment of insulin sensitivity from a single sample: Comparison of homeostasis model assessment (HOMA) and Ln (HOMA) with minimal model analysis. *Diabetes Care, Alexandria*, Sep 2000, 23, 1434-1453.

11. Stadtmayer, L. A. et al. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil Steril*, 2001, 75 (3), 505-509.

12. Velazquez, E. M., A. Acosta, S. G. Mendoza. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*, 1997, 90, 392-395.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р М. Митков

Клиника по ендокринология
ВМИ

ул. "Васил Априлов" 15 А,
Пловдив 4002

e-mail: mitko_mitkov@yahoo.com

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

M. Mitkov, MD

Clinic of Endocrinology, HMI

15 A Vasil Aprilov Str,
4002 Plovdiv, Bulgaria

e-mail: mitko_mitkov@yahoo.com



Клинична оценка на препарата Glimепiride (Amaryl®) при лечение на болни със захарен диабет тип 2 (резултати от многоцентрово проучване)

В. Христов, Г. Шеинкова, С. Симеонов*, Н. Ботушанов*,
Й. Вълков**, И. Цинликов***

Клиника по ендокринология, МБАЛ "Александровска" – София

*Клиника по ендокринология, Медицински университет – Пловдив

**Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – Стара Загора

***Катедра "Пропедевтика на вътрешните болести",

Медицински университет – Плевен

Clinical Assessment of Glimепiride (Amaril®) in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Patients (Results of a Multicenter Study)

V. Hristov, G. Sheinkova, S. Simeonov*, N. Botushanov*,
Y. Valkov**, I. Tzinlikov***

Clinic of Endocrinology, MATH "Alexandrovska" – Sofia

*Clinic of Endocrinology, MU – Plovdiv

**Department of Internal Medicine, MU – Stara Zagora

***Department of Propedeutics of Internal Medicine, MU – Pleven

Резюме

Glimепiride (Amaryl®) е нов сулфонилюреен препарат от трета генерация, който се приема веднъж дневно. Целта на това многоцентрово проучване е оценка на поносимостта, безопасността и ефикасността на препарата

Abstract

Glimепiride (Amaryl®) is a new long-acting, third generation sulfonylurea preparation, given once daily. It is the purpose of this multicenter study to evaluate the efficacy, safety and tolerance of glimepiride given as monotherapy in type 2 dia-

Glimepiride като монотерапия при пациенти със захарен диабет тип 2.

В проучването са включени 75 болни (51 мъже и 24 жени) на средна възраст $55,8 \pm 7,7$ години, давност на диабета $5,4 \pm 4,0$ години, неадекватно контролирани с диета, двигателна активност и различни антидиабетни средства. Проследени са индексът на телесната маса и серумният холестерол. Регистрирани са и страничните действия с акцент на евентуални хипогликемични реакции.

Резултати: След реализирания 6-месечен период на наблюдение средната кръвна глюкоза на гладно намалява достоверно от $10,3 \pm 2,3$ до $6,9 \pm 1,5$ mmol/l ($p < 0,01$), постпрандиалната гликемия – от $11,4 \pm 3,1$ до $8,6 \pm 1,6$ mmol/l ($p < 0,01$), а гликираният хемоглобин – от $8,6 \pm 2,4$ до $7,5 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$). Индексът на телесна маса се редуцира от $27,7 \pm 4,3$ до $27,1 \pm 4,0$ kg/m² ($p < 0,05$) в края на проучването. Не се констатира достоверна промяна в стойностите на серумния холестерол. Средната дневна доза Glimepiride в края на лечението е възлижала на $2,1 \pm 0,3$ mg и е използвана от 85 % от болните. Регистрирана е само една умерена хипогликемия в началото на титрационния период при един случай.

Заклучение: Препаратът Glimepiride (Amaryl®) е високоефективен, добре поносим и с минимални странични действия при лечение на неадекватно контролирани пациенти с диабет тип 2 със запазена остатъчна функция на панкреаса. Неговата употреба може да доведе и до умерена редукция на телесното тегло.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Glimepiride, гликемичен контрол, захарен диабет тип 2.

betic patients. A total of 75 patients (51 men and 24 women), mean age $56 \pm 7,7$ years, diabetes duration $4 \pm 1,4$ years, inadequately controlled by diet, physical exercises or hypoglycemic agents are covered by the study. Also assessed are body weight and lipid profile, with special emphasis on eventual adverse reactions.

Analysis of the results: From baseline to endpoint, mean fasting plasma glucose decreased from $10,3 \pm 2,3$ to $6,9 \pm 1,5$ mmol/l ($p < 0,01$), mean postprandial plasma glucose - from $11,4 \pm 3,1$ to $8,6 \pm 1,6$ mmol/l ($p < 0,01$) and mean HbA_{1c} (%) - from $8,6 \pm 2,4$ to $7,5 \pm 1,5$ % ($p < 0,05$). Body mass index also decreased from $27,7 \pm 4,3$ kg/m² to $27,1 \pm 4,0$ kg/m² ($p < 0,05$) throughout the study period. Regarding lipid analysis there are no significant changes in lipid control parameters. The mean daily dose of glimepiride at termination of the study is $2,1 \pm 0,3$ mg, required by 85 % of patients. There is only one moderate hypoglycemic episode, recorded at the beginning of study.

Conclusions: Glimepiride (Amaryl®) is effective, well tolerated with minimal side effects during treatment of inadequately controlled type 2 diabetic patients, contributing also to a moderate body weight reduction.

KEY WORDS: glimepiride, glycemic control, diabetes.

Сулфониуреините препарати (СУП) са основно средство при пероралното лечение на захарен диабет тип 2. От включването им за лечение на това заболяване през 1950 г. досега са синтезирани последователно три генерации от тях. Първата генерация, включваща препарати като Tolbutamide, Chlorpropamide и др., има ве-

че почти само историческо значение. Препаратите от втора генерация, и особено Glibenclamide, са сред най-често използваните в практиката препарати от тази група. След 1995 г. за лечение на захарен диабет тип 2 се използва и Glimepiride (Amaryl®), който е представител на третата генерация СУП. Ефектът на този препарат се основа-

ва на подобряване на отговора на панкреасните β -клетки към физиологичната глюкозна стимулация, при това с цената на редица предимства като бързо начало, удължено действие при пониски инсулинови нива и значително по-малък процент на предизвикани хипогликемии. Обективизирани са и екстрапанкреасни (инсулин-сенсibiliзиращ и инсулиномиметичен) ефекти на Glimeripiride. Изброените предимства позволяват осъществяване на терапевтичен ефект и при прием на препарата със сравнително ниски дози. След неотдашната регистрация на препарата Glimeripiride (Amaryl®) в България възникна и нуждата от настоящото проучване, чиято **цел** е оценка на поносимостта, безопасността, ефикасността, съвместимостта и цялостния му ефект върху пациентите при въвеждане на нов режим в условията на всекидневната практика. Това е проспективно фармакоепидемиологично проучване с открит и нерандомизиран дизайн, осъществено в четири центъра – университетските клиники по ендокринология в София, Пловдив, Стара Загора и Плевен. Всички процедури по включване на болните, регистриране на данните и мониториране са проведени по обичайната практика за изпитване на медикаменти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

В проучването са включени 75 болни – 51 мъже и 24 жени, на средна възраст $55,8 \pm 7,7$ години. Всички пациенти са със захарен диабет тип 2 със средна давност на заболяването $5,4 \pm 4,0$ години.

На таблица 1 е представена клиничната характеристика на болните, а на таблица 2 – предшестващото лечение.

Таблица 1. Клинична характеристика
Table 1. Clinical characteristics

Показатели / Parameters	$\bar{x} \pm SD$
Пол (мъже/жени)/Gender (m/f)	51/24
Възраст (години)/Age (years)	$55,8 \pm 7,7$
Давност на диабета (години)/Diabetes longstanding (years)	$5,4 \pm 4,0$
Индекс на телесна маса/BMI (kg/m^2)	$27,7 \pm 4,32$
Артериално налягане/RR (mm Hg)	$138 \pm 17/89 \pm 13$
Креатинин серум Creatinine serum (mmol/l)	$88,8 \pm 15,2$
Общ холестерол Total cholesterol (mmol/l)	$6,37 \pm 1,45$

Таблица 2. Предшестващо лечение
Table 2. Previous treatment

Лечение / Treatment	Брой болни / n
Диета / Diet	28
Глибенкламид / Glibenclamide	30
Гликлазид / Glyclazid	11
Глипизид / Glypizid	1
Метформин / Metformin	3
Акарбоза / Acarbosa	1
Инсулин / Insulin	1

Използвани са следните критерии за изключване:

- болни с вторична резистентност към СУП;
- болни с контраиндикация за лечение със СУП;
- болни с напреднали бъбречни и чернодробни увреждания.

Продължителността на наблюдението е 6 месеца, при което са предвидени три визити: първоначален преглед, след 3 месеца и в края на лечението след изтичане на 6-месечния период. При всеки от тези прегледи са контролирани клинични и лабораторни показатели.

Клиничните показатели включват субективни оплаквания като жажда, сухота в устата, често уриниране и др.; брой и тежест на евентуални хипогликемии, контрол на телесното тегло и артериалното налягане.

Проследените лабораторни показатели са кръвна захар на гладно и 2 часа след храна, гликиран хемоглобин, общ холестерол, серумен креатинин. Всички лабораторни изследвания са извършени в съответните катедри по клинична лаборатория съобразно рутинната практика. Изследването за гликиран хемоглобин е осъществено по референтен метод с HPLC на апарат Variant на фирмата Biorad. Извършено е за всички включени в проучването болни в Катедрата по клинична лаборатория на МБАЛ "Александровска" – София (норма – 4,1–6,2%).

Всички наблюдавани от лекар или описани от пациент нежелани реакции, независимо дали се подозира причинна връзка с проучваното лекарство, са регистрирани на съответното място във формуляра на пациента. Цялостната преценка за поносимостта е направена от съответните клиницисти в края на лечението и се осъществява.

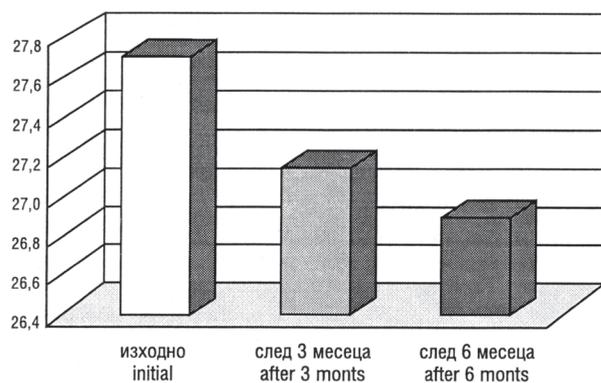
новава на нежеланите реакции, които могат да бъдат свързани със странични ефекти на препарата Amaryl®. Всяка хипогликемия се приема за нежелана реакция. Пациентите са инструктирани да регистрират в "Дневник на пациента" всички симптоми, които те считат, че се дължат на хипогликемия, дори тя да не е верифицирана в момента.

Статистически анализ. Основните параметри, проследяващи ефекта от лечението, са гликемията (на гладно и постпрандиално), гликирания хемоглобин и индексът на телесна маса. Проведен е вариационен анализ за промените им от базалното състояние, след 3-ия месец и след 6-ия месец – в края на периода на проследяване. Отчетен е и t-критерият по теста на Student, като за статистически достоверно е приемано $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Таблица 3. Показатели на гликемичния контрол преди и след лечение с Amaryl®
Table 3. Indicators of glycemic control before and after Amaryl® treatment

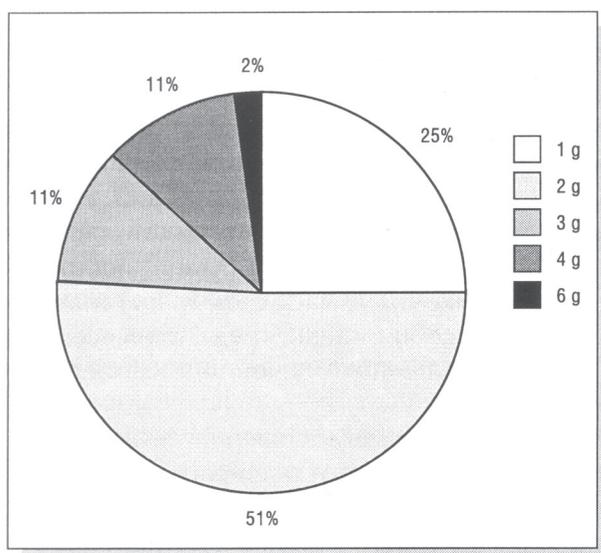
Показатели / Parameters	Изходни стойности / Initial values	След 3 месеца / After 3 months	След 6 месеца / After 6 months	p
Кръвна захар на гладно / Fasting blood sugar (mmol/l)	10,35 ± 2,29	7,99 ± 2,10	6,96 ± 1,51	< 0,01
Постпрандиална кръвна захар / Postprandial blood sugar (mmol/l)	11,36 ± 3,16	9,81 ± 2,41	8,64 ± 1,57	< 0,01
Гликиран хемоглобин / Glycosylated hemoglobin (%)	8,64 ± 2,38	7,44 ± 1,37	7,47 ± 1,57	< 0,05
Общ холестерол серум / Total cholesterol serum (mmol/l)	6,37 ± 1,45		5,48 ± 1,26	N.S.
Креатинин серум / Creatinine serum (mmol/l)	88,82 ± 15,27		85,05 ± 15,10	N.S.



Фиг. 1. Индекс на телесна маса – изходно и след 6-месечно лечение с Amaryl®
Fig. 1. Body mass index – initial and following 6-month treatment with Amaryl®

От общо включените 80 болни 75 остават до края на 6-месечния период. Един от падналите 5 болни е трябвало да премине на инсулинолечение, а останалите са напуснали проучването поради некооперативност. На таблица 3 са представени резултатите от средните стойности на гликемията на гладно, постпрандиалната гликемия (2 часа след храна) и гликирания хемоглобин преди, след 3-ия месец и в края на 6-месечното лечение с Glimperiride (Amaryl®).

Отбелязва се достоверно намаление на гликемията на гладно и постпрандиално, както и на гликирания хемоглобин на 3-ия и на 6-ия месец в сравнение с изходните стойности, като стойностите на гликемията на гладно и постпрандиално са достоверно по-ниски в края на 6-ия месец и от тези след реализиране на 3-месечно



Фиг. 2. Amaryl® – процентно разпределение на дозата
Fig. 2. Amaryl® - percentual distribution of the doze

лечение. Стойностите на общия холестерол и креатинина в серума не се променят достоверно в края на лечението, като се наблюдава тенденция към намаление на общия холестерол след 6-ия месец ($6,37 \pm 1,45$ до $5,48 \pm 1,26$ mmol/l).

Много интересна находка беше промяната в телесното тегло в края на 6-месечното лечение. Преценено по индекса на телесна маса, то показва достоверно намаление от изходни стойности $27,7 \pm 4,3$ kg/m² до $27,14 \pm 4,08$ kg/m² (фиг. 1).

По отношение на дозировката на препарата Amaryl®, с която се реализира крайният ефект, на фиг. 2 е представено процентното разпределение на болните към съответните дневни дози в mg. Най-голям процент са болните, които са употребявали доза от 2 mg дневно – 51%, следвани от тези с 1 mg – 25%, и с 3 и 4 mg – по 11%. Използваната средна доза от препарата в края на проучването е $2,1 \pm 0,3$ mg.

Не са отбелязани странични действия в хода на наблюдението с изключение на лека хипогликемия при един болен в началото на периода на титриране на дозата.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване е първото у нас многоцентрово проучване за оценка на приложението на препарата Glimperide (Amaryl®) при

болни с диабет тип 2 в условията на всекидневната практика. За целта в 4 университетски клиники по ендокринология бяха включени на принципа случаен подбор пациенти с различна възраст и давност на диабета при добър контрол на артериалното налягане ($138 \pm 17/89 \pm 13$ mm Hg) и запазена бъбречна функция. По-голямата част от болните бяха на предшестващо лечение с диета ($n = 28$) и различни перорални препарати, предимно СУП ($n = 42$) и метформин ($n = 3$).

Стартовата доза на Amaryl® след спиране на предшестващия препарат беше 1 mg, като през първия месец, определен като титрационен период, беше извършвана необходимата корекция на дозата с цел достигане на прицелни стойности, съобразени с критериите за компенсация на диабет тип 2. Тенденцията към намаление на гликемията на гладно и постпрандиално продължи през целия период на наблюдение, като след 3-ия месец беше налице достоверна промяна спрямо изходните стойности, а след 6-ия месец – достоверна промяна спрямо стойностите на 3-ия месец. Подобна тенденция се отбеляза и при стойностите на гликирания хемоглобин, който в края достигна средна стойност 7,47%, или с 1,17% по-ниска стойност от изходната. Подобни резултати са получени и в други проучвания (5, 8).

Особено съществено е, че този резултат е получен с една сравнително ниска доза на препарата (средно за цялата група 2,14 mg) при еднократен сутрешен прием, което е изключително важно за качеството на живот и къмплайанса на болните с диабет тип 2, които, както е известно, употребяват едновременно разнообразни медикаменти, адресирани към лечението на различни рискови фактори и усложнения.

Едновременно с редуцията на параметрите на гликемичния контрол се реализира и тенденция към намаление на общия холестерол (от $6,37$ mmol/l базално до $5,48$ mmol/l в края на лечението), като разликата е статистически недостоверна.

Много съществен е резултатът от достоверното намаление на количеството на телесна маса (КТМ) в края на лечението. Други автори (Bugos et al., 2000; Karnafel et al., 2000) отбелязват липса на промяна или незначително намаление на теглото при своите клинични проучвания,

докато Gatmendis et al. (2000) и Herrmann et al. (2000) отбелязват също достоверно намаление на теглото при 3-месечно наблюдение на 1020 пациенти с диабет тип 2 (1, 3, 4, 5). Този факт сочи за съществено преимущество на препарата Glimpiride (Amaryl®) в сравнение с най-често употребявания досега СУП Glibenclamide, където, както е известно, при монотерапия теглото има тенденция към увеличение.

Редукцията на теглото би могла да бъде обяснена със следното:

– механизмът на действие на препарата Glimpiride се осъществява с цената на значително по-ниска инсулинемия в сравнение с Glibenclamide (6, 7);

– по-активното наблюдение на болните по време на 6-месечното проследяване, свързано и с контролиране на предписания индивидуален диетичен режим.

Накрая следва да се отбележи липсата на странични ефекти при проследените болни с изключение на една лека, предотвратена с храна хипогликемия при един от болните в началото

на лечението с Glimpiride, като същият пациент е бил преди това на диетичен режим.

От осъщественото у нас многоцентрово наблюдение могат да се направят следните **изводи**:

1. Препаратът Glimpiride (Amaryl®) води до достоверна редукция на параметрите на гликемичния контрол (гликемия на гладно и след храна и HbA_{1c}) при продължително лечение независимо от предшестващия терапевтичен подход – диета или перорално лечение.

2. Този ефект се постига с умерена доза (средно 2,14 mg) при еднократен прием на препарата, което подобрява качеството на живот и къмплайанса.

3. Приемът на Glimpiride (Amaryl®) се отразява благоприятно на наднорменото тегло, при което се наблюдава редукция на количеството телесна маса, преценена чрез индекс телесна маса.

4. Препаратът е безопасен, добре поносим и свързан с незначителен риск от хипогликемия.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bugos, C., M. Austin, T. Atherton. Longterm treatment of type 2 diabetes mellitus with Glimpiride is weight neutral: A Meta analysis. *Diab. Res. Clin. Practice*, 50, suppl 1, 2000, S47 (Abstract).

2. Draeger, E., Clinical profile of Glimpiride. *Diab. Res. Clin. Practice*, 28, 1995, suppl, S139-S146.

3. Gatmendis, F., A. Fragoso. The study group on Glimpiride of the Andean countries. Clinical Prospective Latino-American experience with Glimpiride in the treatment of diabetes mellitus 2. *Diab. Res. Clin. Practice*, 50, suppl 1, 2000, S48 (Abstract).

4. Herrmann, M. et al. Glimpiride (Amaryl) - results of a non-interventional study in Germany. *Diab. Res. Clin. Practice*, 15, 2000 suppl 1, S19.

5. Karnafel, W. et al. The evaluation of the efficacy, safety and tolerability of Glimpiride in patients with type 2 diabetes. *Diab. Res. Clin. Practice*, 50, 2000, suppl 1, S220 (Abstract).

6. Laughry, H., J. Balfour. Glimpiride. A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 1998, 55. 563.

7. Muller, G., D. Hartz. J. Punter et al. Differential interaction of Glimpiride and Glibenclamide with beta-cell sulfonylurea receptor. Binding characteristics. *Biochim. Biophys. Acta*, 1994, 1191, 267.

8. Rosenstock J. et al. Glimpiride, a new, once daily sulfonilurea. A double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1996, 19, 1094-1099.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р В. Христов
Клиника по ендокринология
МБАЛ "Александровска"
ул. "Св. Георги Софийски" 1
София 1431

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

V. Hristov, MD
Clinic of Endocrinology
Hospital "Alexandrovska"
1 Sv. Georgi Sofijski Str.
1431 Sofia, Bulgaria

Корелации между антропометрични величини и обема на щитовидната жлеза

М. Боянов, П. Попиванов

Клиника по ендокринология

МБАЛ "Александровска"

Медицински университет – София

Correlations between Anthropometric Parameters and Thyroid Volume

M. Boyanov, P. Popivanov

Clinic of Endocrinology

Alexandrovska Hospital

Medical University – Sofia

Резюме

Ехографският способ за измерване обема на щитовидната жлеза се е утвърдил като референтен за определяне големината ѝ. Разработени са референтни стойности за обемите на щитовидната жлеза според пола, възрастта и някои антропометрични показатели като телесната повърхност и теглото (основно при деца). Цел на настоящата работа беше да се установи зависимостта между някои антропометрични показатели и ехографски измерения обем на щитовидната жлеза при възрастни жени. В изследването бяха включени общо 265 жени на възраст от 15 до 74 години с нормални щитовидни обеми. Щитовидните обеми бяха измерени с ехограф Fukuda-Denshi 5500 F по формулата за ротационен елипсоид. Между щитовидния обем и ръста не се намери значима корелация, а зависимост-

Abstract

Ultrasound measurements of thyroid volume is well established as a reference method for thyroid size determination. Reference data on thyroid volume, matched for age, gender and some anthropometric variables (mainly in children), are developed. It is the purpose of this study to assay the relationship between some anthropometric variables and thyroid volumes in adult women. A total of 265 women aged 15-74 y with normal thyroid volumes are covered by the study. Thyroid volume measurements are done with a Fukuda-Denshi 5500 F device according to the rotational ellipsoid formula. There is no significant correlation between thyroid volume and height, while the correlation between thyroid volume and age is rather weakly expressed. Correlations with the other variables – body weight, body mass index (BMI)

та между обема и възрастта е много слаба. Корелациите с останалите изследвани величини – телесно тегло, индекс на телесна маса (BMI) и телесна повърхност (BSA), са умерени с $r = 0,2-0,3$. Най-добра корелация с щитовидния обем показва BMI, а най-слаба – BSA. Следователно влиянието на антропометричните величини върху вариабилността на щитовидния обем е пренебрежимо. Според нас не е необходимо отчитане на телесните размери при изработване на референтни бази данни за щитовидни обеми при възрастни лица.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: щитовидна жлеза, ехографска волуметрия, антропометрични величини.

Ехографският способ за измерване обема на щитовидната жлеза (ехографска волуметрия) се е утвърдил като референтен метод за определяне големината ѝ. Днес той се ползва в почти всички епидемиологични и клинични проучвания и намира широко приложение при диагностиката на ендемичната и спорадичната гушавост (3,10), а също така и при диагностиката и проследяването на редица заболявания на щитовидната жлеза – Базедова болест, възлести хиперплазии и други (7, 9). Публикувани са редица норми за тиреоидни обеми (4, 8, 14). Широко прилагана е референтната база данни на СЗО, която е ориентирана почти изцяло към детската възраст (14). При това са разработени референтни стойности за обемите на щитовидната жлеза при деца и юноши според пола, възрастта и някои антропометрични показатели като телесната повърхност и теглото (8, 14).

Цел на настоящата работа беше да се установи зависимостта между някои антропометрични показатели и ехографски измерения обем на щитовидната жлеза при възрастни жени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В изследването бяха включени общо 265 български жени на възраст от 15 до 74 години с местоживеене в гр. София. Те бяха подбрани

and body surface area (BSA) – are moderate at $r = 0,2$ to $0,3$. The strongest correlation documented is with BMI, and the weakest – with BSA. The impact of anthropometric variables on thyroid volume variability is insignificant. Presumably, it proves unnecessary to consider body size upon working out reference database for thyroid volume in adults.

KEY WORDS: thyroid gland, ultrasound volumetry, anthropometric variables.

от общо 1500 жени, пожелали ехографско изследване на щитовидната жлеза. При избора им сме се ръководили от опита на чужди автори (5, 8), като критериите за включване бяха:

а/ Липса на анамнестични, клинични, а в част от случаите и хормонални данни за наличие на заболяване на щитовидната жлеза.

б/ Нормален ехографски образ на щитовидния паренхим – нормоехогенен, хомогенен, без наличие на формации.

Измерени бяха телесното тегло и ръстът на изследваните жени, след което бяха изчислени индекс на телесна маса – ИТМ, BMI (kg/m^2) и телесна повърхност – Body Surface Area, BSA (m^2). Телесната повърхност беше изчислена по ползваната и от други автори (4, 15) стандартна формула:

$$\text{BSA} = \text{телесно тегло}^{0,425} \times \text{ръст}^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4},$$
където ръстът е изразен в см, а телесното тегло – в kg.

Антропометричните данни на изследваните жени са представени в таблица 1.

Обемът на щитовидната жлеза беше измерен с ехографски апарат Fukuda-Denshi 5500 F при използване на 2 линейни трансдюсера – 7,5 MHz за определяне на напречния и предно-задния размер, и 5,0 MHz – за определяне на надлъжния размер (в случаите, в които той надхвърляше 40 mm). Обемът на лобовите

Таблица 1. Антропометрични данни на изследваните здрави жени. Показани са средните стойности и стандартните отклонения (в скоби).

Table 1. Anthropometric data of the healthy study population. Mean values and standard deviations (in brackets) are given.

Възрастова група Age group	Брой жени Number	Възраст (год.) Age (yrs)	Ръст Height (cm)	Телесно тегло Weight (kg)	Индекс на телесна маса Body mass index (kg/m ²)	Телесна площ Body surface area, BSA (m ²)
15–29	96	22,6 (4,5)	165,1 (6,8)	55,6 (9,2)	20,4 (3,0)	1,60 (0,138)
30–44	76	37,2 (4,4)	164,4 (5,8)	64,5 (14,4)	23,9 (5,47)	1,70 (0,165)
45–59	60	51,5 (4,2)	163,6 (6,1)	67,2 (11,4)	25,1 (3,89)	1,72 (0,148)
60–74	33	65,1 (4,6)	161,7 (7,3)	68,3 (11,8)	26,0 (3,6)	1,72 (0,168)
Средно / Mean		36,9 (14,2)	164,3 (6,4)	62,0 (12,7)	23,0 (4,65)	1,67 (0,16)

беше изчисляван по формулата за ротационен елипсоид, верифицирана от Brunn et al. (2):

Обем в ml = 0,479 x напречен x надлъжен x предно-задан размер (в cm).

Общият тиреоиден обем бе определян като сума от обемите на двата лоба. Възпроизводимостта на резултатите от ехографската волуметрия бе изследвана чрез двукратно изследване на 20 жени и показа средна грешка от 8,2%.

Статистическият анализ се извърши с пакет StatSoft 4.3 for Windows, като се извършиха проверка за нормалност на разпределението, хомогенност на дисперсиите, вариационен, корелационен и регресионен анализ. При наличие на 2 сходни по показатели регресионни модела предпочитан беше линейният поради простотата му.

РЕЗУЛТАТИ

Средният тиреоиден обем в изследваната група жени бе $12,4 \pm 3,34$ ml, а медианата бе 12,32 ml. Средните щитовидни обеми в отделните възрастови групи са представени в таблица 2.

В таблица 3 са обобщени данните от регресионния и корелационния анализ. Оказва се, че между щитовидния обем и ръста няма значима корелация, а зависимостта между обема и възрастта е много слаба, макар и статистически значима. Корелациите с останалите изследвани величини – телесно тегло, BMI, BSA, са умерени с $r=0,2-0,3$. От тези три величини най-добра корелация с щитовидния обем показва BMI

($r=0,28$); следва непосредствено телесното тегло ($r=0,27$), а най-слаба е корелацията с телесната повърхност, BSA ($r=0,22$). Връзката между щитовидния обем и индекса на телесна маса е илюстрирана на фиг. 1. С напредване на възрастта силата на описаните корелации намалява. Във възрастовата група 15–44 години корелационните коефициенти са средно с 40% повисоки, отколкото в групата на възраст от 45 до 74 години ($r=0,33$ спрямо $r=0,24$; $p<0,01$).

Промените в средния щитовиден обем в ml при промяна на дадена антропометрична величина с единица са обобщени в таблица 4.

ОБСЪЖДАНЕ

Твърде малко се знае за връзката между големината на различните телесни органи и размерите на тялото. По отношение на щитовидната жлеза подобни изследвания са правени основно при деца. Доказана е положителна корелация между възрастта и обема на щитовидната жлеза ($r=0,2-0,5$) (4, 8, 15). По отношение на ръста и телесното тегло данните при деца са разнообразни, като едни автори намират, че водещо е телесното тегло (6, 11), а други подчертават ролята на ръста (12). В редица проучвания се коментира и зависимостта между щитовидния обем и телесната повърхност, BSA, при деца (4, 8, 15).

При възрастни лица проучванията върху тези зависимости са съвсем оскъдни. Wesche et al. (13) установяват в сравнително ограничена група лица корелация между обема на щитовид-

Таблица 2. Обеми на щитовидната жлеза в изследваните възрастови групи (всички стойности са в ml).
Table 2. Thyroid volumes according to age-strata (all data presented in ml).

Възрастова група Age group	Средна стойност Mean volume	95 % доверителен интервал 95% CI	Стандартно отклонение Standard deviation	Медиана Median
15–29	11,41	10,83-11,99	2,84	11,14
30–44	13,61	12,77-14,44	3,65	13,20
45–59	12,64	11,83-13,45	3,14	12,49
60–74	11,82	9,93-13,71	3,54	11,34

Таблица 3. Степен на корелация между измерените по ехографски способ щитовидни обеми и антропометричните величини (всички зависимости са линейни).

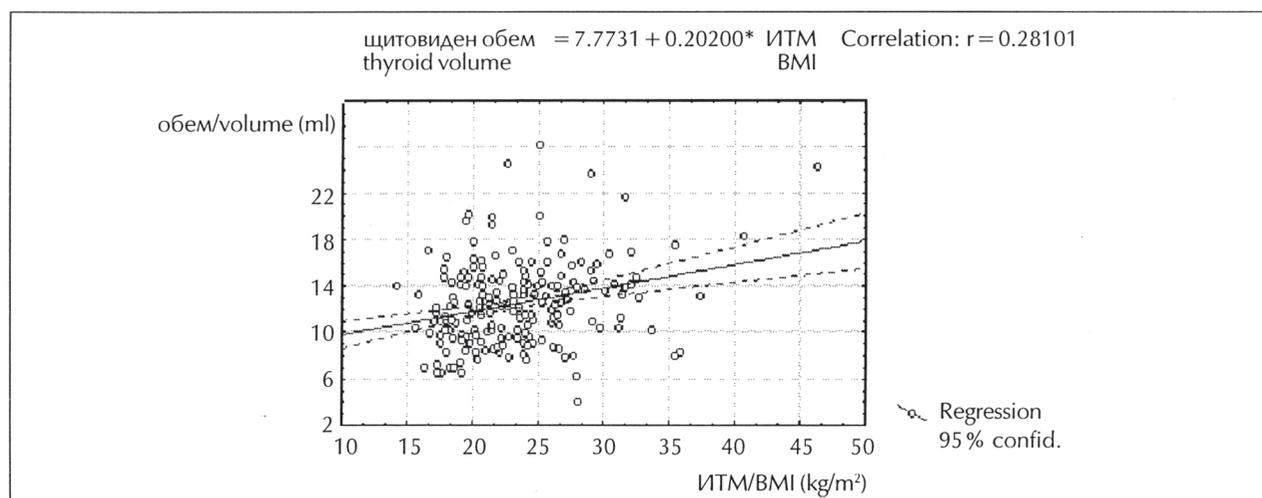
Table 3. Correlation levels between sonographic thyroid volumes and anthropometric variables (all correlations are linear).

Антропометричен параметър Anthropometric variable	Корелационен коефициент Correlation coefficient (r)	Ниво на значимост Significance (p)	Процентно влияние върху щитовидния обем % impact on thyroid volume
Възраст/Age	0,13	0,031	1,7 %
Ръст/Height	-0,02	N.S.	няма
Тегло/Weight	0,27	< 0,0001	6,7 %
ИТМ/BMI	0,28	< 0,0001	7,8 %
Телесна площ/BSA	0,22	< 0,005	4,8 %

Таблица 4. Очаквана степен на промяна в щитовидния обем (ml) при единица промяна в даден антропометричен показател.

Table 4. Expected thyroid volume changes (ml) per unit change in the anthropometric parameter.

Антропометричен параметър Anthropometric variable	Единица промяна Units of change	Очаквана промяна в щитовидния обем Expected thyroid volume change (ml)
Тегло/Weight	1 kg	0,07
ИТМ/BMI	1 kg/m ²	0,20
Телесна площ/BSA	1 m ²	4,67



Фиг. 1. Зависимост между индекса на телесна маса и измерения щитовиден обем.
Fig. 1. Correlation between BMI and thyroid volume.

ната жлеза и телесното тегло, ръста и телесната повърхност, но не и с възрастта. Те цитират корелационни коефициенти от порядъка на 0,45 и обръщат особено внимание на т. нар. lean body mass, която според тях е основната детерминанта на щитовидния обем. Hegedus et al. (5) установяват, че телесното тегло влияе три пъти по-силно върху щитовидния обем от възрастта, като и двете корелации са линейни.

Нашите данни са сходни с цитираните по-горе публикации (вж. таблица 3). Новостта в нашата работа е търсенето на зависимост с BMI, който е производна величина и отразява едновременно ръста и телесното тегло. В нашата група индексът на телесна маса корелира малко по-добре с щитовидния обем, отколкото телесното тегло.

Независимо от статистическата значимост на установените от нас корелации, те са относително слаби. В своите проучвания върху възрастни Wesche et al. (13) цитират корелационни коефициенти от порядъка на $r = 0,4-0,5$. В групи на възраст между 15 и 20 години Muller-Leisse et al. (8) установяват още по-силни зависимости от антропометричните величини. Пряко сравнение между тези зависимости при юноши и възрастни лица не е възможно. Нашите данни показват, че с напредване на възрастта зависимостта на щитовидния обем от антропометричните величини намалява. Така нап-

ример в групата 15–44 години корелациите между щитовидния обем и BMI или телесното тегло са средно с 40% по-силни, отколкото в групата на по-възрастните жени – 45–74 години ($r = 0,33$ спрямо $r = 0,24$).

Корелационен коефициент от порядъка на $r = 0,3$ означава, че само 9% (0,32) от вариационността на едната величина може да бъде отдадена на промени в другата. Това предполага, че влиянието на антропометричните величини върху вариационността на щитовидния обем при възрастни е пренебрежимо малко. Ето защо според нас не е необходимо отчитане на телесните размери при изработване на референтни бази данни за щитовидни обеми при възрастни лица.

Слабост на нашето проучване е относително скромната бройка изследвани жени. За по-голяма статистическа достоверност би било уместно то да се разшири върху няколко хиляди лица и да включи и мъже.

Интерес за бъдещи проучвания би представлявало относителното влияние върху щитовидните обеми на двата компартамента – мастна тъкан и свободна от масти тъкан. Друг интересен проблем представляват сезонните вариации в обема на щитовидната жлеза или пък зависимостта от фазите на менструалния цикъл при жените. Затова обаче са необходими допълнителни проучвания.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Паршин, В. З., А. А. Илийн, Г. П. Таразова и сътр. Связ величини объема щитовидной железы с антропометрическими параметрами физического развития. *Вестник Российской академии медицинских наук*, 1997, 2, 41-44.

2. Brunn, J., U. Block, G. Ruf et al. Volumetrie der Schilddruse mittels Real-time-Sonographie. *DMW*, 106, 1981, 41, 1338-1340.

3. Delange, F., B. Genker, P. Caron et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Europ. J. Endocrinol.*, 136, 1997, 2, 180-187.

4. Foo, L. C., A. Zulfiqar, M. Nafikudin et al. Local versus WHO/International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders-recommended thyroid volume reference in the assessment of iodine deficiency disorders. *Europ. J.*

Endocrinol., 140, 1999, 6, 491-497.

5. Hegedus, L., H. Perrild, L. Poulsen et al. The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 56, 1982, 2, 260-63.

6. Hegedus, L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Danish Med. Bulletin*, 37, 1990, 3, 249-63.

7. Knudsen, N., H. Perrild, E. Christiansen et al. Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur. J. Endocrinol.*, 142, 2000, 3, 224-230.

8. Muller-Leisse, C., J. Troger, F. Khabirpour et al. Schilddrusenvolumen-Normwerte. *DMW*, 113, 1988, 48, 1871-74.

9. Olbricht, T., T. Schmitka, U. Mellinghoff et al. Sonographische Volumetrie der Schilddruse zur Verlaufskontrolle bei der Thyroxin- und Jodidbehandlung der blanden

Struma. *DMW*, 110, 1985, 22, 863-66.

10. Riehl, J., H. Kierdorf, H. Scmitt et al. Strumaprelevanz im Raum Aachen. Sonographische Volumetrie der Schilddrüse bei 1386 Erwachsenen in einem Strumaendemiegebiet. *Ultraschall Med.*, 16, 1995; 1, 84-9.

11. Tatjakova, M., D. Nancinova, P. Lander et al. Thyroid volume by ultrasound in boys and girls 6-16 years of age under marginal iodine deficiency as related to the age of puberty. *Klin. Wochenschr.*, 68, 1990, 3, 503-506.

12. Ueda, D. Sonographic measurement of the volume of the thyroid gland in healthy children. *Acta Paediatr. Japon.*, 31, 1989, 3, 352-54.

13. Wesche, M., W. Wiersinga, N. Smits. Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clin. Endocrinol.*, 48, 1998, 6, 701-706.

14. WHO/ICCIDD. Recommended normative values for thyroid volume in children age 6-15 years. *Bulletin of the World Health Organization*, 75, 1997, 95-97.

15. Xu, F., K. Sullivan, R. Houston et al. Thyroid volumes in US and Bangladeshi schoolchildren: comparison with European schoolchildren. *Europ. J. Endocrinol.*, 140, 1999, 6, 498-504.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Михаил Боянов
Клиника по ендокринология
МБАЛ „Александровска“
ул. Св. Георги Софийски 1
София 1431
e-mail: boyanov@sun.medun.acad.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mihail Boyanov, MD
Endocrinology Clinic
Alexandrov's Hospital
1, St. Georgy Sofiyski str.
1431 Sofia, Bulgaria
e-mail: boyanov@sun.medun.acad.bg

Обучение на здравни професионалисти, на болни и на обществото по проблема остеопороза

А.-М. Борисова, Р. Ковачева, А. Шинков, Р. Шигарминова,
Н. Мендизова, Г. Делчев, М. Вуков
Българска лига за профилактика на остеопорозата

Educating Health Care Professionals, Patients and the Society on the Problem of Osteoporosis

A.-M. Borissova, R. Kovatcheva, A. Shinkov, R. Shigarminova,
N. Mendizova, G. Deltchev, M. Vukov
Bulgarian League for the Prevention of Osteoporosis

Резюме

В целия свят и у нас познанията по остеопороза са ниски и сред лекарите, и сред населението.

Това определя и основните насоки на образователните програми. Те са предназначени за здравните професионалисти, за болните с остеопороза и за обществото като цяло.

А. Програми за обучение на болни с остеопороза – разработена преди 2 години от Българската лига за профилактика на остеопорозата (БЛПО). Целта е болният да стане отговорен за собственото си здраве. Практическа реализация: 1. Лекционен курс за болни с остеопороза; 2. Създаване, публикуване и разпространение на 3000 образователни книжки "Да запазим кости-

Abstract

The informedness about osteoporosis both among physicians and society in general is low in Bulgaria as well as in the world, hence the major aims of the educational programs. They are intended for health care professionals, osteoporotic patients and the society as a whole.

A. The educational programs for patients were developed by BLPO two years ago. The objective was to increase the patient's awareness of his own health. It was accomplished by: 1. A course of lectures for patients with osteoporosis. 2. Creation, publishing and distribution of 3000 educational booklets "Let's preserve the bones" and 2000 books with physical exercises.

B. Education programs directed to the so-

те здрави" и 2000 книжки с гимнастически упражнения.

Б. Програми за обучение на обществото: 1. Кампания за безплатно измерване на костната плътност; 2. Епидемиологично проучване на хранителните навици, вредните привички и двигателната активност на жените на средна възраст в България; 3. Детска здравна образователна кампания "Да израстем здрави" – в детството с лекота се създават здравословни хранителни навици и любов към спорта, а при съзряване на индивида този стил на живот ще му бъде присъщ. Създаде се детска приказка от Н. Йорданов, "Млечна песничка" от Р. Попов и се проведе детски концерт за 3000 деца в Зала 1 на НДК, излъчен по Канал 1 на БНТ и Сателит България; 4. Образователни прояви в средствата за масова информация – вестници, списания, радио, телевизия.

В. Програмите за обучение на здравни професионалисти целят добре да подготвят общопрактикуващите лекари и специалисти, както и средните специалисти, а те ще обучават болните с остеопороза и обществото като цяло. 1. Курсът "Обучение на обучаващи" е с подчертано практическа насоченост; 2. Създаване, издаване и разпространение на ръководство с основни познания за поведение при болни с остеопороза – "Остеопороза – правила за добра клинична практика".

Образователните програми целят ние, българите, да осъзнаем личната си отговорност за собственото здраве, добро самочувствие и качество на живот. Този нов тип мислене и нов стил на живот най-лесно ще създадем в новото поколение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: антиостеопорозни програми, болни, общество, здравни професионалисти.

Остеопорозата е хронично, прогресивно, метаболитно костно заболяване, което подлежи на профилактика и лечение. Остеопорозата е голям обществен здравен проблем както поради "епидемичното" ѝ разпространение – за

ciety: 1. A campaign of free bone mineral density measurement. 2. Epidemiological study of food intake, harmful habits and physical activity of middle-aged women in Bulgaria. 3. Children's health educational program entitled "Let's grow strong". Childhood is a favourable period for establishing healthy eating habits and positive attitude towards exercising – routines that will form a good lifestyle as the individual grows up. N. Jordanov, a famous Bulgarian poet wrote a story, P. Popov created the "Milk song" and a concert was organized before 3000 children in Hall 1 of the National Palace of Culture. The concert was broadcasted on the TV and the National Radio. 4. Various educational events in the mass media – newspapers, journals, TV channels, and radiostations.

C. The educational programs for health care professionals aim to train general practitioners and consultants, as well as the other health care officers who are to teach further the osteoporotic patients and the society as a whole. 1. Practical training course "Educating the educators"; 2. Publishing and distributing of a manual with basic knowledge on the care for osteoporotic patients – "Osteoporosis – good clinical practice".

The educational programs are aimed at generating in Bulgarians awareness and responsibility for their own health, high self-esteem and quality of life. It is easier to introduce this new thinking and life style in the young.

KEY WORDS: antiosteoporotic programs, patients, society, health care professionals.

сяга всяка трета жена и всеки осми мъж в света, така и поради остеопорозните фрактури (1). Те причиняват страдания на болните, изолация от обществото и склонност към депресия, загуба на независимост в ежедневието, финансови за-

губи и смърт (2). Около 20% е смъртността след фрактура на шийката на бедрената кост или на гръбначния стълб. Високи са и финансовите разходи за лечението на фрактурите. В Европа и САЩ за 2,3 милиона остеопорозни фрактури годишно се изразходват 27 милиарда долара. Имайки предвид тези факти, СЗО счита, че остеопорозата е глобален проблем (1).

Осемдесет процента от жените не се чувстват лично заплашени от това заболяване (2). Те считат, че това е проблем на съседа, на колегата, на приятеля. Но това не е така и всеки трябва да знае, че остеопорозата или вече е налице при него, или предстои да се развие. Четиридесет процента от жените и 13% от мъжете някога през живота си ще получат остеопорозна фрактура (1).

Президентът на International Osteoporosis Foundation (IOF) проф. Pierre Delmas наскоро заяви: "Има две добри новини – остеопорозата може своевременно да се диагностицира и остеопорозата е лечима, но има и една лоша новина – проблемът остеопороза не се познава добре нито от медицинските професионалисти, нито от болните и обществото като цяло" (3). Следователно обучението трябва да бъде насочено именно към тези три групи – здравни специалисти, болни и обществото (1).

В целия свят и у нас познанията по остеопороза са ниски и сред лекарите, и сред населението. Това определя и основните насоки на образователните програми (1). Те са предназначени за:

1. Здравните професионалисти – общо-практикуващи лекари, специалисти, медицински сестри, фелдшери;
2. Болните с остеопороза;
3. Обществото като цяло.

ПРОГРАМИ ЗА ОБУЧЕНИЕ НА БОЛНИ С ОСТЕОПОРОЗА

Преди повече от 3 години беше създадено лекарско сдружение – Българска лига за профилактика на остеопорозата (БЛПО), което стана член на International Osteoporosis Foundation (IOF). Сдружението разработи и реализира Програма за обучение и профилактика на болни с остеопороза (ПОПБО).

Мотото на ПОПБО е "Намерете време

за себе си" и "Всичко е във вашите ръце". Целта на ПОПБО да научи болните да станат отговорни за собственото си здраве, добро самочувствие и качество на живот. Лекарите дават съветите и медицинските препоръки, но "всичко е в ръцете на болния".

Практическа реализация на ПОПБО:

1. Лекционен курс за болни с остеопороза с преминали над 1000 жени

- Същност на менопаузата и остеопорозата, усложнения
- Култура на здравословното хранене
- Общи грижи в ежедневието
- Гимнастика, спорт, туризъм – видове, дозиране

2. Създаване, публикуване и разпространение на 3000 образователни книжки за болни с остеопороза "Да запазим костите здрави". Така здравословното хранене, двигателната активност, общите грижи за себе си в ежедневието стават достояние за по-голяма част от населението (5).

3. Създаване, публикуване и разпространение на 2000 образователни книжки с гимнастически упражнения за болни с лека и тежка остеопороза. Това дава възможност в домашни условия болните да имат научно издържано и достъпно направено ръководство за повишаване на двигателната им активност (6).

ПРОГРАМИ ЗА ОБУЧЕНИЕ НА ОБЩЕСТВОТО

1. Кампания за безплатно измерване на костната плътност в няколко големи български града, успоредно с което се изнасят лекции и се разпространяват образователни материали по остеопороза. Така са обхванати над 650 жени.

2. Епидемиологично проучване заедно с кампанията за безплатно измерване на костната плътност, което позволи да се създаде по-пълна представа за реалното моментно състояние относно хранителните навици, вредните привички и двигателната активност на жените на средна възраст в България:

- 63,6% от жените не приемат или рядко приемат мляко;
- 25,4% от жените не приемат или рядко приемат млечни продукти;

- 60,5% от жените не ядат риба;
- 19% от жените не ядат плодове и зеленчуци;
- 1,7% от жените злоупотребяват с алкохол;
- 84,7% от жените пият дневно по 2 кафета;
- 4% от жените злоупотребяват с кафе;
- 18,5% от жените пушат дневно по 20 и повече цигари;
- 0,5% от жените спортуват;
- 52,5% от жените нямат никаква физическа активност.

Българката няма култура на храненето си, не си дава сметка за последиците от многото вредни привычки, които системно упражнява и не се стреми да ограничава, а се отнася и с пренебрежение към упражняването на спорт или гимнастика (7).

3. Детска здравна образователна програма "Да израстем здрави".

Впечатленията, които добихме след епидемиологичното проучване, са, че 40–50-годишни жени с утвърден вече стереотип трудно могат да предприемат радикална смяна в стила си на живот, въпреки че са съгласни с лекарските ни препоръки. Така се стигна до извода, че е много по-лесно и по-полезно да се работи за създаването на здравословен начин на живот при децата и от детска възраст да започне профилактиката на остеопорозата.

В детството с лекота се създават здравословни хранителни навици – ежедневен прием на мляко, сирене, плодове, зеленчуци, както и важните за физическото развитие гимнастика, спорт и туризъм. Когато детето порасне, този нов и утвърден стил на живот ще му бъде вече присъщ и то ще изпитва вътрешна потребност от тези храни и от спорта. Това всъщност е и пътят за създаване на ново поколение с нов тип мислене и нов стил на живот. Това ще бъде и крачка към проевропейския стил на живот, към който се стремим във всички сфери от живота.

За да достигне сухата медицинска информация до детското съзнание, беше избран пътят до него със средствата на изкуството. С тази идея БЛПО участва в конкурс за образователни програми, обявен от IOF, заедно с 19 страни от света. БЛПО спечели стипендия, с която

реализира Детска здравна образователна програма "Да израстем здрави" – за деца от 6 до 12 години. За реализацията на Детската здравна образователна програма България бе премирана с първа награда на Световния конгрес по остеопороза в Чикаго (САЩ) през юни 2000 г. (9).

4. Образователни прояви в средствата за масова информация.

Средствата за масова информация са мощен лост за обучение на обществото. Необходимо е да се говори и пише на достъпен и разбираем език; да се противопоставя своевременно на "псевдоекспертите" и "псевдолекарствата"; да се използва всеки повод за явяване пред обществото и повтаряне на фактите, за да се разберат и запомнят.

ПРОГРАМИ ЗА ОБУЧЕНИЕ НА ЗДРАВНИТЕ ПРОФЕСИОНАЛИСТИ

Курс "Обучение на обучаващи" Защо?

В обзорен доклад на IOF (4) специално внимание се обръща на факта, че в тези страни, в които лекарите имат по-високо ниво на познания по остеопороза, там познанията по този проблем са по-високи и сред населението – Великобритания, Португалия, Холандия, Полша (4). В същия доклад се установява, че в 12 европейски страни познанията по остеопороза сред медицинските професионалисти са на ниско ниво.

В България познанията по остеопороза са ниски и сред медицинските професионалисти, и сред населението. Трябва да се обучат първо лекарите – общопрактикуващи и специалисти, както и медицинските сестри, а здравните професионалисти ще обучават болните и обществото като цяло.

Курсът "Обучение на обучаващи" е с подчертано практическа насоченост. В него се разглеждат:

1. Едноминутен тест за риск от остеопороза (3).
2. Оценка на индивидуалния риск от остеопороза.
3. Изследвания при остеопороза:
 - от общопрактикуващия лекар;
 - от специалиста;

- високоспециализирани изследвания.
- 4. Измерване на костната минерална плътност:
 - на кого;
 - къде (област);
 - интерпретация на резултатите.
- 5. Хранителен режим – подход в изграждане на качествена диета.
- 6. Двигателна активност – видове, подход за натоварвания.

- 7. Профилактика – суплементация с калций, витамин D, хормон-заместващо лечение.
- 8. Лечение – бифосфонати, SERM's, калцитонин.
- 9. Контролни измервания на костната минерална плътност – интервали при нормална и намалена костна плътност, при остеопороза.

Курсът е подготвен предварително с подходяща литература – "Остеопороза – правила за добра клинична практика", която служи като база за предварителна подготовка на курсистите (10).

Досегашният ни опит и познания по проблема остеопороза в съгласие с консенсусните виждания на IOF (1) ни дават основание да направим следните препоръки:

Препоръки към лекарите

- 1. Да се помни, че профилактиката на остеопорозата започва от детството.
- 2. Своевременно да се лекуват хипогонадизъм, хипертиреоидизъм, хиперпаратиреоидизъм, хиперкортизолизъм.
- 3. Да се избягва употребата на глюкокортикоиди.
- 4. Да се измерва костната минерална плътност на постменопаузалните жени. Ако те в момента нямат остеопороза, то тя ще се развие в бъдеще.
- 5. Да се провежда суплементация с витамин D₃ при старци.
- 6. Да се направят индивидуални програми за профилактика на паданията при старци.
- 7. Да се използват протектори на шийката на бедрената кост и колани на гръбначен стълб.

Препоръки към обществеността

- 1. Да се повиши физическата активност.
- 2. Да се излагат адекватно на слънце.
- 3. Да се спре тютюнопушенето.
- 4. Да се ликвидира алкохолизмът.
- 5. Да се осигури достатъчен калциев прием с храната.
- 6. Да се поддържа телесното тегло над 57 kg (> 19 kg/m²).

Препоръки към здравните власти

- 1. Да улеснят достъпа до костната денситометрия за рисковите групи, т. е. да се осигурят повече апарати в страната.
- 2. Да осигурят качествен контрол на костните денситометри. Да работят с тях само обучени лица със съответен сертификат, получен от оторизиран орган. Международната остеопорозна фондация и Международната организация по денситометрия организират провеждане на сертификационни курсове, които дават право само на успешно завършилите курсисти да работят с остеоденситометри (3).
- 3. Да съдействат за разработването на храни, обогатени на калций и/или витамин D.
- 4. Да съдействат за обучението на здравните професионалисти – лекари, сестри.
- 5. Да съдействат за обучението на болни.
- 6. Да съдействат за провеждането на епидемиологични проучвания:
 - честота и тежест на остеопорозата;
 - честота и локализация на фрактурите.
- 7. Да съдействат за разработването и провеждането на превантивни програми.
- 8. Да съдействат за разработването и провеждането на Национална програма за борба с остеопорозата в съгласие с вижданията на СЗО и IOF.

Образователните програми целят ние, българите, да осъзнаем личната си отговорност за собственото здраве, добро самочувствие и качество на живот.

Този нов тип мислене и нов стил на живот най-лесно ще създадем в новото поколение.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Lindsay, R., P. Meunier. Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporosis International*, 10, 1999, 4, 259-265.

2. A Report Investigating the Current Understanding and Management of Osteoporosis Around the World Today. How Fragile is Her Future? International Osteoporosis Foundation, 2000.

3. Annual Report. International Osteoporosis Foundation, 1999.

4. Minne, H. IOF Questionnaire Study on Osteoporosis Awareness, Availability of Diagnostic Tools, and Current Therapeutic Approach to Osteoporosis and Related Fractures, November 1999.

5. Борисова, А.-М., Р. Ковачева, А. Шинков, Р. Шигарминова, Н. Мендизова. Да запазим костите здрави. 1998.

6. Шинков, А., Г. Делчев. Гимнастически упражнения за лека и тежка форма на остеопороза. 1998.

7. Борисова, А.-М., Р. Ковачева, А. Шинков, М. Вуков, Р. Шигарминова. Стил на хранене, двигателна активност и вредни навици сред българки на средна възраст. *Ендокринология*, 2000, 2, 46-54.

8. Борисова, А.-М., Р. Ковачева. Весела книжка – "Да израстем здрави". Анубис, 2000.

9. Borissova, A.-M., R. Kovatcheva et al. Bulgarian Educational "Antiosteoporosis" Programs for Adults and Children – Ideas, Strategies, Practice. World Congress on Osteoporosis, Chicago, USA, June 15-18, 2000.

10. Борисова, А.-М. Остеопороза – правила за добра клинична практика. Алкор, 2000.

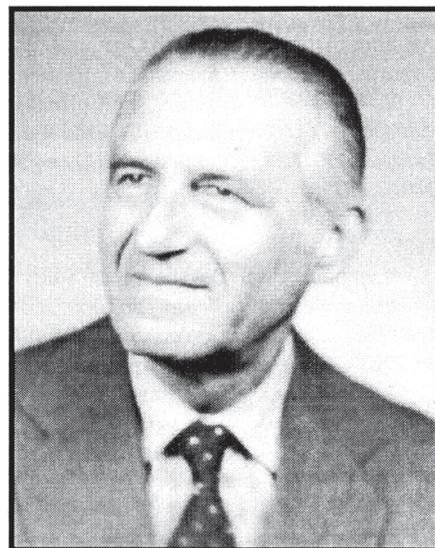
АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р А.-М. Борисова
СБАЛЕНГ „Акад. Иван Пенчев“
ул. "Д. Груев" 6
София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. prof. A.-M. Borissova, MD
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6 D. Gruev Str.
1303 Sofia, Bulgaria

**Проф. д-р Георги
Папазов
1918–2002 г.**



Българската ендокринологична общност загуби един от най-видните свои представители, изтъкнат лекар, преподавател и учен – проф. д-р Георги Папазов.

Завършил е медицина в Медицинския факултет на СУ "Климент Охридски" през 1943 г. След неколкогодишна лекарска практика д-р Георги Папазов започва своята академична кариера като асистент по вътрешни болести в клиниките на проф. Б. Юруков и проф. Л. Миронов във ВМИ – Пловдив (1948–1955 г.). През 1955 г. е избран за асистент в Клиниката по ендокринология на ИСУЛ, завеждана от акад. Иван Пенчев. Тук д-р Георги Папазов преминава през всички научни степени до професор по ендокринология към Института, понастоящем Клиничен център по ендокринология, нефрология и геронтология на Медицинския университет – София, където в продължение на 20 години ръководи Клиниката по тиреоидология и болести на минералния костен обмен.

В своя творчески път проф. Георги Папазов се утвърждава като високо ерудирани специалист и изследовател, чиито научни трудове и основни приноси са главно в областта на йоддефицитните заболявания и ендемичната гушавост, патогенетичните фактори на спорадичната гуша, диагностиката и лечението на тиреотоксикозата, нарушенията на калциево-фосфорната обмяна и патологията на парашитовидните жлези. Той е автор на 114 научни труда и е съавтор във всички ръководства и монографии по тези проблеми, излезли до 1985 г.

Проф. д-р Георги Папазов е един от създателите на българската ендокринологична школа, който е спомогнал за подготовката и израстването на голям брой специалисти и университетски преподаватели.

Той бе прекрасен човек и колега, пред който ние, неговите ученици, се прекланяме с огромно уважение и почит.

Проф. д-р Б. Лозанов

Среща на председателите на ендокринологичните дружества от балканските страни

На 2 октомври 2001 г. в Истанбул (Турция) се състоя работна среща на председателите на ендокринологичните дружества от балканските страни. В срещата взеха участие проф. Фечор Агачи (Албания), проф. Драгомир Коев (България), проф. Георгес Кукулис (Гърция), проф. Еузебие Збранча (Румъния) и проф. Гюрбюз Ердоган (Турция). Отсъства проф. Предраг Джорджевич (Югославия), но вместо него като наблюдател участва Родолюб Живкович – председател на Югославската диабетна асоциация. В резултат на проведената дискусия и обмяна на идеи се реши да се учреди неформална научна организация Балкански конгрес по ендокринология, която да организира и провежда редовни конгреси на балканските страни, да подпомага и развива научните контакти, взаимната информация и организирането на научни срещи в областта на ендокринологията. Решено беше да

се изработи статут на организацията, който да се одобри от всички балкански дружества по ендокринология. Балканските конгреси по ендокринология ще се провеждат на всеки две години. Прие се, че на националните конгреси по ендокринология ще се кани поне по един лектор от останалите балкански страни, за да се поддържат активните професионални връзки. Ще се търсят възможности организационните комитети на научните конгреси да подпомогнат финансово млади ендокринолози за участие в научните прояви. Ще се стимулира организирането на научни сесии в рамките на балканските конгреси по ендокринология за обмяна на опит в областта на ендокринологичната практика в различните балкански страни.

Решено беше следващият XII Балкански конгрес по ендокринология да се състои през април 2003 г. в Солун (Гърция).

Проф. Драгомир Коев

Статут на организацията Балкански конгрес по ендокринология

1. Балканският конгрес по ендокринология (ВСЕ) е научна организация в областта на ендокринологията и се свиква на две години от балканските нации: Албания, България, Гърция, Румъния, Турция и Югославия. Други балкански страни могат да се включат в организацията, като кандидатстват до секретариата на ВСЕ и получат одобрението на поне четири от страните-основателки.

2. Официалният език на ВСЕ е английски. Националните езици не трябва да се използват в

сесиите на конгреса, по преценка организаторите могат да осигурят симултанен превод на съответните национални езици.

3. ВСЕ се свиква всяка втора година и се организира от националното ендокринно дружество на съответната балканска страна, като се спазва азбучният ред на страните-участнички. Научният комитет на всяко събиране се състои от президентите на националните ендокринни дружества. Дружеството-организатор формира организационен комитет за всеки балкански кон-

грес. Председател на този комитет е президентът на националното ендокринно дружество на страната-домакин на ВСЕ.

4. Организационният комитет на всеки ВСЕ се формира най-късно до шест месеца след последната сесия на конгреса, същият комитет действа и като секретариат на ВСЕ при следващото му свикване. Предишният организационен комитет трябва да предава необходимата информация, включваща адреси за контакт с делегатите и данни за националните дружества. Организационният комитет определя провизорна дата за свикване на ВСЕ, съобразена с международната програма за срещи (главните срещи, които трябва да се вземат под внимание, са EFES, ETA, EASD, Endocrine society, ADA и ISE). Националните дружества трябва да изпратят отговор в едномесечен срок, след което организационният комитет обявява датата за свикване на ВСЕ, в зависимост от получените отговори от страните-членки.

5. Организационният комитет подготвя предварителна програма съобразно научните предпочитания на страните-участнички и може да покани лектори от други страни извън балканските. Програмата се представя на президента и той я предоставя на научния комитет най-малко девет месеца преди свикването на ВСЕ, окончателната програма се предоставя на организационния комитет, който я разпраща с вто-

ро съобщение за предстоящия ВСЕ.

6. Абстрактите се събират от националното ендокринно дружество на съответната балканска страна. Дружеството определя подходящ брой устни и постерни презентации (съобразно предварителното разпределение на организационния комитет) и ги изпраща на организационния комитет не по-късно от два месеца преди началото на конгреса.

7. Абстрактите се публикуват като допълнително издание на индексирано списание, определено от организационния комитет. Ако това не е възможно, се публикуват като допълнение на национално списание или се издават в отделна брошура.

8. Председателите на заседанията се разпределят поравно от организационния комитет, под внимание се вземат и научната и професионалната кариера на кандидатите.

9. Приходите и разходите по конгреса принадлежат на националното ендокринно дружество, което е домакин на ВСЕ.

10. Работна среща с участието на президентите и главните секретари на националните дружества или с участието на двама представители, упълномощени от националния изпълнителен комитет на всяка балканска страна, се свиква по време на ВСЕ. На тази среща се обсъждат и решават проблеми в работата на ВСЕ и се определя следващият конгрес.

СЪОБЩЕНИЯ / NEW ITEMS

БЪЛГАРСКА ЛИГА ЗА ПРОФИЛАКТИКА НА ОСТЕОПОРОЗАТА И БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

организируют

VIII Национален симпозиум по
ендокринология „Акад. Иван Пенчев“

„ОСТЕОПОРОЗАТА – ДНЕС И УТРЕ“

20-22 юни 2002 г., София

Информация: тел./факс: 02/988 49 33
e-mail: blpo98@internet-bg.net

THE BULGARIAN LEAGUE FOR THE PREVENTION OF OSTEOPOROSIS AND THE BULGARIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY

organize

8th National Symposium of Endocrinology
„Acad. Ivan Pentchev“

„OSTEOPOROSIS – TODAY AND TOMORROW“

20-22 June 2002, Sofia, Bulgaria

Information: tel./fax: + 359 2 988 49 33
e-mail: blpo98@internet-bg.net

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:

Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“
Проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов
ул. „Д. Груев“ 6, 1303 София
тел. (02) 987 7201; факс (02) 874 145

Editorial Board Address for Correspondence:

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

Списание „Ендокринология“, издание на Българското научно дружество по ендокринология, излиза в четири книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на клиничната ендокринология. Списание то 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 пишеша машина или компютър, на хартия формат А4 (21 x 30 см), 60 знака на 30 реда при двоен интервал между редовете (една стандартна машинописна страница).

Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници – за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3–4 страници – за казуистичните съобщения, 4 страници – за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници – за 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 legends of illustrations (figures and tables) are printed in Bulgarian and English. The papers from abroad are published “in extenso” in English, with complete or selected translation in Bulgarian, provided by the Editorial board.

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

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

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)

Доверете се на традицията

- *навременна, достоверна и компетентна информация за динамичните процеси в медицината и в здравеопазването*

Абонирайте се за

ФОРУМ

МЕДИКУС

*Вестникът
на специалистите
в медицината*

И през 2002 година

- *отново 52 броя*
- *отново за 26 лева*

Абонаменти се извършват във всички пощенски станции в страната
(каталожен номер 833),

чрез частни разпространителски фирми и в редакцията.

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



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

Главен редактор:
проф. Боян Лозанов
Научен секретар:
Доц. Филип Куманов
Стилов редактор: Багра Делчева
Редактор на английски:
Крикор Меликсетян
Отговорен редактор: Румен Нинов
Първа корица и графичен дизайн:
Румен Нинов
Предпечатна подготовка: "Бетапринт"
Печат: "График - К"

Editor-in-chief: Prof. B. Lozanov

Scientific secretary:

Assoc. prof. Ph. Kumanov

Style editor: Bagra Delcheva

English editor: Krikor Melixetian

Art director: Rumen Ninov

Prepress: Betaprint

Printed by: Graphic - K

Каталожен
номер 938

АБОНАМЕНТ

за списание „Ендокринология“ - 2002 г.
(том. 7, 4 книжки)

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

Цена за едногодишен абонамент - 20 лв.

Абонамент се извършва във всички станции на Български пощи,
и в СБАЛЕНГ, ул. Дамян Груев 6, София 1303,
тел.: 02/987 15 53, 987 72 01 (Таня Живкова)

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“
ул. „Д. Груев“ №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар
<http://www.medicalnet-bg.org>