



ISSN 1310-8131

Том VIII / Volume VIII

Книжка 2 / Number 2, 2003

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. Захаријева, 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. Zakharijeva (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), Е. Збранка (Яси),
А. Изидори (Рим), С. Имамоглу (Бурса),
Б. Каранфилски (Скопие),
П. Кендъл-Тейлър (Нюкасл на Тайн),
Х. Кийн (Лондон), М. Кокулеску (Букурещ),
Г. Красас (Солун), Д. А. Кутрас (Атина),
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер),
А. Пинчера (Пиза), С. Рефетоф (Чикаго),
М. Серрано Риос (Мадрид),
Й. Фьовени (Будапешта)

International Scientific Board:

M. Berger (Düsseldorf), M. Bogoev (Skopje),
A. Bulatov (Moscow), M. Coculescu (Bucharest),
F. Delange (Brussels), J. Fovenyi (Budapest),
S. Imamoglu (Bursa), A. Isidori (Rome),
C. Jaffiol (Monpellier), B. Karanfilski (Scopie),
H. Keen (London),
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),
D. A. Koutras (Athens), G. Krassas (Thessaloniki),
J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag (Münster),
A. Pinchera (Pisa), S. Refetoff (Chicago),
M. Serrano Rios (Madrid), E. Zbranca (Jasi)

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

ISSN 1310-8131

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том VIII, кн. 2, 2003

Съдържание

Обзори

С. Захариева, М. Янева

Невроендокринни основи на метаболитния синдром 52

А.- М. Борисова

Вторична остеопороза 59

С. Кривошиев, А.-М. Борисова

От реналната остео дистрофия до сенилната остеопороза 68

Оригинални статии

Ф. Чирило, А. Ботини, Дж. Лима, Е. Ньочи, П. Алкуати

Плазма, серум и тъканно изследване на хромогранин А в стомашно-чревни
и панкреасни невроендокринни тумори 75

М. Аршинкова, К. Коприварова, Г. Кирилов, З. Абаджиева

Серумни нива на растежния хормон и инсулиноподобния растежен фактор-1
при деца със захарен диабет тип 1 79

Ж. Бонева, П. Попиванов, М. Протич, М. Боянов

Диетични подходи за лечение на затлъстяването 86

Указания за авторите 93

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. VIII, number 2, 2003

Contents

Reviews

S. Zacharieva, M. Yaneva

Neuroendocrine Bases of the Metabolic Syndrome 52

A.-M. Borissova

Secondary Osteoporosis 59

S. Krivoshiev, A.-M. Borissova

From Renal Osteodystrophy to Senile Osteoporosis 68

Original Articles

F. Cirillo, A. Bottini, G. Lima, E. Gnocchi, P. Alquati

Plasma, Serum and Tissue Assay of Chromogranin A in Gastroenteropancreatic
Neuroendocrine Tumours 75

M. Archinkova, K. Koprivarova, G. Kirilov, Z. Abadjieva

Serum Levels of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 in Children
with Type 1 Diabetes 79

Zh. Boneva, P. Popivanov, M. Protich, M. Bojanov

Dietary Approaches for Treatment of Obesity 86

Instructions to Authors 93

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>

Невроендокринни основи на метаболитния синдром

С. Захариева, М. Янева

Клиничен център по ендокринология и геронтология
Медицински университет - София

Neuroendocrine Bases of the Metabolic Syndrome

S. Zacharieva, M. Yaneva

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
Medical University - Sofia

Резюме

Редица експериментални и клинични данни от последните години показват съществуването на невроендокринни нарушения при метаболитен синдром (МС). В обзора се разглеждат предимно нарушенията в хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната (ХХН) ос. Състоянието на "функционален хиперкортизолизъм", което се наблюдава при МС, би могло да играе ключова роля в развитието на инсулиновата резистентност и произтичащите от нея метаболитни отклонения. Хиперкортизолизмът вероятно има основно значение за натрупването на висцерална мастна тъкан. Първоначалното схващане за инсулиновата резистентност като първичен медиатор на МС вероятно ще претърпи промени в следващите години. Бъдещите изследвания ще покажат дали има основание да се приеме алтернативната хипотеза - първичният дефект при МС е повишената активност на ХХН ос; промените в сек-

Abstract

A series of recent experimental and clinical data show the existence of neuroendocrine disturbances in metabolic syndrome. First and foremost, the review considers the disorders of hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. The observed status of "functional hypercortisolism" in metabolic syndrome could play a leading role in the development of insulin resistance and the consequential metabolic alteration. Probably, hypercortisolism plays a basic role for accumulation of visceral fat tissue. The initial concept about the insulin resistance as a primary mediator of the metabolic syndrome might undergo some changes in the next years. The future investigations will show whether there were grounds to accept the alternative hypothesis: the increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis is the primary defect in the metabolic syndrome; the changes in the secretion and sensitivity to cortisol are the causes for deve-

рецията и чувствителността към кортизола са причина за инсулиновата резистентност. Прилагането на средства, повлияващи продукцията или метаболизма на кортизола, могат да доведат до нов подход за лечението на инсулиновата резистентност, респективно на МС.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: метаболитен синдром, хиперкортизолизъм, 11beta-HSD₁

При голяма част от болните с метаболитен синдром (МС) се наблюдава повишена активност на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната (ХХН) ос, което води до състояние, означавано като "функционален хиперкортизолизъм" (1). Изследвания от последните години показват, че повишената секреция на кортизол, нарушеният метаболизъм на кортизола и/или повишената тъканна чувствителност към кортизол могат да участват в патогенезата на МС (2). Хиперкортизолемията при болните със синдрома на Кушинг определя основното метаболитно нарушение - инсулиновата резистентност. Предполага се, че подобно на промените при синдрома на Кушинг "функционалният хиперкортизолизъм", характерен за абдоминалното затлъстяване, респективно МС, би могъл да играе ключова роля в развитието на инсулиновата резистентност и произтичащите от нея метаболитни отклонения. Кортизолът вероятно има основно значение за натрупването на висцерална мастна тъкан.

Редица експериментални и клинични данни от последните години показват, че дисрегулацията на ХХН ос при метаболитен синдром се осъществява на две нива - централно и периферно (3). Централните промени се изразяват в нарушена пулсативна секреция на АСТН и повишена реактивност на ХХН ос към различни състояния на остър или хроничен стрес, към невропептиди и вероятно към някои диетични фактори. На периферно ниво промените засягат главно черния дроб и мастната тъкан и имат за краен резултат нарушена динамика на секреция и метаболизъм на кортизола.

Pasquali et al. (4) установяват, че жени с висцерално (централно) затлъстяване имат по-

velopment of insulin resistance. The application of different medications that influence the cortisol production or metabolism can lead to a new approach in the treatment of insulin resistance, respectively, of the metabolic syndrome.

KEY WORDS: Metabolic syndrome, Hypercortisolism, 11beta-HSD₁

сока пулсова честота и по-ниска пулсова амплитуда на секрецията на АСТН в сравнение с жени с периферно затлъстяване и здрави контроли. От друга страна, авторите установяват, че промените в секрецията на АСТН не се съпровождат от сходни промени в пулсативните параметри и средните плазмени нива на кортизола. Pasquali et al. стигат до заключението, че това значително несъответствие между АСТН и надбъбречните глюкокортикоиди би могло да се дължи на сложния метаболизъм на кортизола и на това, че кортизолът би могъл да се произвежда и от екстраадренални тъкани.

Пулсативната секреторна активност на ХХН ос при жени с абдоминално затлъстяване се нарушава по време на хранене, след което, особено в обедните часове, се наблюдава продължителен пик на кортизола. Следователно лицата с абдоминално затлъстяване, респективно с МС, са изложени на супрафизиологични нива на кортизола, с всички произтичащи от това негативни ефекти. Най-убедителните данни за наличие на нарушения в регулацията на ХХН ос при МС идват от провеждането на динамични тестове. В хода им се установява:

- Повишен отговор на кортизола и АСТН към кортикотропин рилизинг хормон (CRH) и вазопресин (AVP). При мъже с МС отговорът на кортизола и АСТН към CRH/AVP не е така силно повишен, както при жените. Те показват значително понижено на растежния хормон (PX) (5);

- Повишен отговор на кортизола и АСТН към остър стрес;

- Повишен отговор на кортизола и АСТН към хранене (стандартизиран обяд);

- Недостатъчно потискане на кортизола

при експресния тест с дексаметазон (6).

Резултатите от тези динамични тестове говорят, че при болни с МС хипоталамичните, хипофизарните центрове, както и надбъбречните регулаторни механизми са сенсibiliзирани и/или хиперреактивни. Това води до лекостепенно (продължително или периодично) покачване на секрецията на кортизола.

Механизмите, отговорни за нарушенията в регулацията на ХХН ос на централно ниво, остават неизяснени. Едно от предположенията е, че е налице абнормна катехоламинергична регулация на активирането на ХХН ос (6). Катехоламините са важни модулатори на секрецията на CRH и АСТН при остър и хроничен стрес (ефектите се опосредстват от алфа 1 и алфа 2 адренорецептори). Алфа 2 рецепторите медиират инхибиращите ефекти върху освобождаването на АСТН, т. е. осъществяват негативен feedback контрол върху ексесивния отговор на кортизола към ендогенен и екзогенен страс. Жени с централно затлъстяване "избягват" този физиологичен инхибиращ контрол на алфа 2 рецепторите и показват хиперреактивност на ХХН ос към стимулация с неuropeптиди (7).

Както е известно, съществуват два основни типа затлъстяване - периферно и централно. Централното затлъстяване често се описва като "Кушингоидно" поради очевидните сходства със затлъстяването, характерно за синдрома на Кушинг. Тази прилика налага стриктна диференциална диагноза. Досега са проведени множество изследвания върху секрецията на кортизол при затлъстяване. Обобщено резултатите показват, че централното затлъстяване се характеризира с повишено производство на кортизол, повишен метаболитен клирънс и като краен резултат - нормални до ниско нормални циркулиращи кортизолови нива. Механизмът на отрицателната обратна връзка на ниво ХХН ос функционира нормално. Това се демонстрира чрез приложението на експресния нощен супресионен тест на 1 mg дексаметазон (ДХМ) - налице е нормален отговор. Дискретни нарушения на feedback контрола могат да се установят с приложение на пониски дози ДХМ - 0,5 mg, поради което някои автори предлагат този тест като дискриминативен между здрави лица и болни с метаболитен синдром (8).

При споменатите по-горе проучвания не е направено разграничаване между типа на obezитета. В действителност само при централния тип на затлъстяване се очакват евентуални отклонения в кортизоловата секреция. Основен проблем при изброените проучвания е, че използваните методи за изследване на кортизоловата секреция са същите, които се прилагат за диагностицирането на синдрома на Кушинг. Тези методи вероятно са твърде нечувствителни, с малка дискриминативна способност по отношение на леко изразените форми на хиперреактивност на ХХН ос. Освен това те се осъществяват в болнични условия, среда, твърде несвойствена за пациентите; включват венепункции. Тези два фактора допринасят за разстройството на твърде чувствителните регулаторни системи, които биват изследвани. По тази причина се приема, че референтен метод за преценка на нарушенията в динамиката на секрецията на кортизола е определянето му в слюнката (5). Изследването на кортизола в слюнка може да стане амбулаторно, а вземането на проби не е инвазивно. Определя се свободният, циркулиращият кортизол, като количеството му не се влияе от количеството на отделената слюнка (9). Методиката позволява да се доловят промени в секрецията на кортизола при обичайния режим на живот. Rosmond и Bjorntorp, 1998 (10) изследват свободния кортизол в слюнка с цел установяване възможна връзка между промени в кортизоловата секреция и развитието на метаболитен синдром. Проучването е направено при мъже на средна възраст 52 години и жени на средна възраст 40 години. Слюнката се е събирала в хода на обичаен работен ден - на всеки час през деня до времето за сън. По този метод е могло да се прецени отговорът на кортизола към стрес и към стандартизиран обяд. Проведен е бил и тест с 0,5 mg ДХМ. Досега са обобщени резултатите само при мъжете. Rosmond и Bjorntorp дефинират два основни типа на дневна крива на секрецията на кортизол при мъже:

- Нормална - с високи сутрешни и ниски вечерни стойности. Счита се, че тя е израз на нормално функционираща ХХН ос. Среща се при здрави хора;

- Патологична, плоска крива - с ниски сутрешни стойности, които не се различават съществено

вено от вечерните. Среща се в съчетание с други ендокринни промени (нисък тестостерон и растежен хормон), при централно затлъстяване (предимно абдоминално натрупване на мастна тъкан) и при метаболитен синдром.

Тъй като при изследванията не се установяват значими разлики между вечерните стойности на кортизола при двете групи, то се приема, че сутрешният кортизол е този, който може да се използва за преценка на денонощната вариабилност. Въз основа на сутрешните стойности на кортизола са били определени разграничаващите стойности (cut-of points). Средните стойности на сутрешния кортизол са били $14,7 \pm 7,2$ (SD) pmol/l. Дванадесет мъже са били със стойности под 5 pmol/l, а 47 - със стойности между 5 и < 10 pmol/l. Ако за разграничителна се избере произволна стойност - 5 pmol/l, то по-малко от 5% от мъжете са били с абнормни стойности. Ако вместо това за граница се приеме < 10 pmol/l, то тогава около 20% от мъжете са имали абнормни стойности на кортизола. Макар изборът на разграничителна стойност да е бил абсолютно произволен, тези данни показват, че патологична кортизолова секреция се среща при малка част от изследваните мъже.

Групата на мъжете с нормална крива на кортизоловата секреция, респективно с нормална регулация на ХХН ос, е разделена на две подгрупи:

- с повишен отговор на кортизола към стрес и стандартизиран обяд;
- с намален отговор към стрес и хранене.

Мъжете, принадлежащи към първата група, са със значително по-висока обща секреция на кортизол в сравнение с тези от втората група.

При групата с патологична крива на кортизолова секреция подобни разлики не се диференцират. Обобщено Rosmond и Bjorntorp разделят изследваните от тях мъже на следните групи:

1. Мъже с нормална регулация на ХХН ос и с нормален отговор на кортизола към стрес - нормална, референтна група. Това са около 70% от изследваната извадка.

2. Мъже с повишен отговор на кортизола към стрес (cut-off > 10 pmol/l за свободния кортизол в слюнката) и все още нормално функционираща ХХН ос - около 20%. Тази група с хи-

перреактивност на ХХН ос показва позитивна корелация с антропометричните характеристики (BMI, съотношение талия/ханш, обиколка на талията) и метаболитни отклонения (инсулин, глюкоза, липиден профил), характерни за МС. Това е "функционалният хиперкортизолизъм", който често се наблюдава при МС.

3. Третата група (около 10% от изследваните) е показала ниски сутрешни нива на кортизола, слаба вариабилност през деня и липса на значителна реакция на кортизола към стрес и стандартизиран обяд. Тоталният кортизол е бил около 75% от този при здравите мъже с нормална ХХН ос и нормална реакция на кортизола при стрес. Тази ригидна дневна крива се наблюдава при лица, подложени на хроничен стрес (ветерани от войната, хронична болка, лоши социални условия на живот, чувство на безнадежност и безперспективност), водещ до "витално изчерпване", това е т. нар. "безпомощна реакция" (11). При тази група е налице още по-силна позитивна корелационна зависимост с антропометричните, метаболитните и хемодинамичните отклонения. При тези лица се наблюдава по-често високо кръвно налягане и повишена сърдечна честота. Тъй като общата секреция на кортизол не е повишена, авторите приемат, че връзката кортизол-МС е непряка.

При експериментални животни, подложени на хроничен стрес, е наблюдавана реакция, подобна на тази при човека, т. е. в началото се наблюдава повишена активност на ХХН ос, след което - намален отговор на кортизола към стрес (ригидна, "изгоряла" секреция). Във втория стадий настъпва компенсаторно повишение на активността на симпатиковата нервна система с цел поддържане на хомеостазата на различните соматични системи.

Редица експериментални и клинични изследвания бяха насочени към ролята на ензима 11 бета хидроксистероиддехидрогеназа 1 (11beta-HSD₁) в патогенезата на метаболитния синдром. Ензимът 11beta-HSD₁ катализира конверсията на неактивния кортизон до кортизол в клетките на черния дроб, мастната тъкан и мозъка. При повишена активност или експресия на 11beta-HSD₁ в тези тъкани се развиват някои от проявите на метаболитен синдром като висцерално затлъстяване, хипертония и инсулинова ре-

зистентност. Допуска се, че повишението на експресията или активността на 11 β -HSD₁ води по-скоро до локални, а не до генерализирани метаболитни промени (12, 13). Повишената експресия на 11 β -HSD₁ в черния дроб при трансгенни мишки е била свързана с чернодробна стеатоза, повишени холестерол и триглицериди и с умерено изразена инсулинова резистентност (нормален глюкозен толеранс и леко повишено ниво на инсулина). Интересен е фактът, че тези мишки са развили хипертония - ключов компонент на МС. Вероятният механизъм, отговорен за хипертонията, е повишената активност на 11 β -HSD₁ в хепатоцитите и адипоцитите, водеща до повишена конверсия на кортизона в кортизол. Повишената глюкокортикоидна активност в черния дроб води до повишена експресия на гена на ангиотензиногена, стимулирайки по този начин активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС). Това забележително откритие допуска възможността за тъканно специфичен "глюкокортикоиден ексцес", водещ до МС при нормално функционираща ХХН ос (14).

Дисфункцията на 11 β -HSD₁ може би е една от причините за метаболитен синдром при човека. Stewart et al. лансират хипотезата, че МС представлява "синдром на Кушинг на оментума" (15, 16). Авторите установяват, че активността на 11 β -HSD₁ е по-висока в адипоцити от оментума в сравнение с адипоцити от подкожната мастна тъкан както базално, така и след третиране с кортизол. Успоредно с това е наблюдавано натрупване на липиди в клетките от оментума. Това е дало основание на авторите да допуснат, че активността на 11 β -HSD₁ е повишена при лица с висцерално затлъстяване. Stewart et al. (16, 17) проверяват хипотеза при жени с вроден дефицит на 11 β -HSD₁ и пълен блок на конверсията на кортизон до кортизол. Клинично заболяването наподобява синдрома на поликистозните яйчници и се изявява с хирзутизъм, наднормено тегло и в различна степен повишено ниво на андрогените. Активността на ензима 11 бета редуктаза в мастната тъкан корелира позитивно с индекса на телесна маса (ИТМ). Допуска се, че хиперандрогенизмът се дължи на по-ниското ниво на кортизола в сравнение с кортизона, стимулиране на секрецията на АСТН по пътя на об-

ратната връзка, с резултат хиперстимулация на надбъбречните жлези. Повишената конверсия на кортизон до кортизол в мастната тъкан вероятно потенцира диференциацията на мастната тъкан, увеличението на нейната маса и преразпределението ѝ. Повишеното ниво на кортизола в мастната тъкан може би е патологичен сигнал, насочен към хипоталамуса, който променя както базалната активност на ХХН ос, така и отговора ѝ към стимули и инхибитори.

В случаите на патологично функционираща ХХН ос наред с нарушената кортизолова секреция се допускат и други причини, които да обяснят множеството промени при метаболитния синдром. Допуска се, че дисрегулацията на ХХН ос при МС води до централно потискане на секрецията на РХ и половите стероиди (18). Абдоминалното затлъстяване често се съчетава с понижено ниво на тестостерона и инсулиноподобния растежен фактор 1 (IGF1). Счита се, че тези хормони имат синергична роля с кортизола върху преразпределянето и метаболизма на мастната тъкан. В подкрепа на това е фактът, че заместителното лечение с тестостерон и IGF1 се последва от значително подобрене на нарушенията при метаболитния синдром - намаление на висцералната мастна тъкан, подобрене на инсулиновата чувствителност, благоприятен ефект върху диастоличното кръвно налягане и липидния профил (19).

Метаболитен синдром - активиране на симпатиковата нервна система

В случаите на патологична, "изгоряла" активност на ХХН ос се установява повишено артериално налягане и сърдечна честота - аргументи в полза на активирането на симпатиковата нервна система (с. н. с.). Повишената активност на с. н. с. вероятно е протективен механизъм за поддържане на хомеостазата в условията на хроничен стрес. Според Folkow (20) активирането на с. н. с. е пусков механизъм за развитие на хипертония от хиперкинетичен тип (т. нар. хиперреактори). Друга последица от активирането на с. н. с. е повишеното мобилизиране на свободните мастни киселини (СМК). Повишените СМК предизвикват инсулинова резистентност в мускулите и са субстрат за продукция на липопроте-

ини от черния дроб, т. е. СМК задълбочават метаболитните нарушения, предизвикани от повишената активност на с. н. с. При болни с централно затлъстяване хроничният стрес задълбочава невроендокринните нарушения на хипоталамично ниво (21). Хипоталамичните центрове, регулиращи ХХН ос, и с. н. с. са тясно свързани. Това е едно от основанията да се допусне, че при болни с МС дисрегулацията и хиперреактивността на ХХН ос и с. н. с. са израз на хипоталамични нарушения. Както ХХН ос, така и с. н. с. участват в отговора към стрес (21).

За развитието на МС играят роля и факторите на околната среда. Психосоциални трудности (лошо платена работа, ниско образование) стават база за самота, изолация, отчужденост, стеснение на интересите, депресивни състояния, хроничен стрес. Мъжете са по-чувствителни от жените към негативните психо-социални фактори (развод, самота, социално неравенство). При генетична предиспозиция тези тежки фактори во-

дят до нарушения в невроендокринната регулация (22). Неслучайно МС е наречен "синдром на цивилизацията" (1), "болест на социалното неравенство" (23).

В заключение, убедителни експериментални и клинични данни показват съществуването на невроендокринни нарушения при МС. Първоначалното схващане за ключовата роля на инсулиновата резистентност като първичен медиатор на МС вероятно ще претърпи промени в следващите години. Бъдещите изследвания ще покажат дали има основание да се приеме алтернативната хипотеза - първичният дефект при МС е повишената активност на ХХН ос; промените в секрецията и чувствителността към кортизола са причина за инсулиновата резистентност. Прилагането на средства, повлияващи продукцията или метаболизма на кортизола, могат да доведат до нов подход за лечението на инсулиновата резистентност, респективно на метаболитния синдром.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bjorntorp, P. Visceral obesity: a "Civilization Syndrome". *Obesity Research*, 1993, 1, 206-222.
2. Andrews, R. C., O. Herlihy, D. E. Livingstone, R. Andrew, B. R. J. Walker. Abnormal cortisol metabolism and tissue sensitivity to cortisol in patients with glucose intolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 5587-5593.
3. Pasquali, R., V. Vicennati. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *International Journal of Obesity*, 2000, 24, Suppl 2, S47-S49.
4. Pasquali, R., M. Biscotti, G. Spinucci, V. Vincennati, A. D. Genazzani, L. Sgarbi, F. Casimirri. Pulsatile rhythm of ACTH and cortisol in premenopausal women: effect of obesity and body fat distribution. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998, 48, 603-612.
5. Bjorntorp, P., R. Rosmond. The metabolic syndrome - a neuroendocrine disorder? *British Journal of Nutrition*, 2000, 83, Suppl. 1, S49-S57.
6. Pasquali, R. Is the hypothalamic-pituitary-adrenal axis really hyperactivated in visceral obesity? *J Endocr Invest*, 1998, 21, 268-271.
7. Pasquali, R., V. Vincennati, F. Calzoni, U. Gnudi, A. Gambineri, L. Ceroni, P. Cortelli, R. Menozzi, R. Sinizi, G. Del Rio. A 2-adrenoreceptor regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2000, Apr, 52(4), 413-421.
8. Ljung, T., B. Andersson, B. A. Bengtsson, P. Bjorntorp,

- P. Marin, C. Kirschbaum, D. H. Hellhammer. Inhibition of cortisol secretion by dexamethasone in relation to body fat distribution: a dose-response study. *Obes Res*, 1996, 4, 277-282.
9. Kirschbaum, C., D. H. Hellhammer. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology*, 1994, 19, 313-333.
10. Rosmond, R., P. Bjorntorp. Stress-related cortisol secretion in men: relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83, 853-859.
11. McEwen, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med*, 1998, 338, 171-179.
12. Paterson, J. M., M. C. Holmes, N. M. Morton, J. R. Seckl, J. J. Mullins. Liver-specific over-expression of 11beta-HSD1 in transgenic mice produces insulin resistance, hyperlipidaemia and fatty liver. Program and abstracts of the 84th Annual Meeting of The Endocrine Society; June 19-22, 2002, San Francisco, California. Abstract, P2-319.
13. Flier, J. S. Overexpression of 11 beta HSD-1 in adipose tissue produces visceral obesity and the metabolic syndrome in mice. In: Symposium: The adipocyte as a steroid factory. Program and abstracts of the 84th Annual Meeting of The Endocrine Society; June 19-22, 2002, San Francisco, California.
14. Masuzaki, H., J. Paterson, H. Shinyama, N. M. Morton, J. J. Mullins, J. R. Seckl, J. S. Flier. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*, 2001, 294, 2166-2170.
15. Bujalska, I. J., S. Kumar, P. M. Stewart. Does cen-

tral obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet*, 1997, 349, 1210-1213.

16. Stewart, P. M. Clinical consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in humans. In: Symposium: The adipocyte as a steroid factory. Program and abstracts of the 84th Annual Meeting of The Endocrine Society; June 19-22, 2002, San Francisco, California.

17. Rask, E., B. R. Walker, S. Soderberg, D. E. Livingstone, M. Eliasson, O. Johnson, R. Andrew, T. Olsson. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87, 3330-3336.

18. Chrousos, G. P., P. W. Gold. The concept of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *Journal of The American Medical Association*, 1992, 267, 1244-1252.

19. Johannsson, G., P. Marin, L. Lonn, M. Ottosson, K. Stenlof, P. Bjorntorp, L. Sjostrom, B. A. Bengtsson. Growth hormone treatment of abdominally obese men reduces abdominal fat mass, improves glucose and lipoprotein metabolism, and reduces diastolic blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82, 727-734.

20. Folkow, B. Physiological organization of neurohormonal responses to psychosocial stimuli. Implications for health and disease. *Annals of Behavioural Medicine*, 1993, 15, 236-244.

21. Brunner, E. J., H. Hemingway, B. R. Walker, M. Page, P. Clarke, M. Juneja, M. J. Shipley, M. Kumari, R. An-

drew, J. R. Seckl, A. Papadopoulos, S. Checkley, A. Rumley, G. D. Lowe, S. A. Stansfeld, M. G. Marmot. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation*, 2002, 106, 2659-2665.

22. Ahlberg, A. C., T. Ljung, R. Rosmond, B. McEwen, G. Holm, H. O. Akesson, P. Bjorntorp. Depression and anxiety symptoms in relation to anthropometry and metabolism in men. *Psychiatry Res*, 2002, 112, 101-110.

23. Brunner, E. J., M. G. Marmot, K. Nanchahal, M. J. Shipley, S. A. Stansfeld, M. Juneja, K. G. Alberti. Social inequality in coronary risk: central obesity and the metabolic syndrome. Evidence from the Whitehall II study. *Diabetologia*, 1997, 40, 1341-1349.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

Доц. С. Захариева

Клиничен център по ендокринология
и геронтология

ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Assoc. Prof. S. Zacharieva

Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology

6 D. Gruev Str, 1303 Sofia, Bulgaria

Вторична остеопороза

А.- М. Борисова

Клиничен център по ендокринология и геронтология
 Медицински университет - София

Secondary Osteoporosis

A.-M. Borissova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
 Medical University - Sofia

Резюме

Много заболявания са свързани с остеопороза и повишен фрактурен риск - генетични, хипогонаден статус, ендокринни, гастроинтестинални, хематологични, заболявания на съединителната тъкан, хранителен дефицит, лекарства, други сериозни хронични системни заболявания (конгестивна сърдечна недостатъчност, хронична бъбречна недостатъчност, алкохолизъм). Сред мъжете 30 до 60% от случаите на остеопороза са свързани с вторична причина. Хипогонадизъм, системно приложение на глюкокортикоиди и алкохолизъм са най-честите причини. При перименопаузалните жени в над 50% има връзка с вторични причини и най-често се установява хипоестрогенемия, системно приложение на глюкокортикоиди или антиконвулсанти, ексцес на тиреоидни хормони. Употребата на орални кортикостероиди е една от най-честите причини на ятрогенната остеопороза. При постменопаузални-

Abstract

A large number of medical disorders are associated with osteoporosis and increased fracture risk. These can be organized into several categories - genetic disorders, hypogonadal states, endocrine disorders, gastrointestinal diseases, hematologic disorders, connective tissue disease, nutritional deficiencies, drugs, and a variety of other common serious chronic systemic disorders, such as congestive heart failure, end-stage renal disease, and alcoholism. Among men, 30 to 60 percent of osteoporosis cases are associated with secondary causes; hypogonadism, glucocorticoids, and alcoholism are the most common. In perimenopausal women, more than 50 percent are associated with secondary causes, and the most common causes are hypoestrogenemia, glucocorticoids, thyroid hormone excess and anticonvulsant therapy. The use of oral corticosteroids is one of the most common causes of iatrogenic osteoporosis.

те жени превалирането на вторичните причини за остеопороза е по-ниско и не се знае точният процент, но вероятно е около 20%. Световната здравна организация (СЗО) е селектирала измервания на костната минерална плътност за установяване на критерия за диагноза на остеопороза. След като се диагностицира остеопорозата, трябва да се направи лабораторна оценка за вторични причини за остеопороза. За включване на ефективно антиостеопорозно лечение водещо е мнението, че T-score, дефиниран като брой стандартни отклонения над или под средната костна минерална плътност (BMD) у млади зрели лица, сам по себе си дава недостатъчна информация като база за решение по лечението.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: вторична остеопороза, диагноза, лечение.

sis. In postmenopausal women, the prevalence of secondary conditions is thought to be much lower, but the actual proportion is not known or probably about 20%. The World Health Organization has selected BMD measurement to establish criteria for the diagnosis of osteoporosis. Laboratory evaluation for secondary causes of osteoporosis should be considered when osteoporosis is diagnosed. The introduction of effective therapies for osteoporosis has led to the opinion that the T-score, defined as the number of standard deviations above or below mean bone mineral density (BMD) in young adults, by itself provides insufficient information to base decisions about therapy.

KEY WORDS: secondary osteoporosis, diagnosis, treatment.

*"Treat the patients, not the T-score."
Dr. McClung (ACE)*

Още през 1940 г. Albright първи описва важността на загубата на овариалната функция в еволюцията на постменопаузалната остеопороза. Понастоящем е известно, че годишната загуба на кортикална кост е от 0,5% до 3% годишно скоро след настъпване на менопаузата. Около 7-кратно е по-висока костната загуба във вертебралната спонгиоза, отколкото в апендикуларния кортекс. Най-голяма е загубата на трабекуларна кост в местата, където най-често се срещат постменопаузалните фрактури (прешлени, ръка, шийка на бедро) (13).

V. L. Riggs и L. J. Melton III (1992) дефинират две форми на остеопороза: тип 1 - свързана с естрогенен дефицит, шест пъти по-честа при жени, несвързана с калциевия прием, с обичайно настъпващи вертебрални фрактури, и тип 2 - при по-възрастни индивиди (75-годишни), два пъти по-честа при жени, с обичайни фрактури на шийката на бедрото, свързана с неадекватен калциев прием. Обикновено тип 1 е високотърноверна, а тип 2 - нискотърноверна остеопороза, въпреки че може да бъде и обратното. При високотърноверната остеопороза има увеличен

брой и дълбочина на остеокластните резорбционни места и нормални остеобластни усилия, като в репарираното място не може напълно да се запълни дефектът. При нискотърноверната остеопороза има нормални или намалени остеокластни резорбционни места, а остеобластите са значително неактивни. Типът на остеопорозата може да бъде определен чрез изследване на колагенните разпадни продукти (27).

Постменопаузалната остеопороза засяга главно трабекуларните кости, докато сенилната остеопороза - и трабекуларните, и кортикалните части на скелета. Понякога остеопорозата се явява като симптом на друго заболяване и тогава се говори за вторична остеопороза. Механизмите, по които се развива остеопорозата в тези три случая, са различни.

При постменопаузалната остеопороза във връзка с прогресиращия естрогенен дефицит нараства продукцията на цитокини от циркулиращи и костни мононуклеари - IL-1, IL-6, IL-11, TNF- α , подтикващи остеокласната активност (1). Освен това се включват и допълнителни механизми - паратхормон, 1,25(OH) $2D_3$, калцитонин (13). С

това се дава мощен тласък на костния turnover с доминиране на резорбцията (29).

При старческата остеопороза се намесват много фактори - намален прием на протеини, калций и витамин D с храната, намалено усвояване в стомашно-чревния тракт, нарушена *up-regulation* в калциевото усвояване, намалено излагане на слънце за ендогенен синтез на витамин D, намалена активност на 1-*alpha*-hydroxylase в бъбрека, системен прием на многобройни медикаменти (някои с ефект върху костния метаболизъм). Намалената двигателна активност, отслабената мускулна сила и нарушената координация водят до увеличаване склонността към падания - важна предпоставка за остеопорозните фрактури.

При вторичната остеопороза във всеки конкретен случай има специфичен механизъм, водещ до нарушение в костния метаболизъм и развитие на остеопороза (12).

През детството костта расте по размери и здравина, но костното натрупване не е напълно завършило до третата декада от живота след прекратяване на линейния растеж. Костната маса, натрупана в ранна възраст, е може би най-важният фактор за здравето на скелета през целия живот. Индивидите с най-висока пикова костна маса след юношеството имат най-голямо протективно предимство, когато с напредване на възрастта започне намаление на костната плътност или се появи друго заболяване или започне намаление на секс-хормони и костната маса намалее. Количеството на костната маса може да бъде свързано не само с развитие на остеопороза и костна крехкост по-късно в живота, но също и с фрактури в детството и юношеството (24).

Жените по-бързо губят костна маса в първите години след настъпване на менопаузата, което ги излага на по-ранен риск за фрактури спрямо мъжете (23). В ранният постменопаузален период годишната костна загуба е около 1-2% годишно (при някои жени може да достигне 3-5% годишно през първата година на менопаузата), а в по-напреднала възраст - под 1% (32). При повторно тестване след 1 година на лица, които не провеждат лечение, могат да се идентифицират "бързогубещите" болни. Това са лицата с глюкокортикоидиндуцирана остеопороза, имобилизация, остра гонадна недостатъчност, първичен хиперпаратиреоидизъм (3).

ВТОРИЧНА ОСТЕОПОРОЗА

Много заболявания са свързани с остеопороза и повишен фрактурен риск - генетични, хипогонаден статус, ендокринни, гастроинтестинални, хематологични, заболявания на съединителната тъкан, хранителен дефицит, лекарства, други сериозни хронични системни заболявания (конгестивна сърдечна недостатъчност, хронична бъбречна недостатъчност, алкохолизъм). Сред мъжете 30 до 60% от случаите на остеопороза са свързани с вторична причина - хипогонадизъм, системно приложение на глюкокортикоиди и алкохолизъм са най-честите причини. При перименопаузалните жени в над 50% има връзка с вторични причини и най-често се установява хипоестрогемия, системно приложение на глюкокортикоиди или антиконвулсанти, ексцес на тиреоидни хормони (23). Употребата на орални кортикостероиди е една от най-честите причини на ятрогенната остеопороза. За съжаление само 9% от тази група болни се лекуват с Alendronate и 22% са на ХЗЛ (14). При постменопаузалните жени превалирането на вторичните причини за остеопороза е по-ниско и не се знае точният процент (23). Според L. Fitzpatrick (2002) около 20% от жените, диагностицирани с постменопаузална остеопороза, всъщност имат вторична остеопороза, докато честотата на вторична остеопороза при мъжете е по-висока - 64% (11).

Вторични причини за остеопороза (11):

- Акромегалия
- Адисонова болест
- Синдром на Кушинг
- Хиперпаратиреоидизъм
- Хипертиреоидизъм
- Хиперпролактинемия
- Хипогонадизъм
- Захарен диабет тип 1
- Тумор, секретиращ PTHrP
- Ендометриоза
- Малнутриция
- Малабсорбция
- Стомашно-чревни заболявания
- Алкохолни чернодробни заболявания
- Хроничен активен хепатит
- Хронично холестатично заболяване
- Първична билиарна цироза

Гастректомия
 Колит
 Тънкочревен байпас
 Панкреасна инсуфициенция
 Парентерално хранене
 Заболявания на костния мозък
 Амилоидоза
 Хемохроматоза
 Хемофилия
 Левкемия
 Лимфом
 Мастоцитоза
 Мултиплен миелом
 Пернициозна анемия
 Саркоидоза
 Сърпоклетъчна анемия
 Таласемия
 Конгенитална порфирия
 Органна трансплантация
 Анкилозираш спондилит
 Идиопатична сколиоза
 Ревматоиден артрит
 Мултиплена склероза
 Хронична обструктивна белодробна болест
 Идиопатична хиперкалциурия
 Генетични заболявания
 Нурорhosphatasia
 Osteogenesis imperfecta

Генерализираната остеопороза е резултат на различни причини и патогенетични механизми, които често се комбинират и стават клинично важни. Сред различните екзогенни фактори медикаментите играят важна роля, като често интерферират и с други фактори като имобилизация или бременност.

Глюкокортикоидите регулират въглехидратния и липидния метаболизъм, имунната функция, стрес-отговорите. Те имат противовъзпалителни и имunosупресивни качества, поради което са много широко прилагани терапевтични средства (15).

Глюкокортикоид-индуцираната остеопороза е резултат на намаление в гъстотата на трабекулите в спонгиозните кости, което рефлектира в намаление в количеството на формираната кост при всеки ремоделиращ цикъл (15).

Глюкокортикоидите повлияват значител-

но метаболизма на костта по няколко пътя. От една страна, те намаляват абсорбцията на калций в червата, а екскрецията му се увеличава и това води до развитие на вторичен хиперпаратиреоидизъм (20). Производството на гонадотропин и полови стероиди е също намалено под тяхно влияние, а се потиска и синтезът на локалните остеобластни растежни фактори - insulin-like growth factor (IGF-1), IGF-2, transforming growth factor-beta (TGF-beta) (6).

Глюкокортикоидите намаляват костното формиране по два механизма - директен и индиректен. Клетките от остеобластната линия имат глюкокортикоидни рецептори (GR), чрез които глюкокортикоидите реализират ефектите си. Във високи дози те имат катаболен ефект - намаляват протеинния синтез, както и RNA-синтеза и DNA-синтеза. Във високи дози глюкокортикоидите инхибират още експресията на type I collagen, както и downregulation експресията на IGF-1 в остеобластите (15). Основната причина за намалението на костната маса при кортико-стероид-индуцирана остеопороза е значителното намаление в остеобластния брой и функция, което води до намаление в новото костно формиране. Намалението на функциониращите остеобласти настъпва по няколко пътя: апоптоза, индуцирана от кортикостероидите; трансдиференциация на остеобластите до адипоцити; нарушение в митогенния отговор на преостеобластите към растежните фактори (2). Остеобластната пролиферация се контролира от класическа митоген-активирана протеинкиназна каскада. Глюкокортикоидите именно чрез протеин тирозин фосфатазите инхибират пролиферацията на остеобластите. Откриването на инхибитори на протеин тирозин фосфатазите, какъвто е натриевият ортованадат, като нов анаболен агент може да бъде използван за лечението на кортико-стероид-индуцираната остеопороза (18).

Ефективната употреба на бедни на стероиди имunosупресивни режими може да намали кумулативната доза на глюкокортикоиди при пациенти с бъбречна трансплантация. T. R. Mikuls et al. (2003) проследяват ефекта на такива режими върху костната болест. След трансплантацията нивото на паратхормона намалява сигнификантно, а това на калцитриола се повишава. За период от 6 месеца трансплантираните губят

средно 2,4% от костната минерална плътност на гръбначния стълб ($p = 0,003$), но няма промяна в костната минерална плътност на бедрото. Загубата на костна плътност на гръбнака корелира с приложената доза на глюкокортикоидите и с употребата на алкохол.

Има много данни за връзката между оралната терапия с кортикостероиди и остеопорозата. S. Elmstahl et al. (2003) дискутират въпроса, дали инхалираните кортикостероиди в препоръчаните дози имат клинично значим ефект върху костната минерална плътност. Сравнена е костната минерална плътност при постменопаузални жени, получаващи само инхалаторни кортикостероиди (в продължение средно на 8,2 години), с жени, които не са получавали. Изследвани са и жени, прилагащи орално кортикостероиди. Костната минерална плътност не се различава в контролната група и в групата с инхалаторно приложение на кортикостероидите, докато при орален прием костната минерална плътност е значимо по-ниска.

Антикоагулантната терапия с хепарин ($> 15\ 000\ U$ дневно за 6 месеца) и кумарини могат да индуцират остеопорозни промени или ускорено развитие на остеопорозата. Мастните клетки, които секретират хепарин, секретират и histamine, prostaglandins, leucotrienes, 5-hydroxytryptamine, neutral proteases. Системната мастцитоза е свързана с остеолитични лезии (26).

Хепарините индуцират повишена костна загуба по време-зависим и дозо-зависим начин, т. е. при по-продължително приложение и в по-голяма доза. Нискомолекулярните хепарини имат по-слаб ефект върху костния turnover, отколкото нефракционирани хепарини. Допуска се, че оралната антикоагулантна терапия с витамин К-антагонисти има слаб ефект върху индукцията на остеопорозата, но клиничните проучвания показват обратното. Въпреки факта, че ефектът на тези препарати върху индукцията на остеопорозата е под въпрос, трябва да се има предвид при системното им приложение, че антикоагулантите могат да повишат негативните ефекти върху костната плътност на други рискови фактори, способни да индуцират остеопороза, като имобилизация, бременност или ендокринни заболявания (26).

Продължителното приложение на тирео-

идните хормони в супресивни дози вероятно има ефект върху костния метаболизъм. По време на пременопаузалния период продължителното лечение с тироксин се явява рисков фактор за развитие на вторична остеопороза (30). Смята се, че приложението на тироксин над 10 години в пременопаузалния период може да доведе до развитие на остеопения още при започване на менопаузата (30). В условията на хипертиреоидизъм е повишена главно костната резорбция, но също и формирането. Костният turnover е ускорен. Остеобластите имат рецептори за T_3 и обикновено се установява висока алкална фосфатаза като продукт на повишената функция на остеобластите. В урината е повишено нивото на калция и хидроксипролина като израз на повишената остеокластна функция. Последната е доминираща и костната минерална плътност намалява (33).

Костна болест, свързана с алкохолизъм, не означава, че тя непременно е свързана с чернодробна цироза. Съчетанието на чернодробни заболявания и остеопороза е добре известно. Остеопорозата при холестатични чернодробни болести е добре характеризирана. Нови изследвания показват, че остеопения и остеопороза се срещат често и при други чернодробни заболявания, макар че причината е неясна (7). Разбира се алкохолизъмът е основната причина за чернодробното заболяване, а цирозата определя до голяма степен тежестта на костната болест. Остеопения на гръбнака се наблюдава при 50% от алкохолиците, а фрактури на ребрата и прешлените - в 30% от тази популация (19). Най-често се развива остеопороза, но е възможно да се наблюдава и остеомалация. Алкохолизъмът дава различно отражение върху мъжкия и женския скелет. Докато при мъжете има само негативен ефект, то при жените ефектът е или неутрален, или дори позитивен при лек до умерен алкохол прием (31). T. L. Holbrook et al. (1993) предполагат, че алкохолът при умерен прием повишава серумно ниво на естрогените, с което оказва протективен ефект върху костите.

Серумната концентрация на калций, фосфор и магнезий е ниско-нормална, но достатъчно ниска, за да причини нервномускулни увреди и рабдомиолиза, налагащи хоспитализация. Лошото хранене и малнутрицията са причините

за нисък серумен белтък, и специално албумин. Серуменото ниво на РТН е високо, а това на 25(ОН)D - ниско. Засегнати са главно трабекуларните кости и по-малко кортикалните, съдейки по тестването на костната минерална плътност (BMD) (5). Фрактурите са по-чести от псевдофрактурите. Смята се, че алкохолът директно инхибира активността на костните клетки и така спадат и формирането, и резорбцията на костта (11).

Т. Е. Hefferan et al. (2003) също смятат, че злоупотребата с алкохол е свързана с повишен риск от остеопороза. За свързаните с алкохола костни фрактури обаче допринасят и коморбидните фактори. Субоптималното механично натоварване на скелета е често поради намалена активност, миопатия или и двете. В експеримент алкохолът и обездвижването независимо един от друг намаляват размера на минерализация и скоростта на костно формиране. Алкохолът, но не и обездвижването, повишава ендокортикалната костна резорбция. Ефектът на алкохола и обездвижването е аддитивен.

Токсични количества витамин А оказват влияние върху ремоделирането на костта. Допуска се, че продължителният прием на големи количества витамин А може да бъде рисков фактор за повишен фрактурен риск. В Nurses' Health Study (10) за срок от 18 години е проследен хранителният прием на витамин А, както и суплементацията с него и връзката с бедрените фрактури при 72 337 постменопаузални жени от 34-до 77-годишна възраст от 11 американски щата. Връзката между високият прием на витамин А и бедрените фрактури е атенюиран при жените, използващи постменопаузално естрогени. Жените, приемащи като суплемент витамин А, имат незначимо увеличение с 40% в риска от бедрени фрактури в сравнение с тези, които не приемат витамин А като суплемент. Ретинолът от храната е значимо свързан с повишения фрактурен риск. Ето защо трябва да се преоцени суплементацията с витамин А, както и обогатяването на храните с него (10).

Въпреки че студии при животни и епидемиологични проучвания показват, че високият прием на витамин А е свързан с крехкост на костта, не се използва биологичен маркер на витамин А за определяне на риска от фрактури. В проучване на К. Michaelsson et al. (2003) напри-

мер са включени 2322 мъже на възраст 49-51 години, които са проследени 30 години. Изследвани са серумените нива на ретинола и бета-каротена. Фрактури са документирани при 266 участници. Фрактурният риск е най-висок при мъже с най-високо серумен ниво на ретинола. Мъжете със стойности на ретинола в горните 10% (над 2,64 $\mu\text{mol/l}$) имат риск за някаква фрактура 1,64 и риск за фрактура на бедрената шийка 2,47 в сравнение с тези със серумен ниво на ретинола в средните 10% (2,17-2,36 $\mu\text{mol/l}$). Мъже със стойности на ретинола над 99% (над 3,6 $\mu\text{mol/l}$) имат фрактурен риск над 7. Нивото на бета-каротена не е свързано с фрактурен риск. Резултатите показват, че приетите в западните страни нива на суплементиране и обогатяване на храни с витамин А вероятно ще трябва да се преразгледат (К. Michaelsson et al., 2003).

Препарати и фактори свързани с костна загуба (11):

Алуминий
Антикоагуланти
Антиконвулсанти
Тютюнопушени
Цитотоксични препарати
Алкохолизъм
Експесивен прием на витамин А
Глюкокортикоиди
Литий
Gonadotropin-releasing hormone agonists
Tamoxifen (пременопаузално)
Beta carotene

Световната здравна организация (СЗО) е селектирала измервания на костната минерална плътност за установяване на критерия за диагноза на остеопорозата. T-score е дефиниран като брой стандартни отклонения (SD) над или под средната стойност на костната минерална плътност за млади здрави бели жени. Що се отнася до Z-score, той е дефиниран като брой стандартни отклонения (SD) над или под средната костна минерална плътност за възрастта и пола. Съгласно дефиницията на СЗО остеопорозата е налице, когато T-score е най-малко - 2,5 SD под средната стойност на костната минерална плътност (32).

След като се диагностицира остеопорозата, трябва да се направи лабораторна оценка

за вторични причини за остеопороза. Костната здравина зависи освен от костната маса, костната микроархитектура и макрогеометрия, но също така и от размера на костното ремоделиране. Костното ремоделиране може да бъде оценено чрез измерване на маркерите на костния ърнвер в кръвта и урината. Тези маркери включват кост-специфичната алкална фосфатаза и остеокалцина, които са индексите на костното формиране, уринното ниво на pyridinolines и deoxyuridinolines и серумното и уринното ниво на type I collagen telopeptides (CTX, NTX), които са индекси на костната резорбция. Нивото на тези параметри може да посочи промени в костното ремоделиране за относително кратък срок (дни или месеци), преди промените в костната минерална плътност да могат все още да се определят. Съгласно изложените от Националния здравен институт на САЩ схващания за костните маркери нивото им не е предиктор за костна маса или фрактурен риск и те са слабо свързани с промени в костната маса (23).

Ако на 3-6-ия месец след включване на определено лечение кост-резорбиращите маркери са намалени с по-малко от 40%, пациентите са неотговарящи (non-responders), а ако намалението е над 60%, пациентите са отговарящи (most responders). Съответният cut-off за формиращите костни маркери след 6-месечно лечение са 20% за алкалната фосфатаза и 40-50% за остеокалцина (8). Така чрез мониториране на костните маркери може да се даде оценка на терапевтичната ефективност.

Трябва да се има предвид, че маркерите на костната резорбция имат денонощен ритъм - максимални са сутрин от 5 до 8 часа и са минимални следобед - 14 часа. Размерът на вариациите е голям и достига до около 100% (разликата между минимума и максимума на параметъра). Този денонощен ритъм не зависи от възрастта, менопаузалното състояние, костната плътност, физическата активност, серумното кортизолово ниво. Състоянието на глад намалява с около 40% денонощните вариации в маркерите на костна резорбция. Ето защо е коректно тези параметри да се изследват на гладно, когато се повишава чувствителността на теста (25). Оказва се, че серумното ниво на CTX в проби, взети между 10-12 часа и 12-14 часа, са с около 25% по-ниски от

тези, взети между 8-10 часа (4). Коефициентът на вариации за костните маркери може да е 30% и повече и това намалява доверието в тях като предиктивни фактори. Най-малко две измервания на базалната стойност на костните маркери са необходими, за да може да се разчита на връзката между базално измерените костни маркери и размера на костната загуба, респективно костното натрупване (28).

Лечението на остеопорозата започва с даването на общи препоръки към всички пациенти по отношение приема на физиологични количества калций, витамин D, въвеждане на подходяща програма с физически упражнения и програма за профилактика на паданията.

Въвеждането на ефективни лечебни схеми за остеопороза води до мнението, че T-score, дефиниран като брой стандартни отклонения над или под средната костна минерална плътност у млади зрели лица, сам по себе си дава недостатъчна информация като база за решение по евентуалното включване на терапия. Dr. McClung от Американската асоциация на клиницистите ендокринолози (AAE) заинтригува аудиторията на поредния Американски конгрес по ендокринология, заявявайки: "Лекувайте болните, а не T-score". Рискът от фрактури е свързан с остаряването, наличието на други фрактури, възможното падане, както накрая и със стойността на T-score.

AAE препоръчва нова инициатива за обучение по остеопороза, наречена "Изправен силен" ("Stand strong"), която цели да повиши обществените познания по остеопороза, нейната диагностика и лечение, да разпространи информация за ролята на ендокринолозите в грижите им за болните с остеопороза.

Кои са направленията за бъдещи изследвания?

- Използването на глюкокортикоидите е обичайна причина за вторична остеопороза и фрактури. Какво е въздействието на глюкокортикоид-индуцираната остеопороза при възрастни и деца? Какви са механизмите на заболяването? Какви са новите постижения при вземането на стимулиращи костното формиране средства при тези условия? Необходимо е откриване на глюкокортикоиди без ефекти върху

скелета.

- Превалират вторичните причини за остеопороза. Идентифицирани са много рискови фактори - заболявания, медикаменти. Как трябва пациентът да бъде идентифициран за диагноза и лечение на остеопорозата? Какво се знае за употребата на бифосфонатите или другите препарати при вторична остеопороза? Какво се знае

за причините за остеопороза при перименопаузалните жени? Как би трябвало те да бъдат мониторираны за отговора при лечение? Дали лечението, подобряващо костната маса при постменопаузални жени, е ефективно при вторична остеопороза? (23).

Предстоят още много работа и търсения, за да отговорим поне на част от тези въпроси в бъдеще.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ahlen, J., S. Andersson, H. Mukohyama, C. Roth, A. Backman, H. H. Conaway. Characterization of the bone-resorptive effect of interleukin-11 in cultured mouse calvarial bones. *31, 2002, 1, 242-251.*

2. Ahtjoudj, S., F. Lasmoles, B. O. Oyajobi, A. Lomri, P. Delannoy, P. J. Mane. Reciprocal control of osteoblast/chondroblast and osteoblast/adipocyte differential of multipotential clonal human marrow stromal F/STRO-1(+) cells. *J Cell Biochem, 2001, 81, 23-38.*

3. Aliya, A. Khan, J. P. Brown, D. L. Kendler, W. D. Leslie, B. C. Lentle, E. M. Lewiecki, P. D. Miller, R. L. Nicholson, W. P. Olszynski, N. B. Watts. The 2002 Canadian bone densitometry recommendations: take-home messages. *CMAJ, nov, 12, 167, 2002 (10), 1141.*

4. Bauer, D. C. Biochemical markers of bone turnover: the study of osteoporotic fracture. In: Bone markers, Ed. R. Eastell, M. Baumann, N. R. Hoyle, L. Wiczorek. Martin Dunitz, London, 2001, 219-224.

5. Bikle, D. D., H. K. Genant, C. Cann, R. R. Recker, B. P. Halloran, G. J. Strewler. Bone disease in alcohol abuse. *Ann Intern Med, 1985, 103, 42-48.*

6. Canalis, E. Clinical review 83: Implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81, 3441-3447.*

7. Carey, E., V. Balan. Metabolic bone disease in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol, Rep 5, 2003, 1, 71-77.*

8. Delmas, P. D. The use of biochemical markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis. In: Bone markers, Ed. R. Eastell, M. Baumann, N. R. Hoyle, L. Wiczorek. Martin Dunitz, London, 2001, 149-157.

9. Elmstahl, S., H. Ekstrom, H. Galvard, O. Johnell, M. Gerhardsson de Verdier, E. Norjavaara. Is there an association between inhaled corticosteroids and bone density in postmenopausal women? *J Allergy Clin Immunol, 111, 2003, 1, 91-96.*

10. Feskanich, D., V. Singh, W. C. Willett, G. A. Colditz. Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA, 287, 2002 Jan 2, (1), 102-104.*

11. Fitzpatrick, L. A. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc, 2002, 77, 453-468.*

12. Fleisch, H. Bisphosphonates in bone disease. Academic Press, A harcourt science and technology company, San Diego, California, USA, 2000, 1-26.

13. Genant, H. K., C. E. Cann, B. Ettinger, G. S. Gordan. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. In: Women's musculoskeletal health: Update for the new millennium. Ed. L. Y. Griffin, J. G. Garrick. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2000, 3-8.

14. Gudbjornsson, B., U. I. Juliusson, F. V. Gudjonsson. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis, 61, 2002 Jan, 1, 32-36.*

15. Harrison, J. R., H. W. Woitge, B. E. Kream. Genetic approaches to determine the role of glucocorticoid signaling in osteoblasts. *Endocrine, 17, 2002, 1, 37-42.*

16. Hefferan, T. E., A. M. Kennedy, G. L. Evans, R. T. Turner. Disuse exaggerates the detrimental effects of alcohol on cortical bone. *Alcohol Clin Exp Res, 27, 2003, 1, 111-117.*

17. Holbrook, T. L., E. Barrett-Connor. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *Br Med J, 1993, 306, 1506-1509.*

18. Hulley, P. E., M. M. Conradi, C. R. Langeveltd, F. S. Hough. Glucocorticoid-induced osteoporosis in the rat is prevented by the tyrosine phosphatase inhibitor, sodium orthovanadate. *Bone, 31, 2002, 1, 220-229.*

19. Lindsell, D. R., A. G. Wilson, J. D. Maxwell. Fractures on the chest radiograph in detection of alcoholic liver disease. *Br Med J, 1982, 285, 597-599.*

20. Manolagas, S. C. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Rev, 2000, 21, 115-137.*

21. Michaelsson, K., H. Lithell, B. Vessby, H. Melhus. Serum retinol levels and the risk of fracture. *N Engl J Med*, 348, 2003, 4, 287-294.
22. Mikuls, T. R., B. A. Julian, A. Bartolucci, K. G. Saag. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation*, 75, 2003, 1, 49-54.
23. National Institutes of Health, USA. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 17, 2000, Mar 27-29 (1), 1-45.
24. Nguyen, T. V., J. Blangero, J. A. Eisman. Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes. *J Bone Miner Res*, 15, 2000 Mar, 3, 392-401.
25. Qvist, P., S. Christgau, B. J. Pedersen, A. Schlemmer, C. Christiansen. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (Serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone*, 31, 2002, 1, 57-61.
26. Riess, H., A. Loew, G. Himmelreich. Secondary osteoporosis induced by anticoagulants. *Orthopade*, 30, 2001 Jul, 7, 451-455.
27. Riggs, B. L., L. J. Melton III. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med*, 1992, 326, 357-362.
28. Rosen, C. J. Biochemical markers of bone turnover as predictors of bone loss and response to therapy. Ed. R. Eastell, M. Baumann, N. R. Hoyle, L. Wiczorek. Martin Dunitz, London, 2001, 179-185.
29. Russell, G., G. Mueller, C. Shipman, P. Croucher. Clinical disorders of bone resorption. Novartis Found Symp 2001, 232, 251-267; discussion, 267-271.
30. Sijanovic, S., I. Karner. Bone loss in premenopausal women on long-term suppressive therapy with thyroid hormone. *Medscape Womens Health*, 6, 2001 Oct, 5, 3.
31. Turner, R. T. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000, 24, 1693-1701.
32. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, Geneva: WHO, 1994, 843, 1-129.
33. Woolf, A. D., A. J. Dixon. Osteoporosis: A clinical guide. Martin Dunitz, London, UK, 1998.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ:

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

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

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

От реналната остеодинтрофия до сенилната остеоинороза

С. Кривошиев, А.-М. Борисова*

Отделение по диализа, МБАЛ "Царица Йоанна" ЕАД - София

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

From Renal Osteodystrophy to Senile Osteoporosis

S. Krivoshiev, A.-M. Borissova*

Dialysis Unit, MBAL "Tzaritza Joanna" - Sofia

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

Резюме

Реналната остеодинтрофия засяга почти всички болни с хронична бъбречна недостатъчност. Тя трябва да бъде диагностицирана и лекувана, за да се подобри прогнозата на диализно болните. Реналната остеодинтрофия е смес от различни в патогенетично отношение болестни състояния. Тук се включват вторичен хиперпаратиреоидизъм, нарушен метаболизъм на витамин D, костна резистентност към паратхормона, имобилизация на болните, хипогонадизъм, амилоидоза, токсична остеодинтрофия от алуминий или некачествена диализа. Вторичният хиперпаратиреоидизъм се открива рано в хода на хроничната бъбречна недостатъчност. Първоначално основни фактори за развитието му са дефицитът на калцитриол и абнормности на калций-сензорния рецептор. По-късно, с развитието на бъбречната недостатъчност, важен патоген-

Abstract

Renal osteodystrophy affects nearly all patients with chronic renal failure. This disease needs to be recognized and treated to improve the outcome of dialysis patients. Renal osteodystrophy is a mixture of pathophysiologically different disease entities. These include secondary hyperparathyroidism, vitamin D metabolic disorders, parathyroid hormone resistance of bone cells, immobility of patients, hypogonadism, amyloidosis or toxic osteodystrophy by aluminium, or poor dialysis quality. Secondary hyperparathyroidism occurs early in the course of chronic renal failure. Early in the course, a deficit of calcitriol and an abnormality in the calcium sensor receptor may be the important factors; later, with advanced renal failure, hyperphosphatemia becomes an additional important pathogenic factor. In addition, in dialysis patients elevated levels of phosphate are associated with

нетичен фактор става хиперфосфатемията. При диализните пациенти освен до костна патология хиперфосфатемията води до извънскелетни калцификати и повишена смъртност. През последните години са описани нови типове костна патология. Сред тях особен интерес предизвиква адинамичната костна болест. След успешна бъбречна трансплантация неблагоприятните фактори надделяват над благоприятните и нарушенията на минералния метаболизъм и скелетните промени са чести причини за болестност. Точната диагноза има основно значение за правилното лечение на реналната остеодинтрофия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: ренална остеодинтрофия, сенилна остеодинтроза, бъбречна недостатъчност.

Реналната остеодинтрофия е едно от най-тежките и инвалидизиращи усложнения на хроничната бъбречна недостатъчност. Тя е свързана както със страдания за болния човек, така и с непропорционално високи директни и индиректни разходи за здравеопазването, респективно за обществото. Голяма част от тези разходи биха могли да бъдат спестени при едно навременно и правилно построено лечение (19). Предразположени към развитие на ренална остеодинтрофия са децата, жените, болни с бавно прогресиращи бъбречни заболявания, болни с тубулоинтерстициални заболявания.

Развитието на реналната остеодинтрофия започва твърде рано в хода на хроничната бъбречна недостатъчност. Всъщност то започва в стадий, който по все още употребяваната в България класификация не се смята за бъбречна недостатъчност. Основният патогенетичен механизъм на реналната остеодинтрофия - намаленото производство на калцитриол, се появява още при спадане на гломерулната филтрация под $90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (17). Това е и една от причините всички съвременни класификации на хроничната бъбречна недостатъчност да отчитат стойности на гломерулна филтрация под $100-90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ като начална бъбречна недостатъчност. При стойности на гломерулната филтрация около $65-70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ спадането

extraskeletal calcifications, as well as an increased risk of death. In recent years, new bone abnormalities have been described. Among them adynamic bone disease has become a focus of growing interest. After successful renal transplantation, as a whole, detrimental factors predominate over beneficial factors, and disturbances of mineral metabolism and skeletal alterations are common causes of morbidity. A correct diagnosis is mandatory for adequate treatment of renal osteodystrophy.

KEY WORDS: renal osteodystrophy, senile osteoporosis, renal failure.

на стойностите на калцитриола е вече високо сигнификантно, а приблизително от същото време започват да се повишават стойностите на iPTH - започва развитието на вторичния хиперпаратиреоидизъм. При гломерулна филтрация около $35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, а при бавно развитие на хроничната бъбречна недостатъчност - и порано, вече има изявен вторичен хиперпаратиреоидизъм.

Вторият важен патогенетичен фактор за развитие и прогресия на реналната остеодинтрофия е хиперфосфатемията (27). Доскоро се смяташе, че тя се появява сравнително късно в хода на хроничната бъбречна недостатъчност - едва при стойности на гломерулната филтрация под $30-25 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Нови проучвания показват, че това не е така. Стойностите на серумните фосфати, въпреки че те са все още в референтни стойности, започват да нарастват още при гломерулна филтрация $70-60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (15). Това е свързано с повишаване на вътреклетъчната концентрация на фосфатите и намалена 1α -хидроксилазна активност. При напреднала хронична бъбречна недостатъчност хиперфосфатемията е основен фактор за прогресията на реналната остеодинтрофия и основна пречка за пълноценното ѝ лечение. Чрез директни и индиректни действия хиперфосфатемията води до вторичен хиперпаратиреоидизъм (таблица 1) (27).

Таблица 1. Хиперфосфатемията в патогенезата на ренална остеодистрофия
Table 1. Hyperphosphatemia in pathogenesis of renal osteodystrophy

Директни ефекти на хиперфосфатемията	Индиректни ефекти на хиперфосфатемията
Хиперплазия на паращитовидните жлези	Намален синтез на калцитриол
Повишен синтез на ПТХ по посттранскрипционен механизъм	Намалено ниво на йонизиран калций
Повишена секреция на ПТХ	Скелетна резистентност към калцитриол и ПТХ

Третият основен патогенетичен фактор за развитието на реналната остеодистрофия - хипокалциемията, се среща значително по-рядко през последните години. Това е свързано с масовата употреба на калций-съдържащи фосфор-свързващи средства. Прекият ефект на калциемията се опосредствява от калций-сензорния рецептор на паращитовидните клетки, като хипокалциемията е стимул както за пролиферацията им (3), така и за синтез и секреция на паратхормон (26). При хронична бъбречна недостатъчност чувствителността на калций-сензорния рецептор към нормалния му стимул е намалена (10).

Други фактори, повишаващи риска и тежестта на костната болест при бъбречна недостатъчност, са тези, които повишават риска от остеоопороза при общата популация - хипогонадизъм, по-висока възраст, малнутриция, ниска пикова костна маса, ниска физическа активност. Всички изброени фактори са много по-чести при хронична бъбречна недостатъчност. Нещо повече - те са част от клиничната ѝ картина.

Клинично реналната остеодистрофия има две основни форми: високообменна костна болест при вторичен хиперпаратиреоидизъм и нискообменна костна болест - адинамична костна болест (6). Преди 10-15 години нискообменната костна болест беше сравнително рядка - под 10% от случаите на реналната остеодистрофия, и по принцип - свързана с алуминиева интоксикация. Сега нейният дял е 25-30%, като много рядко е резултат на алуминиева интоксикация (8, 23).

Хистологичната картина на реналната остеодистрофия е разнообразна (14). Наблюдават се всички преходи от изразена адинамична костна болест с почти липсваща остеобластна и остеокластна функция, през остеоомалация и всички степени на смесени форми, до силно увеличена остеобластна и остеокластна функция при тежък вторичен хиперпаратиреоидизъм. При дълготрайна хронична бъбречна недостатъчност практически не може да се види само една хистологична картина - нормална костна морфология (12). Най-честа е смесената форма на ренална остеодистрофия с преобладаващи участъци на висок обмен.

Рискът от високообменна костна болест корелира с хипокалциемия и дефицит на калцитриол, които водят до повишено ниво на РТН и преваляване на костната резорбция над костното формиране.

Факторите, водещи до релативен хиперпаратиреоидизъм, предразполагат към нискообменна костна болест (13). Това са по-високата възраст, захарният диабет (30), агресивното лечение с калций-съдържащи фосфор-свързващи препарати, лечението с перитонеална диализа, предозирането на активни метаболити на витамин D, полиморфизмът на VDR. Не е доказана връзка между правилно проведеното и добре контролираното лечение с активни метаболити на витамин D и нискообменната костна болест. До намалено костно формиране и адинамична костна болест водят още уремичната интоксикация, алуминиевата токсичност, малнутриция-

та, хроничното възпаление при хронична бъбречна недостатъчност и диализно лечение.

Точното определяне на формата на реналната остеодистрофия е възможно само с помощта на морфологичната картина. В ежедневната клинична практика разграничаването на динамичната костна болест от високообменната често е много трудно. Разграничаването на двете основни клинични форми е от огромно значение, тъй като съвременното лечение на реналната остеодистрофия всъщност е насочено само към високообменната костна болест. Продължаването на подобно лечение при наличие на динамична костна болест неминуемо ще доведе до задълбочаване на костната патология (19). Приема се, че при стойности на паратхормон под 65 pg/ml със сигурност може да се говори за динамична костна болест, а при стойности над 450 pg/ml - за високообменна костна болест (11). За съжаление в интервала 65-450 pg/ml, в който се поместват поне 2/3 от диализно болните, диагнозата не може да бъде поставена само по този критерий. На таблица 2 са представени някои показатели, които в съчетание могат да ни дадат необходимата за правилно провеждане на лечението диагноза.

Клинично реналната остеодистрофия се извява със спонтанни фрактури и скелетни деформации, водещи до тежка инвалидизация, като в крайна сметка се стига до намалено качество на живот, но също и до намалена преживяе-

мост. При болни на диализно лечение средната възраст за получаване на фрактура на шийката на бедрената кост е с около 11 до 15 години по-ниска в сравнение с общата популация. При болните, лекувани със заместващи бъбреците методи, рискът за фрактура на шийката на бедрената кост е многократно по-висок в сравнение с общата популация - от 99 пъти по-висок при мъже на възраст под 45 години до 1,7 пъти при жени над 85 години, или средно рискът от тази фрактура е 17,4 пъти по-висок. Смъртността при диализно болни с фрактура на шийката на бедрената кост е 2,7 пъти по-висока в сравнение с тези болни без фрактура и 2,4 пъти по-висока спрямо общата популация с тази фрактура. Рисковите фактори за фрактура на шийката на бедрената кост при тези болни са: възраст - RR = 1,4 за всеки 10 години; женски пол - RR = 2,26; BMI - 0,89 за повишаване с 1; наличие на периферна артериална недостатъчност, сърдечно-съдови или мозъчно-съдови усложнения - RR = 1,94 (28). Тежестта на реналната остеодистрофия е в пряка връзка с продължителността на хроничната бъбречна недостатъчност и с продължителността на лечение със заместващи бъбреците методи.

При 14 наблюдавани от нас болни, лекувани с хемодиализа над 15 години, 5 са паратиреоидектомирани, 3 са с фрактура на шийката на бедрената кост, при 8 реналната остеодистрофия е основен клиничен проблем и основна причина за ниско качество на живот.

Таблица 2. Диференциална диагноза на реналната остеодистрофия
Table 2. Differential diagnosis of renal osteodystrophy

	Нискообменна костна болест	Високообменна костна болест
iPTH	↓ = ↑	↑↑
Костна АФ	=	↑
Остеокалцин	↑	↑↑
Калцитонин	= ↑	↑
Деоксиридинолин	↑	↑↑
Остеопротегерин	↑↑	↑
Са	висок нормален	нисък нормален
Р	↓ = ↑	↑ или ↑↑
BMD Z-score (femor)	↓	↓↓
BMD Z-score (spine)	↓	↓↓
BMD T-score	↓	↓↓

През последните години се отделя все по-голямо внимание на извънскелетните прояви на реналната остеодистрофия. Както вторичният хиперпаратиреоидизъм, така и хиперфосфатемията са независими рискови фактори за повишена сърдечно-съдова болестност и смъртност при болните на диализно лечение (18). Според проучванията от последните две години хиперфосфатемията е основният рисков фактор за развитието на съдови и мекотъкани калцификати. Това е и обяснението за малко странната положителна корелация между честотата на фрактурата на шийката на бедрената кост и наличието на периферна съдова недостатъчност, сърдечно-съдови и мозъчно-съдови усложнения при болни на диализно лечение (28). Едно ново проучване показва и обратна корелация между костната минерална плътност и наличието на съдови калцификати, както и на сърдечно-съдовата смъртност при болни на диализно лечение (29). По наши данни повече от 2/3 от болните, лекувани с хемодиализа над 6 години, имат рентгенологично видими артериални калцификати (1). При болни с ренална остеодистрофия калцинозата на аортата може да доведе до измерване на фалшиво нормална костна плътност на гръбначния стълб, докато на шийката на бедрената кост тя е $< -3,5$ SD. Това подчертава необходимостта от скениране на няколко места, както и необходимостта от внимателно търсене на артефакти (24).

Връзката между хиперпаратиреоидизма (както първичен, така и вторичен) и анемията е известна отдавна (25). От първите години на клиничното приложение на човешкия рекомбинантен еритропоетин за лечение на анемията при хронична бъбречна недостатъчност вторичният хиперпаратиреоидизъм се смята за един важен фактор за резистентност към това лечение (21). Доказано е, че успешното лечение на хиперпаратиреоидизма както медикаментозно, така и оперативно, води до подобряване на анемията при намалени дози на епоетин (2, 7). Азбучна истина е, че анемията в много голяма степен определя както дългосрочната прогноза, така и качеството на живот на болните с хронична бъбречна недостатъчност. В същото време лечението ѝ с епоетин е много скъпо. Поради това този аспект на вторичния хиперпаратиреоидизъм също е много съществен. На таблица 3 представяме наши не-

публикувани данни за промяната на средния хемоглобин и дозата на епоетин след паратиреоидектомия по повод на тежък вторичен хиперпаратиреоидизъм при 5 болни на диализно лечение.

Реналната остеодистрофия е единственото усложнение на хроничната бъбречна недостатъчност, при което не настъпва драматично подобряване след успешна бъбречна трансплантация. Напротив - загубата на костна маса продължава и след трансплантацията. За първите 6 месеца след нея BMD на гръбначния стълб намалява с 2,4% (20). PTH е висок при 45% от бъбречно трансплантираните. Маркерите за костно формиране се нормализират, докато маркерите за костна резорбция остават високи дори 10 години след трансплантацията. Вертебрална и феморална остеопороза се установява съответно при 37% и при 56% без тенденция за подобряване на костната плътност с времето, дори обратното - тя намалява. Честотата на костните фрактури след бъбречна трансплантация е по-висока, отколкото при диализно лечение - съответно 0,031 и 0,006 пациент/години (9). Честотата на фрактурите корелира най-вече с дозата на кортикостероидите, които се прилагат в посттрансплантационния период (20).

Каква е реалната честота на реналната остеодистрофия? Според анализ на резултатите от Третото национално проучване на здравето и храненето в САЩ (NHANES III) между 39% и

Таблица 3. Подобряване на бъбречната анемия след паратиреоидектомия

Table 3. Improvement of renal anaemia after parathyroidectomy

Преди РТХ	Д.И.	Н.Н.	Й.З.	Р.С.	С.С.
Hb (g/l)	114,3	113,8	95,0	119,7	89,2
Epo (Е/kg седмично)	77,3	(+/-)	83,3	(-)	98,6
След РТХ	Д.И.	Н.Н.	Й.З.	Р.С.	С.С.
Hb (g/l)	170,0	146,5	119,5	165,0	93,1
Epo (Е/kg седмично)	(-)	(-)	25,6	(-)	93,7

58% от американското население без захарен диабет има стойност на гломерулната филтрация под 80 ml/min/1,73 m², 13-14% - под 60 ml/min/1,73 m², и 0,26-0,81% - под 30 ml/min/1,73 m² (5). Според тези данни при около половината от населението продукцията на калцитриол е намалена. При 10-15% е започнало развитието на вторичен хиперпаратиреоидизъм. Това са преди всичко хора в напреднала възраст. Поради т. нар. "физиологично" намаляване на бъбречната функция с възрастта популацията над 75 години има стойност на гломерулната функция под 80 ml/min/1,73 m², дори и при липса на бъбречно заболяване. С други думи, при тези хора вече е започнало развитието на ренална остео-дистрофия.

Идеята, че има много общо между реналната остео-дистрофия и сенилната остео-пороза, съвсем не е нова (4). Увредената калциева абсорбция и увредената адаптация към бедна на

калций диета се срещат често при жени след менопаузата. Тези нарушения, които са свързани с дефицит на витамин D-ендокринната система, включително вторичен хиперпаратиреоидизъм, интестинална резистентност към действието на 1,25(OH)2D₃, намалена продукция на 1,25(OH)2D₃ вследствие на намалена активност на 1,25(OH)D - 1 α -хидроксилазата, са по-изразени при болни с остео-порозни фрактури (22). При голямата част от постменопаузалните жени повечето от тези аномалии се нормализират от заместване с физиологични дози естрогени, поради което те се приемат за вторични прояви на естрогенен дефицит. Все пак намалената 1,25(OH)D - 1 α -хидроксилазна активност при напредналата възраст е независима от естрогенния дефицит. Всъщност при възрастни хора тези нарушения се наблюдават независимо от пола и са в пряка връзка с ограничаването на бъбречната функция (16).

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Кривошиев, Ст., Е. Катърджиева, Ц. Балдев, Е. Възелов, А.-М. Борисова, Р. Ковачева, Г. Кирилов, Л. Дянков. Съдови калцификати при болни с терминална хронична бъбречна недостатъчност, лекувани продължително време с хемодиализа. *Рентгенология и радиология*, 1994, Suppl, 39-42.

2. Albitar, S., R. Genin, M. Fen-Chong, M. O. Serveaux, D. Schohn, C. Chuet. High-dose alfacalcidol improves anaemia in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 12, 1997, 4, 514-518.

3. Brown, E. M., M. Pollack, S. C. Hebert. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. *Annu Rev Med*, 49, 1998, 1, 15-29.

4. Chapuy, M. C., M. E. Arlot, F. DuBoef, J. Brun, B. Crouzet, S. Arnaud. Vitamin D(sub 3) and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*, 327, 1992, 1637-1642.

5. Clase, C. M., A. X. Garg, B. A. Kiberd. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol*, 13, 2002, 10, 1338-1349.

6. Coen, G., P. Ballanti, E. Bonucci, S. Calabria, S. Costantini, M. Ferrannini, M. Giustini, R. Giordano, G. Nicolai, M. Manni, D. Sardella, F. Taggi. Renal osteodystrophy in

predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron*, 91, 2002, 1, 103-111.

7. Coen, G., S. Calabria, G. Bellinghieri, F. Pecchini, F. Conte, M. G. Chiappini, M. Ferrannini, C. Lagona, A. Mallamace, M. Manni, M. DiLuca, D. Sardella, F. Taggi. Parathyroidectomy in chronic renal failure: short- and long-term results on parathyroid function, blood pressure and anemia. *Nephron*, 88, 2001, 2, 149-155.

8. Gal-Moscovici, A., M. M. Popovtzer. Parathyroid hormone-independent osteoclastic resorptive bone disease: a new variant of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 17, 2002, 5, 620-624.

9. Giannini, S., A. D'Angelo, G. Carraro, A. Antonello, D. Di Landro, F. Marchini, M. Plebani, M. Zaninotto, P. Rigotti, L. Sartori, G. Crepaldi. Persistently increased bone turnover and low bone density in long-term survivors to kidney transplantation. *Clin Nephrol*, 56, 2001, 5, 353-363.

10. Gogusev, I., P. Duchambon, B. Hory, M. Giovannini, T. Sarfatie, T. B. Druke. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with primary or secondary uremic hyperparathyroidism. *Kidney Int*, 51, 1997, 2, 328-336.

11. Haas, M., Z. Leko-Mohr, P. Roschger, J. Kletzmayer, Ch. Schwarz, Ch. Domenig, T. Zsontsich, K. Klaushofer, G. Dellinger, R. Oberbauer. Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and de-

creased bone mineralization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 39, 2002, 3, 580-586.

12. Hamdy, N., J. Kanis, M. Beneton, C. Brown, J. Juttmann, J. Jordans, S. Josse, A. Meyrier, R. Lins, I. Fairey. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ*, 310, 1995, 358-363.

13. Hampson, G., S. Vaja, C. Evans, C. A. Chesters, R. Pettit, W. Evans, D. Thomas, P. T. Seed, W. D. Fraser. Comparison of the humoral markers of bone turnover and bone mineral density in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*, 91, 2002, 1, 94-102.

14. Hercz, G. Regulation of bone remodeling: impact of novel therapies. *Semin Dial*, 14, 2001, 1, 55-60.

15. Hsu, C.-Y., G. M. Chertow. Elevations of serum phosphorus and potassium in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*, 17, 2002, 6, 1419-1425.

16. Kanis, J. A. Vitamin D analogs: from renal bone disease to osteoporosis. *Kidney Int*, 56, 1999, Suppl 73, S77-S81.

17. Llach, F., F. V. Forero. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis*, 38, 2001, 5, Suppl 5, S20-S33.

18. London, G. Cardiovascular disease in end-stage renal failure: role of calcium-phosphate disturbances and hyperparathyroidism. *J Nephrol*, 15, 2002, 2, 209-210.

19. Martin, K. J., E. A. Gonzalez. Strategies to minimize bone disease in renal failure. *Am J Kidney Dis*, 38, 2001, 6, 1430-1436.

20. Mikuls, T. R., B. A. Julian, A. Bartolucci, K. G. Saag. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation*, 75, 2003, 1, 49-54.

21. Rao, D. S., M. S. Shih, R. Mohini. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med*, 328, 1993, 171-175.

22. Riggs, B. L. Role of the vitamin D-endocrine system in the pathophysiology of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem*, 88, 2003, 2, 209-215.

23. Salusky, I. B., W. G. Goodman. Adynamic renal osteodystrophy: is there a problem? *J Am Soc Nephrol*, 12, 2001, 6, 1978-1985.

24. Sherman, M. E., J. Shepherd, L. Frassetto, H. K.

Genant. Discrepancy in results between spine and hip scans of a woman with end stage renal disease. *J Clin Densitom*, 5, 2002, 1, 95-98.

25. Sikole, A. Pathogenesis of anaemia in hyperparathyroidism. *Med Hypotheses*, 54, 2000, 2, 236-238.

26. Silver, J., E. Moallem, R. Kilac, E. Epstein, A. Sela, T. Navah-Many. New insights into the regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 11, 1996, 1, 2-5.

27. Slatopolsky, E., A. Brown, A. Dusso. Phosphate control and osteodystrophy. Role of phosphorus in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis*, 37, 2001, 1, Suppl 2, S54-S57.

28. Stehman-Breen, C. O., D. J. Sherrard, A. M. Alem, D. L. Gillen, S. R. Heckbert, C. S. Wong, A. Ball, N. S. Weiss. Risk factors for hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*, 58, 2000, 5, 2200-2205.

29. Taal, M., S. Roë, T. Masud, D. Green, Ch. Porter, M. Cassidy. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 63, 2003, 3, 1116-1120.

30. Yamamoto, T., K. Ozono, A. Miyauchi, S. Kasayama, Y. Kojima, M. Shima, S. Okada. Role of advanced glycation end products in adynamic bone disease in patients with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 38, 2001, 4, Suppl 1, S161-S164.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Стефан Кривошиев

Отделение по диализа

МБАЛ "Царица Йоанна"

ул. Бяло море 8, София 1527

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Stefan Krivoshiev, MD

Dialysis Unit

MBAL "Tzaritza Joanna"

8, Bialo more Str, 1527 Sofia, Bulgaria

Plasma, Serum and Tissue Assay of Chromogranin A in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours

F. Cirillo, A. Bottini, G. Lima*, E. Gnocchi**, P. Alquati

Department of General Surgery

*Department of Radiotherapy, Nuclear Medicine Division

**Department of Clinical Pathology

Istituti Ospitalieri - Cremona, Italy

Плазма, серум и тъканно изследване на хромогранин А в стомашно-чревни и панкреасни невроендокринни тумори

Ф. Чирило, А. Ботини, Дж. Лима*, Е. Ньочи**, П. Алкуати

Болнични институти - Кремона, Италия:

Катедра по обща хирургия

*Катедра по радиотерапия, и нуклеарна медицина

**Катедра по клинична патология

Abstract

Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours are infrequent nosological entities. The laboratory diagnosis is linked the level of some plasma peptides and other markers, including neuron-specific enolase and chromogranin A.

The main objective of this study is to confirm the role of chromogranin A as a diagnostic marker of disease, and to verify its role during follow up. The second objective is to compare two different methods (ELISA vs RIA) from a technical point of view and in terms of cost benefit. Finally, a comparison was made of data concerning the dose of chromogranin A on tissue and on plasma/serum in order to verify the agreement between the two methods.

Резюме

Невроендокринните тумори на стомаха, червата и панкреаса са редки заболявания. Лабораторната диагностика включва изследване на плазмените нива на някои пептиди и други маркери, включително неврон-специфична енолаза и хромогранин А.

Основната задача на настоящото проучване е да потвърди ролята на хромогранин А като диагностичен маркер на заболяването и като средство за проследяване на хода му. Втората задача е да се сравнят два различни метода (ELISA и RIA) от гледна точка на технологията и икономическата ефективност. Накрая се сравняват данните от тъканните и серумните/плазмени нива на хромогранин А.

The data show chromogranin A as a marker highly specific and sensitive for digestive neuroendocrine tumours with both ELISA and RIA methods, and that ELISA method provided a more predictive diagnostic system. RIA method is slightly more expensive.

The comparison of data from the plasma/serum/tissue have not show any statistical significance. Plasma chromogranin A is particularly sensitive in advanced tumours, suggesting that tumour size, advanced grading and high proliferation index are capable of stimulating the expression of the protein.

Finally, the laboratory study of chromogranin A in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours is critical both for diagnostic purposes and for follow up.

KEY WORDS: neuroendocrine tumours, chromogranin A, RIA method, ELISA method, immuno-histo-chemical stain.

INTRODUCTION

Gastroenteropancreatic (GEP) neuroendocrine tumours (NET) are infrequent nosological entities. When biologically active, they are characterised by a variety of symptoms, such as ulcerous dyspepsia, necrolytic erythema, flushing, hypoglycemia, diabetes and diarrhoea, which are secondary to the pathological secretion of peptides produced by neoplastic cell.

GEP NETs derive from the endoderm, are characterised by a different biological and natural history, and their behaviour during pharmacological treatment is also different (1).

The laboratory diagnosis is linked the dose of some plasma peptides and other markers, including neuron-specific enolase (NSE), which is expressed by most cells with neuroendocrine differentiation in the isoforms of the phosphopyruvate hydratase enzyme, and chromogranin A which, together with chromogranins B and C, belongs to the family of granins, a group of acid proteins that can be seen inside the secretion granules of neuroendocrine cells.

Получените данни сочат, че хромогранин А е високо специфичен и чувствителен маркер за невроендокринни тумори на храносмилателната система, измерен както чрез ELISA, така и чрез RIA, като ELISA е с малко по-висока прогностична стойност. RIA методът е малко по-скъп.

Сравняването на серумните/плазмените и тъканните нива не показва статистически значими разлики. Плазменият хромогранин А е особено чувствителен маркер за напреднали тумори, което показва, че вероятно туморният обем и високият пролиферативен индекс са свързани с повишена синтеза на протеина. В заключение: лабораторното изследване на хромогранин А при невроендокринни тумори на стомаха, червата и панкреаса е ценен метод за диагностицирането и за проследяването на заболяването.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: невроендокринни тумори, хромогранин А, RIA method, ELISA метод, имуно-хисто-химично изследване.

Chromogranin A (49 Kda) is made up of 439 amino acids, and the gene that encodes the protein is located on chromosome 14. Numerous studies suggest that a dose of this protein is of great use in patients affected with neuroendocrine tumours, such as pheochromocytoma, neuroblastoma, midgut carcinoid tumour and small-cell bronchial tumour (2, 3, 4, 5), with an increase in plasma values in 50-100% of cases.

It is well known that the plasma dose of chromogranin A in patients affected with neuroendocrine neoplasia provides considerable diagnostic accuracy, with a sensitivity of 70-90% and specificity of 70-80% (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). The sensitivity to chromogranin A is greater than that observed for chromogranins B and C and for pancreastatin, which have values of 88%, 6% and 46% respectively (15).

The **main objective** of this study was to confirm the role of chromogranin A as a diagnostic marker of disease, and to verify any role that it may have during follow up.

The **second objective** was to compare two different laboratory methods (ELISA vs RIA), from a

technical point of view and in terms of cost benefit.

Finally, a comparison was made of data concerning the dose of chromogranin A on tissue and on plasma/serum during different phases of the disease in order to verify the agreement between the two methods.

MATERIALS AND METHODS

The records of our department, which were collected between 1 June 1990 and 28 February 2003, contain 135 cases of patients affected with GEP neuroendocrine tumour. For this study only 20 cases were considered (1 carcinoid tumour of the colon, 1 carcinoid tumour of the gallbladder, 1 MEN 1, 2 mixed tumours, 2 carcinoids of the stomach, 2 carcinoids of the rectum, 3 midgut carcinoids, 4 primitive occult tumours, 4 endocrine pancreatic tumours) in different stage of disease, whose biological material, which had already previously been stored, was used to evaluate the sensitivity to chromogranin A, both on plasma/serum and on tissue. Title of chromogranin A on plasma was carried out using ELISA method (DAKO Chromogranin A, DAKO Italia, Milan, Italy) and on serum using RIA method (CGA-RIA CT, CIS diagnostici, Tronzano Vercellese, Italy).

The two methods used a different double system of anti-chromogranin A antibodies. In order to determine the quantity of antibody-chromogranin complexes, ELISA method used a peroxidase linked to a colorimetric system, and RIA method determined the quantity of complexes by measuring the radioactivity of ¹²⁵Iodine bound to the antibody added to the reagent.

The qualitative comparison between ELISA and RIA methods was made using R.O.C. (Relative Operating Characteristic) analysis method, and validity of the agreement between the determination of chromogranin A on tissue and on plasma/serum was carried out using "Fisher exact test".

RESULTS

The data show that the study of chromogranin A in patients affected with GEP neuroendocrine tumour is highly specific and sensitive with both ELISA and RIA methods. During the diagnostic phase, ELISA method proved to be sensitive in 73,6% of cases (14/19), and RIA method was pre-

dictive in 69,2% (9/13); in follow up, a considerable agreement was observed between the two methods, with a sensitivity of more than 90%.

By applying R.O.C. analysis method to the basal values obtained separately with ELISA and RIA methods, it was observed, although with only a small difference, that ELISA method provided a more predictive diagnostic system than RIA method. Besides, RIA method is slightly more expensive, as it requires one more analytical step than ELISA method; but it is also true that, thanks to more accurate control, RIA method guarantees greater sensitivity. However, the insufficient numbers of the sample under examination and the small difference between the curves, did not allow establishing any definitive superiority of one method over the other in terms of specificity and sensitivity.

Finally, experience and organisation of each centre should be considered, as should the cost of the kits under examination, which can undergo variations as a result of different offers (DAKO kit, EU 1007,09; CIS kit, EU 877,98).

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

The study of chromogranin A was particularly sensitive in the forms that were already metastatic at clinical onset (liver and lung), with respect to the localised primitive forms with well-differentiated grading and with low-grade malignancy; in the forms with high-grade malignancy and in the undifferentiated forms, extremely high concentrations of the marker under study were observed, suggesting that the tumour diameter, the advanced grading and the high proliferation index were capable of stimulating the expression of the protein. In particular, in all of the advanced cases treated, a substantial fall in the plasma levels of chromogranin A, with respect to the basal values, was observed demonstrating that the expression of the protein is greatly conditioned by the therapeutic response, as well as by the stage of the disease.

In spite of ELISA and RIA methods use different antibodies to detect a number of different peptides originated by chromogranin proteolytic fragmentation, we can state that high plasma levels of chromogranin A are a good indicator of poor prognosis.

The marker presents characteristics that are suitable for monitoring the patient during

treatment and during follow up, demonstrating agreement between the variation of plasma levels of chromogranin A and clinical evolution of the disease.

The comparison of data from tissue, plasma and serum was only possible in a small number of patients. The "Fisher exact test" was applied to the sample analysed, which was small in number; however, the sum of the probabilities for both ELISA method (0,4405594) and RIA method (0,2857143) did not show any statistical significance between tissue and hematochemical data.

The laboratory study of chromogranin A in patients affected with GEP neuroendocrine tumour is critical both for diagnostic purposes and

in follow up.

Unfortunately, despite data that demonstrate the high sensitivity and specificity of the method, in Italy the test is still left to only a few specialised centres, with still medium-high handling costs and with problems of refundability in most regions. In the future, therefore, it is necessary to recognise the due role of the test, with the benefit of a more competitive cost, and a more appropriate distribution throughout the country.

Acknowledgements

We are greatly to Doctor Gabriele Capelli (Medical Physic Division, Istituti Ospitalieri of Cremona) for contribution in statistical study.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Cirillo, F. Clinica e fisiopatologia dei tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. In: I tumori neuroendocrini gastroenteropancreatici. Manuale di diagnosi e trattamento, third edition. Eds. F. Cirillo. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 2001, 75-104.
2. Huttner, W. B., H. H. Gerdes, P. Rosa. The granin family. *TIBS*, 16, 1991, 27-30.
3. Sobol, R. E., V. Memoli, L. J. Deftos. Hormone-negative, chromogranin A-positive endocrine tumors. *N Engl J Med*, 320, 1989, 444-447.
4. O'Connor, D. T., L. J. Deftos. How sensitive and specific is measurement of plasma chromogranin A for the diagnosis of neuroendocrine neoplasia? *Ann NY Acad Sci*, 493, 1987, 379-386.
5. Deftos, L. J. Chromogranin A: its role in endocrine function and as an endocrine and neuroendocrine tumor marker. *Endocrine Reviews*, 12, 1991, 181-187.
6. Eriksson, B., K. Oberg, M. Stridsberg. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion*, 62, 2000, 1, 33-38.
7. Ferrari, L., E. Seregini, E. Bajetta, A. Martinetti, E. Bombardieri. The biological characteristics of chromogranin A and its role as a circulating marker in neuroendocrine tumours. *Anticancer Res*, 19, 1999, 4c, 3415-3427.
8. Tiensu-Janson, E. Carcinoid tumors. Acta Universitatis Upsaliensis. Uppsala, Fyris Tryck, 1995.
9. Oberg, K. Biochemical diagnosis of neuroendocrine GEP tumor. *Yale J Biol Med*, 70, 1997, 501-508.
10. Baudin, E., A. Gigliotti, M. Ducreux, J. Ropers, E. Comoy, J. C. Sabourin, J. M. Bidart, A. F. Cailleux, R. Bonacci, P. Cuffie, M. Schlumberger. Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*, 78, 1998, 1102-1107.
11. Nobels, F. R., D. J. Kwekkeboom, R. Bouillon, S.

W. Lamberts. Chromogranin A: its clinical value as marker of neuroendocrine tumours. *Eur J Clin Invest*, 28, 1998, 431-440.

12. Janson, E. T., L. Holmberg, M. Stridsberg, B. Eriksson, E. Theodorsson, E. Wilander. Carcinoid tumors: analysis of prognostic factors and survival in 301 patients from a referral center. *Ann Oncol*, 8, 1997, 685-690.

13. Nobels, F. R., D. J. Kwekkeboom, W. Coopmans, C. H. Schoenmakers, J. Lindemans, W. W. De Herder, E. P. Krenning, R. Bouillon, S. W. Lamberts. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1997, 2622-2628.

14. Stivanello, M., A. Berruti, M. Torta, A. Termine, M. Tampellini, G. Gorzegno, A. Angeli, L. Dogliotti. Circulating chromogranin A in the assessment of patients with neuroendocrine tumours. A single institution experience. *Ann Oncol*, 12, 2001, 2, S73-S77.

15. Stridsberg, M., K. Oberg, Q. Li, U. Engstrom, G. Lundqvist. Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol*, 144, 1995, 49-59.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Fernando Cirillo
Department of General Surgery
Azienda Ospedaliera "Istituti Ospitalieri"
Largo Priori, 1
26100 Cremona, Italy
e-mail: f. cirillo@neuroendocrini. it
www.neuroendocrini. it

Серумни нива на растежния хормон и инсулиноподобния растежен фактор-1 при деца със захарен диабет тип 1

М. Аршинкова, К. Коприварова, Г. Кирилов*, З. Абаджиева*

СБАЛ по детски болести "Княгиня Евдокия" ЕАД,
Катедра по педиатрия, Медицински университет - София

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

Serum Levels of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor-1 in Children with Type 1 Diabetes

M. Archinkova, K. Koprivarova, G. Kirilov*, Z. Abadjieva*

Clinic of Diabetes, University Children's Hospital - Sofia

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

Резюме

Целта на настоящата работа е да се изследват базалните серумни нива на инсулиноподобния растежен фактор-1 (ИРФ-1) и растежния хормон (РХ) при деца и юноши със захарен диабет тип 1 и да се съпоставят с тези при здрави деца.

Abstract

The aim of the current work was to evaluate serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and growth hormone (GH) in children and adolescents with diabetes mellitus type 1 and to compare them to healthy controls.

We investigated 128 diabetic children and

Изследвани са 128 деца със захарен диабет на възраст между 1 и 18 години и 68 здрави контроли на сходна възраст. Децата са разпределени в 5 групи според възрастта и степента на пубертетното развитие.

Установи се, че средните стойности на ИРФ-1 се увеличават с възрастта, като се наблюдава пик в пубертетните стадии IV-V както при контролите, така и при диабетиците. Във всички възрастови групи серумните концентрации на ИРФ-1 са по-ниски при децата с диабет в сравнение със здравите. Нивата на ИРФ-1 са намалени сигнификантно при пациентите с диабет в първата възрастова група (0-4 години) - $p < 0,01$, III група - предпубертетни деца - $p < 0,001$, IV група пубертетно развитие (II-III ст.) - $p < 0,001$ и V група с пубертетно развитие IV-V ст. - $p < 0,001$.

Не се установи сигнификантна разлика между диабетиците и контролите по отношение на базалните концентрации на растежния хормон.

Нашите данни сочат, че при деца с диабет, и особено в пубертетна възраст, са налице сигнификантни промени в нивото на ИРФ-1, което е отражение на патофизиологичните нарушения в оста РХ/ИРФ-1.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: растежен хормон, инсулиноподобен растежен фактор-1, захарен диабет тип 1.

Съвременното лечение и подобреният контрол на захарния диабет в детската възраст са причина изключително рядко да се наблюдава тежко изоставане в растежа. В последните години особено място в медицинската литература се отделя на изследване нарушената секреция и действие на растежния хормон (РХ) и на медиацията действието му в тъканите инсулиноподобен растежен фактор-1 (ИРФ-1) при различни патологични състояния, включително и при захарен диабет тип 1 (ЗД). В повечето проучвания се съобщава за повишени базални и средни 24-часови серумни концентрации на растежния хормон

adolescents, aged 1 to 18 years, and 68 healthy control subjects. All of them were divided in 5 groups according to age and puberty stage. We measured serum levels of IGF-1 and GH under basal conditions.

Mean values of IGF-1 increase with age and there is a peak at puberty stages IV-V in both diabetic patients and controls. In all age groups the serum level of IGF-1 is lower in diabetic patients in comparison to the healthy children. IGF-1 levels are reduced significantly in patients with diabetes mellitus from the first age group (0-4 y.) - $p < 0,01$, the third group (prepubertal children) - $p < 0,001$, the fourth group (puberty stage II-III) - $p < 0,001$ and the fifth group (puberty stage IV-V) - $p < 0,001$. There are no significant differences between the diabetic and control patients concerning basal concentrations of GH.

Our results support the presence of abnormalities of GH/IGF-1 axis in diabetic children and significant changes in IGF-1 levels, especially during puberty.

KEY WORDS: growth hormone, insulin-like growth factor-1, diabetes mellitus type 1.

и намалени серумни нива на ИРФ-1 при пациенти с диабет (1, 2, 9).

ИРФ-1 се синтезира локално в почти всички тъкани на организма, но основният му източник в циркулацията е черният дроб. Регулацията на синтезата и секрецията на ИРФ-1 се осъществява главно под влиянието на растежния хормон и инсулина. Важно значение има порталната концентрация на инсулина (3). При децата със захарен диабет независимо от вида на инсулина, броя на инсулиновите апликации и мястото на инжектиране не може да се постигне оптимално ниво на порталната инсулинемия,

което е основната причина за по-ниските серумни концентрации на ИРФ-1 (4).

Сравнително малко и разнопосочни са резултатите от изследванията на оста РХ-ИРФ-1 при деца със захарен диабет (10, 11). Трудностите са свързани с широките референтни граници и възрастовите промени в нивото на ИРФ-1, което налага в проучванията да се включат по-голям брой пациенти. От друга страна, нарушената регулация и синтеза на РХ и ИРФ-1 при децата с диабет имат важно клинично значение с оглед на интензивните растежни процеси в детската възраст, особено по време на пубертета (10).

Цел на настоящото проучване е да се изследват базалните серумни нива на РХ и ИРФ-1 при деца със захарен диабет тип 1 и да се съпоставят със съответните им нива при здрави деца, като се отчете влиянието на възрастта и пубертетното развитие.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването са включени 128 деца със захарен диабет тип 1 на възраст от 1,1 до 18 години (средна възраст $10,4 \pm 0,83$) и контролна група от 68 деца на възраст от 0,4 до 18 години (средна възраст $8,6 \pm 0,62$). В групата на диабетичите

са включени пациенти с различна продължителност на заболяването и различен метаболитен контрол. Всички деца са разпределени в 5 групи според възрастта и пубертетното им развитие. На таблица 1 е представена клиничната характеристика на изследваните групи.

Определянето на серумните нива на ИРФ-1 се извърши по инунорадиометричен метод (IGF-1 IRMA kit, Immunotech, France) със следните качествени характеристики: чувствителност на метода 3 ng/ml, кръстосана реактивност с растежния хормон, инсулина, проинсулина и инсулиноподобния растежен фактор-2, клоняща към 0.

Серумните концентрации на растежния хормон се определиха по имунофлуорометричен метод (DELFIА hGH kit, Wallac, Finland).

При всички деца РХ и ИРФ-1 са изследвани при базални условия - сутрин на гладно между 7 и 8 часа, преди апликацията на инсулин за пациентите с диабет. Серумите са съхранявани на -20°C до момента на изследването, с най-дълъг срок на съхранение до 3 месеца.

Определянето на антропометричните показатели - ръст и тегло, е осъществено в Клиниката по диабет на СБАЛ по детски болести. Пубертетното развитие (ПР) е оценено по степените на Танер.

Таблица 1. Клинична характеристика на изследваните групи
Table 1. Clinical characteristics of the study groups

Възрастови групи/ Age groups	Контроли/Controls			Деца с диабет/Diabetic children		
	Възраст (г.)/ Age (yrs)	Ръст/ Height (cm)	Тегло/ Weight (kg)	Възраст (г.)/ Age (yrs)	Ръст/ Height (cm)	Тегло/ Weight (kg)
I група до 4 години I group up to 4 yrs	$2,14 \pm 0,31$ n = 17	$87,11 \pm 3,56$ n = 17	$12,68 \pm 0,84$ n = 17	$2,72 \pm 0,18$ n = 16	$92,37 \pm 1,66$ n = 16	$13,71 \pm 0,53$ n = 16
II група (4-8 години) II group (4-8 yrs)	$5,84 \pm 0,32$ n = 10	$115,31 \pm 2,37$ n = 13	$20,39 \pm 1,14$ n = 13	$6,18 \pm 0,25$ n = 23	$118,74 \pm 2,24$ n = 23	$22,06$ n = 23
III група (> 8 години без пубертетно развитие) III group (> 8yrs without puberty)	$9,82 \pm 0,37$ n = 10	$134,95 \pm 2,81$ n = 11	$31,59 \pm 1,98$ n = 11	$9,86 \pm 0,28$ n = 18	$134,60 \pm 2,0$ n = 19	$29,59 \pm 1,25$ n = 19
IV група (Танер II-III) IV group (Tanner II-III)	$12,12 \pm 0,46$ n = 13	$151,81 \pm 2,83$ n = 13	$47,56 \pm 3,69$ n = 13	$11,84 \pm 0,29$ n = 30	$148,75 \pm 1,37$ n = 30	$37,68 \pm 1,17$ n = 30
V група (Танер IV-V) V group (Tanner IV-V)	$14,31 \pm 0,60$ n = 14	$163,25 \pm 2,73$ n = 14	$53,35 \pm 3,11$ n = 14	$15,07 \pm 0,31$ n = 41	$158,44 \pm 2,11$ n = 42	$49,98 \pm 1,94$ n = 42

За обработка на данните са използвани следните **статистически методи**: вариационен (критерии на Student's Fisher), графичен и корелационен анализ, като за статистически достоверни се приеха нива $< 0,05$. Резултатите са представени като средна стойност \pm средна грешка на стандартното отклонение.

РЕЗУЛТАТИ

Данните, получени от изследването на серумните концентрации на РХ и ИРФ-1, са представени на таблица 2.

1. Анализът на средните стойности на серумните нива на ИРФ-1 при здравите деца и юноши показва постепенно нарастване с възрастта и пик по време на пубертета - IV и V степен ПР по Танер (фиг. 1).

2. При децата и юношите със захарен диабет данните от средните нива на серумния ИРФ-1 в различните възрастови групи показва сходна тенденция за нарастване с възрастта, като най-високи стойности се установиха при децата с IV-V степен ПР по Танер (фиг. 1).

3. Във всички възрастови групи с изключение на II група (деца на възраст от 4 до 8 години) се установи статистически значимо намаление на серумните концентрации на ИРФ-1 при

децата с диабет в сравнение с контролите (фиг.1).

4. Между нивата на ИРФ-1 и РХ при децата с диабет не се доказва статистически значима корелация ($r = 0,136$, $p > 0,05$).

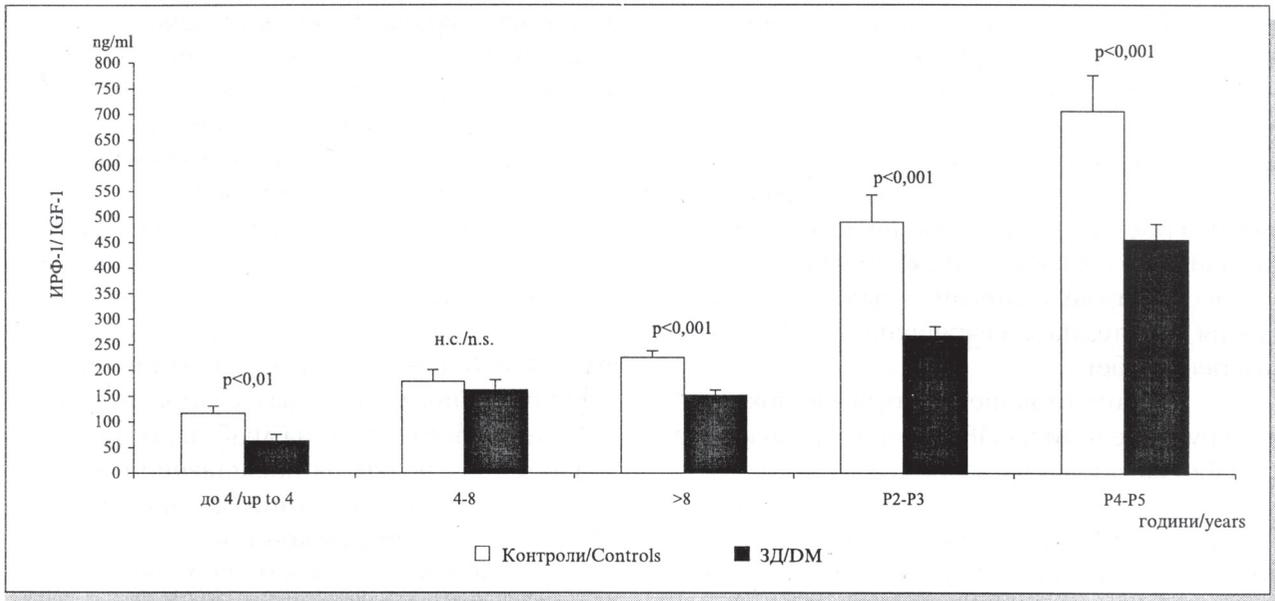
5. Не се намери статистически достоверна разлика в базалните серумни нива на растежния хормон между контролната група и децата с диабет, само очертана тенденция за по-високи стойности при пациентите с диабет ($2,02 \pm 0,35$, респективно $2,85 \pm 0,37$ mU/l, $p > 0,05$). В отделните възрастови групи тази тенденция е запазена с изключение на децата от 4-8-годишна възраст (фиг. 2).

ОБСЪЖДАНЕ

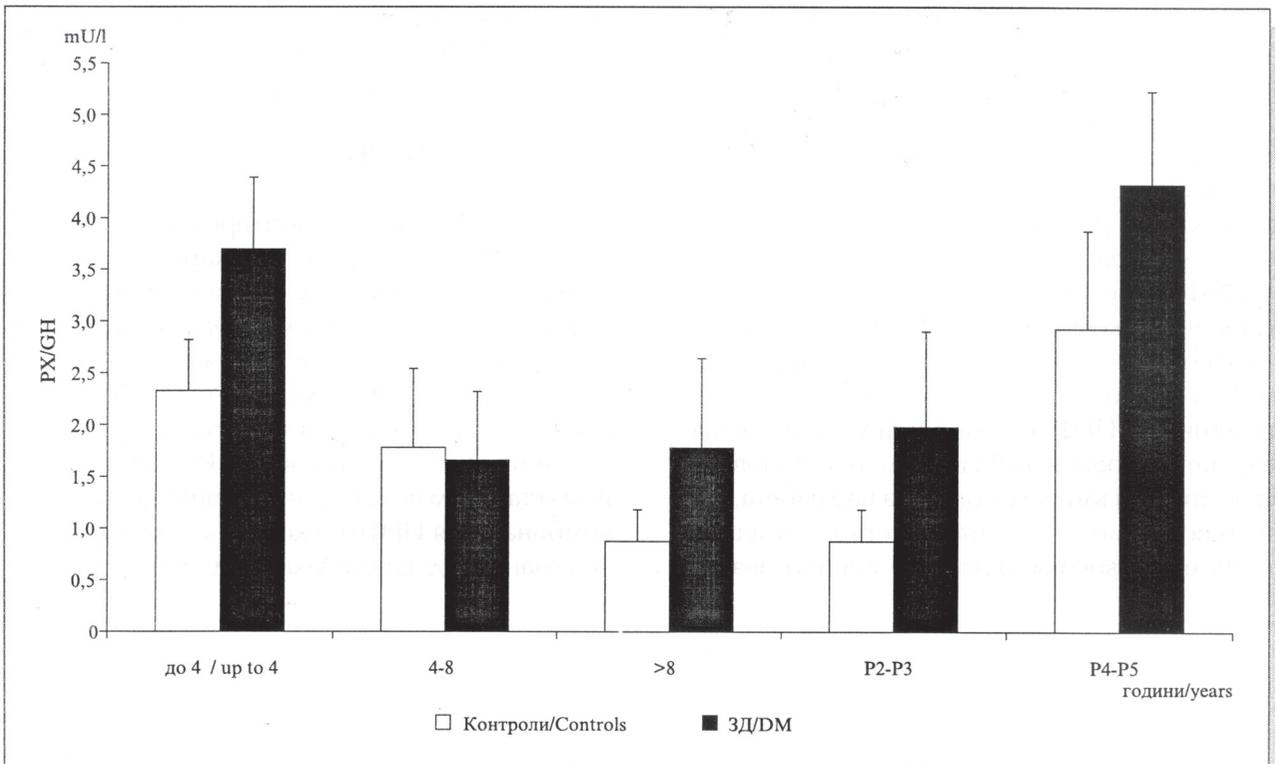
Захарният диабет е най-честото ендокринно заболяване в детската възраст, което при лош метаболитен контрол се отразява негативно върху физическото развитие на детето (7). Инсулиноподобните растежни фактори са от изключителна важност за растежа и развитието на организма, като след раждането, по време на детството и при възрастните за тези процеси отговаря главно ИРФ-1. Според Isaksson et al. (8) растежният хормон въздейства върху постнаталния растеж по два механизма: чрез стимулиране продукцията на ИРФ-1 в черния дроб - произведе-

Таблица 2. Средни стойности на серумните концентрации на РХ и ИРФ-1 в изследваните възрастови групи
Table 2. Median levels of GH and IGF-I in study age groups

Възрастови групи/ Age groups	ИРФ-1/IGF-I (ng/ml)		РХ/GH (mU/l)	
	Контроли/Controls	ЗД/DM	Контроли/Controls	ЗД/DM
I група (до 4 години) I group (up to 4 yrs)	116,93 \pm 13,57	61,62 \pm 13,95	2,33 \pm 0,49	3,7 \pm 0,69
II група (4-8 години) II group (4-8 yrs)	178,02 \pm 22,98	160,69 \pm 20,88	1,78 \pm 0,76	1,66 \pm 0,66
III група (над 8 години, без пубертетно развитие) III group (over 8 yrs, without puberty)	224,17 \pm 12,87	151,54 \pm 10,67	0,87 \pm 0,31	1,78 \pm 0,86
IV група (Танер II-III) IV group (Tanner II-III)	489,39 \pm 53,29	265,8 \pm 19,64	0,87 \pm 0,31	1,98 \pm 0,92
V група (Танер IV-V) V group (Tanner IV-V)	705,02 \pm 70,18	454,73 \pm 32,32	2,93 \pm 0,95	4,33 \pm 0,9



Фиг. 1. Серумни нива на инсулиноподобен растежен фактор-1 при деца с диабет и контроли н. с. - несигнификантно
Fig. 1. Serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in children with diabetes and controls n. s. - not significant



Фиг. 2. Серумни нива на растежен хормон (PX) при деца с диабет и контроли
Fig. 2. Serum levels of growth hormone (GH) in children with diabetes and controls

ният ИРФ-1 действа като ендокринен хормон и чрез стимулиране експресията на рецепторите на РХ в епифизарния хрущял, и съответно увеличаване на синтеза на ИРФ-1 по паракринен/автокринен механизъм.

Много експериментални и клинични проучвания през последните години посочват ролята на ИРФ-1 и в глюкозната хомеостаза (8), което насочва изследователите в търсене на нарушения в синтеза и секрецията на ИРФ-1 при захарен диабет.

Данните от нашето проучване показваха, че серумните нива на ИРФ-1 при здрави и деца с диабет са възрастово зависими. Те се увеличават по време на детството с пик през пубертета - IV и V степен ПР по Танер. Това вероятно е във връзка с променливите нива и различния циркаден ритъм на растежния хормон през съответните възрастови периоди (6, 10).

В повечето проучвания при децата със захарен диабет най-често се установяват намалени серумни нива на ИРФ-1 (1, 2, 3), тъй като за адекватната му синтеза в черния дроб се изисква достатъчно инсулин. Дори при пациенти на интензифицирано инсулиново лечение и с добър метаболитен контрол порталните нива на инсулина са ниски и не могат да достигнат физиологичните. Това води до намалена синтеза на ИРФ-1 и състоянието се описва като функционална резистентност към растежния хормон. Последната се характеризира с ниски серумни концентрации на ИРФ-1 при повишен ендогенен РХ, дори при лечение с рекомбинантен РХ. Причините за тези нарушения се търсят в пострецепторни дефекти за РХ в черния дроб и промени в свързващите протеини на ИРФ-1 (5, 6). От друга страна, увеличената секреция на РХ води до инсулинова резистентност и влошава контрола на диабета, особено по време на пубертета, когато секрецията на РХ е най-висока. Затова се препоръчва при

интензифицирано инсулиново лечение бързодействащият инсулин да се аплицира подкожно в абдоминалната област с оглед на по-бързото му навлизане в порталната система и по-висока портална инсулинемия, отколкото при инжектиране на инсулин на крайниците (13).

Нашите резултати доказаха наличието на статистически значими по-ниски серумни нива на ИРФ-1 при децата с диабет в сравнение със здравите деца, с изключение на възрастовата група от 4 до 8 години, когато растежните процеси не са така интензивни. Това е и възрастовата група с най-добър контрол на диабета, което по индиректен път подкрепя представените в медицинската литература данни за зависимост на ИРФ-1 от гликемичния контрол (11).

Анализът на базалните серумни концентрации на РХ показва наличието на тенденция за по-високи нива при децата с диабет в сравнение с контролите, като такава тенденция не се установи единствено във възрастовата група 4-8 години. Не се установи и корелация между серумните нива на ИРФ-1 и РХ, което показва значимостта и на други фактори в регулацията на оста РХ-ИРФ-1 като порталната инсулинемия и алиментарния статус (3, 6).

ОБОБЩЕНИЕ

Резултатите от нашето проучване върху нивото на ИРФ-1 при деца със захарен диабет потвърждават литературните данни и ни дават възможност да погледнем и от друг ъгъл върху причините за изоставането в растежа при някои от децата с диабет. Продължаването на проучванията в тази насока ще ни помогне да разгадаем сложните взаимодействия в оста РХ-ИРФ-1, както и да установим показанията за приложение на рекомбинантния ИРФ-1 в комплексния терапевтичен план при деца със захарен диабет.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Massa, G., L. Doms et al. Serum levels of GHBP and IGF-1 in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1993, 36, 239-243.
2. Cinaz, P., M. Kendirci et al. Serum levels of IGF-1 and IGFBP-3 in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 1996, 9, 475-482.
3. Brismar, K., E. Forbes et al. Effect of insulin on hepatic production of IGFBP-1, IGFBP-3 and IGF-1 in IDDM. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79, 1994, 3, 872-878.
4. Hanair, H. B., B. Sallerin-Caute et al. Insulin therapy and GH - IGF-I axis disorders in diabetes: impact of glycemic control and hepatic insulinization. *Diabetes & Metabolism*, 1996, 22, 245-250.
5. Zapf, J. The IGF-1 - Insulin relationship. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 1997, 10, 87-95.
6. Flyvbjerg, A., H. Orskov. In: Growth hormone and Insulin-like growth factor-1 in human and experimental diabetes. John Wiley & Sons, 1993, 9-30.
7. Derek Le Roith, A. A. Butler. Insulin-like growth factors in pediatric health and disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 84, 1999, 12, 4355-4361.
8. Isaksson, O., J. O. Jansson. Metabolic functions of liver-derived IGF 1. *Hormone Research*, 2001, 55 (suppl. 2), 18-21.
9. Mercado, M., G. Baumann. Characteristics of somatotrophic axis in IDDM. *Archives of Medical Research*, 1995, 1, 101-109.
10. Cianfarani, S., R. Bonfanti et al. Growth and IGFs in children with IDDM at the onset of disease: evidence for

normal growth, age dependency of the IGF system alterations, and presence of a small IGFBP-3 fragment in serum. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85, 2000, 11, 4162-4167.

11. Dills, D., C. Allen et al. IGF-1 is related to glycemic control in children and adolescents with newly diagnosed IDDM. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80, 1995, 7, 2139-2143.

12. Ekman, B., F. Nystrom, H. Arnqvist. Circulating IGF-1 concentrations are low and not correlated to glycemic control in adults with type 1 diabetes. 2000, 143, 505-510.

13. Vora, J., A. Burch, J. Peters et al. Relationship between absorption of radiolabeled soluble insulin subcutaneous blood flow and anthropometry. *Diabetes Care*, 1992, 15, 1484-1493.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р М. Аршинкова
СБАЛ по детски болести
"Княгиня Евдокия" ЕАД
ул. "Акад. Иван Гешов" 11, София 1606

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

M. Archinkova, MD
Clinic of Diabetes,
University Children's Hospital
11, Ac. Ivan Geshov Str.,
1606 Sofia, Bulgaria

Диетични подходи за лечение на затлъстяването

Ж. Бонева, П. Попиванов*, М. Протич, М. Боянов*

Отделение по ендокринология, МИ, МВР - София

*Клиника по ендокринология, МБАЛ "Александровска" - София

Dietary Approaches for Treatment of Obesity

Zh. Boneva, P. Popivanov*, M. Protich, M. Bojanov*

Department of Endocrinology, Hospital of Ministry of Internal affairs, Medical Institute - Sofia

*Clinic of Endocrinology, "Alexandrov's" Hospital - Sofia

Резюме

Диетата е крайъгълен камък в програмите за намаление на теглото. Предписваният енергиен прием трябва да се базира на оценката на енергийните нужди на пациента. Ниско енергийните диети се препоръчват за ефективно намаление на телесното тегло, докато за неговото поддържане се предпочитат нискомасните диети. Пациентите с високи нива на енергиен разход и с висока активност на симпатиковата нервна система реализират по-добър резултат при диетично лечение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хипокалорична диета, нискомасна диета, енергиен прием, енергиен разход, затлъстяване.

Abstract

Diet is one of the cornerstones of a weight loss programme. The prescribed energy intake should be based on an estimate of the patient's energy requirements. For effective weight loss induction LEDs are usually recommended, whereas the low-fat diet is preferred for weight maintenance. In dietary treatment programmes of obesity, patients with high levels of energy expenditure and greater SNS activity achieve greater long-term weight loss than those with lower levels.

KEY WORDS: hypocaloric diet, low-fat diets, energy intake, energy expenditure, obesity.

Диетолечението, физическата активност и промяната в стила на живот се обозначават като базисна терапия в програмите за лечение на затлъстяването. За да бъде ефикасна, всяка програма за сваляне на излишното тегло трябва да се базира на дългосрочен подход.

В популярната и медицинската литература от близкото и по-далечното минало съществуват огромен брой диети за намаление на теглото. Много от тях са:

- с множество странични ефекти;
- не се базират на здравословни принципи;
- не осигуряват адекватни пропорции от основните хранителни вещества;
- не спомагат за формиране на нов хранителен стереотип;
- често водят до обезкуражаване на пациентите поради формиране на нереалистични очаквания (1, 15).

ДНЕВНИ ЕНЕРГИЙНИ НУЖДИ

Ограничаването на хранителния прием и постигането на отрицателен енергиен баланс представлява крайъгълен камък във всички програми за отслабване. Енергийният прием трябва да бъде намален до ниво, при което мастните депа се мобилизират, за да покрият дневните енергийни нужди (3).

Определянето на дневните енергийни нужди е първата стъпка при съставянето на диетичните режими.

Енергийният разход включва базалния метаболизъм (resting metabolic rate - RMR), постпрандиалната термогенеза и спонтанната двигателна активност. Дневните енергийни нужди варират в зависимост от теглото на индивида, нивото на физическа активност, пола и възрастта (3). Затлъстелите хора поради високото си телесно тегло имат по-високи енергийни нужди за всяко ниво на физическа активност в сравнение с незатлъстелите (10).

Метаболитната скорост в покой (МСП) може да бъде измерена чрез индиректна калориметрия. С висока точност може да бъде изчислена с помощта на формули, отчитащи пола, теглото и възрастта, а умножението на RMR с коефициент на активност, специфичен за всяко ниво на двигателна активност, определя дневните енергийни нужди (3).

Алтернативна формула за определяне на REE (resting energy expenditure) е формулата на Mifflin et al.:

$$REE = [9,99 \times \text{weight (kg)}] + [6,25 \times \text{height (cm)}] - [4,92 \times \text{age (yrs)}] + [166 \times \text{sex: male} = 1; \text{female} = 0] - 16(\text{kcal}/24 \text{ h}).$$

Определяне на RMR може да стане също чрез използване на биоимпеданс или на таблици (9).

Енергийната стойност на предписваната на конкретния болен диета представлява разликата от дневните енергийни нужди и препоръчвания дневен калориен дефицит. Този дефицит може да бъде от умерен до значителен в зависимост от степента на затлъстяването, наличието на

Таблица 1. Оценка на енергийните нужди (СЗО, 1998) (3)

Table 1. Estimating energy needs (WHO, 1998) (3)

Мъже/Men	
18 до 30 г./18 to 30 yrs	= [0,0630 x идеално т. т. (kg) + 2,8957] x 240 kcal/24 h
31 до 60 г./31 to 60 yrs	= [0,0484 x идеално т. т. (kg) + 3,6534] x 240 kcal/24 h
Жени/Women	
18 до 31 г./18 to 31 yrs	= [0,0621 x идеално т. т. (kg) + 2,0357] x 240 kcal/24 h
31 до 60 г./31 to 60 yrs	= [0,0342 x идеално т. т. (kg) + 3,5377] x 240 kcal/24 h
Нива на активност/Activity level	Фактор на активност/Activity factor
Ниска/Low	1,3
Умерена/Intermediate	1,5
Висока/High	1,7
Общият енергиен разход/ Total energy expenditure	= МСП x фактор на активност = RMR x activity factor

допълнителни рискови фактори и придружаващи заболявания и целите, които си поставя съответната програма за отслабване (7).

ВИДОВЕ ДИЕТИЧНИ РЕЖИМИ

Диференцирането на диетичните режими се извършва най-често в зависимост от енергийната им стойност.

Гладуване

Дефинира се като енергиен прием на по-малко от 200 kcal/24 h. Повече от 50% от бързата загуба на тегло при този метод е под формата на вода и соли, създаващо риск от възникване на хипотензия, диселектролитемия и кетоза, а приложена за по-дълго време - от сериозни неврологични, сърдечно-съдови, хормонални и имунологични усложнения, поради което вече не се използва за лечение на затлъстяването.

Много ниско енергийни диети (МНЕД)

МНЕД доставят 200-800 kcal/24 h. Главното им предимство е бързата загуба на тегло, което е средно 0,780 kg/24 h през първата седмица от приложението им (главно за сметка на вода и соли) и средно 0,280 kg/24 h през третата седмица. Енергийният им състав е много трудно да бъде доставен с естествени храни. В миналото много популярни бяха т. нар. формулни диети, доставящи 250-800 kcal/24 h под формата на напитки или прахове. През 70-те години много популярни са били диетите с течен протеин, вариант на които е т. нар. "диета на последния шанс". Диетите от този период са били неиздържани по отношение на състава на макронутри-

ентите, с много странични ефекти и дори съобщения за около 60 случая на ВСС (внезапна сърдечна смърт), свързана с камерна тахикардия и други ритъмни нарушения, поради което приложението им е било преустановено.

Днес се счита за доказано, че МНЕД, съдържащи под 800 kcal/24h, са по-рискови, по-лошо се приемат и не водят до по-изразено отслабване от тези, съдържащи 800 kcal/24 h. Сигурността и безопасността при приложението им зависят от правилния подбор на пациентите, внимателния медицински контрол, воден от опитни лекари, диетолози и психотерапевти (за предпочитане в специализирани медицински центрове) (1). През 1990 г. The American Dietetic Association разработи конкретни критерии за приложението на МНЕД:

1. Най-малко 30% свръхтегло и/или ИТМ над 32 kg/m².

2. Отсъствие на следните състояния: бременност и лактация, неоплазми, чернодробни заболявания, бъбречна недостатъчност, сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, сериозни психични заболявания, церебро-васкуларни заболявания.

3. Възраст до 60 години.

Уместно е използването на тези диети, когато е необходима бърза загуба на тегло - например при елективна хирургия или при някои придружаващи заболявания, като пациенти със захарен диабет тип 2, които не отговарят на традиционното диетично лечение.

МНЕД трябва да се предшества от приложение на 2-4-седмична добре балансирана диета с калораж 1200 kcal/24 h, приспособяваща организма към калориен дефицит. Максимална-

Таблица 2. Примерен състав на НЕД (3)

Table 2. Composition of LED (3)

Нутриент/Nutrient	Препоръчан прием/Recommended intake
kcal/24 h	500-1000 kcal/24 h под енергийните нужди/below energy requirements
Мазнини/Total fats	20-30% от калоража/of total calories
- сатурирани/saturated	под/ below 10 (8) %
- мононенаситени/monounsaturated	под/below 15 %
- полиненаситени/polyunsaturated	под/below 10 %
Белтъчини/Proteins	под/below 15 %
Въглехидрати/Carbohydrates	55-65 %
Фибри/Fibres	20-30 g/24 h
Витамини, минерали/Vitamins, minerals	

та продължителност на диетата се ограничава до 12-16 седмици, за да не се допуснат сърдечно-съдови усложнения или състояния, свързани с повишен белтъчен катаболизъм. Диетата задължително трябва да се последва от два периода:

А. Период на захранване 2-4 седмици (обратно адаптиране към нормално хранене).

Б. Период на поддържане - най-малко 1 година, с цел създаване на нови хранителни стереотипи, за да не се допусне повторно напълняване. Задължително условие е наличието на повишен двигателен режим (15).

Ниско енергийни диети (НЕД)

НЕД съдържат най-често 800-1500 kcal/24 h и се състоят от естествени храни. Те водят до среден темп на отслабване 300-700 g седмично. НЕД са ниско мазни, богати на комплексни въглеhidрати и фибри, с фиксирани енергетични количества. Диети, съдържащи повече от 1200 kcal/24 h, се означават като диети с балансиран дефицит. В последните години се препоръчва умереният калориен дефицит от 500-600 kcal от дневните енергийни нужди (3).

СЪСТАВ НА МАКРОНУТРИЕНТИТЕ

Днес не подлежи на оспорване, че не само увеличеният общ калораж на храната има значение за развитие на затлъстяването, но и относителният дял на основните хранителни вещества в нея. През 1990 г. The National Food Survey

във Великобритания отбелязва, че от 1970 г. средният общ калориен прием е намалял с около 20%, но разпространението на затлъстяването се е удвоило (6, 12).

Теорията за енергийната плътност на храната (ЕП) е създадена от Rolls et al. през 90-те години, доразвита впоследствие от други автори. ЕП се дефинира като количеството енергия, съдържащо се в единица тегло от определена храна (kcal/g).

Holt et al. създават понятието индекс на насищане (satiety index) (ИЗ). Висок ИЗ имат храните с ниска ЕП - с високо съдържание на протеини, комплексни въглеhidрати, фибри и вода. Храните с високо мазно съдържание са по-вкусни, със слаби насищащи свойства, предизвикващи хиперфагия и склонност към междинни храненияя. Т. нар. "западна диета", която съдържа повече от 30% мазнини в състава си, води до повишаване на теглото. Главните механизми се свързват с високата ЕП на мазнините (9 kcal/g) и намаления капацитет за тяхното окисление, който често е налице при затлъстелите хора (4, 9, 12).

При съставяне на диетичните режими за редукция на теглото особено внимание се обръща на типа на мазнините поради различното влияние, което оказват върху организма. Това е още по-важно при наличие на придружаващи затлъстяването заболявания (захарен диабет, ИБС, АХ, дислипидемия) (8).

Благоприятният ефект на препоръчвания висок въглеhidратен състав се отнася за сложни-

Таблица 3. Сравнение на храните според енергийната им плътност (4)

Table 3. Comparisons of energy density of foods (4)

	Храни с висока ЕП/ High energy density	Храни с ниска ЕП/ Low energy density
Макронутриенти/ Macronutrients	висок % прости захари/high sugar висок % мазнини/high fat	висок % комплексни въглеhidрати и фибри/high fiber висок % протеини/high protein
Обем за порция/ Volume per portion	малък/ low	голям/ high
Отличителни черти/ Sensory features	сладки, мазни, предимно твърди, т. нар. "вкусни храни"/ sweet, fat, "palatable foods"	предимно течни, т. нар. "храни, предизвикващи ситост"/ watery, "satiating foods"
Примери/ Example foods	шоколад, чипс, торти, кейкове/ chocolate, chips, cakes	плодове, зеленчуци, риба, овесена каша и др./ fruit, vegetable, porridge, fish

те въглеhidрати, съдържащи се в пълнозърнестите храни, плодовете и зеленчуците. Това са храни с нисък гликемичен, но висок засищащ индекс, ниска ЕП, а също с високо съдържание на витамини, минерали и фибри.

Фибрите (разтворими и неразтворими) осигуряват чувство за ситост и пълнота в стомаха, намаляват ЕП на храната, намаляват степента на чревна абсорбция, повишават моториката на стомашно-чревния тракт. Освен за контрола на телесното тегло имат значение и за понижаване нивата на холестерола и артериалното налягане. Препоръчвани количества - до 30 g дневно (5).

Добавянето на **витамини и минерали** към диетата е необходимо при съставяне на диетични режими, съдържащи по-малко от 1200 kcal дневно.

Препоръчваният дял на **белтъчините** в НЕД е 12-15% от общия калораж. При увредена бъбречна функция той може съответно да бъде намален, но не под 0,6 g/kg поради риск от увеличение на белтъчния катаболизъм. Много експериментални данни посочват, че белтъците имат високи засищащи свойства.

При липса на противопоказания за приложението им и при лимитиране на продължителността на прилагане високобелтъчните диети могат да се използват в програмите за отслабване (1).

Алкохол. В множество епидемиологични проучвания алкохолната консумация се свързва с по-голямо разпространение на затлъстяването. Алкохолът е носител на енергия - 7,3 kcal/g. Той повишава апетита и обуславя свръхконсумация на мазнини. Потиска окислението на мазнините и по този начин спомага за увеличение на мастното депо. Алкохолният прием трябва да бъде ограничен до подходящи количества, изразяващи се в едно стандартно питие дневно за жените и две - за мъжете.

1 стандартно питие
= 12 унции (339,6 g) бира
= 1,5 унции (42,9 g) концентрат
= 5 унции (141,5 g) вино (1, 14, 15)

ЦЕЛИ И ПРОГНОСТИЧНИ КРИТЕРИИ ЗА УСПЕХ НА ПРОГРАМИТЕ ЗА ОТСЛАБВАНЕ

Първоначална цел на всяка програма е редуцията на тегло с 5-10% от първоначалното. Добре известно е, че дори това понижаване на теглото значително подобрява метаболитните усложнения и рисковете, свързани със затлъстяването. Освен това представлява реалистична цел, която не води до обезкуражаване и отказ от програмата. Резултатите са по-добри при клинич-

Таблица 4. Метаболитни ефекти на хранителните мазнини (8)
Table 4. Metabolic effects of dietary fats (8)

Тип мазнини/Type of fat	Ефект/Effect
Сатурирани (месо, млечни продукти)/ Saturated (meat, dairy)	повишават LDL, намаляват HDL/ increase LDL, decrease HDL
Трансненаситени МК - неблагоприятно преработени растителни масла/ Trans-fatty acids	повишават LDL и триглицеридите, понижават инсулиновата чувствителност/ increase LDL and TG, decrease insulin sensitivity
Мононенасатурирани (маслиново, рапично масло)/ Monounsaturated (olive, rape oil)	понижават LDL, повишават HDL/ decrease LDL, increase HDL
Полиненаситени n-6 МК растителни (соя, орех)/ Polyunsaturated n-6 fatty acids-plants (soya, walnut)	анти тромботично, антиаритмично/ antithrombotic, antiarrhythmic
Полиненаситени n-3 МК (риба)/ Polyunsaturated n-3 fatty acids (fish)	понижават триглицеридите, повишават инсулиновата чувствителност, анти тромботично, антиаритмично/ decrease TG, increase insulin sensitivity, antithrombotic, antiarrhythmic

ни проучвания, провеждани в специализирани клиники и санаториуми под контрола на опитни лекари, диетолози и психотерапевти, в сравнение с проучванията върху програми, провеждани от неспециалисти.

Поддържането на вече редуцираното тегло е главното предизвикателство в програмите за отслабване. То се дефинира като:

- наддаване на тегло, по-малко от 3 kg за две години;

- поддържане на редуцията в обиколката на талията под 4,1 cm за същия период (1, 13).

Смята се, че докато редуцията на тегло се постига посредством използването на НЕД, то предпазването от повторно напълняване се постига с изграждане на нови хранителни стереотипи и придържане към принципите на т. нар. нискомастни диети. За да се улесни спазването на диетичния режим, при съставянето му е необходимо съобразяване на множество фактори: предпочитания на пациентите към определени храни, икономически и образователни фактори, социална и персонална способност за преценка необходимостта от промяна в стила на живот, степен на затлъстяване, предшестващи опити за отслабване, семейна и социална подкрепа, рискови фактори и съпътстващи заболявания. Установено е, че честите контакти и продължителността на разговорите при консултациите между пациентите и медицинските специалисти положително корелират с успеха от лечението, защото съдействат за поддържане на мотивацията и постоянството от страна на пациентите (1, 13).

Причини за неуспех

Повече от 50% от затлъстелите хора ежегодно предприемат диети за намаление на теглото. При повече от 90% от тях отслабването се последва от бързо възстановяване на изходното или дори по-високо тегло.

При незатлъстелите хора телесното тегло се поддържа в тесни граници от множество сложни взаимносвързани **хомеостатични механизми**, включващи периферни и централни звена на контрол - хипоталамичните центрове и въздействащите върху тях "катаболни" и "анаболни" невропептиди, хормонални и хуморални фактори на мастната тъкан, гастро-интестиналните хормони,

инсулина, хипофизо-надбъбречната ос, симпатиковата нервна система (СНС) и т. н. Резките промени в теглото в резултат на гладуване или прехранване са стресов фактор, включващ компенсаторни усилия за възстановяване на теглото към изходното. През 80-те години W. Bennett въвежда понятието "set point" - хипотетичен параметър, около който се организира регулацията на енергийния баланс. Характерно за затлъстелите хора е, че те постигат "set point" при по-високо от нормалното за тяхната височина и възраст тегло, а причините за това са най-често генетично детерминирани. При ограничаване на хранителния прием се стига до намаление на мастната, но също и на немасната телесна маса, което води до понижаване на RMR и понижаване на активност на СНС. Ясно е, че за да се стабилизира теглото на по-ниско ниво, RMR трябва да се върне към нормата. Това е много трудно, но се счита, че повишаване активността на СНС може да се постигне с редовна двигателна активност, придружаваща диетичните ограничения. Освен върху СНС физическата активност оказва положителен ефект и върху лептиновата концентрация, инсулиновата чувствителност, окислението на субстратите, съхранява немасната маса и може би е един от факторите за "излъгване" на "set point" при лечение на затлъстяването. Използването на медикаменти, повишаващи активността на СНС, а също така препоръчаното в последните години придържане към умерен енергиен дефицит има същия смисъл (2, 11).

Позитивни прогностични критерии за успех на диетичното лечение

Това са:

- високо инициално телесно тегло;
- висок RMR;
- висок 24-часов енергиен разход;
- висока степен на окисление на мазнините;
- висока активност на СНС;
- висока плазмена концентрация на дихидротестостерона;
- висока степен на самоконтрол и постоянство;
- висока квалификация на провеждащите програмите екипи;
- приложение на цялостната базална те-

рапия - диетичен режим, движение, промяна в стила на живот (3).

Идеалната диета е вкусна, с висок засищач капацитет, доставяща необходимите хранителни вещества, ефективна, без усложнения от прилагането ѝ, възприемаща се добре от пациентите. Въпреки наличието на огромен брой

диетични режими не е познат съставът на "идеалната" диета, но спазването на нискокалоричен режим е абсолютно необходимо. От друга страна, затлъстяването е хронично заболяване, което не може да бъде излекувано само с една диета. Контролът върху теглото би трябвало да се възприема като усилие, продължаващо цял живот.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. AACE/ACE Obesity Task Force. AACE/ACE position statement on the prevention, diagnosis and treatment of obesity. *Endocr Pract*, 4, 1998, 5, 297-329.
2. Astrup, A. The Sympathetic nervous system as a target for intervention in obesity. *Int J Obes*, 1995, 19, 524-528.
3. Astrup, A. Dietary approaches to reducing body weight. *Clin Endocr Metab*, 13, 1999, 1, 109-120.
4. Drewnowski, A. Intense sweeteners and energy density of foods: implication for weight control. *Eur J Clin Nutr*, 1999, 53, 757-763.
5. Foreyt, J. P., W. S. Poston. The challenge of diet, exercise and lifestyle modification in the management of obese diabetic patient. *Int J Obes*, 1999, 23, S5-S11.
6. Haderman, W. et al. Intervention to prevent weight gain. *Int J Obes*, 2000, 24, 131-143.
7. Kopelman, P. G. The management of obesity and related disorders. Martin Dunitz hTD, UK, London, 2001.
8. Lenhard, J. et al. The effect of fat vs carbohydrates on the etiology of type 2 diabetes. Presented at the 60th Scientific Sessions of the American Diabetic Association, 2000, San Antonio.
9. Mifflin, M. D. et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Int J Clin Nutr*, 1990, 51, 241-247.
10. Ravussin, E. Low resting metabolic rate as a risk factor for weight gain: role of the sympathetic nervous system. *Int J Obes*, 1995, 19, s8-s9.
11. Saris, W. H. M. Effects of energy restriction and exercise on the sympathetic nervous system. *Int J Obes*, 1995, 19, s17-s23.
12. Schulz, Y. Macronutrients and energy balance in obesity. *Metabolism*, 44, 1995, 9, 7-11.
13. The Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults - NAASO, US NIH Publication No 00-4084, Oct. 2000.
14. Tremblay, A., S. St-Pierre. The hyperphagic effect of a high fat diet and alcohol intake persist after control for energy density. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63, 479-482.
15. Wadden, T. A. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction: results of clinical research trials. *Arch Intern Med*, 1993, 119, 668-693.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Ж. Бонева
Отделение по ендокринология
МИ - МВР- ЦКБ
бул. "Ген. Скобелев" 79, София 1606

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Zh. Boneva, MD
Department of Endocrinology
Hospital of Ministry of Internal affairs,
Medical Institute
79, Gen. Scobelev Blvd
1606 Sofia, Bulgaria

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 избран превод на български.

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишеща машина или компютър, на хартия формат А4 (21 x 30 см), 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 Arabic num-

Илюстрации и таблици

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

Книгопис

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

Примери:

Статия от списание:

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

bers 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 СНМД в България
Journal
of Bulgarian Society
of Endocrinology (BSE)**

Главен редактор:
Проф. Боян Лозанов
Научен секретар:
Доц. Филип Куманов
Стилов редактор: Багра Делчева
Редактор на английски:
Д-р Александър Шинков
Отговорен редактор: Румен Нинов
Първа корица и графичен дизайн:
Румен Нинов

Editor-in-chief: Prof. B. Lozanov
Scientific secretary:
Assoc. prof. Ph. Kumanov
Style editor: Bagra Delcheva
English editor: Alexander Shinkov, MD
Art director: Rumén Ninov