



ISSN 1310-8131

Том VII / Volume VII

Книжка 2 / Number 2, 2002

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ **ENDOCRINOLOGIA**

Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Гл. редактор: Боян Лозанов
Научен секретар: Филип Куманов

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

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

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

ISSN 1310-8131

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том VII, кн. 2, 2002

Съдържание

Резюмета на оралните и постерните научни доклади на VIII национален симпозиум „Акад. И. Пенчев“ „ОСТЕОПОРОЗАТА - ДНЕС И УТРЕ“	4
Азбучник на авторите	34

Оригинални статии

С. Владева, Е. Милиева

Експериментални проучвания за влиянието на амониевия ванадат върху Ca^{2+} -каналите и възможен инсулиноподобен ефект

65

В. Йотова, В. Цанева

Раждането на деца с малки спрямо гестационната възраст размери - рисков фактор за нарушения в глюкозния толеранс

72

С. Захариева, А. Стойнев

Циркадианни ритми на артериално налягане и сърдечна честота при болни с първичен адостеронизъм

80

Указания за авторите

88

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

The Journal is indexed in:
• ExtraMed (London)
• Elsevier Science (Amsterdam)
• Raymon Mulford Library (Ohio)
• Bulgarian Citation Index

Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. VII, number 2, 2002

Contents

Abstracts of oral and poster communications of VIII National Symposium „Acad. I. Penchev“ <i>OSTEOPOROSIS - TODAY AND TOMORROW</i>	37
Author's index	64
Original Articles	
S. Vladeva, E. Milieva Experimental Assessment of Ammonium Vanadate Influence on Ca ²⁺ -Channels and Possible Insulinomimetic Effect	65
V. Iotova, V. Tzaneva Low Birth Weight for Gestational Age - a Risk Factor for Glucose Tolerance Impairment	72
S. Zacharieva, A. Stoynev Circadian Rhythms of Arterial Pressure and Heart Rate in Hypertensive Patients with Primary Aldosteronism	80
Instructions to Authors	88

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>

Списък на научните доклади изнесени на VIII национален симпозиум „Акад. Иван Пенчев“

О-1	Идентифициране на пациенти, нуждаещи се от лечение за остеопороза - Дж. А. Канис 6	- Р. Ковачева, Т. Хаджиева, Г. Кирилов, Е. Маринова 12	
О-2	Остеопорозата днес - А-М. Борисова 6	О-14	Остеопороза при синдрома на Cushing - С. Захариева, М. Орбецова 12
О-3	Фармакоикономически подход за намаляване на фрактурния риск при остеопороза - В. Христов 7	О-15	Вторична остеопороза при хиперпаратиреоидизъм - Р. Ковачева, М. Радева, Н. Кънев, А-М. Борисова, С. Кривошиев, Г. Кирилов 13
О-4	Остеопороза: значение на ранната диагноза при "тихата епидемия" - Д. Хаджидакис 7	О-16	Ренална остеодистрофия - Ц. Велковски, С. Кривошиев 14
О-5	Ефекти на селективния естроген рецепторен модулатор Raloxifene при остеопороза - Р. Ризоли 8	О-17	Ревматични болести и остеопороза - Й. Шейтанов 14
О-6	Хормон-заместващата терапия (ХЗТ) – реалната профилактика - Е. Рачев 8	О-18	Минерално съдържание на шийката на бедрената кост при жени с начална артроза на тазобедрената става - П. Солаков, С. Кузманова, А. Баталов, С. Андреев, Д. Пенев 15
О-7	Влияние на хормонално- заместващата терапия върху инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност при жени със захарен диабет тип 2 в менопауза - А-М. Борисова, Ц. Танкова, Л. Даковска, Р. Ковачева, Г. Кирилов, Н. Генов, Д. Коев 9	О-19	Метаепифизарна хипертрофия и остеопороза при деца с ювенилен хроничен олигоартрит - И. Н. Бойкинов 15
О-8	Ефект на различни режими хормонално заместващо лечение (ХЗЛ) върху циркадианните ритми на артериалното налягане и активния ренин при жени в менопауза - С. Захариева, Г. Кирилов, Р. Шигарминова, Е. Начев, И. Атанасова, Н. Генов 9	О-20	Диабетна остеоартропатия - З. Каменов, В. Христов 16
О-9	Ефекти на трансдермалната естрогенова терапия върху някои вазоактивни хуморални фактори и 24-часово артериално налягане при нормотензивни жени в менопауза - С. Захариева, И. Атанасова, Г. Кирилов, К. Калинов, Р. Шигарминова, Е. Начев, Н. Асланова 10	О-21	Костна минерална плътност на прешленни тела и на цяло тяло - М. Боянов, Ж. Бонева, Е. Харангозо, В. Христов 16
О-10	Остеопорозата днес и утре - рентгенологични аспекти - В. Хаджидеков 11	О-22	Роля на генетичните фактори в патогенезата на остеопорозата - И. Атанасова 17
О-11	Предизвикателства на остеопорозните фрактури - П. Тивчев 11	О-23	Костна минерална плътност при болни със синдрома на Търнер и корекцията ѝ с хормон-заместваща терапия (ХЗТ) - В. В. Поворознюк, Л. И. Бондаренко, Е. В. Бондаренко 17
О-12	Остеопороза при мъжа - М. Протич 11	О-24	Профилактика на остеопорозата при деца със захарен диабет - К. Коприварова 18
О-13	Вторична остеопороза при хипертиреоидизъм	О-25	Структурно-функционално състояние на костната тъкан в пред- и следпубертетната възраст при момичета - В. В. Поворознюк, Т. В. Орлик, Д. Клотшко 18

O-26	Намалената двигателна активност в училищна възраст - предпоставка за развитие на остеопороза - Ц. Попиванова, А. Узунова, Р. Дамянова, Р. Рускова	19
O-27	Национално проучване на хранителния прием на микроелементи, свързани с изграждане на костната система при ученици на възраст 7-19 години - Л. Иванова, С. Петрова, Б. Боева	19
O-28	Принципи при измерването на костната минерална плътност. Референтен анализ - В. Р. Йорданова	20
O-29	Рентгенова абсорбциометрия (остеоденситометрия) - М. Боянов	20
O-30	Количествената ултразвукова денситометрия - между очакванията и реалността - А. Шинков ...	21
O-31	Показания за остеоденситометрия. Реимбурсиране - П. Попиванов	21
O-32	Остеопорозата утре - А-М. Борисова	22

ПОСТЕРНА СЕСИЯ

P-1	Кортикоид-индуцирана остеопороза - едно ново предизвикателство - С. Темелкова	24
P-2	Livial® в лечението на постменопаузалната остеопороза: експериментални и клинични данни - В. В. Поворознюк, Н. В. Григориева	24
P-3	Предсказване на костната минерална плътност на прешленни тела от целотелесен скен - М. Боянов, П. Попиванов	25
P-4	Определяне на костно-минералната плътност при мъже над 50 години с хипертиреозидизъм - К. Христов, Л. Коева, Т. Кюсева	25
P-5	Хипертиреозидизъмът в постпарталния период - рисков фактор ли е за остеопения и остеопороза? - М. Петрова, Б. Балев, Л. Коева	26
P-6	Рискови фактори - алкохол и цигари, за остеопороза при мъже - Е. Енчев	26
P-7	Остеопороза при болни с диабетно стъпало - Х. Бохчелян, Л. Коева	27
P-8	Модел на програма за профилактика на остеопорозата - М. Гавраилова, К. Иванова, В. Рашева, Е. Динчева	27
P-9	Познания и мотивация - важни условия за успешно лечение - А-М. Борисова	28

P-10	Български образователни антиостеопорозни програми в Интернет - А-М. Борисова, Р. Ковачева, А. Шинков	28
P-11	Артериално налягане, активен ренин и костен метаболизъм при жени в менопауза, лекувани с амлодипин и хормон-заместващо лечение (ХЗЛ) - С. Захаријева, Р. Шигарминова, Е. Начев, З. Каменов, И. Атанасова, М. Орбецова, А. Стойнев, Н. Дончева, А-М. Борисова, Д. Цингилев	29
P-12	Малки дози Aspirin и хормон-заместващото лечение (ХЗЛ) в профилактиката на сърдечно-съдовия риск при менопаузални жени - С. Захаријева, Е. Начев, Р. Шигарминова, И. Атанасова	29
P-13	Ефект на Dydrogesterone върху инсулиновата чувствителност и окислителния стрес при постменопаузални жени със захарен диабет - А-М. Борисова, Ц. Танкова, П. Каменова, Л. Даковска, Г. Кирилов, Р. Ковачева, Н. Генов, Д. Коев	30
P-14	Предварителни данни от приложението на препарата Raloxifene (Evista) - М. Ангелова, А. Сарафова, Р. Иванова, Р. Ковачева, А. Шинков, А-М. Борисова	30
P-15	Индапамид - алтернатива на тиазидите в лечението на реналната хиперкалциурия и остеопороза - С. Симеонов, Д. Илиев, Н. Ботушанов, Е. Кумчев, Е. Енчев, Д. Троев, М. Минчева, М. Павлова, Б. Нончев	31
P-16	Антирезорбтивните анти-остеопорозни препарати без допълнително приложение на калций и витамин D променят динамиката на бета-клетъчната функция - А-М. Борисова, Л. Даковска, Г. Кирилов, Р. Ковачева, А. Шинков, Р. Иванова	32
P-17	Лечение на Osteogenesis imperfecta с рекомбинантен човешки растежен хормон (rhGH) - Л. Пенева, Е. Стефанова, Д. Илиев	32
P-18	Паралел и дисоциация между структурно-анатомичните промени в прешленовите тела и промените в аксиалната мускулатура при остеопороза - С. Стоянова, В. Манолов, Е. Палазова, С. Радева, В. Икономова	33
P-19	Три минерала и три витамина - фактори в превенцията и лечението на остеопорозата - Ф. Рибарова, С. Шишков, Н. Ризов	33

О-1

Идентифициране на пациенти, нуждаещи се от лечение за остеопороза

Дж. А. Канис

*Колаборативен център по метаболитни костни заболявания към СЗО
Медицински университет Шефилд
Шефилд - Великобритания*

Последните 10 години се характеризират със значителен прогрес в изследванията на остеопорозата, включващи разработка на диагностични техники, задълбочаване на познанията върху патогенезата на остеопорозата и еволюцията на ефективни начини на лечение. Независимо от това съществуват недостатъчно проучени проблеми, отнасящи се до ефективното прилагане на практика на лечебните стратегии. Последните могат да се основават на глобален подход, при който целта е да се промени разпределението на костно-минералната плътност (КМП) в населението като цяло - примерно чрез поощряване на физическите упражнения, отказване на цигарите или манипулиране на приема на калций с диетата. Доказателства за ефективността на такива подходи обаче липсват и тяхната осъществимост никога не е била подлагана на тестове. Алтернативен подход е стратегията на "повишен риск", при която сегменти от популацията, изложени на висок риск, се определят като обекти за интервениране - примерно масови профилактични прегледи на жени в менопауза. Има редица причини, поради което това е неприложимо за момента.

Специален проблем с КМП е, че независимо от високата му специфичност неговата чувствителност (процент на откриване) по отношение резултата от фрактури е ниска и по тази причина се налага лечебните стратегии да бъдат съобразени с рисковите фактори, действащи независимо от КМП и следователно увеличаващи предсказващата стойност на теста. Тези фактори включват възраст, счупване на бедрената шийка във фамианата анамнеза, високо ниво на костния метаболизъм, нисък индекс на телесна маса и невро-мускулна недостатъчност. Нали-

чието на изброените фактори увеличава риска от фрактура над този, който би могъл да се обясни на базата на костно-минералната плътност. Следователно диагностичните прагове се различават от тези на интервениране. Праговете на интервениране би следвало да се базират на абсолютния риск от клинично значими резултати.

Рискът от настъпване на фрактура се определя оптимално като вероятност за счупване в един относително дълъг интервал от време (примерно 10 години). И не на последно място поставянето на праг за интервениране ще зависи от икономически съображения в здравеопазването, които са анализирани в шведската популация. Необходими са модификации в различните страни с оглед на различните цени и рискове в различните региони на света.

О-2

Остеопорозата днес

А-М. Борисова

*Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология
Медицински университет - София*

В света се очертава тенденция на увеличение в броя на лицата над 65-годишна възраст. Това фокусира вниманието на медицинските професионалисти и здравната администрация върху запазване качеството на живот, както и на продължителността на живот. Главен фактор за запазване качеството на живот е профилактиката и лечението на най-честите инвалидизиращи заболявания - костно-ставните, а именно остеопорозата и артритата. Демографските тенденции показват, че хората ще трябва да продължават да работят и в по-напреднала възраст - над 65 години. Това ще увеличи неблагоприятните социални и икономически последици от силно ограничената активност и инвалидизация на по-възрастните хора с тези заболявания.

Тринадесет до 18% от жените и 3 до 6% от мъжете на и над 50-годишна възраст имат остеопороза; 37 до 50% от жените и 28 до 47% от мъжете на и над 50-годишна възраст имат остеопения. Главната здравна последица от остеопорозата е повишеният риск от фрактури - една от 3 жени и един от 8 мъже на и над 50-годиш-

на възраст през живота си ще получат остеопорозна фрактура. Всички фрактури на бедрената шийка се хоспитализират и само 8% от вертебралните; 3/4 от бедрените фрактури са при жени; 600 000 болнични посещения и 2 милиона лекарски амбулаторни визити годишно се правят само за бедрените фрактури, като за лечението им се изразходват 63% от всички средства за остеопороза.

Напредващата възраст и ниската костна минерална плътност са двата основни рискови фактора за остеопорозни фрактури. Другите рискови фактори са: раса, ранна менопауза/естрогенен дефицит, фамилна обремененост, лични фрактури, ниско BMI, диетични фактори, вредни навици, хроничен прием на лекарства, склонност към падания, както и повишената интензивност на костното ремоделиране.

Костната здравина е амалгама от две компоненти - костната минерална плътност (BMD) и качеството на костта, която не може да се определи директно. BMD определя около 70% от костната здравина и така се оценява рискът от фрактури.

Заключение. Имайки предвид високата финансова и социална цена на остеопорозните фрактури, трябва да се създаде стратегия за рано диагностициране и лечебен подход на остеопорозата.

О-3

Фармакоикономически подход за намаляване на фрактурния риск при остеопороза

В. Христов

Клиника по ендокринология

МБАЛ "Александровска"

Медицински университет - София

Остеопорозата е сериозен здравен проблем в съвременния свят предвид широкото ѝ разпространение, обхващащо 1 от всеки 4 жени след менопаузата, както и двата пола след 70-годишна възраст. Здравните, социалните и икономическите стойности на основната ѝ клинична манифестация - остеопорозните фрактури, са

значителни - още повече, че в периода между 1950 и 1990 г. честотата на фрактурите се увеличава с 1-3% годишно. Все по-нарастващото значение на остеопорозата, комбинирано с наличието и прилагането на различни съвременни терапевтични стратегии, вероятно ще повиши възможностите за профилактика и успешно лечение на това сериозно заболяване. Съвременният лечебен подход изисква взимане на такова решение, при което най-добре да се използва наличната база данни, за да се избере оптимална лечебна схема. Прави се преглед на доказателствените данни за предотвратяване на остеопорозните фрактури, като се анализират подходящи фармакоикономически модели, приложени в съвременната клинична практика.

О-4

Остеопороза: значение на ранната диагноза при "тихата епидемия"

Д. Хаджидакис

Президент на Гръцкото дружество за изучаване на костния метаболизъм, Атина - Гърция

Остеопорозата или "тихата епидемия" и клиничните последици (като патологична фрактура) понастоящем представлява медицински проблем с непрекъснато увеличаващо се социално-икономическо отражение. Следователно ранната диагноза е задължителна с оглед предотвратяване на заболяването или терапевтичното му повлияване. Костната денситометрия е била и си остава златният стандарт при оценката на риска от бъдещи фрактури. Независимо от това други параметри като рискови фактори за остеопороза играят решаваща и дори ключова роля в тази насока. Биохимичните маркери на костната обръщаемост са допълнителни средства, като главната им роля е проследяване на развитието на болестта и мониториране на отговора на провежданото лечение в комбинация с костната денситометрия. СЗО определя критериите за остеопения ($-2,5 < T\text{-score} < -1$) и остеопороза ($T\text{-score} < -2,5$). Остеопенията обаче трябва да бъде анализирана и преценявана на индивидуална база в контекста на фамилната обремененост

с остеопороза, наличието на рискови фактори и други заболявания в анамнезата на пациента, за които се знае, че представляват вторични причини за остеопороза. Костната денситометрия се провежда чрез двойна или единична енергийна рентген-абсорбциометрия, характеризираща се с добра прецизност и точност. Последната се приема като мярка за пресъздаване, което от своя страна има огромно значение за достоверно интерпретиране на получените резултати. Напоследък в практиката е въведена ултрасонометрията за оценка на костното състояние, която дава информация за количеството кост (маса) и до известна степен косвено - за костната архитектура. Макар и подходяща за целта на масови профилактични изследвания, нейната възпроизводимост все още не е на необходимото ниво.

О-5

Ефекти на селективния естроген рецепторен модулатор Raloxifene при остеопороза

Р. Ризоли

*Колаборативен център по остеопороза и костни заболявания към СЗО
Клиника по вътрешна медицина
Университетска болница
Женева - Швейцария*

Raloxifene представлява селективен естроген рецепторен модулатор, който си взаимодейства с рецепторите на естрогена в различните органи. В костите действа като агонист на естрогена, в гърдата и матката - като антагонист на естрогена. Селективността на Raloxifene-действието според прицелната тъкан (обекта) е във връзка с тъканноспецифичното наличие на коактиватори или ко-репресори, които допринасят за агонистичните или антагонистичните свойства на комбинацията Raloxifene/естроген рецептор. В обширно изпитание, включващо над 7700 пациенти с постменопаузална остеопороза, със или без фрактура, проведено в продължение на 3 години, се доказва, че Raloxifene намалява костния метаболизъм, за което говори редуцията на серумните нива на костноспецифичната ал-

кална фосфатаза и отделянето с урината на пиридиниум, както и увеличението на костната минерална плътност в гръбнака и бедрената кост. Тези промени се свързват със значително над 40% намаление на честотата на вертебрални фрактури както при пациентите със, така и при тези без фрактури (JAMA, 282:637-47, 1999). Сnižението на честотата на вертебралните фрактури е значително още на първата година от лечението, което говори за бързо начало на действието на Raloxifene. Периферните фрактури не се повлияват значимо. Raloxifene-лечението води до силно изразена редуция на развитието на рак на гърдата. Не се наблюдават странични ефекти по отношение на матката. Рискът от венозна тромбоза и емболия показва увеличение по същия начин, както при естроген-заместваща терапия. След удължаване на изпитанието с 1 година (т. е. 4 години) ефектът върху костния метаболизъм, костната минерална плътност, честотата на вертебралните фрактури и рака на гърдата се потвърждава напълно. Това са резултати, доказващи положителното влияние на Raloxifene върху риска от вертебрални фрактури при остеопороза в постменопаузата. Следователно Raloxifene трябва да се приеме като значителен напредък на фармакологичното лечение на остеопорозата.

О-6

Хормон-заместващата терапия (ХЗТ) – реалната профилактика

Е. Рачев

МБАЛ "Св. Анна" – София

Представени са клиничните възможности на съвременното хормонално заместване за профилактиката на постменопаузалната остеопороза. Разгледани са механизмите на действие както на естрогените, така и на гестагените, включително директните им пострецепторни ефекти *in vitro* и *in vivo*. Проследена е промяната на костната плътност в зависимост от времето на започване на хормоналната профилактика. Посочени са основните принципи на хормон-заместващото лечение, включително и на всич-

ки класически и модерни начини на приложение на естрогените заедно с техните предимства и недостатъци. Анализирани са фармакоикономически данни за ефективността на хормоналната профилактика по отношение на постменопаузалната остеопороза.

О-7

Влияние на хормонално-заместващата терапия върху инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност при жени със захарен диабет тип 2 в менопауза

**А-М. Борисова, Ц. Танкова,
Л. Даковска, Р. Ковачева,
Г. Кирилов, Н. Генов, Д. Коев**
*Клиничен център по ендокринология
и геронтология
Медицински университет - София*

Целта на настоящото проучване е да се изследва ефектът на две схеми на хормон-заместваща терапия (ХЗТ) върху инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност при жени със захарен диабет тип 2 в менопауза. Изследвани са 13 жени със захарен диабет тип 2 в менопауза на средна възраст $52,9 \pm 6,5$ години и среден ИТМ $27,3 \pm 4,4$ kg/m². Като контролна група са изследвани 16 жени в менопауза с нормален глюкозен толеранс на средна възраст $54,7 \pm 5,0$ години и със среден ИТМ $24,3 \pm 3,7$ kg/m². Фазите на инсулинова секреция – първа (ПФИС) и втора (ВФИС), и площта под кривата (ППК) на инсулиновата секреция са изследвани в хода на ВГТТ, а инсулиновата чувствителност – чрез индекс НОМА. Приложени са две различни схеми на ХЗТ за период от 3 месеца – естрадиол валерат и ципротерон ацетат (Climen, Schering) и трансдермален 17-бета естрадиол (System TTS 50, Janssen Cilag) и 10 дни месечно по 10 mg дневно дидрогестерон (Duphaston, Solvay). След приложение на естрадиол валерат и ципротерон ацетат установихме значимо увеличение на ПФИС (с 33%, $p < 0,05$) и на ВФИС (с 29%), както и

снижение на инсулиновата чувствителност с 20,6%. Инсулиновата чувствителност се подобри значимо (с 64,5%, $p < 0,02$) след приложение на трансдермален 17-бета естрадиол и дидрогестерон, което бе съпроводено от значимо снижение на инсулинемията на гладно, на ПФИС (с 37%) и на ППК за тоталната инсулинова секреция. Резултатите от проведеното проучване показват, че на жени със захарен диабет тип 2 в менопауза трябва да се назначава ХЗТ поради благоприятния ѝ ефект върху инсулиновата секреция и инсулиновата чувствителност. В случаите на превалиращ дефект на нивото на инсулиновата секреция трябва да се предпочита естрадиол валерат и ципротерон ацетат, докато дидрогестерон в комбинация с трансдермален естроген е подходящ при водеща инсулинова резистентност.

О-8

Ефект на различни режими хормонално заместващо лечение (ХЗЛ) върху циркадианните ритми на артериалното налягане и активния ренин при жени в менопауза

**С. Захариева, Г. Кирилов,
Р. Шигарминова, Е. Начев,
И. Атанасова, Н. Генов**
*Клиничен център по ендокринология
и геронтология
Медицински университет - София*

Хормонално-заместващото лечение (ХЗЛ) се явява основно профилактично средство за сърдечно-съдови заболявания при жени в менопауза. Механизмите на вазопротективния ефект на това лечение са комплексни. Малко се знае за влиянието на оралните и трансдермалните режими на ХЗЛ върху ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) и артериалното налягане (АН).

Настоящото 3-месечно проучване включва 28 жени в менопауза на възраст 45-55 години, разделени на 2 групи: група 1 - 12 жени с

естествено възникнала менопауза и нормално АН на орално лечение с Climen (Shering), съдържащо естрадиол валерат и ципротерон ацетат; група 2 - 16 нормотензивни жени с хирургически индуцирана менопауза на трансдермално лечение Climara (Shering), съдържащо 17 β -естрадиол.

Не се отчита сигнификантно повлияване на клинично измереното АН след лечение с двата препарата. Двадесет и четиричасовото Холтер-мониторирание на АН обаче показва сигнификантно спадане на систолното АН (дневно, нощно и 24-часово) при лечението само с естрадиол. Тенденция към по-ниско систолно АН, достигаща сигнификантност само при нощното АН, се наблюдава след лечение с Climen. Диастолното АН не се повлиява сигнификантно и от двата режима ХЗЛ. Сърдечната честота се забавя сигнификантно след трансдермалното лечение. Активният ренин не търпи значими промени и в двете групи.

Настоящото проучване показва, че двата режима на ХЗЛ водят до снижение на АН при нормотензивни жени в менопауза, по-изразено през нощта. Засилването на нощния спад на АН може поне отчасти да допринесе за благоприятните ефекти на ХЗЛ върху сърдечно-съдовата система.

О-9

Ефекти на трансдермалната естрогенова терапия върху някои вазоактивни хуморални фактори и 24-часово артериално налягане при нормотензивни жени в менопауза

С. Захариева, И. Атанасова, Г. Кирилов, К. Калинов, Р. Шигарминова, Е. Начев, Н. Асланова

*Клиничен център по ендокринология и геронтология
Медицински университет - София*

Механизмите на вазопротективния ефект на хормонално-заместващото лечение (ХЗЛ) не са напълно изяснени, но вероятно включват директно влияние върху кръвоносните съдове чрез модулиране на ендогенните вазоконстриктори и вазодилататори. Повечето проучвания са насочени към действието на естрогените върху простаглицина и азотния окис, докато данните за ефекта на естроген-заместващото лечение (ЕЗЛ) върху съдовия ендотелиален растежен фактор (VEGF) и простаглицин Е2 са оскъдни. Целта на проучването е да се изследва ефектът на непрекъснатото трансдермално ЕЗЛ върху серумните нива на VEGF, активен ренин и простаглицин Е2 при нормотензивни жени с хирургически индуцирана менопауза. Проведено е 24-часово Холтер-мониторирание на артериалното налягане (АН) за определяне ефекта на естрогените върху средните дневни и нощни нива на систолното и диастолното АН. ЕЗЛ има за резултат сигнификантно повишаване нивата на VEGF и простаглицин Е2. Активният ренин не се променя значимо. Холтер-мониториранието на АН показва сигнификантно понижаване на систолното АН (дневно, нощно и 24-часово). Показването на нивата на VEGF и простаглицин Е2 вследствие лечението предполага естроген-индуцирано вазодилаторно действие. Така ест-

роген-медираното повишаване на серумните концентрации на VEGF и простагландин E2 може би се явява един механизъм, по който ХЗЛ оказва благоприятен ефект върху сърдечно-съдовата система.

O-10

Остеопорозата гнес и утре - рентгенологични аспекти

В. Хаджидеков

МБАЛ „Александровска“

Медицински университет - София

Рентгенографското изследване остава ценен метод за оценка на морфологичните изменения на костите при остеопороза, дори в ерата на остеоденситометрията. Широката достъпност на този класически метод и ползването му за диагностика, стадиране и визуализация на усложненията при редица заболявания, придружаващи или причиняващи остеопороза, определят мястото му в съвременния диагностичен набор. В исторически аспект редица методики са базирани на конвенционалната рентгенография - те включват методики за визуална оценка и морфометрични такива.

Известно е, че техниката на конвенционалната рентгенография е от съществено значение при оценка на структурата и плътността на костта. Дигитализацията на конвенционалния рентгенов образ носи редица предимства в получаването на класическите образи, но не отменя предизвикателствата при интерпретацията им, особено при поротични кости. Опитът на интерпретатора на образа в класическата рентгенова остеология има по-голяма роля в сравнение с някои от по-информативните съвременни методи.

Интегрирането на преценката с други рентгенови методи е полезна при съблюдаване на правилата за минимално лъченатоварване на пациента.

O-11

Предизвикателства на остеопорозните фрактури

П. Тивчев

Университетска болница

„Царица Йоанна“ - София

На базата на клинична серия от 3000 фрактури, лекувани в Клиниката по ортопедия и травматология на МБАЛ "Царица Йоанна" за периода 1995-2001 г., авторът представя специфичните трудности, които остеопорозните фрактури поставят пред травматолога.

Специално внимание е отделено на следните проблеми:

- Епидемиологични – постоянно нарастваща бройка на геронтологичната група болни, необходима болнична база, ангажимент на здравен персонал и финансова обезпеченост;

- Диагностични – атипична клинична картина, трудности в първичната диагностика, маскирана рентгенова симптоматика;

- Лечебни – придружаващи заболявания, трудности при анестезията, промени в механичните качества на костта, трудности в остеосинтезата и неадекватна рехабилитация.

Предложени са и някои възможности за преодоляване на тези проблеми, но на първо място се подчертава голямата социо-икономическа роля на профилактиката на остеопорозата и превенцията на остеопорозните фрактури.

O-12

Остеопороза при мъжа

М. Протич

Клиника по ендокринология

МБАЛ "Александровска" - София

Остеопорозата и свързаните с нея фрактури са значимо натоварване за общественото здравеопазване не само при жените след менопауза, но са и основен източник на морбидитет, mortalитет и сериозни финансови разходи при възрастните мъже.

Прави се обстоен епидемиологичен преглед за разпространението на мъжката остеопо-

роза, на остеопорозните фрактури при мъжете, както и факторите, обуславящи развитието на остеопорозата при мъжете. Авторът обсъжда класификацията и етиологията на мъжката остеопороза. Разглежда се подробно клиничната оценка, както и стратегията на лечението и превенцията на остеопорозата при мъжете.

О-13

Вторична остеопороза при хипертиреозидизъм

Р. Ковачева, Т. Хаджиева*,

Г. Кирилов, Е. Маринова

УСБАЛЕНГ "Акад. Иван Пенчев" - София

** МБАЛ "Царица Йоанна" - София*

Хипертиреозидизмът обичайно се съпътства от повишени загуби на Са и Р през бъбреците и стомашно-чревния тракт. Доказано е, че това се дължи преди всичко на общо повишения костен метаболизъм, с доминиране на костното разграждане и манифестна хиперкалциемия при над 1/3 от болните. Разгърнатата клинична картина на остеопороза с патологични фрактури се наблюдава рядко и преди всичко при възрастни жени с хронично рецидивиращ ход на заболяването.

Проучени са две групи болни с хипертиреозидизъм, първата от които се състои от 29 жени с Базедова болест, 15 в менопауза от средно 6,7 години, на средна възраст $53,3 \pm 6,9$ години и 14 с нормален цикъл, на средна възраст $41,0 \pm 8,9$ години; средната продължителност на заболяването е $3,6 \pm 3,0$ години при жените в менопауза, като 53,3% са в активен стадий (TSH $< 0,3$ mIU/l), и $1,6 \pm 1,2$ години при останалите, 85,7% от които са с активно заболяване. Втората група се състои от 44 жени на супресивно лечение с левотироксин (L-T₄), в субклиничен хипертиреозидизъм. Шестнадесет жени са в менопауза от средно $7,9 \pm 5,2$ години, на средна възраст $56,6 \pm 5,6$ години, а останалите 28 са с нормален цикъл, на средна възраст $36,5 \pm 9,4$ години. При всички болни освен тиреоидната функция са изследвани серумни Са, Р, ALP и костна плътност (КП) на предмишница с DXA Norland.

Средната КП при жените с нормален мен-

струален цикъл варира от нормални до остеопенични стойности, докато при жените в менопауза се наблюдават различни степени на остеопения и остеопороза.

Средна КП (%)	Болни с Базедова болест		
	Общо (29)	В климакс (15)	Нормален цикъл (14)
Проксимално	$76,4 \pm 13,4$	$70,0 \pm 10,0$	$83,4 \pm 13,5$
Дистално	$80,0 \pm 18,7$	$71,3 \pm 15,9$	$89,2 \pm 17,5$
Средна КП (%)	Болни с L-T ₄ супресия		
	Общо (44)	В климакс (16)	Нормален цикъл (28)
Проксимално	$85,6 \pm 12,3$	$76,4 \pm 10,4$	$90,8 \pm 10,1$
Дистално	$90,5 \pm 18,6$	$73,9 \pm 11,9$	$100,0 \pm 14,7$

При болните с нормален цикъл, както и общо за двете групи е налице статистически значима разлика между проксимална и дистална КП, за разлика от болните в менопауза, където тя не е значима. В двете групи се установява значима негативна корелация между възраст и КП и между ALP и КП. Сравняването на проксимална и дистална КП между двете групи показва статистически значимо по-ниски стойности при болните с Базедова болест независимо от възрастта и менструалния цикъл.

В заключение, при хипертиреозидизъм се наблюдава по-изразено намаление на КП в кортикалната кост (проксимално), отколкото в трабекуларната (дистално). Тази разлика намалява след менопаузата. Субклиничните форми на заболяването се отразяват значимо по-слабо върху КП, отколкото клинично изявените и хронично рецидивиращите форми.

О-14

Остеопороза при синдрома на Cushing

С. Захариева, М. Орбецова

Клиничен център по ендокринология

и геронтология

Медицински университет - София

Остеопорозата при синдрома на Cushing се среща при 40 до 60% от болните и в 16 до 74% води до патологични фрактури. Рентгено-

логично се изяснява при загуба на повече от 30% от минералното съдържание на костта. Патогенезата на остеопорозата е недостатъчно изяснена, въпреки че това е един от основните симптоми на заболяването. Глюкокортикоидите оказват директни и индиректни ефекти на върху костта. Те намаляват активната чревна резорбция на калций, повишават уринната калциева екскреция, понижават нивото на гонадотропните хормони, соматотропния хормон, остеобластните растежни фактори (IGF-I, TGF- β), калцитонина и повишават нивото на паратхормона. Промени в костната резорбция под влияние на глюкокортикоидите са по-слабо изявиени в сравнение с костното образуване. Основен метод на лечение на остеопорозата при синдрома на Cushing е лечението на основното заболяване. Допълнително се прилагат калций, витамин А, тиазидни диуретици, инхибитори на костната резорбция (ХЗЛ, бифосфонати, анаболни стероиди). Възстановяването на нормалната костна плътност започва след 6-ия месец, а пълно възстановяване се наблюдава след 4-ата година от началото на лечението.

O-15

Вторична остеопороза при хиперпаратиреоидизъм

Р. Ковачева, М. Радева, Н. Кънев, А-М. Борисова, С. Кривошиев*, Г. Кирилов

УСБАЛЕНГ "Акад. Иван Пенчев" - София
*МБАЛ "Царица Йоанна" - София

Началният ефект на паратиреоидния хормон е повишена костна резорбция в комбинация с потисната остеобластна функция. Вторично се активира и костното формиране. Основна клинична проява на хиперпаратиреоидизма е дифузната остеопороза с типична рентгенова симптоматика, костни кисти със или без патологични фрактури.

Проучени са две групи болни с хиперпаратиреоидизъм: 1) 14 жени с първичен хиперпаратиреоидизъм (ПХПТ), от които 9 в менопауза средно от $10,5 \pm 7,1$ години, средна възраст $58,8 \pm 6,2$ години и 5 с нормален цикъл и сред-

на възраст $34,2 \pm 6,0$ години; 2) 24 болни на хроничен хиперпаратиреоидизъм (ВХПТ), от които 14 жени (9 в менопауза средно от $9,3 \pm 6,0$ години, средна възраст $55,0 \pm 5,5$ години и 5 с нормален цикъл на средна възраст $34,8 \pm 5,9$ години) с $10,1 \pm 5,4$ години средна продължителност на ХД и 10 мъже на средна възраст $46,0 \pm 10,3$ години и 11 години средна продължителност на ХД. Диагнозата ПХПТ и ВХПТ е поставена въз основа на клинични, биохимични, хормонални, ехографски и сцинтиграфски данни. Костната плътност (КП) е измерена на предмишница с DXA Norland. При 18 болни е извършено хирургично лечение и диагнозата е верифицирана.

При болните с ПХПТ средната КП е $58,6 \pm 14,5\%$ за кортикалната кост (проксимално) и $61,6 \pm 13,1\%$ за трабекуларната кост (дистално) без значима разлика между тях, независимо от възрастта и менструалния цикъл. Значима негативна корелация ($p < 0,02$) се установява между кортикалната КП и нивото на Са и Р в серума. Негативна корелационна зависимост е налице и между ALP и кортикалната КП.

При мъжете с ВХПТ средната КП е $67,5 \pm 13,4\%$ проксимално и $71,9 \pm 21,0\%$ дистално без значима разлика между тях. При жените с ВХПТ средната КП е $51,3 \pm 19,4\%$ проксимално и $61,1 \pm 13,0\%$ дистално, със значима разлика между двете локализации както за цялата група ($p < 0,01$), така и за жените с нормален менструален цикъл ($p < 0,05$). При болните в менопауза не се установява такава. Налице е значима негативна корелация между ALP и проксималната КП при жените ($p < 0,05$), при мъжете ($p < 0,01$) и в цялата група ($p < 0,02$). Същата зависимост се наблюдава между възрастта и дисталната КП ($p < 0,05$). Проксималната КП при жените с ВХПТ е значимо по-ниска от тази при мъжете с ВХПТ.

В заключение, при ПХПТ и ВХПТ се засяга предимно КП на кортикалната кост, но след менопаузата разликата в КП проксимално и дистално се заличава. Серумната ALP е надежден маркер за повишен костен метаболизъм както при ВХПТ, така и при ПХПТ, докато серумните Са и Р са индиректен белег само при ПХПТ.

О-16

Ренална остеоодистрофия

Ц. Велковски, С. Кривошиев

Сдружение за профилактика и лечение на хронична бъбречна недостатъчност

Реналната остеоодистрофия (РО) е една от основните причини за трайна инвалидизация и силно влошаване на качеството на живот на болните, лекувани със заместващи бъбреците методи. Освен че води до човешки страдания, това важно усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност има и своите значими социални и икономически последици.

Доказано е, че РО, и по-специално нейната основна форма - вторичният хиперпаратиреоидизъм, се появява още в най-ранна фаза на хроничната бъбречна недостатъчност, при гломерулна филтрация 80-60 ml/min. Първопричина за развитието на вторичния хиперпаратиреоидизъм е дефицитът на калцитриол. Практически невъзможно е болните с бъбречна недостатъчност да достигнат до заместваща бъбреците терапия с нормална костна морфология, ако не са провеждали още отрано в хода на своето заболяване лечение с активни метаболити на витамин D. На по-късен етап важна роля за развитието на РО играят хиперфосфатемията, както и ред други, свързани с уремията или с лечението ѝ с диализа или с бъбречна трансплантация нарушения.

През последните години бяха разработени нови лечебни стратегии, които дават надежда за подобряване на резултатите от лечението на РО. Въпреки това най-добри резултати могат да бъдат постигнати единствено с ранна диагностика и третиране на това тежко усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност.

О-17

Ревматични болести и остеопороза

Й. Шейтанов

*Клиника по ревматология
Медицински университет - София*

Остеопорозата при ревматичните болести е многофакторно обусловена. В ранния стадий на редица възпалителни ставни заболявания като ревматоиден артрит, реактивни артрити, болест на Бехтерев и др. се развива т. нар. юкста-артикуларна остеопороза. Водеща патогенетична роля при нея имат IL-1, TNF- α , IL-6 и др. В напредналите стадии от еволюцията на възпалителните ставни болести, както и на системните заболявания на съединителната тъкан се развива генерализирана остеопороза. Ставното възпаление ограничава функционалния капацитет на опорно-двигателния апарат. При част от тези болести се увреждат и мускулите (миозит, стероидна миопатия, периферна невромиопатия, инактивитетна хипотрофия). Всичко това води до обездвижване и намаляване на мускулия и гравитационния стрес върху костите, респективно и до нарушаване на костния метаболизъм. При имобилизиране само на дадена става или крайник е възможно да се развие локализирана остеопороза (алгодистрофия).

Кортикостероидите са част от комплексната терапевтична програма при редица ревматични болести като ревматоиден артрит, системен лупус еритематодес, полимиозит/дерматомиозит, системни васкулити и др. Наред с безспорния си терапевтичен ефект те водят и до кортикостероид-индуцирана остеопороза. Някои други антиревматични медикаменти като метотрексат, D-пенициламин и др. също може да индуцират остеопороза.

Съществена роля за развитието на генерализираната остеопороза в хода на ревматичните болести играе и постменопаузалният статус при жените, напредналата възраст, дефицитът на калций и витамин D, недостатъчното излагане на слънце и т. н.

При ревматично болните, особено в напреднала възраст, е нарушена кондицията, страда координацията, отслабени са протективните

рефлекси. Повишава се склонността към падания и последващи фрактури.

При диагностицирането, профилактиката и лечението на остеопорозата, възникваща в хода на ревматичните болести, се прилагат общоприетите подходи.

O-18

Минерално съдържание на шийката на бедрената кост при жени с начална артроза на тазобедрената става

П. Солаков, С. Кузманова, А. Баталов, С. Андреев, Д. Пенев

*Клиника по ревматология
Медицински университет - Пловдив*

Въведение и цел. Противоречиви са становищата относно съчетаването на остеоартрозата (ОА) на тазобедрената става с повишена костна плътност на бедрената кост. Целта на проучването е да установи корелацията между началната, неавансиралата остеоартроза на тазобедрената става и минералната плътност (BMD) на кореспондиращата шийка на бедрената кост.

Методи. Изследвани са 18 жени на възраст между 51 и 67 години с клинични и рентгенови данни за коксартроза и 15 адекватни по пол, възраст и BMI контроли. Рентгенографично наблюдаваните са с коксартроза от 1 и 2 степен по 4-степенната скала на Li (1988). BMC и BMD areal на шийката на съответното бедро са измервани с DEXA scan Hologic. Диагнозата ОА на тазобедрената става отговаря на критериите на ACR (1991).

Резултати. Не бе установена статистическа разлика по отношение на теглото и BMI между жените от основната и контролната група. Пациентките от основната група имаха болка и функционални смущения в тазобедрената става (VAS 43 ± 11 mm), Lequesne index $6,1 \pm 3,1$. Контролите нямаха оплаквания от страна на тазобедрените стави. Установен бе статистически несигнификантно по-висок BMD areal (6%) на бедрената шийка при болните с коксартроза.

Заключение. Нашите проучвания не ус-

тановяват разлики в BMD areal на шийката на бедрената кост при болните с коксартроза и контролите. Други автори са намерили повишена BMD на colli femoris при разгърната коксартроза. Нашите резултати не подкрепят наличието на позитивна корелация между ранната коксартроза и повишен BMD areal на адекватната шийка на бедрената кост.

O-19

Метаеифизарна хипертрофия и остеопороза при деца с ювенилен хроничен олигоартрит

И. Н. Бойкинов

Университетска детска ревматологична клиника - София

Сто и петдесет деца на 1 до 15 години с олигоартритна форма на ювенилен хроничен артрит (ЮХА) на лечение с нестероидни противовоспалителни средства са изследвани клинично, хематологично, биохимично, имунологично и рентгенологично (на засегнатите и симетричните незасегнати стави).

Всички пациенти са в активна фаза на заболяването. Рентгенологично се установява хипертрофия и остеопороза на засегнатите стави в сравнение с незасегнатите симетрични стави: в 20% от случаите в първите 3 месеца от началото на заболяването и в 40% в периода 3 месеца-една година от началото. Този феномен корелира с периодите на усилен растеж на детето: в 63,3% във възрастта 1-6 години, 18,8% във 7-10-годишната и 21,2% в 11-15-годишната възраст. Корелация е налице и със степента на възпалителна активност.

Феноменът се дължи най-вероятно на увеличена експресия на рецепторите на растежните фактори и на стимулиране на локалните растежни фактори от локалния възпалителен процес. Той е характерен само за ЮХА и е сравнително ранен симптом. Приет е като рентгено-анатомичен позитивен стадий I-A в схемата на Steinbrocker и за допълнителен диагностичен критерий за ЮХА.

О-20

Диабетна остеоартропатия

З. Каменов, В. Христов

*Клиника по ендокринология
МБАЛ „Александровска“
Медицински университет - София*

През 1868 г. J. M. Charcot описва невроартропатията при табес дорзалис, а през 1936 г. Jordan намира подобни промени - дислокация на стави, патологични фрактури и тежки деформации, и при пациенти с диабет. Диабетната невро-остеоартропатия, известна още като невропатна артропатия, стъпало на Шарко и др., се среща при 0,2-0,5% от диабетниците, най-често във възрастта 50-70 години без зависимост от пола, но в категорична връзка с продължителността на заболяването (80% от случаите са при над 10-годишна давност; средно 15 години) и лошата компенсация. В 6-40% се ангажират и двата крака. Патогенезата е комплексна и недостатъчно изяснена. Съучастват сензо-моторната и автономна невропатия, неензимното гликиране, съдовите промени, локалната остеоопороза, травмата и други фактори. Клиничната изява включва оток, зачервяване, затопляне и болка, която обаче е релативно по-слаба и това нерядко става причина за продължаващата физическа активност и задълбочаване на функционалните нарушения. Въпреки наличието на класическите признаци на възпалението най-често липсва инфекция. От друга страна, в условията на диабетния дегенеративен синдром е възможно олигосимптомно разгръщане на тежка инфекция. Съответно на водещия патогенетичен процес заболяването преминава през няколко клинични стадия. Представени са данни за честотата на ангажиране на отделните кости и стави, които имат различна прогноза. Прави се анализ на съвременните диагностични средства - клинична оценка включително обективизиране на налична невропатия, конвенционална рентгенова диагностика, радиоизотопни методи, компютърна томография, ядрено-магнитен резонанс. Диференциалната диагноза, и особено разграничаването от остеомиелит, има съществено значение за поведението. Лечението е приоритет на спе-

циализираните центрове и включва отбременяване до имобилизация, локална хирургична обработка при наличие на рана и контрол на евентуалната първична или вторична инфекция. Водещо място в съвременната антирезорбтивна терапия на акцелерираната остеоопороза при диабетната остеоартропатия имат бифосфонатите. Привеждат се данни от проучвания, в които тяхната употреба води до комплексно повлияване - на болковия синдром, температурата на ходилото, маркерите на костното ремоделиране и др. В хроничната фаза на деформациите, макар и рядко, в съображение могат да влязат и хирургични методи.

О-21

Костна минерална плътност на прешленни тела и на цяло тяло

**М. Боянов, Ж. Бонева,
Е. Харангозо, В. Христов**

*Клиника по ендокринология
МБАЛ "Александровска"
Медицински университет - София*

Двойно-енергийната рентгенова абсорбциометрия (DXA) позволява скениране на цялото тяло за определяне на телесен състав и сборна костна минерална плътност (КМП), като при това се генерират T- и Z-скорове. Цел на настоящата работа бе да се сравнят скоровете и класификация за остеоопороза при оценка на КМП от целотелесен скен и DXA на прешленни тела. Участваха 30 жени на средна възраст $53,6 \pm 11,2$ години и индекс на телесна маса $30,1 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$. Двадесет и четири от тях бяха постменопаузални със средна възраст на настъпване на менопаузата 45,4 години. Последователно се осъществиха целотелесно скениране и измерване на КМП на лумбални прешлени с DXA на апарат Hologic QDR 4500 A. Ползваха се референтните стойности на производителя и диагностичната класификация на остеоопенията и остеоопорозата на СЗО. И двата вида измерване показаха едни и същи пропорции жени с нормална КМП, остеоопения и остеоопороза (съответно 6, 12, 12 жени). При това обаче само в 50% от случаите

имаше припокриване, т. е. се касаеше за едни и същи лица. Корелацията между Т-скоровеите ($r=0,74$) бе по-слаба от тази между Z-скоровеите ($r=0,83$). Нашите резултати показват, че целотелесната КМП не отразява само КМП на прешленни тела, поради което съпадението между двата вида данни не е значително. Вероятно различните части на тялото губят различаващи се съотношения кортикална и трабекуларна кост, и то по различно време, което е причина за нееднаквата промяна в КМП с възрастта. Целотелесната КМП има диагностична стойност основно при деца и подрастващи и не може да замести остеоденситометрията на референтните места при възрастни.

О-22

Роля на генетичните фактори в патогенезата на остеопорозата

И. Атанасова

*Клиничен център по ендокринология и геронтология
Медицински университет - София*

Остеопорозата обикновено е полигенно заболяване, в чиято патогенеза отговорна роля играят множество гени, имащи отношение към костната маса и другите компоненти на фрактурния риск. Наследствеността при формиране на плътността на костната маса е между 50-80% според проучвания сред еднояйчни близнаци. Другите показатели на остеопорозния фрактурен риск също имат наследствена компонента: геометрията на шийката на бедрената кост, конструкцията на таза, ехографските особености на костта, биохимичните маркери за костен обмен, мускулната сила, възрастта на менархе и менопауза. В по-редки случаи остеопорозата се дължи на мутация в един ген – моногенни заболявания (*osteogenesis imperfecta* и др.). Проучванията върху кандидат гените, асоцииращи се с остеопорозата, включват гени, регулиращи костния метаболизъм, калциотропните хормони, протеините на костния матрикс, стероидните хормони и локалната регулация на костния метаболизъм. Представена е съвременната информация по този въпрос.

О-23

Костна минерална плътност при болни със синдрома на Търнер и корекцията ѝ с хормон-заместваща терапия (ХЗТ)

**В. В. Поворознюк, А. И. Бондаренко*,
Е. В. Бондаренко**

*Институт по геронтология
към АМН на Украйна, Киев - Украйна
*Институт по ендокринология
към АМН на Украйна, Киев - Украйна*

Търнер синдромът (ТС) се характеризира с промени в женския организъм, дължащи се на липса на секс-хромозома. Липсата на X-хромозома бива последвана от редица вродени аномалии, главните от които са рудиментарни (зачатьчни) гонади и нисък ръст. Ендогенна недостатъчност на естроген може да доведе до намалена костно-минерална плътност.

Целта на изследването е да се установи преобладаване на остеопороза и синдрома остеопения сред жените с ТС, особености на антропометричните параметри и връзката им с костно-минералната плътност, както и изясняване на влиянието на хормон-заместващата терапия (ХЗТ) върху костно-минералната плътност (КМП) при пациенти с ТС.

Изследвани са 32 жени с ТС на възраст 16-39 години. КМП е изследвана с ултразвукова денситометрия. Анализирани са антропометричните наблюдения при жени с ТС.

Остеопороза е установена при 31%, остеопеничен синдром - при 50%, и нормална КМП - при 19% от пациентите. Ръстът и телесната маса са достоверно снижени, а индексът на телесната маса не се различава от същите показатели при жени на сравнима възраст от популацията на Украйна (В. В. Поворознюк, 1998). КМП не зависи от възрастта на жените с ТС; индексите на КМП се свързват с по-голямата телесна маса, ръст и индекс на телесната маса, както и с ХЗТ, започната по-рано и продължавала по-дълго време.

За изследване на ефекта на ХЗТ върху КМП при жени с ТС пациентите са разделени

на две групи: I група не е получавала ХЗТ в продължение на последните 6 години; II група провежда ХЗТ в момента на изследването. Групите не се различават по възраст и антропометрични показатели. Остеопороза е открита при 83% от случаите при жените от II група, а остеопеничен синдром - при 17%. В I група нормални показатели на КМП са отчетени при 23%, синдром на остеопения - при 58%, и остеопороза - при 19%. Петнадесет жени са били под пряко наблюдение на авторите и в продължение на 1 година са получавали ХЗТ (Cyclo-Proginova). Не се откриват достоверни промени в КМП. Във връзка с разпределение на жените в 2 групи в зависимост от КМП трябва да се отбележи следното: в групата с остеопороза се наблюдава подчертано изразено увеличение на КМП, и то главно за сметка на еластичността на костите, а при жените в групата с остеопеничен синдром това не се наблюдава. Заключение е, че ХЗТ предотвратява загубата на КМП при жените със синдром на остеопения и увеличава КМП при жените с остеопороза.

O-24

Профилактика на остеопорозата при деца със захарен диабет

К. Коприварова

*СБАЛДБ, Катедра по педиатрия
Медицински университет - София*

Формирането и изграждането на костната система започва още вътреутробно и продължава през целия детско-юношески период. Наличието на хронични заболявания винаги оказва влияние върху състава на костите, което има изключително важно значение не само за ранна поява на остеопорозни промени в зрялата възраст, но и по-тежкото им протичане. Макар че децата и юношите с диабет са "пощадени" от "диабетно стъпало", и при тях се наблюдават остеопорозни промени, свързани с лош метаболитен контрол. Рационалното хранене, осигуряващо всички необходими за възрастта хранителни вещества (протеини, въглехидрати, мазнини, витамини и соли), повишената физическа актив-

ност и добрият метаболитен контрол на диабета са условия за нормален състав и обмен на костите. Съчетанието на захарния диабет с други аутоимунни (ендокринни и неендокринни) заболявания, протичащи с влошаване на метаболитния контрол и/или малабсорбция, изисква своевременна диагноза и адекватно лечение за недопускане на ранни остеопоротични промени, чийто клиничен израз се явява в зрялата възраст. Профилактиката на остеопорозата е задължение на всички, имащи отношение към проблемите на детско-юношеския диабет - общопрактикуващи лекари, педиатри и детски ендокринолози.

O-25

Структурно-функционално състояние на костната тъкан в пред- и следпубертетната възраст при момичета

**В. В. Поворознюк, Т. В. Орлик,
Д. Клотшко**

*Институт по геронтология
към АМН на Украйна, Киев - Украйна*

Проведено е изследване на факторите, оказващи влияние върху образуването на пикова костна маса, както и върху структурно-функционалното състояние на костната тъкан (КТ) в група от 97 момичета на възраст 10-16 години (средна възраст - $13,2 \pm 0,18$ години; височина - $1,54 \pm 0,01$ m; телесно тегло - $45,6 \pm 1,3$ kg). Направена е количествена оценка на параметрите на полово развитие, използвайки метода на Тумилович. Определяни са следните антропометрични параметри: гръдна обиколка, размери на таза, разстояние между предните спине илиака, разстояние между кристите на сакрума, разстояние между трохантерите (в cm). За целта е използван денситометър "Achilles +". Пациентите са разделени на три групи, както следва: I група - 16 момичета с изоставане на половото развитие (средна възраст - $13,4 \pm 0,22$ години); II група - 61 момичета с нормално полово развитие (средна възраст - $13,3 \pm 0,2$ години); III група - 20 момичета с преждевременно полово развитие (средна възраст - $12,5 \pm 0,2$ години). Появата на

менархе води до значително увеличение на параметрите на физическо развитие (височина: I група - $1,46 \pm 0,02$ m; II група - $1,55 \pm 0,09$ m; III група - $1,54 \pm 0,08$ m; телесно тегло: I група - $39,6 \pm 1,4$ kg; II група - $46,6 \pm 1,8$ kg; III група - $48,8 \pm 1,7$ kg; гръдна обиколка: I група - $69,7 \pm 1,4$ cm; II група - $81,2 \pm 1,2$ cm; III група - $80,5 \pm 0,9$ cm; разстояние между трохантерите: I група - $25,1 \pm 0,4$ cm; II група - $29,0 \pm 0,3$ cm; III група - $30,1 \pm 0,4$ cm). Установено е, че формирането на максимална костна маса не се повлиява значително от началото и скоростта на половото развитие, при условие че не се съпътства от драстични отклонения. Момичетата с патологична менструална функция и късно менархе образуват рискова група за развитие на остеопороза. При тях се налага постоянен денситометричен контрол със съответното лечение и профилактика.

O-26

Намалената двигателна активност в училищна възраст – предпоставка за развитие на остеопороза

Ц. Попиванова, А. Узунова,
Р. Дамянова, Р. Рускова

*Национален център по хигиена,
медицинска екология и хранене – София*

Активното движение в детството и юношеството е онзи изключително важен фактор, чрез който само може пълноценно да се изгради и съзрее костно-скелетната система. С оглед реализиране на т. нар. "стратегическа" (в детството) профилактика на остеопорозата проучването си поставя за цел да установи нивото на двигателна активност при съвременните подрастващи, факторите, пречатващи активното движение, проявите на хиподинамия и други неблагоприятни явления като рискови фактори за нарушаване на костното здраве. Обект на изследване са 773 подрастващи, 14-18-годишни, обучаващи се в СОУ. Регистрирани са редица неблагоприятия в системата на обучение по физическо възпитание в съвременното българско училище. Учениците, чиято двигателна активност

се изчерпва само с часовете по физическо възпитание, оформят голяма рискова група с подчертани прояви на хиподинамия (50,93%), като момичетата са 2 пъти по-застрашени. Процесите на растеж и съзряване на костно-мускулната система при тези ученици са смутени. Физическото развитие и физическата дееспособност са на по-ниско ниво ($p < 0,001$), възрастовата годишна динамика на антропометричните показатели е неравномерна и забавена с 1 година, по-висок е относителният дял на гръбначните изкривявания (кифози и кифосколиози). При бездвижените ученици се формира неблагоприятна психо-социална нагласа – намален "вътрешен контрол" и "самоконтрол", с произтичащото от това рисково поведение – по-често приобщаване към вредни навици и привички (тютюнопушене, алкохолизъм, наркомании). Регистрираната намалена двигателна активност заедно със съпътстващите я негативни смущения в процеса на растеж и съзряване на костно-двигателната система в подрастващата възраст създават неблагоприятен жизнен "старт" и потенциален риск от развитие на остеопороза.

O-27

Национално проучване на хранителния прием на микронутриенти, свързани с изграждане на костната система при ученици на възраст 7-19 години

Л. Иванова, С. Петрова, Б. Боева

*Национален център по хигиена,
медицинска екология и хранене – София*

Оптималният хранителен прием на редица микронутриенти (Ca, Mg, Cu, витамин C, V_b) имат решаващо значение за изграждане на оптимална костна маса в детско-юношеската възраст.

При проведено трансверзално епидемиологично национално проучване на общо 7099 деца на възраст 7-19 години, дефинирани по пол, възраст и градско/селско местоживееене, е направена оценка на приема на някои микронутриенти, свързани с костнообразуването. Хра-

ненето е изследвано чрез 24-часово анкетно регистриране на консумираните храни и трансформирането им в енергия и нутриенти. Адекватността е оценена чрез сравняване на средногруповия прием с референтните стойности за хранителен прием на съответните нутриенти (РСХП). Средният дневен прием на калций, магнезий и мед е под РСХП при повечето възрастови групи. Приемът на калций варира от 53,2 mg до 472,2 mg, а на магнезий - от 148 mg до 195 mg. Най-висок относителен дял на индивиди с неадекватен прием се установява при групата на момчетата, 18-19 години. Приемът на витамин С за повечето от дефинираните по възраст, пол и местоживеене групи е над съответните РСХП с изключение на момчетата на 14-18 години, особено със селско местоживеене (89% от РСХП). Вътрегруповата вариабилност в приема на този витамин е значителна и 51-69% от изследваните деца са в риск за неадекватен прием. Същата тенденция се наблюдава и при витамин В₆, при който прием под референтните стойности се установява единствено при групата 14-18 години, но до 41% от изследваните индивиди в отделните групи са с риск за неадекватен прием.

Хранителният прием на учениците на национално ниво може да се оцени като рисков по отношение изграждане на оптимална скелетна маса.

О-28

Принципи при измерването на костната минерална плътност. Референтен анализ

В. Р. Йорданова

Технически университет – София

В изложението са разгледани физичните принципи на методите: едноенергийна абсорбциометрия (SEA), двуфотонна абсорбциометрия (DPA), двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (DEXA), измерване на скоростта (SOS) и спектралното затихване (BUA) на ултразвук с приложение в остеоденситометрията, компютърно томографските методи за изследване на костната плътност.

Показани са резултатите за максималната прецизност на методите, постигнати върху фантоми. Дадени са данни за лъчевото натоварване при изследването.

В частта референтен анализ са представени принципите за изграждане на базите от данни, параметрите на разпределението (тип, средна стойност и стандартна девиация) и показателите за анализ на резултатите (% Young reference, % Age Matched, T-score, Z-score, % Long, % Short).

В приложението е описан метод за изграждане на българска референтна база от данни.

О-29

Рентгенова абсорбциометрия (остеоденситометрия)

М. Боянов

Клиника по ендокринология

МБАЛ "Александровска"

Медицински университет - София

Съвременната диагноза на остеопорозата и остеопенията се основава на количествено измерване на костната маса и плътност. В тесен смисъл под остеоденситометрия се разбира рентгеновата абсорбциометрия. Днес "златният стандарт" за диагностика на остеопенията и остеопорозата е двойноенергийната рентгенова абсорбциометрия, DXA, на проксимален фемур (евентуално прешленни тела). Тя е референтната техника, с която се сравняват останалите методи. В случай че липсва възможност за такова изследване с DXA, се прилагат изследвания на периферни места, каквито са предмишницата и калканеусът. Днес те се изследват стандартно с DXA (pDXA), а се прилага и едноенергийна методика (SXA). При рентгенова остеоденситометрия (OD) се получават данни за костно минерално съдържимо (КМС) в g или g/cm³; и за костна минерална плътност (КМП) в g/cm² (равнинна плътност). Работна група на СЗО е дала през 1994 г. остеоденситометрично определение на остеопенията и остеопорозата, основано на T-скората на КМП. Тази категоризация на лицата е диагностична. Несъвпаденията на T-скорите на

различните места на измерване създават редица трудности при поставяне на диагнозата. Спори се доколко измерване, осъществено при един индивид, дава ясна оценка на фрактурния риск при ползване на популационни данни. Решението за определена лечебна намеса се взема само при съчетаване на денситометричните данни с наличните рискови фактори, общо клинично състояние и евентуално изследване на биохимичните маркери на костен обмен. Мониторингът на дадено лечение е дискуссионен въпрос. Предлагат се нови подходи за оценка редуцирания на фрактурния риск.

Остеоденситометрията на предмишница е подходяща за първоначален скрининг на пациентите при липса на достъпна DXA технология за измерване на прешлени или фемур. Последващо аксиално изследване с DXA се препоръчва в случаите, когато е налице остеопения на предмишницата или пък започнатото лечение на остеопорозата ще се мониторира. Все още не са общоприети допълнителни критерии за задължително изследване на аксиално място като анамнеза за фрактури в напреднала възраст от майчина страна, тютюнопушене (над 10 цигари дневно), нисък индекс на телесна маса - под 22 kg/m², наличие на заболявания, обуславящи вторична остеопороза, както и на повишени маркери на костна резорбция.

O-30

Количествената ултразвукова денситометрия - между очакванията и реалността

А. Шинков

*Специализирана болница по ендокринология, нефрология и геронтология
Медицински университет - София*

През последните 5 години в практиката навлезе масово количествената ултразвукова денситометрия (QUS). На пазара се предлага все по-богатата гама от устройства. Традиционното измерване на петна кост се допълва днес от възможности за оценка на радиус, тибия, фаланги, метатарзални кости. В същото време дискусии-

те около стойността ѝ не стихват. И макар новите апарати да демонстрират значително подобрена прецизност и стабилност на резултатите, все още стоят спорни въпроси около практическия смисъл на получените стойности. Костта е силно анизотропна структура и преминаването на ултразвуковите вълни през нея зависи от посоката, от костната плътност, еластичността, континуитета и обема на гредичките или хаверсовите системи. С QUS се измерват затихването на УЗ-сигнал и скоростта на УЗ през костта. Така поставяне на равенство между костна плътност и резултатите от QUS е невъзможно. Все пак изследванията от последните 1-2 години показват, че QUS има място в диагностиката на остеопорозата, и по-точно в преценката на фрактурния риск и вземането на решение за лечение, което е и медицинският смисъл на проблема. Това изисква обаче добро познаване на методиката, контрол на извършването на измерването и внимателна интерпретация на резултатите в контекста на пациента като цяло.

O-31

Показания за остеоденситометрия. Реимбурсиране

П. Попиванов

*Клиника по ендокринология
МБАЛ "Александровска"
Медицински университет - София*

Цели на измерването на костната маса (плътност).

1. Диагностична цел. Поставянето на диагнозата изисква като "златен стандарт" изследване на проксимален фемур с DXA. До 60-годишна възраст в съображение влиза и изследването на прешленни тела. При липса на съответната апаратура може да се извърши остеоденситометрия или количествен ултразвук на предмишница или петна кост.

2. Прогностична цел. За оценка на съкупния риск от счупвания е подходящо изследване на костната маса на което и да е предилекционно място. За оценка риска от счупване на точно определено място е задължително изслед-

ването да става точно на това място.

3. Мониторирание - на естествения ход на костната загуба или на промените под действие на редица заболявания и прилагани медикаменти. Най-подходящо за тази цел е изследването на прешленни тела с DXA.

Показания за измерване на костната маса.

National Osteoporosis Foundation на САЩ публикува следните показания (1998):

1. Всички жени ≥ 65 -годишна възраст независимо от рисковите фактори.

2. Всички постменопаузални жени под 65-годишна възраст, които имат поне 1 рисков фактор за остеопороза, различен от естествената менопауза.

3. Всички постменопаузални жени, които са получили счупвания.

4. Всички жени, които смятат да провеждат лечение, и измерването на костната маса би улеснило вземането на подходящо решение.

5. Всички жени, които са приемали за продължително време хормонално заместващо лечение.

Европейската остеопорозна фондация предлага по-широк диапазон показания.

Правила за реимбурсиране на измерването на костната маса.

От юли 1998 г. в САЩ е в сила Bone Mass Measurement Act. Важно изискване е измерването на костната плътност да става с рентгенов или ултразвуков метод по назначение на практикуващ лекар и при т. нар. "квалифицирани лица". Тези лица са хората, при които се извършва реимбурсация:

1. Жени с естрогенен дефицит, които имат повишен риск за остеопороза, преценен от практикуващ лекар въз основа на анамnestични данни или други изследвания.

2. Лица с прешленни деформитети на рентгенови снимки, които насочват към наличието на остеопения, остеопороза или гръбначна фрактура.

3. Лица, които получават или ще получават за продължително време лечение с глюкокортикоиди (над 7,5 mg Prednisone като еквивалент за период над 3 месеца)

4. Лица с първичен хиперпаратиреоидизъм.

5. Лица, които се наблюдават (мониторират) с цел оценка на отговора към или ефективността на одобрено антиостеопорозно лекарство средство.

Клиничните показания за измерване на костната маса не предполагат задължителна реимбурсация.

Реимбурсира се измерване на костната плътност 1 път на 2 години при наблюдение. Повторно измерване на по-малки интервали от време се допуска при:

- лица на продължително лечение с глюкокортикоиди (над 3 месеца);

- други заболявания, водещи до вторична остеопороза - по препоръка на лекаря;

- в случай че за наблюдение на пациента ще се ползва апарат, различен от този, с който е извършено началното изследване.

O-32

Остеопорозата утре

А-М. Борисова

*Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология
Медицински университет - София*

Въвеждането на нови препарати се предшества от задълбочени базисни проучвания, които допринасят за изясняване механизмите за развитие на остеопорозата. Генетиката на остеопорозата е свързана с полиморфизма на: VDR, collagen type 1 alfa 1 gene, ER, transforming growth factor beta, IL-1, IL-6, Calcitonin, PTH. Това са структурни и функционални гени, които повлияват формирането на пиковата костна маса и размера на промените в костната плътност в хода на живота.

С напредването на възрастта и при белтъчен дефицит намалява синтезът на IGF-1, намаляват и анаболните процеси, свързани с него, а това води до развитие на остеопороза. Лечението с rhIGF-1/IGFBP-3 s.c. за 2 месеца с непрекъсната инфузионна помпа след прясна фрактура при възрастни жени е дало благоприятни резултати по отношение BMD и мускулната сила.

Нативният hPTH (1-84) и неговият остеогенен фрагмент hPTH(1-34), приложени в малки

доза, интермитентно стимулират изграждането на костта. hPTH (1-34) в доза 20 и 40 µg/daily води до: 1) увеличение в BMD с 9% респективно 13% (гръбначен стълб) и 3% респективно 6% (шийка на бедро); 2) намалява риска от вертебрални фрактури с 65% респективно 69% и от невертебралните фрактури с 57%.

Статините са 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase инхибитори, които намаляват чернодробната синтеза на холестерол. Те повишават синтеза на NO от ендотелните клетки; инхибират продукцията на противовъзпалителни цитокини (TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6). Статините стимулират костното формиране чрез увеличение експресията на bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) gene в костните клетки. Статините редуцират метаболитите от мевалоновия път, farnesyl pyrophosphate.

Витамин К е ефикасен при остеопороза, тъй като инхибира апоптозата на остеобластите и така поддържа броя им висок.

Стронцият намалява показателите на костната резорбция и поддържа костното формиране. Изследванията със Strontium ranelate бързо напредват.

Aerodiol (инхалаторен beta-estradiol) нормализира костния turnover до пременопаузални нива. Той има благоприятен ефект върху IGF-1, който е важен костформиращ фактор.

Новият век ни очаква както с нови антирезорбтивни съединения - инхибитори на cathepsin K (протеаза, отговорна за деградацията на костния матрикс), аналози на osteoprotegerin, антагонисти на integrin receptor alpha V beta 3 (отговорен за остеокласната миграция и адхезия към костта), така и с нови анаболни съединения - селективни андроген-рецепторни модулатори, growth hormone axis modulators.

P-1

Кортикоид-индуцирана остеопороза - едно ново предизвикателство

С. Темелкова

Клиника по ендокринология и метаболитни нарушения

Клиничен център, Скопие - Македония

За разлика от първичната остеопороза, при която костната загуба обикновено се свързва с климактериума и напредналата възраст, глюкокортикоид-индуцираната остеопороза е форма на остеопатия, възпрепятстваща достигането на пикова костна маса и/или ускоряваща костната загуба. След 6-месечно приложение честотата ѝ надвишава 50%. Целта на статията е да се обсъди значението на глюкокортикоид-индуцираната остеопороза. Трябва да се има предвид, че едва 62% от пациентите на глюкокортикоидна терапия са били изследвани и/или лекувани за глюкокортикоид-индуцираната остеопороза и не повече от 5-10% от пациентите на глюкокортикоиди получават превантивна терапия като профилактика за остеопороза. Съществуват голям брой протоколи за насочване на пациентите, подложени на глюкокортикоидна терапия в ревматологията, пулмологията, гастроентерологията и неврологията, като оценката на костно-минералната плътност се усложнява от допълнителните ефекти на основното заболяване. При изследването трябва да се прави оценка на анамнезата, съпътстващи рискови фактори, клинични признаци и симптоми, биохимичен профил и DEXA. В повечето случаи решението се основава на резултатите от DEXA и пола. В случаите на костна загуба, предизвикана от медикация, за която няма алтернатива на лечение, щадящо костната система, се препоръчва прилагане на най-ниската доза на медикация за възможно най-кратък период от време. Становището на Конференцията за постигане консенсус по тези проблеми предлага тестване на костно-минералната плътност да се прилага при индивиди, провеждащи глюкокортикоидна медикация в продължение на два или повече месеца, както и при тези с други заболявания, поставящи ги в групата с повишен риск от фрактури, дължащи се на остеопороза.

В заключение може да се каже, че глюкокортикоидната остеопороза е най-честата форма на остеопороза, предизвикана от лекарства.

P-2

Livial® в лечението на постменопаузалната остеопороза: експериментални и клинични данни

В. В. Поворознюк, Н. В. Григориева

Институт по геронтология

към АМН на Украйна, Киев - Украйна

Доказано е, че Tibolon (Livial) предотвратява костната загуба при постменопаузални жени и облекчава климактеричните симптоми подобно на естроген, без да стимулира ендометриума и гърдата. Целта на изследването е да се анализират биомеханичните, биохимичните и остеометричните данни за костите на плъхове, разделени в две възрастови групи (6-месечни и 12-месечни) след двустранна оперативна уфоректомия за редуциране на биомеханичната характеристика на костта (показатели на костна деструкция и костна здравина) и остеометрични показатели, както и промени в биохимичните свойства на костите. Шестмесечната терапия с Tibolon (Livial) подобрява биомеханичните, биохимичните и остеометричните костни данни за плъховете от двете групи. Клиничните изследвания разкриват структурно-функционалното състояние на костта и климактеричната симптоматика при жени след настъпване на естествена менопауза при провеждане на терапия с Livial (продължителност на постменопаузалния период от 3 до 5 години). Структурно-функционалното състояние на костта се определя с помощта на ултразвуков денситометър "Achilles +" (Lunar Corp., Madison, WI). Изчислени са скорост на ултразвуково разпространение, ширина на вълната и ригидност на костната тъкан (индекс), а изразеността на климактеричната симптоматика се определя по скалата на Куперман. Доказва се, че едногодишна терапия с Livial на постменопаузални жени елиминира климактеричните симптоми, подобрява структурно-функционалното състояние на костната маса (увеличен индекс на ригидност, $p < 0,05$). По време на изследването не се наблюдават страничните ефекти, свързани с приложението на Tibolon. Терапията с Livial се оказва ефикасна за елиминиране на структурно-функционални смущения и за лечение на постменопаузална остеопороза и нейните усложнения.

Р-3

Предсказване на костната минерална плътност на прешленни тела от целотелесен скен

М. Боянов, П. Попиванов

Клиника по ендокринология
МБАЛ "Александровска"
Медицински университет - София

Целотелесното скениране с двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия (DXA) се използва за определяне на телесния състав и общото скелетно костно минерално съдържание (КМС). При това се генерират данни за отделните области на тялото. Цел на настоящата разработка бе да се оцени възможността за предсказване на костната минерална плътност (КМП) на прешленни тела при използване на данните от целотелесния скен. Участваха 30 жени на средна възраст $53,6 \pm 11,2$ години и индекс на телесна маса $30,1 \pm 5,9$ kg/m². Последователно се осъществиха целотелесно скениране и измерване на КМП на лумбални прешлени с DXA на апарат Hologic QDR 4500 A. Сравниха се данните за измерена площ, КМС и КМП на лумбалните прешлени при двата вида измерване (обозначени като L-spine WB и L1-L4 AP). Най-слаба бе корелацията между измерените площи ($r = 0,33$), а най-добра - между КМП ($r = 0,88$). КМП на прешленните тела може да се предскаже по следната регресионна формула: КМП L1-L4 AP = $0,45 + 0,48 \times$ КМП L-spine WB ($p = 0,001$). Настоящото изследване е пилотно проучване за възможността от предшестващ целотелесен скен да бъде определена КМП на прешленни тела, без лицата да бъдат отново изследвани и лъчево натоварвани. Резултатите ни показаха, че е налице добра корелация между двата вида данни, което позволява предсказване на КМП с висока статистическа вероятност. Наложително е обаче регресионната формула да се изработи върху по-голяма група лица и да се верифицира върху независима извадка.

Р-4

Определяне на костно-минералната плътност при мъже над 50 години с хипертиреозидизъм

К. Христозов, А. Коева, Т. Къосева

Клиника по ендокринология
и болести на обмяната
Медицински университет - Варна

Ефектът на хипертиреозидизма върху костния метаболизъм се изразява, от една страна, в стимулиране на костната резорбция, увеличен костен кръговрат и увеличено съотношение резорбция/новообразуване на кост, а от друга, от намалена продължителност на костния ремоделиращ цикъл. Комбинацията от възрастови промени в костната плътност и хипертиреозидизъм увеличава риска от остеопорозни фрактури.

Целта на настоящото проучване е да се изследва влиянието на тиреотоксикозата върху фрактурния риск при мъже над 50 години. Изследвани са 36 мъже с хипертиреозидизъм (26 с Базедова болест и 10 с токсична нодозна гуша) и са сравнени с контролна група от 55 здрави мъже на същата възраст.

Проведена е едноабсорбционна остеометрия на дисталната част на radius и ulna с Osteometer DTX-200.

При болните с активност на хипертиреозидизма се отчита статистически по-ниска костно-минерална плътност в сравнение с контролната група лица ($0,420 \pm 0,41$ g/cm² срещу $0,568 \pm 0,61$, $p < 0,05$) независимо от типа на хипертиреозидизъм (имунен или неимунен). Фрактурният риск корелира с продължителността на хипертиреозидизма. След едногодишно лечение при 75% от болните с тиреотоксикоза костно-минералната плътност нараства до тази на контролната група. При пациентите над 60-годишна възраст процентът на повишение е 39%.

При мъже над 50 години тиреотоксикозата е допълнителен рисков фактор за остеопороза, който нараства сигнификантно с всяка следваща декада.

Р-5

Хипертиреоидизмът в постпарталния период - риск фактор ли е за остеопения и остеопороза?

М. Петрова, Б. Балева*, Л. Коева

Клиника по ендокринология

** Клиника по рентгенология*

Медицински университет - Варна

През 70-те години три основни достижения стават основата за научни дискусии за връзката между хипертиреоидизма и костния метаболизъм (Meunier, 1972, Melsen, 1977, Tinbridge, 1977). През 1998 г. е публикувано ръководството за диагноза на хипертиреоидизъм през бременността (Guidelines for TSH-receptor antibody measurement in pregnancy). Клиниката по ендокринология и болести на обмяната при МУ-Варна е инициатор за провеждането на скрининг за гуша и щитовидни заболявания през бременността и следродовия период. През 1995-1997 г. е проведен скрининг на 1100 здрави бременни жени от Варна за отклонения в щитовидната функция чрез клиничен преглед, свободни щитовидни фракции и ехография на щитовидната жлеза. Независимо от целенасочения скрининг и мониториране на щитовидната функция две бременни жени бяха лекувани в клиниката с вертебрални фрактури. Три пациентки с постпартален тиреоидит - хипертиреоидна фаза, бяха с регистрирана остеопения (остеометрия чрез остеометер ДТХ - 100). Това беше сериозно основание за преоценка на стратегията при постпарталния тиреоидит и начало на активно търсене на костните промени. Цел: Определяне на риска от промени в костите при хипертиреоидни жени в постпарталния период. Материал и методи: 1100 бременни жени (възраст $28,23 \pm 3,14$ години) са изследвани за гуша. Хипертиреоидизъм беше диагностициран чрез $TSH < 0,42$ mU/l, $FT_4 > 26$ pmol/l, $FT_3 > 11$ pmol/l и УЗ за дифузна хипоехогенност. Резултати: 15/1100 са хипертиреоидни в постпарталния период. От тях $n = 4$ с Базедова болест; $n = 11/15$ с хипертиреоидна фаза на постпартален тиреоидит. 2/4 с Ба-

зедова болест и 3/11 с постпартален тиреоидит имаха остеопения. Odds ratio chi-square - 10,54 (95 CI-8,47-13,10). Независимо от скрининга през 1-и и 3-и триместър наличието на остеопения и фрактури при жени с хипертиреоидизъм в постпарталния период доказват необходимостта от проспективно изследване на костната плътност при субклиничен и явен хипертиреоидизъм в постпарталния период.

Р-6

Рискови фактори - алкохол и цигари, за остеопороза при мъже

Е. Енчев

Клиника по ендокринология

Медицински университет - Пловдив

Цел: Проучване значимостта на алкохолната консумация и тютюнопушене като самостоятелни рискови фактори, както и комбинираното им влияние за развитие на остеопороза.

Материал и методи: Обхванати са 101 мъже на възраст от 30 до 70 години. Костно-минералната плътност (КМП) е изследвана чрез двойноенергийна рентгенова абсорбциометрия (ЛУНАР) и с количествена периферна компютърна томография - радиус (спонгиоза и кортикалис) (Стратек). Изключени са основни или системни заболявания. Изследвани са общ калций, остеокалцин, ПТХ (интактен), ЛХ, ФСХ, тестостерон, дихидротестостерон, 25 ОН D. Определяни са индекс на телесна маса, индекс на гръбначна деформация, ехография на калканеус (ЛУНАР).

Резултати: КМП гръбначни прешлени - лека остеопороза и в четирите групи (1 - пиещи и пушещи; 2 - непиещи и непушещи; 3 - пушещи и непиещи; 4 - пиещи и непушещи) без разлика ($p > 0,05$). КМП цяло тяло - средна остеопения (1 група) и лека остеопения в останалите групи ($p > 0,05$). КМП триъгълник на Уорд (50% спонгиоза) сигнификантна разлика между 2 група и 4 група ($p < 0,05$). КМП миддистален радиус (90% кортикалис) - различие се констатира между 2 и 1 група ($p < 0,05$). КМП (g/cm²) общо радиус (спонгиоза и кортикалис) - различие има между 2 (контролна) и 3 група ($p < 0,05$). Над

средния относителен дял имат лицата с фрактури в трите рискови групи (1, 3 и 4) от контролната (2 група). Тестостерон - най-ниска стойност в 3 и 4 група ($p > 0,05$). Дихидротестостерон под нормата е единствено в 4 група без статистически различия ($p > 0,05$). 25 ОН витамин D в норма е единствено в контролната група и различие в останалите три групи ($p < 0,05$). Паратхормон - различие има само между 1 и 2 група ($p < 0,05$).

Изводи: Нарушенията в КМП на аксиалния и периферния скелет предимно в групите, консумиращи алкохол (нискоалкохолен - бира, повече от 10 години) и тютюнопушещи, говори за наличието на значителен кумулативен риск за намаление на КМП. Наличните вътрегрупови корелационни зависимости между алкохол (никотин) и показателите серумен калций, 25 ОН витамин D, дихидротестостерон, остеокалцин и др. в рисковите групи говори за индиректно и самостоятелно, но и синергично въздействие на тези фактори върху костната плътност и повишения риск от фрактури.

Най-вероятно α -дихидротестостеронът при мъже играе ключова роля в костния обмен.

P-7

Остеопороза при болни с диабетно стъпало

Х. Бохчелян, А. Коева

Клиника по ендокринология

Медицински университет - Варна

Проведено е проучване тип случай-контрола с цел изследване връзката между наличие на остеопороза и диабетно стъпало. Изследвани са 250 болни със захарен диабет тип 1 и тип 2, разделени в две групи, уеднаквени по пол и възраст: 124 болни с диабет и диабетно стъпало (група А - случаи) и 126 болни с диабет без диабетно стъпало (група Б - контроли). Оценена е степента на контрол на захарния диабет и наличните усложнения. Проведени са изследване на пре- и постпрандиална кръвна захар, HbA_{1c} , вибрационен усет, пресионен усет към монофиламент - 10 g, пулсации на стъпалните артерии, остеоденситометрия, доплерография, транскутанно кислородно напрежение, при необходимост - изотопна или контрастна ангиография, костна

сцинтиграфия и имуносцинтиграфия на стъпалото. Остеоденситометрията е осъществена посредством Osteometer DX 200. Сравнена е костно-минералната плътност при болните със и без диабетно стъпало. Получени са следните данни за средна костна плътност: $0,364 \pm 0,010 \text{ g/cm}^2$ в група А и $0,420 \pm 0,015 \text{ g/cm}^2$ в група Б. Изследвана е честотата на остеопенията (37% в група А и 19% в група Б) и на остеопорозата (28% в група А и 18% в група Б). Налице е значимо по-висока честота на остеопенията и остеопорозата в група А. Налице е положителна корелация между намалената костна плътност и наличието на диабетно стъпало. Остеоденситометрията е необходима част от инструменталното изследване при болни с диабетно стъпало. Установяването на намалена костна плътност е основа на ранно адекватно лечение и профилактика на бъдещи усложнения при захарен диабет с диабетно стъпало.

P-8

Модел на програма за профилактика на остеопорозата

**М. Гавраилова, К. Иванова,
В. Рашева, Е. Динчева**

Столична хигиенно-епидемиологична инспекция

Главната цел на Регионалната здравнообразователна програма за профилактика на остеопорозата "Инвестирайте във вашите кости" е снижаване общия брой на засегнатите от остеопороза сред столичното население. Разработката съдържа принципи на политиката на Европейската експертна комисия за предотвратяване и управление на остеопорозата и на националната "Обществена образователна кампания 2001". Програмата цели информиране на обществеността за риска от заболяването, предприемане на необходимите профилактични действия и повишаване здравните знания на населението.

За оценка степента на риска от остеопороза е проведена анкета, включваща тест на Международната фондация по остеопороза, сред 443 жени (18-60 години) от различни професионални групи. Като най-сериозен риск от

остеопороза се очертава слабата физическа активност на жените, следват генетичното предразположение, тютюнопушенето, ранната менопауза, злоупотребата с алкохол. 99,5% от анкетираните желаят да обогатят познанията си за ранна профилактика на остеопорозата.

В рамките на програмата е издаден и разпространен печатен материал под форма на брошура в 20-хиляден тираж. Осъществен е и тематичен семинар с всички медицински специалисти от столичните училища.

Заключение: Здравнообразователната програма създава повишен интерес в различни възрастови групи на столичното население към проблемите на остеопорозата. Тя допринася за по-добра информираност по проблема и за нов тип отношение към собственото здраве.

P-9

Познания и мотивация - важни условия за успешно лечение

А-М. Борисова

Клиничен център по ендокринология и геронтология

Медицински университет - София

Светът е изправен пред епидемия от остеопороза. В Европейския съюз на всеки 30 секунди се случва по една остеопорозна фрактура. Необходимо е да се създаде световна стратегия за управление и превенция на остеопорозата. Установено е, че увеличение с 10% в пиковата костна маса намалява риска от остеопорозни фрактури в зряла възраст с 50%. Най-добрата мярка срещу инцидентите от остеопорозни фрактури в зряла възраст е да се изградят здрави кости през детството и юношеството. Профилактиката на остеопорозата е първична, вторична и третична. Първичната профилактика се провежда по време на феталното развитие (приемът на калций от майката е важен за костната минерализация на скелета на плода), по време на пубертетното израстване и по време на младата възраст. Скелетът расте непрекъснато от раждането до края на юношеството, достигайки максимална здравина и размер около 20-го-

дишна възраст при момичета и 25-годишна възраст при момчета. В този период скелетът е много чувствителен на промени в калциевия прием, но зависи и от степента на физическата активност. Вторичната профилактика се провежда при наличие на рискови фактори за остеопороза, при доказана остеопения, при наличие на фрактура в млада възраст след незначителна травма. Включват се калций, витамин D, ХЗТ, бифосфонати, SERM. Третичната профилактика се провежда при клинична манифестация на остеопорозата (налична фрактура след незначителна травма) и по същество това е лечение на доказана остеопороза. Към посочените вече средства се включват и външни протектори на бедрената шийка и програма за профилактика на паданията.

P-10

Български образователни антиостеопорозни програми в Интернет

А-М. Борисова, Р. Ковачева, А. Шинков

Българска лига за профилактика на остеопорозата - София

От 1998 г. Българската лига за профилактика на остеопорозата (БЛПО) провежда образователни антиостеопорозни програми за болни с остеопороза, за медицински специалисти (ендокринолози, гинеколози, ортопеди, общопрактикуващи лекари и медицински сестри), за обществото (деца, учители, общата популация). Програмите включват лекции, безплатни кампании за измерване на костната плътност, изработване и разпространение на образователни книжки за болни, за деца, интервюта и образователни лекции във вестници, списания, радио, телевизия, "Млечна песен", детски концерт и приказка за деца.

С цел да се разшири аудиторията, се направи специализирана програма в български медицински сървър на Internet, където се намира и Националната здравно-осигурителна каса. Там всички образователни антиостеопорозни материали на БЛПО са представени на български и английски език и станата достъпни, особено за по-младото поколение, което е много важна на-

ша цел. Ние неслучайно направихме детска образователна здравна програма, серия от статии в учителския вестник и статии в младежки списания. Нашата основна цел е да се работи целенасочено с младите хора, което ще даде своя резултат в бъдеще.

P-11

Артериално налягане, активен ренин и костен метаболизъм при жени в менопауза, лекувани с амлодипин и хормон-заместващо лечение (ХЗЛ)

С. Захариева, Р. Шигарминова, Е. Начев, З. Каменов*, И. Атанасова, М. Орбецова, А. Стойнев, Н. Дончева***, А-М. Борисова, Д. Цингилев******

Клиничен център по ендокринология и геронтология, СБАЛЕНГ - София

** Клиника по ендокринология*

МБАЛ "Александровска" - София

*** Институт по транспортна медицина - София*

**** Национален център по хигиена, медицинска екология и хранене - София*

***** Национален център по онкология - София*

Целта на проучването е да се проследи ефектът от 8-седмично прилагане на амлодипин самостоятелно или в комбинация с ХЗЛ върху артериалното налягане (АН), активен ренин, серумен остеокалцин, костно-специфична алкална фосфатаза и уринен дезоксипиридинолин при менопаузални жени с остеопороза и лека до умерена артериална хипертония. Двадесет хипертензивни жени в менопауза са разделени на две групи според режима на лечение: амлодипин и амлодипин + ХЗЛ. И двата лечебни режима не са повлияли сигнификантно маркерите на костно формиране и резорбция. Не се наблюдават значими промени в нивата на серумния и уринен Са и Р, общия холестерол и LDL-холестерола и в двете групи. Триглицеридите намаляват сигнификантно, а HDL-холестеролът се повишава сигнификантно след монотерапия с

амлодипин. И двата лечебни режима водят до сходно по степен сигнификантно снижаване на клинично измереното АН. Самостоятелното прилагане на амлодипин води до понижаване на МЕЗОР'а (средна 24-часова стойност) на систолното АН и индуцира фазови промени в циркадианните ритми на систолното, диастолното и средното денонощно АН. В комбинация с ХЗЛ амлодипин води до намаление на МЕЗОР'а и редукция на амплитудата на систолното АН без фазови промени. Активният ренин не се променя сигнификантно и в двете групи. В заключение, амлодипин е ефективен за понижаване на АН при жени в менопауза. Поддържането на нормални циркадианни ритми на АН се повлиява допълнително от ХЗЛ. Осемседмичното лечение с амлодипин самостоятелно и в комбинация с ХЗЛ не оказва съществено влияние върху костния метаболизъм.

P-12

Малки дози Aspirin и хормон-заместващото лечение (ХЗЛ) в профилактиката на сърдечно-съдовия риск при менопаузални жени

С. Захариева, Е. Начев, Р. Шигарминова, И. Атанасова

Клиничен център по ендокринология

и геронтология

Медицински университет - София

Редица проучвания от последните години показват добър ефект на Aspirin в малки дози (50-57-100 mg) при първичната и вторичната профилактика на сърдечно-съдовите заболявания. Въпросът стана актуален по отношение на жените в менопауза след публикуването на данните от HERS Study. Резултатите от това проучване оспорват благоприятния ефект на хормон-заместващото лечение (ХЗЛ) като вторична профилактика на сърдечно-съдовия риск при менопаузални жени с ИБС или такива, прекарвали миокарден инфаркт. В настоящото проучване е проследен ефектът на 4-месечното ХЗЛ с Climen,

последвано от комбинацията Climen + Aspirin, върху артериалното налягане, липидния профил и простагландин E2. Обект на изследването бяха 13 жени в менопауза с нормално кръвно налягане, но с анамнестични данни за повишен сърдечно-съдов риск (фамилна анамнеза за ИБС и артериална хипертония, прекарвали в миналото тромбоемболични инциденти). От 13 жени 10 завършиха проучването. При 3 от тях изследването се преустанови поради обилен псевдоменизис в хода на лечението с Climen и Aspirin. ХЗЛ с Climen доведе до сигнификантно понижение на систоличното нощно кръвно налягане (преценено чрез 24-часово амбулаторно мониториране). Добавянето на Aspirin в доза 100 mg не се последва от съществени промени както в дневното, така и в нощното артериално налягане. И при двата режима се установиха благоприятни промени в липидния профил. Отбеляза се значимо повишение на простагландин E2 при ХЗЛ с Climen и значимо понижение при комбинирания режим Climen + Aspirin. В заключение, въпреки доказвания ефект на Aspirin в профилактиката на сърдечно-съдовия риск индикациите му при менопаузални жени трябва да бъдат строго прецизирани.

P-13

Ефект на Dydrogesterone върху инсулиновата чувствителност и окислителния стрес при постменопаузални жени със захарен диабет

А-М. Борисова, Ц. Танкова, П. Каменова, А. Даковска, Г. Кирилов, Р. Ковачева, Н. Генов, Д. Коев

*Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология
Медицински университет - София*

Важен физиологичен ефект на естрогените е подобряването на въглехидратния метаболизъм. Действията на различните прогестогени в този смисъл не са еднакви. Съществуват основно 4 прогестогена, които обикновено се добавят към

естрогени в различните комбинации на хормонално заместващата терапия (ХЗТ) - Levonorgestrel (с изразен диабетогенен ефект), Medroxyprogesterone acetate (намалява глюкозния толеранс с 30%), Norethisterone acetate (без определен ефект върху глюкозния толеранс) и Dydrogesterone (с потенциращ естрогените ефект).

В настоящото проучване бяха включени 10 жени със захарен диабет тип 2 на възраст 55 ± 5 години, в менопауза средно от 5 години. За тримесечен период бяха приложени трансдермално 17-beta Estradiol (System TTS 50, Janssen Cilag) и Dydrogesterone (Duphaston, Solvay) 10 mg дневно, 10 дни в месеца. Инсулиновата чувствителност бе определена с мануален метод на еугликемична хиперинсулинемична кламп-техника. В началото и в края на курса на лечение бяха изследвани показатели на липидната обмяна и оксидативния стрес. Установено бе, че в резултат на приложената терапия периферната инсулинова чувствителност се повишава с 50%, хиперинсулинемията на гладно се нормализира и тоталният антиоксидантен капацитет се повишава значимо ($p < 0,01$).

Заключение. Прилагането на подходяща хормонално заместваща терапия при постменопаузални жени със захарен диабет тип 2 е необходимо заради благоприятния ѝ ефект върху съществуващите патофизиологични нарушения. В случаите с водеща инсулинова резистентност е препоръчителна комбинацията от Dydrogesterone с трансдермален естрогенен препарат.

P-14

Прегварителни данни от приложението на препарата Raloxifene (Evista)

М. Ангелова, А. Сарафова, Р. Иванова, Р. Ковачева, А. Шинков, А-М. Борисова

*Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология
Медицински университет - София*

Препаратът Raloxifene (Evista) е показан за профилактика и лечение на постменопаузалната остеопороза. Raloxifene е селективен ест-

роген рецепторен модулатор и действа като агонист на естрогенните рецептори в кости и сърдечно-съдова система и като антагонист на естрогенните рецептори в млечните жлези и ендометриума.

За клинично наблюдение с този нов за страната ни препарат бяха включени 25 жени с доказана остеопороза (T-score < -2.5 SD) чрез DEXA. Включените болни бяха на възраст от 50 до 68-годишна възраст (средно 59 години), с давност на менопаузата над 3 години. Включи се лечение с Evista 60 mg дневно, Ca 600 по 1 таблетка вечер и витамин D (Vigantol) 5 капки седмично.

Още през първия месец от включване на лечението при една от болните (53-годишна в менопауза от 3 години) се получи флъш, който наложи болната да прекрати лечението си. Честота на този страничен ефект е 4% и толерантността към препарата е 96%, което е един отличен резултат. След 3-месечно лечение почти половината болни отпаднаха поради решението на Здравната каса да снее реимбурсацията от 45% на медикамента. Това решение направи недостъпно лечението с Evista при повечето болни. Така само 12 болни останаха все още на лечение и клиничното им наблюдение продължава.

P-15

Индапамид - алтернатива на тиазидите в лечението на реналната хиперкалциурия и остеопороза

С. Симеонов, Д. Илиев, Н. Ботушанов, Е. Кумчев*, Е. Енчев, Д. Троев, М. Минчева, М. Павлова, Б. Нончев

Клиника по ендокринология и обмяна на веществата

**Клиника по нефрология и хемодиализа
Медицински университет - Пловдив*

Реналната хиперкалциурия поради отрицателния калциев баланс е една от причините за остеопороза. Повече от 20 години тези пациенти се третират с хидрохлортиазид (ХХТ). Еднопо-

сочни ефекти върху уринната екскреция на електролити има и индапамид (ИНД). Хипокалциуричният ефект на индапамид обаче е малко известен.

Целта на проучването бе да се сравнят ефектите на ХХТ и ИНД при реналната хиперкалциурия, довела до остеопороза. През първия етап на проучването 20 пациенти са третирани по 10 дни последователно с ХХТ 12,5 mg, 25,5 mg, 50 mg и ИНД 2,5 mg/24 h. Наблюдава се дозозависим ефект от ХХТ. Резултатът от ИНД 2,5 mg е почти идентичен на този с 50 mg ХХТ и изразен спрямо 25 mg и 12,5 mg. Вторият етап включва сравнение на ефекта за 6-месечен период на ИНД 2,5 mg (20 пациенти), ХХТ 25 mg и ХХТ 12,5 mg. Най-ниска и устойчива калциурия е постигната с ИНД 2,5 mg - $x \pm SD = 0,052 \pm 0,012$ mmol/kg/24 h. Сравнително добри са резултатите с ХХТ 25 mg - $x \pm SD = 0,076 \pm 0,01$ mmol/kg/24 h, но тук са отчетени нежелани странични прояви - хипокалиемия, хипергликемия, хиперурикемия и хиперлиппротеинемия, които отсъстват при лечение с ИНД. Ниските дози ХХТ (12,5 mg/24 h) се оказаха метаболично неутрални, но хипокалциуричният им ефект е незадоволителен.

В литературата не намерихме данни за приложение на ИНД при остеопороза. Повлияването на костната минерална плътност от 6-месечен лечебен курс на 20 пациенти с ХХТ 25 mg и 11 с ИНД 2,5 mg се отчете с LUNAR DPXA - X-ray bone densitometer. Ефектът при двете групи е съизмерим, почти еднакъв, като се отчете статистически значимо подобрене ($p < 0,05$). ИНД се препоръчва като по-добра и безвредна алтернатива на тиазидите при лечението на реналната хиперкалциурия и остеопороза.

P-16

Антирезорбтивните анти-остеопорозни препарати без допълнително приложение на калций и витамин D променят динамиката на бета-клетъчната функция

**А.-М. Борисова, Л. Даковска,
Г. Кирилов, Р. Ковачева,
А. Шинков, Р. Иванова**

*Клиничен център по ендокринология
и геронтология
Медицински университет - София*

Антирезорбтивните лекарствени препарати понижават нивото на серумния калций (Са) чрез намаляване броя и активността на остеокластите. Повишението на концентрацията на Са-йони в панкреасните бета-клетки води до стимулиране на инсулиновата секреция. При 12 жени с постменопаузална остеопороза (FSH > 30 mIU/l и костна минерална плътност T-score > -2,5) бе приложен Calcitonin 100 IU s. c. ежедневно в продължение на 1 месец без допълнително приемане на калций и витамин D. В началото и в края на този курс на лечение бе проведен IVGTT за проследяване на бета-клетъчната функционална активност, като бяха оценени инсулиновата секреция в първата (FPIS) и втората фаза (SPIS), както и площта под кривата. Изследвани бяха успоредно и серумните нива на Са, Р и алкална фосфатаза и уринната екскреция на Са и Р. Наблюдавано бе значимо намаление на FPIS с 30% ($p < 0,02$), това на SPIS бе незначимо (със 7%), докато базалната инсулинова секреция бе повишена с 18%. Изчисленията на общата площ под кривата на инсулиновата секреция показаха сходни стойности преди и след приложеното лечение.

Заключение. Самостоятелното приложение на антиостеопорозни антирезорбтивни препарати (без калций и витамин D) води до промени в динамиката на панкреасната бета-клетъчна функция, но капацитетът за секреция на тези клетки е запазен. Препаратите с костно-антирезорбтивно действие задължително трябва да се прилагат в съчетание с калций и витамин D.

P-17

Лечение на Osteogenesis imperfecta с рекомбинантен човешки растежен хормон (rhGH)

Л. Пенева, Е. Стефанова, Д. Илиев
*СБАЛДБ, Катедра по педиатрия
Медицински университет - София*

Osteogenesis imperfecta включва група вродени заболявания, които се дължат на дефекти в синтезата на колаген тип I, нарушена минерализация на костта и повишена костна чупливост. Опитите за лечение са с несигурен резултат.

Лекувахме две деца, момче и момиче, съответно на 11 години и на 11 години и 6 месеца, с диагноза Osteogenesis imperfecta IV A тип с rhGH: при момчето 2 седеммесечни курса Humatrope (Eli Lilly) по 4 IU дневно s. c. вечер и при момичето - с Genotropin (Pharmacia & Upjohn) по 3,6 IU дневно s. c. вечер в продължение на 2 и половина години. Освен това се приложиха Miacalcic, Rocaltrol + Ossopan, лечебна гимнастика, храна, богата на калций, и щадящ режим за предпазване от фрактури.

Резултати. За периода на наблюдение (4 години за момчето и 2 и половина години за момичето) пациентите не са имали нови фрактури. Растежният прираст е добър: 34 cm за момчето и 17 cm за момичето. Стойката е подобрена, гръдният кош не е вече скъсен, кифосколиозата и болките в гръбначният стълб са изчезнали, движенията са свободни. Остеоденситометрията показва увеличение на костната плътност от 39% до 56% при момчето и от 58% до 65% при момичето. Все още обаче рентгенологично се установява тотална платиспондилния с овоидни прешлени.

Заключение. На фона на комплексната терапия лечението с rhGH има учудващо добри резултати по отношение на костната плътност, растежа, стойката и движенията при нашите пациенти.

P-18

Паралел и дисоциация между структурно-анатомичните промени в прешленовите тела и промените в аксиалната мускулатура при остеопороза

С. Стоянова, В. Манолов, Е. Палазова, С. Радева, В. Икономова

*Отделение по физикална медицина и рехабилитация
УМБАЛ "Царица Йоанна" - София*

Във функционално отношение гръбначният стълб е задължително да се разглежда като единство между костен скелет, лигаментарен апарат и мускулатура. При здравия човек трите структури са в динамично равновесие - вертикалната поза и голямото многообразие от локомоторни дейности са резултат от силов баланс и координирана активност между аксиалните мускули на трупа и сложната връзкова стабилизация на прешлените. Балансираното напрежение на аксиалните мускули осигурява и нормалния тургор на междупрешленните дискове, отговорни за амортизацията, плавността и дозираната амплитуда на движенията на трупа. Активната контракция и силовият баланс на мускулите на трупа - от една страна, аксиалните гръбначни мускули и от друга, коремната преса, поддържат равновесието между трите кривини в сагиталната плоскост. При функционална непълноценност на опорните структури на гръбнака екстензорите поемат компенсаторно статични функции - поддържат остатъчно напрежение, което провокира умора и миалгии, а впоследствие - трофични промени, миогелози, дисбаланс, намалява силата на активната контракция, настъпват вициозни промени в стойката, ограничава се общата двигателна активност. На основата на биомеханични и кинезиологични анализи на промените в различните структури на гръбначния стълб сме изградили и предложили четири различни практически кинезитерапевтични програми с различна наситеност от релаксиращи упражнения и пози, редресиращи манипулации, стабилизиращи позиции с колани и корсети, амплитудни и силови упражнения, насочени към балансиране на

равновесието между мускулатура, връзков апарат и задни интервертебрални стави.

P-19

Три минерала и три витамини - фактори в превенцията и лечението на остеопорозата

Ф. Рибарова, С. Шишков, Н. Ризов

*Национален център по хигиена,
медицинска екология и хранене - София*

Храненето е един от основните превантивни фактори срещу иницирането и развитието на остеопорозата. Ефективното му приложение в тази насока изисква познания върху състава на храните и разширяване на асортимента от нови и специфични за това заболяване хранителни добавки. Целта на разработката включва две насоки. Първата е да бъдат разработени таблици за състава на основните нутриенти (минерали и витамини), участващи в състава на костта и поддържането на костния метаболизъм. Втората е да бъде създадена нова хранителна добавка, подходяща за включване в превантивното хранене срещу остеопорозата. Материал и методи. В таблиците са включени 118 храни, най-масово консумирани от българското население. Храните са разпределени в 7 групи съобразно съвременната класификация на ФАО. Представените в таблиците за състава витамини са анализирани с HPLC-методи, а минералите - с атомно-абсорбционна спектрометрия. Резултати. В таблиците са представени данни за съдържанието на минералите Ca, P и Mg и витамините D3, C и B6. Дадена е кратка информация за биологичната роля и съответната физиологична потребност от всички изброени нутриенти. Представено е съдържанието на новата хранителна добавка "3 + 3" ОстеоФан с обосновка на изграждащите я биологично активни вещества.

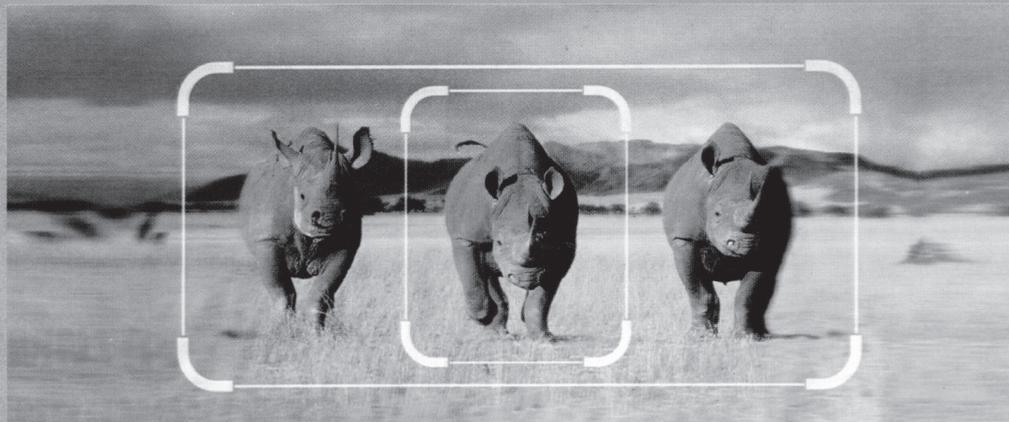
Заклучение. Представената информация ще улесни дейността на лекаря, диетолога, технолога и др. при създаването на ефективни диети, хранителни режими, нови хранителни продукти и ястия. Най-значима е ролята на настоящата информация за отделния човек, позволяваща той сам да управлява хранителната профилактика срещу остеопорозата.

АЗБУЧЕН УКАЗАТЕЛ НА АВТОРИТЕ

- Ангелова, М., P-14
Андреев, С., O-18
Асланова, Н., O-9
Атанасова, И., O-8, O-9, O-22, P-11, P-12
Балев, Б., P-5
Баталов, А., O-18
Боева, Б., O-27
Бойкинов, И. Н., O-19
Бондаренко, Е. В., O-23
Бондаренко, Л. И., O-23
Бонева, Ж., O-21
Борисова, А-М., O-2, O-7, O-15, O-32, P-9,
P-10, P-11, P-13, P-14, P-16
Ботушанов, Н., P-15
Бохчелян, Х., P-7
Боянов, М., O-21, O-29, P-3
Велковски, Ц., O-16
Гавраилова, М., P-8
Генов, Н., O-7, O-8, P-13
Григориева, Н. В., P-2
Даковска, Л., O-7, P-13, P-16
Дамянова, Р., O-26
Динчева, Е., P-8
Дончева, Н., P-11
Енчев, Е., P-6, P-15
Захаријева, С., O-8, O-9, O-14, P-11, P-12
Иванова, К., P-8
Иванова, Л., O-27
Иванова, Р., P-14, P-16
Икономова, В., P-18
Илиев, Д., P-15
Илиев, Д., P-17
Йорданова, В. Р., O-28
Калинов, К., O-9
Каменов, З., O-20, P-11
Каменова, П., P-13
Канис, Дж. А., O-1
Кирилов, Г., O-7, O-8, O-9, O-13, O-15,
P-13, P-16
Клотшко, Д., O-25
Ковачева, Р., O-7, O-13, O-15, P-10, P-13,
P-14, P-16
Коев, Д., O-7, P-13
Коева, Л., P-4, P-5, P-7
Коприварова, К., O-24
Кривошиев, С., O-15, O-16
Кузманова, С., O-18
Кумчев, Е., P-15
Кънев, Н., O-15
Кьосева, Т., P-4
Манолов, В., P-18
Маринова, Е., O-13
Минчева, М., P-15
Начев, Е., O-8, O-9, P-11, P-12
Нончев, Б., P-15
Орбецова, М., O-14, P-11
Орлик, Т. В., O-25
Павлова, М., P-15
Палазова, Е., P-18
Пенев, Д., O-18
Пенева, Л., P-17
Петрова, М., P-5
Петрова, С., O-27
Поворознюк, В. В., O-23, O-25, P-2
Попиванов, П., O-31, P-3
Попиванова, Ц., O-26
Протич, М., O-12
Радева, М., O-15
Радева, С., P-18
Рачев, Е., O-6
Рашева, В., P-8
Рибарова, Ф., P-19
Ризов, Н., P-19
Ризоли, Р., O-5
Рускова, Р., O-26
Сарафова, А., P-14
Симеонов, С., P-15
Солаков, П., O-18
Стефанова, Е., P-17
Стойнев, А., P-11
Стоянова, С., P-18
Танкова, Ц., O-7, P-13
Темелкова, С., P-1
Тивчев, П., O-11
Троев, Д., P-15
Узунова, А., O-26
Хаджидакис, Д., O-4
Хаджидеков, В., O-10
Хаджиева, Т., O-13
Харангозо, Е., O-21
Христов, В., O-3, O-20, O-21
Христозов, К., P-4
Цингилев, Д., P-11
Шейтанов, Й., O-17
Шигарминова, Р., O-8, O-9, P-11, P-12
Шинков, А., O-30, P-10, P-14, P-16
Шишков, С., P-19

LIPANOR®:
Ciprofibrate

едно решение на три проблема



Общ холестерол

-20 -25%

1

•LDL•

-15 -30%

1

•HDL•

+9 +20%

1

•TG•

-40 -50%

1

LIPANOR®:

- Доказано снижава LDL-холестерол и общия холестерол
- Значима редукция на TG
- Сигнификантно повишава HDL-холестерол
- Ефективност в практиката
- Удобство от еднократен дневен прием

50% РЕИМБУРСИРАН ОТ НЗОК

1. Rouffy J. et al. Comparative Evaluation of the Effects of Ciprofibrate and Fenofibrate of Lipids. Atherosclerosis, 1985, 54: 273-281

sanofi~synthelabo

Отпуска се по лекарско предписание

Последна редакция на кратката лекарствена характеристика 17.01.2002

За пълна информация: ТП „САНОФИ-СИНТЕЛАБО“

София 1113, ул. „Незабравка“ ЗЗА, бл. 315, ет. 10, ап. 36

тел.: 02/659-723, 963-3631, факс: 02/963-1110

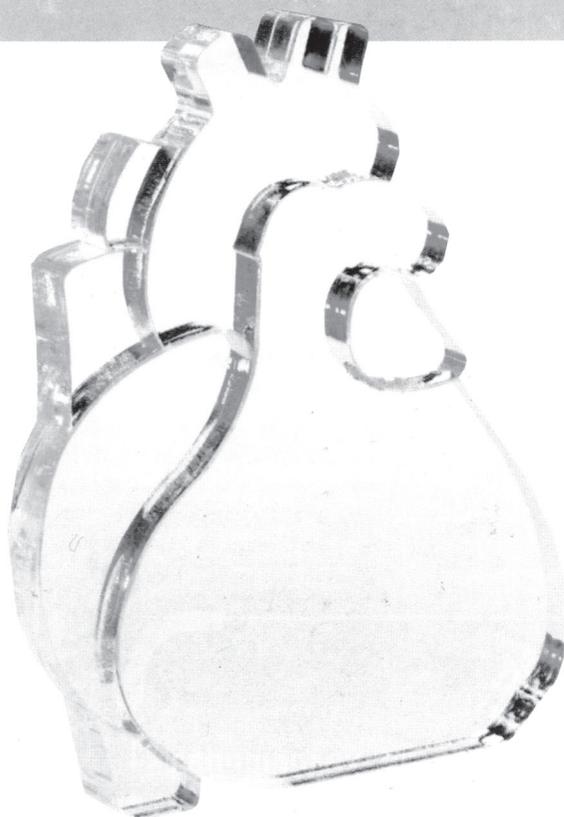
A80/28.03.02

В СЪРЦЕВИНАТА НА ИСХЕМИЧНАТА КЛЕТКА

PREDUCTAL®

Trimetazidine

3 таблетки дневно



ОПТИМИЗИРА МИТОХОНДРИАЛНИЯ ЕНЕРГИЕН МЕТАБОЛИЗЪМ¹⁻³

1. Guarnieri C et al. *Biochem Pharmacol.* 1988; 21:128-135.
2. Aussedat J et al. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993; 21:128-135.
3. Fantini E, Grynberg A. *J Mol Cell Cardiol.* 1994; 26:949-958.
4. Detry JM et al. *Br J Clin Pharmacol.* 1994; 37: 279-288.
5. Dalla Volta S et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990; vol. 4 (suppl 4): 814-825
6. Monpère C et al. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990; 4 (suppl 4): 824-826.

**осигурява на всички пациенти
с коронарна болест на сърцето:**

- постоянна миокардна цитопротекция⁴
- висока антистенокардна ефикасност⁴⁻⁶

Показания: Ишемична болест на сърцето (ангина пекторис, последствия от прекаран инфаркт).

Дозировка: 3 таблетки дневно, на три отделни приема по време на храненето.

Лекарствена форма и опаковка: Кутия от 60 таблетки, всяка съдържаща 0.02 г триметазидин дихидрохлорид.

За допълнителна информация:

Търговско представителство на Les Laboratoires Servier в България
ИНТЕРПРЕД, офис 601 Б, 1040 София, бул. Др. Цанков 36
тел. 971 37 77, 9161 37 49; факс 973 31 94

A 191/19.04.1996



List of Oral and Poster Communications of VIII National Symposium „Acad. Ivan Pentchev“

O-1 Identifying Patients Who Need Treatment for Osteoporosis - J. A. Kanis 39	O-14 Osteoporosis in Cushing's Syndrome - S. Zacharieva, M. Orbetzova 44
O-2 Osteoporosis Today - A-M. Borissova 39	O-15 Secondary Osteoporosis in Hyperparathyroidism - R. Kovatcheva, M. Radeva, N. Kanev, A-M. Borissova, S. Krivoshiev, G. Kirilov 45
O-3 Pharmacoeconomic Approach for Fracture Risk Reduction in Osteoporosis - V. Hristov 40	O-16 Renal Osteodystrophy - T. Velkovsky, S. Krivoshiev 45
O-4 Osteoporosis: the Importance of Early Diagnosis for a Silent Epidemic - D. Hadjidakis 40	O-17 Rheumatic Diseases and Osteoporosis - J. Sheitanov 46
O-5 Effects of the Selective Estrogen Receptor Modulator Raloxifene in Osteoporosis - R. Rizzoli 40	O-18 Bone Mineral Density of the Femoral Neck in Women with Initial and Moderate Osteoarthritis of Hip - P. Solakov, S. Kuzmanova, A. Batalov, S. Andreev, D. Penev 46
O-6 HRT - The Real Prophylaxis - E. Ratchev 41	O-19 Metaepiphyseal Osteoporotic Hypertrophy in Children with Juvenile Chronic (Rheumatoid) Arthritis (JCA/JRA) - I. N. Boykinov 47
O-7 HRT Influence on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Postmenopausal Patients with Diabetes Mellitus Type 2 - A-M. Borrissova, T. Tankova, L. Dakovska, R. Kovatcheva, G. Kirilov, N. Genov, D. Koev 41	O-20 Diabetic Osteoarthropathy - Z. Kamenov, V. Hristov 47
O-8 The Effect of Different HRT Treatment on Blood Pressure and Active Renin Circadian Rhythms in Postmenopausal Women - S. Zacharieva, G. Kirilov, R. Shigarminova, E. Natchev, I. Atanassova, N. Genov 42	O-21 Spine and Whole Body Bone Mineral Density - M. Boyanov, J. Boneva, E. Harangoso, V. Hristov 47
O-9 Effects of Transdermal Estrogen Therapy on Some Vasoactive Humoral Factors and 24-hour Blood Pressure in Normotensive Postmenopausal Women - S. Zacharieva, I. Atanassova, G. Kirilov, K. Kalinov, R. Shigarminova, E. Natchev, N. Aslanova 42	O-22 Genetic Factors in the Pathogenesis of Osteoporosis - I. Atanassova 48
O-10 Osteoporosis Today and Tomorrow - X-ray Aspects - V. Hadjidekov 43	O-23 Bone Mineral Density in Patients with Turner's Syndrome and Its Correction by HRT - V. V. Povoroznjuk, L. I. Bondarenko, E. V. Bondarenko 48
O-11 Challenges of Osteoporotic Fractures - P. Tivchev 43	O-24 Prevention of Osteoporosis in Children with Diabetes - K. Koprivarova 49
O-12 Male Osteoporosis - M. Protich 43	O-25 Structural-Functional State of Bone Tissue in Pre- and Pubertal Age Girls - V. V. Povoroznjuk, T. V. Orlyk, D. Klotchko 49
O-13 Secondary Osteoporosis in Hyperthyroidism - R. Kovatcheva, T. Hadjieva, G. Kirilov, E. Marinova 44	O-26 Lower Motor Activity in the School Age - a Precondition for Osteoporosis Development - T. Popivanova, A. Uzunova, R. Damyanova, R. Ruskova 50

O-27 National Survey on Dietary Intake on Schoolchildren, Aged 7-19 Years of Micronutrients Involved in Bone Metabolism - L. Ivanova, S. Petrova, B. Boeva	50	P-10 Bulgarian educational programs for prevention and treatment of osteoporosis on the Internet - A-M. Borissova, R. Kovatcheva, A. Shinkov	58
O-28 Principles of Bone Mineral Density Measurement. Referent analysis - V. Jordanova	51	P-11 Arterial Blood Pressure, Active Renin and Bone Metabolism in Postmenopausal Women Treated with Amlodipine and HRT - S. Zacharieva, R. Shigarminova, E. Natchev, Z. Kamenov, I. Atanassova, M. Orbetzova, A. Stoinev, N. Dontcheva, A-M. Borissova, D. Tsingilev	59
O-29 X-ray Absorptiometry (Bone Densitometry) - M. Boyanov	51	P-12 Low Doses of Aspirin and HRT in the Cardiovascular Risk Prevention in Postmenopausal Women - S. Zacharieva, E. Natchev, R. Shigarminova, I. Atanassova	59
O-30 Quantitative Ultrasound Densitometry - between the Expectations and the Reality - A. Shinkov	52	P-13 The Effect of Dydrogesterone on Insulin Sensitivity and Oxidative Stress in Postmenopausal Diabetic Women - A-M. Borissova, T. Tankova, P. Kamenova, L. Dakovska, G. Kirilov, R. Kovatcheva, N. Genov, D. Koev	60
O-31 Indications for Bone Mass Measurements. Reimbursement - P. Popivanov	52	P-14 Early Data from the Application of Raloxifene (Evista) - M. Angelova, A. Sarafova, R. Ivanova, R. Kovatcheva, A. Shinkov, A-M. Borissova	60
O-32 Osteoporosis Tomorrow - A-M. Borissova	53	P-15 Indapamide - an Alternative to Thiazide Diuretics in the Treatment of Renal Hypercalciuria and Osteoporosis - S. Simeonov, D. Iliev, N. Botushanov, E. Kumchev, E. Enchev, D. Troev, M. Mincheva, M. Pavlova, B. Nonchev	61
POSTER SESSION			
P-1 Glucocorticoid Induced Osteoporosis - New Challenge - S. Temelkova	54	P-16 Antiresorptive Antiosteoporotic Drugs Without Calcium and Vitamin D Supplementation Change Dynamic of Beta-cell Function - A-M. Borissova, L. Dakovska, G. Kirilov, R. Kovatcheva, A. Shinkov, R. Ivanova	61
P-2 Livial® in Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Experimental and Clinical Data - V. V. Povoroznjuk, N. V. Grygoryeva	54	P-17 Treatment of Osteogenesis Imperfecta with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) - L. Peneva, E. Stefanova, D. Iliev	62
P-3 Predicting Bone Mineral Density of Vertebral Bodies from Whole Body Scans - M. Boyanov, P. Popivanov	55	P-18 Parallel and Dissociation between Vertebral Structure-Anatomical Disorders and Dorsal Axial Muscle Disorders in Osteoporosis - S. Stojanova, V. Manolov, E. Palazova, S. Radeva, V. Ikonomova	62
P-4 Evaluation of Bone Mineral Density (BMD) in Men over 50 Years with Hyperthyroidism - K. Hristosov, L. Koeva, T. Kjosseva	55	P-19 Three Minerals and Three Vitamins - Factors in Osteoporosis Prevention and Treatment - F. Ribarova, S. Shishkov, N. Rizov	63
P-5 Is Hyperthyroidism in the Postpartum Period a Risk Factor for Osteopenia and Osteoporosis? - M. Petrova, B. Balev, L. Koeva	56		
P-6 Alcohol and Smoking - Osteoporosis Risk Factors in Men - E. Enchev	56		
P-7 Osteoporosis in Patients With Diabetic Foot - H. Bohtchelian, L. Koeva	57		
P-8 Model of Osteoporosis Prevention Program - M. Gavrailova, K. Ivanova, V. Racheva, E. Dintcheva	57		
P-9 Knowledge and Motivation - a Basis for Successful Treatment of Osteoporosis - A-M. Borissova	58		

ABSTRACTS OF ORAL COMMUNICATIONS (O)

O-1

Identifying Patients Who Need Treatment for Osteoporosis

J. A. Kanis

WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Sheffield - UK

In the past 10 years there have been significant advances in the field of osteoporosis, including the development of diagnostic techniques, a greater understanding of the pathogenesis of osteoporosis and the evolution of effective treatments. There are, however, large gaps in our ability to implement effective therapeutic strategies. Strategies may be based on a global approach where the intention is to shift the distribution of bone mineral density (BMD) in the whole population, for example by the promotion of exercise, smoking cessation or manipulating the dietary intake of calcium. However, evidence for the efficacy of such approaches is lacking, and their feasibility has never been tested. The alternative approach is the "high risk" strategy where by segments of the population most at risk are targeted for intervention, for example, mass population screening of women at the time of the menopause. There are many reasons why this is not feasible at present.

A particular problem with BMD is that despite its high specificity, its sensitivity (detection rate) for fracture outcomes is low over most reasonable assumptions. For this reason, treatment strategies need to take into account the risk factors that operate independently of BMD and there by enhance the predictive value of the test. These factors include age, family history of hip fracture, high rates of bone turnover, low body mass index and neuromuscular incompetence. The presence of such factors increases fracture risk over and above that which can be explained on the basis of BMD. Therefore, diagnostic thresholds differ from intervention thresholds. Intervention thresholds should be based on the absolute risk of the clinically significant outcomes.

Fracture risk is optimally determined as a fracture probability over a relatively long time-frame (eg 10 years). The setting of intervention thresholds is ultimately dependent upon health economic con-

siderations that have been evaluated in the Swedish population. These require modification in different countries to take account of different costs and risks that vary markedly in different regions of the world.

O-2

Osteoporosis Today

A-M. Borissova

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University - Sofia*

There is a world tendency towards increase of the population over 65 years of age. This fact draws the attention of the health care providers and authorities on preservation both the quality and length of life. Major factor determining the quality of life is the prevention and treatment of the most common incapacitating disorders - the bone and joint diseases: osteoporosis and osteoarthritis. Demographic trends show that people will continue to work after 65 years of age. This will increase the unfavourable social and economic effects of the reduced activity and disability of the elderly persons with these disorders.

Between 13% and 18% of the women and 3 to 6% of the men 50 years of age and older suffer with osteoporosis. Between 37% and 50% of the women and 28 to 47% of the men 50 years of age or older are osteopenic. The major health consequence of osteoporosis is the fragility fractures - one in every 3 women and one in every eight men will suffer fragility fracture. All hip fractures and 8% of the vertebral fractures are hospitalized. About 3 of four hip fractures occur in women; annually 600 000 hospital visits and 2 million outpatients visits result from hip fractures and the cost of their treatment amounts to 63% of all osteoporosis related expenses.

Advancing age and low bone mineral density are the two principal factors for fragility fractures. Other risk factors are race, early menopause/estrogen deficiency, family history, personal fractures, low BMI, diet, smoking, chronic medication, propensity to falls and increased bone remodeling.

Bone strength results from two components - bone mineral density (BMD) and bone quality,

which cannot be measured directly. BMD determines about 70% of the bone strength and is used for fracture risk assessment.

Conclusions: Bearing in mind the high financial and social cost of fragility fractures it is necessary to initiate a strategy for early detection and treatment of osteoporosis.

O-3

Pharmacoeconomic Approach for Fracture Risk Reduction in Osteoporosis

V. Hristov

*Clinic of Endocrinology
Medical University - Sofia*

Osteoporosis is a major health problem in the modern world because of its high prevalence - one of each four postmenopausal women, as well as men after age 70. The health, social and economic dimensions of its main clinical manifestation - osteoporotic fractures, are tremendous. Between 1950 and 1990 fracture incidence had been rising by 1-3% per year. The growing osteoporosis impact combined with the use of different therapeutic strategies surely will improve the prevention and treatment of this deleterious disease. At present, the therapeutic strategy includes decision making based on present databases in order to choose optimal options. Evidence-based medicine on fracture prevention is reviewed, and different pharmacoeconomic models are analyzed, as well as their implication into clinical practice.

O-4

Osteoporosis: the Importance of Early Diagnosis for a Silent Epidemic

D. Hadjidakis

President of Hellenic Society for the Study of Bone Metabolism, Athens - Greece

Osteoporosis, the "silent epidemic" with its clinical consequence, namely the pathological fracture, constitutes nowadays a medical problem of

increasing socioeconomic impact. Therefore early diagnosis is mandatory in order to achieve prompt intervention in terms of either preventive or therapeutic management. Bone densitometry has proved to be and remains the gold standard for assessing future fracture risk. However other parameters such as risk factors for osteoporosis are of decisive or even of crucial importance as well. Biochemical markers of bone turnover are adjunctive tools as their role lies mainly on following the disease progress and on monitoring the therapeutic response in combination with bone densitometry. The WHO has placed criteria for osteopenia ($-2,5 < T\text{-score} < -1$) and osteoporosis ($T\text{-score} < -2,5$). However on an individual basis osteopenia has to be evaluated and weighed in the context of family history for osteoporosis, presence of risk factors and personal history of other diseases or conditions known to represent secondary causes for osteoporosis. Bone densitometry is accomplished by Dual or Single Energy X-ray Absorptiometry (DEXA or SXA) which is characterized by adequate accuracy and precision. The latter is a measure of reproducibility which has paramount importance for the reliable interpretation of the obtained results. Recently ultrasonometry has been introduced in the evaluation of bone status rendering information for bone quantity (mass) and in some degree indirectly for bone architecture as well. Although suitable for screening purposes due to its convenience, its reproducibility still lacks a satisfactory level.

O-5

Effects of the Selective Estrogen Receptor Modulator Raloxifene in Osteoporosis

R. Rizzoli

*Division of Bone Diseases (WHO Collaborating Center for Osteoporosis and Bone Diseases)
Department of Internal Medicine
University Hospital, Geneva - Switzerland*

Raloxifene (RLX) is a Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM), which interacts with estrogen receptors in various organs. It acts in bone as an estrogen agonist, and as an estrogen antago-

nist in breast and uterus. The selectivity of RLX action according to the target tissue is related to the tissue-specific presence of co-activators or co-repressors, conferring to the complex RLX/estrogen receptor agonistic or antagonistic properties. In a large trial including more than 7700 patients with postmenopausal osteoporosis, with and without prevalent fracture at baseline, which lasted 3 years, RLX was shown to decrease bone turnover, as indicated by a reduction in serum levels of bone specific alkaline phosphatase and in urinary excretion of pyridinium cross-links, and to increase spine and hip bone mineral density. These changes were associated with a significant more than 40% decrease in vertebral fracture rate in both arms, i. e. in the patients with and in those without prevalent fracture (JAMA, 282:637-47, 1999). For the fracture reported as an adverse event, the reduction in vertebral fracture rate was highly significant already by one year of treatment, indicating a rapid onset of action of RLX. Peripheral fractures were not significantly influenced. Breast cancer occurrence was markedly reduced under RLX treatment. There was no uterus side effects. Risk of venous thrombosis and embolism was increased in the same order of magnitude as with estrogen replacement therapy. In a fourth year extension of the trial, the effects on bone turnover, bone mineral density, vertebral fracture rate and breast cancer were fully confirmed. These results demonstrate a favorable influence of RLX on the risk of vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis. Thus, raloxifene should be considered as a significant advance in the pharmacological management of osteoporosis.

O-6

HRT - The Real Prophylaxis

E. Ratchev

MBAL „St. Anna“ - Sofia

The article presents the clinical opportunities for up-to-date hormonal replacement. The mechanisms of action both of estrogens and progestins are reviewed as well as their direct post-receptor effects in vitro and in vivo. The change in bone density is followed in regard with the time of initiation of the hormonal treatment. This work

indicates the main principles of hormonal replacement therapy including all the routine and newly introduced routes of administration of estrogens in respect of their benefits and disadvantages. The pharmaco-economic data of the effectiveness of the hormonal prophylaxis on the postmenopausal osteoporosis are analyzed.

O-7

HRT Influence on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Postmenopausal Patients with Diabetes Mellitus Type 2

**A-M. Borrissova, T. Tankova,
L. Dakovska, R. Kovatcheva,
G. Kirilov, N. Genov, D. Koev**

*Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
Medical University - Sofia*

The aim of the present study was to evaluate the effect of two different combinations of HRT on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in postmenopausal type 2 diabetic patients. 13 type 2 diabetic females, of mean age $52,9 \pm 6,5$ years and mean BMI $27,3 \pm 4,4$ kg/m² were enrolled in the study. A group of 16 females with normal glucose tolerance, of mean age $54,7 \pm 5,0$ years and mean BMI $24,3 \pm 3,7$ kg/m² were also studied and served as a control group. Phases of insulin secretion - first (FPIS) and second (SPIS) phase and AUC for insulin secretion were studied during IVGTT; insulin sensitivity was determined by the HOMA index. Two HRT combinations were applied consecutively for three-month periods - estradiol valerate and cyproterone acetate (Climen, Schering) and transdermal 17-beta estradiol (System TTS 50, Janssen Cilag) and 10 mg daily for 10 days a month dydrogesterone (Duphaston, Solvay). Insulin secretion improved significantly after estradiol valerate and cyproterone acetate - FPIS increased by 33% ($p < 0,05$) and SPIS by 29%, while insulin sensitivity decreased by 20,6%. Insulin sensitivity increased significantly - by 64,5% ($p < 0,02$) after transdermal 17-beta estradiol and

dydrogesterone, which was accompanied by a significant reduction in fasting insulinaemia, in FPIS (37%) and in AUC for total insulin secretion. The results from this study demonstrate that HRT should be prescribed in type 2 diabetic postmenopausal females because of its favorable effect on insulin secretion and insulin sensitivity. Estradiol valerate and cyproterone acetate should be preferred in cases with predominant beta-cell insulin secretion defect, while dydrogesterone in combination with a transdermal estrogen should be recommended in cases with leading insulin resistance.

O-8

The Effect of Different HRT Treatment on Blood Pressure and Active Renin Circadian Rhythms in Postmenopausal Women

**S. Zacharieva, G. Kirilov,
R. Shigarminova, E. Natchev,
I. Atanassova, N. Genov**

*Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
Medical University - Sofia*

HRT serves as main prophylaxis of cardiovascular diseases in postmenopausal women. Mechanisms of vasoprotective effect of this treatment are complex. Little is known about the effects of oral and transdermal HRT regimens on renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and blood pressure (BP). The present 3-month study comprised of 28 menopausal women aged from 45 to 55 years divided into two groups: Group 1 - 12 women with natural occurrence of menopause and normal BP under oral treatment with Climen (Shering) containing oestradiol valerate and cyproterone acetate; Group 2 - 16 normotensive women with surgically induced menopause with transdermal application of Climara (Shering) containing 17β -oestradiol. There were no significant differences in office BP before and after treatment with Climara or Climen. However ambulatory monitoring showed significant fall in systolic BP (day-time, night-time and total 24-hour) when oestradiol alone was used. A

similar trend towards lower values of systolic BP that was significant for the night-time BP only was observed after treatment with Climen. There were no significant changes in diastolic BP after both treatment regimens. Heart rate was significantly lower after transdermal oestradiol treatment. No significant change in active renin was seen in both groups. The present study showed that both treatment regimens resulted in lower ambulatory BP with more notable reduction in night-time BP in normotensive postmenopausal women. Increase in nocturnal dipping may account in part for the beneficial cardiovascular effects of HRT.

O-9

Effects of Transdermal Estrogen Therapy on Some Vasoactive Humoral Factors and 24-hour Blood Pressure in Normotensive Postmenopausal Women

**S. Zacharieva, I. Atanassova, G. Kirilov,
K. Kalinov, R. Shigarminova, E. Natchev,
N. Aslanova**

*Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
Medical University - Sofia*

Mechanisms of the vasoprotective effect of hormone replacement therapy (HRT) are not completely understood but may involve direct actions on blood vessels through modulation of endogenous vasoconstrictors and vasodilators. Most of the studies focused on estrogen action on prostacyclin and nitric oxide, while insufficient data exist concerning effect of estrogen replacement therapy (ERT) on vascular endothelial growth factor (VEGF) and prostaglandin E₂. The objective of this study was to examine the effect of continuous transdermal ERT on serum levels of VEGF, active renin and prostaglandin E₂ in normotensive women with surgically induced menopause. The 24-hour ambulatory blood pressure (BP) monitoring was performed in order to determine the estrogen action on mean diurnal and nocturnal systolic and diastolic BP levels. Estradiol treatment results with significant in-

crease in both VEGF and prostaglandin E2. There was no significant change in active renin. However, ambulatory monitoring showed significant fall in systolic BP (day-time, night-time and total 24-hour). The stimulating action of ERT on VEGF and prostaglandin E2 suggests that both factors can elicit estrogen vasodilatory effects. The estrogen-mediated increase in serum VEGF and prostaglandin E2 concentrations may be a mechanism by which HRT benefits the cardiovascular system.

O-10

Osteoporosis Today and Tomorrow - X-ray Aspects

V. Hadjidekov

*MBAL „Alexandrovskia“
Medical University - Sofia*

Convention radiography remains a useful instrument for evaluation morphological changes in osteoporotic bones even at the days of osteodensitometry. The wide availability of this classic method, used like a diagnostic tool in staging and visualization complications in osteoporosis inducing or related diseases define its utility in actual imaging algorithms. Historically a vast range of methods based on conventional radiography were applied in assessing osteoporosis - morphometry and visual evaluation were used. It is well known that the quality of radiography is essential in evaluation both bone density and structure. Digitalization assures a important range of benefit in obtaining radiographic images but doesn't discard challenge in interpretation, especially in porotic bones. In conventional radiography clinical experience is of greater value in comparison with some more an informatic actual modalities. Integration of the data of several imaging methods is useful when patient radiation safety is observed.

O-11

Challenges of Osteoporotic Fractures

P. Tivchev

University Hospital „Queen Giovanna“ - Sofia

The author presents its own experience on the basis of a clinical series of 4226 fractures treated in the Clinic of Orthopaedics and Traumatology at University Hospital „Queen Giovanna“ for the period 1997-2000. The specific difficulties osteoporotic fractures present to the orthopaedic surgeon are discussed.

Special attention is paid to the following problems:

- Epidemiology - increasing number of geriatric patients, necessary hospital beds, healthcare professionals need and financial costs;
- Diagnosis - atypical clinical picture, difficulties in diagnosing, unclear radiographic picture;
- Treatment - accompanying diseases, difficulties in anaesthesia, poor bone quality, difficulties with osteosynthesis and inadequate rehabilitation.

The author proposes some possibilities for overcoming these problems but first and foremost the great socio-economic role of profilaxis and prevention of osteoporotic fractures.

O-12

Male Osteoporosis

M. Protich

*Clinic of Endocrinology, MBAL "Alexandrovskia"
Medical University - Sofia*

Osteoporosis and related fractures are a heavy burden to the Healthcare system not only in postmenopausal women, but are a cause for morbidity, mortality and financial expenses in ageing men.

The epidemiology of male osteoporosis, of osteoporotic fractures and of risk factors for osteoporosis in men are thoroughly reviewed. The etiology and classification of male osteoporosis is discussed. Details on the clinical assessment and prevention / treatment strategies are also included.

O-13

Secondary Osteoporosis in Hyperthyroidism

R. Kovatcheva, T. Hadjieva*,
G. Kirilov, E. Marinova

Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology, Medical University - Sofia

* University Hospital „Queen Giovanna“ - Sofia

Thyrotoxicosis is generally associated with increased excretion of Ca and P in urine and stool. Bone remodeling is enhanced by thyroid hormones. Although both osteoclastic and osteoblastic activities increase, bone resorption prevails with manifest hypercalcaemia in 1/3 of patients. Bone mass loss associated with radiologically demonstrable demineralization of bone and occasionally with pathological fractures is found especially in elderly women and recurrent disease.

The study enrolled two groups of patients:

1) 29 women with Graves' disease, 15 in menopause from 6,7 years, mean age $53,3 \pm 6,9$ and 14 no menopausal, mean age $41 \pm 8,9$; 53,3 % of menopausal women were active (TSH $< 0,3$ mIU/l), mean duration of the disease $3,6 \pm 3$ years against 85,7% of no menopausal women with mean duration $1,6 \pm 1,2$ years;

2) 44 women on suppressive therapy with levothyroxine (L-T₄); 16 in menopause from $7,9 \pm 5,2$ years, mean age $56,6 \pm 5,6$ and 28 no menopausal, mean age $36,5 \pm 9,4$. The mean BMD in no menopausal women was normal or osteopenic. In menopausal women was found different degree of osteopenia and osteoporosis.

Mean BMD (%)	Graves' disease		
	All (29)	Menopause (15)	No menopause (14)
Proximal	$76,4 \pm 13,4$	$70,0 \pm 10,0$	$83,4 \pm 13,5$
Distal	$80,0 \pm 18,7$	$71,3 \pm 15,9$	$89,2 \pm 17,5$
Mean BMD (%)	L-T ₄ suppression		
	All (44)	Menopause (16)	No menopause (28)
Proximal	$85,6 \pm 12,3$	$76,4 \pm 10,4$	$90,8 \pm 10,1$
Distal	$90,5 \pm 18,6$	$73,9 \pm 11,9$	$100,0 \pm 14,7$

There was significant difference between cortical and trabecular BMD in no menopausal

women from both groups. For menopausal women this difference was not significant. In both groups was found a significant negative correlation between BMD, age and ALP. BMD (proximal and distal) was significantly lower in Graves's patients.

Conclusion: In hyperthyroidism the reduction in cortical BMD is more pronounced than that in trabecular bone. The difference in BMD between cortical and trabecular bone decrease after the menopause. In patients with recurrent Graves' disease bone resorption is greater than in patients with L-T₄ suppression.

O-14

Osteoporosis in Cushing's Syndrome

S. Zacharieva, M. Orbetzova

Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology

Medical University - Sofia

Osteoporosis is found in 40-60% of patients with Cushing's syndrome and leads to pathological fractures in 16-74% of them. It can be detected by X-ray examination when a loss of more than 30% of bone mineral content has occurred. Although this is one of the main symptoms of the disease the pathogenesis of osteoporosis in endogenous hypercortisolism is still not clarified. Glucocorticoids possess both direct and indirect effects on bone. These agents impair active Ca resorption in the gastrointestinal tract, suppress urinary Ca excretion, decrease the levels of gonadotropins, growth hormone, osteoblasts growth factors (IGF-I, TGF- β), and calcitonin and increase the levels of parathormone. The glucocorticoid induced alterations of bone resorption are less pronounced than those of bone formation. Treatment of the main disease remains a major method of treatment of osteoporosis in Cushing's syndrome. In addition calcium, Vitamin D, thiaside diuretics, bone resorption inhibitors (hormone replacement therapy, biphosphonates, anabolic steroids) are used. Restoration of bone density begins after the 6th month of treatment but complete normalization can be achieved after the 4th year of treatment.

ment of RO. Best results, however, can be achieved by early detection and treatment of this serious complication of chronic renal failure.

O-17

Rheumatic Diseases and Osteoporosis

J. Sheitanov

*Clinic of Rheumatology
Medical University - Sofia*

Osteoporosis in patients with rheumatic diseases is of multifactorial determination. In the early stages of a series of inflammatory joint diseases, such as rheumatoid arthritis, reactive arthritis, Bechterew's disease, etc the so-called juxta-articular osteoporosis is observed. In this case IL-1, TNF- α , IL-6, etc play the leading pathogenetic role. In the advanced stages in the evolution of inflammatory joint diseases a generalized osteoporosis develops. The articular inflammation restricts the functional capacity of the musculoskeletal system. In part of the diseases the muscles are also injured (myositis, steroid myopathy, peripheral neuromyopathy, inactivity hypotrophy). All these lead to immobilization and decreased muscular and gravitational stress upon the bones, respectively to disturbance of the bone metabolism. When only a single joint or limb is immobilized, a localized osteoporosis develops (algodystrophy).

Corticosteroids are part of the complex therapeutic program applied to various rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, polymyositis/dermatomyositis, systemic vasculitis, etc. Together with their indisputable therapeutic effects the corticosteroid agents cause a corticosteroid-induced osteoporosis. Some other antirheumatic drugs - methotrexate, D-penicillamine, etc can induce osteoporosis too.

Postmenopausal status of women, calcium and vitamin D deficiencies, insufficient insolation, etc play an essential role in the development of generalized osteoporosis in the course of the rheumatic diseases.

In rheumatic patients, especially in elderly the general condition is upset, the coordination is disturbed and the protective reflexes are weakened. The tendency to fall and get fractures is increased.

The conventional approaches are applied for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis occurring in the course of the rheumatic diseases.

O-18

Bone Mineral Density of the Femoral Neck in Women with Initial and Moderate Osteoarthritis of Hip

P. Solakov, S. Kuzmanova, A. Batalov, S. Andreev, D. Penev

*Clinic of Rheumatology
Medical University - Plovdiv*

Introduction and Aim: There are controversial data about the coexistence between the hip osteoarthritis /OA/ and the increased bone density of the femur. The aim of the study is to establish the correlation between the initial, early hip OA and BMD of the corresponding femoral neck.

Methods: There are investigated 18 women between 51 and 67 years of age with clinical and radiographic findings for hip OA, as well as control group consisting of 15 individuals, adequate by sex, age and BMI. The radiographic assessment showed OA of the hip of 1st and 2nd grade according to the 4 graded scale of Li (1988). BMC and BMD areal of the femoral neck were measured with DXA scan Hologic. The diagnosis OA is fulfilling the criteria of ACR (1991).

Results: There was not established a significant statistical difference for the weight and BMI between basic and control group. The patients from the basic group had the pain and functional disorders in the hip joint (VAS 43 ± 11 mm, Lequesne index $6,1 \pm 3,1$). The controls had no complaints from the hip joints. It was established a non significant statistical higher BMD areal of the femoral neck (6%) in the patients with hip OA, as well as in the controls. Other authors have found an increased BMD of colum femoris in patients with nourishing OA of the hip. Our results do not support the existence of positive correlation between the early and moderate hip OA and increased BMD areal of the corresponding femoral neck.

pose of this study was to compare scores and osteoporosis classification by using BMD from whole body scans or spine DXA. The participants consisted of 30 women - mean age was $53,6 \pm 11,2$ years, body mass index - $30,1 \pm 5,9$ kg/m². 24 of them were postmenopausal with a mean age at menopause of 45,4 years. Both whole body scanning and spine BMD measurements were performed on a Hologic QDR 4500 A device. We used the manufacturer's reference data and the WHO diagnostic classification of osteoporosis and osteopenia. Both measurements showed similar proportions of women as being normal, osteopenic or osteoporotic (6, 12, respect. 12 women). Overlap was found in 50% only, that means persons were similarly classified by both methods in only half of the cases. T-score correlation ($r=0,74$) was weaker than Z-score correlation ($r=0,83$). Our results show that whole body BMD reflects not only spine BMD, and this induces the discrepancies between both sets of data. Different body parts probably loose differing amounts of cortical and trabecular bone at differing time points, which causes the heterogeneity of BMD changes with age. Whole body BMD has a diagnostic value mainly in children and adolescents and can not substitute for bone densitometry at reference sites in adults.

O-22

Genetic Factors in the Pathogenesis of Osteoporosis

I. Atanassova

*Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
Medical University - Sofia*

Most often osteoporosis is a polygenic disorder determined by several genes whose expression effects on the bone mass and other determinants of fracture risk. Twin studies have shown that the heritability in bone mass density is 50-85%. Other determinants of osteoporosis fracture risk also have a heritable component: femoral neck geometry, hip axis length, ultrasound properties of bone, biochemical markers of bone turnover, muscle strength, age at menarche and menopause. In more rare cases osteoporosis is due to a single gene mu-

tation - monogenic diseases (osteogenesis imperfecta ect.). Candidate gene association studies logically include the main regulators of bone metabolism such as calciotropic hormones, bone matrix proteins, steroid hormones and local regulators of bone metabolism. The up to date information is reviewed.

O-23

Bone Mineral Density in Patients with Turner's Syndrome and Its Correction by HRT

V. V. Povoroznjuk, L. I. Bondarenko*,
E. V. Bondarenko

*Institute of Gerontology
*Institute of Endocrinology
AMS of Ukraine, Kiev - Ukraine*

Turner's syndrome (TS) is changes in women organism, related to absence of sexual chromosome. A absence of X-chromosome is followed with row of innate anomalies, from which main are rudimental gonads and low height. An endogenous oestrogen's deficit can conduced low BMD.

Aim research is to study prevalence of osteoporosis and osteopenic syndrome among women with TS, peculiarities of anthropometric indexes and their tie with BMD, and also to clear up influence of hormone replacement therapy (HRT) on BMD in patients with TS.

Inspected 32 women with TS in age 16-39 years old. BMD explored with help of ultrasound densitometry. Anthropometric descriptions of women with TS were studied.

Osteoporosis was found in 31%, osteopenic syndrome - in 50%, and normal BMD - in 19% patients. Height and body mass were reliable low, and body mass index was not differ from these indexes in women of proper age of Ukrainian population (V. V. Povoroznjuk, 1998). BMD does not depend on women age with TS; with more high closeness indexes of BMD are connected more high body mass, height and body mass index, more early beginning and more duration of

taking HRT.

For study of taking HRT influence on BMD in women with TS the patients distributed on two groups: 1 group, which didn't receive HRT on extent of last 6 years; 2 group, which took HRT on research moment. The groups do not differ between oneself on age and to anthropometric descriptions. Osteoporosis was found in 83% cases among women 2 of group, osteopenic syndrome – in 17%. In 1 group normal indexes BMD marked in 23%, osteopenic syndrome – in 58%, osteoporosis – in 19% cases. Under our supervision were 15 women, which for 1 year got HRT (Cyclo-Proginova). Reliable changes BMD were not exposed. However attached to distribution of women in dependence on BMD on two groups appeared that in patient's group with osteoporosis marked augmentation of BMD, in the main, for account of elasticity of bones, and in women group with osteopenic syndrome of BMD was not exposed. Like so, HRT prevents a loss of BMD in women with osteopenic syndrome and promote in increase BMD in women with osteoporosis.

O-24

Prevention of Osteoporosis in Children with Diabetes

K. Koprivarova

*Department of Pediatric
Medical University - Sofia*

Formation and bone system build-up begins intrauterine and continues during the whole childhood and adolescence period. The presence of chronic diseases always reflects on bones content, which is of significant importance not only for early emergence of osteoporosis changes in maturity age but their severe course too. Although the children and adolescents with diabetes are spared by "diabetic foot", even in them osteoporosis changes connected with bad metabolic control are observed. Rational nutrition, providing all the necessary for the age nutrients (proteins, carbohydrates, fats, vitamins and salts), increased physical activity and good metabolic control of diabetes are preconditions of normal content and exchange of bones. The combination of diabetes with other autoim-

mune (endocrine and nonendocrine) diseases running with deterioration of metabolic control and/or malabsorption require diagnosis in time and adequate treatment against early osteoporosis changes, whose clinical expression appears in maturity age. Prevention of osteoporosis is a must for everybody, related to the problems of childhood-juvenile diabetes - general practitioners, pediatricians and pediatric endocrinologists.

O-25

Structural-Functional State of Bone Tissue in Pre- and Pubertal Age Girls

**V. V. Povoroznjuk, T. V. Orlyk,
D. Klotchko**

*Institute of Gerontology
AMS of Ukraine, Kiev - Ukraine*

To study the factors that influence formation of the peak bone mass and structural-functional state of bone tissue (BT) in girls, 97 girls aged 10-16 years old we've examined (mean age – $13,2 \pm 0,18$ years; height – $1,54 \pm 0,01$ m; weight – $45,6 \pm 1,3$ kg). Quantitative evaluation of sexual development parameters was carried out using Tumilovych's method. The following anthropometric parameters were determined: chest volume (CV, cm), pelvic size (DSp – distance between anterior iliac spines, DCr - distance between sacral crests, DTr - distance between trochanters, cm). To evaluate ultrasound bone densitometer "Achilles + " was used. Patients were divided into three groups: I group – 16 girls with lag behind of sexual development (mean age – $13,4 \pm 0,22$ years); II group – 61 girls of sexual development in time (mean age – $13,3 \pm 0,2$ years); III group – 20 girls with early of sexual development (mean age – $12,5 \pm 0,2$ years). Appearance of menarche led to considerable increase in physical development parameters (height: I group – $1,46 \pm 0,02$ m; II group – $1,55 \pm 0,09$ m; III group – $1,54 \pm 0,08$ m; weight: I group – $39,6 \pm 1,4$ kg; II group – $46,6 \pm 1,8$ kg; III group – $48,8 \pm 1,7$ kg; CV: I group – $69,7 \pm 1,4$ cm; II group – $81,2 \pm 1,2$ cm; III group – $80,5 \pm 0,9$ cm; DSp: I group – $19,8 \pm 0,3$ cm; II group – $23,3 \pm 0,3$ cm; III group – $24,2 \pm 0,3$ cm; DCr:

I group – $22,4 \pm 0,3$ cm; II group – $25,6 \pm 0,2$ cm; III group – $26,3 \pm 0,3$ cm; DTr: I group – $25,1 \pm 0,4$ cm; II group – $29,0 \pm 0,3$ cm; III group – $30,1 \pm 0,4$ cm), and ultrasound characteristics of structural-functional BT state (SOS: I group – 1576 ± 2 m/sec; II group – 1578 ± 3 m/sec; III group – 1576 ± 4 m/sec; BUA: I group – $101,0 \pm 1,1$ dB/MHz; II group – $106,0 \pm 1,8$ dB/MHz; III group – $103,4 \pm 2,5$ dB/MHz; IS: I group – $88,3 \pm 1,1\%$; II group – $92,8 \pm 1,8\%$; III group – $91,0 \pm 2,5\%$) ($p < 0,05$). It was determined that formation of the peak bone mass isn't very affected by the beginning and speed of sexual development if there are no dramatic deviations. Girls having pathological establishment of menstrual function and late menarche make up a risk group for osteoporosis. They need constant densitometrical control and respective treatment and prophylaxis.

O-26

Lower Motor Activity in the School Age - a Precondition for Osteoporosis Development

T. Popivanova, A. Uzunova, R. Damyanova, R. Ruskova,

National Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition - Sofia

Active moving in the childhood and adolescence is a quite important factor, being the only one contributing to the full development and maturing of the osteo-skeletal system. With respect to the so-called "strategic" (in childhood) prophylactics of osteoporosis, this study was aimed at investigating the level of physical activity in adolescents, the factors impeding the active moving, the signs of hypodynamya and other adverse phenomena such as risk factors impairing the bone state. Altogether 773 adolescents, aged 14-18 years, from the secondary school were studied. Several failures in the physical education system in the Bulgarian schools of today were found. Students whose physical activity was reduced to the physical education lessons were found to be a large risk group with pronounced signs of hypodynamya (50,93%). The risk was 2-fold greater in girls than in boys. The

process of development and maturing of musculoskeletal system in these students was impaired. The physical development and capacity were also lower ($p < 0,001$). The age-annual dynamics of anthropometric indices showed irregularities as well as one year's delay. The rate of spinal curvatures (kyphosis and kyphoscoliosis) was higher. Students showed unfavorable psychosocial attitude - lower „internal control" and „self-control" leading to risk behavior, more frequent getting of bad habits (smoking, alcoholism, narcotic addiction). The observed low physical activity together with the concomitant negative morphophysiological manifestations of development and maturing in the growing age lead to unfavorable life "start" and a potential risk of developing osteoporosis.

O-27

National Survey on Dietary Intake on Schoolchildren, Aged 7-19 Years of Micronutrients Involved in Bone Metabolism

L. Ivanova, S. Petrova, B. Boeva

National Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition - Sofia

The original nutritional intake of several micronutrients (Ca, Mg, Cu, vitamin C, B₆) in childhood and adolescent is crucial for building an peak bone mass.

An cross sectional nutritional survey of total number of 7099 schoolchildren, aged 7-19 years, by age, sex and urban/rural setting was conducted and the intake of micronutrients, involved in bone metabolism was assessed. Nutritional information was collected by 24-hour recall with subsequent transformation of foods into energy and nutrients by computer software. The adequacy of nutrient intake was evaluated by comparing the real intake with Dietary Reference Values (DRV). The average intake of calcium, magnesium and copper was below the DRV for almost all studied groups. The mean calcium intake of different groups ranged from 395,7 mg to 692,0 mg and mean magnesium - from 148,0 mg to 195,0 mg. The highest prevalence of individuals at risk for non-adequate intake

was observed among boys, aged 18-19 years. The intake of vitamin C of almost all groups was over the corresponding DRV, with the exception of girls, aged 14-18 years esp. those rural setting. The substantial variability of intake of this vitamin exists and 51-69% of children are at risk for low intake. The same tendency was observed for vitamin B₆, for which the only age group with intake below DRV was girls, 14-18 years, but about 41% of the individuals of different age-sex groups are at risk for non-adequate intake.

The dietary intake of several minerals and vitamins involved in bone metabolism of school-children nationwide, are low and create a risk for building an optimal bone mass.

O-28

Principles of Bone Mineral Density Measurement. Referent analysis

V. Jordanova

Technical University - Sofia

This report treats the physical principles of single energy absorptiometry (SEA), dualphoton absorptiometry (DPA), dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), measurement of speed of sound (SOS) and broadband ultrasound attenuation (BUA) with applications in the bone densitometry. Computer tomography methods of bone mineral density measurement are presented as well. Moreover, the maximal precision each of these methods attains on phantom is shown. Finally, there is description of these methods' radiation doses. The part on referential analysis contains the principles of building reference data sets, distribution parameters (type, mean value and standard deviation) and the device-measured results (% Young reference, % Age Matched, T-score, Z-score, % Long, % Short).

The appendix describes the Bulgarian reference data set's building method.

O-29

X-ray Absorptiometry (Bone Densitometry)

M. Boyanov

*Clinic of Endocrinology, MBAL "Alexandrovska"
Medical University - Sofia*

At present the diagnosis of osteoporosis and osteopenia is based on quantitative measurements of bone mass and density. In a narrow sense bone densitometry means X-ray absorptiometry. Nowadays the "gold standard" for the diagnosis of osteopenia or osteoporosis is dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of proximal femur (or vertebral bodies). This is the reference technique used for inter-method comparisons. In case axial DXA can not be performed, measurements at peripheral sites, such as the forearm and the heel, can also be applied. At present, they are routinely measured by DXA (pDXA) but single-energy measurements (SXA) can also be performed. X-ray bone densitometry produces values for bone mineral content (BMC) in gram or gram per centimeter; and for bone mineral density (BMD) in gram per square centimeter (areal density). In 1994 a WHO working group has suggested a densitometric definition of osteoporosis and osteopenia according to the so called BMD T-score. This categorization has only diagnostic value. T-score discrepancies at different measurement sites often produce diagnostic difficulties. It is still argued whether an individual's measurement can really assess fracture risk by using whole population reference data. Decision making is based on a complexity of densitometric data and available risk factors, combined with physical examination and biochemical markers of bone turnover. Treatment monitoring is still a matter of discussion. New approaches for fracture risk reduction are being suggested. Forearm bone densitometry is well suited for primary screening of patients in the absence of accessible DXA femur or spine. A following axial measurement is recommended in cases of forearm osteopenia or if a starting osteoporosis treatment should be monitored. Additional criteria for axial bone densitometry are still discussed, such as maternal history for fractures at an advanced age, smoking habits (> 10 cigarettes

daily), low body mass index - $< 22 \text{ kg/m}^2$, presence of diseases known to induce secondary osteoporosis, as well as increased bone resorption markers.

O-30

Quantitative Ultrasound Densitometry - between the Expectations and the Reality

A. Shinkov

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University - Sofia*

Quantitative ultrasound densitometry (QUS) has been introduced in practice in the recent 5 years. A variety of QUS units are available on the market. After the "traditional" heel measurement other sites can now be measured as well - distal radius, phalanges, midshaft tibia, metatarsal bones. The value of the method, however is still a target of discussions. Though the new machines demonstrate improved precision and measurement consistency, the practical meaning of the measured variables is not thoroughly understood. The bone has a highly anisotropic structure and the transmission of ultrasound waves depends on their direction, bone mineral density (BMD), elasticity, continuity and volume of bone trabecules or Haversian systems. The QUS units measure the broadband ultrasound attenuation and the speed of sound passing through bone. Thus direct equaling the BMD and the results of the QUS measurements is virtually impossible. The research in the past 1-2 years show that QUS has its place in the diagnostic algorithm of osteoporosis and especially in the fracture risk assessment and the "to treat or not to treat" decision. Good knowledge of the method, technical precision and careful interpretation of the results in the context of the patient as a whole is necessary however to avoid "weird results" and therapeutic errors.

O-31

Indications for Bone Mass Measurements. Reimbursement

P. Popivanov

*Clinic of Endocrinology, MBAL "Alexandrovska"
Medical University - Sofia*

Goals of bone mass (density) measurements.

1. Diagnostic use. The "gold standard" for the diagnosis is DXA proximal femur. Until 60 years of age spine measurements could be also implicated. In the case of lacking axial devices bone densitometry or quantitative ultrasound of the forearm or heel could also be used.

2. Prognostic use. For fracture risk assessment a single bone mass measurement at any site is indicated. For risk assessment at a specific site, this site should be measured.

3. Monitoring - of natural bone loss or changes due to a variety of diseases or medications.

For this purpose the use of spine DXA is well advocated.

Indications for bone mass measurements. In 1998 the National Osteoporosis Foundation (USA) published the following indications:

1. All women above the age of 65 with no regard to risk factors.

2. All postmenopausal women under the age of 65, who have at least 1 risk factor different from natural menopause.

3. All postmenopausal women with previous fractures.

4. All women who intend to be treated and in whom the bone mass measurement would help to make proper decisions.

5. All women taking hormonal replacement therapy for longer time.

The European Osteoporosis Foundation is suggesting a wider range of indications. Bone mass measurement reimbursement regulations. Since July 1998 the Bone Mass Measurement Act has been followed in the USA. Bone mass measurements can be performed only by using approved X-ray or ultrasound methods after referral by a practicing physician and in "qualified persons". These are the per-

sons who can receive reimbursement:

1. Estrogen-deficient women at clinical risk for osteoporosis, as determined by a practicing physician based on her medical history or other findings.

2. Persons with vertebral deformities on X-ray, suggesting the presence of osteoporosis, osteopenia or vertebral fractures.

3. Persons receiving or expected to receive long-term glucocorticoid (more than 7,5 mg Prednisone equivalent per day for more than 3 months).

4. Primary hyperparathyroidism.

5. Patients being monitored to assess the response to or the efficacy of an approved osteoporotic medication.

The clinical indications for bone mass measurement do not suggest reimbursement. Follow-up bone mass measurements can be reimbursed only once every two years. More frequent BMD monitoring can be accepted if:

- persons receive long-term glucocorticoid treatment (> 3 months);
- other diseases responsible for secondary osteoporosis are present - on physician's referral;
- patient's BMD monitoring will be performed on a device different from the one used for the baseline measurement.

O-32

Osteoporosis Tomorrow

A-M. Borissova

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University - Sofia*

The introduction of new drugs is preceded by profound basic research that contribute to the elucidation of the mechanisms causing osteoporosis. Osteoporosis genetics is related to polymorphism in the genes encoding VDR, COL1A, ER, TGF-beta, IL-1, IL-6, calcitonin, PTH. These are structure genes that influence the peak bone mass and the changes in bone mineral density during life.

The advancing age and the protein deficiency decrease IGF-1 synthesis, slow down the anabolic processes and thus lead to osteoporosis. The treatment with rhIGF-1/IGFBP-3 for 2 months by a continuous s.c. infusion increased BMD and muscle strength in elderly women with recent fracture.

Native hPTH (1-84) and its osteogenic fragment hPTH (1-34) applied intermittently stimulate bone formation. hPTH (1-34) 20 to 40 µg/d leads to: 1. 9%, respectively 13% increase in BMD in the spine and 3%, respectively 6% in the hip; 2. Risk reduction for vertebral fracture risk by 65%, respectively 69% and for non-vertebral fracture 57%.

Statins are HMG-CoA inhibitors that reduce liver cholesterol production. They increase NO synthesis by endothelial cells, inhibit anti-inflammatory cytokine production (IL-1, IL-2, IL-6, TNF). Statins stimulate bone formation by increased bone morphogenetic protein 2 gene expression in bone cells. Statins reduce the mevalonate pathway metabolite farnesyl pyrophosphate.

Vitamin K is efficient in osteoporosis by inhibiting osteoblast apoptosis and keeping their number high.

Strontium reduces bone resorption markers and stimulated bone formation. The studies of strontium renalate advance rapidly.

Aerodiol (inhaled beta-estradiol) normalizes bone turnover to premenopausal levels. It influences beneficially IGF-1 - an important bone forming factor.

The new century will bring both new antiresorptive molecules - cathepsin K inhibitors, osteoprotegerin analogs, integrin receptor alpha V beta 3 antagonists, and new anabolic substances - selective estrogen receptor modulators, growth hormone axis modulators.

P-1

Glucocorticoid Induced Osteoporosis - New Challenge

S. Temelkova

*Clinic of Endocrinology and Metabolic Disorders
Clinical Center, Skopje - Republic of Macedonia*

Unlike primary osteoporosis in which bone loss is generally associated with menopause and advancing age, glucocorticoid induced osteoporosis is a form of osteopathy, that interfere with the attainment of peak bone mass and/or precipitate bone loss. Its incidence reaches over 50% after 6 months of use.

The aim of this article is to discuss the importance of glucocorticoid induced osteoporosis. We must be aware that only 62% of the patients on glucocorticoid therapy had been evaluated and/or treated for glucocorticoid induced osteoporosis and only 5% or 10% of patients on glucocorticoids are receiving preventive therapy for osteoporosis.

There are a lot of protocols for patient's guidance on glucocorticoid therapy in rheumatology, pulmonology, gastroenterology and neurology and the evaluation of the bone mineral density is complicated with the additive effects of the prime disease.

Making evaluation we must take account: the history of the illness, concomitant risk factors, clinical signs and symptoms, biochemical evaluation and DEXA. Usually we make decision on DEXA results, gender and sex.

In cases of medication-induced bone loss, where there is not a bone-sparing treatment alternative, the lowest dose of medication for the shortest period of time possible is recommended.

The NIH Consensus Development Conference Statement suggests that bone mineral density testing be considered in those individuals taking glucocorticoid medications for two months or more and in those with other conditions that put them at high risk for osteoporosis fracture.

As a conclusion, we can say that glucocorticoid osteoporosis is the most often form of drug induced osteoporosis.

P-2

Livial® in Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Experimental and Clinical Data

V. V. Povoroznjuk, N. V. Grygoryeva

*Institute of Gerontology
AMS of Ukraine, Kiev - Ukraine*

Tibolon (Livial) was proved to prevent bone loss in postmenopausal women and relieve climacteric symptoms as effectively as estrogen without stimulating endometrium and breast.

The aim of research was to study biomechanic, biochemical and osteometric bone data of rats belonging to two age groups (six months- and eighteen months-old) after surgical bilateral oophorectomy to reduce biomechanic characteristics of bone (bone destruction and bone strength induces) and osteometric induces, as well as to change biochemical bone properties. Six-week tibolon (Livial) therapy improves biomechanic, biochemical and osteometric bone data of rats in both groups.

Clinical research revealed structural-functional state of bone and climacteric symptoms of women after natural menopause (duration of postmenopausal period made up 3-5 years) after Livial therapy.

Structural-functional state of bone was determined by ultrasound densitometer "Achilles + " (Lunar Corp., Madison, WI). Speed of ultrasound speding (SOS, m/s), broadband ultrasound attenuation (BUA, dB/MHz) and Stiffness index of bone tissue (SI, %) were calculated, and acuteness of climacteric symptoms was determined by Kupperman scale.

It was established that one-year Livial therapy of postmenopausal women removed climacteric symptoms, improved structural-functional state of bone mass (increased the Stiffness index ($p < 0,05$)).

This research hasn't shown any side effect attached to tibolon application.

Therapy by Livial is effective in correction of structural-functional disturbances and treatment of postmenopausal osteoporosis and its complications.

P-3

Predicting Bone Mineral Density of Vertebral Bodies from Whole Body Scans

M. Boyanov, P. Popivanov

*Clinic of Endocrinology, MBAL "Alexandrovska"
Medical University - Sofia*

Whole body scanning by Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) is used for body composition analysis and for whole body bone mineral content (BMC) assessment. Data for the different body parts are generated. The purpose of this study was to determine whether bone mineral density (BMD) of vertebral bodies could be predicted from whole body data. The participants consisted of 30 women - mean age was $53,6 \pm 11,2$ years, body mass index - $30,1 \pm 5,9$ kg/m². Both whole body scanning and lumbar spine BMD measurements were performed on a Hologic QDR 4500 A device. Data for estimated area, BMC and BMD by both measurement methods were compared (L-spine WB and L1-L4 AP). The weakest correlation was found for estimated areas ($r=0,33$), and the strongest - for BMD ($r=0,88$). Lumbar spine BMD could be calculated according to the following regression equation: $BMD\ L1-L4\ AP = 0,45 + 0,48 \times BMD\ L-spine\ WB$ ($p=0,001$). This study is a pilot trial assessing spine BMD from previous whole body scanning so making unnecessary additional measurements and radiation exposure. Our data show a good correlation between both sets of data allowing BMD assessment at a high significance level. It is very important to develop regression equations on large population groups and to verify them in an independent population group.

P-4

Evaluation of Bone Mineral Density (BMD) in Men over 50 Years with Hyperthyroidism

K. Hristosov, L. Koeva, T. Kjosseva

*Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases
Medical University - Varna*

The effect of hyperthyroidism on bone metabolism is the stimulation of bone resorption, increasing bone turnover and ratio of osteoresorption to osteoformation, and decreasing the duration of bone remodeling cycle. The association of age-related changes in BMD with hyperthyroidism increases the risk of osteoporotic fracture. Our study aimed to evaluate the influence of thyrotoxicosis on fracture risk in men over 50-th years. We investigated 36 men with hyperthyroidism (26 with Graves' disease and 10 with Plummer's disease, mean age 58,6 yrs) and compared them with a control group of 55 healthy men in the same age. Single energy X-ray absorptiometry of the forearm (distal radius and ulna) was performed using Osteometer DTX-200. In the patients group with active hyperthyroidism, the reduction of BMD is statistically lower than control group ($0,420 \pm 0,41$ g/cm² vs $0,568 \pm 0,61$, $p < 0,05$) and it is not depended on the type of thyrotoxicosis (immune or nonimmune). The fracture risk correlated with the duration of hyperthyroidism. During one year treatment in 78% of the patients the BMD reaches for the control group. In the group with age over 60 years the percent of the improvement is 39%. In males over 50 yrs thyrotoxicosis is an additional risk factor for osteoporosis, which increases significantly with each consecutive decade.

P-5

Is Hyperthyroidism in the Postpartum Period a Risk Factor for Osteopenia and Osteoporosis?

M. Petrova, B. Balev*, L. Koeva

Clinic of Endocrinology

**Clinic of Radiology*

Medical University - Varna

About 1970 three important publications set the basis of the scientific discussion on the relationship between thyrotoxicosis and osteopathy (Meunier, 1972, Melsen, 1977, Tinbridge, 1977). In 1998 the "Guidelines for TSH-receptor antibody measurement in pregnancy" are published. The Clinic of Endocrinology initiated the screening of goiter and thyroid diseases during pregnancy and the entire postpartum period (pp-period). In 1997-98, 1100 healthy pregnant women have been subjected to FT₃, FT₄, TSH and ultrasonography. Despite the aimed testing and clinical examination during the whole gestation and pp-period, 2 of pts have been treated in the clinic for hyperthyroidism and vertebral fractures. Three of pts manifested osteopenia in the hyperthyroid phase of pp-thyroiditis. This was a serious reason for us to reestimate the screening-strategy of pp-thyroiditis and to look for bone changes. Aim: Estimation of the risk of bone changes in hyperthyroid pp-women. Materials and methods: 1100 pregnant women (mean age 28,23 ± 3,14) have been examined for goiter. Hyperthyroidism is diagnosed when TSH < 0,42 mU/l, FT₄ > 26 pmol/l, FT₃ > 11 pmol/l and US monitors diffuse hypoechogenity. Results: 15/1100 are hyperthyroid pp-women: n = 4 with Graves' disease; n = 11/20 with hyperthyroid phase of postpartum thyroiditis. 2/4 and 3/11 had osteopenia. Odds ratio chi-square - 10,54 (95 CI - 8,47-13,10). Despite the screening during 1-st and 3-th trimester the existence of fractures and osteopenia in hyper pp-women suggest the importance of a prospective study of bone density in overt and sub-clinical hyperthyroidism in the pp-period.

P-6

Alcohol and Smoking - Osteoporosis Risk Factors in Men

E. Entchev

Clinic of Endocrinology

Medical University - Plovdiv

It is the purpose of the report to assay the relevance of alcohol consumption and smoking as independent risk factors, as well as their combined influence on osteoporosis development.

The study covers 101 men aged 30 to 70 years. Bone mineral density (BMD) is evaluated by dual energy x-ray absorptiometry (LUNAR) and quantitative peripheral computerized tomography (cancellous and cortical) (Stratek). Basic or systemic diseases are omitted from the study. Assessment is done of total calcium, parathormone - PTH (intact), LH, follicle stimulating hormone - FSH, testosterone, dihydrotestosterone, 25 OH D. Also determined are body mass index, spinal deformity index, echography of the calcaneus (LUNAR).

Results: BMD in spinal vertebrae - mild osteoporosis in all 4 groups (1 - alcohol users and smokers, 2 - abstainers and nonsmokers, 3 - smokers abstaining from alcohol, 4 - nonsmokers alcohol consumers) with no differences whatsoever ($p > 0,05$). BMD whole body - medium osteopenia (gr 1) and mild osteopenia in the remaining groups ($p > 0,05$). BMD Word's triangle (50% cancellous) significant difference between groups 2 and 4 ($p < 0,05$). BMD mid-distal radius (90% cortical) - difference detectable between groups 2 and 1 ($p < 0,05$). BMD (g/cm²) total radius (cancellous and cortical) - difference detected between 2nd (control) and 3rd group ($p < 0,05$). Testosterone - the lowest value in groups 3 and 4 ($p > 0,05$). Dihydrotestosterone below the norm in group 4 only lacking statistically significant difference ($p > 0,05$). 25 OH vit D within normal limits in the control group only with differences in the remaining three groups ($p < 0,05$). Parathormone - there is difference only between gr 1 and gr 2 ($p < 0,05$).

Conclusion: BMD disorders involving axial and peripheral skeleton mainly in the groups using alcohol (beer over 10 years and more) and smoking point to the presence of a considerable cumu-

lative risk of BMD decrease. The existing intragroup correlative dependences between alcohol (nicotine) and the indicators of serum calcium, 25 OH vit D, dihydrotestosterone, osteocalcine and the like in the risk groups point to an indirect and independent but synergistic effect of the aforementioned factors on bone density and increased risk of fractures.

Most likely alpha-dihydrotestosterone has an essential practical bearing on bone metabolism.

P-7

Osteoporosis in Patients with Diabetic Foot

H. Bohtchelian, L. Koeva

*Clinic of endocrinology
Medical University - Varna*

A case-control study is carried out with the following aim: to investigate the relationship between osteoporosis and diabetic foot. Object of investigation are 250 patients with diabetes type 1 and type 2 subdivided in two groups matched for age and sex - 124 patients with diabetes and diabetic foot (group A - cases) and 126 patients with diabetes without diabetic foot (group B - controls). The level of glycaemic control and available complications are assessed. An investigation of pre- and postprandial blood glucose level, HbA_{1c}, vibration sensation, pressure perception to a 10 g monofilament, palpation of foot pulses, osteodensitometry, Doppler study, transcutaneous oxygen tension, in case of necessity - isotopic or contrast angiography, bone scintigraphy and immunoscintigraphy of the foot is carried out. Osteodensitometry is performed by Osteometer DTX-200. Bone density of patients with diabetic foot is compared to that of patients without diabetic foot. The following data for mean bone density are obtained: $0,364 \pm 0,010$ g/cm² in group A and $0,420 \pm 0,015$ g/cm² in group B. The frequency of osteopenia (37% - in group A; 19% - in group B) and osteoporosis (28% - in group A, 18% - in group B) is investigated. Frequency of osteopenia and osteoporosis is significantly higher in group A. There is a positive relationship between low bone density and presence of diabetic foot. Osteodensitometry is a necessary part of instrumental investigation in patients with

diabetic foot. The establishment of low bone density is the base of early adequate treatment and prevention of future complications in diabetes with diabetic foot.

P-8

Model of Osteoporosis Prevention Program

**M. Gavrailova, K. Ivanova,
V. Rasheva, E. Dintcheva**

City Center of Hygiene and Epidemiology - Sofia

The main purpose of the Regional health-education program for prophylaxis against osteoporosis "Invest in Your Own Bones" is to decrease the total number of those affected with osteoporosis among the population of the capital city. The elaboration proceeds from the principles adopted in the policy of the European Expert Commission for preventing and control of osteoporosis and in the nationwide "Public Educational Campaign 2001". The program is aimed at delivering information to the public on the risks of being affected, on the necessity of undertaking prophylactic measures and increasing the level of health-care awareness of the population.

To assay the degree of osteoporosis risks, an inquiry is conducted including the International Osteoporosis Foundation test, covering 443 women aged 18 to 60 years from diverse occupational groups. Insufficient physical activity of women is outlined as the most serious risk factor of osteoporosis, next ranking genetic predisposition, smoking, early menopause, alcohol abuse; 95% of those inquired are willing to enlarge their knowledge of the early prophylaxis against osteoporosis.

Within the frame of the program are published and distributed printed materials in the form of booklets, 20 000 total print. What is more, a thematic conference with all medical specialists from the schools in Sofia is organized.

Conclusion: The health educational program gives rise to a great surge of interest in problems relating to osteoporosis among the various age groups of the Sofia population. It contributes greatly to gain better insight into the problem being discussed and adopt a new attitude to one's own health state.

P-9

**Knowledge and Motivation
- a Basis for Successful
Treatment of Osteoporosis**

A-M. Borissova

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University - Sofia*

The world faces an osteoporosis epidemic. Every 30 seconds a fragility fracture is experienced in the countries of the European Union. A worldwide strategy for management and prevention of osteoporosis is a must. It is known that 10% increase in bone mineral density reduces fracture risk in later life by 50%. The best measure for the prevention of fractures in later years is to form stronger bones during childhood and adolescence. The osteoporosis prevention can be primary, secondary and tertiary. The primary prevention is applied in the prenatal period (maternal calcium intake is important for fetal skeletal mineralization), during pubertal growth and in the early adulthood. The skeleton grows steadily from birth to the end of adolescence and reaches maximal strength and dimensions at about 20 years in the girls and at about 25 years in the boys. The skeleton is very sensitive to changes in calcium intake during this period but is influenced by physical activity as well. Secondary prevention is applied in the presence of risk factors for osteoporosis, osteopenia and after a minimal trauma fracture in young life. Calcium, vitamin D, bisphosphonates and SERMs are used. Tertiary prevention is initialized in cases with clinically manifested osteoporosis (fragility fracture) and is in fact osteoporosis treatment. External hip protectors and falls prevention programs are added to the mentioned medication.

P-10

**Bulgarian Educational
Programs for Prevention
and Treatment of
Osteoporosis on the Internet**

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

Bulgarian League for the Prevention of Osteoporosis

From 1998 the Bulgarian League for Prevention of Osteoporosis (BLPO) develops educational programs for prevention and treatment of osteoporosis targeted to patients, children, teachers, medical specialists, general population. It was voiced by printing books; a tale, a song and a concert for the children; newspapers, radio and television.

For the sake of the general audience and expanding it we made a project of creating a specialized website (www.medicalbg.net) in the Bulgarian medical server of the Internet, used even by the National Health Insurance Fund. All the materials of BLPO on the mentioned above problem are included there in Bulgarian and English. According to the received questions and opinions this project is gaining speed more and more among the general public.

P-11

Arterial Blood Pressure, Active Renin and Bone Metabolism in Postmenopausal Women Treated with Amlodipine and HRT

S. Zacharieva, R. Shigarminova, E. Natchev, Z. Kamenov*, I. Atanassova, M. Orbetzova, A. Stoinev, N. Dontcheva***, A-M. Borissova, D. Tzingilev******

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology - Sofia

**Clinic of Endocrinology, Medical University - Sofia*

*** Transport Medical Institute - Sofia*

**** National Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition - Sofia*

***** National Center of Oncology- Sofia*

The aim of the study was to follow-up the effect of an 8-week treatment with amlodipine given alone or in combination with HRT on blood pressure (BP), active renin, serum osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase (B-ALP) and urine deoxypyridinoline in menopausal osteoporotic women with mild to moderate arterial hypertension. Twenty hypertensive menopausal women with osteoporosis were divided randomly in two groups according to the treatment regimens: amlodipine and amlodipine + HRT. Both treatment regimens did not change significantly the markers of bone formation and bone resorption. There were no significant differences in levels of serum and urinary calcium and phosphorus, serum cholesterol and LDL-cholesterol in the both groups. Triglycerides decreased significantly and HDL-cholesterol increased significantly after amlodipine only therapy. Both treatment regimens decreased significantly conventionally measured BP to a similar extent. Amlodipine given alone lowered the MESOR (mean 24-level) of systolic BP and induced phase advances of the circadian rhythms of systolic, diastolic and mean BP. When combined with HRT, amlodipine lowered the MESOR and

reduced the amplitude of systolic BP, without any phase change. Active renin did not change significantly after treatment in both groups. In conclusion, amlodipine is effective in reducing BP in postmenopausal women. The maintenance of a normal circadian BP pattern is influenced also by the supplementation with HRT. The 8-week treatment with amlodipine as well as in combination with HRT is not associated with marked influence on bone metabolism.

P-12

Low Doses of Aspirin and HRT in the Cardiovascular Risk Prevention in Postmenopausal Women

S. Zacharieva, E. Natchev, R. Shigarminova, I. Atanassova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

Medical University - Sofia

Recent studies have shown a good effect of small doses Aspirin (50-57-100 mg) in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. The question became actual as regards menopausal women after the data of HERS Study were published. The results of the above study contest the beneficial effect of HRT as secondary prevention in menopausal women with ischaemic heart disease (IHD) or with a history of myocardial infarction. In the present study we have assessed the effect of a 4-month HRT with Climen followed by a combination of Climen on blood pressure (BP), lipid profile and prostaglandin E2 (PgE2). The study comprised of 13 normotensive menopausal women with increased cardiovascular risk (family history of IHD and hypertension, past history of thromboembolism). Ten out of the 13 women completed the study. Three women were withdrawn because of severe "pseudomenstrual" bleeding during Climen + Aspirin treatment. HRT with Climen resulted in significant fall of systolic night-time BP (assessed using 24-hour BP monitoring). The supplementation of Aspirin in a dose of 100 mg did not lead to significant changes in both day-time and night-time BP. Both treatment regimens had

favourable effects on lipid profile. PgE2 increased significantly during HRT with Climen and decreased significantly during the combined Climen + Aspirin treatment. In conclusion, in spite of the well-known effect of Aspirin in prevention of cardiovascular risk, the indications for its use in menopausal women should be precised.

P-13

The Effect of Dydrogesterone on Insulin Sensitivity and Oxidative Stress in Postmenopausal Diabetic Women

A-M. Borissova, T. Tankova, P. Kamenova, L. Dakovska, G. Kirilov, R. Kovatcheva, N. Genov, D. Koev

University Hospital of Endocrinology and Gerontology, Medical University - Sofia

Physiologically estrogens improve carbohydrate metabolism. This is not the case with the different progestogens. There are four main progestogens, which are usually added to estrogens in the different combinations of HRT - Levonorgestrel (with clear diabetogenic effect), medroxyprogesterone acetate (known to decrease glucose tolerance by 30%), norethisterone acetate (with no effect on glucose tolerance) and Dydrogesterone (potentiating the effect of estrogens). 10 type 2 diabetic females, of mean age 55 ± 5 years, in menopause since mean 5 years were enrolled in the study. Transdermal 17-beta estradiol (System TTS 50, Janssen Cilag) and 10 mg daily for 10 days a month Dydrogesterone (Duphaston, Solvay) was applied for three-month period. Insulin sensitivity was determined with the manual method of euglycaemic hyperinsulinaemic clamp technique, as well as the blood samples for lipids and parameters of oxidative stress were estimated at the beginning and end of three-month period. Insulin sensitivity increased by 50%, fasting hyperinsulinaemia was normalized and parameters of oxidative stress (taoks) was significantly raised ($p < 0,01$).

Conclusion: HRT should be prescribes in type 2 diabetic postmenopausal women because

of its favourable effect on existing pathophysiological disturbances. Dydrogesterone in combination with a transdermal estrogen should be recommended in cases with leading insulin resistance.

P-14

Early Data from the Application of Raloxifene (Evista)

M. Angelova, A. Sarafova, R. Ivanova, R. Kovatcheva, A. Shinkov, A-M. Borissova

*Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University - Sofia*

Raloxifene (Evista) is indicated for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Raloxifene is a selective estrogen receptor modulator. It acts as an agonist on the estrogen receptors in the bones and the cardiovascular system and as an antagonist on the estrogen receptors in the breast and the endometrium.

Twenty-five postmenopausal women with confirmed osteoporosis (DEXA T-score $< -2,5$ SD) were included in the clinical study with this new therapeutic option. The studied subjects were between 50 and 68 years of age (mean 59 yr) with more than 3 years time elapsed after the menopause. Therapy with Evista 60 mg daily, Ca 600 mg in the evening and vitamin D (Vigantol) 5 drops once weekly was applied.

One of the patients (53 years old, 3 years post menopause) experienced hot flushes within the first month of treatment, which required discontinuation of the drug. The frequency of this adverse event was 4% and the tolerability 96%, which is a very good result. Almost half of the patients discontinued therapy after the third month as a result of the decision of the National Health Fund to stop the 45% reimbursement of raloxifene. This decision made treatment with Evista unaffordable for most of the patients in Bulgaria. Only 12 patients continued treatment and their clinical follow-up continues.

P-15

Indapamide - an Alternative to Thiazide Diuretics in the Treatment of Renal Hypercalciuria and Osteoporosis

S. Simeonov, D. Iliev, N. Botushanov, E. Kuntchev*, E. Entchev, D. Troev, M. Mintcheva, M. Pavlova, B. Nontchev

Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases

** Clinic of Nephrology and Haemodialysis*

Medical University - Plovdiv

Renal hypercalciuria is among the underlying causes of osteoporosis attributable to the negative calcium balance. Over more than 20 years these patients have been treated with hydrochlorothiazide (HChT). Indapamide (IND) exerts similar effects on urinary excretion of electrolytes. However the hypocalciuric action of indapamide is scarcely known.

It is the purpose of the study to compare HChT and IND effects in handling renal hypercalciuria with ensuing osteoporosis. In the first phase of study, 20 patients undergo treatment over 10 consecutive days with HChT 12,5 mg, 25,5 mg, 50 mg, and IND 2,5 mg/24 h. A dose-dependent effect of HChT is recorded. The result of IND 2,5 mg is virtually identical to the one of 50 mg HChT, and rather markedly expressed by comparison with 25 mg and 12,5 mg. The second phase includes comparative assessment of the effect after a 6-month period of IND 2,5 mg (20 patients), HChT 25 mg and HChT 12,5 mg. The lowest and most stable calciuria is attained with IND 2,5 mg - $x \pm SD = 0,052 \pm 0,012$ mmol/kg/24 h. Comparatively good results are obtained with HChT 25 mg - $x \pm SD = 0,076 \pm 0,01$ mmol/kg/24 h, but here adverse side phenomena, such as hypokalemia, hyperglycemia, hyperuricemia and hyperlipoproteinemia which are absent during IND treatment, are likewise taken into consideration. Small HChT doses (12,5 mg/24 h) prove to be metabolically neutral, but their hypohypocalciuric effect is unsatisfactory.

No literature data about IND administra-

tion in osteoporosis are retrieved. The effect on BMD of a 6-month-long treatment in 20 patients given HChT 25 mg, and 11 - IND 2,5 is recorded by LUNAR DPXA X-ray bone densitometer. The effect in either group is practically equal, with a statistically significant improvement being also recorded ($p < 0,05$). IND is recommended as a more feasible and innocuous alternative to thiazides in the treatment of renal hypercalciuria and osteoporosis.

P-16

Antiresorptive Antiosteoporotic Drugs without Calcium and Vitamin D Supplementation Change Dynamic of Beta-cell Function

A-M. Borissova, L. Dakovska, G. Kirilov, R. Kovatcheva, A. Shinkov, R. Ivanova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

Medical University - Sofia

Antiresorptive drugs decrease the level of the serum calcium (Ca) by reducing the number and activity of the osteoclasts. The rise in Ca ion concentration in a beta-cell leads to insulin secretion. Twelve female subjects with postmenopausal osteoporosis (FSH > 30 mIU/l and bone mineral density T-score > -2,5) were treated with Calcitonin 100 IU s.c. every other day for period of one month, without Ca and vitamin D supplementation. 1VGGT was performed at the beginning and the end of the treatment to assess the function of beta-cells - first phase (FPIS) and second phase of insulin secretion (SPIS), total area under the curve of insulin secretion, as well as the blood and urine samples (Ca, P, bone AP) were taken at the same points. There was significant decrease in FPIS with 30% ($p < 0,02$), insignificant in SPIS with 7%, and increase in basal IRI secretion with 18%. The calculation of total area under the curve of insulin secretion shows equal values before and after antiresorptive treatment.

Conclusion: Application of antiosteoporotic antiresorptive drugs without Ca and vitamin D

supplementation leads to some changes in the dynamics of beta-cell function, but the capacity of beta-cell secretion is preserved. Bone antiresorptive drugs must be administered with obligatory Ca and vitamin D supplementation.

P-17

Treatment of Osteogenesis Imperfecta with Recombinant Human Growth Hormone (rhGH)

L. Peneva, E. Stefanova, D. Iliev

*Department of Pediatric
Medical University - Sofia*

Osteogenesis imperfecta comprises a group of congenital disorders due to collagen type 1 synthesis defects with resulting impaired bone mineralization and increased tendency to bone fractures. The attempts for treatment give dubious results.

Two children with osteogenesis imperfecta type IV A, a girl and a boy, aged 11 years 6 months and 11 years respectively were treated with rhGH. Humatrope (Eli Lilly) was administered for the boy on a daily basis every evening at the dose of 4 IU s. c. twice for seven months. Genotropin (Pharmacia & Upjohn) was administered for the girl on a daily basis every evening at the dose of 3,6 IU s. c. for 2 1/2 years. In addition were applied Miacalcic, Rocaltrol and Ossopan as well as kinesitherapy, food rich in calcium and prevention of fractyres.

Results. During the period of observation (4 years for the boy and 2 1/2 years for the girl) the patients had no new fractures. Height acceleration was satisfactory - 34 cm for the boy and 17 cm for the girl. The posture was gradually improved as well as the body proportions - the chest was no more shortened, kyphoscoliosis and pains disappeared and as a result the movements were free. Osteodensitometry revealed an increase of bone density from 39 to 56% for the boy and from 58 to 65% for the girl.

Conclusion. Treatment with rhGH reveals astonishingly good results concerning bone density, posture and ease of movement in the observed patients.

P-18

Parallel and Dissociation between Vertebral Structure-Anatomical Disorders and Dorsal Axial Muscle Disorders in Osteoporosis

**S. Stojanova, V. Manolov, E. Palazova,
S. Radeva, V. Ikononova**

*Department for Physical Medicine and Rehabilitation
University Hospital „Queen Giovanna“ - Sofia*

The Spine is a functional union between columna vertebralis, ligaments and axial dorsal muscles and is essential to consider the interrelationship between these components.

Dynamic balance exists between these components in a healthy body. The vertical posture and the broad diversity and range of motions are possible as a result of a precise coordination and balance of the forces between the dorsal axial muscles of the trunk and the complex stabilization of the vertebral ligaments. The balanced tension of dorsal axial muscles assures the normal tonus of the intervertebral disks, which is necessary for the amortization, smoothness and the precise amplitude of the trunk motions. The active contraction and the balance of forces of the trunk muscles - axial dorsal and abdominal wall muscles - keep in balance the sagittal plane curvatures. In case of functional insufficiency of the supporting spinal structures, due to deformation, fractures, etc. of the vertebrae in osteoporosis, the extension muscles of the trunk undertake compensatory static functions. Initially this maintains remained tension in the muscles, leading to fatigue and mialgias. Subsequently vicious changes in the posture occur and general motionlessness takes place due to trophic changes, migeloses and disbalance.

We have developed and suggested four different rehabilitation programs based on biomechanical and kinesiological analysis of disorders of the different spinal components. They vary in their intensity of relaxation exercises and positions, redressing manipulations, stabilizing postures with belts and corsets, amplitude and strength exercises, oriented towards maintaining the balance between muscles, ligaments and intervertebral posterior joints.

P-19

Three Minerals and Three Vitamins - Factors in Osteoporosis Prevention and Treatment

F. Ribarova, S. Shishkov, N. Rizov

National Center of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition - Sofia

Nutrition a principal preventive factor for osteoporosis initiation and development. Its effectiveness depends on the knowledge of food composition and the wider range of new and specific food supplements for this disease.

The aim of this study can be described in two directions. The first one is to develop food composition tables for the keystone nutrients (minerals and vitamins) involved in the bone building and the maintenance of the bone homeostasis. The second one is to create new food supplement, appropriate for the osteoporosis preventive nutrition.

Material and methods. Tables cover the 118 traditional and most popular foods, consumed by Bulgarian population. The foods are distributed in 7 groups, according to the FAO classification. The vitamins, presented in the food composition tables, are analysed by HPLC-methods, and the minerals by atomic-absorption spectrometry.

Results. Data about the content of the minerals Ca, Mg, P and vitamins D₃, C, B₆ are given in the tables. A brief information about the biological role of all listed nutrients is shown together with the referent values for the different age and risk population groups according to physiological needs. A new food supplement "3 + 3" OsteoFan is presented with the explanation of its constituent biologically active substances.

Conclusion. The presented information will assist the activity of the physicians, dietitians, nutritionists and other professionals in the establishment of effective diets, nutrition regimens, new food products and dishes. This information is essential for the individual, enabling him to manage his own osteoporosis preventive strategy via appropriate nutrition.

LIST OF AUTHORS

- Andreev, S., O-18
Angelova, M., P-14
Aslanova, N., O-9
Atanassova, I., O-8, O-9, O-22, P-11, P-12
Balev, B., P-5
Batalov, A., O-18
Boeva, B., O-27
Bohtchelian, H., P-7
Bondarenko, E. V., O-23
Bondarenko, L. I., O-23
Boneva, J., O-21
Borissova, A-M., O-2, O-7, O-15, O-32, P-9,
P-10, P-11, P-13, P-14, P-16
Botushanov, N., P-15
Boyanov, M., O-21, O-29, P-3
Boykinov, I. N., O-19
Dakovska, L., O-7, P-13, P-16
Damyanova, R., O-26
Dintcheva, E., P-8
Dontcheva, N., P-11
Entchev, E., P-6, P-15
Gavrailova, M., P-8
Genov, N., O-7, O-8, P-13
Grygoryeva, N. V., P-2
Hadjidakis, D., O-4
Hadjidekov, V., O-10
Hadjieva, T., O-13
Harangoso, E., O-21
Hristosov, K., P-4
Hristov, V., O-3, O-20, O-21
Ikonomova, V., P-18
Iliev, D., P-15
Iliev, D., P-17
Ivanova, K., P-8
Ivanova, L., O-27
Ivanova, R., P-14, P-16
Jordanova, V., O-28
Kalinov, K., O-9
Kamenov, Z., O-20, P-11
Kamenova, P., P-13
Kanev, N., O-15
Kanis, J. A., O-1
Kirilov, G., O-7, O-8, O-9, O-13, O-15,
P-13, P-16
Kjosseva, T., P-4
Klotchko, D., O-25
Koev, D., O-7, P-13
Koeva, L., P-4, P-5, P-7
Koprivarova, K., O-24
Kovatcheva, R., O-7, O-13, O-15, P-10, P-13,
P-14, P-16
Krivoshiev, S., O-15, O-16
Kumtchev, E., P-15
Kuzmanova, S., O-18
Manolov, V., P-18
Marinova, E., O-13
Mintcheva, M., P-15
Natchev, E., O-8, O-9, P-11, P-12
Nontchev, B., P-15
Orbetzova, M., O-14, P-11
Orlyk, T. V., O-25
Palazova, E., P-18
Pavlova, M., P-15
Penev, D., O-18
Peneva, L., P-17
Petrova, M., P-5
Petrova, S., O-27
Popivanov, P., O-31, P-3
Popivanova, T., O-26
Povoroznjuk, V. V., O-23, O-25, P-2
Protich, M., O-12
Radeva, M., O-15
Radeva, S., P-18
Rasheva, V., P-8
Ratchev, E., O-6
Ribarova, F., P-19
Rizov, N., P-19
Rizzoli, R., O-5
Ruskova, R., O-26
Sarafova, A., P-14
Sheitanov, J., O-17
Shigarminova, R., O-8, O-9, P-11, P-12
Shinkov, A., O-30, P-10, P-14, P-16
Shishkov, S., P-19
Simeonov, S., P-15
Solakov, P., O-18
Stefanova, E., P-17
Stoinev, A., P-11
Stojanova, S., P-18
Tankova, T., O-7, P-13
Temelkova, S., P-1
Tivchev, P., O-11
Troev, D., P-15
Tzingilev, D., P-11
Uzunova, A., O-26
Velkovsky, T., O-16
Zacharieva, S., O-8, O-9, O-14, P-11, P-12

Експериментални проучвания за влиянието на амониевия ванагат върху Ca^{2+} -канални и възможен инсулиноподобен ефект

С. Владева, Е. Милиева*

Ендокринологична клиника, ВМИ - Пловдив

*Катедра по физиология и биофизика, ВМИ - Пловдив

Experimental Assessment of Ammonium Vanadate Influence on Ca^{2+} -Channels and Possible Insulinomimetic Effect

S. Vladeva, E. Milieva*

Clinic of Endocrinology, Higher Medical Institute - Plovdiv

*Department of Physiology and Biophysic, Higher Medical Institute - Plovdiv

Резюме

През последните две десетилетия се заостри интересът към ванадия като един от есенциалните микроелементи за човека. Наред с общобиологичната му значимост все повече се опознава ролята му във въглехидратния метаболизъм.

Целта на настоящата работа е да се проучи влиянието на ванадиевите йони върху вътреклетъчното съдържание на калциеви йони, които се явяват вторични посредници в действието на инсулина. Експериментите са върху гладък мускул от стомах на плъх. Използвани са модулатори на калциевите йонни канали.

Abstract

Over the last two decades, there is a great surge of interest in vanadium as one of the microelements having an essential practical bearing on humans. Along with its general biological implications, there is an ever increasing awareness of the role it plays in carbohydrate metabolism. It is the purpose of the work to evaluate the effect of vanadium ions on intracellular content of calcium ions, taken to be secondary mediators of insulin activity. Experiments are conducted on rat gastric smooth muscles using modulators of calcium ion channels. As shown by the obtained results, vanadium ions enhance calcium influx, with efflux re-

Резултатите разкриват усилване на калциевия инфлукс и редуциране на ефлукса в присъствие на ванадий. Повишеното съдържание на калций в клетката би могло да стои в основата на нерепторни инсулиноподобни ефекти на ванадия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет, ванадий, калциевии канали.

В началото на 70-те години редица автори предположиха, че калцият (Ca^{2+}) се явява вторичен посредник в действието на инсулина. Големият трансмембранен градиент и клетъчното съдържание на Ca^{2+} , методологичните затруднения доведоха до противоречиви и трудни за интерпретиране резултати. Напоследък изследванията на връзката между Ca^{2+} -свързващия белтък калмодулин и инсулиновия рецептор демонстрираха в нова светлина вероятното участие на тези двувалентни катиони в провеждане на инсулиновия сигнал (3, 12).

През 1972 г. Langer излага теория, според която многостранните ефекти на инсулина биха могли да се обяснят със стимулирано от хормона образуване на втреклетъчни медиатори, които взаимодействат с ключови ензими и така изменят тяхната активност. През този 30-годишен период представата за тези вторични посредници в действието на инсулина значително се обогати. Сега в тази група са включени редица вещества, между които са и калциевите йони (3).

През 1979 г. беше демонстрирано, че някои ванадиеви съединения повишават глюкозния транспорт и окисление в адипоцити, стимулират гликогенния синтез в черния дроб и диафрагма и инхибират глюконеогенезата в хепатоцити. Тези инсулиноподобни ефекти на ванадия, наблюдавани и в отсъствие на инсулин, бяха обяснени със способността му да инхибира Na^+/K^+ -АТФаза и последващо покачване нивото на втреклетъчния Ca^{2+} (15). Оттогава започват наблюденията, че ванадиевите соли наподобяват много биологични ефекти на инсулина, но резултатите не винаги са еднопосочни (6, 9). Редица експериментални наблюдения, както и пред-

duction against the background of vanadium. The elevated calcium level in the cell may be interpreted as the underlying cause of nonreceptor insulinomimetic effect.

KEY WORDS: Diabetes mellitus, vanadium, calcium channels.

пазиви проучвания при хора показват благоприятно повлияване от ванадиеви соли и на захарен диабет (ЗД) тип 1, и на ЗД тип 2 (11, 5, 14). В по-ново време стана възможно изучаването на инсулиновите рецептори. Така се натрупаха доказателства за това, че много от ефектите на ванадия касаят следрепторни нива, което вероятно лежи в основата на резултатите и при двата по същество различни типа диабет (4).

Все още около ролята на ванадия във въглеводородния метаболизъм има неизяснени въпроси. **Целта** на настоящата разработка е да се проучи ефектът на ванадиевите йони върху втреклетъчното Ca^{2+} -съдържание и така да бъде потърсено обяснение на един вероятен неинсулинорепторен механизъм на действие.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За реализиране на тази цел беше проследено въздействието на различни модулатори на потенциал-зависимите Ca^{2+} -канални (ПЗКК). Създаден бе модел за използване на гладка мускулатура от стомах на плъх при изометричен режим на съкращение. Препаратите се поставяха във вана с модифициран разтвор на Krebs със състав в mmol/l: Na^+ - 139; K^+ - 5; Ca^{2+} - 2,5; Mg^{2+} - 1,1; Cl^- - 144; PO_3^- - 13; глюкоза - 11,5. Разтворът непрекъснато се аерираше с газова смес 95% O_2 и 5% CO_2 , поддържаща рН във физиологични граници (7,2-7,4), и темпериран при 37°C. Едната част на препарата при изометричен режим се фиксираше неподвижно за долната част на ваната, а другата - за тензопреобразовател Swema (Sweden). Съкратителната активност се регистрираше в mN и се записваше неп-

рекъснато на многоканално регистриращо устройство Linseiss (Germany) след стабилизиращ период от един час и начално натоварване около 1 g. Всеки експеримент беше повторен 9 пъти (n = 9).

Използвани субстанции:

Амониев ванадат (NH_4VO_3), мол. т. 116,98; отн. т. 2,326; разтворимост във вода 0,44% (18°C)

Coffein (Coffeini natrii benzoate, Фармахим, София, България)

Nifedipine (Sigma, St. Louis, MO, USA)

Paraverin (Фармахим, София, България)

Ceglunat (Фармахим, София, България)

Ethosuximide (Suxilep, Germany)

Обработката на опитните данни е извършена на Excel 5.0 (Microsoft, Redmond, WA). Резултатите са изразени със средната си стойност на графиките, като заключенията са направени при ниво на значимост $p < 0,05$, преценено чрез теста на Student.

РЕЗУЛТАТИ (фиг. 1-8)

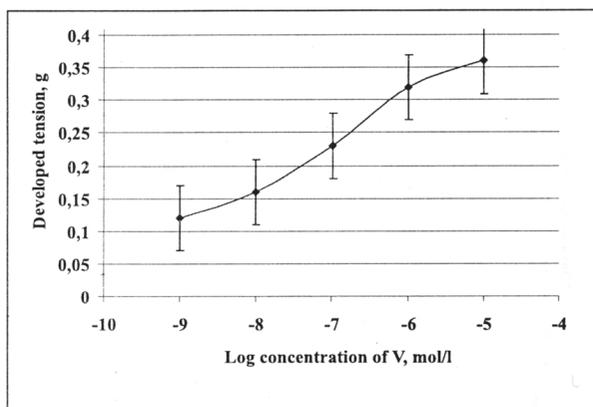


Fig. 1. При въвеждане на ванадиева сол, т.е. ванадиеви йони в извънклетъчната среда, се наблюдава доза-зависимо повишаване на базалния тонус на препаратите - от $0,1 \pm 0,02$ g без наличие на ванадий, той достига до $0,36 \pm 0,04$ g при доза 10^{-5} mol/l в миешия разтвор. За подобно наблюдение съобщават и други автори (14).

Fig. 1. Upon vanadium salt introduction, i. e. vanadium ions, into extracellular milieu, dose-dependent increase in basal tonus of the preparations is observed - from $0,1 \pm 0,02$ in absence of vanadium it reaches $0,36 \pm 0,04$ at dose 10^{-5} mol/l in the solution. Similar observation has been reported by other authors too (14).

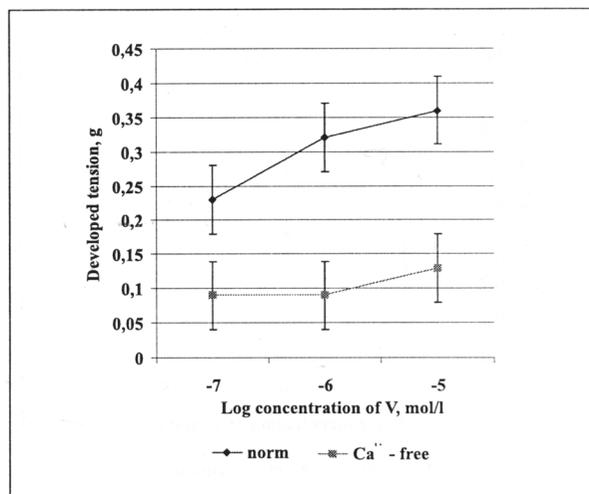


Fig. 2. Това повишаване силно се редуцира при липса на Ca^{2+} в миешия разтвор, което показва, че наличието на Ca^{2+} в екстрацелуларната среда е необходимо условие за реализиране на ванадиевия ефект. Разликата в двете стойности при най-голямата концентрация на ванадий - 10^{-5} mol/l, е около три пъти.

Fig. 2. This increase is heavily reduced in the absence of Ca^{2+} in the solution, indicating in turn that Ca^{2+} presence in the extracellular milieu is a condition necessary for vanadium effect realization. The difference between the two values at the highest concentration of vanadium - 10^{-5} mol/l - is about three times.

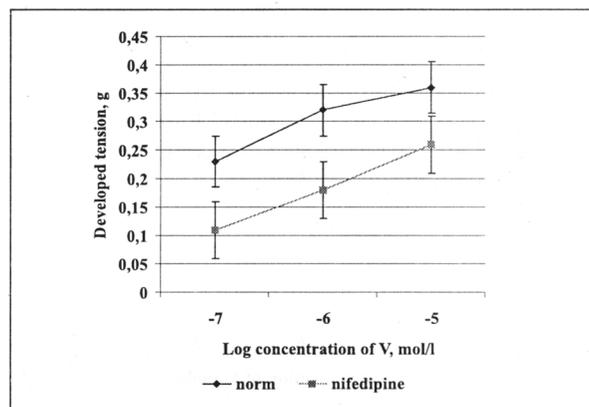
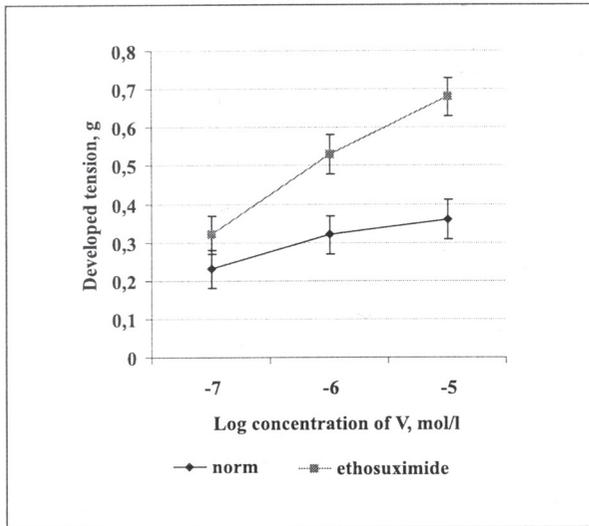


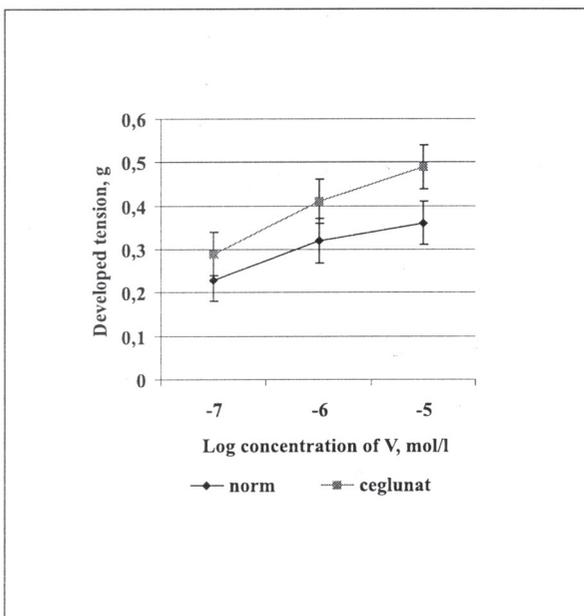
Fig. 3. Блокирането на ПЗКК с нифедипин 10^{-5} g/ml намалява стимулиращия ванадиев ефект. Това явно означава, че в присъствие на ванадиеви йони настъпва инфлукс на Ca^{2+} през този тип канали.

Fig. 3. Blocking the PDCC with nifedipine 10^{-5} g/ml decrease the stimulating vanadium effect. Obviously this indicates that in the presence of vanadium ions Ca^{2+} influx through this type of channels occurs.



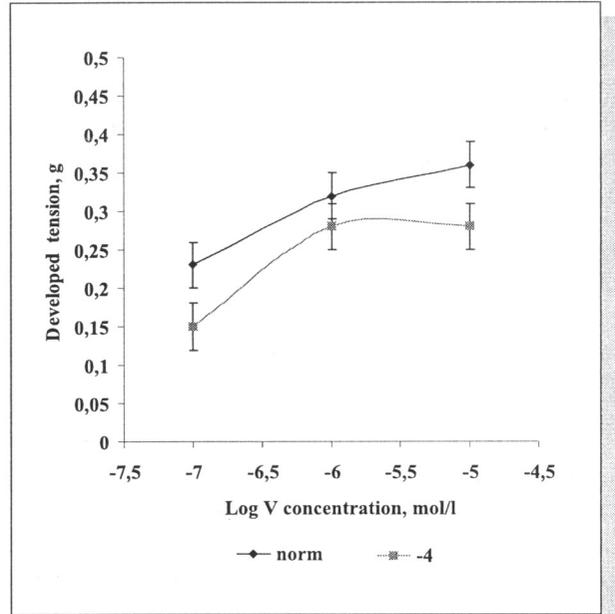
Фиг. 4. Предварителното присъствие на Ethosuximide - 10^{-4} g/ml/30 min в екстрацелуларната среда води до потенциране ефекта на ванадия върху базалния тонус на мускулния препарат - най-вероятно чрез повишаване на калциевия инфлукс.

Fig. 4. Beforehand presence of Ethosuximide - 10^{-4} g/ml/30 min - in the extracellular milieu potentiates vanadium effect on the basal tonus of the muscle preparation - most likely through calcium influx enhancement.



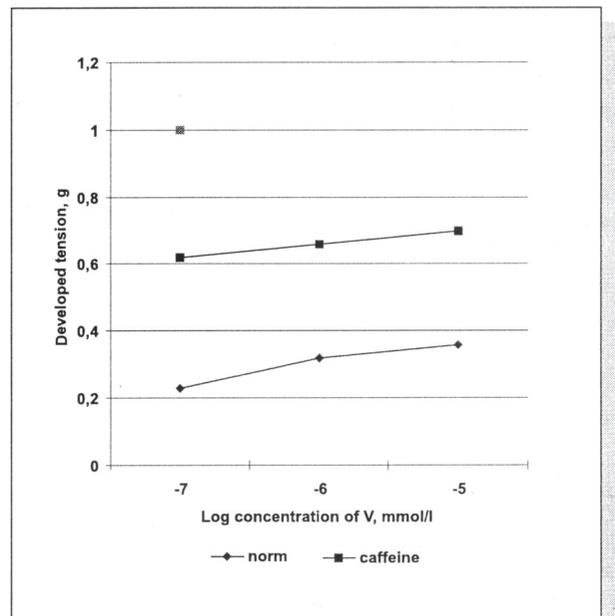
Фиг. 5. Ако влиянието на ванадиевите йони се изследва след третиране с цеглунат - $2 \cdot 10^{-6}$ g/ml, базалният тонус се повишава спрямо нормата ($p < 0,05$).

Fig. 5. If the vanadium ions' influence is evaluated following ceglunat treatment - $2 \cdot 10^{-6}$ g/ml, the basal tonus augments relative to norm ($p < 0,05$).



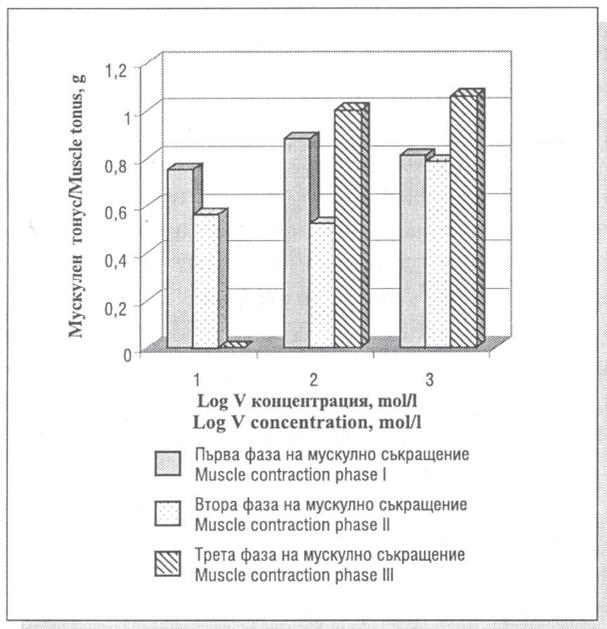
Фиг. 6. При въздействие с монизид - 10^{-4} g/ml, който е хиперполяризатор на мембраната, се редуцира ефектът на ванадия върху спонтанния базален тонус.

Fig. 6. Upon treatment with monizide - 10^{-4} g/ml, causing hyperpolarization of the membrane, reduction of vanadium effect on the spontaneous basal takes place.



Фиг. 7. Илюстрира ефекта на ванадиевите йони след предварителна обработка на препарата с кофеин - $2 \cdot 10^{-4}$ g/ml. Налице е доза-ефект крива с нарастване на концентрацията на ванадия.

Fig. 7. Vanadium ions' effect after preliminary treatment of the preparation with caffeine - $2 \cdot 10^{-4}$ g/ml is illustrated. There is a dose-effect curve with the increase in vanadium concentration.



Фиг. 8. Опитът с 40% р-р на KCL, който е деполяризатор на клетъчната мембрана, показва, че с увеличаване концентрацията на ванадиевите йони нараства и отговорът на гладката мускулатура към деполяризиращия стимул. След 30-ата минута тонусът на препаратата продължава да расте - т. нар. "трета фаза".

Fig. 8. The experiment with 40% KCL solution which causes depolarization of the cell membrane demonstrates that parallel to increasing the concentration of vanadium ions, the smooth musculature response to the depolarization stimulus augments. After the 30th minute, the tonus of the preparation continues to grow - the so-called "Phase three".

ОБСЪЖДАНЕ

Състоянията на съкращение или релаксация са резултат главно от концентрацията на свободни калциеви йони в цитозола. При електромеханичното трансформиране на възбудния сигнал в съкращение придвижването на Ca^{2+} става през ПЗКК (1). В гладката мускулатура те биват три вида:

а) L-тип - характеризират се със забавена активация, много бавна инактивация и висока проводимост;

б) N-тип - активират се от продължителна деполяризация; тяхната активация е бърза;

в) T-тип - те се активират и инактивират при отрицателен потенциал с бърза кинетика. Те

могат да се активират и инактивират многократно и да доведат до акумулиране на Ca^{2+} в цитоплазмата;

Извеждането на Ca^{2+} от клетката става чрез различни механизми:

1) Ca^{2+} -АТФаза, която извежда навън Ca^{2+} йони за сметка на хидролизата на една молекула АТФ. Този транспорт е електронеутрален, тъй като мембранный потенциал се възстановява чрез вход на два H^+ . Калмодулинът, образувайки комплекс с Ca^{2+} , се свързва плътно с Ca^{2+} -АТФаза, повишавайки капацитета и скоростта на транспорта.

2) Na^+/Ca^{2+} обмен, като за изнасянето на Ca^{2+} се използва главно градиентът на Na^+ , поддържан от Na^+/K^+ -зависимата АТФаза (8).

В нашата опитна постановка участието на мембранный канали за вход на Ca^+ от екстрацелуларната среда в клетката, които се активират от промяна в мембранный потенциал, беше проверено с блокатор на тези канали - нифедипин. Стимулирането на спонтанната съкратителна активност от ванадия е по-слабо на фона на затруднен транспорт през L-тип ПЗКК. Това, интерпретирано последователно през призмата на първите два опита, предполага вход на Ca^+ през този тип канали в присъствие на ванадиеви йони.

Ethosuximid е субстанция, която инхибира Na^+/K^+ -АТФаза. Най-вероятно чрез своето хиперполяризиращо действие и в присъствие на ванадий настъпва активирание на T-тип ПЗКК и повишен инфлукс на Ca^{2+} от външната среда в гладкомускулната клетка (фиг. 4).

Инхибиращият ефект на ванадиевите йони върху Na^+/K^+ -АТФаза се потвърждава и от данните на фиг 5. Цеглунаът инхибира Na^+/K^+ -помпа и в резултат деполяризира мембраната. Това активира L-тип ПЗКК и води до увеличен вход на Ca^{2+} . В присъствие на ванадий този вход е потенциран.

Monisid е препарат, който хиперполяризира мембраната. С повишаване на концентрацията той инактивира L-тип ПЗКК и редуцира ефекта на ванадия.

Кофеинът е субстанция, която увеличава вътреклетъчното съдържание на Ca^{2+} чрез лабилизирание на вътреклетъчните калциеви депа. В литературата се споменава за инхибиращ ефект на ванадия върху Ca^{2+} АТФаза, което води до

намалено изхвърляне на Ca^{2+} от цитоплазмата. Така би могъл да се обясни повишеният отговор на гладкия мускул спрямо ванадия на фона на кофеин.

KCl е деполаризатор на клетъчната мембрана. В присъствие на ванадий неговият ефект се усилва, което се илюстрира от потенциране и на първата, и на втората фаза на мускулното съкращение, както и от появата на т. нар. "трета фаза". Това най-вероятно се дължи на растящото постъпване на Ca^{2+} в клетката през йонните канали под влияние на ванадиевите йони (фиг. 8).

Тези опити показват, че при нормални физиологични условия ванадиевите йони увеличават вътреклетъчното Ca^{2+} съдържимо по два начина - усилено навлизане и намалено изхвърляне, повлиявайки и двата споменати по-горе регулаторни механизма. Както се вижда от опитните постановки, налице е доза-зависимо усилване на мускулния контрактилитет в присъствие на ванадий. Вече изтъкнахме, че вътреклетъчният Ca^{2+} е изключително необходим за реализиране на много от т. нар. извънрецепторни (следрецепторни) инсулинови ефекти (7, 10). Редица автори посочват, че ванадият наподобява т. нар. вторични действия на инсулина както при тип 1, така и при тип 2 ЗД (13). Това в практически аспект би могло да намали дневните инсулинови нужди при ЗД тип 1, а при ЗД тип 2 със затлъстяване или в случаите на инсулинова резистентност - да редуцира хиперинсулинемията.

Brichard и Henquin също считат, че ванадият действа на места, дистални от инсулиновия рецептор. В експериментален модел на инсулинова резистентност те наблюдават, че ванадиеви соли не увеличават нито броя, нито фосфорилирането на рецепторите. Авторите считат, че благоприятният ефект на този микроелемент при посочения модел на ЗД би могъл да се припише на "инсулино-пермисивни" качества на ванадия, в частност и на влияние върху калциевите йонни канали (6). За инхибиране и на Na^+ / K^+ -АТФаза, и на Ca^{2+} -АТФаза съобщават още Vompert et al. (9). В мускулната тъкан скоростта на транспорта на глюкозата нараства рязко с уве-

личаване на инсулина и мускулната активност. Съкратителната активност на мускула активира преноса на глюкоза независимо от инсулина. Нещо повече - усиленото разграждане на глюкоза, което се наблюдава при мускулното съкращение, е също независимо от действието на инсулина, макар че контрактилитетът на мускула и инсулинът действат адитивно при преноса на глюкоза през клетъчната мембрана. Това дава основание да се приема, че в мускул на бозайник инсулинът и съкратителната активност активират преноса на глюкоза по различни механизми или че съществуват две различни транспортни системи за глюкоза (10).

Калцият бе предложен като вътреклетъчен регулатор на транспорта на глюкоза още през 1965 г. Досега в подкрепа на това са съобщени редица факти, като резултатите са получени главно от индиректните проби, вкл. и от корелацията между промените на вътре- и извънклетъчните концентрации на Ca^{2+} и съпътстващите ги изменения в транспорта на глюкоза (7). Според изградения хипотетичен модел за ролята на Ca^{2+} в механизма на действие на инсулина този елемент заема редица възлови позиции - като се започне от Ca^{2+} -свързващи места на инсулиновия рецептор и се продължи по цялата вътреклетъчна метаболитна каскада, обхващаща активиране на гликолитични и инактивиране на глюконеогенетични ензими. В светлината на тази хипотеза са и продължаващите търсения на субстанции, които биха могли да повишат вътреклетъчното съдържание на Ca^{2+} . Един нов антидиабетен перорален препарат - Repaglinid, действа, точно като затваря АТФ-чувствителните K^+ -каналы и индуцира Ca^{2+} -инфлукс (2).

В заключение, резултатите от нашите експериментални проучвания ни предоставят аргументи да приемем, че микроелементът ванадий би могъл да наподобява или усилва инсулиновите ефекти на следрецепторно ниво. Това дава основание да се предполага и търси евентуалното участие на този елемент като хипогликемизиращ агент или средство за преодоляване на често срещаната инсулинова резистентност.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ангелов, А., Е. Гачев. Биохимия за медици и стоматолози. Унив. изд. Кл. Охридски, София, 1995.
2. Коев, Д. Захарен диабет. В: Ендокринология (ред. Б. Лозанов). ТИЛИА, Акад. изд. Проф. М. Дринов, София, 2000, 827-875.
3. Сираков, Л., В. Митев. Инсулин (ред. А. Кантарева). Мед. акад., София, 1991.
4. Al Attas, O. S., N. M. al Dagheri, N. T. Vigo. Vanadate enhances insulin-receptor binding in gestational diabetic human placenta. *Cell Biochem. Funct.* Mar. 1995, 13 (1), 9-14.
5. Boden, G., X. Chen, J. Ruiz, G. Rossum, S. Turco. Effects of Vanadyl Sulfate on Carbohydrate and Lipid Metabolism in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Metabolism*, 45, 1996, 9, 1130-1135.
6. Brichard, S., J.-C. Henquin. The role of vanadium in the management of diabetes. *TIPS*, Aug. 1995 (vol.16), 265-270.
7. Cadene, A., F. Grigorescu, J. J. Serrano, G. Cros. Characterization of Vanadyl Sulfate Effect on Vascular Contraction: Roles of Calcium and Tyrosine Phosphorylation. *The J. of Pharmacol. and Exper. Therap.*, 1997, 491-498.
8. Carbone, E., D. Swandulla. Calcium channels: kinetics, blockade and modulation. *Prog. Biophys Mol Biol.* 1989, 54, 31-58.
9. Crans, D., M. Mahroof-Tahir, A. Keramidis. Vanadium Chemistry and Biochemistry of Relevance for Use of Vanadium Compounds as Antidiabetic Agents. *Mol and Cell Biochem.*, 1995, unpress.
10. Geraldес, C. F., M. Margarida, C. A. Castro, A. D. Sherry, R. Ramasamy. Influence of vanadate on glycolysis, intracellular sodium and pH in perfused rat hearts. *Mol. and Cell Biochem.* 170, 1997, 53-64.
11. Goldfine, A., D. Simpson, F. Folli. Metabolic Effects of Sodium Metavanadate in Humans with Insulin-Dependent and Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus in Vivo and in Vitro Studies. *J. of Clin. Endocr. and Metab.*, 1995, 3311-3320.
12. Golenhophen, K., J. Hohnstein, J. Lucanov, K. Mandrec. A new physiological mechanism for the control of the contractile tone in mammalian smooth muscle. *Pflugers Arch., Suppl* 25, 1979, 382.
13. Sekar, N., J. Li, Y. Shechter. Vanadium salts as insulin substitutes: mechanism of action, a scientific and therapeutic tool in diabetes mellitus research. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, Dec. 1996, 31 (5-6), 339-59.
14. Soulie, M. L., A. Cadene, R. Magous, J. J. Serano, J. P. Bali, P. L. Teissedre, G. Gros. Contractile effects of nanomolar concentrations of vanadylsulphate on gastric smooth muscle cells isolated from normal or diabetic rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1996, 10, 60-61.
15. Verma, S., S. Bhanot, J. H. Mcneill. Antihypertensive Effects of Metformin in Fructose-Fed Hyperinsulinemic, Hypertensive Rats. *The J. of Pharmacol. and Exper. Therapeutics*, 1994, 1334-1337.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Д-р С. Владева
Ендокринологична клиника
Висш медицински институт
ул. "Васил Априлов" 15А
Пловдив 4002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

S. Vladeva, M.D.
Clinic of Endocrinology
Higher Medical Institute
15 A, Vassil Aprilov St.
4002 Plovdiv, Bulgaria

Раждането на деца с малки спрямо гестационната възраст размери - рисков фактор за нарушения в глюкозния толеранс

В. Йотова, В. Цанева

Катедра по педиатрия и медицинска генетика
Медицински университет - Варна

Low Birth Weight for Gestational Age - a Risk Factor for Glucose Tolerance Impairment

V. Iotova, V. Tzaneva

Department of Pediatrics and Medical Genetics
Medical University - Varna

Резюме

През 1991 г. бяха публикувани първите данни за връзката между ниското тегло при раждане и заболяемостта от захарен диабет тип 2 (ЗД). Цел. Да се потърсят разлики в толеранса към глюкоза при родени малки за гестационната си възраст (МГВ) и адекватни за гестационната си възраст (АГВ) юноши. Пациенти и методи. Проучване тип "случай-контрола" на 76 МГВ юноши на възраст $17,9 \pm 0,7$ години и 67 АГВ контроли ($18,4 \pm 1,0$ години). Проведен е орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) с отчитане на кръвната глюкоза (КГ) на 0, 60 и 120 минута. Резултати. Родените МГВ юноши имат сигнификантно по-висока КГ на гладно ($5,0 \pm 1,2$ срещу $4,8 \pm 0,6$; $p=0,051$) и на 60 минута ($7,0 \pm 1,5$ срещу $6,5 \pm 1,4$; $p=0,049$) от ОГТТ. Делът на нарушен глюкозен толеранс е по-висок сред ро-

Abstract

In 1991 the first data about the relationship between low birth weight and type 2 diabetes mellitus (DM) were published. Aim. To assess the differences in the oral glucose tolerance (OGTT) between adolescents, born either small (SGA) or adequate (AGA) for gestational age. Patients and methods. A case-control study of 76 SGA adolescents aged $17,9 \pm 0,7$ years and 67 AGA controls aged $18,4 \pm 1,0$ years. An OGTT was performed in a standard way with blood glucose (BG) measurement at 0, 60 and 120 min. Results. The SGA adolescents have significantly higher BG at fast ($5,0 \pm 1,2$ vs. $4,8 \pm 0,6$; $p=0,051$) and at the 60 min of OGTT ($7,0 \pm 1,5$ vs. $6,5 \pm 1,4$; $p=0,049$). The relative share of impaired glucose tolerance among the SGA students is higher among the SGA students (6,7% vs. 0%; $p=0,03$). The MANOVA

дените МГВ (6,7% срещу 0%, $p = 0,03$). При MANOVA след отчитане на влиянието на пола, ИТМ (kg/m^2) и фамилната обремененост със ЗД тип 2 стойностите на 0 минута ($\beta = -0,2422$; $p = 0,014$) и 60 минута ($\beta = -0,4739$; $p = 0,016$) зависят сигнификантно обратно пропорционално от размерите при раждане. Логистичният регресионен анализ потвърждава основното влияние на размерите при раждане. Родените най-леки (< -2 SDS) МГВ ученици, достигнали най-висок ИТМ (> 75 -и перцентил), имат най-висока КГ ($5,34 \pm 0,8$ срещу $4,81 \pm 0,6$; $p = 0,008$). Заключение. Настоящото проучване довежда до доказателства за възможното участие на малките размери при раждане в етиологията на ЗД тип 2.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: малки за гестационната си възраст, глюкозен толеранс, юношеска възраст, захарен диабет тип 2.

След публикуването на първите данни за връзката между ниското тегло при раждане и заболяемостта от захарен диабет тип 2 през 90-те години на миналия век това се превърна в една от най-интригуващите посоки към изясняване на етиологията на заболяването. Съществуват вече данни от най-разнообразни в етническо и социално-икономическо отношение популации, които потвърждават тази връзка. Тя се изразява в по-лоши показатели на въглехидратната обмяна при родените с по-малки размери и се открива както при възрастни (1), така и при деца в предпубертетна възраст (2). Проучванията при юноши са сравнително малко на брой. В тази възраст, отличаваща се с най-добро здраве като цяло, е изключително трудно да се търсят промени в общата популация, поради което обикновено се изследват ограничени групи от нея, сред които е по-вероятно да се открият някакви изменения. Един подходящ обект за изследване са родените малки спрямо гестационната си възраст (МГВ) деца.

Цел на настоящата разработка е да се потърсят разлики в толеранса към глюкоза при МГВ юноши и здрави контроли и да се анализират

analysis after controlling for important factors like sex, BMI (kg/m^2) and family history of type 2 DM, shows that BG levels at 0 min ($\beta = -0,2422$; $p = 0,014$) and 60 min ($\beta = -0,4739$; $p = 0,016$) are significantly negatively influenced by size at birth. The multilogistic regression analysis confirms the major importance of the size at birth. The born lightest SGA students (< -2 SDS for weight), who have highest BMI at final height (> 75 percentile), had highest BG (at 0 min $-5,34 \pm 0,8$ vs. $4,81 \pm 0,6$; $p = 0,008$). Conclusion. The present study shows evidence about the possible involvement of the small size at birth in the type 2 DM etiology.

KEY WORDS: small for gestational age, glucose tolerance, adolescence, type 2 diabetes mellitus.

възможните влияния от фамилен и индивидуален характер.

ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

През 1999-2000 г. е проведен скрининг по ЛАК за теглото/ръста при раждане на всички зрелостници от варненските училища. Като критерий за малки размери приехме ръст и/или тегло при раждане < -2 SDS спрямо референтните стойности. Сред 2159 достигнали крайния си ръст здрави юноши, родени доносени (38-42 гестационна седмица) от едноплодни бременности при поредност на раждането от I до III, идентифицирахме 112 здрави ученици - 68 (60,7%) момичета и 44 (39,3%) момчета, родени МГВ. От тях 78 - 28 момчета и 50 момичета, на средна възраст $17,9 \pm 0,7$ години, приеха и дадоха писмено информирано съгласие за участие в проучване тип "случай-контрола". Едновременно се включиха и 68 здрави ученици (контроли) - 30 момчета и 38 момичета, на сходна възраст ($18,4 \pm 1,0$ години) и от същите училища, отговарящи на изброените критерии, но родени адекватни за гестационната си възраст

(АГВ). В деня на обследването е проведено структурирано интервю с участниците и майките (настойниците) им, включващо данни относно фамилната обремененост. Всеки участник е претеглен на механична везна и теглото е отчетено с точност до 0,1 kg. Ръстът е измерен със стандартно оборудване и е отчетен с точност до 0,1 cm. Проведен е орален глюкозотолерансен тест (ОГТТ) по стандартна методика с отчитане на стойностите на кръвната глюкоза (КГ) от капилярна кръв на 0, 60 и 120 минута (3). В изследването на ОГТТ взеха участие общо 143 - 76 родени МГВ и 67 родени АГВ, ученици. Две момчета отказаха, а едно момиче не успя да приеме глюкозния разтвор. Други 11 младежи - 2 случая и 9 контроли, позволиха убеждане само на 0 и 120 минута.

Статистическата обработка на резултатите е извършена с помощта на статистическа програма SPSS. Приложени са еднофакторен и многофакторен вариационен анализ (ANOVA и MANOVA) за показатели с непрекъснато разпределение, корелационен анализ и многофакторен линеен регресионен анализ. Извършен бе тест за нормално разпределение, при което единствено стойностите на 0 минута леко подобриха разпределението си след логаритмична трансформация. Статистическа достоверност на резултатите е приемана при ниво на сигнификантност $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от ОГТТ са представени на таблица 1. Видно е, че стойностите на кръвната глюкоза на 0 и 60 минута са сигнификантно повисоки при родените МГВ. Разликата в средната стойност на 120 минута е несигнификантна. Анализът по пол показва по-изразена разлика на

гладно при мъжкия пол, а на 60 минута при женския пол. Липсва съществено подобрене при прилагане на логаритмична трансформация на стойностите на КГ на 0 минута, като още по-малко е то на 60 и 120 минута, поради което резултатите не са представени отделно.

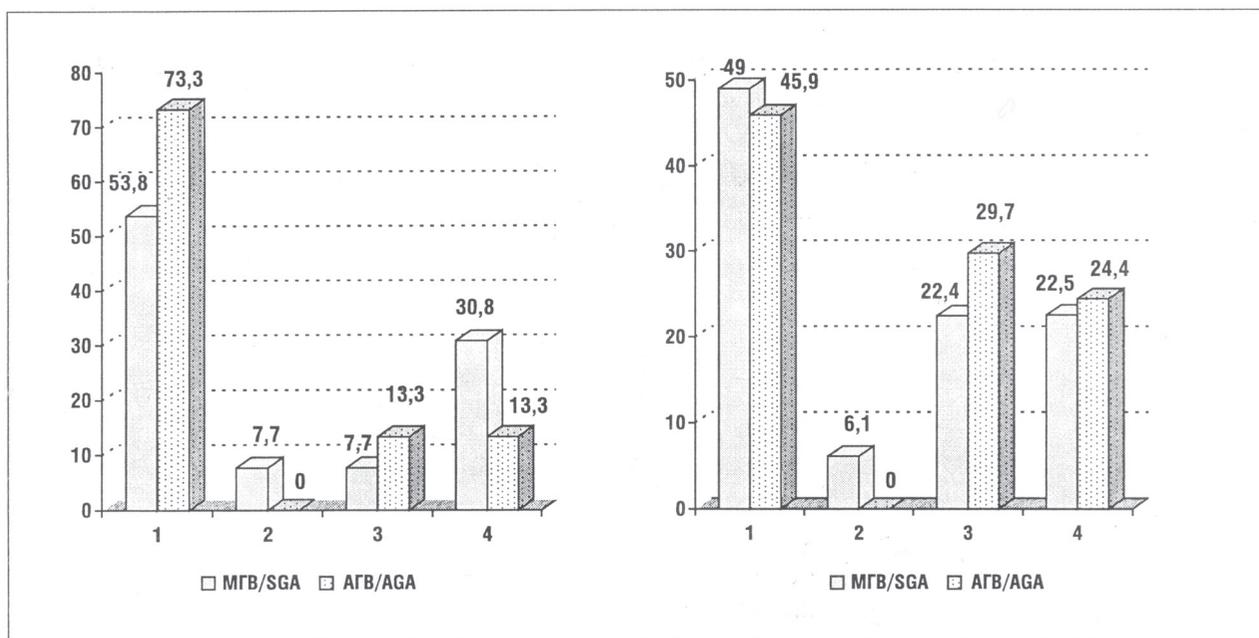
На фиг. 1 е представена оценката на обобщените резултати от ОГТТ. Нито сред момчетата, нито сред момичетата, родени АГВ, има такива с нарушен глюкозен толеранс (КГ > 7,8 mmol/l на 120 min), докато сред родените МГВ техният дял достига общо 6,7% ($p = 0,03$). Макар и субективна, тази оценка показва несигнификантно повишен дял на отговарящ на критериите за ниво на КГ на 120 минута, но с нарушен ритъм глюкозен толеранс (по-ниска стойност на 60, отколкото на 120 минута; значително повисока от изходната стойност на 120 минута и пр.), особено при МГВ юношите - 25,0% срещу 19,7% от АГВ юношите ($p = 0,401$).

При мултифакторен вариационен анализ (MANOVA) след отчитане на влиянието на същественият за толеранса към перорална глюкоза фактори - пол, ИТМ и фамилна обремененост със захарен диабет тип 2, стойностите на 0 минута ($\beta = -0,2422$; $p = 0,014$) и 60 минута ($\beta = -0,4739$; $p = 0,016$) зависят сигнификантно обратно пропорционално от размерите при раждане.

Линеарният многофакторен стъпков регресионен анализ, при който на етапи се отстраняват несъществените за даден модел променливи величини, дава представа именно за тези от тях, които влияят сигнификантно върху зависимата величина, в случая стойностите на ОГТТ. На следваща таблица 2 е представена последната стъпка от този анализ за стойността на КГ на 0 минута. Съвсем демонстративно е основното влияние върху модела на размерите при раждане, което е отново обратно пропорционално. За

Таблица 1. Резултати от ОГТТ (mmol/l \pm SD) според принадлежността към МГВ/АГВ групите.
Table 1. OGTT results (mmol/l \pm SD) according to the SGA/AGA status.

	Момчета/Boys			Момичета/Girls			Общо/Total		
	МГВ/SGA	АГВ/AGA	p	МГВ/SGA	АГВ/AGA	p	МГВ/SGA	АГВ/AGA	p
0 min	5,3 \pm 0,7	4,9 \pm 0,7	0,054	4,9 \pm 0,8	4,7 \pm 0,6	0,203	5,0 \pm 1,2	4,8 \pm 0,6	0,051
60 min	7,0 \pm 1,5	6,8 \pm 1,2	0,636	6,9 \pm 1,4	6,2 \pm 1,4	0,023	7,0 \pm 1,5	6,5 \pm 1,4	0,049
120 min	5,7 \pm 1,3	5,6 \pm 1,4	0,790	5,9 \pm 1,1	5,7 \pm 1,0	0,418	5,8 \pm 1,2	5,7 \pm 1,2	0,391
Log 0 min	1,7 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1	0,053	1,6 \pm 0,1	1,6 \pm 0,1	0,255	1,6 \pm 0,2	1,6 \pm 0,1	0,068



Фиг. 1. Субективна оценка на резултатите от ОГТТ като относителен дял от всяка група изследвани лица. Легенда: 1 = без отклонения, 2 = нарушен толеранс, 3 = плоска крива, 4 = нормален, но с нарушен ритъм.

Fig. 1. Assessment of the results from OGTT as a relative share of each group of individuals being examined. Key: 1 = no impairment, 2 = impaired tolerance, 3 = flat glucose curve, 4 = normal, but with deranged rhythm.

стойностите на КГ на 60 и 120 минута допълнително е отчетено сигнификантно значение на стойността на 0 минута, но поради колинеарност тя не е включена в модела. На 60 минута е

сигнификантно влиянието на тютюнопушенето и на фамилната обремененост за захарен диабет тип 2 по бащина линия, но само при мъжкия пол. На 120 минута тютюнопушенето става

Таблица 2. Фактори, влияещи сигнификантно върху нивото на КГ на 0 min от ОГТТ (линеарен регресионен анализ).
Table 2. Factors exerting significant influence on blood glucose level at min 0 of OGTT (linear regression analysis).

	Момчета/Boys		Момичета/Girls		Общо/Total	
	Beta	p	Beta	p	Beta	p
Константа/ constant	4,356	0,000	4,328	0,000	4,523	0,000
ИТМ/BMI	0,046	0,032	0,045	0,136	0,047	0,008
МГВ/АГВ SGA/AGA	-0,329	0,114	-0,231	0,157	-0,276	0,026
ФО със ЗД/ FH of DM	0,105	0,650	0,001	0,994	0,046	0,750
ФО със ЗД по баща/ FFH of DM	0,086	0,798	0,155	0,531	0,110	0,574
Пушене/ Smoking	0,198	0,281	-0,237	0,141	-0,072	0,549
Пол/Gender	-	-	-	-	-0,134	0,292

Легенда: ФО = фамилна обремененост; ЗД = захарен диабет тип 2
Key: FH-family history, DM-type 2 diabetes mellitus, FFH-family history on the father's side

Таблица 3. Сравнение на резултатите за КГ (mmol/l \pm SD) от ОГТТ на зрелостниците с най-висок ИТМ при краен ръст (МГВ_{тежки}; n = 14) спрямо родените АГВ (n = 67) и спрямо родените АГВ + останалите родени МГВ (АГВ + МГВ_{ост.}; n = 129).

Table 3. Comparison of the BG levels (mmol/l \pm SD) of OGTT of the graduates with highest BMI at final height (SGA_{heavy}; n = 14) vs. AGA (n = 67) and vs. AGA + the rest of the SGA (AGA + SGA_{rest}; n = 129).

ОГТТ/OGTT	МГВ _{тежки} /SGA _{heavy}		АГВ/AGA		p	АГВ + МГВ _{ост.} / AGA + SGA _{rest}		p
	n	КГ \pm SD/ BG \pm SD	n	КГ \pm SD/ BG \pm SD		n	КГ \pm SD/ BG \pm SD	
0 min	14	5,34 \pm 0,8	67	4,81 \pm 0,6	0,008	129	4,89 \pm 0,7	0,025
60 min	14	6,79 \pm 1,6	59	6,46 \pm 1,4	0,438	118	6,73 \pm 1,4	0,881
120 min	14	6,26 \pm 1,4	67	5,66 \pm 1,2	0,096	128	5,69 \pm 1,1	0,083

сигнификантно и при двата пола, докато фамилната обремененост със захарен диабет е несигнификантен фактор както при момчетата, така и при момичетата.

Регресионните модели ясно показват влиянието на размерите при раждане и ИТМ върху нивото на КГ при ОГТТ. Всъщност в изследваните от нас групи има корелация между настоящия ИТМ и размерите при раждане (тегло $r = 0,352$, $p = 0,003$; ръст $r = 0,361$, $p = 0,002$) само при контролите, но не и при родените МГВ. В опит да обединим влиянието на вътреутробната и късната постнатална среда идентифицираме тези участници, които са родени леки (< -2 SDS за тегло), но са достигнали най-висок ИТМ при краен ръст - над 75-и персентил спрямо общата изследвана група (за момчетата - над 25,75 kg/m²; за момичетата - над 20,76 kg/m²). Резултатите са представени на таблица 3. Очевидно така разликите стават значително по-сигнификантни, отколкото тези между общите МГВ/АГВ групи.

ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване за първи път у нас разглежда нивото на кръвната глюкоза и толеранса към перорален глюкозен товар според ръста/теглото при раждане. Кръвната глюкоза на гладно (0 минута) е сигнификантно по-висока при родените с малки размери спрямо адекватните за гестационната си възраст техни връстници, макар и в рамките на нормалните стойности. Анализът по пол показва, че тази разлика е проявена по-явно в мъжкия пол. В световната литература

има много проучвания сред деца в предпубертетна възраст, които откриват смущения в толеранса към въглехидрати (2, 4). Само единични автори съобщават по-изразено влияние на постнаталните фактори, отколкото на антропометричните характеристика при раждане (5).

Честотата на нарушен глюкозен толеранс от 6,7% сред МГВ учениците е доста висока, особено в сравнение с липсата на такива нарушения сред АГВ контролите. Поради по-малкото значение на стойността на 120 минута в младата възраст съществуват сравнително по-малко проучвания, включващи тази стойност. Именно това определяне обаче открива неочаквано висок относителен дял на нарушен глюкозен толеранс според приетите критерии. Sas et al. съобщават за нарушен толеранс към глюкоза при 8% от ниски, родени МГВ предпубертетни деца (6). Към това се добавят и нарушенията, които не могат да се класифицират според критериите на ОГТТ, но показват склонност към неравномерна, неадекватна инсулинова секреция или увеличено глюкозно освобождаване ("glucose output"), като тези отклонения са по-изразени в мъжкия пол. В мащабно проучване в по-късната възраст Carlsson et al. откриват най-висок риск за 3Д тип 2 (OR 10.9) при мъже, родени с ниско тегло и имащи поне един родственик от първо поколение с диабет тип 2 (7). Flanagan et al. изследват 163 млади мъже и жени на 20 години чрез i. v. глюкозо-толерансен тест и намират увеличена инсулинова резистентност и хиперинсулинемия само при мъжете, и то най-изразена при родените най-къси и най-леки (8).

Отношението на увеличението на инсулина спрямо увеличението на глюкозата на 30-60 минута от ОГТТ се приема като относителна мярка за инсулиновата секреция (9), поради което ние разглеждаме по-високата стойност при момчетата на 60 минута като косвен белег за нарушения в инсулиновата секреция. Тя може да се свърже с повишена автономна активност, и то предимно за сметка на повишен симпатиков тонус. В проучване на бебета на 3 месеца, родени доносени, но съответно с малки и адекватни размери, Goh et al. показват по-лош максимален хиперемичен кожен отговор при родените МГВ, който разглеждат като нарушен автономен нервен тонус (10).

Линейният мултифакторен регресионен анализ открива сигнификантно влияние на ИТМ и размерите при раждане ("по-малки размери-по-висока КГ") на 0 минута. Явно е, че липсата на сигнификантност по пол се дължи на по-малките бройки при анализиране на резултатите по пол. В регресионния анализ на нашите данни фамилната обремененост със захарен диабет е не-сигнификантен фактор (50% от децата с нарушен толеранс нямат фамилна обремененост), освен на 60 минута, и то само при момчетата. Вероятно фамилната обремененост въздейства индиректно, например чрез размерите при раждане. Интересно е оставането на тютюнопушенето в модела за 60 минута, тъй като то на пръв поглед няма отношение. Сигнификантността му не се дължи на формална разлика, тъй като по-начало няма такава между случаи и контроли (42,3% срещу 47,1%, $p = 0,568$). Както посочихме по-горе, стойностите на КГ в ранните фази на ОГТТ вероятно зависят предимно от тонуса на симпатикуса. Може би, освен че при родените МГВ се наблюдава по-изразен тонус на симпатикуса, той се поддава и в по-голяма степен на външни влияния, каквото е тютюнопушенето.

Очевидна е необходимостта да се намери начин за преценка на самостоятелното значение на всеки от горните фактори, най-важните от които са полът, настоящият ИТМ и фамилната обремененост със захарен диабет тип 2. При родените МГВ няма значима корелация между настоящия ИТМ и размерите при раждане. Поради това приемаме, че се касае за не-

зависимо, адитивно влияние. Именно с цел контролиране за ефекта от пола, ИТМ и фамилната обремененост със ЗД, приложихме MANOVA анализ. Оказа се, че в настоящата извадка от млади хора нивата на КГ на 0 и 60 минута от ОГТТ зависят сигнификантно обратно пропорционално от малките размери при раждане, дори и при отстраняване на горните фактори.

Въпросът за отражението на постнаталните рискови фактори върху асоциацията между теглото/ръста при раждане и късните нарушения в метаболизма на въглехидратите е широко дискутиран в литературата. Почти всички автори, които изследват възрастни (след 45 години), откриват значителна интерференция между отделните компоненти на метаболитния синдром, както и между други фактори. Най-значимо е влиянието на затлъстяването в зрялата възраст, като мярка за което най-често се приема ИТМ. Всъщност още първото проучване на Hales върху глюкозния толеранс на 64-годишна възраст открива засилване на асоциацията с увеличаване на телесната маса (1). Crowther et al. намират най-влошен толеранс към глюкоза сред най-дебелите деца още на 7-годишна възраст (4). Съвсем ново, идеално контролирано и много мащабно проучване от Швеция (11) намира ясно изразена зависимост от наличното затлъстяване сред 70-годишни мъже. Повечето от изследванията при деца и по-млади възрастни обаче не регистрират сигнификантна зависимост с настоящата телесна маса (12, 13). Двадесетгодишни южноафриканци от силно депривирана селска област напр., независимо че си остават ниски и слаби, имат в 12% нарушен ОГТТ (14). Jaquet et al. търсят обяснението за този факт в различния относителен дял на мастната тъкан и нейния метаболизъм при родените съответно МГВ и АГВ (15). Те откриват при 25-годишни млади хора намалено инсулин-стимулирано поемане на глюкозата от тъканите на фона на запазена инсулинова секреция. То е придружено от пониска от обичайната степен на потискане на секрецията на свободни мастни киселини от мастната тъкан, което именно подчертава нейната роля в метаболитните нарушения в тази ранна възраст. Темповете на влошаване са по-бързи - за 3 години ИУРР участниците са увеличили много повече ИТМ си от контролите и съответно са вло-

шили ОГТТ (16). Така постепенно се оформя схващането, което в момента доминира сред повечето занимаващи се с въпроса, че най-важно значение има съчетанието от най-ниски тегло/ръст при раждане и най-изразено постнатално израстване (catch-up).

В нашето изследване мултилогистичната регресия показва слабо влияние на ИТМ върху асоциацията между МГВ статуса при раждане и нивото на КГ. Поради това анализирахме отделно родените леки, но показали пълен catch-up и достигнали ИТМ в най-горния кваartil за изследваната група по пол (> 75-и перцентил). Очевидно е, че те показват най-висока стойност на КГ на 0 минута, много по-сигнификантно отличаваща се от тази на контролите и спрямо контролите и останалите случаи, независимо от много малкия им брой. Най-лошите показатели при младежите с най-висока охраненост подсказват възможността тези промени да са проява на начеваща инсулинова резистентност. Доказано е, че инсулиновата резистентност in utero води до по-лош растеж и по-лоша диференциация (на мален брой) на редица тъкани и органи. Част от хипотезите за етиологична връзка се базират именно на нея. "Запомнената" още от утробата инсулинова резистентност бързо се влошава при съответни условия (напр. затлъстяване, хиперлипидемия), като заедно с по-рано развиващата се хипертония, хиперкортизолемия, симпатикотония и на фона на влошен органен капацитет води до повишен морбидитет. Все повече доказателства в този аспект се публикуват в литературата, като относителният дял на проучванията върху хора се увеличават. Съвсем наскоро Leeson et al. показаха, че свързаната с ниското тегло при раждане ендотелна дисфункция у млади хора е най-изразена при най-слабо изразени останали рискови моменти (17). Това откритие е много привлекателно, тъй като обяснява измененията при хора с нисък рисков профил (слаби, непушачи и пр.).

Едва в края на 2001 г. бе публикувано първото проучване, демонстриращо директна връзка между интраутеринната хипотрофия и развитието на захарен диабет тип 2 постнатално, и то при опитни животни (18). Доста преди това се появиха хипотези за обяснение на етио-

логичната връзка между тези явления. Независимо от най-ранната си поява най-логична и до днес си остава хипотезата за интраутеринния стрес с промяна в "настройката" на хипоталамо-хипофизарната ос и постнаталния метаболизъм. Вече има доказателства за връзката между увеличената хипоталамо-хипофизо-адренална активност и инсулиновата резистентност и оттам до повишаване на риска, дори и при физиологични кортизолови концентрации (19). Тези данни по елегантен начин посочват мястото на повишената симпатиковата активност в общата генеза на нарушенията (20) и обогатяват възможностите за по-нататъшни проучвания.

ИЗВОДИ

1. При ОГТТ се установява сигнификантно по-висока стойност на кръвната глюкоза на 0 и 60 минута при родените МГВ зрелостници.
2. В юношеска възраст почти 7% от родените МГВ са с нарушен глюкозен толеранс.
3. Размерите при раждане имат определящо влияние върху нивото на кръвната глюкоза на 0 и 60 минута.
4. Многофакторният регресионен анализ потвърждава основното значение на настоящия ИТМ и теглото/ръста при раждане върху нивото на КГ на гладно и на 60 минута след орален глюкозен товар в посока "по-малки размери при раждане = по-високо КГ ниво".
5. Стойностите на КГ на 0 и на 120 минута от ОГТТ са най-високи при родените с тегло под -2 SDS и с ИТМ при краен ръст над 75-и перцентил, независимо от пола както спрямо контролите, така и спрямо останалите случаи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резултатите от настоящото проучване привечдат доказателства за възможното участие на малките размери при раждане в етиологията на захарен диабет тип 2. Продължаващата изследователска работа по този въпрос в света е мащабна и вероятно близкото бъдеще ще ни донесе удовлетворителен отговор не само за същността на връзката, но и допълнителни възможности за профилактика на диабета.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. 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, 1019-22.
2. 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.
3. Коев, Д. Изследване на секрецията на островноклетъчния апарат на панкреаса. В: Диагностика на ендокринните заболявания. Под ред. на Др. Коев. Медицина и физк., 1988, София, 175-78.
4. Crowther, N. J., N. Cameron, J. Trusler, I. P. Gray. Association between poor glucose tolerance and rapid postnatal weight gain in seven-year-old children. *Diabetologia*, 1998, 41, 1163-67.
5. Whincup, P. H., D. G. Cook, F. Adsheed, S. J. Taylor et al. Childhood size is more strongly related than size at birth to glucose and insulin levels in 10-11-year-old children. *Diabetologia*, 1997, 40, 319-26.
6. Sas, T., P. Mulder, H. J. Aanstoot et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2001, 54, 243-51.
7. Carlsson, S., P. G. Persson, M. Alvarsson et al. Low birth weight, family history of diabetes, and glucose intolerance in Swedish middle-aged men. *Diabetes Care*, 1999, 22, 1043-47.
8. Flanagan, D. E., V. M. Moore, I. F. Godsland et al. Fetal growth and the physiological control of glucose tolerance in adults: a minimal model analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 278, E 700-706.
9. Phillips, D. I., P. M. Clark, C. N. Hales, C. Osmond. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med*, 1994, 11, 286-92.
10. Goh, K. L., A. C. Shore, M. Quinn, J. E. Tooke. Impaired microvascular vasodilatory function in 3-month-old infants of low birth weight. *Diabetes Care*, 2001, 24, 1102-1107.
11. McKeigue, P. M., H. O. Lithell, D. A. Leon. Glucose tolerance and resistance to insulin-stimulated glucose uptake in men aged 70 years in relation to size at birth. *Diabetologia*, 1998, 41, 1133-38.
12. Henriksen, T. Foetal nutrition, foetal growth restriction and health later in life. *Acta Paediatr, Suppl*, 1999, 88, 4-8.
13. Cianfarani, S., C. Geremia, D. Germani et al. Insulin resistance and insulin-like growth factors in children with intrauterine growth retardation. Is catch-up growth a risk factor? *Hormone Res*, 2001, 55, Suppl. 1, 7-10.
14. Levitt, N. S., E. V. Lambert, D. Woods et al. Impaired glucose tolerance and elevated blood pressure in low birth weight, nonobese, young south african adults: early programming of cortisol axis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 4611-18.
15. Jaquet, D., A. Gaboriau, P. Chernichow, C. Levy-Marchal. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85, 1401-1406.
16. Jaquet, D., A. Gaboriau, P. Czernichow, C. Levy-Marchal. Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, 25, 491-95.
17. Leeson, C. P., M. Kattenhorn, R. Morley et al. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early life. *Circulation*, 2001, 103, 1264-68.
18. Simmons, R. A., L. J. Templeton, S. J. Gertz. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes*, 2001, 50, 2279-86.
19. Phillips, D. I., D. J. Barker, C. H. Fall et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83, 757-60.
20. Phillips, D. I., D. J. Barker. Association between low birthweight and high resting pulse in adult life: is the sympathetic nervous system involved in programming the insulin resistance syndrome? *Diabet Med*, 1997, 14, 673-77.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:
Д-р Виолета Йотова
Катедра по педиатрия и медицинска
генетика
Медицински университет
ул. "Марин Дринов" 55
Варна 9002
E-mail: iotovi@ms.iecee.bg

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:
Violeta Iotova, MD
Dept. of Pediatrics and Medical Genetics
Medical University
55 Marin Drinov St.
Varna 9002 Bulgaria
E-mail: iotovi@ms.iecee.bg

Циркадианни ритми на артериално налягане и сърдечна честота при болни с първичен алдостеронизъм

С. Захариева, А. Стойнев*

Клиника по хипоталамо-хипофизарни и надбъбречни и гонадни заболявания
Клиничен център по ендокринология и геронтология
Медицински университет - София

*Клиника по кардиология, Национална многопрофилна транспортна болница "Цар Борис III" - София

Circadian Rhythms of Arterial Pressure and Heart Rate in Hypertensive Patients with Primary Aldosteronism

S. Zacharieva, A. Stoynev*

Clinic of Hypotalamo-pituitary and Adrenal and Gonadal Diseases
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University - Sofia

* Clinic of Cardiology, National Transport Hospital "Tzar Boris III" - Sofia

Резюме

Приложен е хронобиологичен подход за оценка на промените в циркадианните ритми на артериалното налягане (АН) и сърдечната честота (СЧ) при симптоматична хипертония. Изследвани са хипертензивни пациенти от двата пола с първичен алдостеронизъм (8 жени със средна възраст $49,4 \pm 2,8$ години и 10 мъже със средна възраст $47,85 \pm 3,8$ години) и контролни групи от здрави лица (33 жени със средна възраст $28,4 \pm 1,4$ години и 27 мъже със средна възраст $33,5 \pm 2,5$ години) и болни с хипертонична болест (25 жени със средна възраст $45,5 \pm 1,5$ го-

Abstract

A chronobiologic approach is applied to evaluate changes in circadian rhythms of arterial pressure (AP) and heart rate (HR) in secondary hypertension. Hypertensive patients with primary aldosteronism (8 females with mean age $49,4 \pm 2,8$ yrs and 10 males with mean age $47,85 \pm 3,8$ yrs) are studied and compared with healthy controls (33 females with mean age $28,4 \pm 1,4$ yrs and 27 males with mean age $33,5 \pm 2,5$ yrs) and patients with primary hypertension (25 females with mean age $45,5 \pm 1,5$ yrs and 25 males with mean age $47,5 \pm 1,5$ yrs). Data are obtained by means of 24-

дини и 25 мъже със средна възраст $47,5 \pm 1,5$ години). Данните са получени чрез 24-часово амбулаторно мониториране и анализирани чрез метода cosinor.

При двата пола болни с първичен алдостеронизъм липсваше циркадианен ритъм на АН. Установени бяха по-високи МЕЗОР-и на систолично, диастолично и средно АН в сравнение със здравите контроли ($p < 0,01$). При мъжете МЕЗОР-ът на систолично АН беше по-висок от този на контролната група с хипертонична болест ($p < 0,05$). У двата пола болни с първичен алдостеронизъм бе налице достоверен циркадианен ритъм на СЧ с намалена амплитуда и акрофази, изместени към по-ранни часове, в сравнение със съответните здрави контроли ($p < 0,05$).

Нашите резултати, получени при пациенти с първичен алдостеронизъм дават основание да се приеме, че при физиологични условия алдостеронът участва в синхронизацията на ритъма на артериално налягане и в по-слаба степен - на ритъма на сърдечната честота.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хипертония, алдостерон, амбулаторно мониториране, пол, синхронизация, хронобиология.

Артериалното налягане (АН) и сърдечната честота (СЧ) се характеризират с циркадианни колебания с по-високи стойности през деня (3). Циркадианни ритми се наблюдават също в реактивността на сърдечно-съдовата система (4) и в нарушенията на сърдечно-съдовите функции при здрави лица (3). Това обуславя необходимостта от използване на хронобиологичен подход за оптимизиране на диагностиката и лечението на сърдечно-съдовите заболявания (1, 3).

Функциите на сърдечно-съдовата система се регулират главно чрез нервно-хуморални механизми. Последните най-вероятно участват и в циркадианната регулация на АН, но тези взаимоотношения са недостатъчно проучени (14). Пътищата, по които се осъществяват ефектор-

hour ambulatory monitoring and analyzed by the cosinor method.

In patients from both sexes circadian rhythms of systolic, diastolic and mean AP were absent. Higher MESORs of systolic, diastolic and mean AP were found in comparison with healthy controls ($p < 0,01$). In male patients a higher MESOR of systolic AP was established in comparison with men with primary hypertension ($p < 0,05$). The circadian rhythm of HR was present in both sexes, demonstrating smaller amplitude and acrophase advance, in comparison with corresponding healthy controls ($p < 0,05$).

Our results, obtained in patients with primary aldosteronism, suggest that under physiological conditions aldosterone may participate in the synchronization of the circadian rhythm of arterial pressure, and in a lesser extent - in the synchronization of the rhythm of heart rate.

KEY WORDS: hypertension, aldosterone, ambulatory monitoring, gender, synchronization, chronobiology.

ните влияния на централния биологичен часовник върху сърдечно-съдовата система, още не са установени със сигурност, но вероятно включват вегетативната нервна система (6) и хормонални механизми (14). Установяването на участие на хормони в регулацията на циркадианния ритъм на АН може да допринесе за оптимизирането на диагностиката и лечението при различни форми на ендокринна хипертония.

Компонентите на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) у здрави хора и у болни с хипертонична болест са с високо ниво сутрин през деня, а с ниско през нощта (8, 13). Денонощният ритъм на рениновата секреция се модулира от симпатиковия дял на ВНС и от допаминергични влияния (14). Ритъмът на

плазменния алдостерон е резултат от взаимодействие между описаните по-горе влияния и ритъма на секреция на адренокортикотропен хормон. Циркадианните ритми на хормоните от РААС са проучвани при различни форми на хипертония, но ролята им в генезата на денонощния профил на АН все още не е изяснена и остава противоречива (7, 8, 13).

Данните от изследването на денонощния ритъм на АН при болни с първичен алдостеронизъм са противоречиви - установено е както запазване (5, 11), така и нарушаване или елиминиране на ритъма (7).

Анализът на публикуваните резултати показва, че оценката на циркадианните колебания на АН и СЧ у хипертензивни пациенти с първичен алдостеронизъм е извършвана без адекватни хронобиологични методи за анализ. За лица с нормален денонощен ритъм се приемат тези, у които е налице нощно понижаване (с 10% и повече, в сравнение с дневното ниво) на АН - т. нар. „dippers“ (12). На тази основа като критерий за промяна на ритъма се използва намаляването или изчезването на нощния спад - т.е. преминаване в състояние на "nondippers".

Въпреки констатацията за необходимостта от използване на хронобиологичен подход и оценка на ритмите чрез адекватни циркадианни параметри - МЕЗОР, амплитуда и акрофаза (1, 7), това все още не е осъществено. Друг недостатък на досегашните проучвания, които затрудняват интерпретирането на получените резултати, е използването на смесени групи по пол (мъже и жени) и терапевтичен подход (по време на лечение и нелекувани).

Гореизложеното показва, че денонощните колебания на АН и СЧ у пациенти със симптоматична хипертония вследствие на първичен алдостеронизъм все още не са коректно проучени чрез адекватни хронобиологични методи и не са описани чрез съответните параметри - МЕЗОР, амплитуда и акрофаза.

Цел на настоящата работа е да се приложи хронобиологичен подход за оценка на циркадианните ритми на АН и СЧ у новооткрити, нелекувани до момента хипертензивни пациенти от двата пола с първичен алдостеронизъм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Обща постановка

В проучването бяха включени новооткрити, нелекувани до този момент болни. Диагнозата артериална хипертония беше поставяна съобразно критериите и класификацията на СЗО въз основа на средна стойност на АН над 140/90 mm Hg при трикратно измерване в три различни посещения.

Проучването беше проведено след получаване на информирано съгласие. Бяха регистрирани следните показатели: систолично, диастолично и средно артериално налягане (АН) и сърдечна честота (СЧ) - на 15-минутни интервали през деня (07:00-23:00) и на 30-минутни интервали през нощта (23:00-07:00) в продължение на 24 часа. Използван беше амбулаторен мониторинг (3) с монитори тип Holter - Medilog ABP ("Medilog Medical Systems Ltd", Oxford, England) и ABPM-630 ("Nippon Colin", Japan). Началото на 24-часовия период на регистрация на изследваните показатели беше в интервала 07:00-09:00 за здравите контроли и в интервала 08:00-10:00 за пациентите с първична и вторична хипертония.

Статистическата оценка на резултатите беше извършена чрез хронобиологичния метод cosinor за анализ на циркадианни ритми (9). Циркадианните параметри са представени като средна стойност \pm средната грешка на средната аритметична за МЕЗОР-а (интегралната 24-часова средна стойност, от MESOR - Midline Estimating Statistics Of Rhythm) и като средна стойност с интервал на доверителност при ниво на вероятност 95% за амплитудата и акрофазата (максимума), като последната е изразена както в ъглови градуси, така и в часове спрямо 00:00 часа местно време. Стойностите на циркадианните и другите параметри на различните групи бяха сравнявани чрез t-тест. Данните за възрастта на изследваните лица за и допълнително измерваните показатели (мануално определяни систолично и диастолично АН) са представени като средна аритметична \pm средната грешка на средната аритметична.

Групи изследвани лица

Здрави контроли - Бяха изследвани кли-

нично здрави студенти и служители от системата на здравеопазването и транспорта - 33 жени със средна възраст $28,4 \pm 1,4$ години и 27 мъже със средна възраст $33,5 \pm 2,5$ години.

Контроли с хипертонична болест - Бяха изследвани новооткрити и нелекувани до момента болни с хипертонична болест I-II стадий - 25 жени на средна възраст $45,5 \pm 1,5$ години и 25 мъже на средна възраст $47,5 \pm 1,5$ години. Всички болни бяха със систолично АН > 140 mm Hg и/или диастолично АН > 90 mm Hg, установено трикратно чрез мануално измерване в кабинета на лекаря.

Болни с хипертония при първичен алдостеронизъм - Изследвани бяха 18 нелекувани досега пациенти с клинични и анамнестични данни за първичен алдостеронизъм и хипертония - 8 жени със средна възраст $49,4 \pm 2,8$ години и 10 мъже със средна възраст $47,85 \pm 3,8$ години.

Диагнозата беше поставена по типичната клинична картина, наличието на хипокалемия, характерната хормонална констелация - ниска плазмена ренинова активност и висока плазмена концентрация на алдостерон, съчетани с липса на реакция при ортостатичен тест, тест с каптоприл, и данните от компютърната томография на надбъбречната жлеза. Трима от болните (2 жени и 1 мъж) бяха със синдром на Сопп, а 15 с идиопатичен хипералдостеронизъм. При тримата оперирани болни диагнозата беше потвърдена хистологично.

РЕЗУЛТАТИ

Здрави контроли

Хронобиологичните параметри на циркадианните ритми на АН и СЧ при здрави жени и мъже са представени на таблица 1. Не се уста-

Таблица 1. Циркадианни параметри на артериално налягане (АН) и сърдечна честота (СЧ) при контролни групи от клинично здрави хора. Данните са получени чрез амбулаторно мониториране, изчислени чрез статистическия метод cosinor и представени като средна стойност \pm средна грешка на средната аритметична (МЕЗОР), или средна стойност с интервал на доверителност при ниво на вероятност 95% (амплитуда и акрофаза).

Table 1. Circadian parameters of arterial pressure (AP) and heart rate (HR) in control groups of clinically healthy adults. The data are obtained through patient monitoring, calculated by the cosinor method and expressed as mean \pm SEM (MESOR), or mean and 95% confidence limit (Amplitude and Acrophase) at $p < 0,05$.

Показател Parameter	МЕЗОР MESOR	Амплитуда Amplitude	Акрофаза Acrophase градуси degrees	Ритъм Rhythm час:мин hour:min	$p < 0,05$
Жени/Females (n = 33)					
Систолично АН/ Systolic AP (mm Hg)	109,1 $\pm 2,2$	9,6 8,3/10,8	-231 -223/-239	15:23 14:50/15:54	+
Диастолично АН/ Diastolic AP (mm Hg)	64,5 $\pm 1,6$	7,2 6,3/8,0	-233 -225/-240	15:31 15:01/16:01	+
Средно АН/ Mean AP (mm Hg)	82,3 $\pm 1,8$	8,4 7,3/9,5	-233 -225/-240	15:30 14:59/16:01	+
СЧ (удари/min) HR (beats/min)	72,3 $\pm 2,5$	9,3 8,0/10,6	-226 -217/-235	15:04 14:27/15:40	+
Мъже/Males (n = 27)					
Систолично АН/ Systolic AP (mm Hg)	113,6 $\pm 3,6$	10,4 8,2/12,3	-241 -233/-251	16:06 15:32/16:44	+
Диастолично АН/ Diastolic AP (mm Hg)	65,0 $\pm 2,8$	8,3 7,1/9,2	-243 -234/-252	16:11 15:37/16:17	+
Средно АН/ Mean AP (mm Hg)	83,1 $\pm 3,2$	8,1 7,0/9,8	-243 -233/-253	16:12 15:34/16:52	+
СЧ (удари/min) HR (beats/min)	72,6 $\pm 3,2$	11,7 9,4/14,2	-231 -220/-245	15:25 14:41/16:22	+

новяват достоверни разлики в хронобиологичните показатели между жени и мъже.

Контроли с хипертонична болест

Мануално измерените изходни стойности на систолично/диастолично АН у новооткрити нелекувани пациенти бяха, както следва: у жените - $157,3 \pm 2,2/102,1 \pm 1,3$ mm Hg, а у мъжете - $150,9 \pm 1,6/101,2 \pm 1,6$ mm Hg. Хронобиологичните параметри на циркадианните ритми на АН и СЧ са представени на таблица 2. При двата пола се наблюдават сходни промени в сравнение със съответните здрави контроли - повишение на МЕЗОР-а на АН, намаление на амплитудите и фазови промени от 2,0-2,5 часа на

циркадианните ритми на АН и СЧ с изместване на акрофазите (максимумите) към по-ранни часове от денонощието.

Хипертония при първичен алдостеронизъм

Мануално измерените изходни стойности на систолично/диастолично АН бяха както следва: у жените - $153,1 \pm 7,5/96,9 \pm 5,3$ mm Hg, а у мъжете - $183,0 \pm 10,2/112,5 \pm 7,6$ mm Hg. Циркадианните параметри на регистрираните показатели са представени на таблица 3. При двата пола липсваше ритъм на АН, установени бяха по-високи МЕЗОР-и на систолично, диастолично и средно АН, в съчетание с достоверен цир-

Таблица 2. Циркадианни параметри на артериално налягане (АН) и сърдечна честота (СЧ) при нелекувани пациенти с хипертонична болест. Данните са получени чрез амбулаторно мониториране, изчислени чрез статистическия метод cosinor и представени като средна стойност \pm средна грешка на средната аритметична (МЕЗОР), или средна стойност с интервал на доверителност при ниво на вероятност 95 % (амплитуда и акрофаза).

* - статистически достоверна разлика ($p < 0,05$ или по-малко), в сравнение със съответния параметър в контролната група от здрави хора (представена в таблица 1).

Table 2. Circadian parameters of arterial pressure (AP) and heart rate (HR) in untreated patients with primary hypertension. The data are obtained through patient monitoring, calculated by the cosinor method, and expressed as mean \pm SEM (MESOR), or mean and 95% confidence limit (Amplitude and Acrophase) at $p < 0,05$.

* - statistically significant difference ($p < 0,05$ or less), in comparison with the respective parameter in healthy controls (presented in table 1).

Показател Parameter	мезор mesor	амплитуда amplitude	акрофаза acrophase градуси degrees	ритъм rhythm час:мин hour:min	p < 0,05
Жени/Females (n = 25)					
Систолично АН/ Systolic AP (mm Hg)	127,8* $\pm 5,9$	4,7* 1,3/8,4	-196* -152/-217	13:03 10:07/14:27	+
Диастолично АН/ Diastolic AP (mm Hg)	83,3* $\pm 4,0$	4,7* 2,3/7,1	-194* -172/-212	12:56 11:27/14:08	+
Средно АН/ Mean AP (mm Hg)	97,0* $\pm 4,6$	4,6* 1,7/7,5	-203* -182/-224	13:31 12:08/14:55	+
СЧ (удари/min) HR (beats/min)	76,3 $\pm 3,6$	5,4* 3,3/7,5	-204* -191/-219	13:37 12:45/14:36	+
Мъже/Males (n = 25)					
Систолично АН/ Systoloc AP (mm Hg)	127,6* $\pm 4,7$	7,1* 4,8/9,5	-199* -186/-213	13:16 12:25/14:11	+
Диастолично АН/ Diastolic AP (mm Hg)	84,3* $\pm 6,2$	6,2* 4,3/8,0	-195* -183/-207	12:59 12:14/13:47	+
Средно АН/ Mean AP (mm Hg)	97,9* $\pm 3,1$	6,3* 4,3/8,4	-195* -184/-208	13:02 12:16/13:52	+
СЧ (удари/min) HR (beats/min)	78,6 $\pm 3,6$	5,8* 3,9/7,7	-211* -197/-224	14:04 13:10/14:58	+

кадианен ритъм на СЧ с намалена амплитуда и изместване на акрофазите към по-ранни часове, в сравнение със здравите контроли. При мъжете МЕЗОР-ът на систолично АН беше по-висок от този у контролната група с първична хипертония ($p < 0,05$).

ОБСЪЖДАНЕ

Установените от нас хронобиологични параметри при здравите жени и мъже не се различават от установените в други проучвания при здрави хора от двата пола (3). Хронобиологичните характеристики на болните с хипертонич-

на болест съответстват на вече публикувани данни и дават основание хипертоничната болест да бъде определена като МЕЗОР-хипертония в съчетание с фазова хипертония (1). Отместването на акрофазите (максимумите) не е голямо и не би могло да се отрази съществено на отношението дневно/нощно АН, което отговаря на установения, макар и все още дискутиран факт, че преобладаващата част от пациентите с първична хипертония са "dippers" (20).

Липсата на достоверни циркадианни ритми на систолично, диастолично и средно АН при жените и мъжете с първичен алдостеронизъм е в съответствие с публикувани данни от други ав-

Таблица 3. Циркадианни параметри на артериално налягане (АН) и сърдечна честота (СЧ) при нелекувани пациенти с хипертония при първичен алдостеронизъм. Данните са получени чрез амбулаторно мониториране, изчислени чрез статистическия метод cosinog и представени като средна стойност \pm средна грешка на средната аритметична (МЕЗОР), или средна стойност с интервал на доверителност при ниво на вероятност 95 % (амплитуда и акрофаза).

* - статистически достоверна разлика ($p < 0,05$ или по-малко), в сравнение със съответния параметър в контролната група от здрави хора (представена в таблица 1).

Table 3. Circadian parameters of arterial pressure (AP) and heart rate (HR) in untreated hypertensives with primary aldosteronism. The data are obtained through patient monitoring, calculated by the cosinor method and are expressed as mean \pm SEM (MESOR), or mean and 95 % confidence limit (Amplitude and Acrophase) at $p < 0,05$.

* - statistically significant difference ($p < 0,05$ or less), in comparison with the corresponding parameter in healthy controls (presented in Table 1).

Показател Parameter	МЕЗОР MESOR	Амплитуда Amplitude	Акрофаза Acrophase градуси degrees	Ритъм Rhythm час:мин hour:min	$p < 0,05$
Жени/Females (n = 8)					
Систолично АН/ Systolic AP (mm Hg)	125,9* $\pm 15,2$	-			
Диастолично АН/ Diastolic AP (mm Hg)	78,0* $\pm 9,4$	-			
Средно АН/ Mean AP (mm Hg)	94,1* $\pm 10,6$	-			
СЧ (удари/min) HR (beats/min)	71,3 $\pm 10,9$	5,2* 3,3/12,4	-190* -135/-257	12:39 8:59/17:08	+
Мъже/Males (n = 10)					
Систолично АН/ Systolic AP (mm Hg)	139,4* $\pm 9,1$	-			
Диастолично АН/ Diastolic AP (mm Hg)	88,5* $\pm 6,1$	-			
Средно АН/ Mean AP (mm Hg)	106,6* $\pm 7,0$	-			
СЧ (удари/min) HR (beats/min)	68,3 $\pm 6,6$	4,1* 0,1/8,3	-195* -106/-262	13:00 07:05/17:28	+

тори за намален (7) или липсващ нощен спад на АН (18) при тези болни за разлика от болните с хипертонична болест. Описана е и липса на циркадианен ритъм на АН при болен с аденом на Сопп, проявяващ се с хипералдостеронемия без хипертония (19).

Нашите данни не потвърждават резултатите на други изследователи за наличие на сходен нощен спад на АН при болни с първичен алдостеронизъм и такива с хипертонична болест (5, 11, 16). Вероятната причина за това противоречие е възможността за корелация между нивото на алдостерона и големината на фазовото отклонение на ритъма на АН. В такъв случай противоречията в цитираните по-горе резултати биха могли да се дължат на липсата на единни критерии за тежестта на хипертонията и нивото на алдостерона, както и на разнородните групи изследвани болни. Преобладаването на по-леки форми би довело до по-незначителни фазови отклонения в изследваната група (т. е. - липса на промяна или само намаление на нормалния нощен спад на АН), докато преобладаването на пациенти с по-тежка хипертония би довело до по-значителна десинхронизация, с изчезване на груповия ритъм на АН. В подкрепа на такова обяснение са резултати, получени с метода *cosinor*, които показват значителна десинхронизация с почти пълна инверсия на ритъма на болните с първичен алдостеронизъм в сравнение с болни с хипертонична болест - акрофазите на систолично и диастолично АН са съответно в 20:47 и 21:34 часа (17). Друго проучване у нехомогенна група (пациенти от двата пола с идиопатичен алдостеронизъм и такива с алдостерон-продуциращи аденоми) чрез *Fourier* анализ показва липса на индивидуален 24-часов ритъм при около 30% от болните, а при останалите 70% ритъмът е налице, но с намален нощен спад на АН (15). Нашите и значителна част от литературните данни дават основание да се приеме участие на плазмения алдостерон в синхронизацията на циркадианния ритъм на артериалното налягане. Това може да се осъществява чрез натрий-задържания ефект на алдостерона в дис-

талните бъбречни каналчета. В полза на това говори появата на нормален нощен спад на АН при болни с първичен алдостеронизъм и липсващ ритъм на АН, подложени на хипонатриева диета (18). За наблюдаваните промени в ритъма на АН при първичен алдостеронизъм би могъл да допринесе и модулиращ ефект върху системата ренин-ангиотензин-алдостерон на други фактори, например на плазмения норадреналин и симпатиковата нервна система (10).

Циркадианният ритъм на СЧ при двата пола болни с първичен алдостеронизъм показва промени, сходни с тези при хипертонична болест - фазова промяна и намалена амплитуда, което съответства на установеното от други автори чрез сравняване на дневни и нощни стойности (16). Тези данни говорят за относително по-незначителната роля на алдостерона в регулацията на ритъма на СЧ и/или за различен механизъм на повлияването му в сравнение с този на АН.

В заключение, получените резултати при болни с първичен алдостеронизъм дават основание да се приеме, че при физиологични условия алдостеронът участва в синхронизацията на ритъма на артериално налягане и в по-слаба степен - на ритъма на сърдечната честота. Елиминирането на ритъма на АН при тежки вторични хипертонии, с високо плазмено ниво на алдостерон може да се разглежда като резултат от патофизиологичен регулаторен механизъм. Съществува становище, че при хипертонична болест ритъмът на АН не е нарушен (т.е. тези болни са в голямата си част "dippers"), докато при вторична хипертония ритъмът на АН е нарушен, с намален или липсващ нощен спад (т.е. тези болни са предимно "nondippers"). Наличието на нощен спад е предлагано дори за критерий в диференциалната диагноза на първичната и вторичната хипертония (7). Нашите данни, както и тези на други автори, дават основание да се приеме друго изказано становище (2), според което нарушеният ритъм на АН най-вероятно е резултат по-скоро от тежестта, отколкото от етиологията на хипертонията.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Куджини, П., Т. Кавасаки, Л. Ди Палма, П. Батисти, С. Антониоли, А. Копола, Д. Леоне, К. Везоно, А. Г. Стойнев. Циркадианен ритъм на артериалното налягане: хронобиологични критерии за нормотония и хипертония. *Съвр. Мед.*, 42, 1991, 7, 11-15.
2. Gosse, P., E. Jullien, P. Reynaud, P. M. Dallochio. Circadian rhythm of blood pressure: importance of severity and not the cause of arterial hypertension. *Arch. Malad. Coeur Vaiss.*, 81, 1988, 247-250.
3. Halberg, F., G. Cornelissen, E. Halberg, P. Delmore, E. Bakken, M. Shimoda. Chronobiology of human blood pressure. Medtronic Continuing Medical Education Seminars, Minneapolis, 5th ed., 1988, 242 pp.
4. Hickey, M. S., D. L. Costill, M. D. Vukovich, K. Kryzmski, J. J. Widrick. Time of day effects on sympathoadrenal and pressor reactivity to exercise in healthy men. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.*, 67, 1993, 159-163.
5. Imai, Y., K. Abe, S. Sasaki, M. Munakata, N. Minami, H. Sakuma, J. Hashimoto, T. Yabe, N. Watanabe, M. Sakuma, K. Tsunoda, H. Sekino, K. Imai, K. Yoshinaga. Circadian blood pressure variation in patients with renovascular hypertension or primary aldosteronism. *Clin. Exp. Hypertens. A - Theory Pract.*, 14, 1992, 6, 1141-1167.
6. Mann, S., D. G. Altman, E. B. Raftery, R. Bannister. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation*, 68, 1983, 477-483.
7. Middeke, M., M. Kluglich, H. Holzgreve. Circadian blood pressure rhythm in primary and secondary hypertension. *Chronobiol. Int.*, 8, 1991, 451-459.
8. Minai, K. Circadian variations of plasma renin activity and plasma osmolality in various physiological and pathological states. *Tohoku J. Exp. Med.*, 114, 1974, 159-170.
9. Nelson, W., Y. L. Tong, J. K. Lee, F. Halberg. Methods for Cosinor rhythmometry. *Chronobiologia*, 4, 1979, 305-323.
10. Nicholls, M.vG., E. A. Espiner, H. Ikram, A. H. Maslowski, E. J. Hamilton, P.J. Bones. Hormone and blood pressure relationships in primary aldosteronism. *Clin. Exp. Hypertens., A.*, 6, 1984, 8, 1441-1458.
11. Penzo, M., P. Palatini, G. P. Rossi, L. Zanin, A. C. Pessina. In primary aldosteronism the circadian blood pressure rhythm is similar to that in primary hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.*, 16, 1994, 5, 659-673.
12. Pickering, T. G. The clinical significance of diurnal blood pressure variations: dippers and nondippers. *Circulation*, 81, 1990, 700-702.
13. Portaluppi, F., B. Bagni, E. Degli Uberti, L. Montanari, R. Cavallini, G. Trasforini, A. Margutti, M. Ferlini, M. Zanella, M. Parti. Circadian rhythms of atrial natriuretic peptide, renin, aldosterone, cortisol, blood pressure and heart rate in normal and hypertensive subjects. *J. Hypertens.*, 8, 1990, 85-95.
14. Portaluppi, F., L. Vergnani, R. Manfredini, C. Fersini. Endocrine mechanisms of blood pressure rhythms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 783, 1996, 113-131.
15. Rabbia, F., F. Veglio, G. Martini, M. P. Sibona, P. Molino, C. Zocchi, L. Chiandussi. Fourier analysis of circadian blood pressure profile in secondary hypertension. *J. Hum. Hypertens.*, 11, 1997, 295-299.
16. Spieker, C., M. Barenbrock, K. H. Rahn, W. Zidek. Circadian blood pressure variations in endocrine disorders. *Blood Press.*, 2, 1993, 1, 35-39.
17. Tanaka, T., T. Natsume, H. Shibata, K. Nozawa, S. Kojima, M. Tsuchiya, T. Ashida, M. Ikeda. Circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism and renovascular hypertension - analysis by the cosinor method. *Jap. Circul. J.*, 47, 1983, 7, 788-794.
18. Uzu, T., M. Nishimura, T. Fujii, M. Takeji, S. Kuroda, S. Nakamura, T. Inenaga, G. Kimura. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *J. Hypertens.*, 16, 1998, 1745-1748.
19. Vantghem, M. C., N. Ronci, F. Provost, A. Ghulam, J. Lefebvre, X. Jeunemaitre, A. Tabarin. Aldosterone-producing adenoma without hypertension: a report of two cases. *Eur. J. Endocrinol.*, 141, 1999, 3, 279-285.
20. White, W. B., G. A. Mansoor, B. E. Tandler, Y. A. Anwar. Nocturnal blood pressure: epidemiology, determinants, and effects of therapy. *Blood Press. Monit.*, 3, 1998, 43-51.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕЦИЯ
Доц. С. Захаријева
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. "Дамян Груев" 6, София, 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
Assoc. Prof. S. Zacharieva
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology,
6, Damian Gruev str, 1303,
Sofia, Bulgaria

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Българско дружество по ендокринология

Journal

ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

Илюстрации и таблици

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

Книгопис

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

References

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

Examples:

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

Submission of manuscripts

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

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

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СМД в България
**Journal
of Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)**

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

Editor-in-chief: Prof. B. Lozanov
Scientific secretary:
Assoc. prof. Ph. Kumanov
Style editor: Bagra Delcheva
English editor: Krikor Melixetian
Art director: Rumén Ninov
Prepress: Betaprint
Printed by: Graphic - K

Каталожен
номер 938

АБОНАМЕНТ

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

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

Цена за едногодишен абонамент - 20 лв.

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

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