

Финансирането на настоящия
брой е подпомогнато от
Националния фонд „Научни
изследвания“ - МОН



ISSN 1310-8131

Том V / Volume V

Книжка 2 / Number 2, 2000

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

**Списание
на Българското гружество
по ендокринология
към СНМД в България**

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

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

М. Andreeva (Sofia), V. Christov (Sofia),
G. Dachev (Sofia), L. Diankov (Sofia),
K. Koprivarova (Sofia), I. Mendizov (Sofia),
M. Protich (Sofia), S. Zakharijeva (Sofia)

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

P. Angelova-Gateva (Sofia), G. Kirilov (Sofia),
L. Koeva (Varna), S. Milanov (Sofia),
Chr. Nonchev (Sofia), N. Ovcharova (Sofia),
T. Sechanov (Sofia), S. Simeonov (Plovdiv),
B. Vasileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

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

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том V, кн. 2, 2000

Съдържание

Обзори

В. Йотова

Връзка между ниското тегло при раждане и тип 2 захарен диабет в късната възраст.
Хипотезата за „икономичния“ фенотип – отговор, поставящ нови въпроси 4

М. Орбецова

Въглехидратни и липидни нарушения при акромегалия 13

Оригинални статии

Н. Златарева, М. Андреева, И. Ангелова, Хр. Кожухаров

Ехокардиографска оценка на левокамерната функция при болни с акромегалия 22

А. Клисарева, Х. Бохчелян, А. Коева

Радионуклидна ангиография с Tc-99m-MDP преди и след лечение със Sulodexide
(Vessel Due F) при болни с диабет и периферна макроангиопатия 27

Ц. Танкова, А. Даковска, Г. Кирилов, Д. Коев

Венозен глюкозотолерансен тест и анти-GAD65 антитела в диагнозата на типа
на захарния диабет 32

М. Петрова, А. Коева, П. Чанкова

Йоден статус и щитовиден обем на бременни от черноморски регион 39

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

Стил на хранене, двигателна активност и вредни навици сред българки
в средна възраст 46

Хроника 55

Съобщения 57

Указания за авторите 59

Талон за абонамент 63



Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. V, number 2, 2000

Contents

Review**V. Iotova**

Relationship between Low Birthweight and Type 2 Diabetes Mellitus in Adulthood.
The „Thrifty“ Phenotype Hypothesis – an Answer Giving Rise to New Queries 4

M. Orbetzova

Carbohydrate and Lipid Disorders in Acromegaly 13

Original articles**N. Zlatareva, M. Andreeva, I. Angelova, Chr. Kozhukharov**

Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Function in Acromegaly Patients 22

A. Klisarova, H. Bohchelian, L. Koeva

Radionuclide Angiography before and after Treatment with Sulodexide in
Patients Presenting Diabetes and Peripheral Macroangiopathy 27

T. Tankova, L. Dakovska, G. Kirilov, D. Koev

Intravenous Glucose Tolerance Test and Anti-GAD65 Antibodies in Diagnosing
the Type of Diabetes Mellitus 32

M. Petrova, L. Koeva, P. Chankova

Iodine Status and Thyroid Volume in Pregnant Women from the Black Sea Region 39

A.-M. Borisova, R. Kovacheva, A. Shinkov, M. Vukov, R. Shigarminova

Diet, Exercise and Unhealthy Habits – Their Influence on Bone Mass
in Middle-aged Bulgarian Women 46

Chronicle 55

News items 57

Instructions to Authors 59

Subscription Form 63

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>

Връзка между ниското тегло при раждане и тип 2 захарен диабет в късната възраст. Хипотезата за „икономичния“ фенотип – отговор, поставящ нови въпроси

В. Йотова

Катедра „Педиатрия“, Медицински университет – Варна

Relationship between Low Birthweight and Type 2 Diabetes Mellitus in Adulthood. The „Thrifty“ Phenotype Hypothesis – an Answer Giving Rise to New Queries

V. Iotova

Department of Pediatrics, Medical University – Varna

Резюме

Съвременната наука не е дала точен отговор, каква е относителната роля на генетичните фактори и на факторите на околната среда в развитието на тип 2 диабет. В настоящия обзор е представена подробно хипотезата на Hales за „икономичния“ фенотип („thrifty“ phenotype), формулирана през 1992 г. като алтернатива на хипотезата за „икономичния“ генотип и като подходящо обяснение за несъмнената връзка между ниското тегло при раждане и повишената заболяемост от тип 2 диабет в зрялата възраст. Представени са проучванията на Barker et al., които преобърнаха представите за отражението на вътреутробната среда и ранния постнатален живот върху качеството на живот и станаха ос-

Abstract

So far, modern science has failed to provide an exact answer to the issue of the relative role played by genetic and environmental factors in diabetes mellitus type 2 development. This is a survey outlining in a comprehensive manner Hales' „thrifty“ phenotype hypothesis, postulated as early as 1992 as an alternative to the „thrifty“ genotype hypothesis, and as a plausible explanation of the doubtless relationship existing between low birthweight and increased maturity-onset type 2 diabetes morbidity rate. Researches by Barker et al, upsetting the notions on the impact of intrauterine and early postnatal development on the quality of life, and becoming foundation of the hypothesis of intrauterine „programming“ of the common-

нова на хипотезата за интраутеринното „програмиране“ на най-честите заболявания у възрастните – хипертония, исхемична болест на сърцето, тип 2 диабет, хиперлипидемия и пр. Приведени са доказателства от епидемиологични, фамилни и експериментални проучвания. Същевременно накратко са посочени разработки в противоречие с хипотезата и най-новото развитие на продължаващите в литературата дебати. Авторите споделят мнението на Hales, че са необходими целенасочени експерименти за изясняване на относителната тежест на генотипа и на факторите на околната среда, за да бъдат ефективни мерките за ограничаване на диабетната епидемия. Дотогава максималното избягване на известните рискови фактори, към които трябва да добавим и ниското тегло на новородените и кърмачетата, е единственият правилен подход.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тип 2 захарен диабет, „икономичен“ фенотип, интраутеринно програмиране, инсулинова резистентност.

Според съвременните схващания тип 2 диабет се причинява от относителен инсулинов дефицит, резултат от съчетаването на нарушено инсулиново действие в периферията и на невъзможността на бета-клетките да компенсират тази намалена инсулинова чувствителност. Все още не е известно кой от тези фактори е първичен (1). Отговорите на тези просто формулирани въпроси до голяма степен биха разрешили проблемите не само с лечението, но и с профилактиката на това заболяване, превърнало се в епидемия в края на ХХ век.

Още през 60-те години в опит да обясни стръмно увеличаващата се заболяемост от тип 2 диабет Neel (2) предложи своята хипотеза за „икономичния“, „пестелив“, „съхраняващ“ генотип („thrifty“ genotype), според която диabetогенният ген (или гени) запазва високо ниво в популацията, защото по някакъв начин е свързан с оцеляването във време на хранителен недостиг, макар че е вреден по време на адекватно хра-

est diseases in adults – hypertension, ischemic heart disease, type 2 diabetes, hyperlipidemia and the like – are given due consideration. Also reference is made to evidence from epidemiologic, family and experimental studies along this line. Studies inconsistent with the hypothesis, as well as recent developments of the ongoing debate in the pertinent literature are briefly discussed. Support is given to Hales' viewpoint on the need of purposeful experiments aimed at gaining better insight into the relative role of genetic and environmental factors with a view to undertake effective measures for diabetes epidemic control. Till then, maximum preclusion of the known risk factors to which low weight of neonates and infants should be added, is considered as the only adequate therapeutic approach.

KEY WORDS: type 2 diabetes mellitus, „thrifty“ phenotype, intrauterine programming, insulin resistance.

нене или прехранване. По принцип тази хипотеза е правдоподобна, като се има предвид силната корелация между диабета и затлъстяването. Разклащането ѝ започна, когато през 1989 г. D. J. P. Barker et al. от Саутхямптън, Великобритания, започнаха да публикуват серия от проучвания, които разтресаха световната научна общественост и поставиха основите на мащабни научни дирения, ненамерили и до днес задоволителен отговор. Първите сигнали идват от т. нар. „географски“ проучвания. Изучавайки сърдечно-съдовите заболявания (ССЗ), учените първоначално откриват, че съвсем парадоксално свързаните с просперитета на нашия век заболявания са по-честа причина за смърт в най-изостаналите в социално-икономически аспект региони на Великобритания и сред най-бедните групи от населението (3). Това изобщо не може да бъде обяснено с известните рискови фактори, отнасящи се до начина на живот – затлъстяване, висок серумен холестерол, тютюнопушене и пр.

Първите проучвания, отразяващи поразяващото сходство между картата на смъртността от ССЗ през 70н80-те години и нео- и перинаталната детска смъртност в началото на века в същите региони, посочват възможността за връзка между двете явления, която би трябвало да се търси в събития, настъпили по време на вътреутробния живот (4, 5). Заражда се хипотезата, че ранната среда за отглеждане на децата има нещо общо с техните страдания като възрастни. Формулировката L гласи следното: в лошото хранене и увреденото здраве на младите момичета и жени се коренят причините за повишената смъртност от ССЗ в тяхното поколение. Така добива гражданственост теорията на Barker за „програмирането“ на бебетата in utero поради „нарушено хранене“ в най-общ смисъл (6). Същност терминът „програмиране“ е въведен от A. Lucas (7) като отражение на възможността определено въздействие (положително или отрицателно) върху плода или новороденото в т. нар. критични периоди на развитие да има значение през целия му следващ живот.

Още по това време съществуват редица данни в подкрепа на теорията, основно от експерименти с животни (8). Четири основни принципа стоят в основата на „програмирането“: 1. Нарушеното хранене в ранния живот на човека има траен ефект. 2. Нарушеното хранене има различни последици в зависимост от настъпването си в различни периоди от вътреутробното развитие или ранния постнатален живот. 3. Бързорастящите плодове и новородени са по-уязвими от недохранването. 4. Трайните ефекти от нарушеното хранене включват променена генна експресия, намален брой клетки и нарушен баланс между тях, променена органна структура и „препрограмиране“ на хормонални оси. Като нарушения в храненето се разбират не само обикновеният енергиен дефицит, но и дисбалансът между хранителните вещества, и особено белтъчният (аминокиселинният) дефицит, които по данни от последни проучвания са с водещо значение (9–11).

За да се провери тази хипотеза, са били нужни нов тип епидемиологични проучвания, които да свържат директно ранния растеж на хората с тяхната по-късна заболяемост. За това е имало необходимост от изследване на възраст-

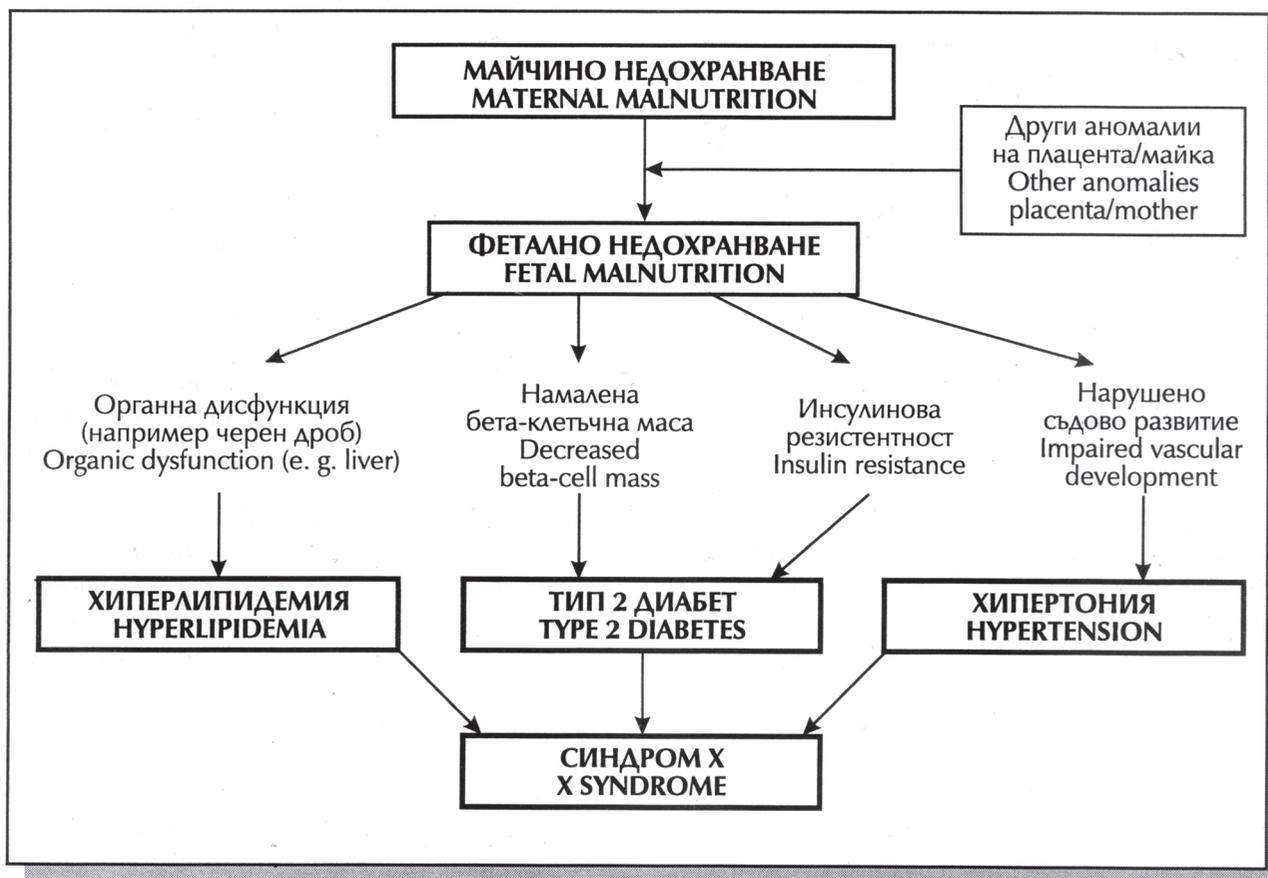
ни хора, чиито точни данни около раждането и в първите месеци са били записани. Учудващо и за самите изследователи, такива данни са намерени в много регионални и местни болници из цяла Англия – понякога като добре подвързани книги, друг път на свитъци във влажни мазета или разпръснати из гаражи. Най-доброто попадение е от Хертфордшър, където медицинската сестра Маргарет Бърнсайд записва в гражданския регистър теглото при раждане и на едногодишна възраст от 1911 г. (12). По-късно са открити детайлни записки от 1907 г., включващи и ръста при раждане, в болницата „Джесъп“ в Шефийлд (13). Условията на живот в началото на века са особено тежки в тези работнически региони и това ги прави идеални за проучване. Анализът на данните разкрива връзка, чиято сила е изненадваща дори за самите изследователи – открива се сигнификантно спадане на сърдечно-съдовата смъртност с увеличаване на теглото при раждане от 2,5 до 4,3 kg. При мъжете същата връзка съществува и с теглото на 1 година. Сред жените най-високата сърдечно-съдова смъртност се наблюдава сред тези, които са по-ниско от средното тегло при раждане, а с по-високо от средното тегло на едногодишна възраст (12). Значение има и времето на настъпване на вътреутробната рестрикция в растежа, което води до диспропорционалност при раждането, свързана с различна заболяемост по-късно. Последвалата истинска лавина от проучвания в различни краища на света и различни възрасти неизменно открива същото, като зависимостта не се променя от повечето известни досега рискови фактори, но се повишава с увеличаване на BMI (kg/m²) у възрастните (14–20). Оказва се, че не само теглото, но и ръстът и пропорциите при раждане, отразяващи времето на настъпване на интраутеринната ретардация в растежа, са от значение. Корелация с ниското тегло при раждане се открива и при рака на гърдата (21), синдрома на поликистозни яйчници (22), прематурното пубархе у момичета (23), намаления мъжки фертилитет (24) и пр., но най-вече при тип 2 диабет. Още през 1991 г. е публикувано проучване на Hales и Barker, което доказва връзката на нарушения глюкозен толеранс при мъже на 64-годишна възраст с ниското тегло при раждане: 41% от тези с тегло под средното при раждане

и на 1 година и BMI над средния на 64 години са с нарушен глюкозен толеранс или диабет, докато от тези с тегло над средното при раждане и под средния BMI на 64 години са засегнати само 6% (25).

През 1992 г. Hales и Barker предлагат своята алтернатива на хипотезата на Neel за възникването на тип 2 диабет – т. нар. „икономичен“, „съхраняващ“ фенотип (“thrifty phenotype”) хипотеза (26). Отдавна е известно, че този тип диабет силно повишава риска от исхемична болест на сърцето и е асоцииран с повишено артериално налягане (27). Инсулинът играе основна роля във феталния растеж (28) и нарушенията в глюкозния и инсулиновия метаболизъм могат да са възможната връзка между растежа в ранна възраст и сърдечно-съдовите заболявания. Фактори от късната постнатална среда, каквито са зат-

лъстяването и намалената физическа активност, като че ли водят до заболяването само у предразположени индивиди (3).

Същността на хипотезата на Hales е именно тази: „лошото хранене“ по време на вътреутробното съществуване и на ранния постнатален живот е пагубно за развитието и функционирането на панкреатичните бета-клетки по-късно и променя тъканите, които са чувствителни на инсулин, като води до инсулинова резистентност. Инсулиновият дефицит или инсулиновата резистентност предразполагат към развитието на диабет, а свързаните с възрастта влияния – затлъстяването, остаряването и обездвижването, определят точното време на появата и тежестта му. Според хипотезата, ако изложеният на „недохранване“ in utero индивид си остане недохранен, неговият глюкозен метаболизъм е адекватен



Фиг. 1. Схематично представяне на хипотезата за „икономичния“ („пестелив“) фенотип за развитието на тип 2 диабет и синдром X (по Hales).

Fig. 1. Schematic presentation of the „thrifty“ phenotype hypothesis for type 2 diabetes and X syndrome development (according to Hales).

тен. Рязкото преминаване към добро и свръхобилно хранене води до проява на увредената бета-клетъчна функция и тъканна чувствителност и се развива тип 2 диабет (фиг. 1).

Много убедителен пример в това отношение са нациите, внезапно изложени на влиянието на съвременната култура („уестърнизация“), например туземците от остров Науру в западния Тихи океан, които епидемично увеличават честотата на диабета във връзка с разработването на фосфатни мини на острова след Втората световна война и свързаното с това „благоденствие“ (29). Индианците пима, изложени на американския начин на живот, демонстрират диабетна честота, три пъти по-висока от тази в общата популация (30). Същото явление се наблюдава и при етиопски евреи, наскоро мигрирали в Израел (31). При индийски деца, където хранителният недоимък е правило и по начало размерите при раждане са намалени, още на 4-годишна възраст се установява нарушен инсулинов отговор на глюкоза (32). Покачването на плазмената концентрация на глюкозата на 30-ата минута след перорално обременяване е обратно пропорционално на теглото при раждане на 7-годишни деца във Великобритания (33). Ако допускането, че вътреутробната експозиция е от основно значение, би трябвало честотата на диабета на остров Науру вече да намалява, тъй като след Втората световна война и условията за вътреутробно развитие трябва да са подобрени – и това вече е факт (34). Авторите на цитираната статия се опитват да обяснят този факт с генетични причини – засегнатите индивиди по-рядко създават деца и така намаляват разпространението на отговорния ген в популацията. Това обаче е ефект, за който са необходими няколко поколения.

Привържениците на схващането за първично генетичния характер на диабета в миналото се опираха предимно на високата конкордантност между еднояйчни близнаци, достигаща 100% в по-ранните фамилни проучвания и проучванията на близнаци (35, 36), но търсенето на генетични маркери поне до момента е силно разочаровашо. Досега е изследвана връзката на над 250 гена с тип 2 диабет, но нито един от тях не е показал постоянен ефект в различните популации (1). Дори при диабет тип MODY, кой-

то изглежда съвсем хомогенен, в последните години са описани 4 различни мутации (1, 37). Тези данни са от ранни разработки, при които слабо или въобще не се отчита влиянието на мястото на провеждане върху получените резултати, например референтен център за диабетни усложнения и пр., което силно се отразява върху достоверността на получените резултати. Най-голямото проучване, и може би първото на популационно ниво, отчита конкордантност 23% за тип 1 диабет при монозиготни близнаци и 5% при дизиготни, а за тип 2 диабет – съответно 34% и 16% (38). Тъй като разликата в конкордантността между моно- и дизиготни близнаци при тип 2 диабет е много малка, авторите заключават, че „наследствеността при тип 1 диабет е по-голяма от тази при тип 2 диабет“. В съвсем скоро публикувани проучвания върху двойки моно- и дизиготни близнаци, ползващи данни от Датския регистър на близнаците (с регистрирани над 15000 близначни двойки), се установява конкордантност по отношение на тип 2 диабет в 46% от монозиготните двойки срещу 28% от дизиготните двойки близнаци (39). Предимствата на това проучване са в случайния подбор на включваните двойки и в проведения по време на проучването стандартен орален глюкозотолерансен тест на всички участници. Авторите коментират резултатите като „наистина слаба генетична компонента при тип 2 диабет в сравнение с предишни проучвания“. Според „икономичната“ хипотеза тази на пръв поглед „генетична“ връзка може да се обясни с по-близката вътреутробна среда на монозиготните близнаци, особено при обща плацента, а и с факта, че по принцип близнаците се раждат с по-ниско тегло (40, 41). Сериозна подкрепа за това тълкуване е откритието в същото проучване, че в дискордантните по отношение на диабета двойки засегнатият индивид е роден с по-ниско тегло както при моно, така и при дизиготните близнаци (42). При това всички фамилни студии намират по-силно влияние на „наследствеността“ по майчина линия, което е в съгласие с допускането, че може би не наследствеността, а вътреутробната среда има значение (43).

По подобен начин двойко могат да се тълкуват резултатите от изследванията за влиянието на расата върху честотата на диабета. По раз-

бираеми причини най-много данни са публикувани от Америка. Известно е, че диабетът е значително по-чест сред местното население – мексикански индианци (44), индианци от Северна Дакота (45). С увеличаване на смесените бракове и интеграцията на тези хора в съвременното американско общество честотата на тип 2 диабет намалява. Привържениците на генетичната теория разглеждат тези факти като следствие от „разреждане“ на диабетогенните гени, но тълкуването съвсем не може да се разглежда елементарно. Всички тези проучвания не са контролирани по отношение на социално-икономическите фактори, които са далеч по-неблагоприятни сред тези групи население и биха могли да окажат влияние върху вътреутробното развитие. Техните деца се раждат по начало с по-ниско тегло. Освен това, както признават и самите автори, други, все още неидентифицирани фактори, свързани с лошия социално-икономически статус, биха могли да имат значение (44).

Механизмите, обуславящи по-късното развитие на диабета, би трябвало да са свързани с развитието на дефицит в инсулиновата секреция или инсулинова резистентност (46). У хората бета-клетъчната маса се увеличава над 130 пъти между 12-ата гестационна и 5-ата постнатална седмица (3). Доказано е, че децата, родени малки за гестационната си възраст (МГВ), имат по-малко бета-клетки от връстниците си (47). Освен това количеството инсулинови фрагменти е по-голямо в индивиди, родени с по-ниско тегло (26). Наистина, проучване сред млади мъже открива намалена инсулинова секреция на 30-ата минута след даване на глюкоза (48). Много повече обаче са доказателствата в полза на инсулиновата резистентност като подлежащ механизъм (49). Мъжете и жените с по-ниско тегло при раждане демонстрират висока честота на синдром X, като честотата му спада прогресивно от 30% при родените с тегло под 2,5 kg до 6% при родените с тегло над 4,3 kg (50). Reaven пръв свързва всички прояви на синдром X в едно, като предполага, че в основата им стоят инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията (51). Дали инсулиновата резистентност, която в по-късната възраст води до развитие на синдром X, е следствие от смутеното вътреутробно развитие, или компонентите на синдрома се явя-

ват заедно, защото са следствие от общата неоптимална интраутеринна среда на развитие – това са въпроси, все още без отговор.

Едва ли има друга съвременна научна теория, която така да разделя научните среди на „привърженици“ и „противници“, както теорията за решаващото влияние на вътреутробната среда върху възникването на типичните за възрастни заболявания (52). Различни групи от изследователи търсят все нови и нови аспекти на проблема – например ролята на намалената скорост на метаболитните процеси и променените лептинови нива (53). Наскоро публикувани данни, касаещи преживели тежкия глад при обсадата на Ленинград, почти не откриват зависимост с късната заболяемост (54), но според коментар от същото издание това не противоречи на нито една от съществуващите хипотези – вероятно е отражение на изгладеното влияние на социалното положение, тъй като тогава не е имало никаква разлика в дажбите между хората (55).

От гледна точка на оцеляването на видовете хипотезата за интраутеринното „програмиране“ на най-честите заболявания, поразяващи късната възраст, е съвсем логична – здравето и животът на индивидите, след като са дали поколение, не са от значение и влияния, които ги намаляват, са ниска цена за успешното преживяване на репродуктивната възраст. Съвременното общество обаче съзнателно се стреми към удължаване на тази възраст при непрекъснато подобряване на качеството на живот. Ефективната мярка може би ще се окаже намеса по време и дори преди вътреутробното развитие, която в съчетание с ограничаване на късните рискови фактори ще доведе до краен успех.

Хипотезата за „икономичния“ фенотип не изключва по никакъв начин генетични промени във възникването на диабета – тя само „предлага в търсенето на кандидат-гени значително да се разширят хоризонтите и да се вземат под внимание гените, участващи във феталния растеж и развитие“ (26). Тези думи, написани от Hales през 1992 г., постепенно намират нови потвърждения от съвременни изследвания, например проучванията на Hattersley et al. (56), свързващи теглото при раждане със специфични взаимодействия между генетично обусловения глюкозен метаболизъм на майката и плода. Въз основа на те-

зи и на други данни, касаещи инсулиновата резистентност, Hattersley и Tooke формулират съвсем наскоро хипотезата за феталния инсулин (57). Според нея феталният растеж отразява не само майчината гликемия, но и фетални генетични фактори, които регулират инсулиновата секреция чрез панкреаса на плода и сензитивността на феталните тъкани към ефекта на инсулина. Авторите на тази хипотеза обясняват късната ССЗ с абнормната втреутробна ангиогенеза (58) и изобщо нарушената органогенеза в инсулин-резистентните фетални тъкани. Проучванията, които ще покажат състоятелността на тази хипотеза, предстоят. Много интересно е и откритието на Dunger et al. (59) за връзката между конфигурацията на променливите части на инсулиновата молекула (т. нар. INS VNTR) и теглото при раждане. Изясняването на метаболитния статус в детска и младежка възраст привлича все повече учени с цел да се открие „липсващото звено“. Децата, родени МГВ, са най-подходящи за проучвания в тази насока.

В ерата на епидемично увеличаване на заболяемостта от тип 2 диабет е особено важно да се отсеят истинските етиологични фактори от тези, които само увеличават възприемчивостта на индивидите към него. Да се приеме, че диабетът е резултат едновременно на генетични и екзогенни фактори, сигурно ще бъде съвсем вярно, но както отбелязва и Hales, напълно ненужно от гледна точка на подходящото поведение за борба с диабетната епидемия! Следователно хипотезата за „икономичния“ фенотип може да е добра основа за бъдещи проучвания, като особено важни са тези сред деца и млади хора. Разкриването на точните патогенетични механизми и времето за настъпване на метаболитната пренастройка на организма ще ни покаже и удачното време за превантивна или терапевтична намеса. Дотогава трябва да се стремим да съдействаме максимално за избягване на известните рискови фактори за тип 2 диабет, към които съвсем оправдано можем да добавим и намалените ръст и тегло при раждане и в кърмаческа възраст.

КНИГОПИС/REFERENCES

- Mandrup-Poulsen, T. Diabetes. *BMJ*, 1998, 316, 1221-1225.
- Neel, J. V. Diabetes mellitus: a „thrifty“ genotype rendered detrimental by „progress“? *Am. J. Hum. Gen.*, 1962, 14, 353-362.
- Barker, D. J. P. Mothers, Babies, and Disease in Later Life. *BMJ Publishing Group*, 1994, London.
- Barker, D. J. P., C. Osmond. Infant mortality, childhood nutrition and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet*, 1986, i, 1077-1081.
- Barker, D. J. P., C. Osmond. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past infant mortality. *BMJ*, 1987, 295, 83-86.
- Barker, D. J. P., C. Osmond, C. M. Law. The intrauterine and early postnatal origins of cardiovascular disease and chronic bronchitis. *J. Epidemiol. Community Health*, 1989, 43, 237-240.
- Lucas, A. Programming by early nutrition in man. In: M. Bock, J. Whelan, eds. *The childhood environment and adult disease*. Chichester, John Wiley & Sons, 1991, 38-55.
- Gluckman, P. D. Endocrine and nutritional regulation of prenatal growth. *Acta Paediatr.*, 1997, Suppl 423, 153-157.
- Godfrey, K, S. Robinson, D. J. P. Barker et al. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ*, 1996, 312, 410-414.
- Hales, C. N, M. Desai, S. E. Ozanne. The thrifty phenotype hypothesis: how does it look after 5 years? *Diabetic Med.*, 1997, 14, 189-195.
- Desai, M., N. J. Crowther, A. Lucas et al. Organ-selective growth in the offspring of protein-restricted mothers. *Br. J. Nutr.*, 1996, 76, 591-603.
- Barker, D. J. P, P. D. Winter, C. Osmond et al. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*, 1989, ii, 577-580.
- Martyn, C. N, D. J. P. Barker, S. Jespersen et al. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance. *Br. Heart J.*, 1995, 73, 116-121.
- Osmond, C., D. J. P. Barker, P. D. Winter et al. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ*, 1993, 307, 1519-1524.
- Rich-Edwards, J., M. Stampfer, J. Manson, B. Rosner, G. Colditz, W. Willett, F. Speizer, C. Hennekens. Birthweight, Breastfeeding, and the Risk of Coronary Heart Disease in the Nurses' Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 1995, 141, S78.
- Frankel, S., P. Elwood, P. Sweetnam et al. Birthweight, body-mass index in middle age, and incident coronary heart disease. *Lancet*, 1996, 348, 1478-1480.

17. Leon, D. A., I. Koupilova, H. O. Lithell et al. Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men. *BMJ*, 1996, 312, 401-406.
18. Martyn, C. N., D. J. Barker, C. Osmond. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. *Lancet*, 1996, 348, 1264-1268.
19. Stein, C. E., C. H. D. Fall, K. Kumaran et al. Fetal growth and coronary heart disease in South India. *Lancet*, 1996, 348, 1269-1273.
20. Leon, D. A., H. O. Lithell, D. Vagero et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. *BMJ*, 1998, 317, 241-245.
21. Mickels, A. B., D. Trichopoulos, J. M. Robins et al. Birthweight as a risk factor for breast cancer. *Lancet*, 1996, 348, 1542-1546.
22. Cresswell, J. L., D. J. Barker, C. Osmond, P. Egger, D. I. Phillips, R. B. Fraser. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet*, 1997, 350, 1131-1135.
23. Ibanez, L., F. de Zegher, N. Potau. Premature pubarche, ovarian hyperandrogenism, hyperinsulinism and the polycystic ovary syndrome: from a complex constellation to a simple sequence of prenatal onset. *J. Endocrinol. Invest.*, 1998, 21, 558-566.
24. Francois, I., F. de Zegher, C. Spiessens et al. Low birth weight and subsequent male subfertility. *Pediatr. Res.*, 1997, 42, 899-901.
25. Hales, C. N., D. J. P. Barker, P. M. S. Clark. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ*, 1991, 303, 1019-1022.
26. Hales, C. N., D. J. P. Barker. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*, 1992, 35, 595-601.
27. Modan, M., H. Halkin, S. Almog et al. Hyperinsulinaemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. *J. Clin. Invest.*, 1985, 75, 809-817.
28. Holmes, R., P. W. Soothill. Normal fetal growth. In: Growth Disorders. Pathophysiology and treatment (Eds. C. J. H. Kelner, M. O. Savage, B. F. Stirling, P. Saenger). Chapman & Hall, 1998, London, 143-155.
29. Zimmet, R., H. King, R. Taylor et al. The high prevalence of diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and diabetic retinopathy in Nauru: the 1982 survey. *Diabetes Res.*, 1984, 1, 13-18.
30. Knowle, W. C., P. H. Bennett, R. F. Hamman, M. Miller. Diabetes incidence in the Pima Indians: a 19-fold greater incidence than in Rochester, Minnesota. *Am. J. Epidemiol.*, 1978, 108, 497-504.
31. Cohen, M. P., E. Stern, Y. Rusecki, A. Zeidler. High prevalence of diabetes in young adult Ethiopian immigrants to Israel. *Diabetes*, 1988, 37, 824-828.
32. Yajnik, C. S., C. H. D. Fall, U. Vaidya et al. Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children. *Diabetic Med.*, 1995, 12, 330-336.
33. Law, C. M., G. S. Gordon, A. W. Shiell et al. Thinness at birth and glucose tolerance in seven-year-old children. *Diabetic Med.*, 1995, 12, 24-29.
34. Dowse, G. K., P. Z. Zimmet, C. F. Finch et al. Decline in incidence of epidemic glucose intolerance in Nauruans: implications for the „thrifty genotype“. *Am. J. Epidemiol.*, 1991, 133, 1093-1104.
35. Barnett, A. H., C. Eff, R. D. G. Leslie, D. A. Pyke. Diabetes in identical twins: a study of 200 pairs. *Diabetologia*, 1981, 20, 87-93.
36. Newman, B., J. V. Selby, M. C. King et al. Concordance for type 2 (no-insulin dependent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia*, 1987, 30, 763-768.
37. Hattersley, A. T. Maturity-onset diabetes of the young: clinical heterogeneity explained by genetic heterogeneity. *Diabet. Med.*, 1998, 15, 15-24.
38. Kaprio, J., J. Tuomilehto, M. Koskenvuo et al. Concordance for Type 1 (insulin-dependent) and Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia*, 1992, 35, 1060-1067.
39. Vaag, A., P. Populsen, K. O. Kyvik, H. Beck-Nielsen. Etiology of NIDDM: genetics versus pre- or post-natal environments? Results from twin studies. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1996, 104 (suppl.2), 181-182.
40. Philips, D. I. W. Twin studies in medical research: can they tell us whether diseases are genetically determined? *Lancet*, 1993, 341, 1008-1009.
41. Hales, C. N., M. Desai, S. E. Ozanne. The thrifty phenotype hypothesis: how does it look after 5 years? *Diabetic Med.*, 1997, 14, 189-195.
42. Poulsen, P., A. A. Vaag, K. O. Kyvik et al. Low birthweight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia*, 1997, 40, 439-446.
43. Alcolado, J. C., R. Alcolado. Importance of maternal history of non-insulin dependent diabetic patients. *BMJ*, 1991, 302, 1178-1180.
44. Gardner, L. I., M. P. Stern, S. M. Haffner et al. Prevalence of diabetes in Mexican Americans. Relationship to percentage of gene pool derived from native American sources. *Diabetes*, 1984, 33, 86-92.
45. Brosseau, J. D., R. C. Eelkema, A. C. Crawford et al. Diabetes among the free affiliated tribes: correlation with degree of Indian inheritance. *Am. J. Public Health*, 1979, 69, 1277-1278.
46. Коев, Д. Инсулинова резистентност – причини и последици. *Эндокринология*, 1997, 2, 4-12.
47. Van Assche, F. A., L. Aerts. The fetal endocrine pancreas. *Contr. Gynecol. Obstet.*, 1979, 5, 44-57 (no3).
48. Robinson, S., R. J. Walton, P. M. Clark et al. The relation of fetal growth to plasma glucose in youngmen. *Diabetologia*, 1992, 35, 444-446.
49. Jaquet, D., J. Leger, D. Chevenne et al. Intrauterine growth retardation predisposes to insulin resistance but not to hyperandrogenism in young women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 3945-3949.
50. Barker, D. J. P., C. N. Hales, C. D. H. Fall et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, 1993, 36, 62-67.
51. Reaven, G. M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37, 1595-1607.

52. McCance, D. R., D. J. Pettitt, R. L. Hanson et al. Birthweight and non-insulin dependent diabetes: „thrifty genotype“, „thrifty phenotype“, or „surviving small baby genotype“. *BMJ*, 1994, 308, 942-945.

53. Fax, C. S., J. Esparza, M. Nicolson et al. Is a low leptin concentration, a low resting metabolic rate, or both the expression of the „thrifty genotype“? Results from Mexican Pima Indians. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1998, 68, 991-992.

54. Stanner, S. A., K. Bulmer, C. Andres et al. Does malnutrition in utero determine diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study. *BMJ*, 1997, 315, 1342-1348.

55. Rich-Edwards, J., M. W. Gillman. Commentary: A hypothesis challenged. *BMJ*, 1997, 315, 1348-4956.

56. Hattersley A. T., F. Beards, E. Ballantyne et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat. Genet.*, 1998, 19, 268-270.

57. Hattersley, A. T., J. E. Tooke. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet*, 1999, 353, 1789-1791.

58. Sèrne, E. H., C. D. A. Stehouwer, J. C. ter Maaten et al. Insulin resistance and hypertension: role for microcirculation? *Diabetologia*, 1997, 40 (suppl 1), A256.

59. Dunger, D. B., K. K. L. Ong, S. J. Huxtable et al. Association of the INS VNTR with size at birth. *Nature genetics*, 1998, 19, 98-100.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Виолета Йотова
Катедра „Педиатрия“
Медицински университет
ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9002
E-mail: iotovi@ms.ieee.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Violeta Iotova, MD
Department of Pediatrics
Medical University
55 Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria
E-mail: iotovi@ms.ieee.bg

Въглехидратни и липидни нарушения при акромегалия

М. Орбецова

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

Carbohydrate And Lipid Disorders in Acromegaly

M. Orbetzova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
Medical University – Sofia

Резюме

Соматотропният хормон (СТХ) се счита за основен регулатор на въглехидратната обмяна. Метаболитните му ефекти са сложни, разнопосочни, остават ненапълно изяснени, като изводите се базират главно върху резултатите от експериментални постановки и заместителна терапия със СТХ. Въздействията му могат най-общо да бъдат разделени на инсулиноподобни и инсулин-антагонистични или диабетогенни. Влиянието на патологичната свръхсекреция на СТХ, каквато се открива при акромегалия, до известна степен се различава от това на продължителния екзогенен внос на хормона. Проучванията, засягащи отделните аспекти на въглехидратната и липидната обмяна при заболяването, са оскъдни и извършвани предимно върху малък брой болни, което не винаги позволява да се направят сумарни заключения. В общи линии преоб-

Abstract

Somatotropic hormone (growth hormone – GH) is long since considered as the chief carbohydrate metabolism regulator. Its metabolic effects are complex, controversial and still not well enough clarified. Interences thus far reached are based first and foremost on the results of experimental studies and replacement therapy with GH. Its direct effects are usually divided into insulin-like and insulin-antagonistic or diabetogenic ones. The sequels of pathologically sustained GH excess, as seen in acromegaly, differ somewhat from those observed after prolonged exogenous GH uptake. There is a great paucity of data on the single aspects of carbohydrate and lipid metabolism in acromegaly, insofar as studies along this line cover a modest number of patients which in turn does not allow definitive conclusions to be drawn. In general outline the diabetogenic action of GH is prevailing,

ладава диabetогенното действие на СТХ, като взаимоотношенията му с IGF и инсулина са интересни и важни за изясняване.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: соматотропен хормон, акромегалия, въглехидратен метаболизъм, захарен диабет, липиден метаболизъм, дислипидемия.

but interrelations between GH, IGF and insulin have important practical implications and require further researches.

KEY WORDS: growth hormone, acromegaly, carbohydrate metabolism, diabetes mellitus, lipid metabolism, dyslipidemia.

Соматотропният хормон (СТХ) се е считал за основен регулатор на въглехидратния (ВХ) метаболизъм, дълго преди да бъде изолиран. Метаболитните му ефекти са сложни, остават ненапълно изяснени и са разнопосочни както в различните проучвания, така и между отделните индивиди, като изводите се базират главно върху резултатите от хормонално заместителна терапия със СТХ.

МЕТАБОЛИТНИ ЕФЕКТИ НА СТХ

Директните метаболитни ефекти на СТХ могат да бъдат разделени на инсулиноподобни и инсулин-антагонистични или диabetогенни. Те съответстват в общи линии на краткотрайното и продължителното му въздействие.

Инсулиноподобни ефекти

Преходните инсулиноподобни ефекти засягат метаболизма на белтъците, липидите и въглехидратите. След еднократно инжектиране на СТХ на хипофизектомирани животни и на хора с дефицит на СТХ хормонът показва бифазно действие – първоначално настъпва спадане на кръвната захар и намаляване концентрацията на неестерифицираните мастни киселини (НЕМК) и аминокиселините (АК). След няколко часа нивата на кръвната захар и АК се връщат към нормата, а на НЕМК се покачват над нормата. Повечето от тези ефекти се наблюдават и при здрави лица, третирани със СТХ, но в по-малка степен (15). В мускулите и черния дроб СТХ повишава поемането на АК и синтезата на протеини,

като този процес е независим от синтезирането на РНК *de novo*, въпреки че последното също е стимулирано. В бъбрек, мускулна и мастна тъкан СТХ стимулира поемането на глюкозата и увеличава глюкозната утилизация. Тези ефекти се наблюдават при нормални и хипофизектомирани плъхове и липсват при плъхове с инсулинодефицитен диабет. Поради това е изказано предположение, че вероятно за осъществяване на инсулиноподобните ефекти на СТХ е необходим инсулин, който се явява медиатор на тези ефекти (32). В мастната тъкан СТХ инхибира липолизата и нивата на НЕМК се понижават. Това се дължи на намалено фосфорилиране на хормоночувствителната липаза – ефект, неразличим от този на инсулина. Един кратък период на стимулиране синтезата на МК обаче също е бил наблюдаван и *in vitro*, и *in vivo*. В мастната тъкан СТХ антагонизира и липолитичния ефект на катехоламините, както и стимулира синтезата на РНК и протеини в митохондриите (15).

С изключение на протеиновата синтеза в мускулите описаните инсулиноподобни ефекти са преходни и при продължителна наличност на СТХ тъканите след няколко часа стават рефрактерни и глюкозната утилизация намалява. Нещо повече, ефектите са много по-изразени при животни, които са с дефицит на хормона. Например при хипофизектомирани кучета СТХ предизвиква хипогликемия, докато при здрави – не. Това може би хвърля съмнение върху физиологичната роля на инсулиноподобните ефекти на СТХ при здрави животни, но трябва да се има предвид доказаната при плъхове пулсова секреция на СТХ през 3–4 часа и относителният де-

фицит на хормона между тези пикове. Счита се, че наистина СТХ може би регулира протеиновия метаболизъм от час на час (33).

При хора СТХ се секретира по-спорадично и инсулиноподобните му ефекти са по-слабо характеризирани. Описани са такива ефекти, дължащи се на намалено спланхниково освобождаване или чернодробна продукция на глюкоза (6).

Инсулин-антагонистични ефекти

Паралелно с отзвучаването на бързите ефекти на СТХ се заражда серия от по-късни въздействия, а именно:

1. Повишена мобилизация на НЕМК от мастната тъкан като последица от повишена липолиза на триглицеридите;

2. Повишена чувствителност към липолитичните ефекти на катехоламините;

3. Потискане на глюкозното поглъщане и на глюкозната утилизация, последното – на базата на понижено декарбоксилиране на пирувата. СТХ се явява индуктор на ключовите глюконеогенетични ензими – пируват карбоксилаза и фосфоенолпируват карбоксикиназа (ФЕПКК).

Всички късни ефекти персистират в продължение на много часове, задълбочават се при по-продължително излагане на действието на СТХ и дават основата за диабетогенното действие на СТХ върху въглехидратния и липидния метаболизъм (15).

Докато при краткотрайно прилагане на хормона е сигурно, че ефектите му не се усложняват от промени в циркулиращите нива на инсулиноподобните растежни фактори (IGF) или други хормони, то продължителното му покачване има за резултат именно повишаване нивата на IGF поради индуцирана инсулинова резистентност, както и на самия инсулин. Инсулинът и IGF участват по взаимно допълващ се начин при медиране анаболните ефекти на СТХ (32). IGF-1 може да доведе до покачване на глюкозната наличност и до промени в конфигурацията на тялото, например увеличаване на телесната маса без тлъстина и намаляване на масните депа. Тези изменения в телесните пропорции също благоприятстват увеличаване на глюкозната наличност (35).

Въвеждането на СТХ има комплексно въздействие върху *инсулиновата секреция*, което изглежда е трифазно. Първоначално настъпва покачване на инсулиновото освобождаване, вероятно директен ефект върху бета-клетката, което трае до 5 минути след инжектиране на СТХ у здрави лица и пациенти с дефицит на хормона. През следващите 1 до 5 часа се отчита леко потискане на инсулиновата секреция, чийто механизъм не е изяснен. По-изразеното и персистиращо покачване на инсулина, което се наблюдава след по-продължителен период, е индиректно и отразява вторичния отговор към нарушената ВХ утилизация. Ако лечението със СТХ е дълготрайно, особено при съучастие на други фактори, например глюкокортикоиди или съответна генетична предиспозиция, може да се развие захарен диабет (15).

При появата на диабет се наблюдават няколко *стадия на увреждане на бета-клетките*. През първия стадий, съответно на повишените нива на циркулиращия инсулин, бета-клетките пролиферират. След това обаче те претърпяват процес на хидропична дегенерация и дегранулират. Тази хистологична характеристика отразява увреждане, свързано с вътреклетъчното отлагане на гликоген. Диабетът на този етап е обратим при отстраняване въздействието на СТХ. Но, ако прилагането му продължи, островните клетки хиалинизират и диабетът остава постоянен.

Бързите антилиполитични ефекти на СТХ, както и другите инсулиноподобни ефекти, траят само 1–2 часа. След това *in vitro* липолизата се повишава (9), а *in vivo* нивата на НЕМК и кетоните тела нарастват (8). Тъй като СТХ не стимулира кетогенезата в изолиран перфузиран черен дроб при плъхове (8), се счита, че покачването на кетоните е вторично, в резултат на повишения приток от МК към черния дроб. По този начин е налице не само засилена кетогенеза, но и повишено окисление на МК и спадане на дихателния коефициент (3). Нивата на МК не остават окончателно повишени, а се връщат към нормалните в рамките на 4 дни при плъхове (12) и 5-10 дни при кучета (3), независимо от продължаващото прилагане на СТХ. При хора СТХ във фармакологични дози проявява инсулиноподобно действие в рамките на 1 час (7, 10), което се

последва от трайно повишаване нивата на НЕМК (7). Това липолитично действие на СТХ лесно се преодолява от инсулина (7) и СТХ, дори във фармакологични количества, изглежда не може да потисне антилипидитичните свойства на последния (10). Така при здрави лица повишаването на НЕМК и кетоните, индуцирано от СТХ, е с тенденция да бъде минимизирано от вторично то покачване на инсулиновите нива (23).

Хипофизектомията има за резултат хиперхолестеролемия при плъхове, ако не е заместен дефицитът и на тиреоидни хормони, и на СТХ (13). Болни със сексуален нанизъм и дефицит на СТХ са със силно повишени нива на LDL- и VLDL-холестерола (22), въпреки че при деца с дефицит на СТХ се описват само умерени промени (42).

НАРУШЕНИЯ НА ВЪГЛЕХИДРАТНАТА И ЛИПИДНАТА ОБМЯНА ПРИ АКРОМЕГАЛИЯ

Резултатите от патологичната продължителна свръхсекреция на СТХ, каквато се открива при акромегалия, могат да бъдат предвидени въз основа на познатите действия на хормона. Диабетогенните му свойства се извяват на преден план и се наблюдава повишена ендогенна глюкозна продукция, намалено глюкозно поглъщане в мускулите, нарастващи нива на кръвната захар. При пациенти с интактна бета-клетъчна функция тези промени се балансират от повишена секреция на инсулин. От друга страна, окислението на ВХ е повишено, а на липидите – намалено, т. е. хроничните ефекти на СТХ-ексцес върху окислението на субстратите се различава от ефектите на краткотрайно прилагане на СТХ. Нарушеното инсулиново действие се простира и върху разхода на енергия, който при акромегалици в сравнение със здрави контроли е сигнификантно по-висок в базални условия и потиснат – след орално натоварване с глюкоза (30).

Въглехидратни нарушения

Честотата на нарушен ВХ толеранс и захарен диабет при заболяването варира според данните на различни автори. В две големи серии от 155 и 256 болни с акромегалия процен-

тът на тези със захарен диабет е съответно 27% и 18,8% (18, 27). Отново 18,8% е честотата на изявен диабет в проучване върху 69 болни, а процентът на общо нарушен ВХ толеранс е 37,7% (41). Seino et al., анализирайки данните от някои по-големи проучвания до момента, намират, че честотата на захарния диабет при акромегалия в Япония (33–61%) е значимо по-висока от тази при останалите чуждестранни студии (12–20%) (34). Някои различия могат да се дължат на различните критерии за диагностициране на нарушения ВХ толеранс, различна доза поета глюкоза при ОГТТ (от 50 до 100 mg), недостатъчен брой изследвани пациенти, както и на етнически различия.

Проучванията, засягащи отделните аспекти на ВХ метаболизъм и патогенезата на нарушенията му при акромегалия, са оскъдни, главно върху малко на брой пациенти. Тъй като са налице базална хиперинсулинемия и сигнификантно повишен инсулинов отговор към глюкоза, както и намалена периферна инсулинова чувствителност, без цялостният глюкозен метаболизъм да бъде повлиян, се предполага, че периферната инсулинова резистентност лежи в основата на диабетогенния ефект на този хроничен излишък на СТХ.

Механизмите на тази инсулинова резистентност остават ненапълно разгадани. Не е ясно до каква степен нарушеният ВХ толеранс се дължи на повишена глюкозна продукция или понижена глюкозна утилизация. В тази насока Foss et al., използвайки техника за изследване на мускулния обмен на субстрати в областта на предмишницата, комбинирана с индиректна калориметрия, намират по-ниско глюкозно поглъщане след ОГТТ при 10 болни с активна акромегалия с нормален и нарушен ВХ толеранс в сравнение със здрави контроли. В същото време скоростта на окислението на глюкозата е било сходно в двете групи, което предполага, че неокислителният метаболизъм на глюкозата в периферните мускули е понижен при акромегалиците, включително тези с нормален толеранс, т. е. това е рано настъпващо явление. Не са намерени значими различия между базалните нива на НЕМК, както и в степента и времето на понижаването им след натоварване с глюкоза. Оттук се прави извод, че наблюдаваните повишени базални и глюкозос-

тимулирани нива на инсулина при акромегалия са достатъчни да потиснат адекватно мобилизацията на НЕМК и да повишат скоростта на окислението на глюкозата, но недостатъчни да нормализират периферното глюкозно поглъщане (11). Горните данни не съвпадат с намереното от Moller et al. намалено окисление на глюкозата при здрави лица, третирани със СТХ (25), подчертавайки още веднъж различията между ендогенното заболяване и екзогенния внос на хормона.

Счита се обаче, че само нарушеното глюкозно поглъщане в мускулите не може да бъде достатъчна причина за повишените плазмени нива на глюкозата, а важна роля играе нарушеното потискане на чернодробната продукция на глюкоза (35). С помощта на хиперинсулинемична глюкозна кламп-техника и методи с изотопна дилуция Hansen et al. успяват да изследват продукцията на глюкоза от черния дроб при 5 болни с акромегалия. Те намират, че цялостната глюкозна наличност в отговор на инсулина е по-ниска при пациентите в сравнение с контролите. Базалната чернодробна глюкозна продукция обаче и оттам базалното глюкозно поглъщане са повишени. Тази аномалия се отдава на цялостното действие на глюкозата, тъй като при акромегалиците базалните ѝ нива са малко по-високи в сравнение с контролите (Hansen, 1986). Подобни данни за повишен „turnover“ на глюкозата са получени при изследване на чернодробната глюкозна продукция в отговор на глюкозна инфузия. Внесената глюкоза не успява да потисне тази продукция (19).

Намерено е, че при акромегалия е налична намалена концентрация на *инсулиновите рецептори* при повишаване на техния афинитет, което спомага за поддържане на нормален ВХ толеранс (26). При друго проучване върху 9 болни с акромегалия изследването на инсулиновото свързване с рецепторите в изолирани адипоцити показва резултати, подобни на тези, намерени при третиране със СТХ на здрави лица (4). Рецепторното свързване на инсулина в адипоцитите в тези случаи е намалено, но дори при повишаване концентрацията на инсулина окислението на глюкозата и потискането на липолизата остават нарушени. След поемане на глюкоза инсулиновата резистентност са задълбочава.

Авторите допускат, че тя се дължи на пострецепторни дефекти. До подобен извод стигат и други автори при изследване на инсулиновото свързване в еритроцити и моноцити, което не се е различавало от това при здрави контроли (16).

При анализ на взаимовръзката между гликемията на гладно, базалните плазмени нива на С-пептида, инсулина, глюкагона и СТХ е намерено, че болните с акромегалия имат по-високи нива на кръвната захар, инсулина и С-пептида и сходни нива на глюкагона в сравнение със здрави лица. Не са намерени сигнификантни различия в нивата на изследваните хормони при пациентите със и без нарушен ВХ толеранс (31). В друго проучване са сравнени нивата на проинсулина и инсулина при акромегалици с нормален и нарушен ВХ толеранс и е намерено, че хиперинсулинизмът се дължи поне отчасти на хиперпроинсулинизм (39). Явно излишъкът на СТХ индуцира едно инсулинорезистентно състояние, което се компенсира в болшинството случаи от базалната и стимулираната инсулинова хиперсекреция. Анаболният ефект на СТХ-медираната хиперинсулинемия може да доведе до увеличаване на телесната маса, което от своя страна поддържа инсулинорезистентното състояние. Тази хипотеза се подкрепя от намерената високосигнификантна положителна корелация между СТХ и IGF, от една страна, и инсулина, от друга (21).

Редица други фактори, например HLA-фенотип, имунологични феномени, фамилна обремененост и давност на заболяването, не играят съществена роля за поява на този метаболитно индуциран захарен диабет.

Активността на акромегалията оказва влияние върху инсулиновата чувствителност и функцията на бета-клетките на панкреаса. Доказано е, че в сравнение с нормалната популация пациентите с активна акромегалия имат сигнификантно по-ниска инсулинова чувствителност и повишена бета-клетъчна функция, които корелират негативно с IGF-1, но не и със СТХ. Когато основното заболяване е контролирано, бета-клетъчната функция остава повишена, но инсулиновата чувствителност се подобрява. IGF-1 е може би важен регулатор на окислението на субстратите при акромегалия. В подкрепа на това е намерената при 20 пациенти с акромегалия сигнификантна положителна корелация между

окислението на ВХ в базални условия и след натоварване с глюкоза със степента на повишение на IGF-1, но не и с инсулина и/или глюкозата (30).

С оглед на горните данни е логично нарушеният ВХ толеранс и изявеният захарен диабет да се повлияват от *лечението на основното заболяване*. Това наистина се наблюдава след аденомектомия, имплантация на итрий, лечение с бромокриптин, дългодействащи соматостатинови аналози – SMS 201-995 (Sandostatin) и октреотид. Механизмът на подобряване на ВХ толеранс след лечение остава хипотетичен. Възможно е например бромокриптинът чрез стимулиране на допаминовите рецептори да променя нивата на инсулина и глюкагона, но такива промени не са открити. Остава другата възможност – самото спадане нивата на СТХ. Това се подкрепя от факта, че при пациентите с нормализиране на СТХ настъпва сигнификантно подобрене на ВХ нарушения, докато при тези, които не са повлияни от лечението, няма промяна (41).

Октреотидът проявява комплексно въздействие върху хормоналните и метаболитните фактори, повлияващи метаболизма на глюкозата. Така при третиране с октреотид на 7 болни с акромегалия и оценка на ефектите му чрез прилагане на ОПТТ и еугликемична хиперинсулинемична кламп-техника е намерено нормализиране на ВХ толеранс при 4 от 5 пациенти с нарушен такъв, без значима промяна на средните инсулинови концентрации. Инсулин-медираната стимулация на глюкозното поглъщане не е повлияна от лечението. Авторите стигат до заключението, че октреотидът подобрява цялостната инсулинова чувствителност чрез повишаване способността на инсулина да потиска чернодробната продукция на глюкоза, без да повлиява по същество нарушението на периферното инсулиново действие (17). Това може би хвърля светлина върху по-силното влияние на нарушеното потискане на чернодробната продукция на глюкоза за възникване на нарушен ВХ толеранс при акромегалия. Не винаги обаче дълготрайното лечение с октреотид, дори при постигане на успешна редукция на нивата на СТХ и IGF-1, гарантира значимо подобрене на глюкозния метаболизъм (5). В допълнение е намерено, че при краткотрайно лечение на 18 пациенти с акромегалия октреотидът води освен до намаление

нивата на СТХ, IGF-1 и инсулина и до покачване концентрациите на свързващия протеин на инсулиноподобния растежен фактор (IGFBP-1). Налице е сигнификантна обратна корелация между нивата на IGFBP-1 и на инсулина и липса на корелация между нивата на IGFBP-1 и нивата на СТХ и IGF-1 както преди; така и след лечението. Предполага се, че покачването на IGFBP-1 е следствие от намалението на инсулиновата секреция.

Липидна обмяна

Независимо от факта, че пациентите с акромегалия показват по-висока честота на сърдечно-съдови заболявания, за които една продължителна хиперинсулинемия се явява безспорно рисков фактор, плазменият липопротеинов метаболизъм при това заболяване е учудващо малко проучван. Има единични съобщения за тежка хиперлипидемия при акромегалия, но обикновено плазмените липиди са нормални. Нивата на холестерола са намерени както повишени (37), така и понижени (28), а серумните концентрации на триглицеридите са обикновено по-високи от тези при контролните групи здрави лица (37, 28). Въпреки че СТХ при еднократно въвеждане е с липолитичен ефект (8), плазмените нива на НЕМК не са повишени при повечето акромегалици с хроничен излишък на СТХ (14). В светлината на горните данни е намерено, че прилагането на големи дози СТХ за 1 седмица понижава нивата на холестерола, повишава триглицеридите (14), докато по-дълготрайна хормонална заместителна терапия не променя серумните липиди (2).

Хипертриглицеридемия се наблюдава при 19 до 44% от акромегалиците (28) – факт, който се свързва с ранно развитие на атеросклероза при тях. Нещо повече, при акромегалия е доказана по-ниска активност на лиропротеинлипазата и чернодробната липаза и по-висока активност на плазмения трансферен протеин на холестероловия естер (38). И СТХ, и IGF-1 корелират сигнификантно с активността на горните три показателя (38). Следователно се очаква концентрациите на богатите на триглицериди липопротеинови частици като VLDL и VLDL-ремнанти да бъдат повишени. Тази теоретична постановка се

потвърждава от данните на Moller et al., които намират, че едноседмично третиране със СТХ на здрави лица води до сигнификантно покачване нивата на общите плазмени триглицериди и несигнификантно покачване нивата на общия холестерол, а концентрациите на холестерола и триглицеридите в LDL и HDL не са променени. VLDL са разделени на две фракции – 1 и 2, от които VLDL-2 се счита за VLDL-ремнант. Концентрациите на VLDL-1 триглицеридите и VLDL-1 холестерола не се повлияват от прилагането на СТХ, но VLDL-2 триглицеридите и VLDL-2 холестеролът сигнификантно нарастват. Тези резултати се обясняват с индуцирано от СТХ потискане активността на липопротеинлипазата (24).

Така или иначе, всички ефекти на СТХ върху липидния обмен се замъгляват от вторичните промени в инсулиновите нива и чувствителност. Намерена е позитивна корелация между серумния отговор на инсулина към глюкозата и повишените серумни концентрации на триглицеридите. Съществува мнение, че липопротеиновите аномалии при акромегалия не се различават от тези при другите типове диабет и се състоят именно в повишени нива на VLDL със или без съпътстващо повишаване нивата на LDL (IV или IIb тип хиперлипопротеинемия) и понякога тежка хипертриглицеридемия с хиломикронемия (V тип) (32). Nikilla и Pelkonen намират повишена честота на тип IV хиперлипопротеинемия в 19,6% от акромегалиците спрямо 7,3% за общата популация (28). Наш автор (1) намира преобладаване на отклонения в мастната обмяна с атерогенни тенденции – повишени общи масти и триглицериди и също превалиране на IV тип хиперлипопротеинемия. При изследване субфракциите на LDL при 24 пациенти с активна акромегалия Tan et al. намират, че концентрацията на нископлътностните LDL-III е сигнификантно повишена, а на междинноплътностните LDL-II – понижена. СТХ и IGF-1 корелират позитивно с LDL-III и негативно с LDL-II. Мултивариационният анализ показва, че при здрави лица триглицеридите и активността на чернодробната липаза са основни детерминанти на LDL-III, докато при акромегалия тази роля се отдава на СТХ и HDL, които се образуват при липолизата на VLDL и хиломикроните под действието на липопротеинлипазата. СТХ и HDL са отговорни за

съответно 32% и 24% от вариабилността на LDL-III (38).

Напоследък е намерено, че концентрациите на липопротеин(а) – Lp(a), са по-високи при акромегалия, като много проучвания са открили тясна връзка между този липопротеин и ИБС. Съобщава се за значително намаляване на Lp(a) и триглицеридите и повишаване апо А-1 (най-добрият маркер за нивата на HDL) след успешно лечение на акромегалията (повлияването на апо В и апо Е е несигнификантно) (29). Следователно тези промени имат благоприятен ефект върху риска от сърдечно-съдови заболявания. Други автори също съобщават за сигнификантно понижаване на аполипопротеин(а) след третиране с октреотид на 15 болни с акромегалия при повишени базални стойности. Нивата на апо(а) корелират със серумния СТХ, но не и с инсулина. Отчетено е също повишаване нивата на HDL-холестерола без промяна на LDL-холестерола. Триглицеридите спадат само при пациентите, които нямат захарен диабет. Нивата на плазмения гликиран хемоглобин не са повлияни. Авторите правят извода, че СТХ е факторът, който има пряко отношение в регулацията на циркулиращия апо(а) (20).

При опит за изясняване механизма на регулация на липопротеинлипазата от СТХ Simsolo et al. изследват активността на последната в изолирана мастна тъкан при 10 пациенти с активна акромегалия преди и след 3-месечно лечение с октреотид (8 души) и октреотид и хипофизектомия (2 души). Авторите намират, че лечението води до покачване вътреклетъчното ниво на липопротеинлипазния протеин без някаква промяна в нивата на иРНК, което предполага посттранскрипционна регулация на ензима. Тези промени могат да бъдат медиранни от подобрената инсулинова чувствителност или да се дължат на други фактори, свързани с успешното лечение на заболяването (36).

Хипертриглицеридемията може само отчасти да се обясни с инсулиновата резистентност, тъй като явният диабет или нарушен ВХ толеранс не са задължителни. В подкрепа на това са данните на Tsuchiya et al., които проследяват въглехидратната и липидната обмяна при 16 болни с акромегалия преди и след транссфеноидална аденомектомия. В това проучване след лече-

нието е настъпило сигнификантно подобряване на глюкозния отговор в хода на ОГТТ, понижаване на базалния инсулин, триглицеридите, НЕМК и VLDL, повишаване на HDL-холестерола и липса на промяна в тоталния холестерол, LDL, индексите на затлъстяването, кръвната захар на гладно и пиковата концентрация на инсулина в хода на ОГТТ. Нито един от липидните показатели не е корелирал с нивата на СТХ, соматомедин С, глюкозата и инсулина в хода на ОГТТ и индексите на затлъстяването. Не са отбелязани и сигнификантни различия при който и да било от липидните параметри между трите подгрупи пациенти, сформирани според критериите за нарушен ВХ толеранс при предоперативния ОГТТ. Авторите приемат, че затлъстяването и диабетът нямат директна етиологична роля за появата на хиперлипемия (40), което подкрепя данните на Oscarsson et al., че подобреният ВХ толеранс не медира ефектите на понижението след хирургично лечение нива на СТХ

върху серумните липопротеини (29).

При много от акромегалиците на практика се наблюдават нормални нива на триглицеридите независимо от инсулиновата резистентност. Тази биохимична констелация може да се дължи на СТХ-стимулираната кетогенеза на мастните киселини, което води до намаляване на триглицеридната секреция въпреки инсулиновата резистентност.

В заключение, метаболитните ефекти на СТХ са комплексни, разнопосочни и остават все още ненапълно изяснени. Налице са определени различия между въздействието на продължителния екзогенен внос на хормона и ендогенната му свръхсекреция. Проучванията, засягащи отделните аспекти на въглехидратната и липидната обмяна при акромегалия, са оскъдни и извършвани предимно върху малък брой болни. В общи линии преобладава диабетогенното действие на СТХ, като взаимоотношенията му с IGF и инсулина са интересни и важни за изясняване.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Овчарова, Н. Б. Липидна обмяна при акромегалия. Дисертация. София, 1981.
2. Aloia, J. F., M. S. Roginsky, R. A. Field. Absence of hyperlipidemia in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1972, 35, 921-923.
3. Altszuler, N., I. Rathgeb, B. Winkler, R. C. DeBodo, R. Steele. The effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism in the dog. *Ann. NY.Acad. Sci.*, 1968, 148, 441-458.
4. Bolinder, J., J. Ostman, S. Werner, P. Arner. Insulin action in human adipose tissue in acromegaly. *J. Clin. Invest.*, 1986, 77, 1201-1206.
5. Breidert, M., T. Pinzer, J. Wildbrett, S. R. Bornstein, M. Hanefeld. Long-term effect of octreotide in acromegaly on insulin resistance. *Horm. Metab. Res.*, 1995, 27(5), 226-230.
6. Bratusch-Marrain, P. R., D. Smith, R. A. De Fronzo. The effect of growth hormone on glucose metabolism and insulin secretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 55, 973-982.
7. Cheng, J. S., N. Kalant. Effects of insulin and growth hormone on the flux rates of plasma glucose and plasma free fatty acids in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 1970, 31, 647-653.
8. Chernick, S. S., C. M. Clark, R. J. Gardiner, R. O. Scow. Role of lipolytic and glucocorticoid hormones in the development of diabetic ketosis. *Diabetes*, 1972, 21, 946-954.

9. Fain, J. N., A. Dodd, L. Novak. Enzyme regulation in gluconeogenesis and lipogenesis. Relationship of protein synthesis and cyclic AMP to lipolytic action of growth hormone and glucocorticoids. *Metabolism*, 1971, 20, 109-118.
10. Fineberg, S. E., T. J. Merimee. Acute metabolic effects of human growth hormone. *Diabetes*, 1974, 23, 499-513.
11. Foss, M. C., M. J. A. Saad, G. M. G. F. Paccola et al. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 72, 1048-1053.
12. Franklin, M. J., E. Knobil. The influence of hypophysectomy and of growth hormone administration on the oxidation of palmitate-1-14C by the unanaesthetized rat. *Endocrinology*, 1961, 68, 867-872.
13. Friedman, M., S. O. Byers, S. R. Elek. Pituitary growth hormone essential for regulation of serum cholesterol. *Nature*, 1970, 225, 464-467.
14. Friedman, M., S. O. Byers, R. H. Rosenman, C. H. Li, R. Neuman. Effect of subacute administration of human growth hormone on various serum lipid and hormone levels of hypercholesterolemic and normocholesterolemic subjects. *Metabolism*, 1974, 24, 795-798.
15. Frohman, L. Diseases of the anterior pituitary. In: *Endocrinology and metabolism*. (Eds P. Felig, J. D. Baxter, L. A. Frohman). McGraw-Hill, Inc, USA, 1995, 289-383.
16. Hansen, I., E. Tsalikian, B. Beaufriere et al. Insulin resistance in acromegaly: defects in both hepatic and extrahepatic insulin action. *Am. J. Physiol.*, 1986, 250, E269-E273.
17. Ho, K. K., A. B. Jenkins, S. M. Furler, M. Borkman,

- D. J. Chisholm. Impact of octreotide, a long-acting somatostatin analogue, on glucose tolerance and insulin sensitivity in acromegaly. *Clin. Endocrinol.*, 1992, 36(3), 271-279.
18. Jadresic, A., L. M. Banks, D. F. Child et al. The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Quarterly J. Med.*, 1982, 202, 189-204.
19. Karlander, S., M. Vranic, S. Efendic. Increased glucose turnover and glucose cycling in acromegalic patients with normal glucose tolerance. *Diabetologia*, 1986, 29, 778-783.
20. 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*, 1993, 104(1-2), 183-188.
21. Luger, A., R. Prager, S. Gaube, H. Graf, R. Klauser, G. Scherthaner. Decreased Peripheral Insulin Sensitivity in Acromegalic Patients. *Experim. Clin. Endocrinol.*, 1990, 95, 339-343.
22. Merimee, T. J. Familial combined hyperlipoproteinemia. Evidence for a role of growth hormone deficiency in affecting its manifestation. *J. Clin. Invest.*, 1980, 65, 829-835.
23. Metcalfe, P., D. G. Johnston, R. Nosadini, H. Orksov, K. G. G. M. Alberti. Metabolic effects of acute and prolonged growth hormone excess in normal and insulin-deficient man. *Diabetologia*, 1981, 20, 123-128.
24. Moller, A., L. M. Rasmussen, L. Thuesen, J. S. Christiansen. Impact of human growth hormone on plasma lipoprotein concentrations. *Horm. Metabol. Res.*, 1989, 21, 207-209.
25. Moller, N., J. O. L. Jorgensen, K. G. M. M. Alberti et al. Short-term effects of growth hormone on fuel oxidation and regional substrate metabolism in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990, 70, 1179-1186.
26. Muggeo, M., G. A. Saviolakis, V. Businro, A. Valerio, P. Moghtti, G. Crepaldi. Insulin receptor on monocytes from patients with acromegaly and fasting hyperglycemia. *J. Endocrinol. Metab.*, 1983, 56, 733-738.
27. Nabarro, J. D. N. Acromegaly. *Clin. Endocrinol.*, 1987, 26, 481-512.
28. Nikkila, E. A., R. Pelkonen. Serum lipids in acromegaly. *Metabolism*, 1975, 24, 829-838.
29. Oscarsson, J., O. Wiklund, K-E. Jakobsson, B. Petruson, B-A. Bengtsson. Serum lipoproteins in acromegaly before and 6-15 months after transsphenoidal adenomectomy. *Clin. Endocrinol.*, 1994, 41, 603-608.
30. 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.*, 1995, 80(2), 486-491.
31. Piniewska, D., Z. Lewandowski, A. Kasperska-Dworak, W. Bonicki. Relationship between fasting glycemia, serum peptide C, insulin, growth hormone and plasma glucagon in acromegaly. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 1996, 95, 6, 524-533.
32. Press, M. Growth Hormone and Metabolism. *Diab. Metab. Rev.*, 1988, 4, 391-414.
33. Schwartz, J. Rapid modulation of protein synthesis in normal rats by specific neutralization and replacement of growth hormone. *Endocrinology*, 1982, 111, 2087-2090.
34. Seino, Y., H. Imura. Endocrine disorders and diabetes in Japan. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1994, 24 Suppl, S129-133.
35. Sharp, P. S., S. A. Beshyah, D. G. Johnston. Growth hormone disorders and secondary diabetes. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 6(4), 819-827.
36. Simsolo, R. B., S. Ezzat, J. M. Ong, M. Saghizadeh, P. A. Kern. Effects of acromegaly treatment and growth hormone on adipose tissue lipoprotein lipase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80(11), 3222-3238.
37. Takeda, R., R. Tatami, K. Ueda, H. Sagara, H. Nakabayashie, H. Mabushi. The incidence and pathogenesis of hyperlipidaemia in 16 consecutive acromegalic patients. *Acta Endocrinologica (Copenh)*, 1982, 100, 358-362.
38. Tan, K. C., S. W. Shiu, E. D. Janus, K. S. Lam. LDL subfractions in acromegaly: relation to growth hormone and insulin-like growth factors. *Atherosclerosis*, 1997, 129, 1, 59-65.
39. Tavares, E. F., I. S. Dalbosco, J. Abucham, E. M. Russo. True insulin and intact proinsulin levels in acromegalic patients. *Eur. J. Endocrinol.*, 1996, 134.
40. Tsuchiya, H., T. Onishi, H. Mogami, M. Iida. Lipid metabolism in acromegalic patients before and after selective pituitary adenomectomy. *Endocrinol. Japan*, 1990, 37(6), 797-807.
41. Wass, J. A. H., A. G. Cudhort, G. F. Botazzo, J. C. Woodrow, G. M. Besser. An assessment of glucose intolerance in acromegaly and its response to medical treatment. *Clin. Endocrinol.*, 1980, 12, 53-59.
42. Winter, R. J., R. G. Thompson, O. C. Green. Serum cholesterol and triglycerides in children with growth hormone deficiency. *Metabolism*, 1979, 28, 1244-1249.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
 Д-р М. Орбецова
 Клиничен център по ендокринология
 и геронтология
 ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

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

Ехокардиографска оценка на левокамерната функция при болни с акромегалия

Н. Златарева, М. Андреева*, И. Ангелова, Хр. Кожухаров

Клиника по спешна кардиология,

Държавна университетска болница „Царица Йоанна“ – София

*Клиничен център по ендокринология и геронтология,

Медицински университет – София

Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Function in Acromegaly Patients

N. Zlatareva, M. Andreeva*, I. Angelova, Chr. Kozhukharov

Clinic of Emergency Cardiology, State University Hospital „Queen Giovanna“ – Sofia

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

При 32 болни с акромегалия са проучени показателите на левокамерната систолна и диастолна функция и левокамерната мускулна маса. Резултатите са сравнени с показателите на 32 здрави лица, адаптирани по пол и възраст. Използвани са стандартна ехокардиография и доплерово изследване с ехокардиограф Hewlett-Packard Sonos 1500.

Оценени са следните показатели: дебелина на левокамерната стена; телесистолен и теледиастолен размер и обем на лявата камера; фракция на изтласкване; размери на ляво предсърдие, аорта и дясна камера; време на акцелерация и децелерация, съотношение между А-пик и Е-пик; левокамерна мускулна маса. С цветен

Abstract

The parameters of left ventricular systolic and diastolic function and left ventricular muscle mass are studied in 32 acromegaly patients, and the obtained results are compared with those in 32 healthy sex and age matched individuals. Standard echocardiography and Doppler-echocardiography are performed using echocardiograph Hewlett-Packard Sonos 1500.

The indicators evaluated include: left ventricular wall thickness, left ventricular end-systolic and end-diastolic size and volume, left ventricular filling index, left atrial, aortic and right ventricular size, acceleration and deceleration time, E peak-to-A peak ratio, left ventricular muscle mass. Aortic, mitral and tricuspid valve blood flow assessment is

Доплер е оценен кръвотокът през аортната, митралната и трикуспидалната клапа.

Резултатите показват, че промените засягат преди всичко систолната функция на лявата камера. Аортна регургитация се установява при 31,0% от болните, митрална регургитация – при 46,8%, трикуспидална регургитация – при 37,5%. Установява се статистически значимо ($p < 0,001$) увеличаване на левокамерната мускулна маса.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: акромегалия, ехокардиография, Доплер-ехокардиография, систолна дисфункция, диастолна дисфункция.

Ефектът на соматотропния хормон върху сърдечно-съдовата система е обширно проучван, но все още недостатъчно изяснен. Няма единомислие по въпроса, дали повишеното ниво на растежния хормон води до специфично увреждане на сърцето, или измененията в миокарда се дължат на съпътстващата артериална хипертония или коронарна болест (3, 4, 9, 10). Според многобройни проучвания, между които на Nayword et al. (5), Rosen et al. (10), причините за леталния изход при 30–40% от болните с акромегалия са свързани със сърдечно увреждане.

Общоизвестно е, че повишената сърдечномускулна маса е предимно за сметка на фиброзна съединителна тъкан (4). Клинично това намира израз в прояви на сърдечна недостатъчност, електрокардиографски промени (предимно волтажни критерии за левокамерна хипертрофия) и ритъмни нарушения (4), което се потвърждава и от предишни наши проучвания (1).

Напоследък за прецизиране на функционалното състояние на сърцето нашироко се използва ехокардиографията, с чиято помощ се прави оценка на морфологичните промени на сърцето и на нарушенията на систолната и диастолната функция.

Целта на настоящото проучване е да се оценят особеностите в миокардната функция при болни с акромегалия чрез ехокардиография и Доплер-ехокардиография.

done by color Doppler.

As shown by the results the changes observed involve first and foremost left ventricular systolic function, with diastolic dysfunction being rarely recorded. Aortic regurgitation is documented in 31,0 per cent of patients, mitral regurgitation – in 46,8 per cent and tricuspid regurgitation – in 37,5 per cent. In acromegaly patients a statistically significant ($p < 0,001$) increase in left ventricular muscle mass is established.

KEY WORDS: acromegaly, echocardiography, Doppler-echocardiography, systolic dysfunction, diastolic dysfunction.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Изследвани са 32 болни с акромегалия – 22 мъже и 10 жени, на средна възраст 50 ± 10 г., лекувани и прецизно изследвани в Клиничния център по ендокринология и геронтология. Средната продължителност на заболяването е 7 ± 6 г. В зависимост от давността на акромегалията пациентите са разпределени в две групи – с давност до 5 г. и давност над 5 г., съответно 18 и 14 лица.

Резултатите са сравнени с 32 клинично здрави лица, адаптирани по пол и възраст.

При всички болни и при лицата от контролната група е осъществен подробен клиничен профил на сърдечната симптоматика, включващ следните данни – функционален клас по Нюйоркската класификация: анамнеза за исхемична болест на сърцето, честота на сърдечната дейност, систолно и диастолно артериално налягане.

Ехокардиографското изследване включва пълна двуразмерна ехокардиография и Доплер-ехокардиография. Използван е ехокардиограф Hewlett-Packard Sonos 2500.

Осъществени са следните измервания: дебелина на стената на лявата камера (ЛК), теледиастолен размер (ТДР) и телесистолен размер (ТСР) на лявата камера, левокамерна мускулна маса, размер на ляво предсърдие (ЛП). Дебели-

ната на левокамерната стена е изчислена като средно аритметично между дебелината на септума и свободната стена на лявата камера. Левокамерната фракция на изтласкване (ФИ) е оценена по метода на AQ.

Скоростта на митралния кръвоток и показателите на диастолната функция – пик Е, пик А, времето на децелерация, са измерени по пулс-Доплер-запис в апикален четирикухинен срез. Времето на изтласкване (ВИ) на лявата камера е оценено чрез пулс-Доплер в апикална позиция, като пробният обем е поставен точно под аортната клапа.

Осъществени са следните Доплер-измервания – времето на предизтласкване (ВПИ), времето на изоволуметрична релаксация (ВИВР) и времето на изтласкване (ВИ). Чрез цветен Доплер е преценен кръвотокът през митралната, аортната и трикуспидалната клапа.

Изчислен е миокардният работен индекс (МРИ) по формула: МРИ = времето между затваряне и отваряне на митралната клапа/времето на изтласкване на ЛК.

Резултатите са обработени по метода на вариационния и корелационния анализ.

РЕЗУЛТАТИ

Характеристиката на клиничния профил при изследваните лица е представена в таблица 1. Прояви на различна по степен сърдечна недостатъчност се наблюдават при общо 87,6% от болните с акромегалия. Статистически значимо по-високи при тях са и сърдечната честота, систолното и диастолното артериално налягане. Стенокардна симптоматика е наблюдавана при сравнително по-малък брой болни.

Основните ехокардиографски и Доплер-данни са представени в таблица 2. При болните с акромегалия се наблюдава статистически значимо увеличаване на: дебелината на стената на лявата камера, ТДР и ТСР на лявата камера, левокамерната мускулна маса, ЛП. В умерен процент се наблюдават релативни клапни регургитации от I–II степен.

Резултатите от сравнените Доплер-интервали между здравите лица и болните с акромегалия са представени в таблица 3. Удължени са ВПИ и ВИВР, а ВИ е скъсено.

При сравнение на миокардният работен индекс също се вижда статистически значимата

Таблица 1. Клиничен профил.
Table 1. Clinical data.

Показатели Parameters	Здрави лица Healthy persons n = 32	Болни с акромегалия Patients with acromegaly n = 32	P
Възраст (години) Age (years)	49 ± 15	50 ± 10	NS
Мъже/Жени Men/Women	22/10	22/10	NS
NYHA функционален клас NYHA functional class			
I–II	0	56,2%	< 0,001
III–IV	0	31,3%	< 0,001
Анамнеза за ИБС History of CHD	0	28,1%	< 0,001
Сърдечна честота (уд./мин) Heart rate (beats per min)	63 ± 8	81 ± 12	< 0,001
Систолно АН (mm Hg) Systolic BP (mm Hg)	130 ± 10	160 ± 30	< 0,001
Диастолно АН (mm Hg) Diastolic BP (mm Hg)	80 ± 5	95 ± 10	< 0,001

Таблица 2. Основни ехокардиографски и Доплер-показатели.
Table 2. Mean echocardiographic and Doppler-parameters.

Показатели Parameters	Здрави лица Healthy persons n = 32	Болни с акромегалия Patients with acromegaly n = 32	P
Дебелина на стената на ЛК (mm) LV wall thickness (mm)	10 ± 1	16 ± 3	< 0,001
Теледиастолен размер на ЛК (mm) LV end-diastolic size (mm)	49 ± 4	63 ± 13	< 0,001
Телесистолен размер на ЛК (mm) LV end-systolic size (mm)	28 ± 4	43 ± 10	< 0,001
Лewокамерна мускулна маса (g/m ²) LV muscle mass (g/m ²)	116,4 ± 15,2	166,4 ± 13,8	< 0,001
Фракция на изтласкване (%) Ejection fraction (%)	62 ± 4	48 ± 15	< 0,001
Размер на ЛП (mm) LA size (mm)	36 ± 5	44 ± 6	< 0,001
Митрална инсуфициенция (%) Mitral regurgitation (%)	0	46,8	< 0,001
Аортна инсуфициенция (%) Aortic regurgitation (%)	0	31,0	< 0,001
Трикуспидална инсуфициенция (%) Tricuspid regurgitation (%)	0	37,5	< 0,001

Таблица 3. Сравнение на Доплер-интервалите между здрави лица и болни с акромегалия.
Table 3. Comparative assessment of Doppler-intervals between healthy persons and acromegaly patients.

Показатели Parameters	Здрави лица Healthy persons n = 32	Болни с акромегалия Patients with acromegaly n = 32	P
Време на предизтласкване (msec) Preejection time (msec)	35 ± 8	72 ± 12	< 0,001
Време на изоволуметрична релаксация (msec) Isovolumetric relaxation time (msec)	68 ± 12	80 ± 10	< 0,001
Време на изтласкване (msec) Ejection time (msec)	320 ± 20	210 ± 35	< 0,001

разлика между болните и здравите лица. При здравите той е $0,380 \pm 0,040$, а при болните с акромегалия е увеличен на $0,422 \pm 0,060$ ($p < 0,001$).

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от настоящото проучване показват, че водещи в клиничната картина при болните с акромегалия са различните по степен прояви на сърдечна недостатъчност. Понякога на-

маленият функционален капацитет е единственото субективно оплакване дълго време преди диагностициране на заболяването (4). По-рядко се наблюдава стенокардна симптоматика (4). Ехокардиографското изследване доказва, че е налице статистически значимо увеличаване на левокамерната мускулна маса, на телесистолния и на теледиастолния размер на лявата камера. Тези показатели в нашето проучване са значимо увеличени при болните в сравнение със здравите контроли. Това показва, че ехокардиографи-

ята е надежден метод за откриване на сърдечните промени при акромегалията. Поради наличната кардиодилатация се създават условия за възникване на клапни регургитации, каквито също се намират при част от изследваните болни. Най-вероятно във връзка с ранното увеличаване на размерите на сърцето миокардният комплекс не е значимо променен. Това намира израз в по-късно проявяващи се изменения в диастолната функция.

Най-рано се нарушава систолната функция на лявата камера, изразяващо се с ниска фракция на изтласкване. Тя е достоверно намалена при болните с акромегалия в нашето проучване. Това съответства и на известното от литературата (4).

Статистически значимо е увеличаването

на миокардния работен индекс в групата с акромегалия, което също показва затруднената функция на миокарда. МРИ е нов показател, даващ възможност за цялостна оценка на миокардната функция (2, 7, 8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С оглед прецизиране на състоянието на миокарда ехокардиографията е особено ценно неинвазивно изследване. Този метод препоръчваме като полезен и необходим в хода на лечението на болните с акромегалия преди всичко за по-прецизен терапевтичен подход при наличие предимно на систолна или диастолна дисфункция, както и за оптимизиране на прогнозата на заболяването.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Андреева, М., Н. Златарева, С. Захаријева. Клинично и ехокардиографско проучване на уврежданията на сърцето при болни с акромегалия. *Проблеми на вътрешната медицина*, 1989, 1, 55–57.

2. Златарева, Н. Оценка на левокамерната функция при болни с остър миокарден инфаркт чрез нов Доплер индекс. *Българска кардиология*, 1998, 4, 14–17.

3. Bengtsson, B. A., S. Eden, J. Ernest, A. Oden, B. Sjogren. Epidemiology and long-term survival in acromegaly: A study of 166 cases diagnosed between 1955-1994. *Acta Med. Scand.*, 1988, 223–327.

4. Felig, Ph., J. D. Baxter, L. A. Frohman. *Endocrinology and metabolism*. McGraw-Hill inc, Health professions division, New York, 1995.

5. Hayward, R. P., R. W. Emanuel, J. D. N. Nabarro. Acromegalic heart disease: Influence of treatment of the acromegaly on the heart. *Q. J. Med.*, 1987, 62–41.

6. Melmed, S., G. D. Braunstein, E. Hoawath, C. Ezrin, K. Kovach. Pathophysiology of acromegaly. *Endocr. Rev.*, 1983, 4, 271–283.

7. Tei, C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J. Cardiol.*, 1995, 26, 135–136.

8. Tei, C., L. H. Ling, D. O. Hodge et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple reproducible measure of cardiac function. *J. Cardiol.*, 1995, 26, 357–366.

9. Rodrigues, E. A., M. P. Carmano, A. Lahiri, J. D. N. Nabarro, H. S. Jacobs, E. B. Raftery. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: Evidence for a specific disease of heart muscle. *Br. Heart J.*, 1989, 62, 185.

10. Rosen, T., B. A. Bengtsson. Premature mortality due to cardiovascular disease in hypopituitarism. *Lancet*, 1990, 336–285.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Н. Златарева
Клиника по спешна кардиология
Държавна университетска болница
„Царица Йоанна“ – София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

N. Zlatareva, MD
Clinic of Emergency Cardiology,
State University Hospital
„Queen Giovanna“ – Sofia

Радионуклидна ангиография с Tc-99m-MDP преди и след лечение със Sulodexide (Vessel Due F) при болни с диабет и периферна макроангиопатия

А. Клисарова*, Х. Бохчелян, Л. Коева

Медицински университет – Варна

Клиника по ендокринология и болести на обмяната

*Катедра по рентгенология

Radionuclide Angiography before and after Treatment with Sulodexide in Patients Presenting Diabetes and Peripheral Macroangiopathy

A. Klisarova*, H. Bohchelian, L. Koeva

Medical University – Varna

Clinic of Endocrinology

*Department of Radiology

Резюме

Цел на настоящото изследване е проучване на ефекта от Sulodexide (Vessel Due F) върху параметрите на радионуклидната ангиография с метилдиетиленфосфонат, маркиран с технеций-99m (Tc-99m-MDP), при болни с диабет и периферна макроангиопатия. Обект на проучването са 15 болни с тип 2 захарен диабет и периферна макроангиопатия (II стадий по Fontaine). Изследването е по типа лонгитудинално проспективно проучване. То е проведено след информирано съгласие и в състояние на добър гликемичен контрол. Приложено е лече-

Abstract

The aim of the study is to assay Sulodexide (Vessel Due F) effect on the parameters of radionuclide angiography with ^{99m}Tc -MDP in diabetics with peripheral vascular disease. Fifteen patients presenting diabetes type 2 and peripheral macroangiopathy (stage II according to Fontaine) are covered by the study. It is designed as a longitudinal prospective study, undertaken after obtaining informed consent and against the background of adequate glycemic control. Sulodexide is administered im for ten days at dose 600 lipoproteinlipase releasing units (LSU), followed by

ние със Sulodexide (Vessel Due F) по следната схема – 10 дни по 600 липаземични единици (1 amp) i. m., впоследствие 60 дни по 500 липаземични единици (2 по 1 капсула) per os. Преди и след лечението е осъществена радионуклидна ангиография с Tc-99m-MDP. Направен е анализ на параметрите на перфузионните криви. На лице е повишаване на амплитудата на перфузионните криви след лечението. Лечението със Sulodexide (Vessel Due F) е уместно при комплексната терапия на болни с периферна диабетна макроангиопатия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ангиография, Sulodexide, диабет, макроангиопатия.

Sulodexide е препарат, съдържащ глюкозаминогликани (80% хепариноподобна фракция и 20% дерматан сулфат). Изразеният му антиатерогенен и антитромботичен ефект е свързан с протекция на ендотела, положителен ефект върху нивото на фибриногена, липидите и кръвния вискозитет. Vessel Due F действа върху плазмени фактори на кръвосъсирване (инхибира фактор Ха от коагулационната каскада), повишава фибринолитичната активност и повлиява благоприятно коагулационния статус. Sulodexide намалява адхезията на тромбоцитите и инхибирането на плазминогеновия активатор (1, 4).

Цел на настоящото изследване е проучване на ефекта от Sulodexide (Vessel Due F) върху параметрите на радионуклидната ангиография с метилдиетиленфосфонат, маркиран с технеций-99m (Tc-99m-MDP), при болни с диабет и периферна макроангиопатия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обект на проучването са 15 болни с тип 2 захарен диабет и периферна макроангиопатия (II стадий по Fontaine). Основните характеристики на болните са следните – 6 жени и 9 мъже, средна възраст $52 \pm 3,7$ г., индекс на телесна маса $29,8 \pm 2,7$ kg/m².

Проведеното изследване е по типа лон-

500 LSU per os for further 60 days. Before and after treatment, radionuclide angiography with 99mTc-MDP is carried out along with analysis of the angiographic parameters of the perfusion curves. An increase in the amplitude of post-treatment perfusion curves is established. Sulodexide (Vessel Due F) treatment is practicable in the complex therapeutic approach to patients presenting peripheral diabetic macroangiopathy.

KEY WORDS: radionuclide angiography, Sulodexide, diabetes, macroangiopathy.

гитудинално проспективно проучване. То е направено след информирано съгласие и в състояние на добър гликемичен контрол.

Приложено е лечение със Sulodexide (Vessel Due F) по следната схема – 10 дни по 600 липаземични единици (1 amp) i. m., впоследствие 60 дни по 500 липаземични единици (2 по 1 капсула) per os.

Преди и след лечението е осъществена радионуклидна ангиография с Tc-99m-MDP в следните етапи:

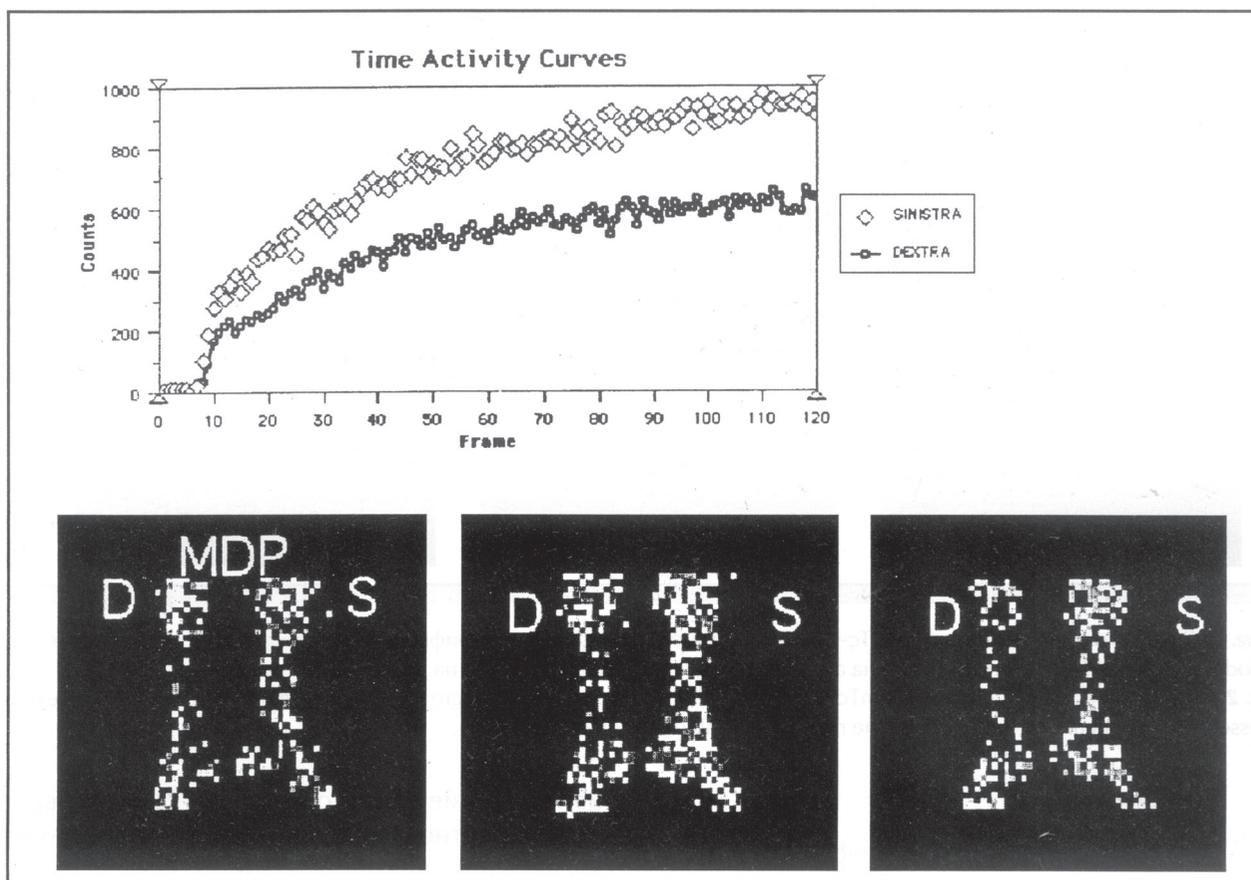
1. Въвеждане на Tc-99m-MDP 10 mCi (370 MBq) i. v.
2. Скениране на гама-камера – DIACAM (Siemens), в режим за динамично изследване.
3. Построяване на кривите време/активност за долните крайници.
4. За отчитане на амплитудата на перфузионните криви е измерен ъгълът между перфузионната крива и абсцисната ос – амплитуден ъгъл.

РЕЗУЛТАТИ

Проведена е радионуклидна ангиография преди и след лечение със Sulodexide (Vessel Due F). Осъществен е анализ на параметрите на кривите време/активност на двата долни крайника.

Налице е намалена амплитуда на перфузионните криви преди лечението – амплитудният ъгъл на перфузионните криви е между 30° и 50° (фиг. 1). След лечението амплитудата е с тенденция за повишение – амплитудният ъгъл е между 50° и 70° (фиг. 2).

Сравнителният анализ на показателите, проследени в динамика, разкрива статистически значимо повишение на амплитудния ъгъл на ангиографските криви след проведеното лечение с Vessel Due F ($p < 0,05$) (таблица 1).



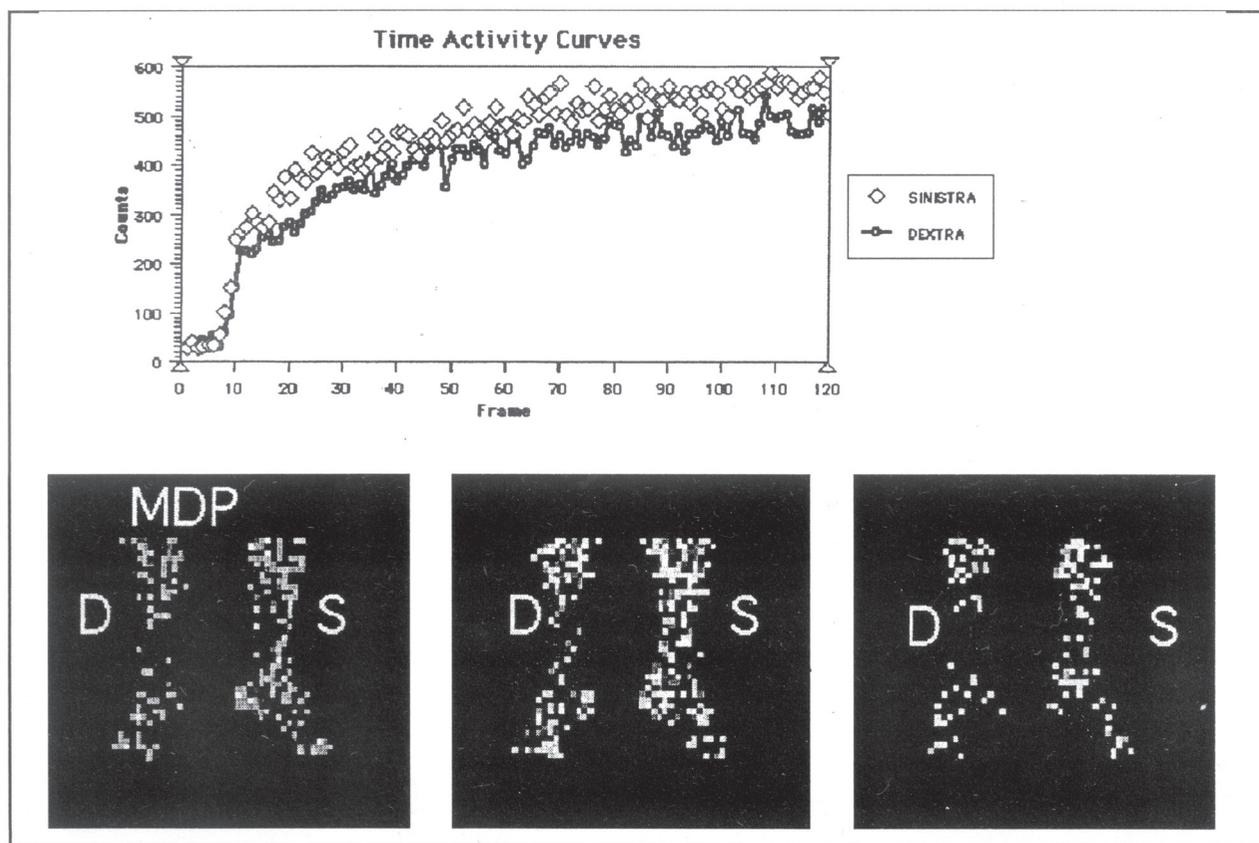
Фиг. 1. Радионуклидна ангиография с Tc-99m-MDP при болен с диабет и периферна макроангиопатия преди лечение със Sulodexide (Vessel Due F) – ниска амплитуда на перфузионната крива на десния долен крайник.

Fig. 1. Radionuclide angiography with 99mTc-MDP in a diabetic with peripheral macroangiopathy before treatment with Sulodexide (Vessel Due F) – low amplitude of the right lower limb perfusion curve.

Таблица 1. Амплитуден ъгъл на радионуклидната ангиография с Tc-99m-MDP при изследваните болни с диабет и периферна макроангиопатия преди и след лечение със Sulodexide (Vessel Due F).

Table 1. Amplitude angle of radionuclide angiography with 99mTc-MDP in a diabetics with peripheral macroangiopathy under study before and after treatment with Sulodexide (Vessel Due F).

Амплитуден ъгъл Amplitude angle	Преди лечение Before treatment	След лечение After treatment	P
Средна стойност (градуси) Mean value (degrees)	35 ± 15	60 ± 12	< 0,05



Фиг. 2. Радионуклидна ангиография с Tc-99m-MDP при болен с диабет и периферна макроангиопатия след лечение със Sulodexide (Vessel Due F) – повишение на амплитудата на перфузионната крива на десния долен крайник.

Fig. 2. Radionuclide angiography with 99mTc-MDP in a diabetic with peripheral macroangiopathy after treatment with Sulodexide (Vessel Due F) – increased amplitude of the right lower limb perfusion curve.

ОБСЪЖДАНЕ

Отчетеният положителен ефект в изотопните криви отразява подобрене на циркулацията на долните крайници. Настъпилите благоприятни промени в кръвоснабдяването на засегнатия крайник могат да се свържат с доказани антиатерогенен и съдовопротективен ефект на препаратата Vessel Due F (1, 4). Данните от проведеното проучване доказват ефективността на лечението с Vessel Due F при болни с нарушена перфузия на долните крайници. В хода на проучването препаратът е прилаган при болни с начални стадии на периферносъдова болест. Навременното консервативно лечение в ранните стадии на периферносъдовата болест е профилактика на следващите по-късни фази на хроничната артериална недостатъчност, когато се налагат съдови реконструктивни интервенции. В тези стадии успехът от самостоятелното консерва-

тивно лечение е малко вероятен (2, 3). Навременната диагноза на периферната диабетна макроангиопатия налага адекватно ранно лечение. Sulodexide е един от медикаментите, подходящи при комплексното лечение на болни с периферната диабетна макроангиопатия.

ИЗВОДИ

1. Осъществен е полуколичествен анализ на параметрите на перфузионните криви от проведената изотопна ангиография с Tc-99m-MDP преди и след лечение със Sulodexide (Vessel Due F) при болни с диабет и периферна макроангиопатия. Налице е повишаване на амплитудата на перфузионните криви от проведената изотопна ангиография след лечение със Sulodexide (Vessel Due F).

2. Лечението със Sulodexide (Vessel Due F) е уместно при комплексната терапия на болни с периферна диабетна макроангиопатия.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Коева, Л., Д. Коев, Х. Бохчелян, К. Визев, А. Клисарова, М. Радева, Д. Чаракчиев, А. Ангелов. Клинични резултати от лечението на периферната диабетна макроангиопатия със Sulodexide (Vessel Due F). *Ендокринология*, 1997, 2, 42–48.

2. Arora, S. Lo Gerfo FW Lower extremity macrovascular disease in diabetes. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.*, 87, 1997, 7, 327–331.

3. Johnston, C. Strategy for arterial risk assessment and management in type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.*, 15, 1998, 1, 85.

4. Mauro, M., G. Ferraro, G. Palmieri. Profibrinolytic and antithrombotic effects of Sulodexide oral administration: a double blind, cross-over, placebo study. *Ther. Res.*, 51, 1992, 1, 1–5.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Доц. д-р Анелия Клисарова
Катедра по рентгенология
Медицински университет
ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
Assoc. Prof. Anelia Klisarova, MD
Department of Radiology
Medical University
55 Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria

Венозен глюкозотолерансен тест и анти-GAD65 антитела в диагнозата на типа на захарния диабет

Ц. Танкова, Л. Даковска, Г. Кирилов, Д. Коев
Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

Intravenous Glucose Tolerance Test and Anti-GAD65 Antibodies in Diagnosing the Type of Diabetes Mellitus

T. Tankova, L. Dakovska, G. Kirilov, D. Koev
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Целта на настоящото проучване бе да се оцени ролята на фазите на инсулинова секреция, изследвани в хода на венозен глюкозотолерансен тест (ВГТТ), и анти-GAD65 антитела като бета-клетъчен аутоимунен маркер при поставянето на ранна точна диагноза на типа на захарния диабет при пациенти с нормално тегло на възраст между 30 и 45 г. Изследвани бяха 42 новодиагностицирани пациенти (25 мъже и 17 жени), на средна възраст $37,2 \pm 6,9$ г., с ИТМ $24,4 \pm 2,7$ kg/m². Като контролна група бяха изследвани 19 лица с нормален глюкозен толеранс, на средна възраст $36,8 \pm 7,4$ г. и с ИТМ $24,3 \pm 2,3$ kg/m². Според резултатите в хода на ВГТТ и изследването на анти-GAD65 антитела пациентите бяха разделени на две групи: а) 19 пациенти със захарен диабет тип 1, при които се установиха ниски първа (ПФИС) и втора фази

Abstract

It is the purpose of the study to assay the importance of insulin secretion phases, measured during IVGTT, and anti-GAD65 antibodies as β -cell autoimmune marker, in making early exact diagnosis of the type of diabetes in normal-weight patients, aged 30–45 years. Forty-two newly diagnosed diabetic patients (25 men and 17 women), at mean age $37,2 \pm 6,9$ years and BMI $24,4 \pm 2,7$ kg/m² are covered by the study. Nineteen subjects with normal glucose tolerance at mean age $36,8 \pm 7,4$ y and mean BMI $24,3 \pm 2,3$ kg/m², serve as controls. According to data from IVGTT and anti-GAD65 antibodies the diabetic patients are divided up in two groups: type 1 diabetic patients (n = 19), showing loss of first (FPIS) and second (SPIS) phases of insulin secretion – $13,2 \pm 5,2$ mU/l vs $114,4 \pm 41,2$ mU/l in the control group (p < 0,001), and $15,3 \pm 6,5$ mU/l vs $63,2 \pm 20,1$

(ВФИС) на инсулинова секреция – съответно $13,2 \pm 5,2$ mU/l спрямо $114,4 \pm 41,2$ mU/l при контролите ($p < 0,001$) и $15,3 \pm 6,5$ mU/l спрямо $63,2 \pm 20,1$ mU/l ($p < 0,001$), като 73,7% от тях бяха анти-GAD65 позитивни; б) 23 пациенти със захарен диабет тип 2, при които бе наблюдавана ниска ПФИС – $25,8 \pm 11,3$ mU/l ($p < 0,001$ в сравнение със здравите лица и $p < 0,01$ в сравнение с пациентите с диабет тип 1), и относително запазена, но забавена ВФИС ($61,4 \pm 17,8$ mU/l, $p > 0,1$ в сравнение с контролите), като нито един от тях не беше анти-GAD65 позитивен. ВГТТ дава възможност за точна оценка на фазите на инсулинова секреция и заедно с анти-GAD65 антителата позволява да се постави точна ранна диагноза на типа на диабета при новодиагностицирани пациенти с нормално тегло на възраст 30–45 г. Този подход се оказва от голяма клинична значимост при разграничаването на тип 1 от тип 2 захарен диабет и при назначаването на адекватно лечение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ВГТТ, инсулинова секреция, анти-GAD65 антитела, диагноза, захарен диабет тип 1, захарен диабет тип 2.

Захарният диабет е хетерогенно заболяване. Множеството заболявания, които се обединяват под термина захарен диабет, се различават по патогенеза, естествен ход, терапевтично повлияване и профилактични мерки (1, 8, 11). Всеки тип захарен диабет има характерни особености, които го отличават от останалите. Причисляването на даден пациент към определен тип диабет е важно и от терапевтична гледна точка, тъй като типът на диабета върви ръка за ръка със съответно подходящото за него лечение (11). Често в клиничната практика е трудно разграничаването на тип 1 от тип 2 захарен диабет, особено при пациенти на средна възраст.

Захарен диабет тип 1, известен също като инсулинозависим захарен диабет (ИЗЗД), се дължи на инсулинопения, резултат на намален секреторен капацитет на панкреаса поради загуба на бета-клетки. Съвременното схващане е,

mU/l in the control group ($p < 0,001$), respectively, as well as high prevalence of anti-GAD65 antibodies – 73,7%; and type 2 diabetic patients ($n = 23$) demonstrating decline of FPIS – $25,8 \pm 11,3$ mU/l ($p < 0,001$ as compared to healthy controls, and $p < 0,01$ as compared to type 1 diabetic patients, and relatively preserved but retarded second phase insulin response ($61,4 \pm 17,8$ mU/l, $p > 0,1$ as compared to healthy controls), none of them being anti-GAD65 positive. IVGTT allows for precise assessment of the insulin secretion phases, and in conjunction with anti-GAD65 antibodies contribute to make exact early diagnosis of the type of diabetes in normal-weight newly diagnosed patients, aged 30–45 years. The approach outlined proves clinically relevant in terms of discrimination between type 1 and type 2 diabetes, and adequate treatment prescription.

KEY WORDS: IVGTT, insulin secretion, anti-GAD65 antibodies, diagnosis, type 1 diabetes, type 2 diabetes.

че той е автоимунно заболяване и при пациенти с диабет тип 1 са установени редица нарушения на хуморалния и клетъчния имунитет (7, 13, 14). Захарен диабет тип 2, или неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД), се дължи на нарушения както в инсулиновата секреция, така и в инсулиновото действие (5). Функционални нарушения на нивото на бета-клетките са установени още в най-ранните етапи от развитието му (4, 5, 6, 16).

Захарен диабет тип 1 е най-честата форма сред деца и хора в млада възраст, поради което по-рано се означаваше като „младежки“ или „ювенилен“ диабет. Класификацията, която се базира на възрастта на пациентите, обаче вече не се използва, тъй като заболяването може да се изяви клинично във всяка възраст. ИЗЗД нерядко се среща и при възрастни лица (7, 26). Има пациенти, които клинично се изявяват като

такива с НИЗЗД, но в рамките на около една година стават инсулинозависими. Известно е също, че понякога ИЗЗД може да настъпи след продължителен период, протичащ като типичен НИЗЗД. Обратно, и пациенти, които в началото са изглеждали като такива с инсулинозависим захарен диабет, могат след това да загубят инсулиновата си зависимост. Как тези пациенти могат да се вместят в съвременната класификация на захарния диабет?

Различните криви на инсулинова секреция и наличието на някои маркери за бета-клетъчно аутоимунно увреждане са предложени като средства за разграничаване на захарен диабет тип 1 и тип 2 (12, 19, 24, 25, 26). Добре известно е, че инсулинът се секретира в две фази, като в рамките на първите 10 минути се наблюдава ранно изтърсване на инсулин от панкреаса, което се последва от постепенно покачваща се втора фаза на секреция (10, 22). Този двуфазов отговор трудно може да се определи след перорален прием на глюкоза, но изследването му е улеснено при венозно приложение на глюкоза (5). При клиничната изява на ИЗЗД обичайно кривата на инсулинова секреция показва липса на първа и втора фаза на инсулинова секреция в отговор на венозно приложение на глюкоза и ниско или нормално базално инсулиново ниво (22). Базалната инсулинова секреция при пациенти с НИЗЗД може да е нормална, понижена или повишена, но винаги се наблюдава липса на първа фаза на инсулинова секреция, като това нарушение се среща още в най-ранните етапи от развитието на заболяването (5, 16). Смята се, че загубата на първата фаза на инсулинова секреция е най-рано доловимото нарушение при пациенти, предопределени да развият НИЗЗД (4, 5, 6, 16, 23). Нарушението на ранното освобождаване на инсулин може да даде отражение върху постпрандиалната глюкозна хомеостаза поради неадекватна супресия на чернодробната глюкозна продукция (4, 5). Докато при пациенти със захарен диабет тип 2, независимо дали са с нормално или наднормено телесно тегло, се наблюдава ниска първа фаза на инсулинова секреция и относително съхранена втора фаза, при пациенти със захарен диабет тип 1 липсва какъвто и да е отговор спрямо глюкоза (22).

Целта на настоящото проучване бе да се

оцени ролята на фазите на инсулинова секреция, изследвани в хода на венозен глюкозотолерансен тест (ВГТТ), и анти-GAD65 антителата като бета-клетъчен аутоимунен маркер при поставянето на ранна точна диагноза на типа на захарния диабет при новодиагностицирани пациенти с нормално тегло, на възраст между 30 и 45 г. Идеята за това проучване възникна в хода на ежедневната клинична практика.

МАТЕРИАЛ

Бяха изследвани 42 пациенти с новооткрит захарен диабет (25 мъже и 17 жени), на възраст между 30 и 45 г. ($37,2 \pm 6,9$ г.), с нормално телесно тегло (ИТМ $24,4 \pm 2,7$ kg/m²), които бяха насочени към Клиниката по диабетология, КЦЕГ – София, за диагностично и терапевтично уточняване. Като контролна група бяха изследвани 19 лица с нормален глюкозен толеранс (съобразно критериите на СЗО) (1, 8), на средна възраст $36,8 \pm 7,4$ г. и с ИТМ $24,3 \pm 2,3$ kg/m². Пациентите със захарен диабет не бяха получавали никакво антидиабетно лечение и всички изследвани не приемаха по време на проучването медикаменти, които биха могли да окажат влияние върху глюкозния толеранс.

МЕТОДИ

Венозен глюкозотолерансен тест (ВГТТ) (инсулинов отговор спрямо стандартно венозно обременяване с глюкоза) бе проведен при всички изследвани лица. Глюкозата бе инжектирана венозно за 2 минути под формата на 40% разтвор в доза 0,5 g/kg тегло (9). За време 0 се приемаше краят на инфузията (2). Кръв за изследване на кръвна глюкоза и инсулиново ниво се вземаше на 0, 1, 3, 10, 30 и 60 минута. Кръвната захар бе анализирана с глюкозен анализатор (Beckman), а серумната инсулинова концентрация – чрез метод MEIA (Abbott, САЩ) (нормални стойности 2–25 mU/l). Първата фаза на инсулинова секреция (ПФИС) бе определена като сума от инсулиновите нива на 1-ата и 3-ата минута (9), а втората фаза (ВФИС) – чрез стойностите на 30-ата и 60-ата минута (20). Стимулираната инсулинова секреция (СИС) бе определена като сума на инсулиновите нива на 1-ата и 3-

ата минута минус 2 пъти базалната секреция (3).

Анти-GAD65 антителата (антитела спрямо глутаматдекарбоксилазата) бяха изследвани радиоимунологично с китове на BRAHMS (Германия), като за стойност, разграничаваща анти тяло позитивност и негативност се приемаше 0,9 U/ml (като сива – гранична, зона се приемаха стойности между 0,75 и 1,2 U/ml).

Статистическият анализ бе извършен с ANOVA тест. Резултатите са представени като средни стойности \pm SEM. Площта под кривата (ППК) бе изчислена за кръвната захар в хода на теста, за първата и втората фаза на инсулинова секреция, както и за тоталната инсулинова секреция, с помощта на трапецоидния метод (17).

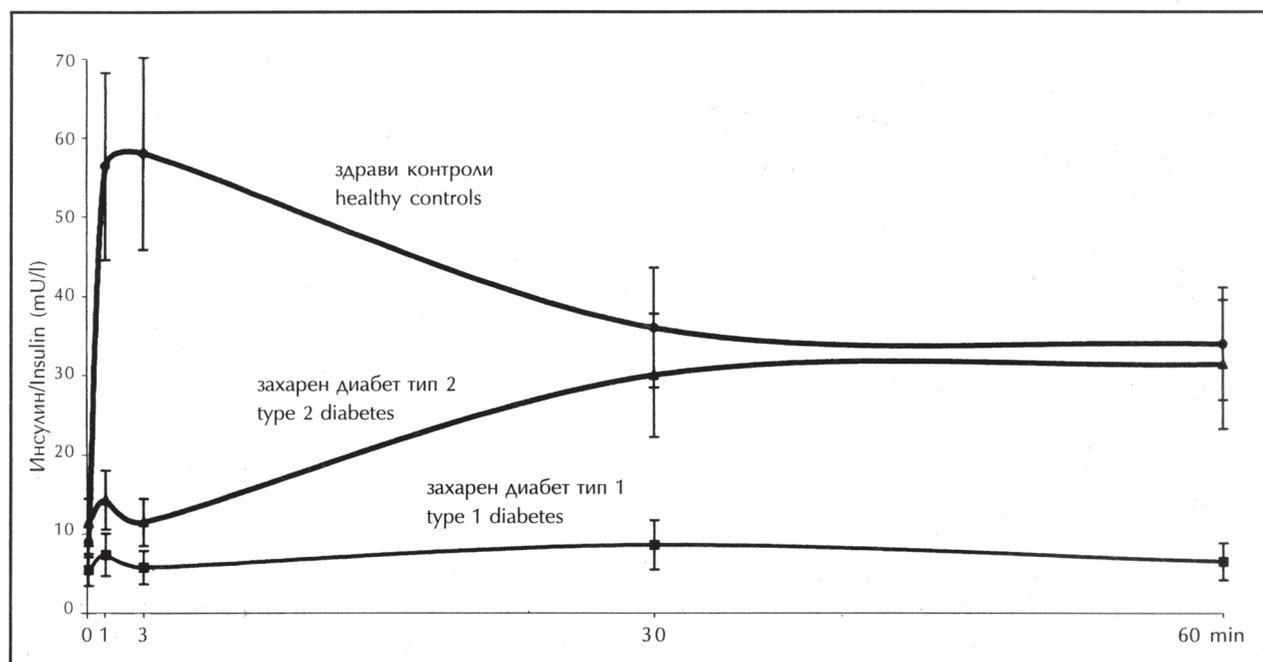
РЕЗУЛТАТИ

Плазмените инсулинови концентрации на изследваните групи в хода на ВГТТ са представени на фиг. 1.

Според стойностите на ПФИС и ВФИС пациентите със захарен диабет са разделени на две групи. Първата група включва 19 пациенти, при които се установиха много ниски първа и втора фази на инсулинова секреция – съответно

$13,2 \pm 5,2$ mU/l спрямо $114,4 \pm 41,2$ mU/l при контролната група ($p < 0,001$) и $15,3 \pm 6,5$ mU/l спрямо $63,2 \pm 20,1$ mU/l ($p < 0,001$). Те бяха определени като пациенти със захарен диабет тип 1. Останалите 23 пациенти показаха ниска първа фаза на инсулинова секреция – $25,8 \pm 11,3$ mU/l ($p < 0,001$ в сравнение със здравите лица), и относително запазена, но забавена втора фаза на инсулинов отговор ($61,4 \pm 17,8$ mU/l, $p > 0,1$ в сравнение с контролната група), и бяха класифицирани като пациенти със захарен диабет тип 2. Установихме значима разлика в ПФИС между здравите лица и всички пациенти със захарен диабет, като разликата между двата типа също е значима ($p < 0,01$ при сравнение на пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2). Що се отнася до втората фаза на инсулинова секреция, наблюдавахме значима разлика между контролната група и пациентите със захарен диабет тип 1 ($p < 0,001$), докато между лицата с нормален глюкозен толеранс и пациентите със захарен диабет тип 2 липсваше съществена разлика ($p > 0,1$).

С помощта на трапецоидния метод изчислихме ППК за ПФИС, ВФИС и за тоталната инсулинова секреция. Данните са представени в таблица 1.



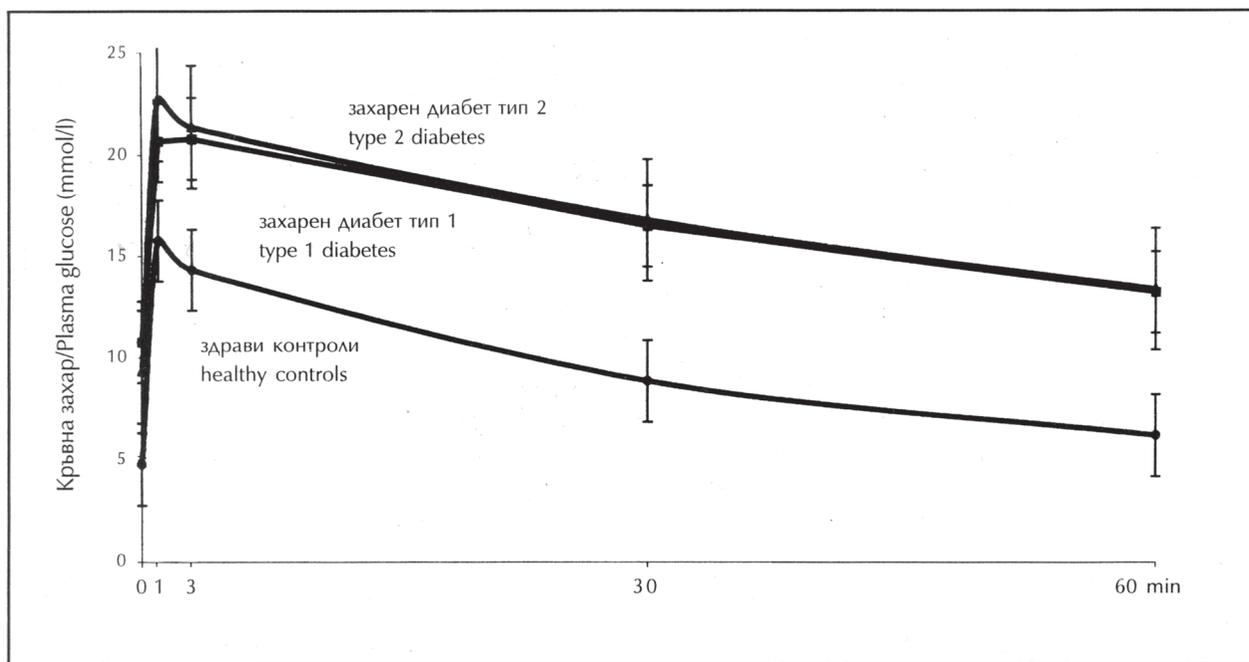
Фиг. 1. Инсулинова секреция в хода на ВГТТ при различните групи.
Fig. 1. Insulin secretion during IVGTT in the different groups.

Таблица 1. Инсулинова секреция (ПФИС, ВФИС, СИС, ППК за ПФИС, ВФИС и за тотална секреция) в хода на ВГТТ при пациенти със захарен диабет тип 1 и тип 2, както и при група контроли с нормален глюкозен толеранс. Данните са представени като средни стойности \pm SEM.

Table 1. Insulin secretion (FPIS, SPIS, SIS, AUC for FPIS, SPIS and total secretion) during IVGTT in patients with type 1 and type 2 diabetes, as well as in the group with NGT. Values are means \pm SEM.

Параметри Parameters	Контролна група Control group n = 19	Захарен диабет тип 1 Type 1 diabetes n = 19	Захарен диабет тип 2 Type 2 diabetes n = 23
ПФИС/FPIS (mU/l)	134,4 \pm 43,7	12,9 \pm 5,1**	25,9 \pm 11,5** #
ВФИС/SPIS (mU/l)	64,4 \pm 23,6	15,4 \pm 6,4**	61,1 \pm 17,7 # #
СИС/SIS (mU/l)	116,2 \pm 50,2	2,3 \pm 2,0**	2,8 \pm 2,7**
ППК за ПФИС/AUC for FPIS (mU/l.60 min)	147,0 \pm 28,7	19,7 \pm 7,8**	38,7 \pm 13,4** #
ППК за ВФИС/AUC for SPIS (mU/l.60 min)	2176 \pm 603	420,9 \pm 165**	1481 \pm 384* #
ППК за тотална инсулинова секреция/ AUC for total insulin secretion (mU/l.60 min)	2323,6 \pm 804,5	440,6 \pm 170,8**	1520,0 \pm 598,3* # #

* $p < 0,01$ в сравнение със здравите контроли/as compared to healthy controls
 ** $p < 0,001$ в сравнение със здравите контроли/as compared to healthy controls
 # $p < 0,01$ в сравнение с пациентите със захарен диабет тип 1/as compared to type 1 diabetic patients
 # # $p < 0,001$ в сравнение с пациентите със захарен диабет тип 1/as compared to type 1 diabetic patients



Фиг. 2. Кръвна захар в хода на ВГТТ при различните групи.

Fig. 2. Plasma glucose levels during IVGTT in the different groups.

По отношение на ППК за тоталната инсулинова секреция лицата със захарен диабет тип 1 са с подчертан инсулинов дефицит в сравнение както със здравите лица (440,6 \pm 170,8

mU/l.60 min спрямо 2323,6 \pm 804,5 mU/l.60 min, $p < 0,001$), така и с пациентите със захарен диабет тип 2 (спрямо 1520,0 \pm 598,3 mU/l.60 min, $p < 0,001$). При пациентите със захарен диабет

тип 2 се наблюдава относителен инсулинов дефицит ($1520,0 \pm 598,3$ mU/l.60 min спрямо $2323,6 \pm 804,5$ mU/l.60 min, $p < 0,01$ в сравнение с контролната група), който вероятно се дължи на ниската ПФИС и на забавената ВФИС. Установихме значима разлика в стимулираната инсулинова секреция между пациентите със захарен диабет тип 1 и здравите лица ($2,2 \pm 2,0$ mU/l спрямо $96,4 \pm 39,5$ mU/l, $p < 0,001$), както и между пациентите със захарен диабет тип 2 и контролната група ($2,8 \pm 2,7$ mU/l спрямо $96,4 \pm 39,5$ mU/l, $p < 0,001$), като разликата между двата типа диабет не е значима ($p > 0,1$). Това показва липсата на бърз отговор спрямо глюкоза при двата основни типа захарен диабет.

Плазмените глюкозни концентрации в хода на ВГТТ при трите групи (здравите контроли, пациенти със захарен диабет тип 1 и със захарен диабет тип 2) са представени на фиг. 2.

Разликата в ППК за кръвната захар е статистически значима между здравите контроли и пациентите със захарен диабет тип 1 (999 ± 196 mmol/l спрямо $574,1 \pm 94,7$ mmol/l.60 min, $p < 0,01$), а така също и между контролите и пациентите със захарен диабет тип 2 ($1010,2 \pm 203,7$ mmol/l спрямо $574,1 \pm 94,7$ mmol/l, $p < 0,001$), като разликата между двата типа диабет не е значима. Поради това считаме, че промяната в нивото на кръвната захар в хода на ВГТТ не би могла да се използва като средство за определяне типа на диабета.

Анти-GAD65 антитела установихме при 1 от 19 здрави контроли (5,2%) и при 14 от 19 пациенти със захарен диабет тип 1 (73,7%), докато нито един от пациентите със захарен диабет тип 2 (определен съобразно фазите на инсулинова секреция) не беше анти-GAD65 позитивен.

ОБСЪЖДАНЕ

Захарният диабет е хетерогенно заболяване и понякога е доста трудно да се направи разграничение между отделните му форми, особено между двата най-често срещани типа – тип 1 и тип 2 (25). Това често е проблем в клиничната практика, най-вече при новодиагностицирани пациенти с нормално тегло и на възраст между 30 и 45 г. Определянето на типа на захарния диабет често е затруднено, тъй като класическите фактори за разграничаване на двата основни

типа (ИТМ, клинични признаци) не са приложими при всички пациенти. В проучването пациентите бяха диагностицирани като диабетици съобразно критериите на СЗО – случайна кръвна захар, кръвна захар на гладно или кръвна захар на 2-ия час след стандартен ОГТТ със 75 g глюкоза (1, 8, 11). От клинична гледна точка бе трудно тези пациенти да бъдат отнесени към захарен диабет тип 1 или тип 2 още при поставянето на диагнозата. Като се има предвид различната динамика на инсулинова секреция при двата типа захарен диабет, определихме първата и втората фаза на инсулинова секреция в хода на ВГТТ. Пациентите, които показаха значимо ниски ПФИС и ВФИС, бяха считани за пациенти с инсулинозависим (тип 1) захарен диабет, а тези с ниска ПФИС, но относително запазена ВФИС, бяха класифицирани като неинсулинозависими (тип 2) диабетици. Резултатите от изследването на анти-GAD65 антителата бяха в съответствие с разделянето на пациентите съобразно фазите на инсулинова секреция. 73,7% от пациентите със захарен диабет тип 1 се оказаха анти-GAD65 позитивни, което е сходно с наблюденията на други автори (13, 18), докато нито един от пациентите със захарен диабет тип 2 не бе анти-GAD65 позитивен. Изследвали сме анти-GAD65 антитела, тъй като се счита, че те са най-достоверният маркер за автоимунен захарен диабет в по-късна възраст (15, 21, 26), а и пациентите ни са във възрастта между 30 и 45 г. Съответствието между кривите на инсулинова секреция и наличие на автоимунен маркер ни позволи да направим прецизно разграничаване на тип 1 от тип 2 захарен диабет и съответно на това да назначим подходящо антидиабетно лечение скоро след поставяне на диагнозата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВГТТ дава възможност за точна оценка на фазите на инсулинова секреция и заедно с анти-GAD65 антителата позволява да се постави точна ранна диагноза на типа на диабета при новодиагностицирани пациенти с нормално тегло на възраст 30–45 г. Този подход се оказва от голяма клинична значимост при разграничаването на тип 1 от тип 2 захарен диабет и при назначаване на адекватно лечение непосредствено след поставяне на диагнозата.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Alberti, K. G. M. M., P. Z. Zimmet. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabetic Medicine*, 1998, 15, 539-553.
2. Bingley, P. J., P. Colman, G. S. Eisenbarth, R. A. Jackson, D. K. McCulloch, W. J. Riley, E. A. Gale. Standardization of IVGTT to predict IDDM. *Diabetes Care*, 1992, 10, 1313-1316.
3. Bleich, D., R. A. Jackson, J. S. Soeldner, G. S. Eisenbarth. Analysis of metabolic progression to type 1 diabetes in ICA+ relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1990, 13, 111-119.
4. Crepaldi, G., S. Del-Prato. What therapy do our NIDDM patients need? Insulin releasers. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 1995, 28 Suppl., S159-165.
5. DeFronzo, R. A., R. C. Bonadonna, E. Ferrannini. Pathogenesis of NIDDM: a precarious balance between insulin action and insulin secretion. In: International Textbook of Diabetes Mellitus. (Eds K. G. M. M. Alberti, R. A. DeFronzo, H. Keen, P. Zimmet). John Wiley & Sons Ltd, 1992, 569-633.
6. DeFronzo, R. A., R. C. Bonadonna, E. Ferrannini. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care*, 1992, 15, 318-368.
7. Drell, D. W., A. L. Notkins. Multiple immunological abnormalities in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1987, 30, 132-143.
8. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20, 1183-1197.
9. Gianani, R., A. Pugliese, S. Bonner-Weir, A. J. Shiffrin, J. Stewart, J. S. Soeldner, H. Erlich, Z. Awden, C. A. Alper, R. A. Jackson, G. S. Eisenbarth. Prognostically significant heterogeneity of cytoplasmic islet cell antibodies in relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes*, 1992, 3, 347-353.
10. Grodsky, G. M. An update on implications of phasic insulin secretion. In: Textbook of diabetes (Eds J. Pickup & G. Williams). Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1997, Vol. 1, 421-430.
11. Harris, M., P. Zimmet. Classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. In: International Textbook of Diabetes Mellitus. (Eds K. G. M. M. Alberti, R. A. DeFronzo, H. Keen, P. Zimmet). John Wiley & Sons Ltd, 1992, 3-18.
12. Laakso, M., H. Sarlund, K. Pyorala. Clinical characteristics in the discrimination between patients with low or high C-peptide level among middle-aged insulin treated diabetes. *Diabetes Res.*, 1987, 4, 95-99.
13. Lernmark, A., B. Hagglof, Z. Freedman. A prospective analysis of antibodies reacting with pancreatic islet cells in insulin-dependent diabetic children. *Diabetologia*, 1981, 20, 471-474.
14. Leslie, R. D. G., M. A. Atkinson, A. L. Notkins. Autoantigens IA-2 and GAD in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*, 1999, 42, 3-14.
15. Lohmann, T., K. Kellner, S. Seissler. ICA and GAD-but not IA2-antibody screening is necessary to identify patients with latent autoimmune diabetes in adults. *Exp. Clin. Endocrinol. Diab.*, 1999, 107(Suppl 1), S53.
16. Porte, D. J. Banting lecture 1990. Beta-cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes*, 1991, 40, 166-180.
17. Tailaride, R. J., P. B. Murray. Manual of Pharmacologic Calculations. Berlin, Springer-Verlag, 1981.
18. Tiberti, C., A. Falorni, P. Torresi, E. Vecchi, E. Anastasi, F. Dotta, U. Di Mario. A new solid-phase radioimmunoassay to detect anti-GAD65 autoantibodies. *J. Immunol. Methods*, 207, 1997, 2, 107-113.
19. Turner, R., I. Stratton, V. Horton, S. Manley, P. Zimmet, I. R. Mackay, M. Shattock, G. F. Bottazzo, R. Holman. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*, 1997, 350, 1288-1293.
20. Vardi, P., L. Crisa, R. A. Jackson. Predictive value of intravenous glucose tolerance test insulin secretion less than or greater than the first percentile in islet cell antibody positive relatives of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*, 1991, 34, 93-102.
21. Von Boehmer, H., A. Sarukhan. GAD, a single autoantigen for diabetes. *Science*, 1999, 284, 1135-1137.
22. Wallum, B. J., S. E. Kahn, D. K. McCulloch, D. Porte. Insulin secretion in the normal and diabetic human. In: International Textbook of Diabetes Mellitus (Eds K. G. M. M. Alberti, R. A. DeFronzo, H. Keen, P. Zimmet). John Wiley & Sons Ltd, 1992, 285-301.
23. Warram, J. H., R. J. Sigal, B. C. Martin, A. S. Krolewski, J. S. Soeldner. Natural history of impaired glucose tolerance: follow-up at Joslin Clinic. *Diabet. Med.*, 13, 1996, 9 (Suppl 6), S40-45.
24. Welborn, T. A., P. Garcia-Webb, A. M. Bonser. Basal C-peptide in the discrimination of type I from type II diabetes. *Diabetes Care*, 1981, 4, 616-620.
25. Zimmet, P., R. Turner, D. McCarty, M. Rowley, I. Mackay. Crucial points at diagnosis. Type 2 or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 1999, 22, Suppl. 2, B59-64.
26. Zimmet, P. Z., T. Tuomi, I. R. Mackay, M. J. Rowley, W. Knowles, M. Cohen, D. A. Lang. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet. Med.*, 1994, 11, 299-303.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Д-р Цветалина Танкова
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

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

Йоден статус и щитовиден обем на бременни от черноморски регион

М. Петрова, Л. Коева, П. Чанкова*

Медицински университет – Варна

Клиника по ендокринология

*Клиника по нефрология, хематология и хемодиализа

Iodine Status and Thyroid Volume in Pregnant Women from the Black Sea Region

M. Petrova, L. Koeva, P. Chankova*

Medical University – Varna

Clinic of Endocrinology

*Clinic of Nephrology, Haematology and Haemodialysis

Резюме

Познанията за ефекта на различния йоден прием върху общественото здраве в райони без явен йоден дефицит са ограничени. Групи, изложени на риск от релативно нисък йоден прием са бременните, кърмачките и новородените. Равнинният характер на региона на град Варна и близостта му с морето са оформили становището за достатъчен йоден прием на населението. Клиничните прояви на нарушена щитовидна функция са чести – гуша в училищна и зряла възраст, явен и субклиничен хипотиреоидизъм в населението. Кретенизъм липсва, ендемията сред учениците е неизвестна и естествено се поставя въпросът – какъв е йодният статус в крайморския регион?

Изследвана е йодурията на 180 бременни жени чрез метода на Dunn и Gutekunst. Медианата на йодурията е 56,90 µg/l. Проспектив-

Abstract

Knowledge of the effect exerted by a wide range of iodine intake on public health in regions without manifest iodine deficiency is rather scarce. Pregnant and breastfeeding women, as well as neonates are groups at risk due to relatively low iodine intake. The flat country characterizing the Varna region, and its closeness to the sea warrant the assumption that iodine intake among the population is sufficient. However, clinical manifestations of impaired thyroid function are by no means infrequent – goiter in school age and adulthood, overt and subclinical hypothyroidism in the population. Since cases of cretenism are not registered and endemy among schoolchildren is unknown, it is natural to pose the query – What is the iodine status of the community in the seaside region?

The iodine status in 180 pregnant women is studied by the method of Dunn and Gutekunst,

ното наблюдение на 39 от тях без прием на йодид показва йодурия 80,0 µg/l през първия триместър, през третия триместър 45,54 µg/l, през периода на лактацията е 39,44 µg/l. Щитовидният обем се увеличава с 48% до края на първата година след раждането. Увеличението на щитовидния обем е в положителна корелация с ТТХ ($r=0,40$) и с йодурията ($r=0,22$) в края на първата година след раждането.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: гуша, бременност, йодурия, йоден дефицит.

Още през първите гестационни седмици организмът на майката се преустройва от едно сравнително стабилно състояние, предшестващо бременността, към ново – гестационно, осигуряващо износването и благополучното раждане на здрав плод (7, 8, 12).

Литературни данни след 1994 г. посочват наличието на лек и средно тежък йоден дефицит и в морски страни като Холандия, Франция, Италия, Дания в Европа и обширни територии около Големите езера в Канада (10, 14). Ерозията на почвата, която е обичайният фактор за йоден недоимък в планинските райони, е причина за йоден дефицит и в области, които са в непосредствена близост до морските басейни (1, 14).

Програмата за мониторинг и елиминиране на ЙДЗ по препоръка на СЗО, UNICEF и ICCIDD включва провеждането на проспективни и епидемиологични проучвания от различни населени места за преодоляване на различията на данните от регионален характер на една държава (13, 14).

Цел: Да се проучи йодният прием на бременни жени от черноморския район на град Варна и да се потърси взаимовръзка между на-

using ioduria as a biochemical marker. The median ioduria measured amounts to 56,90 µg/l. Prospective monitoring of 39 subjects of the total throughout the pregnancy and lactation periods shows elevated iodine deficiency in cases without iodine supplementation, as follows: in the first pregnancy trimester ioduria median amounts to 80,0 µg/l, in the third trimester – 45,54 µg/l, and in the lactation period by the end of the first postpartum year – 39,44 µg/l. Thyroid volume shows a 48 per cent increase by the end of the first postpartum year. At termination of the first postnatal year, the increase in thyroid volume points to a positive correlation with TTH and iodine status.

KEY WORDS: goiter, pregnancy, ioduria, iodine deficiency.

растването на гушата и йодурията и ТТХ.

Дизайн: Проспективно изследване.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

На 180 бременни жени на възраст 25,73 г. е изследвана сутрешна урина по метода на Dunn и Gutekunst. Определянето на йодурията е чрез реакцията на Sandell–Kolthov, основаваща се на каталитичното действие на йода върху окислението на церий в присъствието на арсен. Цериевият йон (4+) има жълт цвят, а редуцираната форма (3+) е безцветна. Резултатите се изразяват като концентрация микрограма на литър (µg/l). Степените на йоден дефицит са оценени според ICCIDD (10). Гушата е изследвана с оглед и палпация и щитовидният обем е определен с ехография (7,5 MHz) по формулата на Brunn. ТТХ е изследван радиоимунологично (референтни стойности – 0,2–4,0 mU/l).

На 39 бременни е осъществено проспективно наблюдение без прием на йодид с измерване на щитовиден обем, ТТХ и йодурия през първия и третия триместър на бременността и до края на първата година след раждането. Контролната група се състои от 45 небременни, с

еднакъв социален статус и хранителен режим.

Статистическият анализ е осъществен с програмен продукт „ONE-WAY ANOVA“ – с изчисление на междугрупов сравнителен анализ чрез Barlett' test и корелационен анализ по Pearson.

РЕЗУЛТАТИ

Медианата на йодурията на всичките 180 бременни е 56,90 $\mu\text{g/l}$. Най-ниската стойност е 12,57 $\mu\text{g/l}$, най-високата е 159,0 $\mu\text{g/l}$. За контролната група медианата е 99,32 $\mu\text{g/l}$, с най-ниски стойности 12,0 $\mu\text{g/l}$ и най-високи – 152,1 $\mu\text{g/l}$. Стойността на медианата на йодурията на бре-

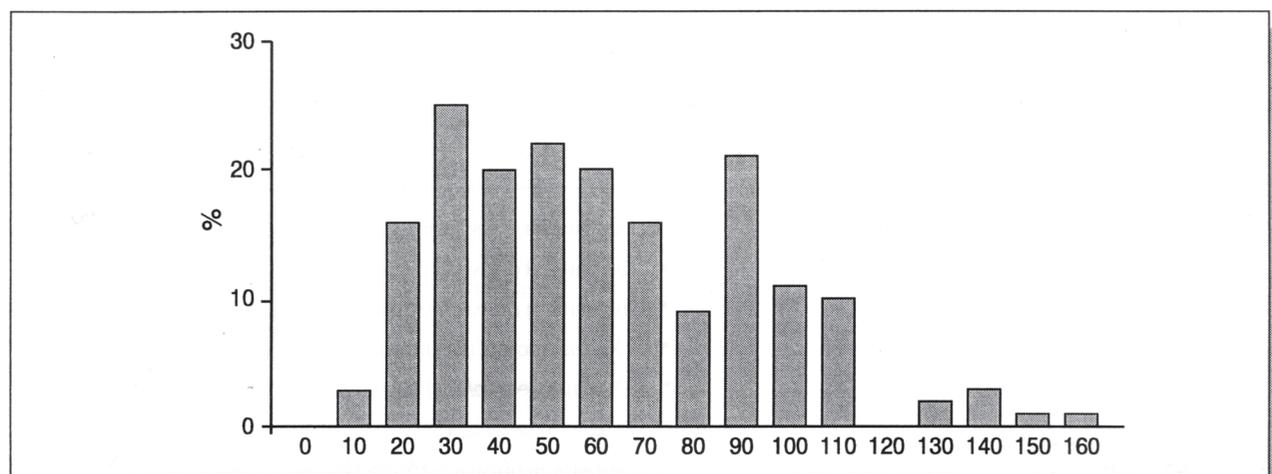
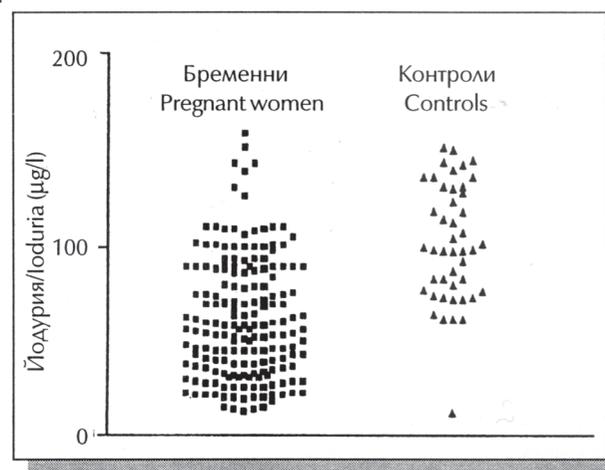
менните е статистически значимо по-ниска от тази на контролната група ($p < 0,0001$) (таблица 1 и фиг. 1).

Честотното разпределение на йодурията е представено на фиг. 2. Разпределението е Гаусово, с изтегляне на наклона към 30 и 50 $\mu\text{g/l}$. Преобладаващата част бременни имат йодурия, клоняща към лек и средно тежък йоден дефицит.

Проспективното наблюдение на 39 бременни е осъществено за целия гестационен период и лактацията до края на първата година след раждането. Медианата на йодурията показва значимо намаление с напредването на гестационната възраст: през първия триместър е 80,0 $\mu\text{g/l}$,

Таблица 1. / Фиг. 1. Йодурия на бременни и на контролна група.
Table 1. / Fig. 1. Ioduria in pregnant women and in the control group.

X labels	Pregnant women	Control group
Number of values	180	45
Minimum	12,57	12,00
25 % Percentile	35,54	78,20
Median	56,90	99,32
75 % Percentile	88,71	128,70
Maximum	159,00	152,10
Mean	61,64	102,50
Std. Deviation	31,85	30,51
Std. Error	2,374	4,549
Lower 95 % CI	56,96	93,33
Upper 95 % CI	66,33	111,70



Фиг. 2. Честотно разпределение на йодурия на бременни.
Fig. 2. Distribution of ioduria among pregnant women by incidence rate.

Таблица 2. / Фиг. 3. Проспективно наблюдение на йодурия на 39 бременни без прием на йодид.
Table 2. / Fig. 3. Prospective monitoring of ioduria in 39 pregnant women lacking iodide supplementation.

X labels	I trimester	III trimester	After birth
Number of values	39	39	39
Minimum	19,90	13,71	10,00
25 % Percentile	58,05	29,23	21,30
Median	80,00	45,54	39,44
75 % Percentile	94,18	59,36	67,58
Maximum	159,00	110,30	128,40
Mean	77,50	49,11	45,26
Std. Deviation	29,23	25,34	30,84
Std. Error	4,681	4,057	4,938
Lower 95 % CI	68,02	40,89	35,26
Upper 95 % CI	86,97	57,32	55,26

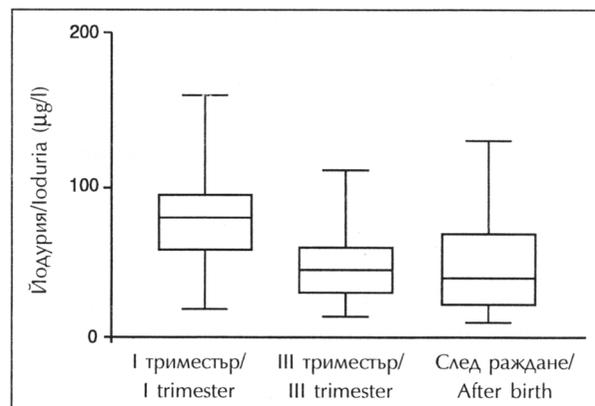


Таблица 3. / Фиг. 4. Проспективно наблюдение на ТТХ и на щитовиден обем на 39 бременни без прием на йодид.
Table 3. / Fig. 4. Prospective monitoring of TSH and thyroid volume in 39 pregnant women lacking iodide supplementation.

X labels	Thyroid volume			TSH			Th. volume	TSH
	I trimester	III trimester	After birth	I trimester	III trimester	After birth	controls	controls
Number of values	39	39	39	39	39	39	45	45
Minimum	11,78	13,41	18,00	0,1800	0,2225	0,8000	12,32	0,5000
25 % Percentile	16,58	19,79	20,68	1,700	1,800	1,750	16,65	1,200
Median	18,80	23,64	24,00	1,900	2,400	1,900	18,40	1,700
75 % Percentile	21,59	27,34	28,25	2,300	3,085	2,550	19,96	2,400
Maximum	31,14	55,15	118,90	4,100	6,500	4,500	26,00	3,400
Mean	19,64	24,76	27,16	1,928	2,578	2,108	18,48	1,773
Std. Deviation	4,922	7,712	16,09	0,9274	1,342	0,7648	2,931	0,7402
Std. Error	0,7882	1,235	2,577	0,1485	0,2150	0,1225	0,4369	0,1103
Lower 95 % CI	18,04	22,26	21,94	1,628	2,143	1,860	17,60	1,551
Upper 95 % CI	21,23	27,25	32,38	2,229	3,013	2,356	19,36	1,996
Normality test								
KS distance	0,1806	0,1784	0,2883	0,1719	0,1420	0,1963	0,1182	0,1152
P value	> 0,10	> 0,10	0,0031	> 0,10	> 0,10	0,0989	> 0,10	> 0,10
Passed normality test (* = 0,05)?	yes	yes	no	yes	yes	yes	yes	yes
P value summary	ns	ns	**	ns	ns	ns	ns	ns

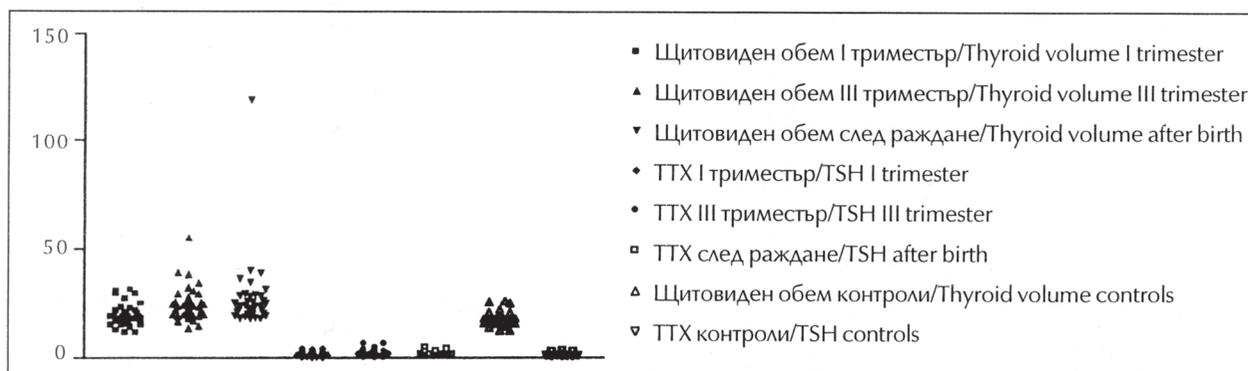


Таблица 4. / Фиг. 5. Корелационен анализ на щитовиден обем на 39 бременни без прием на йодид – I триместър.
Table 4. / Fig. 5. Correlation analysis of thyroid volume in 39 pregnant women lacking iodide supplementation – I trimester.

Parameter	TSH	Ioduria
Number of XY pairs	39	39
Pearson – r	-0,05674	0,05310
95% confidence interval	-0,3658 to 0,2636	-0,2670 to 0,3626
P value (two-tailed)	0,7315	0,7482
P value summary	ns	ns
Is the correlation significant? (alpha = 0,05)	no	no
R squared	0,003219	0,002819

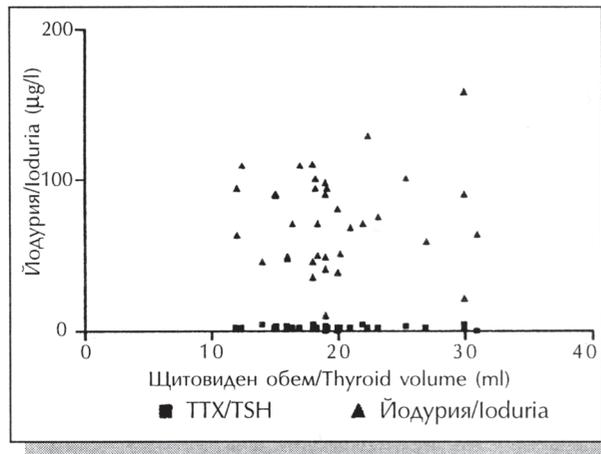


Таблица 5. / Фиг. 6. Корелационен анализ на щитовиден обем на 39 бременни без прием на йодид – III триместър.
Table 5. / Fig. 6. Correlation analysis of thyroid volume in 39 pregnant women lacking iodide supplementation – III trimester.

Parameter	Ioduria	TSH
Number of XY pairs	39	39
Pearson – r	-0,08343	0,1912
95% confidence interval	-0,3888 to 0,2384	-0,1324 to 0,4780
P value (two-tailed)	0,6136	0,2436
P value summary	ns	ns
Is the correlation significant? (alpha = 0,05)	no	no
R squared	0,006960	0,03657

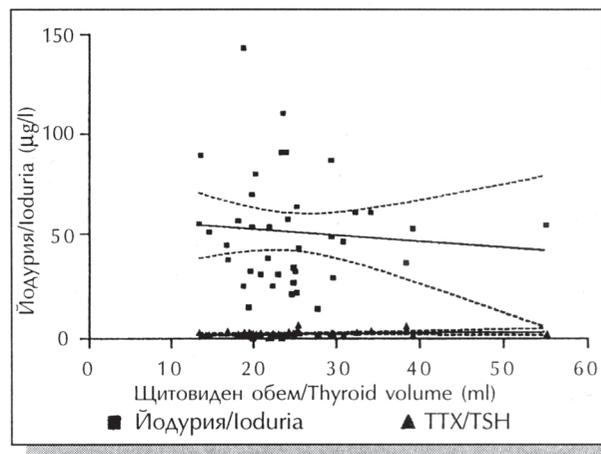
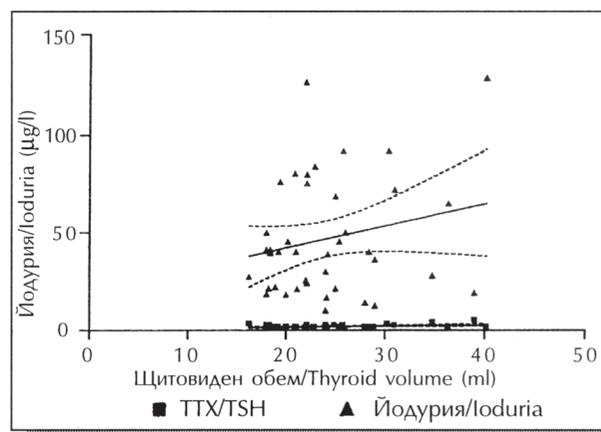


Таблица 6. / Фиг. 7. Корелационен анализ на щитовиден обем на 39 бременни без прием на йодид – в края на първата година след раждането.
Table 6. / Fig. 7. Correlation analysis of thyroid volume in 39 pregnant women lacking iodide supplementation – at termination of the first postpartum year.

Таблица 6. / Фиг. 7. Correlation analysis of thyroid volume in 39 pregnant women lacking iodide supplementation – at termination of the first postpartum year.

Parameter	TSH	Ioduria
Number of XY pairs	41	41
Pearson – r	0,4029	0,2254
95% confidence interval	0,1086 to 0,6322	-0,0885 to 0,4985
P value (two-tailed)	0,0090	0,1566
P value summary	**	ns
Is the correlation significant? (alpha = 0,05)	yes	no
R squared	0,1623	0,05078



през третия триместър е 45,54 µg/l и след раждането е 39,44 µg/l ($p < 0,0001$) (таблица 2 и фиг. 3).

Тиреотропният хормон през първия триместър е 1,92 mU/l, през третия триместър е 2,57 mU/l и в края на първата година след раждането е 2,1 mU/l. Тиреотропният хормон се увеличава значимо ($p = 0,0018$) от първия триместър до края на първата година и значимо спрямо ТТХ на контролната група, който е 1,77 mU/l ($p = 0,0003$) (таблица 3 и фиг. 4).

Щитовидният обем през първия триместър е 19,64 ml, през третия триместър е 24,76 ml и в края на първата година след раждането е 27,16 ml ($p < 0,0001$). Щитовидният обем на контролната група е 18,48 ml, което е значимо по-малко от обема му при бременните ($p < 0,0001$) (таблица 3 и фиг. 4).

През първия триместър нарастването на гушата не зависи пряко от нарастването на ТТХ и промените в йодурията (корелационен индекс по Pearson $r = -0,056$ за ТТХ и $r = 0,05$ за йодурията). През третия триместър щитовидният обем нараства според увеличението на ТТХ в права положителна връзка ($r = 0,19$) и в незначима отрицателна – за йодурията ($r = -0,083$). В края на първата година със задълбочаването на релативния йоден недостиг тези коефициенти се променят по-значимо: $r = 0,40$ за ТТХ и $r = 0,22$ за йодурията (таблицы 4, 5 и 6, фиг. 5, 6 и 7).

ОБСЪЖДАНЕ

Независимо от глобалния икономически напредък йод-дефицитните заболявания (ЙДЗ) като значим социален проблем са ликвидирани в малко страни на света: САЩ, Япония, Великобритания и скандинавските страни. В редица централноевропейски страни ЙДЗ са „под контрол“ вследствие прилагане общонационални програми с особено внимание към рисковите възрастови групи (14). В нашата страна е актуализирана съществуващата от 1956 г. програма, съгласно основната цел на СЗО, UNICEF и ICCIDD за ликвидирането на ЙДЗ до 2000 г. (2, 3, 13).

Изследването на йодурията, осъществено на 180 бременни от черноморски регион, осигурява базови данни за йодния статус на високорисковата група на бременните и дава възможност за съпоставяне на резултатите с географски райони с близък йоден прием. Результа-

тите от това първо проучване са в потвърждение на данните от други европейски страни: в Германия до 60% от бременните са с гуша и йодурия 60 µg/l, в Италия бременните имат йодурия 55 µg/l. Проведеното проучване потвърждава данните и на автори от Дания, че независимо от близостта с морето и обогатения с рибни продукти хранителен режим през бременността обичайният внос на йод е релативно недостатъчен (10, 11).

Проспективното наблюдение на 39 бременни без прием на йодид доказва задълбочаване на негативния йоден баланс от първия триместър до края на първата година след раждането. Сходни са данните на други автори, които намират снижение с 30% на йодурията в първия триместър след раждането (6).

Общоприето е, че щитовидната жлеза се увеличава при част от бременните палпаторно още в първия триместър (7). С ултразвуковото определяне на щитовидния обем се обективизира нарастването му съобразно срока на бременността (5, 6). Дискусионни са въпросите, доколко и единствено бременността ли е „струмигенен фактор“ за майката. Според изследователи от йод-суфициентни райони гушата през бременността е „мит“ (9), според други може да се установи до 80% увеличение на щитовидния обем преди термина в сравнение с обема преди гестацията (8). Коректна интерпретация на промените в големината на щитовидната жлеза през бременността би могла да се направи, само отчитайки йодния статус на изследваната популация. С това изследване установяваме увеличение на щитовидния обем на здрави бременни с 48% спрямо обема в първия триместър и йодурия 39,44 µg/l в края на първата година без прилагане на йодид. От проведените изследвания в Европа най-близко до нашите данни са студиите от Белгия и Италия със средно 16–20% увеличение на щитовидния обем при йодурия 30–55 µg/l (7, 12).

От проведения корелационен анализ се открива слаба положителна връзка между промените на щитовидния обем и ТТХ през третия триместър ($r = 0,19$) и по-отчетлива корелация в периода на лактацията ($r = 0,40$). Тези взаимоотношения не са така ясно очертани за йодурията: през първия триместър е налице слаба отрицателна корелация между щитовидния обем и

йодната екскреция, а в края на периода на наблюдение – слаба положителна ($r = 0,22$). Тези данни са в контекста на общо утвърденото вече становище, че йодурията е маркер за непосредствено предшестващия йоден прием, докато ТТХ отразява една по-продължителна стимулация вследствие отрицателен йоден баланс (7, 11, 13). Нашите данни не откриват строга линейна зависимост между увеличението на щитовидната жлеза и йодния прием, което още веднъж доказва, че процесът на струмигенеза е индивидуален и комплексен и промените в щитовидната жлеза не се ограничават само с бременността и лактацията. Предшестваща гуша, увеличен брой бременности с кратък промеждутък, генетична предиспозиция взаимодействат с факторите на външната среда и намират отражение върху обмяната и функцията на щитовидната жлеза.

В **заключение**, получените резултати ус-

тановяват, че в изследваната група от черноморски район бременността и лактацията се съпровождат с негативен йоден баланс и нарастване на щитовидния обем.

ИЗВОДИ

1. Бременни жени от равнинен черноморски регион имат медиана на йодурията $56,90 \mu\text{g/l}$ през бременността. Липсата на йодна профилактика води до задълбочаване на йодния дефицит през цялата бременност и най-демонстративно до края на първата година след раждането.

2. Щитовидният обем на бременните жени без прилагане на йодид нараства с прогресирането на гестационната възраст и лактацията: тенденцията от първия и третия триместър за положителна зависимост от ТТХ и йодурията е най-ясно изразена в периода на лактацията.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Лозанов, Б. Съвременни екологични фактори на гушавостта. *Хигиена и здравеопазване*, 35, 1992, 6, 45–48.
2. Лозанов, Б. Практически подходи при лечението и профилактиката на ендемичната гуша и другите йод-дефицитни заболявания. *Българска терапевтична школа* – 39, 1996.
3. Пенчев, И., В. Върбанов, Папазов и др. Ендемичната гуша в България по материали от прегледа на учениците. *Съвременна медицина*, 1958, 8, 3–18.
4. Bergouth, A., W. Wiersinga, N. Smits. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin. Endocrinol.*, 1987, 26, 273.
5. Delange, F., G. Benker, Ph. Caron et al. Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren. *Eur. J. of Endocrinol.*, 1997, 136, 180-187.
6. Dunn, J. T., H. E. Crutchfield, R. Gutekunst et al. Methods for measuring iodine in urine ICCIDD/UNICEF/WHO, 1993.
7. Glinioer, D., P. De Nayer, F. Delange et al. A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 258-266.
8. Glinioer, D. Maternal and fetal impact of chronic iodine deficiency. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 1997, 40, 102-116.
9. Levy, R. P., D. M. Newman, L. S. Rejali et al. The myth of goiter in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 137, 701-703.

10. Nohr, S. B., P. Lauberg, K. G. Borlum et al. Iodine deficiency in pregnancy in Denmark. Regional variations and frequency of individual iodine supplementation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1993, 72, 350-353.

11. Pedersen, K. M., E. Iversen, P. Laurberg. Urinary iodine excretion and individual iodine supplementation among elderly subjects: A cross-sectional investigation in the commune of Randers. *Denmark Eur. J. Endocrinol.*, 1995, 132, 171-174.

12. Romano, R., E. A. Jannini, M. Pepe et al. The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, 164, 482-485.

13. WHO 11/UNICEF/ICCIDD. Indicators for assessing IDD and their control through salt iodization. Geneva: WHO/NUT/94.6, WHO, 1994, 32.

14. WHO/EURO/NUT. Elimination of iodine deficiency disorders in Central and Eastern Europe, the Commonwealth of Independent States, and Baltic States. Geneva: WHO/1998, 1.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Д-р М. Петрова
Клиника по ендокринология
Медицински университет
ул. „Марин Дринов“ 55, Варна 9002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
M. Petrova, MD
Clinic of Endocrinology
Medical University
55 Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria

Стил на хранене, двигателна активност и вредни навици сред българки в средна възраст

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

Медицински университет – София

*Национален център по здравна информация – София

Diet, Exercise and Unhealthy Habits – Their Influence on Bone Mass in Middle-aged Bulgarian Women

A.-M. Borisova, R. Kovacheva, A. Shinkov, M. Vukov*, R. Shigarminova

Medical University – Sofia

*National Center of Health Information – Sofia

Резюме

Българската лига за профилактика на остеопорозата започна системно епидемиологично проучване на остеопорозата в България. В големи учреждения на три града (София, Бургас и Благоевград) са изследвани 627 жени на средна възраст (38–58 г.) – 295 нормално менструиращи жени и 332 менопаузални жени. С висше образование са 40,5%, със средно – 57%, и с основно – 2,5%. Обяви се кампания за безплатно измерване на костната плътност и участничките самостоятелно попълваха въпросник с няколко раздела – хранителни навици, двигателна активност, вредни привички.

Намалена костна плътност е налице при 42,8% (n = 269) от изследваните българки на средна възраст и от тях 8,9% (n = 24) са във фрактурен риск. Има негативна корелация между T-score и възрастта, между T-score и броя на бре-

Abstract

The Bulgarian League for the Prevention of Osteoporosis launched a mass screening epidemiological examination of osteoporosis in Bulgaria. Six-hundred twenty-seven women aged 38 to 58 years (295 with normal menstrual cycle and 332 postmenopausal) from 3 major cities (Sofia, Bourgas and Blagoevgrad) are covered by the study. Of them 40,5% are with university education, 57% – secondary and 2,5% – elementary. A campaign for free-of-charge bone density measurement is announced, and the subjects being examined fill in an individual questionnaire, with special attention focused on factors such as diet, motor activity and harmful habits.

Reduced bone mineral density (BMD) is found in 42,8% (n = 269) of the subjects under study, and in 8,9% of them (n = 24) the risk of sustaining fractures is increased. There is a negative

менностите и ражданията, между T-score и продължителността на менопаузата ($p < 0,001$). Мляко не консумират или рядко и малко консумират 62,8% от жените с намалена костна плътност ($p < 0,001$). Установи се значима отрицателна корелация между T-score и количеството ежедневно приемано кафе ($p < 0,01$). Едва 33% от изследваните българки приемат умерени количества алкохол – до 100 ml вино или 50 ml ракия дневно. Половината от изследваните жени са пушачки. Оказа се, че 38,9% от пушачките употребяват дневно по една или повече кутии цигари. Двигателната активност на изследваните българки клони към нулата. Само 3 жени (0,47%) упражняват спорт, а 52,5% нямат никаква физическа активност.

Ние се опитахме да проучим някои аспекти от стила на живот на българката на средна възраст (консумация на мляко, кафе, алкохол, цигари, както и физическата активност) и да покажем връзката между тях и костната плътност.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: менопауза, стил на живот, намалена костна плътност

Остеопорозата е голям обществен здравен проблем, признат от СЗО (1). България е в тежка икономическа криза повече от 10 г., в ход е реформа в здравеопазването. До този момент в страната не е провеждано системно епидемиологично проучване върху разпространението на остеопорозата и нейната тежест. Липсват и данни за специфичните черти от стила на живот на жената в средна възраст – хранителни навици, двигателна активност, консумация на кафе, алкохол, тютюнопушене.

Целта на настоящата работа е провеждане на епидемиологично проучване върху честотата на остеопорозата и свързаните с нея фактори като част от цялостната Програма за обучение и профилактика на болни с остеопороза, създадена и реализирана от Българската лига за профилактика на остеопорозата.

correlation between T-score and age, T-score and number of pregnancies and births, and T-score and menopause duration ($p < 0,001$). Of those with reduced BMD 62,8% consume milk rarely or never ($p < 0,001$). A significant negative correlation is present between T-score and quantity of coffee consumed on a daily basis ($p < 0,01$). Hardly 33% of Bulgarian women consume moderate amounts of alcohol beverages – up to 100 ml wine or 50 ml hard drinks. One half of the subjects under study are smokers. As shown by the findings, 38,9% of the latter smoke 20 or more cigarettes daily. The physical activity level among Bulgarian women is very low to nil. Only 3 of the women inquired (0,47%) practice some kind of sport, while 52,5% perform no exercises whatsoever.

Conclusion: A number of aspects of the lifestyle in middle-aged bulgarian women (milk, coffee, alcohol consumption, smoking and physical activity as well) are assayed in an attempt to demonstrate the correlation existing between them and bone mineral density.

KEY WORDS: menopause. reduced bone mineral density, lifestyle.

МАТЕРИАЛ

В три големи града на България (София, Бургас и Благоевград) бяха изследвани 627 жени на средна възраст $48,4 \pm 3,7$ г. (от 38 до 58 г.) и ИТМ $25,50 \pm 3,72$ kg/m². Нормално менструиращи са 295 (47,1%) жени, на средна възраст $44,8 \pm 4,4$ г. и ИТМ $24,74 \pm 3,63$ kg/m².

В менопауза са 332 (52,9%) жени, на средна възраст $51,2 \pm 5,0$ г. и ИТМ $26,08 \pm 3,67$ kg/m² ($p < 0,05$). Според продължителността на менопаузата жените се разпределят така: до 1 г. – 23,4%, до 5 г. – 48,1%, до 10 г. – 21,8%, до 15 г. – 3,8%, над 15 г. – 2,9%. До естествена менопауза са достигнали 277 жени (83,4%), а 55 (16,6%) са оперирани – 34 (61,8%) са със субтотална и 21 (38,2%) са с тотална хистеректомия.

МЕТОДИ

Проучването се проведе в големи учреждения (болница, Пощенска банка, културен институт, Голяма община – София, Парламента, Министерство на земеделието), където работят жени с висок образователен ценз. С висше образование са 254 (40,6%), със средно образование – 358 (57,1%), и с основно образование – 15 (2,5%). Участничките бяха строго подбрани по възраст (38–58 г.), работещи и социално ангажирани.

Обяви се кампания за безплатно измерване на костната плътност, което привлече много от служителките. Използваха се ултразвукови остеометри на фирмите Honda – Япония, и Swibo – Франция, с които се измери костната плътност на калканеуса (2, 3). Интерпретирането на резултата ставаше според критериите на СЗО за нормална костна маса, намалена костна маса и остеопороза (BMD T-score) (1, 4, 5).

Участничките в изследването самостоятелно попълваха предварително подготвен въпросник, който съдържаше няколко групи въпроси – паспортна част, гинекологична анамнеза, хранителен режим, прием на кафе, прием на алкохол, тютюнопушене, двигателен режим, хронични заболявания, хроничен прием на лекарства, счупвания, фамилна анамнеза за счупвания, както и въпроси от психо-социалната сфера и сексуалността. Поради последните въпроси въпросникът бе направен анонимен (под кодов номер). Първоначално участничките попълваха въпросника, следваше измерване на костната плътност и вписване на резултата в индивидуалния тест и едва след това се провеждаше лична консултация. Последната визираше конкретните данни от измерването, както и данните от ин-

дивидуалния хранителен и двигателен режим, вредни навици и евентуално съпътстващи заболявания.

За статистическа обработка на данните бяха използвани следните методи: честотен анализ на качествените променливи, mean \pm SD за количествените променливи, Chi-Square test, регресионен анализ, Independent Samples T test, one way ANOVA test. Всички посочени методи бяха реализирани посредством използване на статистически пакет SPSS for Windows, version 8.0.0 (6, 7, 8).

Някои от участничките в проучването не отговориха на всички въпроси: бременност и раждане – отговорили са 94%, млечни продукти – 98%, риба – 96,6%, плодове и зеленчуци – 96,6%, кафе – 99%.

РЕЗУЛТАТИ

Според резултата от измерената костна плътност изследваните българки се разпределят, както следва в таблица 1.

От всички 627 изследвани българки на средна възраст 269 (42,8%) са с намалена костна плътност и остеопороза. Във фрактурен риск (T-score > -3,0) са 24 жени, което е 3,8% от всички изследвани или 8,9% от жените с намалена костна плътност. Жените с нормална костна плътност са на средна възраст $47,0 \pm 5,7$ г., тези с намалена костна маса – $48,9 \pm 5,9$ г., а жените с остеопороза – $51,3 \pm 6,0$ г. Намери се значима отрицателна корелационна връзка между T-score и възрастта на изследваните ($p < 0,001$).

Почти две трети от изследваните българки са имали по 2 раждания – 369 (62,5%), 161 (27,2%) са имали по 1 раждане, 27 жени (4,5%)

Таблица 1. Костна плътност на анкетираните жени.

Table 1. Bone mineral density among the women inquired.

Група Group	Нормална Normal	Намалена Reduced	Остеопороза Osteoporosis
Общо/Total (n = 627)	358 (57,1%)	231 (36,8%)	38 (6,1%)
Менструиращи/Menstruant (n = 295)	193 (65,4%)	90 (30,5%)	12 (4,0%)
% в групата/% in the group T-score	(53,9%)	(38,9%)*	(31,5%)*
В менопауза/In menopause (n = 332)	165 (49,7%)	141 (42,4%)	26 (7,8%)
% в групата/% in the group T-score	(46,1%)	(61,1%)*	(68,4%)*
*p < 0,001			

са имали по 3 раждания, и 33 (5,6%) не са раждали. Според броя на бременностите жените се разпределят, както е показано в таблица 2.

Установи се, че е налице отрицателна корелационна връзка между T-score и броя на бременностите ($p < 0,01$), както и между T-score и броя на ражданията ($p < 0,01$). Броят на бременностите и броят на ражданията негативно корелират и с продължителността на менопаузата ($p < 0,01$). T-score се намира в отрицателна корелация с продължителността на менопаузата ($p < 0,05$).

Фрактури след 40-годишна възраст са имали 38 (6,2%) жени, от които 27 (8,1%) менопаузални и 11 (3,7%) нормално менструиращи жени ($p < 0,01$). Фрактура вече е настъпила при 10% от жените с остеопороза, а от жените с нормална костна плътност само 5,7% са имали фрактура (NS). T-score позитивно корелира с риска от фрактури ($p < 0,05$).

Фамилна анамнеза за фрактури има при 117 (20%) жени. Това са 10 (29,4%) от жените с остеопороза и 68 (18%) от жените с нормална костна плътност (NS).

При 265 (41,8%) жени са получени данни за различни хронични заболявания – стомашно-чревни, артериална хипертония, бъбречно-каменна болест, захарен диабет, тиреоидно заболяване. Те са налице при 169 (63,8%) жени в менопауза и при 96 (36,2%) нормално менст-

руиращи жени ($p < 0,02$). Данни за хронични заболявания са получени от 163 (61,5%) жени с остеопороза и от 113 (42,5%) жени с нормална костна плътност (NS).

За хроничен прием на лекарства съобщават 196 (31,2%) от жените, като най-често се приемат седативни средства. Оказва се, че жените в менопауза по-често приемат хронично лекарства, отколкото нормално менструиращите – 137 (41,2%) срещу 59 (20%) ($p < 0,02$). Няма разлика между групите на жените с остеопороза и тези с нормална костна плътност по отношение приема на лекарства – 14 (36,8%) срещу 105 (29,3%) (NS).

Проучването на хранителните навици на българката включи няколко въпроса относно количеството консумирано мляко, млечни продукти, плодове и зеленчуци средно дневно, както и риба седмично. Оказа се, че в страната, дала на света киселото мляко, то не се консумира достатъчно (таблица 3).

Ако разгледаме жените с намалена костна плътност и остеопороза, ще установим, че само 54 (20%) от тях консумират ежедневно достатъчно количество мляко срещу 169 (62,8%) жени от същата група, които не консумират или много рядко консумират мляко ($p < 0,001$).

В таблица 4 представяме ежедневната консумация на млечни продукти – сирене, кашкавал, извара, специални сирена (ементал, рокфор).

Таблица 2. Брой бременности на анкетираните българки.

Table 2. Number of pregnancies among Bulgarian women inquired.

Бременности/Pregnancy	0	1	2	3	4	Над/More than 4
Анкетирани/Inquired (брой, %)	26 (4,1%)	112 (17,8%)	267 (42,5%)	128 (20,8%)	56 (4%)	38 (6%)

Таблица 3. Консумация на мляко от анкетираните българки.

Table 3. Milk consumption by Bulgarian women inquired.

Група Group	Никак или рядко None or seldom	Под 250 ml дневно Below 250 ml daily	500 ml дневно 500 ml daily
Общо/Total (n = 627)	399 (63,6%)	124 (19,8%)	104 (16,6%)
Менструиращи/Menstruant (n = 295)	195 (66,5%)	50 (16,9%)	50 (16,6%)
В менопауза/In menopause (n = 332)	204 (61,7%)	74 (22,0%)	54 (16,3%)
Нормална костна плътност/ Normal bone density (n = 358)	230 (64,3%)	73 (20,4%)	55 (15,3%)
Намалена костна плътност/ Reduced bone density (n = 231)	139 (60,1%)	43 (18,6%)	49 (21,3%)
Остеопороза/Osteoporosis (n = 38)	30 (78,9%)	3 (7,9%)	5 (13,2%)

Консумацията на риба е представена в таблица 5.

От 38-те жени с данни за остеопороза 24 (63,2%) не консумират риба.

Ежедневната консумация на плодове и зеленчуци по групи се представя в таблица 6.

Според средния дневен прием на алкохол жените са разделени на три групи: непиещи – 0 група, консумиращи до 100 ml вино дневно или равностойното 50 ml ракия или 1 халба би-

ра – 1 група, и консумиращи над 300 ml вино дневно или равностойното ракия над 150 ml, респективно над 3 халби бира – 2 група (таблица 7).

От 10-те жени, приемащи ежедневно над 300 ml вино, респективно над 150 ml ракия или над 3 халби бира, половината са с нормална костна плътност, а другата половина са с намалена костна плътност.

Приемът на кафе е част от дневния режим на българката. Консумацията на кафе в Бъл-

Таблица 4. Консумация на млечни продукти от анкетираните жени.

Table 4. Consumption of milk products by the women inquired.

Група Group	Никак или рядко None or seldom	До 100 g дневно Up to 100 g daily	Над 100 g дневно Above 100 g daily
Общо/Total (n = 617)	157 (25,4%)	220 (35,7%)	240 (38,9%)
Менструиращи/Menstruant (n = 285)	69 (24,2%)	98 (34,4%)	118 (41,4%)
В менопауза/In menopause (n = 332)	88 (26,6%)	122 (36,7%)	122 (36,7%)
Нормална костна плътност/Normal bone density (n = 358)	95 (26,5%)	131 (36,7%)	132 (36,8%)
Намалена костна плътност/Reduced bone density (n = 231)	55 (23,8%)	71 (30,7%)	105 (45,5%)
Остеопороза/Osteoporosis (n = 38)	11 (28,9%)	17 (44,8%)	10 (26,3%)

Таблица 5. Консумация на риба от анкетираните жени.

Table 5. Consumption of fish by the women inquired.

Група Group	Не консумират No consumption	Консумират Consumption
Общо/Total (n = 606)	367 (60,5%)	239 (39,5%)
Менструиращи/Menstruant (n = 274)	177 (64,6%)	97 (35,4%)
В менопауза/In menopause (n = 332)	190 (57,2%)	142 (42,8%)

Таблица 6. Консумация на плодове и зеленчуци от анкетираните жени.

Table 6. Fruit and vegetable consumption by the women inquired.

Група Group	Под 250 g дневно Below 250 g daily	Под 500 g дневно Below 500 g daily	Над 500 g дневно Above 500 g daily
Общо/Total (n = 605)	115 (19,0%)	211 (34,9%)	279 (46,1%)
Менструиращи/Menstruant (n = 273)	43 (15,7%)	102 (37,3%)	128 (46,9%)
В менопауза/In menopause (n = 332)	72 (21,7%)	109 (32,8%)	151 (45,5%)
Нормална костна плътност/Normal bone density (n = 358)	70 (19,6%)	129 (36,0%)	159 (44,4%)
Намалена костна плътност/Reduced bone density (n = 231)	36 (15,7%)	74 (32,0%)	121 (52,3%)
Остеопороза/Osteoporosis (n = 38)	10 (26,3%)	15 (39,5%)	13 (34,2%)

Таблица 7. Прием на алкохол от анкетираните жени.

Table 7. Alcohol drinking by the women inquired.

Група/Количество Group/Quantity	0	1	2
Общо/Total (n = 625)	416 (66,5%)	199 (31,8%)	10 (1,7%)
Менструиращи/Menstruant (n = 293)	185 (63,2%)	103 (35,1%)	5 (1,7%)
В менопауза/In menopause (n = 332)	231 (69,6%)	96 (28,9%)	5 (1,5%)

Таблица 8. Ежедневен прием на кафе от анкетираните жени.
Table 8. Coffee drinking on a daily basis by the women inquired.

Група Group	Не приема None	1 кафе 1 coffee cup	2 кафета 2 coffee cups	3 кафета и повече 3 coffee cups and more
Общо/Total (n = 623)	11 (1,8%)	59 (9,5%)	528 (84,7%)	25 (4,0%)
Менструиращи/Menstruant (n = 291)	3 (1,1%)	34 (11,7%)	239 (82,1%)	15 (5,1%)
В менопауза/In menopause (n = 332)	8 (2,4%)	25 (7,5%)	289 (87,1%)	10 (3,0%)

Таблица 9. Тютюнопушене сред анкетираните жени.
Table 9. Smoking among the women inquired.

Група/Количество Group/Quantity	0	1	2	3
Общо/Total (n = 625)	325 (52,1%)	184 (29,4%)	102 (16,3%)	14 (2,2%)
Менструиращи/Menstruant (n = 293)	137 (46,7%)	94 (32,1%)	58 (19,8%)	4 (1,4%)
В менопауза/In menopause (n = 332)	188 (56,6%)	90 (27,1%)	44 (13,1%)	10 (3,1%)

Таблица 10. Физическа активност сред анкетираните жени.
Table 10. Physical activity among the women inquired.

Група/Степен Group/Level	0	1	2	3
Общо/Total (n = 625)	328 (52,5%)	246 (39,4%)	48 (7,7%)	3 (0,5%)
Менструиращи/Menstruant (n = 293)	152 (51,9%)	112 (38,2%)	27 (9,2%)	2 (0,7%)
В менопауза/In menopause (n = 332)	176 (53,1%)	134 (40,3%)	21 (6,3%)	1 (0,3%)
Нормална костна плътност/Normal bone density (n = 356)	189 (53,0%)	136 (38,2%)	30 (8,0%)	3 (0,8%)
Намалена костна плътност/Reduced bone density (n = 231)	114 (49,3%)	100 (43,3%)	17 (7,4%)	0
Остеопороза/Osteoporosis (n = 38)	26 (68,5%)	11 (28,9%)	1 (2,6%)	0

гария е голяма. Разпределението на изследваните жени според приема на кафе е даден в таблица 8.

Установи се отрицателна корелационна връзка между T-score и количеството ежедневно приемано кафе ($p < 0,01$).

Половината от изследваните българки пушат. Според броя изпушени на ден цигари се оформиха следните групи: непушещи – 0 група, пушещи до 10 цигари дневно – 1 група, пушещи до 1 кутия дневно (20 цигари) – 2 група, и пушещи над 1 кутия цигари дневно – 3 група (таблица 9).

Прави впечатление, че 6 (15,8%) от жените с остеопороза ($n = 38$) пушат по 1 кутия цигари дневно, а 46 (19,9%) от жените с намалена костна плътност ($n = 231$) пушат по 1 или повече кутии цигари дневно.

Двигателната активност на българката клони към нулата. От всички изследвани 627 жени само 3 упражняват спорт (0,47%). Разпреде-

лението по степен на физическа активност е следното: никаква – 0 степен, ходене пеша до 3 km дневно – 1 степен, седмична аеробика или фитнес – 2 степен, спорт системно – 3 степен (таблица 10).

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото проучване специално бяха подбрани жени от големите градове и с висок образователен ценз. Така се получи качествено нанесена информация в предварително подготвения въпросник и се проучи фактически по-тежко засегнатият контингент. Това е градската жена, жената чиновник. Обичайно тя работи, седнала край бюро, пиеща по няколко кафета дневно, съпроводени обикновено с цигари, хранеща се нередовно и некачествено. Тази жена обичайно не отделя време за физическото си развитие, с изключение на случаите, когато разхожда домашното си куче или работи в край-

радската си градина. Това в действителност е рисковият контингент в България за развитие на остеопороза.

Проучване, базиращо се на дефиницията на СЗО за BMD, установява, че около 30% от постменопаузалните жени имат остеопороза (9). В нашето проучване се оказва, че намалена костна плътност и остеопороза е налице при 269 (42,8%) от всички 627 жени. С намалена костна плътност са 36,8% от изследваните – 61,1% от тях са в менопауза и 38,9% са нормално менструиращи жени ($p < 0,001$). С остеопороза са 6,1% от изследваните – 68,4% са в менопауза и 31,5% са нормално менструиращи жени ($p < 0,001$). Във фрактурен риск са 24 (63,2%) от жените с остеопороза и две трети от тях са в менопауза. Оказва се, че жените в менопауза са със значимо по-ниска костна плътност спрямо нормално менструиращите ($p < 0,001$).

Общоприетата средна възраст за начало на менопаузата е от 48 до 55 г. (10, 11, 12). В нашето проучване се установи ранно настъпване на естествената менопауза у българката – $47,86 \pm 3,94$ г. Хистеректомия е провеждана средно на $42,53 \pm 5,45$ г., което е твърде ранна възраст, и в 38% от случаите хистеректомията е тотална. Около 70% от изследваните в менопауза жени са 5 г. и 22% – 10 г., с естрогенен дефицит. Този срок е доста дълъг, за да настъпят вече съществени промени в костната плътност и да имаме тази лоша реалност – 42,8% от изследваните българки от 38 до 58-годишна възраст са с намалена костна плътност.

Оказва се, че българката обикновено има по 2 раждания (62,5%) или по 1 раждане (27,2%). Само 4,5% от българките са имали по 3 раждания, а 5,6% не са раждали. Броят на ражданията негативно корелира с продължителността на менопаузата ($p < 0,01$), а последната негативно корелира с T-score ($p < 0,05$).

Броят на хроничните заболявания е индикатор за здравния статус. С данни за хронични заболявания са 265 (41,8%) от анкетираните жени, като в 63,8% това са менопаузални жени и в 36,2% са нормално менструиращи жени ($p < 0,02$). Най-често се касае за стомашно-чревни заболявания (15%), повишено артериално налягане (8%) и тиреоидни заболявания (5%). Не е имало случай на скелетно-мускулни заболявания, водещи до инвалидизиране. Не се на-

мери връзка между хроничните заболявания и снижението в костната плътност, подобно на R. Honkanen (1998).

Над 30% от жените в нашето проучване приемат системно лекарства, и то най-често седативни средства. Причината за това вероятно е тежката икономическа криза, социалното напрежение и хроничният стрес. Жените в менопауза по-често приемат хронично лекарства (обикновено седативни), отколкото нормално менструиращите жени ($p < 0,02$).

Един съществен фактор, който допринася за ранната менопауза, е тютюнопушенето (13, 14, 15). То оказва и пряк негативен ефект върху костната плътност. Така и косвено, и пряко тютюнопушенето допринася за развитието на остеопороза. Тютюнопушенето е много разпространено в България. Анализът показва, че половината от тестваните жени са пушачки. Оказва се, че 38,9% от пушещите ($n = 300$) употребяват дневно по 1 или над 1 кутия цигари. Същото количество употребяват и 19% от жените с намалена костна плътност ($n = 369$). Ние не установихме линейна връзка между количеството изпушени цигари дневно и BMD, подобно на M. J. Grainge et al. (1998). Същите автори отбелязват връзка между продължителността на тютюнопушенето и BMD, както и по-силно негативно влияние на тютюнопушенето в пременопаузалната, отколкото в менопаузалната възраст. В по-ранни изследвания на Slemenda et al. (1989) се изказва мнение, че тютюнопушенето оказва по-силна негативна роля върху изграждането на пиковата костна маса, отколкото върху постменопаузалната костна загуба (16). Това подчертава негативната роля на тютюнопушенето в ранна възраст. В работата на M. R. Law и A. K. Hackshaw (1997) се изтъква, че пушенето в менопаузална възраст увеличава риска от фрактури. Ето защо е уместно остеопорозата да бъде включена в дългия лист на заболяванията, обусловени от тютюнопушенето, като рака и исхемичната болест на сърцето.

Приемът на алкохол не е проблем за българката. Тя не пие – 66,5% от тестваните. Едва 33% приемат умерено количество – 100 ml вино дневно или равностойното 50 ml ракия. В България по-рядко се пие бира и затова не може да се потърси връзка между BMD и вида на приемания алкохол, за разлика от M. J. Grainge. Този

автор установява негативна корелация между количеството приета бира и BMD. Ние не установихме позитивна корелация между умерения прием на алкохол и костната плътност, както съобщават M. J. Grainge et al, T. Holbrook (1993).

Не стои така благоприятно обаче въпросът с приема на кафе в България. Тук консумацията на кафе е голяма – почти всички пият кафе, и то в големи ежедневни количества. 85% от изследвания контингент пият по 2 кафета всеки ден, 9% – по 1 кафе, и 4% – над 3 кафета. Установихме негативна корелация между BMD и количеството прието кафе ($p < 0,01$), както и C. Johansson (1992). Друг източник на кофеин в България е кока-колата, но този продукт не е проучван. Чай тук се консумира рядко. Лошото е, че обикновено пиенето на кафе се съпровожда от пушене на 1 или 2 цигари за чаша кафе. При този обичай трудно може да се разграничи доколко намалената костна плътност е във връзка с тютюнопушенето и доколко – със самия прием на кафе.

Приемът на мляко за голяма наша изненада е много нисък в страната. Установихме твърде висок процент жени, които не консумират или рядко консумират мляко – 63,6%. Едва 16,6% от жените приемат ежедневно достатъчно количество мляко. Имайки предвид проучването на E. Barrett-Connor (1994), трябва да считаме, че малкият прием на мляко и високият на кафе се суперпонира и заедно обуславят значимо снижение в костната плътност. Някои автори намират връзка между диетичния прием на калций и костната плътност (22), а други не намират (23). Млякото е продукт с високо калциево съдържание и е полезно за периодите от живота с повишени калциеви нужди. Едва 13,2% от жените с остеопороза приемат достатъчно мляко, докато 78,9% не приемат ($p < 0,001$). Благоприятно стои въпросът с консумацията на млечни продукти – около 40% от тестваните жени консумират ежедневно над 100 g сирене и само 25% не консумират или рядко консумират. Прави впечатление, че жените с остеопороза консумират малко млечни продукти – само 26% приемат достатъчно количество.

Въпреки че страната ни е морска, тук няма традиции в консумацията на риба. За никога не беше изненада, че едва 40% от изследваните консумират риба.

Българите отглеждат много плодове и зеленчуци и консумацията им е висока в страната. Тук рядко някой не приема тези храни. Около 19% от изследваните приемат под 250 g дневно, а всички останали консумират достатъчни количества.

Обездвижването на българката е съществен съвременен проблем. Само 3 жени – 0,47% от всички изследвани спортуват системно, 7,7% упражняват фитнес или аеробика веднъж седмично и 39% разхождат кучето си или работят в крайградската си градина. Тревожно е, че 52,5% нямат никаква физическа активност. Тя, от една страна, има позитивно отношение към костната плътност, а, от друга, играе роля във формирането и поддържането на мускулната сила и фината координация. Това са важни фактори, обуславящи стабилната походка и гъвкавостта на тялото, което е важна предпоставка за превенцията на паданията (24).

Рискът от фрактури е добре известен здравен проблем (25). Основният фактор, определящ риска от фрактури, е костната плътност. За всяко намаление с 1 SD на BMD рискът от фрактури нараства от 50 до 100% (26). Ние установихме честота на фрактурите сред нашите 38–58-годишни жени – 6,2%. Менопаузата повишава фрактурния риск (27), което потвърждаваме и ние (8,1% фрактури при менопаузални жени срещу 3,7% фрактури при нормално менструиращи жени, $p < 0,01$). Установихме и положителна корелация между T-score и риска от фрактури ($p < 0,05$).

В заключение, ние изследвахме честотата на намалената костна плътност сред перименопаузални български жени и се опитахме да потърсим връзката между костната плътност и някои аспекти от стила им на живот. Рано настъпва при българката менопаузата, малкото раждания определят ранна и продължителна менопауза, 50% са пушачките (40% от тях пушат по 1 или повече кутии цигари дневно), налице е кафемания, консумира се неочаквано малко мляко, 52,5% са напълно обездвижените българки. Нашият интерес към това проучване беше продиктуван от желанието ни да идентифицираме рисковите фактори за ниска костна плътност у българките. По този начин ние можем да се наемем по-ефективно, а също така можем да предложим и съответни образователни програми.

Авторите желаят да благодарят на всички 627 българки, участвали в изследването. Ние благодарим на фармацевтичните фирми MSD, Novartis, които спонсорираха изследванията в страната. Ние благодарим на представителите на фирмите Honda – Япония, и Swibo – Франция, които ни предоставиха временно и безплатно апарати за измерване на костната плътност.

Ние благодарим на Българската лига за профилактика на остеопорозата, която спонсорира изследванията в столицата.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. WHO Study Group. Assessment of Fracture Risk and Its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Geneva, Switzerland, 1994. WHO Technical Report Series 843.
2. Tuner, C. H., M. Peacock, L. Timmerman, J. M. Neal, C. C. Johnston. Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass. *Osteoporosis Int.*, 1995, 5, 130-135.
3. Mautalen, C., E. Vega, D. Gonzales. Ultrasound and dual X-ray absorptiometry densitometry in women with hip fracture. *Calcif. Tissue Int.*, 1995, 57, 165-168.
4. Kanis, J. A., L. J. III Melton, C. Christiansen et al. Perspective diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9, 1137-1141.
5. Status Report. Developed by the National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: Review of the Evidence for Prevention, Diagnosis and Treatment and Cost-Effectiveness Analysis. *Osteoporosis Int.*, 1998, 8, Suppl 4, 8.
6. Bobko, Ph. Correlation and Regression. Principles and Applications for Industrial/Organizational Psychology and Management. McGRAW-HILL, INC, New York, 1995, 283.
7. Kinneer, P., C. Gray. SPSS for Windows Made Simple. Psychology Press, East Sussex, UK, 1997, 386.
8. Fisher, L., G. Van Belle. Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences. John Wiley & Sons INC, New York, 1993. 991.
9. Melton, L. J. III. How many women have osteoporosis now? *Bone Miner. Res.*, 1995a, 10, 175-177.
10. Assmann, G., P. Cullen, H. Schulte. HRT, Plasma Risk factors and cardiovascular disease. *Eur. Menopause J.*, 1996, 3, 203-208.
11. Byyny, R.L., L. Speroff. A clinical guide for the care of older women: Primary and Preventive Care (2nd Ed). Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1996.
12. McKinlay, S. M., D. J. Brambilla, J. G. Poner. The normal menopause transition. *Maturitas*, 1992, 14, 113-115.
13. Honkanen, R., M. Tuppurainen, H. Kroger et al. Relationships Between Risk Factors and Fractures Differ by Type of Fracture: A Population-Based Study of 12 192 Perimenopausal Women. *Osteoporosis Int.*, 1998, 8, 25-31.
14. Midgette, A. S., J. A. Baron. Cigarette smoking and the risk of natural menopause. *Epidemiology*, 1990, 1, 474.
15. Torgerson, D. J., A. Avenell, I. T. Russell, D. M. Reid. Factors associated with onset of menopause in women aged 45-49. *Maturitas*, 1994, 29, 83-92.
16. Grainge, M. J., C. A. C. Coupland, S. J. Cliffe, C. E. D. Chilvers, D. J. Hosking. Cigarette smoking, Alcohol and Caffeine Consumption, and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Osteoporosis Int.*, 1998, 8, 355-363.
17. Slemenda, C. W., S. L. Hui, C. Longcope, C. J. R. Conrad Johnston. Cigarette smoking, Obesity and bone mass. *J. Bone Miner. Res.*, 1989, 4, 737-741.
18. Law, M. R., A. K. Hackshaw. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ*, 1997, 315, 841-846.
19. Holbrook, T., E. Barrett-Connor. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ*, 1993, 306, 1506-1509.
20. Johansson, C., D. Mellstrom, U. Lerner, T. Osterberg. Coffee drinking: a minor risk factor for bone loss and fractures. *Age Ageing*, 1992, 21, 20-26.
21. Barrett-Connor, E., J.-C. Chang, S. L. Edelstein. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption: The Rancho Bernardo study. *JAMA*, 1994, 271, 280-283.
22. Francis, R. M., F. J. Johnson, D. Rawlings. The determinants of bone mass in normal elderly men. In: E. F. J. Ring, ed. Current research in osteoporosis and bone mineral measurements II. London: British Institute of Radiology, 1992, 54-55.
23. Kelly, P. J., N. A. Pocock, N. A. Sambrook, J. A. Eisman. Dietary calcium, sex hormones and bone mineral density in men. *BMJ*, 1990, 300, 1361-1364.
24. Winner, S. J., C. A. Morgan, J. G. Evans. Perimenopausal risk of falling and incidence of distal forearm fracture. *BMJ*, 1989, 298, 1486-1488.
25. Cooper, C., G. Campion, L. J. III Melton. Hip fractures in the elderly: a world wide protection. *Osteoporosis*, 1992, 2, 285.

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

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
Assoc. Prof. Anna-Maria Borisova, MD
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Албенска декларация

Приета по време на Шестия варненски международен симпозиум по затлъстяване и съпътстващи заболявания, състоял се в Албена от 30 май до 1 юни 2000 г., организиран от Българската асоциация „Затлъстяване и съпътстващи заболявания“

Albena Declaration

Adopted at the Sixth Varna International Symposium on Obesity and Associated Diseases, organized by the Bulgarian Obesity and Related Diseases Association, held 30th May through 1st June 2000 in Albena

Участващите в Симпозиума, сред които проф. Стефан Рьоснер, президент на Световната асоциация за изучаване на затлъстяването (IASO), експерти от Япония, Гърция, Италия, Германия, Белгия – общо 16 страни – анализираха медицинските и социалните проблеми на затлъстяването, оценени в международен и национален план. Направени бяха няколко заключения:

1. Затлъстяването е хронично заболяване, често започващо от детска възраст. Наред с хипертонията и дислипидемията то е първостепенен рисков фактор за увеличаване на заболяемостта и инвалидността, следвани от икономически разходи. В някои региони на Европа от затлъстяване страда 40–50% от населението. България е сред 6-те европейски страни (заедно с Югославия, Чехия, Румъния), където затлъстяването е най-широко разпространено: у нас 47% от населението над 18-годишна възраст е с индекс на телесна маса над горната граница 25. Причините за явлението се коренят в нездравословно хранене, хиподинамия, липса на навици за системно спортуване, наслагващи се

стресови въздействия, незадоволителна здравна и обща култура. Най-нови изследвания установяват изменения в кръвоносните съдове у деца с наднормено тегло дори на възраст 10 години. Разпространението на една от формите на диабет, нетипична за тази възрастова група, нараства застрашително. Честотата на хипертоничната и исхемичната болест е много висока. България е на едно от първите места в света по смъртност, причинена от исхемична болест на сърцето и мозъчно-съдова болест.

2. Редукцията на телесно тегло води до съществено подобрение на рисковите фактори за възникване и развитие на сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания, захарен диабет тип II, за цялостния здравен статус на пациентите.

3. Успехът на борбата с болестното свръхтегло зависи от активното съучастие на обществото като цяло, на средствата за масова информация и последователното включване на всички държавни институции. В България организиратите усилия за ограничаване на наднорменото

тегло, профилактика и лечение на затлъстяването не са били на висота. През последните години обаче дори незадоволителното ниво търпи обратен разво̀итие.

Българската асоциация по затлъстяване и съпътстващи заболявания – член на Европейската и на Международната асоциации, съвместно с Българската липидна лига, Българската лига по хипертония и Научното дружество по ендокринология, в съответствие с Миланската декларация, приета през 1999 г. от 24 европейски страни, включително и България, се обръщат към българското Правителство – Министерството на здравеопазването, Министерството на образованието и науката, Министерството на земеделието, Министерството на търговията, Комитета за младежта и спорта – към неправителствени организации и цялата българска общественост: да бъдат обединени усилията на партньорски принцип за организиране на мерки, насочени към ограничаване на епидемията от наднормено тегло и затлъстяване. Забележими резултати е възможно да бъдат постигнати чрез реалистични ДЪРЖАВНИ ПРОГРАМИ, КОИТО ОТРАЗЯВАТ НОВИТЕ МОДЕРНИ ЖИТЕЙСКИ СТАНДАРТИ И СТРАТЕГИИ за предотвратяване на заболяването и неговите предвестници.

За целта апелираме:

- Да се постави начало на здравно-образователни инициативи с цел повишаване на здравната култура на българското общество, да се предложат на обществото и гражданството модели за нов стил на живот, да се обучат болните със затлъстяване в практики за регулиране и контрол на телесното тегло. Тяхното огласяване е възможно чрез електронните медии, централния, местния и специализирания печат, чрез обучение на инструктори.

- Препоръчва се на Министерството на здравеопазването и неговите структури да приеме проблема „Затлъстяване“ като приоритетен в националната здравна стратегия, имайки предвид рисковото му значение за развитие на сърдечно-съдови заболявания, захарен диабет, дислипидемии, за увеличена болестност и смъртност.

- Да има строг контрол върху продукцията на хранителната индустрия и вносните храни. Върху хранителните продукти да има етикет, който да оповестява състава и енергийността. Една от темите на преговорите между България и

Европейския съюз е „Защита на потребителите и тяхното здраве“.

- В основните, средните и висшите училища да бъдат оптимизирани условия за здравословни спортни занимания.

- Семейните лекари, общопрактикуващите лекари да бъдат образовани по проблемите на затлъстяването и съпровождащите го заболявания, за да бъдат в състояние да открият началните признаци на нарастващото телесно тегло и да съдействат за своевременното му регулиране. Медицинските професионалисти да усъвършенстват и задълбочават своите познания за болестното свръхтегло с оглед подобряване на здравното обслужване в тази област.

- Да се направят постъпки за включване на съвременно медикаментозно лечение на затлъстяването в листата за реимбурсиране от Здравноосигурителната каса.

- Да се създадат преференциални условия за развитие на лечебно-изследователски центрове, занимаващи се с проблемите на болестното свръхтегло, в съответствие с Петата рамкова програма на Европейския съюз, на чийто раздел „Качество на живот“ България е координатор.

Доц. Светослав Ханджиев

Председател на Българската асоциация по затлъстяване и съпътстващи заболявания



Проф. Атанас Киряков

Председател на Българската липидна лига



Проф. Чудомир Начев

Председател на Българската лига по хипертония

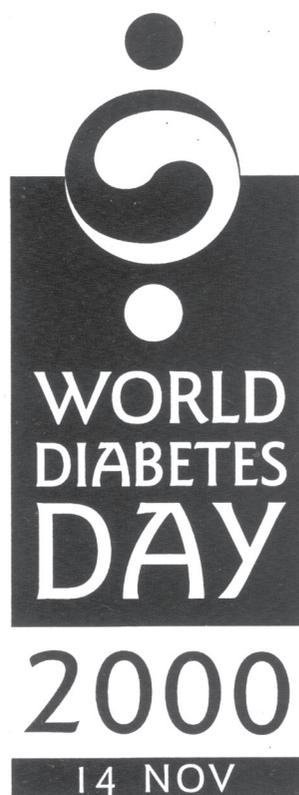


Проф. Драгомир Коев

Председател на Научното дружество по ендокринология



Албена
01.06.2000.



Световен диабетен ден - 14 ноември 2000 г.

Традиционният световен диабетен ден през 2000 г. ще премине под мотото:

**„ДИАБЕТ И НАЧИН НА ЖИВОТ
ПРЕЗ НОВИЯ ВЕК“**

Застаряващото население, нездравословното хранене, затлъстяването и все по-заседналият начин на живот са ключовите фактори, които са в основата на непрекъснатото увеличение на захарния диабет в света. Време е за действие! Всички ние можем да предприемем мерки да намалим риска от поява и развитие на диабет. Затова призивът към всички хора е:

**„ПОМНЕТЕ! ВАШЕТО ЗДРАВЕ
Е ВЪВ ВАШИТЕ РЪЦЕ!“**

Ново ръководство по ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

През октомври 2000 г. излиза от печат ново ръководство по ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, под редакцията на проф. Боян Лозанов, д.м.н. В авторския колектив участват 23 изтъкнати преподаватели от Клиничния център по ендокринология и геронтология, както и от други катедри на Софийския медицински факултет. Книгата с обем 1100 стр. е отпечатана в голям формат и е илюстрирана с над 1000 фигури, диаграми и таблици.

В новото ръководство в съвременен аспект са представени основните проблеми на клиничната и фундаменталната ендокринология, функционалната и образната диагностика, медикаментозното и хирургическото лечение на ендокринните заболявания. В отделни раз-

дели са разгледани принципите на хормоналната регулация, генетиката и имунологията на ендокринната патология, ендокринните хипертонии, дислиппротеинемииите, затлъстяването и други интердисциплинарни проблеми.

Книгата е ценен източник на информация не само за ендокринолози, но и за широк кръг специалисти в други области на медицината, имащи отношение към физиологията и патологията на ендокринната система. Разпространението ѝ е осигурено чрез книжарниците за специализирана медицинска и научна литература в цялата страна

**Издателство „ТИЛИА“
Академично издателство
„Акад. Марин Дринов“**



EUROPEAN FEDERATION
OF ENDOCRINE SOCIETIES

5th european
congress of
endocrinology

9-13 JUNE 2001
TURIN-ITALY

Lingotto
Congress
Center
of Turin



Centro Congressi
Internazionale s.r.l.
Corso F. Ferrucci, 6
10138 Torino (Italy)
Phone: +39 011 434 79 00
Fax: +39 011 434 78 08
E-mail: efes2001@ibow.com
<http://www.ibow.com/efes.2001>

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Българско дружество по ендокринология

Journal

ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

Списание „Ендокринология“, издание на Българското научно дружество по ендокринология, излиза в четири книжки годишно. В него се отпечатват оригинални научни статии, казуистични съобщения, обзори, рецензии и съобщения за проведени или предстоящи научни конгреси, симпозиуми и други материали в сферата на клиничната ендокринология. 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 пишещата 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 фамиленото име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамиленото 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)

Всяка седмица

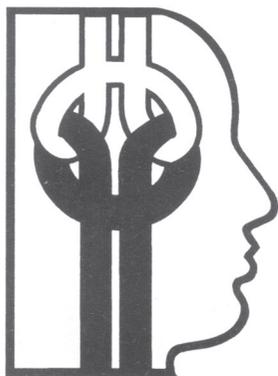
ФОРУМ

МЕДИКУС

*вестникът
на професионалистите
в медицината*

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

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

Отговорен редактор
Румен Нинов

Първа корица и графичен
дизайн
Румен Нинов

Издателска къща "БЕТАПРИНТ"
София, ул. 11 август №1А

Печат "График - К"
София, ул. Поп Груйо № 40

ВАЖНО

Редакционната колегия съобщава, че абонамента за списание „Ендокринология“ за 2001 г. ще се извършва чрез Български пощи (не чрез ЦИМ, както досега). Цената за 4 книжки е 20 лв. След изтичане на абонаментния период за български списания, няма да бъде възможно допълнително абониране.

Цена на една книжка за свободна продажба е 7 лв.

За допълнителна информация – тел. 02/522-342, факс 02/522-393

Цена на брой 2/2000 г. за свободна продажба е 5 лв.