



# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

## Списание на Научното сдружение по ендокринология към СМД в България

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

### Редакционна колегия:

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

### Редакционен съвет:

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

### Международен научен съвет:

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

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

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

### Editorial Board:

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

### Advisory Board:

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

### International Scientific Board:

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

## Списание

**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

том I, кн. 3, ноември 1996

Този брой съдържа статии, изнесени на II национален симпозиум „Академик И. Пенчев“, състоял се на 12.09.1996 г. в град Плевен, със спонсорството на фармацевтичната фирма „NOVO-NORDISK“

**Съдържание****Редакционна статия**

Световният диабетен ден – 14 ноември 1996 г., под лозунга „Инсулин за живот“ . . . . . 4

**Обзори**

*Д. Коев:* Съвременен инсулиново лечение . . . . . 6  
*К. Коприварова:* Инсулиново лечение на захарния диабет при деца и юноши . . . . . 15  
*Малина Петкова:* Инсулинови аналози . . . . . 22  
*Вл. Христов:* Гликиран хемоглобин и мониторинг на дълготрайния контрол на диабета . . . . . 32

**Оригинални статии**

*Цв. Танкова, Г. Даковска, П. Козловски, Д. Коев, И. Атанасова, Н. Асланова и М. Карапеева:* Оценка на ефективността на петдневна структурирана програма за обучение . . . . . 40  
*Л. Балабански, Т. Станкушева, А. Кръстева, Д. Попова, П. Левион, Е. Дончева:* Възможности на лечебното хранене при неинсулинозависим захарен диабет . . . . . 46  
*Н. Овчарова, Д. Коев, П. Ангелова-Гатева, А. Киряков:* Лечение с Glucosabay (акарбоза) на диабетно болни с неинсулинозависим захарен диабет с вторична резистентност към сулфанилурейни препарати . . . . . 52  
*Цв. Танкова, А. Христова, Д. Коев:* Лечение на болни с диабетна невропатия с Milgamma N . . . . . 57  
*К. Визев, М. Радева, Д. Чаръкчиев, Д. Коев:* Лечение на периферната диабетна макроангиопатия със Sulodexide (Vessel Due F) . . . . . 62

**За клиничата практика**

*А-М. Борисова, Д. Коев:* Неадекватно поведение – причина за нестабилен захарен диабет при болен с инсулинова инфузна помпа . . . . . 68

**In memoriam**

Професор д-р Тодор Т. Стайков (1924–1996) . . . . . 71

**Научни форуми**

*Каленгар:* Международните научни прояви в областта на ендокринологията и болестите на обмяната на веществата през 1997 година . . . . . 72  
**Хроника** . . . . . 74  
**Указания за авторите** . . . . . 74  
**Талон за абонамент** . . . . . 79

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център по ендокринология и геронтология ул. „Даме Груев“ № 6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987-85-88; факс (0359) (02) 874-145.  
 Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар

## Journal

**ENDOCRINOLOGIA**

vol. I, Number 3, November 1996

*This issue contains reviews and original papers presented at the II National symposium „Acad. I. Penchev” held on 12 September 1996 in Pleven and sponsored by „NOVO-NORDISK” Company*

**Contents****Редакционна статия**

World diabetes day – 14 November 1996 under the motto “Insulin for life” ..... 4

**Reviews**

*D. Koev:* Current insulin treatment ..... 6  
*K. Koprivarova:* Insulin treatment of diabetes mellitus in children and adolescents ..... 15  
*Malina Petkova:* Insulin analogues ..... 22  
*V. Christov:* Glycated haemoglobin and the monitoring of long-term diabetic control ..... 32

**Original reports**

*T. Tankova, G. Dakovska, P. Kozlovski, D. Koev, I. Atanassova, N. Aslanova and M. Karapeeva:* Evaluation of the efficacy of a five-day structured teaching program for diabetic patients ..... 40  
*L. Balabanski, T. Stancucsheva, A. Krusteva, D. Popova, P. Levion, E. Dontcheva:* Possibilities of the diet treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus ..... 46  
*N. Ovcharova, D. Koev, P. Angelova-Gateva, A. Kiriakov:* Glucobay (acarbose) treatment of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary sulphonylureas failure ..... 52  
*T. Tankova, A. Hristova and D. Koev:* Treatment of diabetic neuropathy with Milgamma N ..... 57  
*K. Vizev, M. Radeva, D. Tcharactchiev, D. Koev:* Treatment of peripheral diabetic macroangiopathy with sulodexide (Vessel due F) ..... 62

**For clinical practice**

*A. M. Borisova, D. Koev:* Inappropriate behaviour – a cause for brittle diabetes mellitus in a patient with constant subcutaneous insulin infusion ..... 68

**In memoriam**

Professor Dr. Todor T. Staikov (1924–1996) ..... 71

**Scientific forums**

*Calendar:* of scientific international events in endocrinology – 1997 and metabolic diseases ..... 72

**New Items****Instructions to Authors**

..... 74  
 ..... 79

**Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology**

6 Dame Gruev Str., Sofia 1303 – Bulgaria; phone (0359) (02)987-85-88; phax (0359) (02)-874-145

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

## Световният диабетен ден – 14 ноември 1996 г., под лозунга „Инсулин за живот“

### World Diabetes Day – 14 November 1996 under the motto “INSULIN FOR LIFE”

Всяка година 14 ноември – рождения ден на д-р Фредерик Бантинг – се чества като Световен диабетен ден. И тази година той ще бъде отбелязан във всички страни и ще стане повод за равностметка на постиженията и неуспехите в лечението на захарния диабет. Честването на световния диабетен ден тази година съвпада и с юбилейната 75-годишнина от откриването на инсулина и първото му прилагане при диабетно болен. Затова съвсем закономерно е, че лозунгът, под който ще премине тази година световният диабетен ден, е „Инсулин за живот“.

Инсулиновото лечение е спасило от гибел милиони хора. Но и днес в редица райони на света инсулинът не достига и това е трагедия за болните и техните семейства. Въпреки тежката икономическа криза в България здравеопазната система съумява да осигури безплатно всички съвременни видове инсулин в достатъчни количества за нуждаещите се болни. Наред с това се увеличава и броят на болните, които получават безплатно средства за самоконтрол на гликемията и глюкозурията в дома. Ето защо днешното предизвикателство към българските лекари е да издигнат на най-високо професио-

World Diabetes Day is celebrated every year on the 14th of November - the birthday of Dr. Frederick Banting. This year the Day will be marked in all countries and it will be an occasion for balance-sheet of achievements and failures in the treatment of diabetes mellitus. The celebration of World Diabetes Day this year coincides with the 75 year jubilee of the discovery of insulin and its first administration to man. That is why it is justified that the motto of the World Diabetes Day is "Insulin for life."

Insulin treatment saved millions of patients from death. Nevertheless, even nowadays there is a shortage of insulin in some regions of the world and this is a tragedy for the patients and their families. In spite of the severe economic crisis in Bulgaria the public health care system succeeds in supplying the patients with all kinds of insulin free of charge. Moreover, there is an increase of the number of patients receiving tools for self-control of glycaemia and glycosuria also free of charge. The current challenge for the Bulgarian doctors is to reach the highest professional level of the quality of insulin treatment and diabetes care. A number of measures in this field are envisaged in the recently approved by the

нално ниво качеството на инсулиновото лечение, както и качеството на всеотрядните диабетни грижи. Редица мерки в това отношение са предвидени в приетата наскоро от Министерството на здравеопазването нова Национална програма за борба със захарния диабет до 2000 г. Един от важните приоритети в програмата е въвеждането на национална система за обучение по захарен диабет. Материална и методическа помощ за изграждане на тази система ще окажат датското правителство и фирмата „Ново Нордиск“. Добре обучените болни ще създадат условия за въвеждане на интензифицирано инсулиново лечение като рутинна практика при инсулинозависимия захарен диабет. Този терапевтичен подход се оказва решаващ за предотвратяване на късните инвалидизиращи диабетни усложнения.

Друг важен приоритет в програмата е подобряването на специализираните медицински грижи при вече развитите се диабетни усложнения. Предвидени са средства и организационни решения за обзавеждане и пълноценно функциониране на нови лазерни лаборатории в страната за лечение на диабетната ретинопатия, създаване на център за профилактика и лечение на диабетното стъпало, доставяне на достатъчно тестове за определяне на микроалбумията в районните болници, за ранна диагностика на диабетната невропатия и т.н.

Научното дружество по ендокринология, което обединява българските ендокринологи, си сътрудничи тясно с българската асоциация „Диабет“ и органите на Министерството на здравеопазването и е един от инициаторите и главен двигател на мерките за подобряване на медицинските грижи и лечението на болните от диабет. Този брой на списание „Ендокринология“ отговаря на нуждата да се повишават непрекъснато и да се осъвременяват знанията и уменията на българските ендокринологи в лечението на захарния диабет. Съчетавайки професионализма с високото гражданско чувство за отговорност пред нашите болни и обществото, те ще могат да осигурят такова практическо лечение на болните, което ще позволи да се постигнат високите цели на Сент-Винсентската декларация от 1989 г. – рязко намаляване на честотата и тежестта на диабетните усложнения и нормален живот на болните от диабет.

**От редакционната колегия  
на сп. „Ендокринология“**

Ministry of Health new national program for diabetes mellitus until the year 2000. One of the main priorities in the program is the introduction of a national system for the diabetic patients' education. Financial and methodical help for applying this system will be provided by the Danish Government and Novo-Nordisk company. Well-educated patients are a pre-requisite for the implementation of intensified insulin therapy as a routine practice in insulin-dependent diabetes mellitus. This therapeutic approach proved to be crucial for the prevention of late diabetic complications.

Another important priority in this program is an improvement of the specialized medical care for the already existent diabetic complications. Resources and organization are foreseen for the equipment and complete functioning of new laser laboratories for treatment of diabetic retinopathy, foundation of a center for prevention and treatment of diabetic foot, sufficient supply of tests for determination of microalbuminuria in district hospitals for early detection of diabetic nephropathy, etc.

The Bulgarian Society of Endocrinology is in close collaboration with the civic Bulgarian Diabetes Association and the Ministry of Health and it is an initiator and main factor for the measures of improvement of medical care and treatment of diabetic patients. This issue of the journal "Endocrinologia" responds to the necessity to improve continuously the knowledge and skills of Bulgarian endocrinologists in the management of diabetes mellitus. Combining professionalism and responsibility for the patients and society they will provide both treatment and care to achieve the aims of Saint-Vincent Declaration from 1989: to decrease dramatically the incidence and severity of diabetic complications and to ensure well-being and better life for the diabetic patients.

**Editorial Board**

# Съвременно инсулиново лечение

**Д. Коев**

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

## Current insulin treatment

**D. Koev**

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

### Резюме

Съвременните схващания за инсулиново лечение са под знака на резултатите от 10-годишното американско проучване на контрола и усложненията на захарния диабет (DCCT). Това проучване показва, че интензифицираното инсулиново лечение с многократни инсулинови инжекции или инсулинови помпи с постигане на стриктен гликемичен контрол предотвратява развитието на специфичните диабетни усложнения и разширява показанията за интензифицирано лечение, което вече може да се приеме като рутинен терапевтичен подход при инсулинозависимия захарен диабет в рамките на структурирана програма за лечение и обучение на болните. От друга страна обаче, този терапевтичен подход увеличава трикратно риска от хипогликемии, които се оказват лимитиращ фактор при редица болни с назначено интензифицирано инсулиново лечение.

В последно време се изразява загриженост от недолявянето на хипогликемия при болни, леку-

### Abstract

Contemporary concepts on the insulin treatment are strongly influenced by the 10-year American study Diabetes Control and Complication Trial (DCCT). This study showed that intensified insulin treatment with multiple insulin injections or insulin pumps and achievement of strict blood glucose control prevents the development of specific diabetic complications. This belief enlarges the indications of intensified insulin treatment which may be accepted as a routine therapeutic approach in insulin-dependent diabetes mellitus in the frames of a structured programme of the treatment and patient education. On the other hand, however, this approach increases triple the risks of hypoglycaemias which appear to be a limiting factor in a number of patients in prescribing them an intensified treatment.

Recently there is a concern about the unawareness of hypoglycaemias in patients treated with human insulins. The studies in this direction are

вани с човешки инсулин. Проучванията в тази насока не са еднопосочни, но, изглежда, че тези опасения са неоснователни. От голямо значение са факторите, които влияят върху инсулиновата резорбция като видът на инсулина, инжекционното място, състоянието на тъканите, физическата активност, локалната температура и др.

Инсулиновото лечение при неинсулинозависимия захарен диабет се прилага при вторична резистентност към оралните препарати и изчерпване на собствената инсулинова секреция. Неблагоприятни ефекти от това лечение могат да бъдат увеличаване на теглото, хиперинсулинизация, хипогликемия и задръжка на натрий и вода. За тяхното избягване се използват различни подходи, като комбинирано лечение със сулфониурейни препарати, метформин или акарбоза. Най-добър ефект върху гликемичния контрол, с най-ниска денонощна инсулинова доза и с най-малко наддаване на тегло, се постига с инжектиране на интермедиерен инсулин вечер при лягане и с даване на сулфониурейен препарат през деня. Често се прилага двукратно инжектиране на интермедиерен или смес от бързодействащ и интермедиерен инсулин, но и многократните инсулинови режими също са подходящи при определени болни. За постигане на пълен гликемичен контрол при неинсулинозависим захарен диабет лечението трябва да се съчетава със стремеж да се постигне и поддържа идеално телесно тегло, като се назначи подходяща (най-често хипокалорична) диета.

В търсене на по-подходящи инсулини и за постигане на още по-гъвкаво инсулиново лечение напоследък започват да се въвеждат и инсулинови аналози с ускорено или забавено действие. От тях в момента практическо приложение има само бързодействащият инсулинов аналог – LisPro. Опитват се и нови пътища за въвеждане на инсулина: интраперитонеално, интраназално, орално, ректално и трансдермално. Засега те имат само експериментално значение.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет, инсулиново лечение, интензифицирано инсулиново лечение, гликемичен контрол, инсулинови аналози, комбинирано инсулиново лечение.

Съвременното инсулиново лечение цели постигането на ефективен гликемичен контрол, за да се предотвратят хроничните инвалидизиращи и съкращаващи живота диабетни усложнения. Основанията за този подход дойдоха от резултатите на 10-годишното американско проучване Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) [10]. В това проучване

controversial but there appears that these concerns are not justified. Important factors are: factors influencing insulin absorption, such as the type and formulation of insulin, the place of application, the status of the tissues, physical activity, local temperature, etc.

Insulin treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus is applied in secondary oral drugs failure and exhaustion of the patient's insulin secretion. Unfavourable effects of this treatment might be weight gain, hyperinsulinaemia, hypoglycaemia, sodium and water retention. Different approaches are used in order to avoid them, such as a combined treatment with sulphonylurea drugs, metformin or acarbose. The best effect on glycaemic control with the lowest daily insulin dosage and the least weight gain is reached by a bedtime insulin injection and a day-time sulphonylurea administration. Two-times daily injections of intermediate or a mixture of regular and intermediate insulins as well as multiple insulin injections are also suitable in certain patients. For achievement of complete glycaemic control insulin treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus should be combined with an appropriate diet (most often hypocaloric) in order to be reached and to maintain an ideal body weight.

In the search of more appropriate insulins and to achieve more flexible insulin treatment, insulins with accelerated or delayed action are recently introduced. At the moment, only the fast-acting insulin analogue - Lis, Pro has a practical application. New routes for insulin administration are experienced: intraperitoneally, intranasally, orally, rectally, and transdermally. They have an experimental significance only for the present.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, insulin therapy, intensified insulin therapy, glycaemic control, insulin analogues, combined insulin treatment

се сравни ефектът от два подхода при инсулиновото лечение: конвенционалното инсулиново лечение с 1 или 2 инсулинови приложения дневно и интензифицираното инсулиново лечение (ИИЛ). Същността на ИИЛ е в това да се имитира физиологичната инсулинова секреция, като се съчетава поддържане на базална инсулинемия с болусно подаване на инсулин

преди всяко главно хранене. ИИЛ изисква много по-гъвкав подход, като болният се обучава в провеждане на самоконтрол на гликемията, спазване на диетичен режим и адаптация на инсулиновата доза според нивото на кръвната захар, физическата активност и приема на храна. ИИЛ се провежда най-често с инсулинови писалки или с инсулинови помпи. Резултатите от DCCT убедително показаха по-добър траен контрол на гликемията и гликирания хемоглобин, намаляване на ретинопатията с 27%, на пролиферативната ретинопатия с 45%, на микроалбуминурията с 35%, на макроалбуминурията с 56% и на невропатията с 60% [9]. Още едно предимство на ИИЛ, което стана известно съвсем наскоро, е, че в условията на остър опит то нормализира ендогенната синтеза на холестерола, която е повишена при болните от неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД) [38].

Тези резултати дадоха мощен тласък за широко разпространение на ИИЛ. Стана ясно, че при добро сътрудничество между квалифицирани медицински специалисти (диабетолог, мед. сестра и диетичен инструктор) и пациента, при добре проведено обучение на болния и осигурени технически средства за инсулиновото лечение болшинството болни с инсулинозависим захарен диабет (ИЗЗД) могат да преминат на ИИЛ. Дори ограниченията за интензифицирано лечение в детската възраст поради опасения от непредсказуеми промени във физическата активност и храненето при подрастващите започнаха да отстъпват пред доказаните предимства на този терапевтичен подход и възрастовата граница, под която не се препоръчва ИИЛ, се снизи значително.

Обобщавайки научните данни от влиянието на физическата активност, антидиабетните диети и инсулиновото лечение в своята Клод-Бернардова лекция, изнесена на XXVII конгрес на Европейската асоциация за проучване на диабета през 1995 год. в Стокхолм Michael Berger даде абсолютен приоритет на ИИЛ [3]. Като заболяване с частичен или пълен инсулинов дефицит ИЗЗД изисква заместително лечение. Ако това заместително лечение с инсулин се провежда адекватно, то болният от захарен диабет следва да живее като всички останали хора, т.е. да се върне към обичайния си начин на живот, в това число и по отношение на физическата активност и стила на хранене. Строгите догми на антидиабетната диета, основани на забрана на въглехидратни храни и захари, отстъпват на един много по-либерален режим, който е почти идентичен със здравословното хранене на недиабетиците. Добре обучените и добре лекуваните се с инсулин болни имат отличен контрол на гликемията, без да се придържат стриктно към забраната да консумират захар и захарни изде-

лия, без да спазват точно часовете на хранене и броя хранения в денонощието [27].

Новите технически средства за инжектиране на инсулина, които дават възможност той да се въвежда в организма по всяко време и в дози с разлика помежду им от 1 Е, създават условия да се провежда нова стратегия в инсулиновото лечение. Вместо храненето да се нагажда към определената инсулинова дозировка, като се изчисляват по вид и грамаж отделните хранителни съставки, обратно, инсулиновата доза се адаптира към едно рационално, балансирано, здравословно хранене, което не е специално диетично, а еднакво с това на останалите хора. Адаптацията на инсулиновата доза се отнася главно за препрандиалното болусно инжектиране на бързодействащ инсулин, като се следва алгоритъмът, препоръчан от W. Waldhäusl: 1,35 Е инсулин за 1 хлебна единица въглехидрати и 0,45 Е инсулин за 100 калории, получени от белтъци и масти. Преизчислени, тези цифри водят до заключението, че 1 Е инсулин ще бъде необходима за усвояването на всеки 10 гр въглехидрати, или 50 гр белтъчини, или 50 гр масти. При болни с остатъчна инсулинова секреция (С-пептид положителни) нуждите от инсулин ще са по-малки и инсулиновата доза трябва да се умножи по корекционен фактор К, който е под 1. При наличие на инсулинова резистентност К е над 1, като точните му стойности зависят от степента на резистентност.

Ето защо днес можем да приемем, че при ИЗЗД интензифицираното инсулиново лечение е рутинен терапевтичен подход в рамките на една структурирана програма за лечение и обучение на болния. Опитът от DCCT, от друга страна, ни показва целите на инсулиновото лечение. Вече е категорично доказано, че трайното поддържане на гликемии, близки до нормалните, и на гликиран хемоглобин под 7% забавя и намалява развитието на диабетните усложнения [16, 35]. Това налага в ежедневната практика рутинно, системно и постоянно да се контролират тези два показателя.

Два са недостатъците на ИИЛ. Първият е значително по-голямата честота на изявените хипогликемии – три пъти повече при ИИЛ, отколкото при конвенционалното лечение. Те са толкова по-чести, колкото по-близко до нормата е гликемията и колкото гликираният Hb е по-нисък. Известно е колко голям риск е хипогликемията при определени категории болни, особено при стари хора с мозъчно-съдова болест и с коронарна болест на сърцето. Хипогликемичните епизоди могат да провокират остри сърдечно-съдови инциденти. Освен това те влошават циркулацията в малките кръвоносни съдове, респективно благоприятстват развитието на микроангиопатия поради остро покачване на вазоконстрикторни

контраинсуларни хормони, като катехоламин и кортизол. Склонни към хипогликемии са болните с чердробни увреждания и малки или липсващи чердробни гликогенови резерви. Склонни към хипогликемии са също така болните с автономна невропатия, при които не се мобилизира освобождаването на глюкагон и норадреналин поради прекъсването на рефлексната дъга и липсата на адренергична стимулация. Ето защо се изисква значителна предпазливост и въздържане от ИИЛ при болни с мозъчно-съдова болест, коронарна болест на сърцето, болни с напреднала микроангиопатия (например хронична бъбречна недостатъчност), болни с чести хипогликемични епизоди, болни с автономна невропатия, неуещещи алармиращите хипогликемични симптоми, и малките деца, които са с ограничени гликогенови резерви в черния дроб.

Голяма част от хипогликемиите остават неразпознати – тези по време на сън, след наскоро преживян друг епизод на хипогликемия, при чести рецидивиращи хипогликемии, наличие на диабетна автономна невропатия и лечение с неселективни бетаблокери. Важно е да се отбележи, че, ако не се допускат чести хипогликемии, в много случаи се възстановява разпознаването на хипогликемията от болните поради възвръщане на характерните алармиращи симптоми [7, 8, 15]. Прекалено строгото нормализиране на кръвната захар при ИИЛ със снижение на HbA<sub>1c</sub> под 6% води до много чести леки рецидивиращи хипогликемии [31]. Поради своята хроничност те довеждат до притъпяване на алармиращите адренергични симптоми и до неразпознаване на хипогликемиите. Това на свой ред създава предпоставки за по-продължителни и тежки хипогликемии с опасни последици. Затова препоръките са: да се поддържа HbA<sub>1c</sub> под 7%, за да се предотвратят диабетните усложнения, но над 6%, за да се избегне неразпознаването на хипогликемиите.

Неразпознатите хипогликемии често предизвикват рикошетна хипергликемия, която се интерпретира нерядко като лош диабетен контрол с последващо погрешно увеличение на инсулиновите дози. Най-типичен пример в това отношение е ефектът на Somogyi. Хиперинсулинизирането е причина за възникване на затлъстяване и за влошаване на диабетния контрол, като се развива порочен кръг с увеличение на инсулиновата доза и задълбочаване на хипогликемията. Хиперинсулинизирането може да се диагностицира въз основа на следните 3 особености: 1. Нарастване на инсулиновите дози над 1 Е/кг телесно тегло за денонощие; 2. Влошен гликемичен контрол въпреки повишението на дозировките; 3. Прогресиращо увеличение на теглото и затлъстяване. Намаляване на инсулиновите дозировки е

единственият подходящ начин за преодоляване на последиците от хиперинсулинизирането и за подобряване на гликемичния контрол.

От 1987 год. в литературата се появиха съобщения, че преминаването от животински към човешки инсулин води до поява на неуещане на симптомите на хипогликемия [2, 14, 42]. Изказано беше мнението, че в този случай проявите на симпатико-адренална стимулация са по-слабо проявени, а доминират невроглюкопеничните симптоми, които не са толкова алармиращи [14]. Според U. Keller и W. Berger и сътр. [2, 19] при лечение със свински инсулин хипогликемията се проявява най-напред с огладняване и изпотяване, а едва по-късно с напрегнатост, безпокойство, объркване и останалите невроглюкопенични симптоми. Предупреждаващите симптоми глад и изпотяване дават според тях на болните чувство за по-голяма сигурност при лечение със свински инсулин. От друга страна беше съобщено, че в Британската диабетна асоциация и Организацията на инсулинзависимия диабет в Англия са получени писма от болни, оплакващи се от странични явления при лечение с човешки инсулин, каквито е нямало, докато те са се лекували с животински инсулини [20]. В отговор на тези съмнения К.М. MacLeod и сътр. [23] са извършили много задълбочено сравнително проучване на реакциите при остро настъпила хипогликемия от свински и човешки инсулин у болни от ИЗЗД. Не е установена никаква разлика на гликемичния праг за поява на симптомите на хипогликемия: 1,94 ммол/л при човешки инсулин и 1,96 ммол/л при свински инсулин. Началото на хипогликемичните прояви, техният характер и степен на изразеност са били еднакви за двата вида инсулин. Стимулирането на контраинсуларните хормони от хипогликемията е показало също липса на разлика в степента на реакция на адреналина, норадреналина, глюкагона, АКТХ и растежния хормон.

Много убедителни експериментални проучвания доказаха, че инсулиновите рецептори в човешкия мозък, мускули и мастни клетки не показват различие в свързването си, афинитета и степента на деградация при прилагане на говежди, свински или човешки инсулин. Това показва, че използваните в практиката инсулини имат еднакво свързване с инсулиновите рецептори в мозъка, а също така и еднаква деградация, а това не подкрепя мнението за различни неврофизиологични реакции при хипогликемия, предизвикана от човешкия и животинския инсулин [21].

Ето защо може да се приеме за доказано, че научната оценка не оправдава изказаните опасения за по-голям риск от хипогликемия и от нейното неуещане при лекуващите се с човешки инсулин бол-

ни от ИИЗД. От друга страна обаче, G.S. Meneilly и сътр. [24] проучват реакциите при хипогликемия, получена от човешки и смесен говеждо-свински инсулин, като използват хиперинсулинемична глюкозна кламптехника в условията на сън при стари хора с НИЗЗД. Този контингент е много важен, тъй като той е най-застрашен от хипогликемията и от нейните последици. Те установяват, че реакцията на контраинсуларните хормони е сходна при двата вида инсулин. Няма разлика и в резултатите при невро-психологичните тестове. Но оценените невроглюкопенични и симпатико-адреналинови симптоми показват достоверно повече точки при прилагане на животинския инсулин. Това значи, че при стари хора с НИЗЗД животинските инсулини водят до по-изразена субективна симптоматика в случаи на хипогликемия в сравнение с човешкия инсулин и позволяват да разпознаят по-лесно настъпващия хипогликемичен епизод.

Приведените по-горе данни съответстват на препоръките за лечение с човешки инсулин на болните от ИИЗД и лицата в млада възраст, докато лечение с животински инсулин е подходящо за болните от НИЗЗД в напреднала възраст.

Вероятно въпросът за разпознаването на хипогликемията чрез нейните симптоми от болния ще бъде разрешен в едно по-далечно бъдеще чрез индивидуален инструментален мониторинг на кръвната захар. Създадени са вече няколко типа апарати за постоянно непрекъснато определяне на кръвната захар, базирани на следните принципи: 1. Биоелектроди; 2. Микродиализа; 3. Биоелектроди + микродиализа; 4. Инфрачервена спектроскопия. Докато първите три типа апарати са инвазивни, то апаратите от 4-ия тип са неинвазивни. Индивидуалните глюкозни монитори ще сигнализират понижението на кръвната захар преди още да се стигне до прага за хипогликемия, следователно преди субективните усещания за хипогликемия. По този начин много рано ще се разпознаят и предотвратят тежките хипогликемии. Тези апарати тепърва се разработват и изпитват и са бъдещето на диабетния контрол.

ИИЛ има като втора неблагоприятна последица наддаване на телесното тегло средно с 26,9% повече в сравнение с болните на конвенционално инсулиново лечение. Докато 33,1% от болните на ИИЛ увеличават теглото си, то едва 19,1% от болните на конвенционално лечение наддават на тегло [10]. Увеличението на теглото е както за сметка на мускулатурата, така и за сметка на натрупаната мастна тъкан. То се развива въпреки провежданото обучение за ограничение на калоража на храната и използването на изкуствени подсладители вместо глюкоза и фруктоза.

Инсулиновото лечение при НИЗЗД обикновено се налага след период на неуспешно диетично и орално лечение. Тъй като при НИЗЗД патогенезата не е свързана с абсолютен инсулинов дефицит, то инсулиновото лечение при този тип диабет не може да се приеме еднозначно като заместително лечение. Нуждата от екзогенен инсулин при НИЗЗД настъпва, когато след дълъг период от време, в който е имало по-голяма или по-малка хиперинсулинемия, започне понижаване на инсулиновата секреция и периферната инсулинова резистентност не може вече да се преодолее от ендогенно секретирания инсулин. При този тип болни има собствена инсулинова секреция, макар и намалена. Тя се стимулира от храненето, ето защо твърде често при НИЗЗД не е необходимо да се провежда болусно инжектиране на инсулин преди всяко хранене. В тези случаи най-често се прилага двукратно инжектиране на интермедиерен или смес от интермедиерен и бързодействащ инсулин.

Значителната периферна инсулинова резистентност и честото наднормено тегло при болните от НИЗЗД често създават предпоставки за възникване на ятрогенно хиперинсулинизиране. Докато чернодробната продукция на глюкоза се подтиква бързо със значително по-ниски инсулинови дози, то усвояването на глюкоза от тъканите, което зависи от периферната инсулинова резистентност, изисква много по-високи дозировки. Ето защо при болни с НИЗЗД инсулиновото лечение често се комбинира с орални препарати най-малко в два случая: 1. При изразено наднормено тегло; 2. При денонощни инсулинови нужди, които значително надвишават физиологичните и сочат периферна инсулинова резистентност. Възможни са комбинации и с трите групи перорални средства: сулфанилурейни препарати (глибенкламид, глипизид, гликлазид), метформин и глюкозо-оксидазни инхибитори – глюкобай. Ниската цена, по-добрата поносимост и липсата на странични явления дава обикновено предимство на сулфанилурейните препарати. От друга страна обаче, при затлъстяване за предпочитане са комбинациите с метформин и глюкобай, които редуцират телесното тегло. При подчертани постпрандиални хипергликемии най-подходящ се явява глюкобай, който ще предотврати необходимостта от включване на бързодействащ инсулинов препарат преди съответното хранене. При затлъстяване и хиперлиппротеинемия се предпочита комбинацията инсулин + метформин [17, 39]. Комбинирането на инсулин със сулфанилурейни препарати, глюкобай или метформин може да доведе до намаляване на денонощните инсулинови дозировки [39].

Един дискутиран въпрос е как да се съчетае по време на приемането на сулфанилурейния препарат

и инжектирането на инсулин. Различните опитвани варианти показват, че най-добър резултат върху гликемичния контрол, с най-ниска денонощна инсулинова доза и с най-малко наддаване на тегло, се получава, ако се инжектира интермедиерен инсулин вечер преди лягане за сън (около 22 часа), а сулфанилурейният препарат се взема през деня [6, 26, 34]. Този подход има своята добра теоретична аргументация, тъй като екзогенният инсулин подтиска чернодробната продукция на глюкоза при нощното гладуване, докато постпрандиалните дневни хипергликемии се покриват от стимулираната от сулфанилурейните препарати прандиална инсулинова секреция и увеличеното под тяхно влияние действие на инсулина на периферно ниво. Освен това едно проучване напоследък показва, че наред с добрия гликемичен контрол комбинираното лечение с вечерен инсулин и дневна доза глибенкламид води до благоприятен ефект и върху серумните липиди – значимо постижение на триглицеридите и холестерола [6].

Нещо повече, комбинирана инсулино-орална терапия вече се прилага и при ИЗЗД. При този контингент болни е изпитано едновременното прилагане на инсулин (смесен интермедиерен и бързодействащ или само интермедиерен) + 5 мг глибенкламид 2 пъти дневно (сутрин и вечер). Този подход е довел до намаляване на инсулиновата доза, по-малки денонощни колебания на гликемията, по-малко хипогликемии и до подобряване на чувствителността към действието на инсулина [18]. Значителни постпрандиални хиперинсулинемии при близки до нормата кръвни захари на гладно у болни с ИЗЗД могат да се овладеят също така успешно чрез добавяне на глюкоза към инсулиновото лечение, вместо да се увеличава дозата на бързодействащия инсулин, което води до риск от хиперинсулинизирание. Вероятно тук се отстранява и ефектът на глюкозната токсичност. Известно е, че хипергликемията води до подтискане на собствената инсулинова секреция и до намаляване на инсулиновата ефективност на периферно ниво. С отстраняване на постпрандиалните хипергликемии чрез глюкобай се деблокира остатъчната собствена секреция, ако има такава, и се подобрява усвояването на глюкоза от клетките под влияние на непроменената инжектирана доза инсулин.

Докато при ИЗЗД диетата не е вече решаваща за метаболизма и за контрола на заболяването, при НИЗЗД тя все още не трябва да се либерализира в толкова голяма степен. Преди всичко повечето болни от НИЗЗД са с наднормено тегло и поне засега най-сигурното, ако не единствено, средство да се редуцира теглото е хипокалоричният диетичен режим. Освен това редица болни са с изразен синдром на инсулинова резистентност или т.нар синдром X.

Те имат хиперлиппротеинемии, които недостатъчно или въобще не се коригират от антидиабетното лечение. Всичко това налага, независимо дали се лекуват с таблетки или инсулин, болните от НИЗЗД да съобразяват диетата си по отношение на калоража и съотношението на основните хранителни съставки, като може би най-важните изисквания са хипокалорична и нисколипидна диета главно по отношение на наситените мастни киселини.

Какви са новите насоки в инсулиновото лечение? Проблемът с имуногенността на инсулините и последиците от това значително загуби актуалност с масовото навлизане на човешките рекомбинантни инсулини в рутинната диабетологична практика. Новите изследвания отново обръщат внимание на този въпрос обаче. Животинските инсулини дават по-често и по-висок титър инсулинови антитела от човешките инсулини. Това води до намаляване на частта на циркулиращия свободен инсулин, от която зависи усвояването на глюкозата. От друга страна, дисоциацията на комплекса инсулин–инсулиново антитяло може да доведе до непредвидими внезапни и понякога тежки хипогликемии [43]. Оказва се обаче, че и човешките инсулини, какъвто е NPH (Изофан, Протафан) предизвикват развитие на високоафинитетни инсулинови антитела у 25% от болните от ИЗЗД. При болните, носители на инсулинови антитела, нивото на свободния инсулин е значително по-ниско, отколкото при болните, които нямат антитела, а освен това и техните инсулинови нужди са малко по-високи [32]. Тези промени повлияват фармакокинетиката на свободния инсулин, а също и фармакодинамиката на инжектирания инсулин, която показва големи колебания, а това дава отражение както върху инсулиновите нужди, така и върху постигането на желания контрол на гликемията. Затова е оправдан стремежът да се използват високо пречистени и неимуногенни инсулини за постигане на целите на лечението.

Съвременните инсулини имат и някои други недостатъци като липса на бърз начален пик при физиологичната секреция, невъзможност да се имитира истинско базално инсулиново ниво, нефизиологично място на постъпване на инсулина, непостоянна и променяща се резорбция и често хиперинсулинизирание. Тези недостатъци стимулират търсенето на алтернативни инсулинови препарати. Вече са създадени някои инсулинови аналози и се проучват нови такива. Принципният подход е замяна на една или няколко аминокиселини в инсулиновите вериги с други аминокиселини, което променя способността за образуване на инсулинови димери и хексамери. Така се създават инсулини с ускорена или забавена резорбция, а от там и с ускорено или забавено действие. Бързодействащите инсулинови аналози се ос-

новата на замяна на аминокиселини в  $\beta$ -веригата на инсулина към карбоксилния ѝ край, което осигурява задържане на мономерните молекули и бърза резорбция. Такъв е инсулин Lys B 28, Pro B 29, който има по-бърза резорбция и по-краткотрайно действие от обикновения бързодействащ човешки инсулин и би могъл да имитира по-добре ендогенната прандиална секреция на инсулина. Съобщава се, че този инсулин дава по-рядко хипогликемии в интервалите между храненията и може би ще отпадне необходимостта от междинни закуски в интервалите между трите основни хранения.

С промяна на аминокиселини в А или  $\beta$ -веригата се създават инсулини с много продължително действие, които не дават пик, а плато в денонощната крива в циркулацията и така се имитира по-добре базалната инсулинова секреция. Такъв е инсулин Novo Sol Basal, който още не е пуснат в широка употреба. На конгреса на EASD през 1995 год. в Стокхолм Н.В. Jensen-Holm, S. Meyers и J. Johanssen представиха експериментални данни за нов инсулинов аналог със забавено действие (NN-304). Чрез промяна на аминокиселината на място В-29 се създава аналог със силен афинитет към човешкия албумин. Новият инсулин остава много дълго в организма с бавно и постоянно дисоцииране от връзката с албумина, като предизвиква по-стабилен и по-дълъг хипогликемизиращ ефект от NPH-инсулина, без да има пиково действие след подкожното инжектиране. Необходимостта от поддържане на постоянно, адекватно, базално ниво от инсулин в циркулацията се обосновава от експерименталните данни. Те сочат, че при НИЗЗД базалното инсулиново ниво обезпечава 35% от окислителното разграждане на глюкозата, неокислителното ѝ разграждане не зависи от инсулина. Ето защо поддържането на базална инсулинемия осигурява поддържане на постоянен вътреклетъчен метаболизъм на глюкозата посредством окислителното ѝ разграждане и от там – стабилност на гликемичното ниво [40].

Проучването на безопасността на инсулиновите аналози доведе до съмнението, че те биха могли да имат карциногенно действие. F.S. Nielsen и сътр. [11, 28] установиха, че инсулиновият аналог В-10 Asp (НОЕ-901) има карциногенно действие върху гръдните жлези на експериментални женски плъхове. Предполага се, че това се дължи на силния афинитет на този инсулинов аналог към рецептора на инсулина и на инсулиноподобния растежен фактор – 1, при което активирането му води до силно изразен митогенен ефект. В активирането на канцерогенезата в гръдните жлези участва и екстрадиолът, който действа успоредно с инсулиноподобния растежен фактор – 1, като стимулира растежа на клетките в

гръдната жлеза [13]. Този аналог вече е изоставен поради канцерогенния си ефект. За това се препоръчва да не се използват инсулинови аналози, при които е променена онази част от молекулата на инсулина, която се свързва със своя рецептор. Тогава няма да се увеличава митогенното действие повече отколкото то е на естествения човешки инсулин. Въпреки че засега няма данни за мутагенен или тератогенен ефект, не трябва да се препоръчва използване на инсулинови аналози при бременни жени. Все още не са доизяснени всички въпроси относно предимствата и недостатъците им и те тепърва ще се изясняват.

Резорбцията на инсулин през лигавицата на носа е минимална и за да се използва интраназално инсулиново лечение, се налага добавка на инсулинови преносители. Опитвани са жлъчни соли, детергенти, сулфактанти, фосфолипиди, циклодекстрини [12, 30, 33, 37]. В зависимост от вида на преносителя на инсулина и на приложената доза ефектът върху гликемията е различен. Началото на действие при здрави контроли на инсулина е до 10-ата мин, върховото хипогликемично действие между 20 и 45-ата мин, а продължителността на действие 90–120 мин. При диабетно болни действието е малко по-забавено, като върховият ефект е между 30 и 120 мин, а продължителността на действие е от 120 мин до 5 часа. Бионаличността в циркулацията обаче е ниска и е едва от 7% до 20% [37]. Това налага даване на големи дози инсулин. Наблюдават се локални странични явления: възпаление на носната лигавица, назална конгестия и ринорея, но те са кратки, обикновено под 10 мин. Отдават се не толкова на инсулина, колкото на неговите преносители. Засега това лечение отстъпва на интензифицираното подкожно инсулиново лечение и не е въведено в масовата практика.

Поради смилането му от стомашния и панкреатичния сок оралноприетият инсулин има минимална стомашно-чревна резорбция. Теоретично оралният път за прием на инсулина е по физиологичен, понеже осигурява постъпването му в системата на порталното кръвообръщение. За предпазване от разграждане инсулинът се приема заедно с различни проектиращи системи. Такива са инсулин-съдържащи капсули, покрити с протективни полимери, съчетание на инсулин с ускорители на резорбцията и протеазни инхибитори (апротинин) [1], водно-маслени емулсии; нанокапсули от изобутилациоакрелат и липозоми [5, 25, 36]. Резорбцията обаче много варира и резултатите са също така много несигурни. Освен това, необходимите дози, за да има сравним ефект с инжекционното прилагане, са 50 до 100 пъти по-големи. Серумният инсулин се покачва около 4-5 часа след оралния прием, но концентрациите му са ниски и кръвната захар почти не се променя.

За ректално инсулиново лечение също е необходим преносител през лигавицата. Като такива са опитвани сулфактантът полиоксietилен – 9-лаурелов етер, жлъчната сол натриев холат и хелаторът натриев салицитат, а при опитни животни – протеазният инхибитор апротинин (тразилол), дезинфектанти и антибиотици. При контролни лица върховата инсулинова концентрация е след 10 до 30 мин, като понижението на гликемията трае 60 до 120 мин с максимален ефект между 30-ата и 60-ата мин [29]. При диабетно болни кривите са сходни, но върховата инсулинемия е по-висока, а ефектът върху гликемията надвишава 3 часа. Странични явления са абдоминален дискомфорт и ректални танезми.

Трансдермалното прилагане на инсулин се осъществява чрез йонофореза. Инсулинът е в мономерна форма и е силно йонизиран [4]. При хора обаче този метод се оказал неуспешен въпреки положителните резултати с опитни животни. Правен е опит за трансдермално прилагане на инсулин чрез ултразвук при мишки [41]. При хора трансдермално приложеният инсулин в комбинация със сулфанилуреен препарат е довел до повишение на серумното инсулиново ниво и по-добър инсулинов контрол [22].

Инсулиновото лечение е и си остава основният метод за лечение на голям брой болни от диабет. Макар и да не е свършено, то се подобрява постоянно и все повече се доближава до физиологичната инсулинова секреция. Последните постижения в създаването на нови инсулинови препарати и в намирането на по-подходящи средства за въвеждане на инсулина разкриват и нови хоризонти в този най-надежден метод за лечение на болните от захарен диабет.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Bodayan M., E. Ziv, D. Gingras et al. - *Biochemical and morpho-cytochemical evidence for intestinal absorption of insulin in control and diabetic rats. Comparison between the effectiveness of duodenal and colon mucosa*, Diabetologia, 37, 1994, x 2, 119 –126.
2. Berger W. G., B. V. Althaus. *Reduced awareness of hypoglycaemia after changing from porcine to human insulin in IDDM*, Diabetes Care, 10, 1987, 261–261.
3. Berger M. *To bridge science and patient care in diabetes*, Diabetologia, 39, 1996, x 7, 749–757.
4. Chien Y. W., O. Siddiqui, W. M. Shi et al. *Direct current ionophoretic transdermal delivery of peptide and protein drugs*, J. Pharm. Sci., 78, 1989, 376–383.
5. Cho Y. W., M. Flynn. *Oral delivery of insulin*, Lancet, II, 1989, 1518–1519.
6. Clauson P., S. Karlander, L. Steen, S. Efendic. *Daytime glibenclamide and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: a 1-year follow-up*, Diabetic Med., 13, 1996, x 5, 471–477.
7. Cranston I., J. Lomas, A. Maran et al. *Restoration of hypoglycemia unawareness in patients with long duration insulin-dependent diabetes*, Lancet, 344, 1994, 283–287.
8. Dagogo - Jack S., C. Rattarasarn, P. E. Cryler. *Reversal of hypoglycaemia unawareness but not defective glucose counterregulation in IDDM*, Diabetes, 43, 1994, 1426–1434.
9. DCCT-Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*, New Engl. J. Med., 329, 1993, 977–986.
10. DCCT-Research Group. *Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial*, Diabetes Care, 18, 1995, x 11, 1415–1427.
11. Drejek K. *The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vitro glucose uptake*, Diabetes Metab. Res., 8, 1992, 259–286.
12. Dejek K. A. Vaag, K. Bech et al., *Intranasal administration of insulin with phospholipid as absorption enhancer: pharmacokinetics in normal subjects*, Diabetic Med., 9, 1992, 335–340.
13. Ebeling P. J. A. Tuominen, V. A. Koivisto, *Insulin analogues and carcinoma of the breast (letter)*, Diabetologia, 39, 1996, x 1, 124–125.
14. Egger M., G. D. Smith, A. U. Teuscher. *Influence of human insulin on symptoms and awareness of hypoglycaemia: a randomised double blind crossover study*, Brit. Med. J., 303, 1991, 622–626.
15. Fanelli C. G., L. Epifano, A. M. Rambotti et al. *Meticulous prevention of hypoglycaemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM*, Diabetes, 42, 1993, 1683 - 1689.
16. Hanssen K. F., K. Dahl-Jorgensen, T. Lauritzen et al. *Diabetic control and microvascular complications: the near normoglycaemic experience*, Diabetologia, 29, 1986, 677–684.
17. Hanuschak L. H. *Metformin is useful in combination with exogenous insulin (letter)*, Diabetes Care, 19, 1996, x 6, 671–672.
18. Kabi U. M., S. McCoy, M. Birkenholz, M. Kabi. *More uniform diurnal blood glucose control and a reduction in daily insulin dosage on addition of Glibenclamide to insulin in type 1 diabetes mellitus: role of enhanced insulin sensitivity*, Diabetic Med., 12, 1995, x 10, 880–884.
19. Keller U., W. Berger. *Frequency, severity and symptomatology of hypoglycaemia induced by human and porcine insulin (letter)*, Diabetic Med., 12, 1995, x 12, 1132–1132.

20. Klin M. R. *Treatment of patients with human insulin (letter)*, Diabetologia, 39, 1996, x 2, 248–248.
21. Kotzke G., M. Schutt, U. Missler et al. - *Binding of human, porcine and bovine insulin to insulin receptors from human brain, muscle and adipocytes and to expressed recombinant alternatively spliced insulin receptor isoforms*, Diabetologia, 38, 1995, x 7, 757–763.
22. Leidtke R. K., M. Sorger, F. Merk, H. Vetter. *Transdermal administration of insulin in type II diabetics, results of a clinical pilot study*, Arzneim. Forsch., 40, 1990, 884–886.
23. MacLeod K. M., A. E. Gold, B. M. Frier. *A comparative study of responses to acute hypoglycaemia induced by human and porcine insulins in patients with type 1 diabetes*, Diabetic Med., 13, 1996, x 4, 346–357.
24. Meneilly G. S., W. P. Milberg, H. Tuokko. *Different effects of human and animal insulin on the responses to hypoglycaemia in elderly patients with NIDDM*, Diabetes, 44, 1995, x 3, 272–277.
25. Michel C., P. Couvreur, H. Vranckx et al. *Development of polymeric nanoparticles for oral administration of insulin*, Diabetes, 40, 1991, suppl. 1, 424A (Abstract).
26. Miller J. L., K. Salman, L. H. Shulman, L. I. Rose. *Bedtime insulin added to daytime sulphonylureas improves glycemic control of uncontrolled type II diabetes*, Clin. Pharmacol. Ther., 53, 1993, 380–384.
27. Muhlhauser I., U. Bott, H. Overmann et al. *Liberalized diet in patients with type I diabetes*, J. Intern. Med., 237, 1995, 591–597.
28. Nielsen F. S., L. N. Jorgensen, M. Ipsen et al. *Long-term comparison of human insulin analogue B10Asp and soluble human insulin in IDDM patients on basal/bolus insulin regimen*, Diabetologia, 38, 1995, 592–598.
29. Nishihata T., A. Kamada, K. Sakai et al. *Effectiveness of insulin suppositories in diabetic patients*, J. Pharm. Pharmacol., 4, 1989, 799–801.
30. Nolte M. S., C. Taboga, E. Salamon et al. *Biological activity of nasally administered insulin in normal subjects*, Horm. Metab. Res., 22, 1990, 170–174.
31. Pampanelli S., C. Fanelli, C. Lalli et al. *Long-term intensive insulin therapy in IDDM: effect of NpA1c, risk for severe and mild hypoglycaemia, status of counterregulation and awareness of hypoglycaemias*, Diabetologia, 39, 1996, x 6, 677–686.
32. Peters A., O. Klose, R. Hefty et al. *The influence of insulin antibodies on the pharmacokinetics of NPH insulin in patients with type 1 diabetes treated with human insulin*, Diabetic Med., 12, 1995, x 10, 925–930.
33. Pontiroli A. E., A. Calderara, G. Pozza. *Intranasal drug delivery: potential advantages and limitations from a clinical pharmacokinetic perspective*, Clin. Pharmacokinet., 17, 1989, 299–307.
34. Quatraro A., D. Giugliano. *The combination of insulin and oral hypoglycaemic drugs: a continuous challenge*, Diabetes & Metabol., 19, 1993, 219–224.
35. Reichard P., B. Y. Nilsson, U. Rosenquist. *The effect of long-term intensified treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus*, New Engl. J. Med., 329, 1993, 304–309.
36. Saffran M., J. B. Field, J. Pena et al. *Oral insulin in diabetic dogs*, J. Endocrinol., 131, 1991, 267–278.
37. Salzman R., J. E. Manson, G. T. Griffing et al. *Intranasal aerosolized insulin: mixed-meal studies and long-term use in type I diabetes*, New Engl. J. Med., 312, 1985, 1078–1084.
38. Scoppola A., S. Gambardella, G. Testa. *Effects of insulin on cholesterol synthesis in type II diabetes patients*, Diabetes Care, 18, 1995, 1362–1369.
39. Slama G., *The insulin sparing effect of metformin in insulin-treated diabetic patients*, Diabetes & Metabol. 17, 1991, 241–243.
40. Suh K. I., Y. M. Song, C. Murata et al. *Role of basal insulin in maintenance of intracellular glucose metabolic pathways in non-insulin-dependent diabetes mellitus*, Metab. Clin. Exp., 44, 1995, x 1, 41–46.
41. Tachibana K., S. Tachibana. *Transdermal delivery of insulin by ultrasonic vibration*, J. Pharm. Pharmacol., 43, 1991, 270–271.
42. Teuscher A., W. G. Berger. *Hypoglycaemia unawareness in diabetics transferred from beef/porcine insulin to human insulin*, Lancet, II, 1987, 382–385.
43. Van Haeften T. W., B. A. Krom, J. E. Gerich. *Prolonged fasting hypoglycaemia due to insulin antibodies in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effect of insulin withdrawal on insulin-antibody-binding kinetics*, Diabetes Care, 10, 1987, 160–163.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. д-р Д. Коев,  
КЦЕГ, ул. „Д. Груев“ № 6, 1303 София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Dr. D. Koev,  
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

# Инсулиново лечение на захарния диабет при деца и юноши

**К. Коприварова**

Клиника по ендокринология и диабет, Университетска болница по педиатрия, катедра по педиатрия, МУ – София

## Insulin treatment of diabetes mellitus in children and adolescents

**K. Koprivarova**

Clinic of Endocrinology and Diabetes, University Children's Hospital, Chair of Pediatrics, Medical University – Sofia

### Резюме

Захарният диабет в детската възраст е инсулинозависим и няма алтернативно лечение. Анатомио-физиологичните особености на детския организъм и перспективата за дългогодишно лечение с инсулин налагат необходимостта от използване на високопречистени или полусинтетични човешки инсулинови препарати. Последните, практически лишени от имуногенност, се утвърдиха като рутинни в детската възраст.

Инсулиновата доза и инсулиновите режими се определят от: възрастта на детето, фазата и продължителността на заболяването, наличието на усложнения, придружаващи диабета остри или хронични заболявания, хирургични интервенции, наднормено тегло. Особеност на захарния диабет при деца и юноши е изключително голямата лабилност и често променяща се инсулинова доза и режими. Инсулиновата доза варира от 0,5 до 1,0 Е/кг т.м./24 ч, като в пубертетната възраст или при състояния на повишени инсулинови нужди (кортикостероидно лечение, тежки бактериални инфекции, тиреотоксикоза и др.) може да достигне 1,5 Е/кг т.м.

### Abstract

Diabetes mellitus in children is insulin dependent and there is no alternative treatment. The anatomio-physiological characteristics of the child and the perspective of longterm insulin treatment make it necessary to use highly purified and human insulins. These are practically without immunogenicity and are confirmed as routine in children.

The insulin dose and insulin regimens are determined by the child's age, the phase and the duration of the disease, complications, acute or chronic diseases accompanying diabetes, surgical interventions, overweight. The exclusive variability and the often changing insulin dose and regimen are characteristic for diabetes in children and adolescents. The insulin dose varies from 0.5 to 1.0 E/kg/24 h, as in puberty or in states with higher insulin needs (corticosteroid treatment, severe bacterial infections, thyreotoxicosis et al.) it can reach 1.5 E/kg/24 h.

The treatment approach of ketoacidosis includes intensified subcutaneous (0.1 E/kg/3 h) or intravenous (0.1/kg/hour) insulin treatment according to the parameters of Acid-base balance. During prolonged surgical interventions, the insulin treatment is similar to that in ketoacidosis, with dose 0.05E/kg/h.

Протоколът за лечение на кетоацидоза включва интензифицирано подкожно (по 0,1 Е/кг т.м./3 часа) или венозно (по 0,1/кг т.м./час) инсулиново лечение в зависимост от параметрите на КАС. По време на продължителни хирургични интервенции инсулиновото лечение е аналогично на това при кетоацидоза в доза 0,05 Е/кг т.м./час.

По време на ремисия не се препоръчва спиране на инсулиновото лечение. Изключение са случаите, когато чрез функционално изследване на Б-клетъчната функция се установи инсулинова секреция и резерви, близки до нормалните.

При деца с установена генетична предиспозиция и имунологични маркери за започнал автоимунен процес, но със запазен глюкозен толеранс, инсулинът се прилага като профилактика в различни схеми.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет, инсулиново лечение, инсулинова доза, профилактика на инсулинозависимия захарен диабет.

---

Инсулиновото лечение няма алтернатива при медикаментозното лечение на захарния диабет в детската възраст. Децата и юношите с диабет винаги са били осигурявани с високопречистени и монокомпонентни инсулинови препарати, а през последните години лечението на детско-юношеския диабет се провежда само с човешки инсулин.

### Човешки инсулин

Перспективата за дълготрайно инсулиново лечение и физиологичните особености на имунната система в детската възраст налагат необходимостта от приложение само на човешки инсулинови препарати. Много експериментални проучвания доказаха, че няма разлика в честотата и тежестта на хипогликемиите при употреба на човешки инсулин в сравнение с монокомпонентен свински, както е при възрастните [20].

Една от важните особености на детския диабет е неговата изключително голяма лабилност и трудно постигащ се добър метаболитен контрол. Затова се използват инсулини само с бързодействащ ефект и интермедиерни, което позволява по-лесна и своевременна бърза промяна на инсулиновата доза. Човешки инсулини за дълго действие (24 и 36 часа), както и инсулинови аналози с такава продължителност (Novo Sol Basal), не са подходящи за лечение на детския диабет. Инсулини с много бърз начален ефект (инсулинов аналог LisPro) все още нямат широко приложение при възрастни, а в детската възраст

It is not recommended to discontinue the insulin treatment during remission. Exceptional are the cases, in which functional B-cell investigation establishes insulin secretion and reserves close to the normal.

Insulin is applied as prophylaxis in different regimens in children with established genetic predisposition and immunological markers for initial autoimmune process, but with normal glucose tolerance.

---

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, insulin treatment, insulin dose, prevention of insulin dependent diabetes mellitus

---

все още липсва достатъчен клиничен опит. Задължително условие е детето да бъде на интензифицирано инсулиново лечение и възраст над 15 г. За първи път Pfützner и сътр. съобщават за група от 46 деца, на възраст 11–18 г., лекувани в продължение на 8 месеца с инсулинов аналог LisPro в 5 инжекции в комбинация с двукратно приложение на интермедиерен инсулин. Заключениеето на авторите е, че този метод на лечение дава по-голяма свобода в диетата и подобрява качеството на живот, без да повлиява съществено гликемичния контрол в сравнение с конвенционалното лечение [11].

### Методи на инсулиново приложение

Инсулинът може да бъде въведен по различни пътища в организма: подкожно, мускулно, венозно, безиглово инжектиране под налягане, назално, белодробно, ректално, орално и чрез имплантирани интраперитонеални инсулинови помпи. Най-широко приложим метод засега остава подкожното инжектиране, улеснено с инсулиновите писалки. Венозното въвеждане на инсулин остава само при лечение на кетоацидоза. Най-бърза резорбция настъпва при инжектиране на коремната стена, следвана от бедро, ръка, глутеуси. Затова се препоръчва при многократни инсулинови инжекции бързодействащият инсулин да се инжектира на коремната стена, а интермедиерният – на бедрото [16].

## Фактори, повлияващи абсорбцията на инсулина

Различни фактори могат да повлияят инсулиновата абсорбция. Те трябва да се имат предвид, когато се оценява метаболитният контрол, респ. инсулиновата доза. Такива са: видът на инсулиновия препарат (бързо или интермедиерно действие); концентрацията, обемът и инсулиновата доза; метод на приложението (венозно, мускулно, подкожно) и анатомическото място на инжектиране; състоянието на инжекционното място (наличие на липохипертрофия, повишена локална или обща телесна температура, локален масаж), физическа активност; тютюнопушене; невропатия; ниво на серумни бикарбонати и пр. Налице са големи спонтанни вариации между отделните пациенти, както и при един и същи пациент [7].

### Инсулинова доза и инсулинови режими

Инсулиновата доза в детската възраст се определя от:

- възрастта на детето
- телесната маса
- фазата на клиничната еволюция

– състоянието на метаболитния контрол (кетоацидоза)

– съпътстващи заболявания и приемане на медикаменти, повлияващи гликемичното ниво, остри и хронични инфекциозни заболявания, хирургични интервенции, остри и хронични усложнения на диабета и др.

Възрастта и телесната маса винаги се съпоставят с клиничната фаза от еволюцията на заболяването. Удобна за клиничната практика е въведената от J. Larson през 1952 г. класификация, според която захарният диабет в детската възраст преминава през 5 фази:

1. Фаза на новодиагностициран диабет.
2. Фаза на начално подобрение (евентуална ремисия).
3. Фаза на начална стабилизация и относително хормонално равновесие.
4. Пубертетна фаза.
5. Постпубертетна фаза.

В зависимост от възрастта на началото на диабета продължителността на отделните фази е различна, като втората и третата могат да отсъстват или да са много кратки, ако началото на заболяването е в пубертетната възраст.

Таблица 1. / Table 1.

Лечение на новодиагностициран диабет без кетоацидоза Treatment of newly diagnosed diabetes mellitus without ketoacidosis		
Възраст Age	Начална доза Initial dose	Режим Regimen
Период на новородено 1 мес. – 1 год.	0,02 Е/кг.т.м./24 ч 0,5 Е/кг.т.м./24 ч	3–4-кратен режим бързодействащ инсулин 2–3-кратен режим бързодействащ + интермедиерен
1 г. – 5 г.	0,6-0,7 Е/кг.т.м./24 ч	– " –
5 г. – 9 г.	0,7-1,0 Е/кг.т.м./24 ч	– " –
9 г. – 18 г.	1,0 Е/кг.т.м.	– " –

Обща доза – НЕ ПОВЕЧЕ ОТ 40 Е/24 ч!

### Лечение по време на началното подобрене и ремисия

След започване на инсулиновото лечение настъпва подобрене както в състоянието на детето, така и по отношение нивото на кръвната глюкоза. Това се отразява върху инсулиновата доза, която постепенно намалява и от 3-кратен режим се преминава на двукратен, при някои деца и еднократен. Ако при инсулиновата доза  $\leq 0,1 \text{ E/kg. т.м./24 ч}$  кръвната глюкоза на гладно е нормална, а след нахранване е под  $8 \text{ ммол/л}$ , се приема ремисия на диабета.

Инсулиновото лечение във фаза на ремисия не трябва да се спира. Това се налага поради няколко причини. Проучванията върху остатъчната инсулинова секреция при деца със захарна болест показва, че макар и подобрена, понякога достигаща до нормални базални нива на С-пептид, при стимулация с глюкоза и/или глюкагон резервите са значително намалени. Динамиката на гликемичната крива остава в рамките на нарушен глюкозен толеранс [1]. След различен период от дни до няколко седмици ремисията се прекъсва и втора ремисия обикновено не настъпва. Именно в този период е необходимо В-клетките да бъдат протектирани с малки дози инсулин, т.е. да им се осигури почивка [4, 6, 7, 10, 13, 18]. Инсулинът коригира имунните нарушения, предхождащи изявата на диабета и съпътстващи го през първите години от клиничното начало [10]. Не е без значение е фактът, че детето и неговото семейство не трябва да забравят, че диабетът не е преминал и детето не е оздравяло. Повторното започване на инсулиново лечение е втори шок за семейството и самото дете. През тази най-благоприятна фаза от клиничната еволюция освен диетно- и инсулинолечение не трябва да се прилагат алтернативни методи – билки, орални хипогликемиращи средства и др., и да се отклонява вниманието на родителите от единствено-то правилно терапевтично поведение.

След приключване фазата на началното подобрене (със или без ремисия) постепенно инсулиновите нужди се увеличават, метаболитният контрол се стабилизира, докато настъпи пубертетната фаза.

### Лечение на захарния диабет в пубертетна възраст

Пубертетната възраст е един критичен период за всяко дете. Повече от половината деца със захарен диабет се разболяват в пубертетната възраст, а заболялите преди това неминуемо преминават през този възрастов период.

През пубертетната възраст захарният диабет се характеризира с изключително голяма лабилност.

Наблюдава се известна инсулинова резистентност (инсулинова нужда от  $1,0$  до  $1,5 \text{ E/kg т.м.}$ ) [3,7]. Установено е, че при здрави деца в тази възраст отговорът към инсулин е намален с  $20$  до  $30\%$  при глюкозо-стимулационните тестове [3]. Механизмите, отговорни за отклоненията, са все още дискутабилни. Повишеното ниво на андрогени и естрогени би обяснило до известна степен повишените нужди от инсулин. От друга страна, половите хормони у възрастните са в по-голямо количество, а при тях има добра, понякога повишена инсулинова чувствителност [3, 19].

Базалното ниво на катехоламините и кортизола в пубертетната и предпубертетната възраст е еднакво и ефектът от стресовата ситуация също изглежда малко вероятен. По-голямо значение се отдава на вариациите в концентрацията на растежния хормон /PX/. Нивото на PX у пубертетните диабетици е високо, отколкото у здравите в тази възраст. Това високо ниво се съчетава с намалена концентрация на инсулиноподобния растежен фактор  $1/\text{IGF-1/}$ . Черният дроб е главният източник на продукцията на IGF-1 и е пряко стимулиран от PX. Едновременно с това нивото на циркулиращите свързващи протеини е повишено, което подкрепя съществуването на чернодробната резистентност. Инсулинът активно се намесва в регулацията на оста PX /растежоподобни фактори /GH/IGF-1/ [3, 9]. Тези нарушения са особено силно изразени при лош метаболитен контрол и хипергликемията не е доминиращият отговорен фактор, а хипоинсулинизмът [9]. Hanaire-BROUTIN и сътр. 1996 [9] съобщават за подобрене нивото и активността на хормоните и свързващите ги пептиди от оста GH/IGF-1 след интраперитонеално приложение на инсулин (имплантирани интраперитонеални помпи). Това е директно доказателство за централната роля на порталния инсулин в регулацията на споменатата система. Нормалното ѝ функциониране важи не само за състоянието на метаболитния контрол, но и за осигуряване на нормално физическо развитие. Инжектирането на бързодействащ инсулин на коремната стена осигурява по-бърза и по-висока концентрация на инсулин в порталната вена, отколкото инжектиране на друго място. Затова при провеждане на интензифицирано инсулиново лечение се препоръчва бързодействащият инсулин да се инжектира само на коремната стена, а интермедиерният на бедро или ръка [5, 14, 17].

През последните няколко години след получаване на рекомбинантен IGF-1 фактор и включването му в терапевтичната схема на инсулинозависимите диабетици се откриват нови перспективи за лечение на захарния диабет. Приложението на RHIGF-1 в пубертетната възраст намалява инсулино-

вата резистентност и по този начин подобрява метаболитния контрол [12].

### **Интензифицирано инсулиново лечение**

Интензифицираното инсулиново лечение (ИИЛ), най-често и широко приложимо чрез многократни инсулинови инжекции подкожно, се въведе и в педиатричната практика [2, 5, 13, 16]. Основното предимство на този метод е, че максимално се наподобява ендогенната инсулинова секреция и се постига добър метаболитен контрол. Възрастовата гра-

нища вече е снижена под 15 г., а когато е необходимо и има възможност за провеждането на ИИЛ от страна на майката, то се прилага и при по-малки деца. По данни на Tubiana-Rufi и сътр. метаболитният контрол и качеството на живот се подобряват при 77% от децата на възраст 11–18 г., провеждащи ИИЛ. Поддържането на нормогликемични стойности при деца под 7-годишна възраст винаги крие опасност от последствия при настъпила хипогликемия по отношение интелектуалното развитие на децата. Затова границите за поддържане на добър метаболитен контрол са по-високи в тази възрастова група – от 5 до 10 ммол/л.

#### **Критерии за провеждане на интензифицирано инсулиново лечение:**

1. Новодиагностициран захарен диабет.
2. Продължителност на диабета над 5 г.
3. Пубертетна възраст.
4. Наличие на усложнения.
5. Лош метаболитен контрол при конвенционален режим (двукратен или еднократен).
6. Инсулинова доза над 1.0 Е/кг.т.м./24 ч, независимо от възрастта на детето.
7. Лекарствена кетоацидоза или след тежка такава – ИИЛ може да бъде за кратко време или да остане постоянно.
8. Инфекциозни заболявания и хирургични интервенции – временно или постоянно.

### **Инсулинова профилактика на захарния диабет**

Профилактиката на захарния диабет е един от основните проблеми, стоящ за разрешаване от диабетолозите. Спирането на започналия автоимунен процес, отдалечаване на появата на диабета или пълното му предотвратяване имат изключително социално-здравно значение. Приложението на малки дози инсулин в различни схеми се наложи от установените данни за влиянието на инсулина върху имунните механизми, които предхождат клиничната изява на заболяването. Опити върху животни и хора показваха, че внесеният екзогенно инсулин осигурява почивка на В-клетките, намалява тежестта на инсули-

на, допринася за възстановяване на нарушеното равновесие между активираните Т-хелпери и Т-цитотосични клетки, които са в основата на автоимунния процес. Приложен с никотинамид и/или IGF-1, или пък самостоятелно, води до намаляване броя на автореактивирани клетки, без да променя съществено тяхната активност [4, 5, 10]. Макар че не може да се разчита със 100% сигурност в профилактиката за пълно отстраняване на диабета, отдалечаването на неговото начало е достатъчно окуражаващо [6].

От няколко години стартират две големи световни проучвания върху профилактиката на диабета при рискови групи – американско и европейско [18].

1. DPT-1 (Diabetic Prevention Trial – Type I, USA)

Родители, братя и сестри с установен висок или междинен риск за инсулинозависим захарен диабет

- възраст 4 – 45 години
- HLA – DQA1\*0102, DQB1\*0602
- ICA (островно клетъчни антитела) +, > 10

IDF

- IAA (инсулинови антитела) +, > 80 nU/ml
- нарушен глюкозен толеранс.

Инсулинова схема:

а) Бързодействащ инсулин 0,02E/кг.т.м., в 4 последователни дни, на всеки 6 месеца, в болнична обстановка, венозно.

б) Ултраленте инсулин 0,25 E/кг.т.м., дневно в 2 апликации, подкожно.

2. EPP – SCIT (European Pediatric Prediabetes Subcutaneous Insulin Trial)

Братя и сестри, деца на диабетно болен родител/и

- възраст 3–17 години
- HLA – DQ1\*0102, DQB1\*0602
- ICA +, > 40 IDF.

Инсулинова схема – Ултраленте инсулин 0,25 E/кг.т.м., дневно, само сутрин, подкожно.

Продължителността на инсулиновата профилактика практически трябва да се провежда цял живот или до появата на заболяването. Обобщаването на резултатите и сравняването им след приключването на проучванията ще даде отговор за ефективността на инсулиновата профилактика. Краткосрочното наблюдение засега е обнадеждаващо [18].

### **Има ли бъдеще инсулиновото лечение на захарния диабет в детската възраст?**

Засега няма други средства и методи на лечение освен инсулина за поддържане на близка до нормалните стойности кръвна глюкоза. Засега няма друг икономически и лесно приложим метод на инсулиново лечение освен използването на инсулинови писалки.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Коприварова К. Секреция на С-пептид при деца със захарна болест, Дисертация, 1989.
2. American Diabetes Association, *Implications of the Diabetes Control and Complications Trial*, Diabetes Care, 19, Suppl. 1, January 1996, 550–552.
3. Amiel, S. A., R. S. Sherwin, D. C. Simonson et al. *Impaired insulin action in puberty*, New Engl. J. Med., 315, 4, 1986, 215–219.
4. Atkinson, W. D., N. K. Maclaren, R. Lucheta. *Insulinitis and IDDM in NOD mice reduced by profilactic insulin therapy*. Diabetes, 1990, 39, 933–936.
5. Beck-Nielsen, H., B. Richelsen, C. Hasling et al. *Improved in vivo insulin effect during CSII in patients with IDDM*. Diabetes, 1984, 33, 832–837.
6. Bergerot, I., N. Tabien, C. Thivolet. *Effect of IGF and insulin on effector T cells generating autoimmune diabetes*. Diabetes and Metabolism. Paris, 1996, 22, 235–239.
7. Brink, S. *Pediatric and Adolescent Diabetes Mellitus*. Year book medical publishers, Inc. Chicago, 1987.
8. Clark, J. D. A., J. Currie, M. Hartog. *Management of Diabetes in Surgery: A Survey of Current Practice by Anaesthetists*. Diabetic Medicine. 1992, 9, 271–274.
9. Hanaire-Broutin, H., B. Sallerin-Caute, M. F. Poncet et al. *Insulin therapy and IGF-1 axis disorders in diabetes: impact on glycaemic control and hepatic insulinisation*. Diabetes and Metabolism. Paris, 1996, 22, 245–250.
10. Keller, R. J., G. S. Eisenbarth, R. A. Jackson. *Insulin profilaxis in individuals at high-risk of type I diabetes*. Lancet, 1993, 341, 927–929.
11. Pflutzner, A., V. Gudat, M. E. Trautmann et al. *Use of insulin LisPro in pediatric patients with IDDM*. 32nd Annual Meeting of EASD, Vien, 1–5 Sept. 1996, Abstr. 843.
12. Savage, M. O., D. B. Dunger. *Recombinant IGF-1 Therapy in IDDM*. Diabetes and Metabolism. Paris, 1996, 22, 257–260.
13. Schönle, E. J. *Moderne aspekte der therapie des insulin-abhängigen diabetes mellitus bei Kindern und Jugendlichen*. Schweiz med. Wschr. 1990, 120, 54–60.
14. Simonsen, D. C., W. V. Tamborlane, R. S. Sherwin et al. *Improved insulin sensitivity in patients with type I diabetes mellitus after CSII*. Diabetes, 1985, 34, Suppl. 3, 80–86.
15. Sperling, M. A. *Diabetic ketoacidosis in children*, in: *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, American Association, Second Edition, Ed. H. Leberwitz, Virginia, May 1994*.
16. Thew, J. C., P. D. Home. *Insulin injection therapy*, in: *The Diabetes Annual/6, K. G. M. M. Alberty and L. P. Krall (editors), 1991, Elsevier Science Publishers, B. V.*
17. Tubiana-Rufi, N., C. Levy Marchal, E. Mungier et al. *Long term feasibility of multiple daily injections with insulin pens in children and adolescents with diabetes*. Eur. J. Pediatr., 1989, 149, 80–83.
18. Vanelli, M., S. Cantoni, G. Chiari. *Standardized procedures for prediction and prevention of type I diabetes mellitus*. In: *Theoretical and Practical aspects of the treatment of diabetic children, 5th International ISPAD Course, Seste Alta Val Pusteria (BZ), March 11–18, 1985*.
19. Yki-JKvinen, H. *Insulin sensitivity during the menstrual cycle*. J. Clin. Endocr. Metabol., 1984, 59, 350 - 353.
20. Zuppinger, K., M. Egger, Ch. Aebi et al. *Hypoglykämien bei Kindern mit Diabetes unter humanem oder porcinem insulin*. Schweiz.med. Wschr., 1989, 119, 532–535.

## АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р К. Коприварова,  
Клиника по ендокринология и диабет,  
Университетска болница по педиатрия,  
катедра по педиатрия, МУ – София, 1303,  
ул. „Д. Груев“ № 6

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. K. Koprivarova  
Clinic of Endocrinology and Diabetes, University  
Children Hospital, Chair of Pediatrics,  
Medical University,  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

# Инсулинови аналози

**Малина Петкова**

Диабетен център към Православната катедрална поликлиника „Св. ев. Лука“, София

## Insulin analogues

**Malina Petkova**

Diabetes Center, Orthodox Polyclinic "St. Lucas"

### Резюме

След десетилетия на несигурност и дебати през последните години беше дефинирана основната цел на инсулиновата терапия: превенция на микроваскуларните усложнения на захарния диабет чрез поддържане на гликемично ниво, възможно най-близко до нормалното.

Днес, 75 години след откритието на Banting и Best, си задаваме въпроса: възможно ли е това да бъде постигнато с конвенционалните инсулинови препарати за подкожно приложение?

По безспорен начин бе доказано, че интензифицираната инсулинова терапия намалява честотата на късните диабетни усложнения. Стриктният гликемичен контрол обаче увеличава и честотата на хипогликемичните епизоди. Предизвикателството в инсулиновото лечение в днешно време е подобряване на фармакокинетиката и фармакодинамиката на инсулиновите препарати с оглед максимално доближаване до физиологичната инсулинова секреция.

Рекомбинантната DNA-технология за производство на човешки инсулин направи възможно създаването на нови инсулинови молекули с променена физико-химична характеристика и кинетика на подкожната абсорбция.

Бяха създадени бързо-, бавнодействащи и суперпотентни инсулинови аналози.

Бързодействащите инсулинови аналози се характеризират с намалена тенденция към асоцииране и като мономери се абсорбират по-бързо от

### Abstract

The main objective of insulin therapy has been defined after decades of uncertainty and debates: prevention of microvascular complications by means of good glycaemic control near normal value range.

Today, 75 years after the discovery of Banting and Best, we could ask if applying conventional insulin preparations for subcutaneous use is possible.

It has been proved that the intensive insulin therapy can reduce the incidence of severe chronic complications. However, the high glycaemic control enhances the rate of hypoglycaemic incidents.

The challenge of insulin therapy now is the improvement of the pharmacokinetic and pharmacodynamic of the insulin preparations in order to imitate the physiologic insulin secretion. The DNA recombinant technology made it possible to produce new insulin molecules with different physical and chemical characteristics and kinetics of subcutaneous absorption.

There have been synthesised fast-acting and long-acting, and superpotent insulin analogues.

The fast-acting insulin analogues show a reduced association tendency and being monomers are absorbed very rapidly, producing a reduction of the postprandial hypoglycaemia compared to the conventional preparations.

The analogues of the existing long-acting insulin are solutions, which are absorbed very slowly and produce steady basal insulinaemia, lacking significant variations. The biochemical mechanisms, con-

подкожната тъкан, водят до по-бързо понижаване на постпрандиалната гликемия в сравнение с конвенционалните.

За разлика от съществуващите бавнодействащи инсулинови препарати, аналозите им са разтвори, които се абсорбират много бавно, осигурявайки стабилна базална инсулинемия без значителни вариации в различните дни. Биохимичните механизми, чрез които се постига удължаване на плазмения полуживот, са: повишаване на изоелектричната точка или свързване на инсулина след модификация на молекулата с албумина от подкожната тъкан.

Производството на аналози на човешкия инсулин прави възможно бъдещото лечение на захарния диабет да се провежда чрез комбинирането на различни аналози или чрез такива, съчетаващи определени фармакокинетични параметри с висока тъканна специфичност.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** инсулинови аналози, бързодействащи, бавнодействащи, гликемичен контрол.

---

В началото на 80-те години в различни краища на света бяха проведени рандомизирани проспективни и контролирани проучвания за ефекта на различното ниво на гликемичния контрол върху появата и развитието на микроангиопатията при инсулинозависим захарен диабет (ИЗЗД) [14, 16, 19, 20].

След приключване на последното най-голямо, най-добре планирано и проведено проучване в Северна Америка [23], хипотезата хипергликемия – диабетна микроангиопатия окончателно беше доказана.

За клиничната практика това означава, че след многото години на несигурност терапевтичната цел при ИЗЗД вече е ясно дефинирана: заедно с превенция на острите усложнения и качеството на живот от първостепенно значение е предотвратяването на микроангиопатичните усложнения чрез поддържане на гликемично ниво, възможно най-близко до нормалното [2]. През 1921 год. Banting и Best [1] правят своето феноменално откритие с изключително драматичен ефект – да спасява живота на страдащите по света. Оцеляването на тези хора обаче поставя въпроса за качеството на техния живот.

Терапевтичното предизвикателство на днешно време е в намирането на нови пътища за по-лесно, по-безопасно и по-прецизно поддържане на оптимален гликемичен контрол.

След откриването на инсулина най-забележителният успех на фармакологичната наука е производството му във вид, който прави възможно неговото клинично приложение, а използването на ре-

tributing to the particularly long action and half-life are: a change of the isoelectric point of the molecule and modifications allowing binding to the albumin of the subcutaneous fluids.

The synthesis of new insulin analogues makes it possible to treat diabetes mellitus by combining different analogues or using another with special pharmacokinetic parameters and a high tissue specificity in the future.

---

**KEY WORDS:** short-acting insulin analogues, long-acting insulin analogues, glycaemic control

---

комбинантната DNA за получаване на човешки инсулин остава едно от най-значителните постижения на индустриалната биотехнология.

Независимо от безспорните постижения на фармацевтичната индустрия инсулиновото лечение и до днес остава несъвършено и твърде различно от физиологичните изисквания.

*Характеристика на физиологичната инсулинова секреция:*

Нормалната инсулинова секреция има две фази: стимулирана и базална.

*Стимулирана инсулинова секреция:*

По време на стимулираната фаза серумният инсулин се повишава, което започва няколко минути преди хранене и завършва 15–30 мин след това. По време на тази фаза инсулиновото ниво достига 60–80  $\mu\text{U/ml}$  или повече. Връщането към базалното ниво (5–15  $\mu\text{U/ml}$ ) се осъществява през следващите 2–4 ч. Тази фаза на инсулинова секреция се реализира в отговор на хранителните стимули и има за резултат утилизацията на нутриентите и основно на глюкозата в периферните тъкани [10].

### Базална инсулинова секреция

Базалната инсулинова секреция се реализира между храненията и през нощния период. Това ниско ниво на инсулинова секреция (5–20  $\mu\text{U/ml}$ ) потиска, но не спира хепаталната глюкозна продукция, осигурявайки по този начин адекватно количес-

тво субстрат за мозъчния глюкозен метаболизъм. Нивото на сутрешната гликемия високо корелира с нощната глюкозна чернодробна продукция.

### Недостатъци на конвенционалните инсулини за подкожно приложение

Бързодействащите конвенционални инсулини не могат да възпроизведат физиологичния инсулинов профил в отговор на хранителния стимул при недиабетици [13]. Подкожното инжектиране на бързодействащ инсулин продуцира пик на плазмената концентрация между 90–120 мин [3], който се различава от физиологичния, настъпващ 30–60 мин след приема на храна [7]. Бавната абсорбция на конвенционалните бързодействащи инсулини води до хиперинсулинемия 2–5 часа след инжектирането им [5]. Познатите до момента бързодействащи инсулини имат значителна продължителност на действие  $\geq 12$  часа, което създава риск от постпрандиална хипогликемия и налага допълнително хранене. При тях се наблюдават значителни вариации на метаболитния ефект.

Бавнодействащите конвенционални инсулини представляват суспензии от кристали, които образуват „депо“ на инжекционното място, от което хормонът бавно се освобождава. Те изискват предварително хомогенизиране и особено внимание при инжектирането.

Поради това пролонгираните инсулини показват значителни вариации в абсорбцията както между различните пациенти, така и в различните дни при един и същи пациент. Пролонгиран (Ultralente) говежди, свински или човешки инсулин, инжектиран еднократно или многократно в денонощието, демонстрира значителен пик на плазмената концентрация, започващ около 8-ия час след инжектирането и

продължаващ до 10-ия час. Най-нисък пик се наблюдава след приложение на говежди пролонгиран инсулин [21]. Познатите човешки пролонгирани инсулини имат твърде кратка продължителност на действие [11].

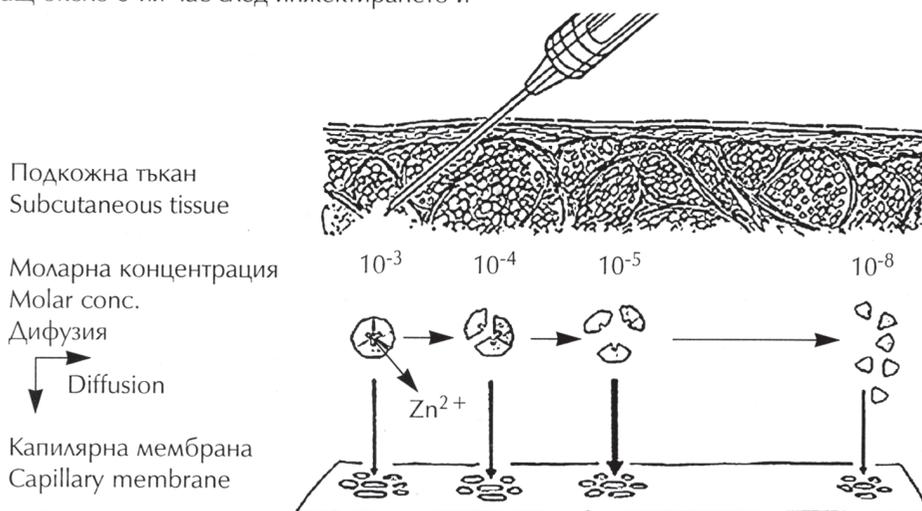
### Инсулинови аналози

С оглед подобряване на абсорбционната характеристика на различните видове инсулин и оптимизиране на заместителната хормонална терапия при ИЗЗД бяха създадени повече от 300 аналога, включващи 70 животински, 80 химически модифицирани аналози и 150 биосинтетични аналога [4].

Чрез рекомбинантната DNA-технология става възможна оценка на ролята на индивидуалните аминокиселини в молекулно свързване, модифициране на аминокиселинната последователност на инсулина с оглед постигане на необходимата биологична активност и терапевтични предимства на инсулиновите аналози. Те са инсулини с променен дизайн на активната молекула с цел оптимизиране фармакокинетичната и фармакодинамичната характеристика на препаратите за терапевтично приложение.

### Бързодействащи инсулинови аналози

Конвенционалните бързодействащи разтворими инсулини имат тенденция да се самоасоциират в димерни, тетрамерни и хексамерни структури. Забавената им абсорбция се дължи на факта, че преди да постъпят в капилярното русло на мястото на инжектиране, инсулиновите полимери трябва да се дисоциират до мономери (фиг. 1).



Фиг. 1. Схема на промените в подкожното пространство след инжектиране на бързодействащ човешки инсулин  
Fig. 1. Scheme of the events in subcutis after subcutaneous injection of regular human insulin.  
Препечатано от Brangel и др. [6]  
Reprinted from Brangel et al. [6]

Свързването на инсулиновите молекули в димери или в по-големи полимери се дължи на разположението на някои аминокиселини от  $\beta$ -веригата (B8, B9, B12, B13, B16 и B23-28 място).

Чрез заместване на една или друга от изброените аминокиселини могат да се получат мономерни инсулини [Asp(B9), Glu(B27)] или инсулини, които бързо се дисоциират в мономери [Lys(B28), Pro(B27)] (фиг. 2, виж стр. 26). Основната стратегия за постигане на това е промяна на електрическия заряд между взаимодействията единици в молекулата, участващи в процесите на самоасоцииране. По този начин свободната енергийна бариера се повишава и настъпва зарядно отблъскване или намаляване на хидрофобните взаимодействия между субединиците (6).

Междинна субституция във веригата обаче може да доведе до промяна в рецепторния афинитет или времето на свързване, което засилва митогенния ефект на аналога [Asp (B10)].

*Ключови изисквания към бързодействащите аналози*

1. Време на действие –
  - начало на действие – по-рано от 1 час след инжектирането,
  - продължителност на действие < 4 часа,
  - нисък коефициент на вариация на ефекта между отделните пациенти.
2. Метаболитен ефект, значително по-висок от митогенния; хипогликемизиращ ефект  $\geq$  ефекта на панкреасния инсулин.
3. Липса на имуногенност.
4. Химически стабилитет.
5. Възможност за смесване с дългодействащи инсулини и аналози.

Най-често прилаганите методи за получаване на мономерни инсулинови аналози са молекулярно моделиране с помощта на суперкомпютри или спектроскопия чрез ядрено-магнитен резонанс (17). Множество инсулинови аналози са изследвани с оглед тяхното терапевтично приложение. Тези от аналозите, които са клинично тествани (Asp B10, Asp B28; Asp B9, Glu B27; Ser B9, Thr B27) демонстрират по-бърза абсорбция и по-бърз ефект върху постпрандиалната гликемия в сравнение с бързодействащите конвенционални инсулини.

Пример за използване на компютризираната химия в научноизследователския процес за синтезиране на инсулинови аналози с различна характеристика е създаването на бързодействащия аналог Lys (B28), Pro (B29). Неговата синтеза се основава на наблюдението, че инсулиноподобния растежен фактор-I (IGF-I) притежава структура, която в около 50% е хомоложна с тази на инсулина, но, за разлика от последния, няма изразена склонност към самоа-

социиране. В C-терминала на B-веригата на IGF-I линкът е разположен на 28-о място, а пролинът – на 29-о място в обратна последователност на панкреасния човешки инсулин. С помощта на суперкомпютър CRAY 2 беше показана възможността за получаване на инсулинова молекула с редуцирана склонност към асоцииране в резултат от променената аминокиселинна последователност [22].

*Подобренa характеристика на бързодействащите аналози [24]*

- по-бърза абсорбция в сравнение с нормалните хексамерни инсулини, с висока корелация между склонността за асоцииране и нивото на абсорбция
- по-изразен хипогликемиращ ефект в сравнение с бързодействащия човешки инсулин
- максимално се доближава до физиологичния плазмен инсулинов профил (фиг. 3, виж стр. 27).

*Бавнодействащи инсулинови аналози*

Забавеното начало и продължителност на действие на конвенционалните пролонгирани инсулини е в резултат на бавното им освобождаване от инжекционното място, където се намират под формата на кристални суспензии или на частично образувачи депо субстанции.

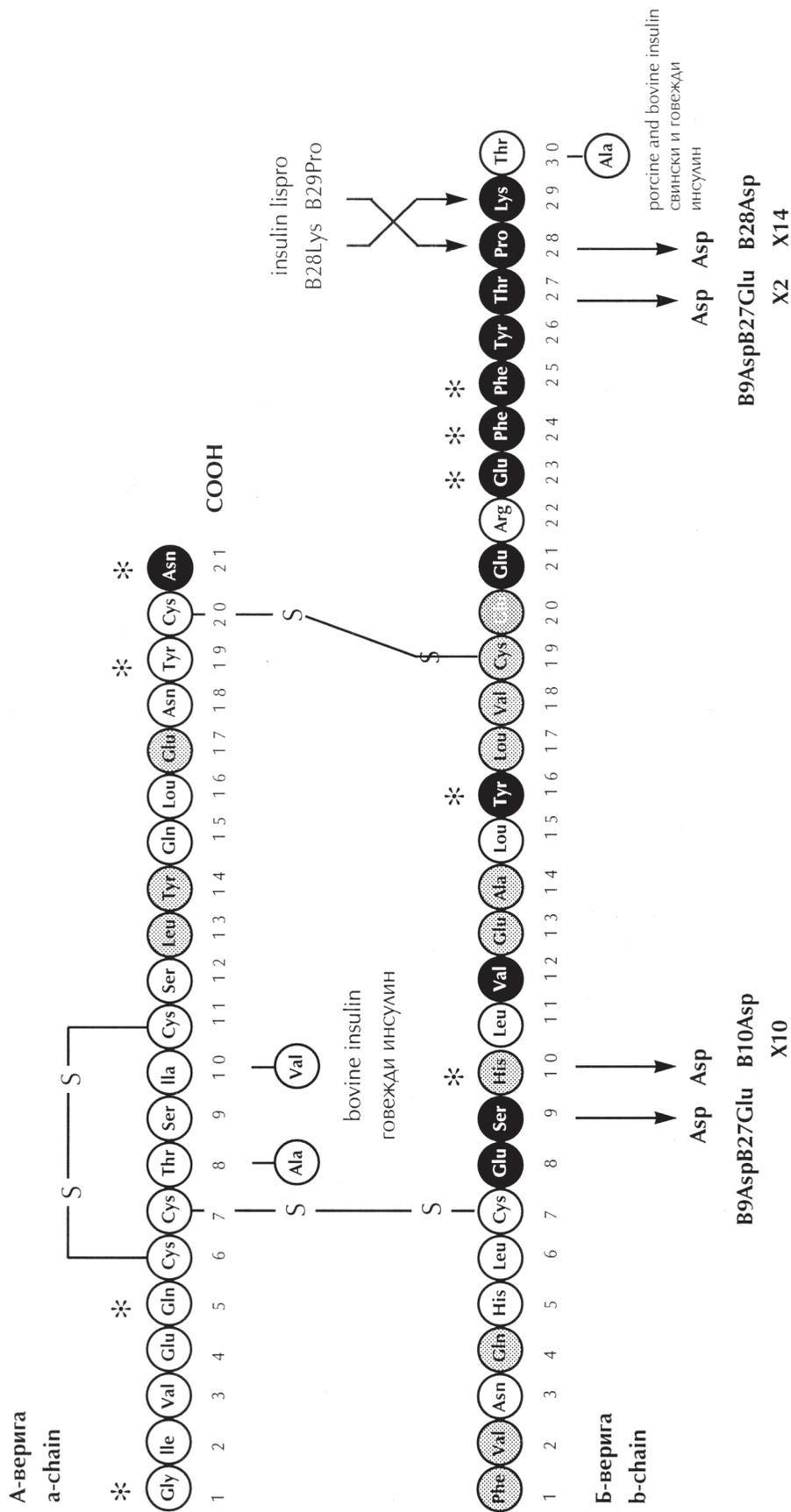
Няколко са стратегическите подходи, използвани за синтезиране на аналози на бавнодействащите инсулини:

- създаване на разтворими, с подобрена възможност за кристализация в неутрална среда, аналози чрез повишаване на изоелектричната точка на инсулина от pH 5.4 на pH 6.8 посредством добавянето и/или отнемането на негативни заряди. Съществуващи под формата на слабо кисел разтвор, тези инсулини, след като попаднат в среда с физиологична pH след инжектирането им в подкожната тъкан, кристализират спонтанно. Този подход е използван при синтезирането на (GlyA 21, Arg 27, Thr B30-NH<sub>2</sub>), Novo Sol Basal човешки инсулинов аналог [15]. Неговият полуживот на абсорбция е 35.5 часа [6].

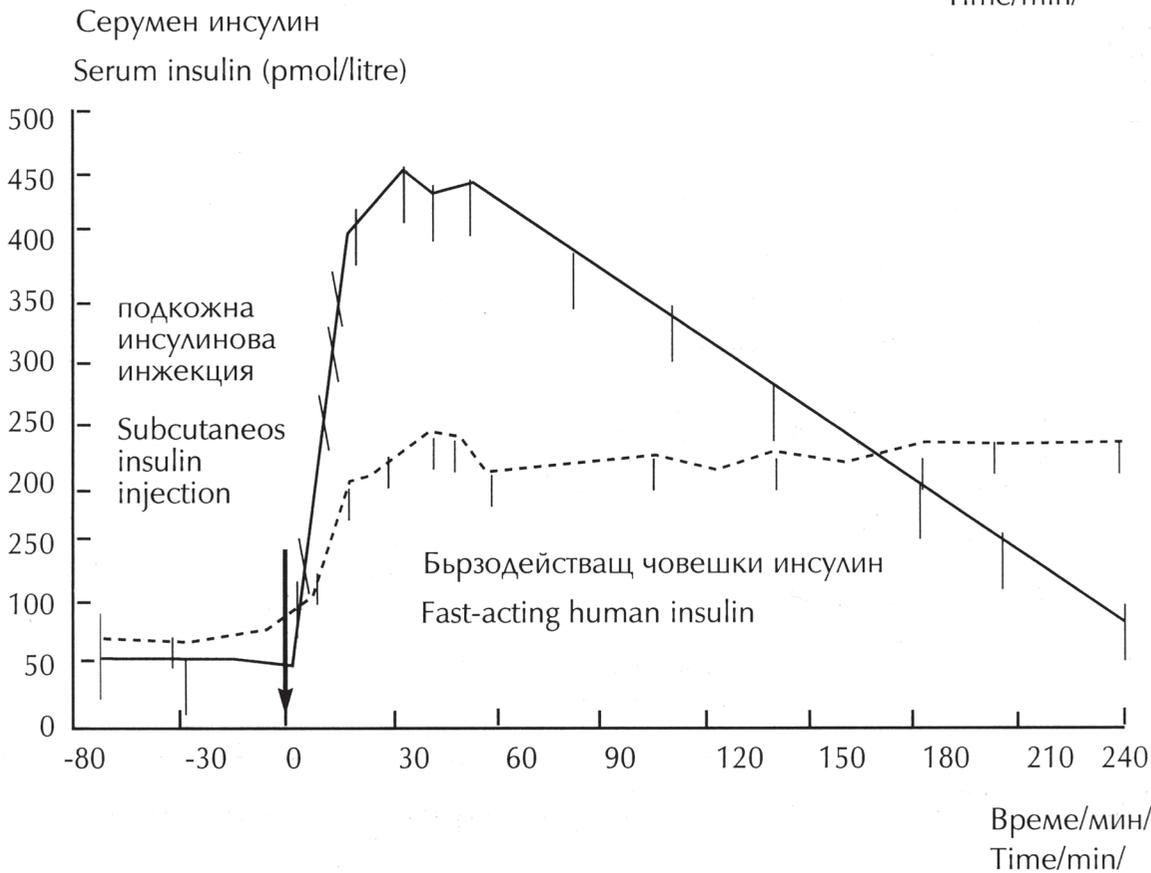
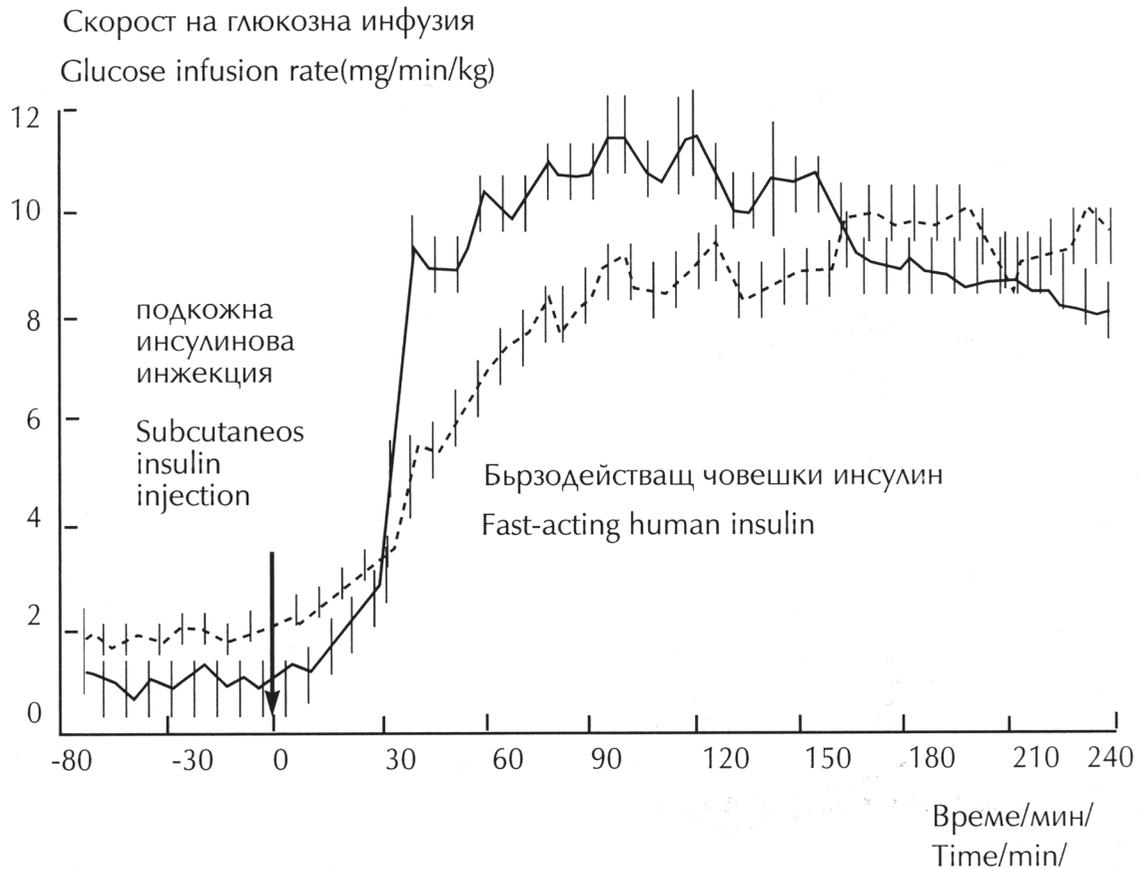
Подобен подход е използван при създаването на NOE 901 инсулинов аналог, в молекулата на който са добавени два аргининови остатъка (в края на  $\beta$ -веригата) и аспарагинът е заменен с глицин в A21 позиция. По подобен начин е синтезиран OPID 174 инсулинов аналог с протрахирано действие [12].

Друг подход, използван при създаването на бавнодействащи инсулинови аналози, е свързването на разтворимия инсулин с протеини от подкожните тъкани, целящо забавяне скоростта на абсорбция на модифицирания пептид от мястото на инжектиране. За повишаване афинитета към албумина при създаването на този нов клас инсулинови аналози  $\epsilon$ -амино-

БЪРЗОДЕЙСТВАЩИ ЧОВЕШКИ ИНСУЛИНОВИ АНАЛОЗИ  
INSULIN ANALOGUES WITH A RAPID ONSET OF ACTION

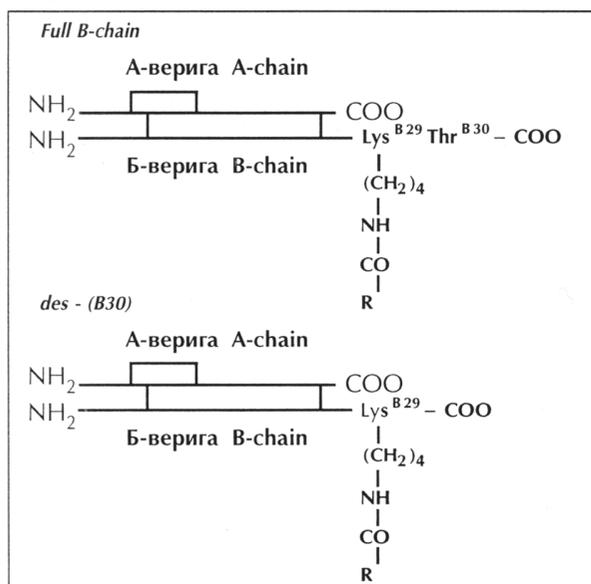


Фиг. 2. Бързодействащи човешки инсулинови аналози  
Fig. 2. Fast acting human insulin analogues



**Фиг. 3. а** Скорост на глюкозна инфузия (еугликемична клампа); **б** серумни инсулинови концентрации след подкожно инжектиране на 0,15 U/kg инсулинов аналог B28Asp (непрекъсната линия) или на бързодействащ човешки инсулин (прекъсната линия) при 14 здрави доброволци. Препечатано от Heinemaan L. et al., Diabet Med., 10, 1993, 535-539.  
**Fig. 3. a** Glucose infusion rate (euglycaemic clamp); **b** serum insulin concentrations after subcutaneous injection of 0,15 U/kg of the insulin analogue B28Asp (continuous line) or soluble human insulin (dotted line) in 14 healthy volunteers. Reprinted from Heinemaan L. et al., Diabet Med., 10, 1993, 535-539.

групата на Lys B29 се свързва с мастни киселини. Афинитетът към албумина допълнително се повишава, като негативният заряд от С-терминала на β-веригата се премества по-близо до прибавените мастни киселини чрез отстраняване на Thr B30 (фиг. 4.)



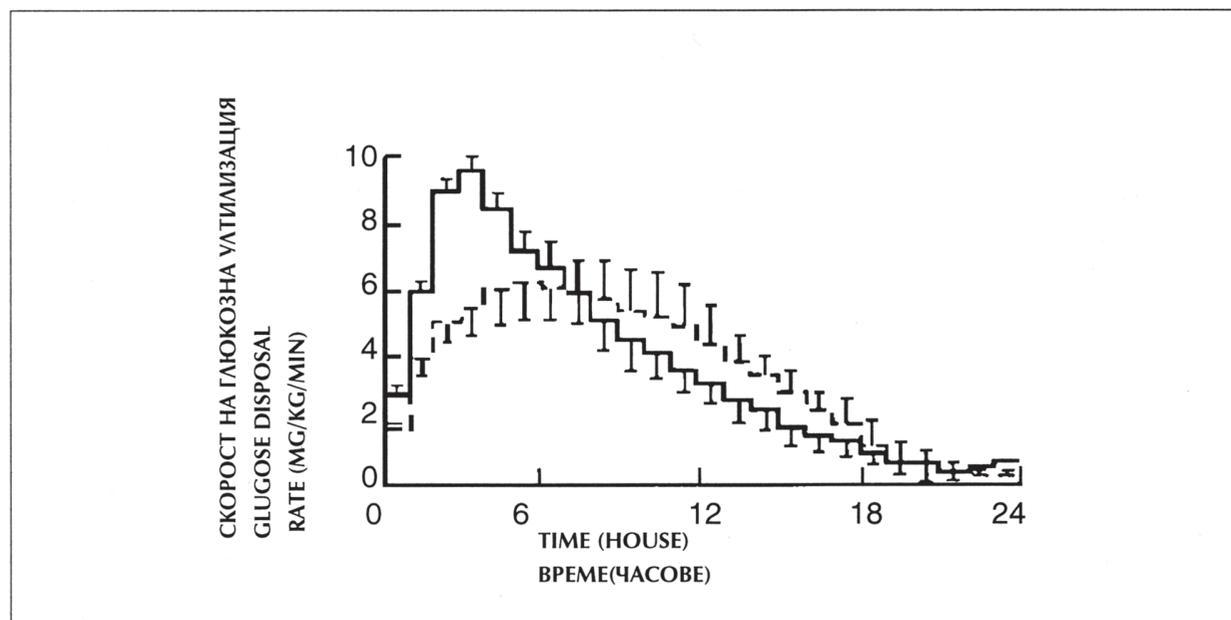
Фиг. 4. Схема на LysB29 (Ne-tetracanoyl, des-(B30) човешки инсулинов аналог, инсулин (NN304) г. Препечатано от [18].

Fig. 4. Schematic representation of LysB29 (e-tetracanoyl, des-(B30) insulin analogue, insulin (NN304). Reprinted from [18].

Установено е, че при серията Lys B29 acylated, des-(B30) инсулинови аналози се постига максимално свързваща с албумина константа при използването на тетрадеканойнова киселина.

Инсулиновият аналог Lys B29 (e-tetracanoyl, des-(B30) инсулин (NN304) има афинитет към инсулиновия рецептор 46%, сравнен с инсулин NPH показва по-дълъг полуживот на абсорбция, по-бавен ефект върху гликемията и по-нисък коефициент на вариация между отделните изследвани случаи [18] (фиг. 5.).

Поради това, че човешкият проинсулин притежава около 10% от активността на човешкия инсулин, има по-продължителен полуживот и хепатоспецифика, в началото на 80-те години той беше охарактеризиран като потенциален инсулинов аналог с пролонгирано действие. В тази връзка беше синтезиран човешки проинсулин чрез DNA рекомбинантна технология. За съжаление проведените клинични проучвания не показаха никакви предимства на проинсулина, сравнен с конвенционалните препарати. Дори едно мултицентърно проучване установява по-висока честота на кардиоваскуларните инциденти в групата, лекувана с човешки проинсулин, в сравнение с тази, лекувана с конвенционални инсулини [9].

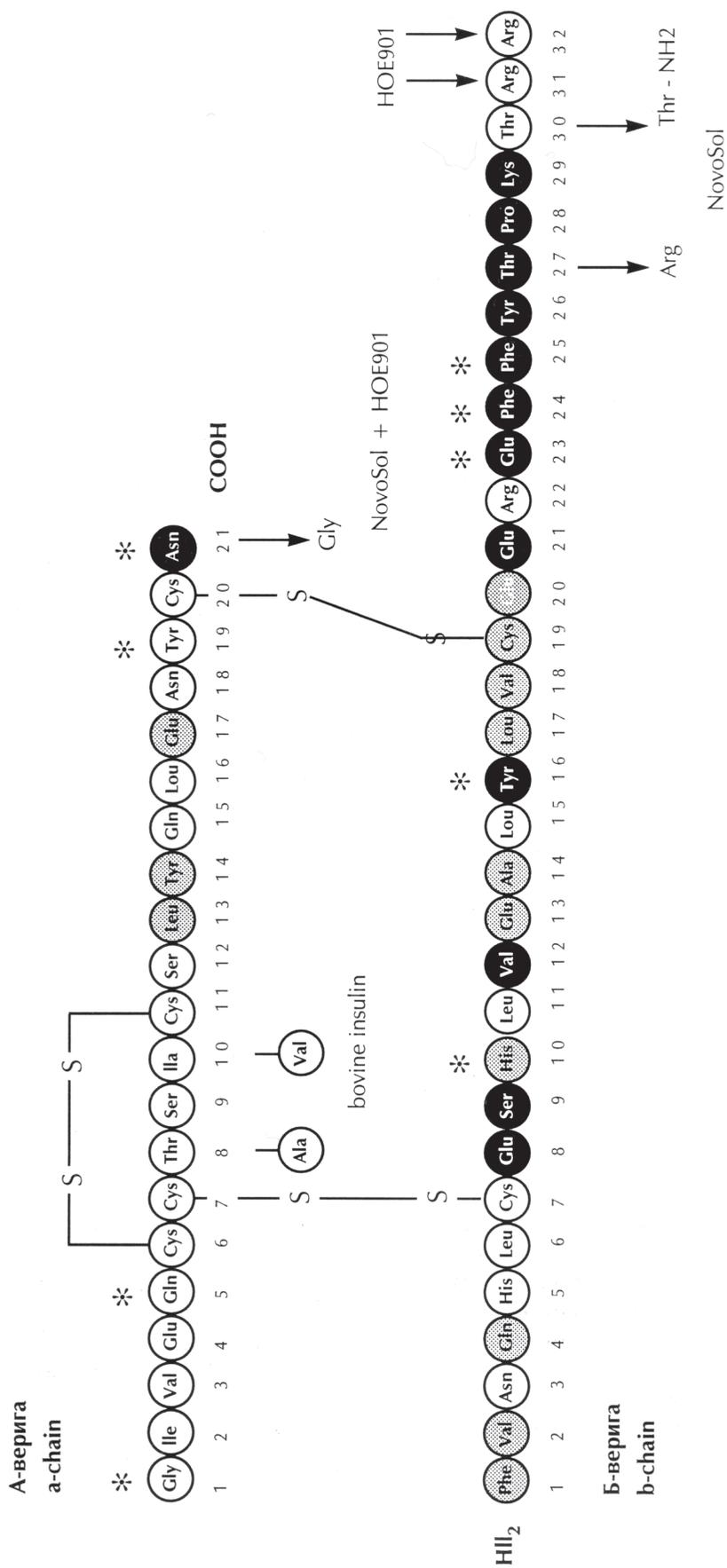


Фиг. 5. Ефект на LysB29 (Ne-tetracanoyl, des-(B30) инсулинов аналог, инсулин (NN304) (прекъсната линия) и инсулин NPH (непрекъсната линия) върху глюкозната утилизация при свине. Препечатано от Markusson et al., Diabetologia, 39, 1996, 281–288.

Fig. 5. Effect of the LysB29 (e-tetracanoyl, des-(B30) insulin analogue, insulin (NN304) (dotted line), and NPH insulin (continuous line) on glucose disposal in pigs. Reprinted from Markusson et al., Diabetologia, 39, 1996, 281–288.

БАВНОДЕЙСТВАЩИ ИНСУЛИНОВИ АНАЛОЗИ

Long - acting insulin analogues



Фиг. 6. Схематично представяне на бавнодействащи инсулинови аналози  
Fig. 6. Schematic presentation of long-acting insulin analogues.

Ключови изисквания към бавнодействащите аналози:

1. Време на действие:
  - забавено начало,
  - продължителност  $\geq$  24 часа,
  - без пикове,
  - еднократно инжектиране в денонощието,
  - нисък коефициент на вариация между отделните пациенти.
2. Метаболитен ефект, по-значителен от митогенния;
  - хипогликемизиращ ефект  $\geq$  ефекта на панкреасния човешки инсулин.
3. Липса на имуногенност.
4. Химически стабилитет.
5. Възможности за смесване с бързодействащи инсулини и аналози.

### Глюкагон-подобен инсулинотропен пептид (GLP-1)

Glucagon-like peptide-1 (7–36)amide е гастроинтестинален пептид, който повишава глюкозно индуцираната инсулинова секреция до физиологични концентрации. Инжектиран като постоянна инфузия (0,7–1,2 pmol/kg) на пациенти с неинсулинозависим захарен диабет, GLP-1 демонстрира антидиабетогенен ефект, дължащ се на стимулация на инсулиновата и супресия на глюкагоновата секреция, повишаване на глюкозната утилизация. Инжектиран подкожно, GLP-1 намалява кръвно-глюкозното ниво с максимум на действие на 40-ата мин и достигане на изходно ниво за 90–120 мин след инжектирането [8].

### Потенциални предимства на инсулиновите аналози

- намалена токсичност в аспекта на редуциране на хипогликемичните епизоди и намалена имуногенност
- намалени странични ефекти и преди всичко атерогенния ефект върху съдовата стена
  - променена фармакокинетична характеристика при висока бионаличност и плазмено ниво
  - повишен рецепторен афинитет с възможност за оказване на диференцирани ефекти върху мастния и въглехидратния метаболизъм

### Проблеми, свързани с клинично приложение на инсулиновите аналози

Независимо от изброените терапевтични предимства на инсулиновите аналози, редица въпро-

си съпътстват тяхното клинично приложение:

Какъв е имуногенният ефект на инсулиновите аналози?

Взаимозаменяеми ли са инсулиновите аналози с конвенционалните инсулинови препарати?

Необходима ли е нова стратегия за изграждането на интензифицирани инсулинови режими?

Необходима ли е промяна в диетичните препоръки за хора, използващи инсулинови аналози?

Какъв е дългосрочният ефект на инсулиновите аналози?

Какъв е ефектът на инсулиновите аналози върху появата и развитието на хроничните усложнения на заболяването?

### Заклучение

75 години след откритието на Banting и Best е ясно, че конвенционалните инсулини трудно могат да отговорят на терапевтичното предизвикателство в днешно време: достигане и поддържане на гликемичен контрол, възможно най-близък до нормалния, без хипогликемични рискове и хиперинсулинемия.

Синтезирането на инсулиновите аналози, които са демонстрация на напредъка на инсулиновата химия и молекулярната биология, има за цел да посрещне това предизвикателство.

### КНИГОПИС / REFERENCES

1. Banting F. G. and Best C. H. *Pancreatic extracts*. *J. Lab. Clin. Med.*, 1922, 464–472.
2. Berger, M. **To bridge science and patient care in diabetes**, *Diabetologia*, 39, 1996, 7, 749–757.
3. Berger, M., H. J. Cuppers, V. Jorgens et al. *Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparation*. *Diabetes Care*, 5, 1982, 77–91.
4. Bristow, A. *Recombinant-DNA-derived insulin analogues as potentially useful therapeutic agents*. *TIBTECH*, 11, 1993, 7, 301–304.
5. Dimitriadis, G. D., J. E. Gerich. *Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin administration in the management of diabetes mellitus*. *Diabetes Care*, 6, 1983, 374–377.
6. Drejer, K. *The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor to in vivo glucose uptake*, *Diabetes/Metabolism Reviews*, 8, 1992, 3, 259–286.
7. Eaton, R. P., R. C. Allen, D. S. Schade, J. C. Standefer. *“Normal” insulin secretion: the goal of artificial insulin delivery systems?* *Diabetes Care*, 3, 1980, 270–273.
8. Efendic, S. GLP-1: *International research symposium*

sium on diabetes focusing on beta-cell function and insulin action, Celebrating the discovery of insulin, 6–9 October, 1996, Canada, 80, (abstract).

9. Galloway, J. A., S. A. Hooper, C. T. Spradlin et al. Biosynthetic human proinsulin. Review of chemistry, in vitro and in vivo receptor binding, animal and human pharmacology studies, and clinical trial experience, *Diabetes Care*, 15, 1992, 666–692.

10. Galloway, J. A. and R. E. Chance. Improving insulin therapy: achievements and challenges, *Horm. metab. Res.* 26, 1994, 591–598.

11. Hildebrandt, P., A. Berger, A. Volund, C. Kuhl. The subcutaneous absorption of human and bovine ultralente insulin formulations. *Diabetes Medicine*, 2, 1985, 355–359.

12. Holman, R. R., Steemson, J. OPID 174: a novel long-acting insulin preparation, *Diabetic Med.*, 6, 1989, A41 (Abstract).

13. Home, P. D., G. V. Gill, D. Husvand et al. Alternative routes and methods of insulin delivery. *Neth. J. Med.* 28, 1985, 132–36.

14. Jorgensen, D. K., Brinchmann-Kansen O., Hanssen R. F. et al. Effect of near normoglycaemia for two years on progression of early diabetic retinopathy and neuropathy: the Oslo study. *BMJ* 293, 1986, 1195–1199.

15. Jorgensen, S., A. Vaag, L. Langker et al. NovoSol basal (GlyA21, Arg27, ThrB30-NH2 human insulin), a new soluble, long-acting insulin analog showing first order absorption kinetics and very low intra patient variation of absorption after subcutaneous injection in type I diabetics, *Br. Med. J.*, 299, 1989, 415–419.

16. Kroc Collaborative Study Group (1985) Blood glucose control and the evaluation of diabetic retinopathy and albuminuria. *New Engl. J. Med.*, 311, 365–372.

17. Ludvigsen, S., M. Roy, H. Thogersen et al. High-resolution structure of an engineered biologically potent insulin monomer, B16 Tyr → His, as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy, *BIOCHEMISTRY*, 33, 1994, 26, 7998–8006.

18. Markuseen, J., S. Havelund, P. Kurtzhals et al. Soluble, fatty acid acylated insulins bind to albumin and show protracted action in pigs, *Diabetologia*, 39, 1996, 281–288.

19. Rasmussen, F. B., Mathiesen, E. R., Hegedus, L. et al. T Kidney function during 12 months of strict metabolic control in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *New Engl. J. Med.*, 314, 1986, 665–670.

20. Reichard, P., B. Y. Nilsson, U. Rosenquist. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, 329, 1993, 304–309.

21. Seigler, D. E., G. M. Olsson, R. F. Agramonte et al. Pharmacokinetics of long-acting (ultralente) insulin preparations. *Diabetes Nutr. Metab.*, 4, 1991, 267–273.

22. Shields, D. E. Solution conformation model of LysPro insulin analog. *Diabetes*, 27, 1978, 1, 145–148.

23. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.*, 329, 1993, 977–986.

24. Uang, S., D. R. Owens, J. P. Vora et al. Comparison of insulin analogue B9, AspB27Glu and soluble human insulin in insulin-treated diabetes, *Lancet*, 335, 1990, 303–306.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Малина Петкова,  
Диабетен център, Православна поликлиника  
„Св. Ев. Лука“  
ул. „Позитано“ № 10, София – 1000

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Malina Petkova  
Diabetes Center, Orthodox Polyclinic "St. Lusa"  
10, Pozitano Str., 1000 Sofia, Bulgaria

# Гликиран хемоглобин и мониторинг на дълготрайния контрол на диабета

Вл. Христов

Клиника по ендокринология, катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

## Glycated haemoglobin and the monitoring of long-term diabetic control

V. Christov,

Clinic of Endocrinology, Department of internal diseases, Medical University, Sofia

### Резюме

Кръвната глюкоза е най-същественят параметър за мониториране лечението на диабета, доколкото отразява облекчение на симптоматиката или наличие на остра декомпенсация, респ. хипогликемия, но не и като ключов елемент по отношение проследяване на хроничните усложнения. Едва след въвеждане в клиничната практика на изследването на гликираните протеини, и основно на гликирания хемоглобин, стана възможно да се демонстрира до голяма степен как интервенциите за промяна в нивата на кръвната глюкоза могат да се свържат с промени в прогресията на уврежданията при диабет. Това предопределя измерването на гликирания хемоглобин като уникален и най-важен маркер за оптимално третиране на диабета. Измерването му обаче не е без проблеми и затова те трябва да се дискутират, преди да се очертае основната му роля.

Гликираният хемоглобин може да бъде измерван с различни методи, от които афинитетната хроматография е доста широко разпространена, тъй като не се влияе от наличието на лабилните му компоненти или от хемоглобинопатии.

### Abstract

Blood glucose is the most important parameter to monitor where the main aim of diabetes management is relief of symptoms, or the prevention of acute decompensation or hypoglycaemia, but it does not follow that glucose is necessarily of key importance in relation to the late complications of diabetes. Indeed it is only with the advent of measurement of glycated proteins, and particularly glycated haemoglobin, that it has become possible to demonstrate with some certainty that interventions to change blood glucose control are associated with changes in the progression of that tissue damage. This very finding gives glycated haemoglobin measurement a unique and central role in optimal management of diabetes. However, its measurement is not without problems and these need to be considered before that role can be further discussed.

Glycated haemoglobin can be determined by various different methods. Measurements of glycohaemoglobin percentages in subjects with Hb variants or high percentages of Hb derivatives may be affected differently in different methods.

Таблица 4. / Table 4.

**Клинично приложение на определянето на гликохемоглобина**  
**Clinical use of glycated haemoglobin measurements**

- Оценка на индивидуалния риск за микроангиопатия  
Assessment of the individual risk of microvascular tissue damage
- Съставна част от обучението на пациентите  
Use as a tool in patient education
- Идентифициране на неразпознатата хипогликемия  
Detection of unrecognized hypoglycaemia
- Изследване отговора при промяна или започване на лечение  
Assessment of response to change in, or institution of therapy
- Оценка на самоконтрола на кръвната и уринна глюкоза  
Audit of self-monitoring blood or urine glucose test results
- Качествено осигуряване на контрола на диабета  
Quality assurance of diabetes service performance
- Диагноза на захарния диабет  
Diagnosis of diabetes
- Изследователска дейност  
Research studies

Тъй като количеството гликиран хемоглобин е функция на полуживота на еритроцитите и на кръвната захарна нива, с които те са в контакт, гликохемоглобинът се явява реалистичен индекс на средното кръвнoglucose ниво в интервал от 6-8 седмици. За рутинната практика е достатъчно той да се изследва 3-4 пъти годишно с цел документиране успеха (или неуспеха) на предписаното лечение. В качеството си на интегрален показател обаче гликираният хемоглобин страда от ограничението да не може да даде информация за по-бързо протичащи промени в контрола на диабета, примерно в рамките на един ден (болни с големи гликемични екскурзии), седмица, празнични дни (когато се правят чести диетични нарушения) или по време на кратко интеркурентно заболяване. Един ярък пример за това може да се приведе от изследване на инсулинозависими диабетици, където е налице даже негативна корелация с кръвната захарна нива на гладно, тъй като последни-

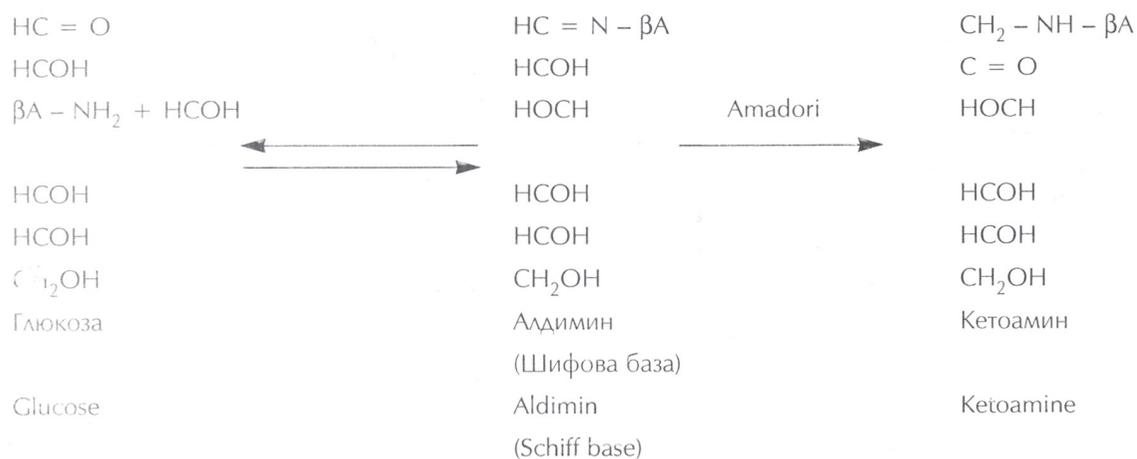
те са били в резултат на предшестващи нощни хипогликемии [1, 4, 5]. В резултат на подобни проблеми изследването на гликохемоглобина няма незабавна референтна роля в проследяване на лечението на диабетици, третирани отскоро с инсулин – докато кръвната глюкоза спада достоверно в течение на няколко дни от началото на инсулинолечението, стойностите на гликохемоглобина остават повишени в течение на няколко седмици. Особено ценен е гликохемоглобинът при идентифициране на хипергликемични състояния, които невинаги могат да се идентифицират в случаи, когато:

- болният за кратък период, предшестващ клиничното изследване, е спазвал строг диетичен режим и показва нормални кръвнoglucose стойности и повишени нива на гликохемоглобина;
- по принцип е имал лабилен метаболизъм, но има нормално кръвнoglucose ниво в момента на изследването.

Гликохемоглобинът е важна съставна част при провеждане самоконтрол на диабета. Най-често при получената информация от него могат да възникнат следните въпроси:

- Дали резултатите от самоконтрола на кръвната глюкоза са сравними с нивата на гликирания хемоглобин?
- Дали резултатите навеждат на мисълта за неразпознати хипогликемии?
- Дали кръвнoglucose контрол на болните е достатъчен да забави или намали риска от съдови увреждания в хода на диабета?

Изследвания, проведени с помощта на глюкометри с памет, потвърждават клиничните впечатления, че доста голяма част от отбелязаните в диабетичните дневници кръвнoglucose стойности не са представителни за реалния кръвнoglucose контрол и това при анализа се оказало резултат на лоша техника, преднамерено подбиране или просто измама [5, 8, 9]. В този случай гликохемоглобинът може да послужи за критична оценка на резултатите от самоконтрола на кръвната глюкоза. От друга страна, нормалният гликиран хемоглобин е желан резултат както от специалистите, така и от пациентите, за да се уверят в успеха на провежданото съвместно лечение. Но като интегрален показател негови ниско нормални стойности може да са резултат и на хипогликемични инциденти особено при болни с лабилен диабет и големи гликемични екскурзии. Тъй като продължителни и повтарящи се хипогликемии довеждат до хронични когнитивни увреждания, при подобни случаи се разчита на информацията от краткотрайни параметри на гликемичния контрол като гликирани протеини, респ. фруктозамин [5, 7].



**Фиг. 1.** Превръщане на глюкозата в кетоамин  
**Figure 1.** Transformation of glycose into ketoamine.

Хемоглобин А<sub>1с</sub> е специфичен гликохемоглобин, формиран от взаимодействието на гликоза и аминотермалния валин в една или две β-вериги на НвА. Гликирането може да заема и други места извън края на β-веригите, например епсилон-аминогрупите на лизиновия остатък и аминотерминалния валин на α-веригата, но за разлика от НвА<sub>1</sub> и НвА<sub>1с</sub> те не могат да се сепарират от негликирания хемоглобин с методи, базираци се на разлики в електрическия товар.

- резултатите трябва да бъдат с висока степен на възпроизводимост;
  - използваният метод трябва да притежава висока чувствителност;
  - резултатите, получени в различни лаборатории, трябва да бъдат сравними.
- Съвременните методи за определяне на гликирания хемоглобин се основават на няколко принципа:

### Методи за определяне на гликирания хемоглобин

Всеки приложим метод за изследване в медицината трябва да отговаря на следните условия:

**Таблица 1. / Table 1.**

<b>Методи за определяне на гликохемоглобина</b> <b>Methods of glycohemoglobin determination</b>	
<b>Методи, основаващи се на различия в електрическия товар</b>	<b>Methods dependent on a charge effect</b>
Ионообменна хроматография	Ion exchange chromatography
Високоэффективна течностна хроматография	HPLC
Агар-гел електрофореза	Agar-gel electrophoresis
Изоелектрично фокусиране	Isoelectric focusing
<b>Методи, основаващи се на химичната реактивност</b>	<b>Methods based on a chemical reactivity</b>
Хидролиза със слаби киселини	Weak acid hydrolysis
Афинитетна хроматография	Affinity chromatography
Имуноензимни методи	Enzyme immunoassay

За съжаление не всички съвременни методи за определяне на гликиран хемоглобин отговарят на цитираните по-горе изисквания. Най-често резултатите, както и тяхната интерпретация, се повлияват в различна степен от хемоглобиновите варианти и деривати. Тяхното наличие може да причини в зависимост от употребяваната методика различни аналитични интерференции. Структурните варианти на хемоглобина съдържат генетично детерминирани промени в първичните структури на алфа, бета, гама и делта-веригите, от които се формират  $HbA_0(\alpha_2\beta_2)$ ,  $HbF_0(\alpha_2\gamma_2)$  и  $HbA_2(\alpha_2\delta_2)$ .  $HbS(\beta^{glu \rightarrow val})$ ,  $HbC(\beta^{glu \rightarrow lys})$ ,  $HbE(\beta^{glu \rightarrow lys})$ , които съдържат мутации в бета-веригата, са сред най-често срещаните се структурни хемоглобинови варианти. Вариантите на

хемоглобиновия синтез произтичат от генетично детерминирани промени в капацитета за синтезиране на хемоглобинови вериги, като най-често срещани сред тях са  $\beta$ -таласемията и персистиращият  $HbF$ . Хемоглобиновите деривати произлизат от посттранслационни модификации на хемоглобина. Най-важни за клиничната практика са тези, произлизащи от реакцията на хемоглобина с урея (карбамилиране), с ацетил – CoA или ацетилсалицилова киселина (ацетиране). На следващата таблица са представени най-често срещаните хемоглобинови варианти и деривати, причиняващи интерференции при определянето на гликирания хемоглобин в зависимост от прилаганата методика.

Таблица 2. / Table 2.

Хемоглобинови варианти Hemoglobin variants	
$HbA_0(\alpha_2\beta_2)$	$HbS(\beta^{glu \rightarrow val})$
$HbF_0(\alpha_2\gamma_2)$	$HbC(\beta^{glu \rightarrow lys})$
$HbA_2(\alpha_2\delta_2)$	$HbE(\beta^{glu \rightarrow lys})$
<b>Деривати</b>	<b>Hb derivatives</b>
карбамилиран Hb	Carbamylated -Hb
ацетиран Hb	Acetylated -Hb

Имайки предвид, че пропорционалната концентрация на гликохемоглобина се отнася към интегралните глюкозни концентрации в рамките на еритроцитния полуживот, естествено е остри и хронични кръвозагуби, които намаляват еритроцитната преживяемост, да доведат до намаление на стойностите му, когато се изследват подобни болни. Следователно в случаи с желязодефицитна анемия, както и анамнестични данни за хематемеза или мелена, резултатите трябва да бъдат внимателно интерпретирани. Подобни проблеми създават и хемолитичните анемии.

Хемоглобин F, който е повишен при  $\beta$  таласемия или персистира при възрастни, които са фамилно обременени, коелюира с  $HbA_1c$  при изследване със сепарационни методи на базата на различия в електрическия товар и може да доведе до фал-

шиво позитивни резултати при диабетици и неболедаващи от диабет. Обратно, наличието на  $HbS$  или  $HbC$  довежда до фалшиво негативни резултати поради получаване на коелюат с  $HbA_0$  [12]. По принцип при популации с висок процент хемоглобинопатии е уместно да се използва афинитетно хроматографски метод, който не дава подобни интерференции, но страда от недостатък, че се реализират големи вариации между отделните лаборатории [4, 5, 7, 12].

При пациенти с уремия стойностите на гликирания хемоглобин могат да бъдат повлияни по различни начини. Въглехидратният толеранс, който може да бъде намален, води до повишаване на стойностите му. Образованият от уреята цианит води до карбамилиране на хемоглобина (процес, аналогичен на гликирането), като карбамилирането на N-терминалния валинов остатък по  $\beta$ -веригата причинява по-

# Оценка на ефективността на петдневна структурирана програма за обучение на болни от захарен диабет

Цв. Танкова, Г. Даковска, П. Козловски, Д. Коев, И. Атанасова,  
Н. Асланова и М. Карапеева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет, София

## Evaluation of the efficacy of a five-day structured teaching program for diabetic patients

T. Tankova, G. Dakovska, P. Kozlovski, D. Koev, I. Atanassova,  
N. Aslanova and M. Karapeeva

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

### Резюме

Целта на настоящото проучване бе да се направи оценка на ефективността на петдневна структурирана програма за обучение на болни от захарен диабет. 117 диабетици, лекувани с инсулин (89 с ИЗЗД и 28 с НИЗЗД), на средна възраст  $37,4 \pm 12,1$  г. и средна давност на болестта  $9,0 \pm 8,1$  г. бяха проследени по време на петдневна програма за обучение и след шест месеца. Качеството на живот на пациентите бе оценено с помощта на стандартизиран въпросник. Резултатите ни показват значимо подобрене на качеството на живот (индекс 56 спрямо 42 преди обучението,  $p < 0,01$ ), дължащо се на намаляване на депресията (3,12 спрямо 4,81,  $p < 0,001$ ) и тревожността (4,13 спрямо 7,71,  $p < 0,001$ ) и повишаване на самочувствието (14,88 v.s. 13,1,  $p < 0,05$ ) и енергичността (9,03 спрямо 8,12,  $p > 0,1$ ). Метаболитният контрол се подобри значимо, съдейки по  $HbA_1c$  (7,6% спрямо 8,91%,  $p < 0,05$ ). Установихме

### Abstract

This study was designed to evaluate the efficacy of a five-day structured teaching program for diabetic patients. 117 insulin-treated diabetic patients (89 with IDDM and 28 with NIDDM), of mean age  $37.4 \pm 12.1$  years and mean duration of the disease  $9.0 \pm 8.1$  years, were followed up during the five-day program as well as 6 months later. The quality of life of diabetic patients was assessed using a standard well-being questionnaire. Our results demonstrate a significant increase in overall quality of life (score 56 vs. 42,  $p < 0.01$ ), due to reduction in depression (3.12 vs. 4.81,  $p < 0.001$ ) and anxiety (4.13 vs. 7.71,  $p < 0.001$ ), and increase in well-being (14.88 vs. 13.1,  $p < 0.05$ ) and energy (9.03 vs. 8.12,  $p > 0.1$ ). The metabolic control improved significantly, judging by  $HbA1c$  level (7.6% vs. 8.91%,  $p < 0.05$ ). There was a significant increase in diabetes-related knowledge at the end of the five-day program (81% vs. 59%,  $p < 0.01$ ), being maintained unchanged 6

Независимо че основната цел на определянето на гликирания хемоглобин може да бъде формулирана като качеството му на параметър в дълготрайния контрол на диабета, получените резултати могат да обслужват разнообразни клинични елементи. Съществуват консенсусни стандарти за прицелните нива на гликирания хемоглобин при два типа диабет.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** гликиран хемоглобин, захарен диабет.

В мониторирането на отговора на лечение при захарен диабет (често не съвсем адекватно означавано като контрол на диабета), обикновено глюкозата е основен параметър, като понякога, включително и в по-ново време, е солов изпълнител. Естествено важно е да се знае защо това е така. Очевидно глюкозата в исторически план е най-важната субстанция, свързана с диабета, и, разбира се, остава важна като свидетел на острите отклонения при диабет, протичащи с полиурия, загуба на тегло и генито-уринарни инфекции. Така че тя е най-важна субстанция за мониториране на лечението на диабета, доколкото то отразява облекчение на симптоматологията или наличието на остра декомпенсация, но не и като ключов елемент по отношение освидетелстване на хроничните усложнения. Твърде много аспекти на метаболизма са отклонение при диабетите и до днес има относително малко данни независимо от спекулациите, които да помогнат за фаворизиране на един параметър пред друг при мониториране на дълготрайния контрол на диабета. И кръвната, и уринната глюкоза са обречени на твърде много вариации, особено при инсулинозависими диабетци, за да бъдат сигурен маркер за степен на късните усложнения при диабет.

Едва след въвеждане в клиничната практика на определянето на гликираните протеини и основно на гликирания хемоглобин стана възможно да се демонстрира до голяма степен как интервенциите за промяна на кръвноразхарните нива могат да се свържат с промени на прогресията на съдово-дегенеративните усложнения при диабет [1, 4, 5, 9].

Това предопределя измерването на гликирания хемоглобин като уникален и най-важен маркер за оптимално третиране на диабета. Обаче измерването на гликохемоглобина не е без проблеми и тези проблеми следва да се дискутират, преди да се очертае ос-

While superficially the objective of measurement of glycated haemoglobin concentration in any individual may be stated as to measure long-term blood glucose control, the result itself is used in a number of clinical situations. There are consensus guidelines for target levels of glycated haemoglobin indicating good control in both types of diabetes.

**KEY WORDS:** glycated haemoglobin, diabetes, mellitus

новната му роля в съвременната клинична практика.

### Химическа структура

Открит преди повече от 35 години, когато Kinkel и Wallenius демонстрират, че хемоглобинът при възрастни може да бъде сепариран на бърза и бавно мигрираща компонента на база разлика в електричните товари. Бързата компонента по-късно е сепарирана на три фракции – HbA<sub>1a</sub>, HbA<sub>1b</sub> и HbA<sub>1c</sub>. През 1960 г. се доказва повишено ниво на тези фракции при болни от захарен диабет (S. Rahbar [10]). Тъй като човешкият еритроцит е свободно пропусклив за глюкоза, гликохемоглобинът се формира постоянно от HbA със скорост, пропорционална на глюкозната концентрация. Следователно количеството хемоглобин е функция на полуживота на еритроцитите и на кръвноразхарните нива, с които те са в контакт. **Или, ако трябва да се дефинира, гликираният хемоглобин (гликохемоглобин, гликозилиран хемоглобин) представлява поредица от стабилни малки хемоглобинови компоненти, които се формират бавно и неензимно от хемоглобин и глюкоза.** Процесът представлява многостъпкова кондензационна реакция на глюкозата с аминоксидна група на хемоглобина. Поредицата започва с кондензация на свободна аминоксидна група на хемоглобина с карбоксилна група на глюкозата до формиране на т.нар. Шифова база. Последната не е стабилна и се дисоциира по пътя на преобразуването на Amadori до стабилен кетоамин (фиг. 1., виж стр. 34). От всички идентифицирани хемоглобини HbA<sub>1c</sub> е представен в най-голямо количество при здрави и диабетци [1, 2, 5, 11].

Нивата на гликирания хемоглобин, говорещи за микроангиопатичен риск, са във връзка с осигуряване качеството на контрол на диабета. Когато резултатът е незадоволителен и липсват обяснения, като вметнати заболявания или социални проблеми, наводката от повишени стойности е индикация, че настоящото лечение е неадекватно и че е необходимо по-голямо внимание по отношение обучението на пациента или се налага промяна в провежданото лечение.

Особено голямо е значението на гликохемоглобиновото определяне при бременност. Важно е концепцията да бъде реализирана при нормално ниво на гликохемоглобина и ако стойностите са над 10%, забременяването да се отложи или прекъсне. Има достатъчно данни за достоверна корелация между феталните малформации и нивата на гликирания хемоглобин преди бременността и по време на първия триместър. Веднъж осъществена, бременността

би следвало да бъде съпроводена с нормални нива на гликирания хемоглобин, за да приключи нормално.

Особено важно е да се коментират реалните цели за гликемичен контрол в рамките на мониторирането на лечението при болни от диабет. Резултатите от DCCT показват, че при близки до нормата кръвноразарни стойности, верифицирани чрез гликирания хемоглобин, се осигурява по-добра протекция срещу възникване или прогресия на късните съдови усложнения. Заедно с това обаче е важно да се отбележи, че при тенденция към по-ниски стойности на гликирания хемоглобин нараства и рискът от тежки хипогликемии. Поради несъвършенствата на субкутанното инсулинолечение в момента е уместно да се толерират близки до нормата стойности на гликемията и гликохемоглобина – средна кръвна глюкоза 2 над стойностите за здрави и гликохемоглобин 1% над горната граница за здрави (вж. табл. 5).

Таблица 5. / Table 5.

Гликемични цели при интензивно инсулинолечение Glycaemic goals of intensive insulin therapy		
	идеална ideal	реалистична realistic
Кръвна захар преди инсулинова инжекция Blood glucose prior to each insulin injection	5 – 6,5 mmol/l	6,5 – 8,0 mmol/l
HbA <sub>1c</sub>	6%	6 – 7,5%

По принцип стратегията при неинсулинозависимите диабетици е подобна на тези с I тип диабет. Интервалът, при който е необходимо да се изследва гликираният хемоглобин, може да се удължава, ако диабетът е стабилен и болните са аглюкозурични, със запазен бъбречен праг за глюкоза. Почест контрол се налага при настъпваща резистентност към СУП.

### Заклучение

Гликираният хемоглобин засега е най-добрият параметър за обективизиране на дълготрайния

контрол на диабета и би следвало да се определя при всички диабетици 1 до 4 пъти годишно в зависимост от типа и хода на диабета. Съществуващите консенсусни стандарти в съчетание с надеждно лабораторно определяне засега осигуряват качеството на контрола, като за в бъдеще ще се валидизират и прецизират допълнително на базата на дълготрайни перспективни проучвания.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Николов, М., В. Христов. Гликохемоглобин-зетоди за определяне и значение за контрола за диабета. Сърв. мед. 1987, 1, 3–6.
2. Christov, V., M. Nikolov. *Correlation between glycohaemoglobin and some parameters of diabetic control*. Diab. Croat., 1987, 2, 95–98.
3. Fluckiger, R., W. Marmon et al. *Haemoglobin carbamylation in uraemia.*, New Engl. J. Med., 1981, 304, 823–827.
4. Home, P. D. Glycosilated haemoglobin revisited. - Diab. Med., 1990, 7, 385–386.
5. Home, P. D. *Glycated haemoglobin and the monitoring of long-term blood glucose control*. In: *Concepts for the ideal diabetes clinic*. Eds. C. E. Mogensen and E. Standl. W. de Gruyter, New York, 1993, 187 - 198.
6. John, W. G., D. G. Bullock, F. MacKenzie. *Methods for analysis of glycated haemoglobins: what is being measured?* Diab. Med. 1992, 9, 15–19.
7. Kennedy, L., T. D. Mehl et al. *Nonenzymatically glycosylated serum protein in diabetes mellitus: an index of short-term glycaemia*. Diabetologia, 1981, 21, 94–98.
8. Larsen, M. L., M. Horder, E. F. Mogensen. *Effect of long-term monitoring of glycosilated haemoglobin levels in IDDM*. New Engl. J. Med., 1990, 323, 1021–1025.
9. Nathan, D. M., *Hemoglobin A<sub>1c</sub> – infatuation or the real thing*. New Engl. J. Med., 323, 1990, 1062–1064.
10. Rahbar, S. *An abnormal haemoglobin in red cells of diabetics*. Clin. Chim. Acta, 1968, 22, 296–298.
11. Trivelli, L. A., H. M. Ranney, H. -T. Lai. *Haemoglobin components in patients with diabetes mellitus*. New Engl. J. Med., 1971, 284, 353–357.
12. Weykamp, C. W. et al. *Influence of hemoglobin variants and derivatives in glycohaemoglobin determinations, as investigated by 102 laboratories using 16 methods*. Clin. Chem. 1993, 39, 1717–1723.

## АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Вл. Христов,  
Клиника по ендокринология –  
Александровска болница,  
ул. „Г. Софийски“ № 1, София

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. V. Christov  
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,  
Hospital "Alexandrovska"  
1, G. Sofiiski Str., Sofia, Bulgaria

вишение на Hb A<sub>1</sub> (a + b) и с това на общата стойност на HbA<sub>1</sub>, въпреки че тази интерференция е с относително по-малко значение при стойности на уреята под 30 mmol/l. Едновременно с това хроничната бъбречна недостатъчност може да бъде придружена от повишена хемолiza, гастроинтестинални кръвоза-

губи и намалена еритропоеза, които на свой ред могат да доведат до някои от описаните по-горе промени. В следващата таблица са представени клиничните състояния, които могат да доведат до фалшиво позитивни или негативни стойности на HbA<sub>1c</sub>.

Таблица 3. / Table 3.

<b>Фактори, влияещи върху определянето на гликохемоглобина</b> <b>Factors affecting glycated haemoglobin assays</b>	
1. Фалшиво ниски нива на HbA <sub>1</sub>	Spuriously low HbA <sub>1</sub>
2. Фалшиво повишени нива на HbA <sub>1</sub>	Spuriously high HbA <sub>1</sub>
3. Намалена преживяемост на еритроцити	Reduced red-cell survival
4. Карбамилиране на HbA <sub>1</sub> при уремия	Carbamylated HbA <sub>1</sub> (in uraemia)
5. Хемоглобинопатии HbS и/или HbC	Haemoglobinopathy HbS and/or HbC
6. Хемоглобинопатия HbF	Haemoglobinopathy HbF

Това задължава клиницистите при всеки конкретен случай на патологични състояния, водещи до интерференции с определянето на гликирания хемоглобин, да имат предвид този факт при отчитане на резултатите. По-новите аналитични процедури като високоефективната течностна хроматография (BioRad (Variant, Diamat) и ензимоимунологичното определяне до голяма степен преодоляват тези проблеми. Независимо от това клиницистът, приемайки гликохемоглобина като рефлексор на интегралната гликемия, следва винаги да има предвид две важни предпоставки за това: 1) пациентът трябва да има нормален живот на еритроцитите, и 2) методи-

ката, по която се отчитат стойности, да е високо специфична за неензимното гликиране на хемоглобина.

### **Роля на гликохемоглобиновото определяне в клиничното мониториране на диабета**

Независимо че гликохемоглобинът основно може да бъде третиран като параметър за проследяване дълготрайния контрол на захарния диабет, неговото определяне може да обслужва разнообразни клинични елементи.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Assal, J. P. *A Global Integrated Approach to Diabetes; A Challenge for more Efficient Therapy*, in: *Clinical Diabetes Mellitus A Problem-oriented Approach* by J. K. Davidson, 1991, 703–716.
2. Assal, J. P. *Educating the diabetic patient and difficulties encountered by patients and health care providers who have to teach NIDDM and IDDM patients*: in *Concepts for the Ideal Diabetes Clinic*, Eds. Walter de Gruyer – Berlin – New York, 1992, 73–87.
3. Assal, J. P., I. Muhlhauser, A. Pernet et al. *Patient education as the basis for diabetes care in clinical practice and research*, *Diabetologia*, 28, 1985, 602–613.
4. Basa R. P. and B. McLeod. *Evaluation of a diabetes specialty centre: structure, process and outcome*. *Patient Educ. Couns.*, 25, 1995, 23–29.
5. Bradley, C. and D. S. Gamsu, *Guidelines for encouraging psychological well-being: report of a working group of WHO Regional Office for Europe and IDF European Region St. Vincent Declaration Action Programme for Diabetes*, *Diabetic Medicine*, 11, 1994, 510–516.
6. Day, J. *The outcome of education*, *Giornale Italiano di Diabetologia*, 13 (Suppl.), 1993, 47–50.
7. DESG, The teaching letter №. 3: *Group versus individual diabetic patient education*, The Teaching letter, 1988, 10–13.
8. DESG, The teaching letter №. 4: *How to train patients to translate knowledge into action*, The Teaching letter, 1988, 14–18.
9. DESG, The teaching letter №. 15: *Evaluating patient education*, The Teaching letter, 1988, 67–71.
10. *Diabetes care and research in europe. The St. Vincent Declaration*. Saint Vincent (Italy), 10–12 Oct., 1989.
11. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM*, *NEJM*, 14, 1993, 977–986.
12. Muhlhauser and U. Bott. *Research methodologies in evaluating patient education in diabetes - to reflect on the goals of patient education*, in: *Research Methodologies in Human Diabetes – Part 1*, Eds. Walter de Gruyer – Berlin – New York, 1994, 319–330.

## АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Цв. Танкова,  
КЦЕГ, ул. „Д. Груев“ № 6, София – 1303

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. T. Tankova  
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

цидозите, честотата и резултатите от самоконтрола на кръвната захар и ацетонурията, тютюнопушенето, дните с влошаване на състоянието, броят на хоспитализациите и дните, прекарани в болница или тези с временна нетрудоспособност, бяха преценени от дневниците на болните и с помощта на интервю. От пациентите се изискваше да покажат дневник на диабетика, карта на диабетика и захар.

Качеството на живот бе оценено преди обучението и шест месеца по-късно с помощта на стандартизиран въпросник за качество на живот (С. Bradley) индекс 0 – 66, като самостоятелно бяха анализирани тревожност, депресия, самочувствие и енергичност [5].

Знанията на болните бяха преценени с помощта на въпросник от 40 въпроса върху различните аспекти на захарния диабет, разработен в клиниката по диabetология. Резултатите са представени като цялостен процент верни отговори (90), а така също и процент верни отговори по различни проблеми на захарния диабет – хранителен режим, хипогликемии, кетоацидоза, предпазване от усложнения. Болните попълваха въпросника в началото и края на петдневната програма за обучение, както и шест месеца по-късно.

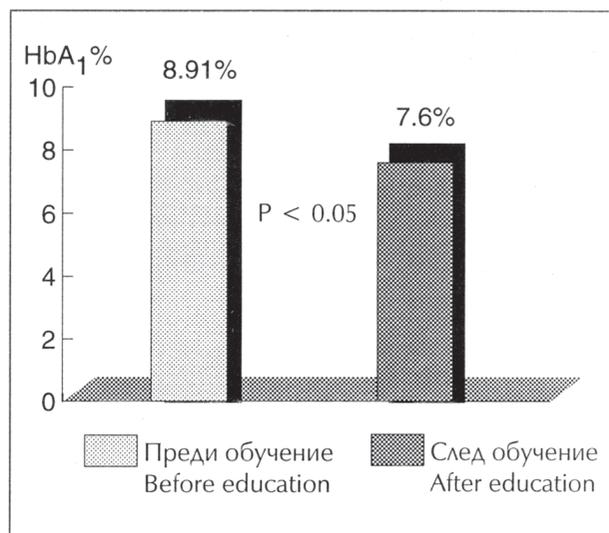
HbA<sub>1c</sub> бе изследван с помощта на тест Humaп. Серумните липиди – холестерол и триглицериди, бяха изследвани с рутинни лабораторни методи.

### Статистически анализ

Резултатите са представени като средна стойност + стандартно отклонение. Статистическият анализ е осъществен с помощта на компютърна програма,  $p < 0,05$  е приемано за значимост.

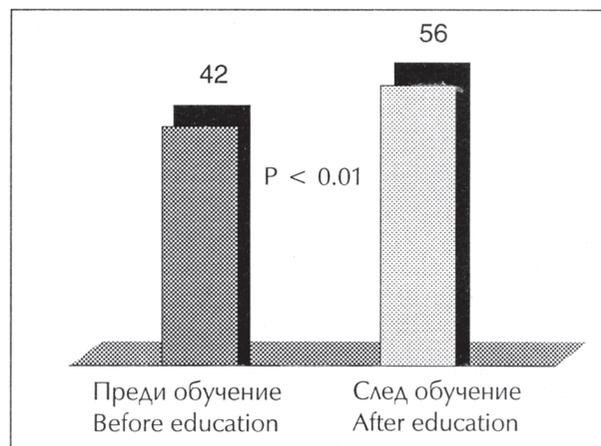
### Резултати

Наблюдавахме значимо подобрение на метаболичния контрол на болните. Средната кръвна захар на гладно се снижи значимо от  $10,8 \pm 1,3$  mmol/l на  $7,1 \pm 2,6$  mmol/l, ( $p < 0,05$ ), както и средната дневна кръвна захар – от  $11,8 \pm 3,9$  mmol/l на  $7,5 \pm 1,3$  mmol/l, ( $p < 0,05$ ). Установихме значимо снижение на HbA<sub>1c</sub> – от 8,91% на 7,6% ( $p < 0,05$ ) (фиг. 1) и на серумните триглицериди ( $1,8 \pm 0,5$  mmol/l след шест месеца спрямо  $2,9 \pm 1,5$  mmol/l, преди обучението,  $p < 0,05$ ), докато серумният холестерол не показва статистически значима промяна ( $5,21 \pm 1,3$  спрямо  $5,09 \pm 1,1$  mmol/l преди обучението,  $p > 0,1$ ).

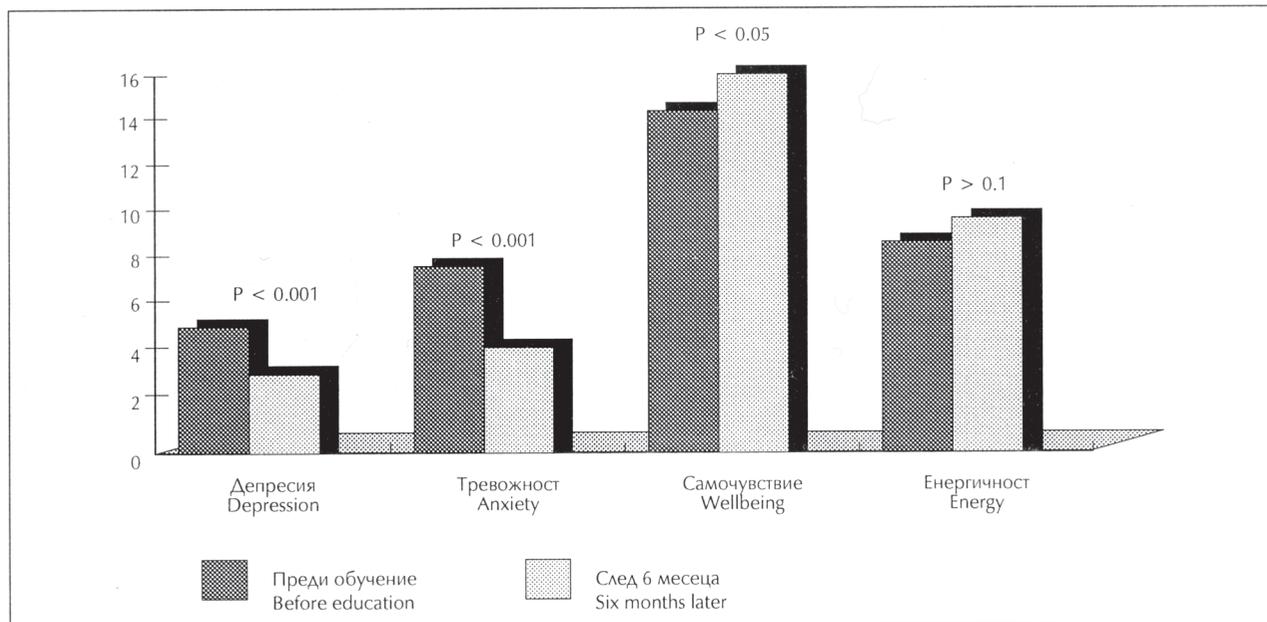


Фиг. 1. HbA<sub>1c</sub> Преди и след обучение  
Fig. 1. Before and after education

Качеството на живот на болните се повиши значимо шест месеца след преминаване на петдневната програма за обучение (индекс 56 след спрямо 42 преди обучението,  $p < 0,01$ ) (фиг. 2) в резултат на снижаване на депресията (3,12 спрямо 4,81,  $p < 0,001$ ) и напрегнатостта, тревожността (4,13 спрямо 7,71,  $p < 0,001$ ) и повишаване на самочувствието (14,88 спрямо 13,01,  $p < 0,05$ ) и енергичността (9,03 спрямо 8,12,  $p > 0,1$ ) (фиг. 3., виж стр. 43).

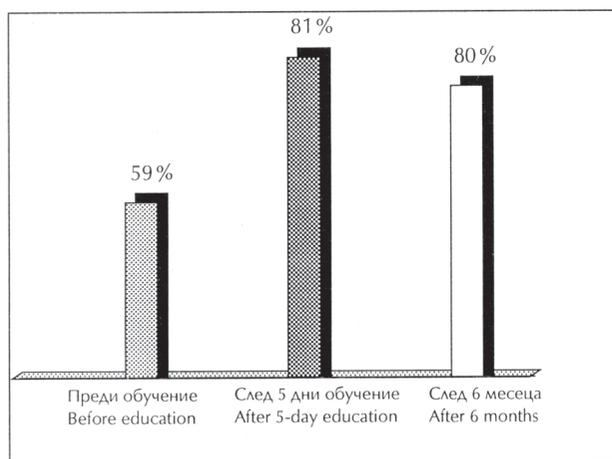


Фиг. 2. Качество на живот на болните от захарен диабет  
Fig. 2. Quality of life of diabetic patients well-being questionnaire – 22 questions (Clare Bradley – index 0 – 66)



**Фиг. 3.** Качество на живот на болните от захарен диабет  
**Fig. 3.** Quality of life of diabetic patients well-being questionnaire – 22 questions  
 (Clare Bradley – index 0 – 66)

Знанията на болните се увеличиха значимо в края на петдневната програма (81 % верни отговори след спрямо 59% преди обучението,  $p < 0,01$ ), като се поддържаха на почти същото ниво шест месеца по-късно (80% спрямо 81%) (фиг. 4).



**Фиг. 4.** Знания на болните от захарен диабет, тест 40 въпроса (% верни отговори)  
**Fig. 4.** Knowledge of diabetic patients, test of 40 questions (% of correct answers)

Броят на болните, носещи 15 г захар със себе си, силно се увеличи – от 4% на 81% след обучението. Значимо се увеличи и броят на тези, носещи със себе си карта на диабетика – от 7% на 89%. 87% от болните съобщиха за провеждане на самоконтрол на кръвната захар (3 пъти седмично) и ацетонурията (при по-висока кръвна захар и в дни с влошаване на състоянието). 79% от тях бяха отбелязали всичките си изследвания в дневника на диабетика. 6 от 67 пушачи съобщиха за намаляване броя на изпушените цигари дневно, а четири бяха преустановили тютюнопушенето.

Честотата на хипогликемиите се снижи от 0,68 сл/пац/год. на 0,43 сл/пац/год. ( $p < 0,01$ ), а на тежките хипогликемии – от 0,10 на 0,04 сл/пац/год. ( $p < 0,01$ ). Честотата на диабетната кетоацидоза спадна от 0,28 сл/пац/год. на 0,11 сл/пац/год. ( $p < 0,001$ ) (фиг. 5, виж стр. 44). Двама болни бяха хоспитализирани по повод на диабетна кетоацидоза, а трима – по други причини (хирургични интервенции) за шестмесечния период от време.

Не наблюдавахме значими промени в индекса на телесна маса (ИТМ), средната дневна доза на инсулина и в честотата и прогресирането на хроничните усложнения на захарния диабет за проследения период от шест месеца.

чебния курс са извършени корекции на медикаментозната терапия съгласно общоприетите критерии за метаболитен контрол на диабета. Пациентите са анкетирани за поносимост на диетата.

Таблица 2. / Table 2.

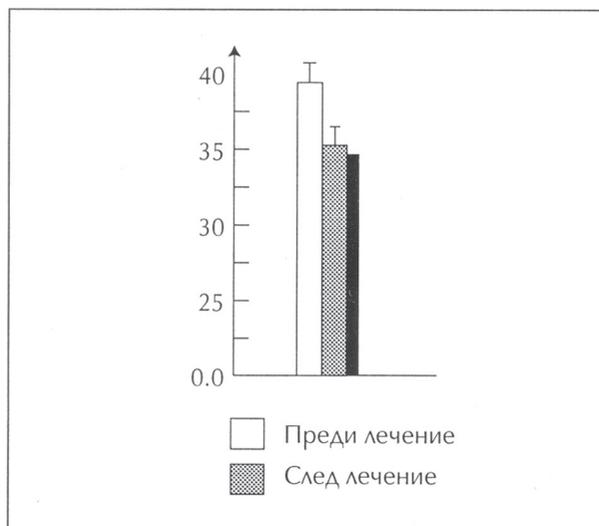
**Разпределение на болните по тип на лечение**  
**Distribution of patients on the type of the treatment**

Групи болни	Брой	%
I. Само на диетолечение	63	51,22
II. Диета и СУП	33	26,82
III. Диета и инсулин	27	21,96

**Резултати**

В края на лечебния курс с редуциращата диета при всички пациенти се установи значимо снижение на наднормената телесна маса – общо ср.  $5,15 \pm 5,36$  kg абсолютна телесна редукция за цялата група и съответно ср.  $5,03 \pm 2,90\%$  на снижение на изходната наднормена телесна маса.

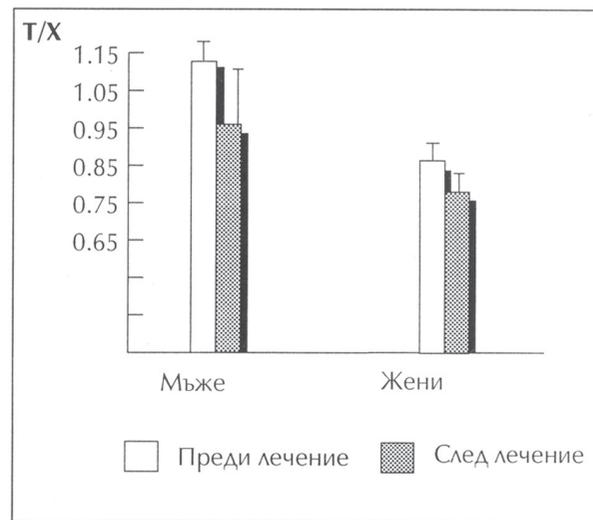
На фиг. 1 са представени благоприятните промени в индекса на телесна маса.



Фиг. 1. Индекс на телесна маса преди и след лечение

Fig. 1. Body mass index before and after the treatment

Особено важен факт е съществено намаляване на абдоминалната мастна маса при затлъстелите диабетици и от двата пола (фиг. 2).

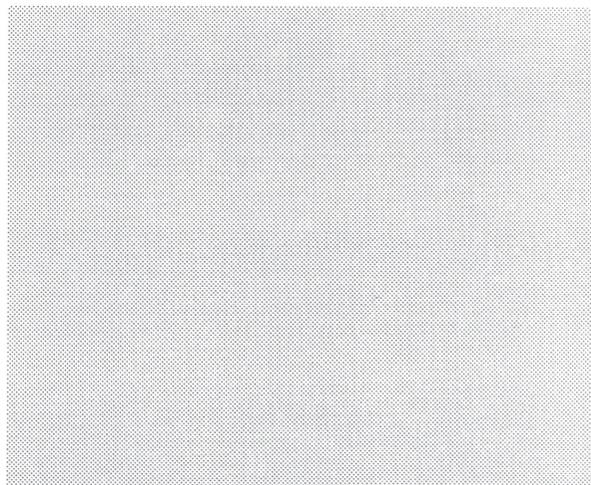


Фиг. 2. Промени в съотношението между особеностите на талията и ханша (Т/Х) при мъжете и жените пациенти след лечение

Fig. 2. Changes in waist-to-hip ratio in males and females patients after the treatment

В края на диетолечението самостоятелно или в съчетание със СУП и/или инсулин се отчитат благоприятни промени в гликемичната крива на кръвноразарните профили. Средно и при трите групи болни бе установена добра метаболитна компенсация (фиг. 3, виж стр. 49).

В хода на клиничния лечебен курс настъпва възможности за коригиране на медикаментозната терапия при болните, получаващи СУП или инсулин. Тези промени са представени на табл. 3 (виж стр. 49).



значимо повишаване на знанията за диабета в края на петдневната програма (81% спрямо 59%,  $p < 0,01$ ), които се задържаха почти непроменени след шест месеца (80% спрямо 81%). Честотата на хипогликемиите се снижи от 0,68 сл/пац/год. на 0,43 сл/пац/год. ( $p < 0,01$ ), а на тежките хипогликемии – от 0,10 на 0,04 сл/пац/год ( $p < 0,01$ ). Честотата на диабетната кетоацидоза спадна от 0,28 сл/пац/год на 0,11 сл/пац/год. ( $p < 0,001$ ). 9% от болните намалиха тютюнопушенето. Нашите резултати показват, че структурираното обучение на болните от захарен диабет подобрява качеството им на живот и метаболитния контрол, значимо намалява честотата на остри усложнения и така им помага да живеят с болестта.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет, обучение на болните, качество на живот.

Обучението на болните от захарен диабет се приема за неделима част от цялостния процес на тяхното лечение [1]. Организирането и въвеждането на структурирано обучение за диабетиците е една от основните задачи на Сент-Винсентската декларация, чиято главна цел е подобряването на качеството на грижите за хората със захарен диабет [10]. Резултатите от DCST (проучване за контрола и усложненията на захарния диабет) недвусмислено показваха, че добрият метаболитен контрол и подходящото обучение могат да подобрят значително хода и прогнозата на болестта [11]. Целта на настоящото проучване бе да се направи оценка на ефективността на петдневна структурирана програма за обучение на болни от захарен диабет.

## Материал и методи

**Материал.** 117 болни със захарен диабет (73 жени и 44 мъже), на средна възраст  $37,4 \pm 12,1$  години и средна продължителност на заболяването  $9,0 \pm 8,1$  години бяха проследени по време на петдневна програма за обучение и шест месеца по-късно. Всички болни провеждаха инсулиново лечение, като 89 (76%) от тях бяха с инсулинозависим захарен диабет (ИЗЗД) и 28 (24%) с неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД) с вторична резистентност към СУП.

## Методи Програма за обучение на болни от захарен диабет

От началото на 1994 г. в клиниката по диабетология при Клиничния център по ендокринология

months later (80 % vs. 81 %). The rate of overall hypoglycaemia decreased from 0.68 cas/pat/yr to 0.43 cas/pat/yr ( $p < 0.01$ ) and the rate of severe hypoglycaemia – from 0.10 to 0.04, ( $p < 0.01$ ). The incidence of diabetic ketoacidosis fell from 0.28 cas/pat/yr to 0.11 cas/pat/yr ( $p < 0.001$ ). 9 % of patients reduced smoking. These results demonstrate that structured patient education improves the quality of life of diabetic patients and their metabolic control, significantly reduces the rate of acute complications, thus helping diabetic patients to live with the disease.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, diabetic patients education, quality of life

е въведена петдневна програма за обучение на болни от захарен диабет. Програмата е разработена на базата на модел на клиниката за лечение и обучение на диабетно болни в Университетската болница в гр. Женева, Швейцария, разбира се, адаптирана към нашите условия [3, 7]. Програмата се състои от „уроци“ върху основни проблеми на захарния диабет, практически занимания върху самоконтрол, съставяне на меню, хранене, физически упражнения, дискусии около кръглата маса. Обучението се осъществява от екип лекари, медицински сестри и рехабилитатор, като се използва интерактивен подход, позволяващ активното участие на диабетиците. Групите обикновено се състоят от 6–8 болни, хоспитализирани в клиниката по диабетология или амбулаторни такива. В края на заниманията болните получават печатни материали с кратки правила от всеки урок.

## Метод за оценка на ефективността на програмата

Пациентите бяха извикани с писма да посетят клиниката по диабетология шест месеца след преминаване на петдневната програма за обучение. Реобучението се провеждаше под формата на едnodневни сесии, посветени на проблеми, предложени от самите болни – напр. диабетна невропатия, хранителен режим, подсладители и др. Те имаха възможността да обсъждат с обучаващия екип въпроси, възникнали в ежедневието им след преминаване на програмата за обучение. Използван бе стандартизиран протокол за оценка:

Компенсацията на захарния диабет, настоящото лечение, честотата на хипогликемиите и кетоа-

## Възможности на лечебното хранене при неинсулинозависим захарен диабет

Л. Балабански, Т. Станкушева, А. Кръстева, Д. Попова, П. Левион, Е. Дончева

Клиника по метаболитни заболявания, Университетска болница „Царица Йоанна“, Медицински университет – София

## Possibilities of the diet treatment in non-insulin-dependent diabetes mellitus

L. Balabanski, T. Stancuccheva, A. Krusteva, D. Popova, P. Levion, E. Dontcheva

Clinic of metabolic diseases, University Hospital "Queen Giovana", Medical University – Sofia

### Резюме

Авторите представят резултатите от анализ на нискоенергийна диета (1400 ккал дневно), прилагана средно 20 дни при 123 затлъстели болни с НИЗЗД. Пациентите са 88 жени и 35 мъже на възраст от 24 до 73 години. Само диета е прилагана при 63 диабетици, при 33 болни тя е съчетана със сулфаниурейни препарати (СУП), а при 27 болни – с инсулин. Проследяването на кръвноразхарните профили и в трите групи показва добра компенсация на диабета в края на лечебния период. Отчита се сигнификантно снижение на хиперхолестеролемията (от 8,26 ммол/л на 6,36 ммол/л), както и на хипертриглицеридемията (3,33 ммол/л на 1,76 ммол/л). Тези благоприятни метаболитни промени се дискутират в аспекта както на прякото диетично въздействие, така и във връзка със значимата телесна редукция (намаление на индекса на телесна маса от 37,7 на 35,5

### Abstract

The authors present the results of a survey on low-energy diet (1400 kcal daily) in the treatment of group of 123 obese patients with non-insulin-dependent diabetes for an average period of 20 days. Patients are 88 females and 35 males at the age of 24 to 73. Sixty-three diabetics were treated only with the diet, thirty-three – with the diet and sulfonylureas and twenty-seven – with the diet and insulin. After the treatment the level of glycemia in the three groups shows good diabetic compensation. The serum cholesterol value significantly decreases (from 8,26 to 6,36 mmol/l) as well as the serum triglycerides value (from 3,33 to 1,76 mmol/l). These beneficial metabolic changes were discussed as effects of the direct dietic influence and in relation to a significant body mass reduction (body mass index decreases from 37,7 to 35,5 kg/m<sup>2</sup>) and abdominal fat mass reduction (waist-to-hip ratio decreases from 1,015

кг/м<sup>2</sup>) и на абдоминалната мастна маса (индекс Т/Х намалява от 0,857 на 0,786 при жените и от 1,015 на 1,009 при мъжете). В резултат на тези промени 27,24% от болните, получавали СУП, остават само на диета, а други 27,24% редуцират таблетковото лечение. При около 1/2 от третираните с инсулин пациенти дозата на препарата се редуцира средно с 14 Е ± 10,5 Е дневно.

Прави се извод за решаващата роля на диетата и редуцията на телесна маса при затлъстелите диабетици.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** диетично лечение, неинсулинозависим захарен диабет, нискоенергийна диета.

Лечебното хранене е основно лечение за всички болни от захарен диабет. С индивидуална адекватна диета може да бъде осигурен оптимален метаболитен контрол, контрол на телесната маса и на рисковите сърдечно-съдови фактори. По преценка към основното диетолечение се добавят орални противодиабетни лекарства и/или инсулин [1, 5, 8].

Редуцията на наднормената телесна маса е първото необходимо стъпало в терапията на неинсулинозависимия захарен диабет (НИЗЗД), което се осъществява с нискоенергийна диета в съчетание с умерена индивидуализирана физическа активност [4, 10].

Ролята на лечебното хранене е призната от повечето диабетолози, но все още остава недостатъчно реализирана в клиничната практика. Възможностите на диетичното лечение често са ненапълно използвани.

Целта на нашето проучване е да анализираме резултатите от диетичното лечение при затлъстели диабетици с II тип захарен диабет и да посочим терапевтичните възможности на диетичния режим.

### Болни и методи

Анализирана е група от общо 123 неподбрани клинично болни от II тип захарен диабет и затлъстяване, преминали на лечение в клиниката по метаболитни заболявания, от които 35 мъже на възраст от 24 до 73 г. и 88 жени на възраст от 30 до 73 г.

При всички е приложено диетолечение в клинични условия със стандартна нискокалорийна диета (болнична диета № 8), за период от средно 20 дни (табл. 1).

to 1,009 in males). After the diet treatment period 27,24% of sulfonylureas treated patients keep to diet treatment only and the daily sulfonylureas dose in another 27,24% is reduced. The daily dose of insulin in nearly one half of the insulin-treated patients was reduced with 14 +/- 10,5 E.

The authors conclude that the diet treatment and the body mass reduction are very important in the treatment of obese diabetics.

**KEY WORDS:** Diet treatment, non-insulin-dependent diabetes, low-energy diet

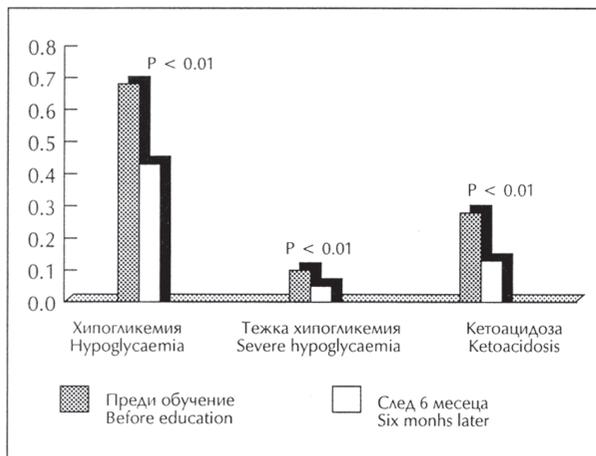
Таблица 1. / Table 1.

**Среднодневен химичен и енергиен състав на диета № 8**  
**Mean chemical and energy content of the diet № 8 per day**

Съставки	г	Енергийни %
Белтъчини	99,00	27,36
Мазнини	47,00	29,23
Въглехидрати	157,00	43,41
Обща енергийност	1447,0 ккал	6,07 МДж

В лечението на част от пациентите преди постъпването в клиниката бяха включени перорални сулфанилурейни препарати (СУП) или инсулин в съответни дози с оглед дотогавашния контрол на диабета. Разпределението на болните по групи според типа на лечение е представено на табл. 2 (на стр. 48).

В началото и в края на лечебния период с рутинни биохимични методики на автоанализер RA-500 са изследвани серумни нива на глюкоза, общ холестерол, триглицериди, HDL-холестерол. Всички болни са антропометрирани с определяне на абсолютна телесна в килограми маса, индекс на телесна маса (ИТМ) в кг/м<sup>2</sup>, съотношение на обиколките на талия/ханш (т/х) съобразно съответната стандартна методика на експертна група на СЗО. Пациентите са съответно клинично наблюдавани. В ле-



Фиг. 5. Честота на остри усложнения (сл/пац/год.)

Fig. 5. Rate of acute complications (cas/pat/yr)

### Обсъждане

Обучението на болните е абсолютно необходимо при хронични заболявания. Обучението не е моментно действие, а дълъг и динамичен процес [12]. Проследяването на болните и оценката на ефективността на програмите за обучение е един от най-трудните и сложни проблеми [2, 4, 9].

Метаболитният контрол на болните се подобри значимо, като се съди по стойностите на  $HbA_{1c}$ .

Качеството на живот на болните със захарен диабет е една от основните задачи в грижите за тях. Наблюдаването от нас значително подобрило качеството на живот, дължащо се на снижаване на напрегнатостта и депресията и повишаване на самочувствието им, звучи окуражително.

Знанията на болните се повишиха в края на петдневната програма за обучение, което лесно може да се обясни с това, че през цялата седмица те са участвували активно в практически занятия и „уроци“, където основните и най-важни правила, които трябва да знаят, са повтаряни многократно. Интересен е фактът, че знанията се задържат на почти същото ниво шест месеца по-късно. Вероятно в ежедневието си, когато са били сами с болестта, те многократно са се връщали към основните правила, извлечени от „уроците“ и практическите занимания в опит да приложат знанията си в практиката. Известно значение може да се отдаде и на получените по време на курса печатни материали, които служат като справка и припомнят на болните основните правила за поведение в домашна обстановка. Разби-

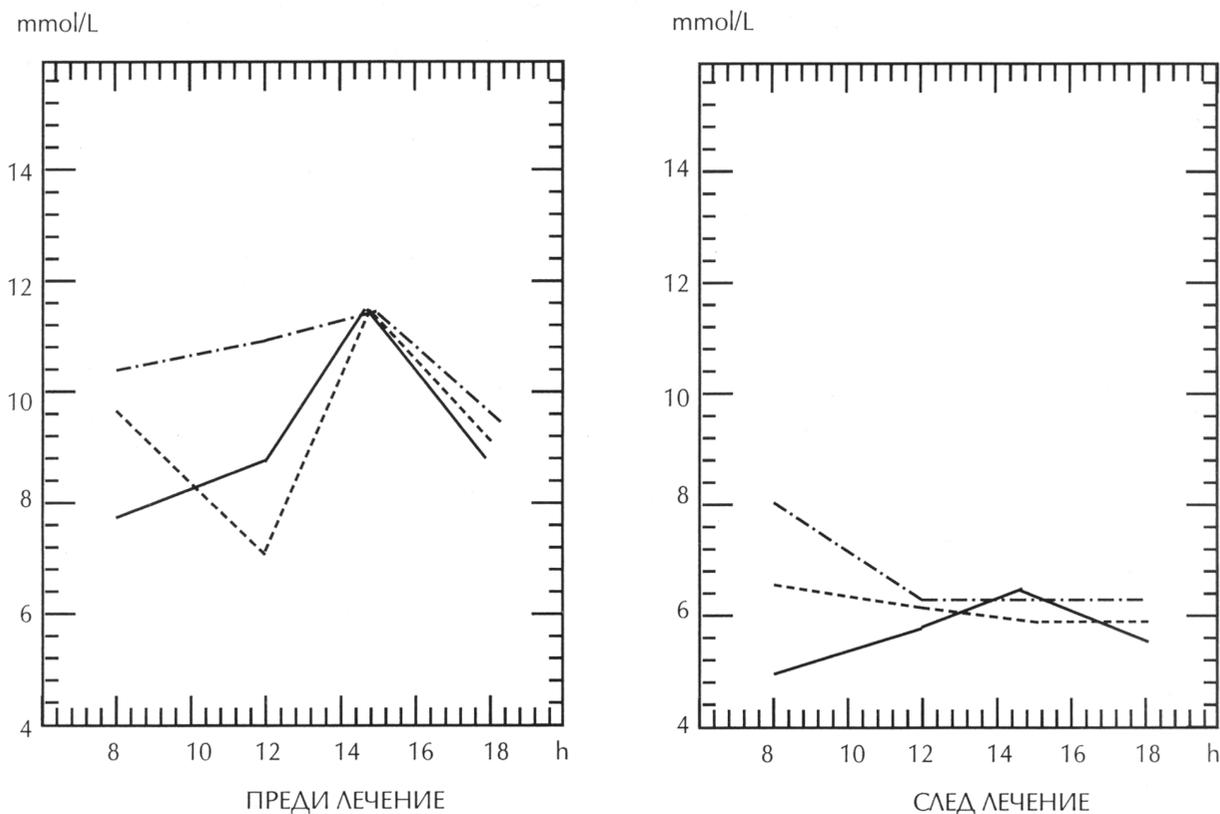
ра се, знанията не трябва да се надценяват, тъй като много хора знаят какво да правят, но не го правят, не го прилагат в действие [8]. Промяната в поведението е динамичен процес, който изисква време. Болните бяха помолени да покажат количеството захар, което носят със себе си, да покажат картата си на диабетик, дневника и др., тъй като целта на обучението е да им помогнем да придобият необходимите знания и умения за контрол на болестта и да ги стимулираме да ги прилагат в ежедневието си, да променят поведението си [6].

Нашите резултати показаха, че обучението на болните има отношение към снижаването на честотата на остри усложнения на захарния диабет – хипогликемии, особено тежките, и кетоацидозите. Но е нереалистично да се смята, че те могат да се предпазят напълно от хипогликемии. Поради това отделихме голямо внимание и наблегнахме върху поведението им в случай на хипогликемия.

Подобряването на метаболитния контрол върви ръка за ръка със самоконтрола. Резултатите ни показаха значително увеличение на болните, контролиращи нивото на кръвната захар и ацетонурията. За тях е от изключителна важност обаче не само да измерват кръвната си захар, но и да предприемат конкретни действия с оглед оптимизиране на поведението и лечението си.

Анализираният от нас период от време – шест месеца, е твърде кратък, за да правим анализ на честотата и хода на хроничните усложнения на захарния диабет. Но все пак е окуражителен фактът, че известен процент от пушачите (9%), са намалили пушенето, а няколко от тях дори са го преустановили.

Нашите резултати ясно показват, че структурираното обучение на болните от захарен диабет подобрява качеството им на живот, метаболитния контрол, значимо снижава честотата на остри усложнения и така им позволява да живеят с болестта.



Фиг. 3. Сумарна гликемична крива преди и след лечение при отделните групи болни

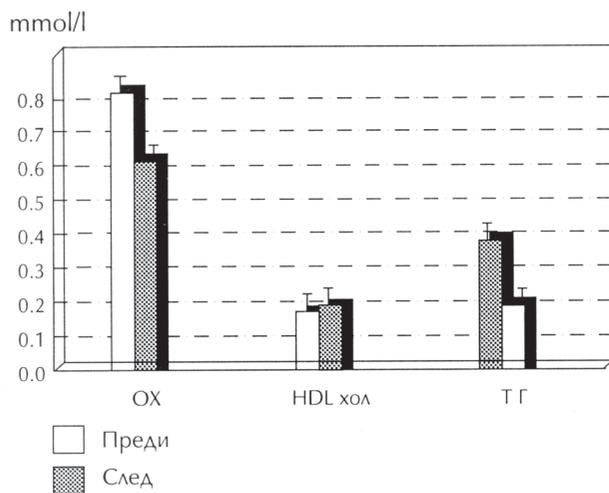
Fig. 3. Mean glycaemic curve in different groups of patients before and after the treatment

— I  
 - - - II ГРУПА  
 - · - · III

Таблица 3. / Table 3.

Промени в медикаментозната терапия след лечебния курс Changes of the drug therapy after the treatment				
Група болни	Дневна доза			
	редуцирана брой %	елиминирана брой %	непроменена брой %	увеличена брой %
II гр. (СУП) n = 33	9 27,27	9 27,27	10 30,30	2 6,06
III гр. (инсулин) n = 27 (от тях 4 комб. със СУП или 14,81 %)	14 51,85	1 3,70	8 29,62	4 14,81

У 31,71% от всички пациенти се установи хиперхолестеролемия, а в 41,46% – хипертриглицеридемия. След лечението се установяват благоприятно снижени нива на серумните липиди (фиг. 4).



Фиг. 4. Серумни липиди преди и след лечение

Fig. 4. Serum lipids before and after the treatment

## Обсъждане

Получените от нас резултати, макар и за относително кратък период от време, демонстрират ясно съществените възможности на диетичното лечение при неинсулинозависимия захарен диабет. Нискоенергийната диета, приложена при затлъстели диабетици, оказва изразен благоприятен ефект върху гликемичния контрол и показателите на мастната обмяна. Редукцията на наднормената телесна маса, макар и средно с 5%, подобрява рязко метаболитните нарушения и води до по-добър метаболитен контрол при голямата част от пациентите. Особено ценно е намаляването на абдоминалната мастна маса, свързано с преодоляване на повишената инсулинова резистентност, то действа най-активно в установяването на метаболитна компенсация на значително по-благоприятно ниво [3].

Както е известно от практиката, включването на СУП и/или инсулин често се реализира при все още неизчерпани възможности на диетичното лечение и дори може да създаде неблагоприятни метаболитни последици на фона на първоначалната хиперинсулинемия [6]. Лечението с нискоенергийна диета при затлъстелите диабетици позволи намаляване

на дозата на СУП (при 27%), а при други 27% – и елиминиране на противодиабетните таблетки. Съществени са промените и в групата на третирани с инсулин пациенти. При над половината от тях се достига намаляване на инсулиновата доза и преминаване към комбинирането ѝ със СУП при част от тях, което е още един позитивен ефект от приложението на диетичното лечение.

Тези факти не са новост в клиничната практика и са потвърдени в многобройни клинични проучвания [2, 5, 7, 9, 10, 11, 12]. Такива са и основните препоръки в съвременните ръководства за лечение на неинсулинозависимия захарен диабет на авторитетни експертни групи като Европейската асоциация по изучаване на диабета и др. [5].

## Заклучение

Лечението с нискоенергийна диета и телесната редукция са първостепенни елементи в комплексната терапия на неинсулинозависимия захарен диабет, с които може да се постигне добър метаболитен контрол и профилактика на съдовите усложнения.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Балабански, Л. *Диетично хранене при захарен диабет*. В кн.: Хранене и диетика. Мед. и физк., 1988, 302–316.
2. Anderson, J. et al. *Hypocaloric diets in obese patients with NIDDM*. Diabetes Care, 17, 1994, 6, 602 - 604.
3. Beatty, OI., P. Bell. D. Hadden. *Insulin and C-peptide secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus and its response to dietary therapy*. Quart. J. Med., 88, 1995, 257–262.
4. Bell, R., J. Summerson, J. Konen. *Dietary intakes by levels of glycemic control for black and white adults with NIDDM*. J. Amer. Coll. Nut, 14, 1995, 144–151.
5. Binz, K., J. Philippe. *A guide for management of NIDDM*. Med. Hyg., 53, 1995, 1304–1309.
6. Hirsch, I. B., D. Paauw, J. Brunzell. *Inpatient management of adults with diabetes*. Diab. Care, 18, 1995, 870–878.
7. Holman, R., C. Cull, I. Stratton. *Six year randomized controlled trial of diet, sulphonylurea, insulin and metformin therapy in 270 subjects at risk for diabetes*. Diab. Medicine, 12, suppl. 1, 1995, 5.

8. Keller, U. *Diabetes mellitus: Nutrition*. Ars. Med., 85, 1995, 15–16.

9. Manley, S., P. Sutton, T. Trinick. *Total proinsulin as a proportion of insulin like molecules in fasting NIDDM patients randomly allocated at diagnosis to therapy with diet, sulphonylurea or metformin*. Diab. 1995, suppl. 1, 144.

10. Manning, R., R. Jung, G. Leese. *The comparison of four weight reduction strategies aimed at overweight diabetic patients*. Diab. med., 12, 1995, 409–415.

11. Margetts, B., *United Kingdom prospective diabetes study: compliance with diet will affect results*. Br. Med. J., 310, 1995, 1005–1006.

12. Raskin, Philip. *Risk factors for the development of diabetic complications*. J. Diab. Cimpl., 8, 1994, 4, 195–200.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. д-р Л. Балабански,  
Клиника по метаболитни заболявания,  
Университетска болница „Царица Йоанна“

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Dr. L. Balabanski  
Clinic of metabolic diseases, University Hospital  
"Queen Giovana", Medical University –  
Sofia, Bulgaria

# Лечение с Glucobay (акарбоза) на диабетно болни с неинсулинозависим захарен диабет с вторична резистентност към сулфанилурейни препарати

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

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

## Glucobay (acarbose) treatment of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary sulphonylureas failure

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

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

### Резюме

При 25 болни с неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД) и вторична резистентност към сулфанилурейни препарати (СУП) към максималната им дозировка СУП се включи лечение с глюкобай (акарбоза). Болните са на средна възраст  $62,9 \pm 7,7$  год. и продължителност на заболяването  $14,8 \pm 5,8$  год. Изходните средни стойности на кръвната захар от 5-кратните кръвноразхарни профили са  $11,2 \pm 1,3$  mmol/l, а средните постпрандиални гликемии са  $12,2 \pm 2,1$  mmol/l. След лечение с глюкобай 2 месеца (един месец  $3 \times 50$  mg и един месец  $3 \times 100$  mg) не настъпи достоверно снижение както на средните стойности на кръвната захар от 5-кратните профили ( $10,96 \pm 2,59$  mmol/l), така и на постпрандиалните

### Abstract

Treatment with Glucobay (Acarbose) was added to the maximum sulphonylurea's dosage in 25 non-insulin-dependent diabetic patients with secondary sulphonylureas failure. The mean age of the patients was  $62,9 \pm 7,7$  years and the duration of diabetes  $14,8 \pm 5,8$  years. The initial mean glucose levels from the 5-time blood glucose profiles were  $11,2 \pm 2,1$  mmol/l.

The dosage of Glucobay was 50 mg t. i. d. for the first month and 100 mg t. i. d. for the second month. After two months of treatment there were not significant decrease of the mean blood glucose levels from the 5-time blood glucose profiles of the whole group, as well of the postprandial blood glucose levels ( $10,96 \pm$

гликемии ( $11,7 \pm 2,9$  mmol/l). Наблюдава се тенденция за снижение на фруктозамина. При 30% от болните ( $n = 8$ ) настъпи добро терапевтично повлияване. При изходни средни гликемии  $11,35 \pm 1,04$  mmol/l от 5-кратните кръвнозахарни профили след 2 месеца кръвната захар се снизи на  $8,1 \pm 0,73$  mmol/l и  $P < 0,001$ . Достоверно се снижиха и постпрандиалните гликемии съответно изходни –  $12,41 \pm 1,67$  mmol/l, а в края на лечението –  $8,9 \pm 1,35$  mmol/l,  $p < 0,001$ .

Заключението е, че част от болните с вторична резистентност към СУП могат да имат добър отговор към глюкобай и да продължат комбинираното лечение с двата вида лекарства.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** неинсулинозависим диабет, глюкобай (акарбоза), вторична резистентност към сулфанилурейни препарати.

Алтернатива на лечението със сулфанилурейни препарати (СУП) и бигваниди при диабетно болни се явява прилагането на алфа-глюкозидазните инхибитори. Като сравнително по-нова група перорални антидиабетни медикаменти, разработени през последните 17–18 год., те имат коренно различни механизми на действие в сравнение с другите две групи орални препарати. Инхибирайки алфа-глюкозидазите, те забавят и възпрепятстват разграждането на полизахаридите в гастроинтестиналния тракт и снижават по този начин гликемиите, и то главно постпрандиалните [6, 7].

С цел да проучим терапевтичния ефект на алфа-глюкозидазния инхибитор глюкобай (акарбоза) при болни с неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД) с вторична резистентност към сулфанилурейни препарати (СУП), същият препарат се прибави към обичайната им терапия със СУП.

### Материал и методи

При 25 болни с НИЗЗД с вторична резистентност към СУП към максималната им дозировка СУП се включи лечение с алфа-глюкозидазен инхибитор – глюкобай (акарбоза).

Болните са със следната клинична характеристика:

– изследвани са 25 болни (16 жени и 8 мъже)

2,59 mmol/l versus  $11,7 \pm 2,9$  mmol/l). There was a tendency for lower fructosamine levels. A good therapeutic response in 30% of the patients was registered. In this separate group (responders) mean blood glucose from the 5-time profiles decreased from  $11,35 \pm 1,04$  mmol/l to  $8,1 \pm 0,73$  mmol/l at the end of the 2 month period of treatment ( $P < 0,001$ ). There was a decrease of postprandial glycaemias as well - from  $12,41 \pm 1,67$  mmol/l to  $8,9 \pm 1,35$  mmol/l ( $P < 0,001$ ).

The conclusion is that part of the patients with secondary sulphonylurea failure may be good responders to Glucobay and they may continue the combine treatment using both kinds of drugs.

**KEY WORDS:** non-insulin – dependent diabetes (NIDDM), glucobay (acarbose), secondary sulphonylurea failure

– средна възраст  $\bar{X} \pm SD = 62,9 \pm 7,7$  год.  
 – средна давност на диабета  $14,8 \pm 5,8$  год.  
 – индекс на телесната маса (ИТМ)  $27,9 \pm 5,3$

След период на активно наблюдение (20 дни при оптимален диетичен контрол) се проведе 2-месечно лечение с глюкобай (1 месец  $3 \times 50$  mg и 1 месец  $3 \times 100$  mg дневно). След втория месец болните остават 20 дни без глюкобай. През целия период на проследяване пациентите са на максимална дозировка СУП.

Проследени са следните параметри:

– средна кръвнозахарна стойност от 5-кратен профил;  
 – средна кръвнозахарна стойност на гладно;  
 – средна кръвнозахарна стойност постпрандиално;  
 – гликозилиран хемоглобин – ( $HbA_1\%$ ), определян хроматографски;  
 – фруктозамин (по метода на R. Johnson 1982 г.);  
 – показатели на мастната обмяна: липидограма, общ серумен холестерол, холестерол в липопротеините с висока плътност (ХДЛ-холестерол), холестерол в липопротеините с ниска плътност (ЛДЛ-холестерол) и триглицериди в серума.

## Резултати

Таблица 1. / Table 1.

Лабораторни показатели, свързани с въглехидратната обмяна (n = 25) Changes in the markers of glycaemic control after Glucobay treatment				
Изследвания Markers of glycaemic control	Изходни Basal	Лечение с глюкобай 30 дни/ for 30 days	Glucobay treatment 60 дни/ for 60 days	20 дни след спиране 20 days after the treatment
Средни гликемии от 5-кратни профили Mean glycaemia from 5-time daily profiles (X ± SD/mmol/l)	11,2 ± 1,29	11,03 ± 2,64	10,96 ± 2,59	12,02 ± 1,96
Средни гликемии на гладно Mean fasting blood glucose (X ± SD/mmol/l)	10,43 ± 2,29	10,62 ± 2,67	10,52 ± 2,65	11,62 ± 2,08
Средни гликемии постпрандиално Mean postprandial blood glucose (X ± SD/mmol/l)	12,25 ± 2,07	11,63 ± 3,26	11,66 ± 2,92	13,0 ± 2,46
Гликозилиран хемоглобин в % HbA <sub>1c</sub> (x ± SD / %)	12,02 ± 2,34	1,85 ± 2,03	11,68 ± 1,83	12,22 ± 2,46
Фруктозамин (x ± SD/mmol/l) Serum fructosamine	3,47 ± 1,17	3,05 ± 1,18	2,89 ± 0,89	2,97 ± 0,93

Таблица 2. / Table 3.

Изследване на мастната обмяна Lipid metabolism profiles after Glucobay treatment				
Изследвания Serum Lipid levels mmol/l	Изходни Basal	Лечение с глюкобай 30 дни for 30 days	Glucobay treatment 60 дни for 60 days	20 дни след спиране 20 days after the treatment
Общ холестерол Total cholesterol X ± SD /n = 25	5,85 ± 1,24	5,62 ± 1,05	5,73 ± 1,47	5,81 ± 1,49
ХДЛ-холестерол HDL-cholesterol X ± SD /n = 14	1,18 ± 0,30	1,27 ± 0,26	1,23 ± 0,25	1,32 ± 0,41
ЛДЛ-холестерол LDL-cholesterol X ± SD /n = 14	3,28 ± 0,79	3,39 ± 0,91	3,84 ± 1,35	3,77 ± 1,04
Триглицериди Triglycerides X ± SD /n = 25	2,57 ± 1,51	1,99 ± 1,2	1,86 ± 1,02	2,24 ± 1,15

Таблица 3. / Table 3.

Лабораторни данни при 8 болни, повлияни от лечението с глюкобай Beneficial effect of Glucobay Treatment on 8 NIDDM patients with secondary sulphonylureas failure				
Изследвания Blood glucose levels mmol/l	Изходни Basal	Лечение с глюкобай 30 дни for 30 days	Glucobay treatment 60 дни for 60 days	20 дни след спиране 20 days after the treatment
Средни гликемии от 5-кратни профили Mean glycaemia from 5-time daily profiles ( $\bar{x} \pm SD$ )	11,35 $\pm$ 1,07	9,54 $\pm$ 1,90 $P_{1,2} < 0,05$	8,1 $\pm$ 0,73 $P_{1,2} < 0,001$	11,42 $\pm$ 1,35 $P_{2,4} < 0,05$ $P_{3,4} < 0,001$
Средни гликемии на гладно Mean fasting blood glucose ( $\bar{x} \pm SD$ )	10,38 $\pm$ 1,55	8,95 $\pm$ 1,59 $P_{1,2} < 0,05$	7,59 $\pm$ 0,67 $P_{1,3} < 0,001$	10,66 $\pm$ 1,57 $P_{2,4} < 0,05$ $P_{3,4} < 0,01$
Средни гликемии постпрандиално Mean postprandial blood glucose ( $\bar{x} \pm SD$ )	12,41 $\pm$ 1,67	10,44 $\pm$ 2,79 $P_{1,3} < 0,001$	8,9 $\pm$ 1,35 $P_{3,4} < 0,01$	12,49 $\pm$ 2,17

При лечение с глюкобай не настъпиха достоверни промени в средните стойности на гликемиите от 5-кратните кръвнозахарни профили, както и на средните стойности на гликемиите на гладно и постпрандиално. Не настъпиха достоверни промени и в гликозилирания хемоглобин. Фруктозаминът показва тенденция за снижение на 60-ия ден в сравнение с изходното ниво ( $p < 0,10$ ).

По отношение на мастната обмяна липсват достоверни промени в нивото на серумния холестерол, ХДЛ-холестероли и ЛДЛ-холестерола в резултат на лечението с глюкобай. Установи се тенденция за снижение на триглицеридите на 60-ия ден от лечението в сравнение с изходните стойности ( $p < 0,10$ ).

При 14 болни са типизирани липидограмите и се установи: при 7 болни има дислиппротеинемия (при 3-ма IV тип хиперлиппротеинемия, при един II Б тип, при 2-ма хипо алфа-липпротеинемия и при един хипер алфа-липпротеинемия). При двама от тримата болни с IV тип хиперлиппротеинемия настъпи подобрене в липидната обмяна в хода на лечението с глюкобай – при единия се постигна нормолipoproteinемия, а при другия хипертриглицеридемията стана лекостепенна. При болния с хипер алфа-липпротеинемия се постигна също нормолipoproteinемия.

При 30% болни ( $n = 8$ ) настъпи добро терапевтично повлияване на въглехидратния метаболизъм (табл. 3). Достоверно се снижиха средните гликемии от 5-кратните кръвнозахарни профили на 30-ия и 60-ия ден от лечението с глюкобай, а така също и средните гликемии на гладно. Постпрандиалните гликемии достоверно намаляха на 60-ия ден от лечението. След спиране на глюкобая гликемиите достоверно нарастват в сравнение с тези в периода на лечение с глюкобай.

От липидните показатели при 8-те болни триглицеридите показаха тенденция за снижение в хода на лечение с глюкобай.

Странични ефекти от лечението с акарбоза, като описваните флатуленция и диария, не наблюдавахме при нашите болни.

### Обсъждане

Акарбозата е псевдополизахарид, получен от актиномицети и инхибира алфа-глюкозидазите: глюкоамилаза, сукраза, малтаза, декстриназа и алфа-амилаза както *in vivo*, така и *in vitro*. По структура наподобява олигозахарид със силен афинитет към ензимите, който надхвърля десетки пъти афинитета на нормалния субстрат. Така се възпрепятства разграж-

дането на въглехидратите и резорбцията на глюкоза. Въздействието на акарбозата не е ефективно при диетата без въглехидрати.

Глюкозооксидазните инхибитори имат своето място при лечението както на НИЗЗД, така и на инсулинозависимия (ИЗЗД) [1, 5].

Литературните данни при болни с НИЗЗД сочат, че след прилагане на акарбоза при болни, незадоволително компенсирани с диета или с диета и перорални медикаменти, настъпва значимо снижение на кръвната захар постпрандиално, а така също и на гладно [1, 3]. Сnižаване се с около 2% глюкозилираният хемоглобин (HbA<sub>1c</sub>). Постпрандиалното стимулиране на инсулинемията е по-слабо, снижава се триглицеридната синтеза и секрецията на триглицериди от черния дроб, намалява секрецията на чревните инхибиторни полипептиди, намалява и телесното тегло. Изглежда, че редуцирането на хиперинсулинемията е механизъмът, чрез който лечението с акарбоза подобрява липидната концентрация [4].

Отбелязва се благоприятно терапевтично повлияване както като монотерапия на акарбоза към диетолечението, така и при комбиниране със СУП при НИЗЗД [2].

По отношение на болните с ИЗЗД се посочва, че комбинираното прилагане на инсулин и акарбоза има известни предимства, намаляват дневните инсулинови нужди, като се подобрява глюкозният толеранс и намаляват флукуациите в нивото на гликемиите [8]. На болните се дава възможност за приемане на храна непосредствено след инсулиновото инжектиране.

Нашите данни при 30% от болните сочат добри терапевтични резултати по отношение на въглехидратната обмяна. И по данни от литературата невинаги резултатите са еднопосочни и има болни, при които терапевтичният ефект не е задоволителен.

В групата като цяло (n=25), както и при осемте болни, има благоприятно повлияване на мастната обмяна: с тенденция за снижение на триглицеридите и подобряване на липидограмите при болните с дислипидотеинемия.

### Заклучение

Алфа-глюкозният инхибитор глюкобай (акарбоза) при някои диабетно болни с НИЗЗД с вторична резистентност към СУП има благоприятен ефект, като подобрява гликемичния и липиден контрол. В случая този ефект е изразен при 30% от болните. Алфа-глюкозидазният инхибитор дава възможност за известно отсрочване на инсулинолечението и се явява известна терапевтична алтернатива.

### КНИГОПИС / REFERENCES

1. Baron, A. D. et al. *The effect of short-term  $\alpha$ -glucosidase inhibition on carbohydrate and lipid metabolism in type II (non-insulin-dependent) diabetics*. Metabolism, 36, 1987, 409–414.
2. Chaisson, J. L. et al. *The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. Ann. Intern. Med. 121, 1994, 12, 928–935.
3. Hoffmann, J., M. Splenger. *Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide, or placebo in NIDDM patients*. Diabetes Care, 17, 1994, 6, 561–566.
4. Leonhardt, W. et al. *Efficacy of  $\alpha$ -glucosidase inhibitors on lipids in NIDDM subjects with moderate hyperlipidaemia*. Europ. Jnl. of Clin Investigation, 24, 1994, Suppl. 3, 1–5.
5. Puls, W. *Diabetes mellitus and gluco-bay. The therapeutic potential a new pharmacological principle* (ed. W. Puls) Schwer Verlag Stuttgart, 1991, 69.
6. Sherrat, H. S. A., K. G. M. M. Alberti. *New oral hypoglycaemic drugs in "Diabetes annual"* (eds. K. G. M. M. Alberti and L. P. Krall), Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford, 1990, 5, 125–151.
7. Spengler, M. *Acarbose safety review*. Practical Diabetes, 10, 1993, Suppl. 6, 28 - 31.
8. Tattersall, R. *Alpha-glucosidase inhibition as an adjunct to the treatment of type I diabetes*. Diabetic Medicine, 1993, 10, 688–693.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

доц. д-р Недялка Овчарова,  
Клиничен център по ендокринология  
и геронтология, Медицински университет –  
София

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Dr. N. Ovcharova  
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,  
Medical University – Sofia, Bulgaria

# Лечение на болни с диабетна невропатия с Milgamma N

Цв. Танкова, А. Христова\*, Д. Коев

Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология - Медицински университет София

\* Клиника по спешна неврология, Университетска болница „Царица Йоанна“ – Медицински университет – София

## Treatment of diabetic neuropathy with Milgamma N

T. Tankova, A. Hristova and D. Koev

Clinic of Diabetology, Clinical Centre of Endocrinology - Medical University – Sofia

Clinic of Emergency Neurology, University Hospital "Queen Giovanna", Medical University – Sofia

### Резюме

При 50 болни с диабетна невропатия - 27 жени и 23 мъже, на средна възраст  $41,3 \pm 9,2$  г. с давност на захарния диабет  $11,7 \pm 5,2$  г., проведохме лечение с Milgamma N-капсули (Worwag Pharma) по схема 21 дни 4 x 2 и 69 дни 3 x 1 капсула. Преди започване на лечението, на 21-ия ден и в края на третия месец проследихме субективните оплаквания на пациентите, вибрационния усет, неврологичния статус, а при една част от тях проведохме тестове за автономна невропатия и ЕМГ. Субективните оплаквания на болните намаляха още в края на първата седмица, като почти напълно отзвучаха след първия месец. Болката бе оценена по 20-степенна скала. В хода на лечението болните съобщиха за намаляването ѝ още в края на втората седмица, като на 21-ия ден тя спадна с 35% (от 12 изходно на 7,8), а в края на тримесечния период с 67% (на 4). Някои болни съобщиха за изчезване на нощните крампи. При една болна с тежка форма на диабетна ентеропатия наблюдавахме значително подобрение в хода на лечението, като след първия месец дефекациите се нормализираха. Наблюдавахме подобрение също в

### Abstract

50 patients with diabetic neuropathy - 27 females and 23 males, of mean age  $41.3 \pm 9.2$  years and mean duration of diabetes  $11.7 \pm 5.2$  years were treated with Milgamma N (Worwag Pharma) for 21 days, two capsules q. i. d., thereafter one capsule t. i. d. for 69 days. Signs and symptoms of diabetic neuropathy, neurological examination, vibration perception threshold and in some patients tests for autonomic neuropathy and EMG were evaluated before treatment as well as on the 21st day and by the end of the third month. Patients' complaints of tingling, pins and needles, numbness of the feet decreased by the end of the 1st week and nearly disappeared after the 1st month. Pain was estimated according to a 20 degree scale. Patients reported a reduction of pain by the end of the 2nd week, and on the 3rd week we found a decrease of 35% (from 12 before treatment to 7.8), and by the end of the 3rd month it fell by 67% (down to 4). Some patients reported that cramps during the night had disappeared. We found a significant improvement in one patient with severe diabetic enteropathy, where the defecations were normalised after the 1st month of

някои показатели за сърдечна автономна невропатия при част от болните. Вибрационният усет бе изследван с помощта на градуирания камертон на Rydel-Seiffer (0-8) на три места на двата крака. Преди започване на лечението при всички болни бе установен снижен вибрационен усет на върха на палеца - от 0 до 4,0 (средно  $2,5 \pm 0,6$ ), на първа метатарзална кост от 0 до 4,5 (средно  $2,9 \pm 1,1$ ) и на медиалния лареол от 0 до 5,0 (средно  $3,4 \pm 1,3$ ). Още на 21-ия ден от лечението вибрационният усет се увеличи средно с 0,5-0,7, а в края на тримесечния период с около 1,5 на всички места, като на върха на палеца достигна  $4,4 \pm 0,7$  ( $p < 0,01$ ), на първа метатарзална кост  $4,9 \pm 0,7$  ( $p < 0,01$ ) и на медиалния малеол -  $5,0 \pm 1,0$  ( $p < 0,01$ ). ЕМГ показва подобрение в скоростта на провеждане на някои двигателни и сетивни нерви при част от изследваните болни. Нашият опит досега показва, че лечението с Milgamma N е ефективно средство при диабетна невропатия.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** диабетна невропатия, лечение, вибрационен усет.

Диабетната невропатия е едно от най-честите усложнения на захарния диабет. Среща се у около 70% от диабетичите. Протича под различни форми, нерядко тежко и може да доведе до сериозно инвалидизиране на болните.

Въпросът за лечението на диабетната невропатия е от изключителна важност. Опитите за патогенетично лечение (т.е. повлияване на механизмите за развитие на невропатията) с алдозо-редуктазни инхибитори (потискащи полиоловия път на обмяна на глюкозата в нервната клетка) или аминогуанидин (потискащ неензимното гликиране на белтъци в съдовата стена и в нерва) не са довели до очакваните резултати и практически не се използват у нас [2]. Поради това най-често се прилага симптоматично лечение [3, 10]. Напоследък все по-често се споменава, че дефицит на невротропните витамини В също е включен до известна степен в механизмите, водещи до диабетна невропатия.

Витамините В участват директно в обмяната на нервната клетка и миелиновата мембрана [5]. В<sub>1</sub> (тиамин) е фактор във въглехидратната обмяна - неговият активен коензим (тиаминпирофосфат = кокарбоксилаза) участва в ПФП и цикъла на Кребс. Глюкозата е единственият енергиен източник за нервната клетка и при недостиг на тиамин се засяга и функцията ѝ. Той е и модулатор на нервно-мускулното предаване, а във високи дози има аналгетичен и антихолинестеразен ефект.

В<sub>6</sub> (пиридоксин) е важен коензим в обмяна-

та на аминокиселините и като такъв е необходим за нормалното функциониране на ЦНС и ПНС. В<sub>12</sub> (цианкобаламин) има значение за образуването на миелина и ДНК и при дефицита му настъпва аксонална дегенерация. Повечето клиницисти са провеждали лечение с различни витаминни препарати на болни с невропатия. Ние също по-рано използвахме наличните в мрежата витаминни препарати от група В, но резултатите от това лечение бяха незадоволителни. Бихме желали да споделим впечатленията си от лечението с нов медикамент - Milgamma N капсули (Woerwag Pharma).

Our experience suggests that Milgamma N appears to be an effective drug in the treatment of diabetic neuropathy.

**KEY WORDS:** diabetic neuropathy, treatment, vibration perception threshold

та на аминокиселините и като такъв е необходим за нормалното функциониране на ЦНС и ПНС.

В<sub>12</sub> (цианкобаламин) има значение за образуването на миелина и ДНК и при дефицита му настъпва аксонална дегенерация.

Повечето клиницисти са провеждали лечение с различни витаминни препарати на болни с невропатия. Ние също по-рано използвахме наличните в мрежата витаминни препарати от група В, но резултатите от това лечение бяха незадоволителни. Бихме желали да споделим впечатленията си от лечението с нов медикамент - Milgamma N капсули (Woerwag Pharma).

1 капсула Milgamma N съдържа:

40 mg В<sub>1</sub> (бенфотиамин)

90 mg В<sub>6</sub>

250 mg В<sub>12</sub>

За сведение – 1 драже neurobex съдържа:

15 mg В<sub>1</sub> (тиамин хидрохлорид)

10 mg В<sub>6</sub>

20 mg В<sub>12</sub>

Разликата обаче не е само в количеството на съдържащите се витамини В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>. В Milgamma N В<sub>1</sub> е под формата на мастно разтворимия бенфотиамин. Това му осигурява по-пълна резорбция - 100%, докато за водноразтворимия тиаминхидрохлорид резорбцията е само 10%. Бенфотиаминът се дефосфолирира директно на клетъчната мембрана до липофилния S-бензоилтиамин, което

обуславя доброто му усвояване от нервната клетка и проникването му в нея като физиологично напълно активен коензим. Той се задържа и по-дълго в организма [1, 8].

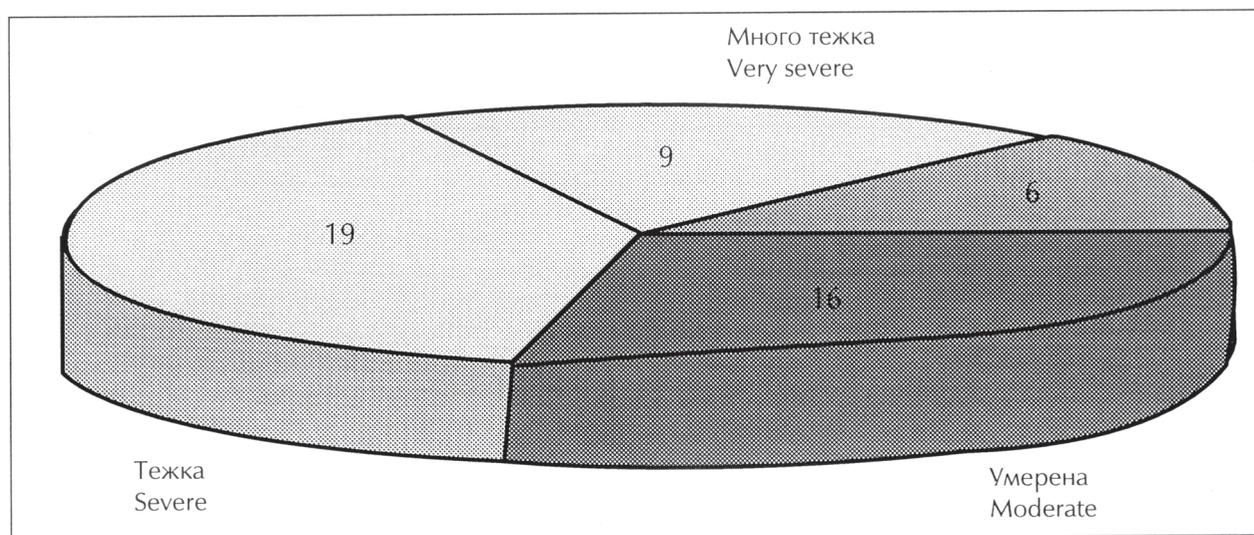
### Материал и методи:

Лечението с Milgamma N бе приложено в клиниката по диабетология при 50 диабетници с раз-

лична форма на диабетна невропатия (лека, умерена, тежка и много тежка) (фиг. 1) - 27 жени и 23 мъже, на средна възраст  $41.3 \pm 9.2$  години, с давност на захарния диабет средно  $11.7 \pm 5.2$  години. В хода на проучването болните поддържаха добра компенсация на захарния диабет ( $HbA_{1c} 7.8 \pm 0.7\%$ ). Лечението проведохме за период от 3 месеца по схема:

21 дни 4 x 2 капсули,

69 дни 3 x 1 капсула.



**Фиг. 1.** Разпределение на болните според тежестта на диабетната невропатия  
**Fig. 1.** Distribution of patients according to the severity of neuropathy

Преди започването на лечението, на 21 ден в края на втория и третия месец, проследихме редица показатели:

\* Субективните оплаквания на пациентите.

\* Болката бе оценена по 20-степенна скала от самите болни.

\* Вибрационен усет бе изследван с помощта на градуирания камертон на Rydel-Seiffer (0–8) на три места на двата крака върху костна подложка - върха на палеца, първа метатарзална кост и медиален малеол. На всяко от местата бе приемана средната стойност от три измервания. Вибрационният усет е показател за състоянието на дълбоките сетивни фибри. За нормални се приемат стойности 6–8, гранични 4–6, патологични под 4.0.

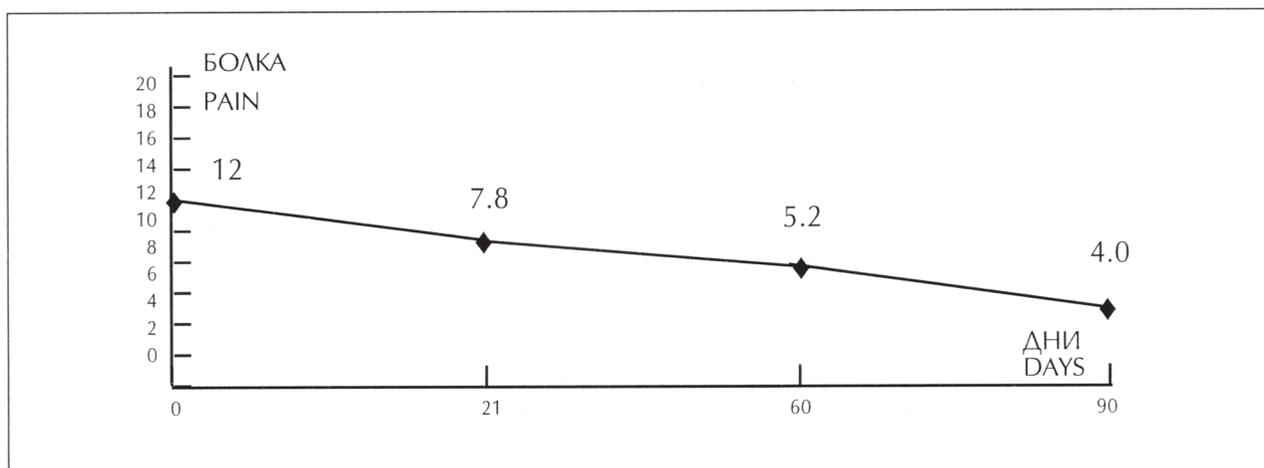
\* При част от болните ( $n = 9$ ) проведохме тестовите на Ewing за сърдечна автономна невропатия - Валсалва (нормален индекс  $> 1.21$ ), дълбоко дишане (норма  $> 15$ ) и бързо изправяне (норма  $> 1.04$ ).

\* Електромиографско изследване бе проведено в хода на лечението при 10 болни на 10 нерва - сетивни и моторни, на двата крака (моторни тибialis и перонеус и сетивен суралис) и на лява ръка

(сетивен и моторен улнарис и медианус). Използван бе италиански електромиограф Фазис II. Изследването е проведено при стайна температура  $23-26^{\circ}C$ , при затоплени крайници на болните и при използването на стандартни разстояния между отвеждащия и стимулиращия електрод (сетивни улнарис и медианус 13 см, моторни улнарис и медианус 8 см, суралис 14 см, тибialis 11 см и перонеус 10 см). Анализирани са скорост на провеждане (норма за горни крайници  $\geq 50$  m/s, за долни крайници  $\geq 40$  m/s), амплитуда (норма за сетивните нерви  $\geq 7$  mV и за моторните  $\geq 2$  mV) и дистални латенции.

### Резултати и обсъждане:

Субективните оплаквания от изтръпване, мравучкане на пръстите на краката, по ходилата намаляха още в края на първата седмица, като почти напълно отзвучаха след първия месец от лечението. В хода на лечението болните съобщиха за намаляване на болките още в края на втората седмица, като на 21-ия ден тя спадна с 35% (от 12 изходно на 7.8), а в края на тримесечния период с 67% (на 4) (фиг.2).



Фиг. 2. Промяна на болката в хода на лечение с Milgamma N  
 Fig. 2. Changes in pain during treatment with Milgamma N

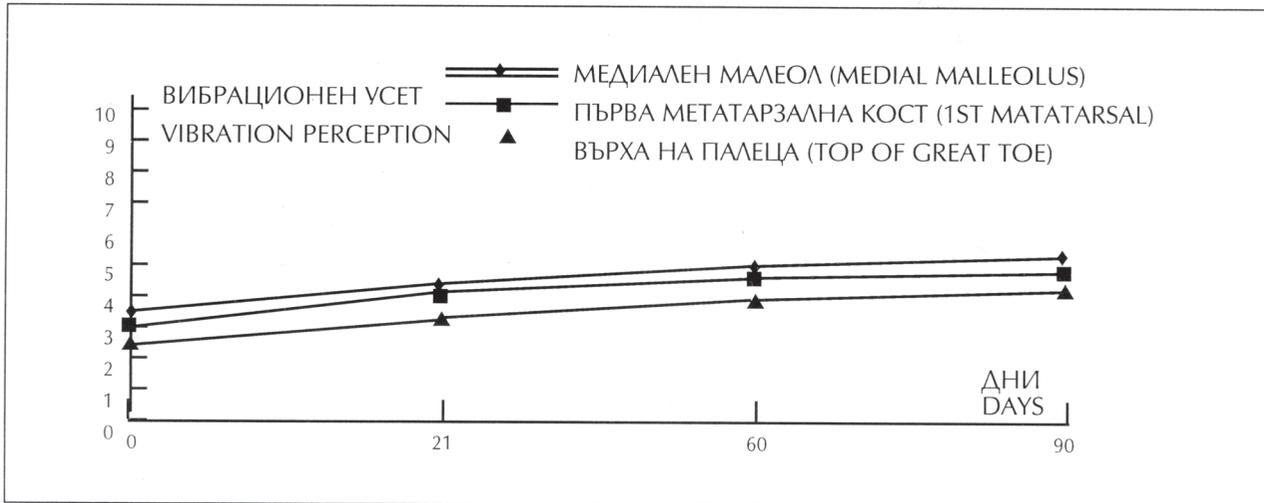
При много от пациентите болката напълно отзвуча към края на лечението. При по-тежките форми на болкова диабетна невропатия с оплаквания от силни болки, обхващащи подбедриците и ходилата, пациентите съобщиха за постепенно дистализиране на болката още на 20-ия ден с почти пълното ѝ изчезване от подбедриците и установяването ѝ по ходилата. При някои останаха да персистерат само леки болки или дискомфорт. Някои пациенти съобщиха за отзвучаване на нощните крампи.

При една болна с тежка форма на диабетна ентеропатия (диабетни диарии) наблюдавахме значимо подобрение в хода на лечението. Броят на дефекациите намаля още в края на втората седмица, а след първия месец диаричните изхождания почти напълно отзвучаха и дефекациите се нормализираха.

Наблюдавахме подобрение в индекса на Валсалва - от  $0.96 \pm 0.04$  изходно на  $1.05 \pm 0.02$  на третия месец и в теста с дълбоко дишане - от  $2.0 \pm 1.1$  на  $7.1 \pm 1.5$  на третия месец. При теста с бързо изправяне не установихме промяна - от индекс  $0.98 \pm 0.03$  изходно на  $0.97 \pm 0.02$  след третия месец.

Преди започване на лечението при всички болни бе установен снижен вибрационен усет на върха на палеца - от 0 до 4.0 (средно  $2.5 \pm 0.6$ ), на първа метатарзална кост от 0 до 4.5 (средно  $2.9 \pm 1.1$ ) и на медиалния малеол от 0 до 5.0 (средно  $3.4 \pm 1.3$ ). Още на 21-ия ден от лечението вибрационният усет се увеличи средно с 0.5–0.7, а в края на тримесечния период - с 1.5 на всички места, като на върха на палеца достигна средно  $4.4 \pm 0.7$  ( $p < 0.01$ ), на пър-

ва метатарзална кост  $4.9 \pm 0.7$  ( $p < 0.01$ ) и на медиалния малеол - до  $5.0 \pm 1.0$  ( $p < 0.01$ ) (фиг. 3, виж стр. 61). При болните с леки и среднотежки форми на диабетна невропатия вибрационният усет достигна нормални стойности още в края на втория месец. При някои болни с тежка диабетна невропатия също бяха установени доста значими подобрения - напр. от 0 на 3.0, от 2.5 на 5.0. При някои от болните в края на лечението се подобри повърхностната и дълбоката сетивност. ЕМГ изследвания показяха подобрение в скоростта на провеждане на някои от нервите (напр. на моторния n. tibialis dex. от 38.74 m/s на 41.38 m/s в края на тримесечния период). Въпреки малкия брой на изследваните болни може да се мисли за една вероятна тенденция за леко подобрение в скоростите на провеждане, а понякога и в амплитудите особено при болните с по-малка давност на диабетната невропатия и с по-лека форма. При изразените случаи такова подобрение не се наблюдава, а дори може да има и леко влошаване на показателите. Интересно е да се отбележи, че електромиографското подобрение корелира добре с подобрението в субективните оплаквания на болните. Разбира се, предвид бавността, с която електромиографското подобрение следва клиничното подобрение, заслужава да се проследят наблюдаваните от нас болни за по-дълъг период от време. Необходимо е на по-нататъшен етап да се направи сравнение и с контролна група нелекувани болни и да се анализира евентуалната тенденция за по-бавното влошаване в някои тежки случаи. Такива резултати са получени в плацебо-контролирани двойно слепи проучвания [6, 7, 9].



Фиг. 3. Промяна на вибрационния усет в хода на лечение с **Milgamma N**  
 Fig. 3. Changes in vibration perception during treatment with **Milgamma N**

Резултатите от лечението на болни с диабетна невропатия с **Milgamma N** са окуражителни. Приложили сме схема на тримесечно лечение, която, разбира се, опитът показва, че би могла да се модифицира (по-краткотрайна за болните с по-леки форми, по-дълъг начален период с висока доза и по-продължително лечение при тежките форми). За предпочитане е диабетната невропатия да се установи в ранен етап от развитието си, тъй като тогава промените са обратими и лечението е много ефективно. Не трябва да се забравя, че поддържането на добра компенсация на захарния диабет е абсолютно задължително условие при терапевтичния подход към диабетната невропатия. През 1993 г. завърши 10-годишно проучване в Америка, известно като DCCT (проучване за контрола и усложненията на захарния диабет), което показва, че поддържането на добър контрол на диабета снижава честотата на диабетната невропатия с около 60% [4]. Нашият опит досега показва, че лечението с **Milgamma N** е ефективно средство при диабетната невропатия.

#### КНИГОПИС / REFERENCES

1. Bitsch, R., M. Wolf., L. Heuzeroth et al. *Bioäquivalenz von Thiamin*, *Therapie Woche*, 40, 1990, 1148–1154.
2. Boulton, A. J. M. *New treatments for diabetic neuropathy*, *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 3, 1996, 330–334.
3. Calissi, P. T. and L. Jaber. *Peripheral diabetic neuropathy: current concepts in treatment*, *Ann Pharmacother.*, 29, 1995, 769–777.
4. Diabetes Control and Complications Trial

Research Group: *The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy*, *Ann Intern. Med.*, 122, 1995, 561–568.

5. Hesecker, H., *Stoffwechsel und Funktion der Vitamine B1, B6, B12*. In: Zollner N et al. *Klinische Bedeutung von Vitamin B1, B6, B12 in der Schmerztherapie*, Stenkopff Verl. Darmstad, 1988.

6. Lederman, H. and K. D. Wieldley, *Behandlung der manifesten diabetischen Polyneuropathie*, *Therapie Woche*, 39, 1989, 1445–1449.

7. Lehmann, K. and W. Kopcke. *Diab I-efficacy of benfotiamine in diabetic polyneuropathy*, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 50, 1996, 547.

8. Loew, D. *Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine*, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 34, 1996, 47–50.

9. Starke H., A. Linderman and K. Federlin. *A Benfotiamine-vitamin B combination in treatment of diabetic neuropathy*, *Exper. Clin. Endocrinol. Diab.*, 104, 1996, 311–316.

10. Wright, J. *Review of the symptomatic treatment of diabetic neuropathy*, *Pharmacotherapy*, 14, 1994, 689–697.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Цветелина Танкова,  
 КЦЕГ, ул. „Д. Груев“ № 6, София – 1303

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Tzvetelina Tankova  
 Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,  
 6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

# Лечение на периферната диабетна макроангиопатия със Sulodexide (Vessel Due F)

К. Визев, М. Радева, Д. Чаръкчиев, Д. Коев

Клиничен център по ендокринология и геронтология Медицински университет – София

## Treatment of peripheral diabetic macroangiopathy with Sulodexide (Vessel Due F)

K. Vizev, M. Radeva, D. Tcharactchiev, D. Koev

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

### Резюме

В патогенезата на съдовите увреждания при захарен диабет важна роля играят промените в ендотела и кръвосъсирването. Известно е, че при това заболяване има повишена активност на тромбоцитите, склонност към тромбообразуване, намалена фибринолиза и нарушена ендотелна функция. Намалено е количеството на глюкозаминогликаните в съдовата стена, което предизвиква повишен пермеабилитет и намален електронегативен товар на дебелената базална мембрана и е причина за лесно преминаване на серумни албумини през нея.

Sulodexide (Vessel Due F) съдържа глюкозаминогликани (80% хепариноподобна субстанция и 20% дерматам сулфат), които имат антиромбинов, антикоагулантен, фибринолитичен ефект. Освен това укрепват ендотелата, нормализират кръвния вискозитет, имат антилипемично действие и антиатерогенно действие.

Съобщават се данните от клиничното прилагане на препарата Sulodexide при 15 болни с НИЗЗД с добър метаболитен контрол и данни за периферна диабетна макроангиопатия. След информирано съгласие на болните и приложен Sulodexide

### Abstract

Changes in the endothelium and blood coagulation play an important role in the pathogenesis of diabetic vascular complications. It is known that an increased platelets activity, predisposition to thrombosis, decreased fibrinolysis and impaired endothelial function are present in diabetes mellitus. Glucosaminoglycans in the vessels wall are diminished and this results in an increased permeability and a decreased electronegative charge of the thickened basal membrane with consequent easier transport of serum proteins through the membrane. Sulodexide (Vessel Due F) contains glucosaminoglycans (80% heparin-like substance and 20% dermatan sulphate) which have antithrombotic, anticoagulant and fibrinolytic effects. Besides, they strengthen the endothelium, normalize the blood viscosity and have antiatherogenic actions.

Results from a clinical trial of Sulodexide (Vessel Due F) in 15 patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus in a state of good glycaemic control and a peripheral diabetic neuropathy are presented. After an informed consent of the patients Sulodexide was administered as an intramuscular injection

в продължение на 10 дни като мускулна инжекция по 1 ампула дневно, последвани от орален прием на 2 пъти по 1 таблетка дневно. В динамика са проследени субективните оплаквания, гликемичното ниво, серумните липиди, показатели на хемокоагулацията, артериалното налягане, Доплер-сонография, функционален тест за клаудикацио интермитенс, изотопна ангиография. За отчитане на паренхимните промени са изследвани кръвната картина, азотни тела и чернодробни ензими в серума. Отчитат се положителни резултати върху периферната диабетна макроангиопатия въз основа на субективните оплаквания, физикалното изследване и изследваните в динамика показатели. При всички болни се констатира подобряване в тъканното оросяване на периферните кръвоносни съдове, увеличаване на изминатото разстояние пеш при намалена до липсваща болка в краката. Поносимостта на лекарството е добра, като само при двама болни се наблюдава преходно вертиго, изчезнало спонтанно в хода на лечението.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет, диабетна макроангиопатия, глюкозоаминогликани, клаудикацио интермитенс, Сулодексид.

Захарният диабет е тежко ендокринно-метаболично заболяване със социално значим характер, висока инвалидизация и честа причина за смърт.

Хипергликемията, хиперхолестеролемията, хипертонията и хиперкоагулацията имат атерогенен ефект. Най-честата причина за смърт сред диабетно болните са изразените органични лезии на базата на атеросклерозата (във всички нейни форми и усложнения), които придобиват първостепенно значение. Фаталният изход вследствие усложненията на захарния диабет – микро- и макроангиопатията, са значителни: над 20% с ретинопатия, 5% с невропатия, 1–2% с остри сърдечно-съдови инциденти и мозъчен инсулт. Макроангиопатията на коронарните и мозъчните структури е най-често срещаната при болни от захарен диабет. 45–70% от диабетно болните са с изявена или скрита невропатия на долните крайници, която в комбинация с периферната ангиопатия се изявява като интермитентно клаудикацио, а в напредналите стадии е честа причина за инвалидизация. Налице са данни за тежки метаболитни нарушения при лицата, боледуващи от захарен диабет. Намалено е качеството на глюкозоаминогликаните (ГАГ) в съдовия ендотел. Повишеният пермеабилитет и намаленият електронегативен товар на задебелената базална мембрана са причина за лесно преминаване на серумни белтъци през нея [5].

once daily for 10 days followed by an oral administration of 1 tablet twice daily. Patients' complaints, blood pressure, blood glucose, serum lipids, haemocoagulation variables, Doppler sonography, exercise tolerance while walking on the treadmill and radionuclide angiography of the lower limbs were followed up. For evaluation of possible side effects blood count, serum BUN and creatinin, and liver enzymes were also followed up.

Patients' complaints, physical examination and other investigations showed a positive effect of Sulodexide treatment on peripheral diabetic macroangiopathy. An amelioration of the peripheral blood flow was established, an enlargement of the walking distance without pain and disappearance of pain in some patients were found. The drug was well tolerated. Only two patients experienced transient vertigo during the treatment.

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, diabetic macroangiopathy, glucosaminoglycans, claudicatio intermittens, Sulodexide

Глюкозоаминогликаните са сулфатни кисели мукополизахариди с отрицателен товар. Тяхната основна структура се състои от дизахарид, към който е прикрепена странична верига: уроновата киселина или аминокзахар. Глюкозоаминогликаните се намират в съдовата стена или в субендотела. Те поддържат отрицателен заряд на съдовата стена, предпазват от увреждане ендотела, регулират преминаването през съдовата стена на вода и хранителни съставки и активират освобождаването на ендотела на тъканен плазминоген-активатор, съдоразширяващи простагландини и липопротеинова липаза [5].

Глюкозоаминогликаните се синтезират от ендотелните клетки. Но те се намират и в кръвния ток. В циркулацията имат силно антитромботично действие и слаба антикоагулантна активност, модулират пролиферативните и репаративни процеси, възстановяват ендотелните увреждания и съдовата проходимост. Посредством изброените си действия екзогенно въведените в организма глюкоаминогликани подпомагат физиологичната защита спрямо атеросклеротичните съдови увреждания [4].

Sulodexide е естествен продукт, изолиран от чревна лигавица. Съставен е от два главни компонента: ендогенна нискомолекулярна хепариноподобна фракция – 80% и дерматанова фракция – 20%. Тъй като тези съединения са глюкозоаминогли-

кани, те упражняват характерните за тях физиологични промени в организма. Ето защо Sulodexide (Vessel Due F) предизвиква:

1. Има антитромботична активност, като задържа развитието на артериални, венозни и капиларни тромби. Това се дължи на потискането на някои коагулационни фактори като активирания фактор X и тромбина, на подтискането на адхезията на тромбоцитите и на понижението на фибриногена [1].

2. Има фибринолитична активност, като увеличава освобождаването на тъканния плазминогенен активатор от съдовата стена и намалява нивото на инхибитора на плазминогенния активатор в циркулацията [6].

3. Подтиска пролиферацията на субендотелните глакомускулни клетки, с което задържа развитието на атероматозните плаки.

## Цел

Целта на настоящото проучване е да преценим клиничната ефективност на препарата Sulodexide при болни с неинсулинозависим захарен диабет и клаудикацио интермитенс поради диабетна макроангиопатия.

## Материал и методи

Изследвани са 15 диабетно болни с неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД) с изразена ангиопатия на долните крайници. Средната възраст на пациентите бе 59,4 г. (51–68 г.) Болните бяха с изявено клаудикацио интермитенс, обективизирано чрез Тредмил-тест с показатели между 300–100 метра. Всички в добра метаболитна компенсация. Субективните оплаквания на болните бяха оценени по тристепенна скала по отношение нощна болка, болка при вървене, студенина на крайниците, крампи и оток на крайниците.

Изследваните болни бяха дали доброволно информирано съгласие за прилагането на препарата. Не бяха включени в проучването лица над 70-годишна възраст, изключени бяха и болни с остри инциденти и с тежки хронични сърдечно-съдови и мозъчни заболявания, болни с хронична бъбречна недостатъчност, както и такива на хемодиализно лечение. Изключени бяха и затлъстели диабетици с индекс на телесната маса (ИТМ) над 35, болни с тромбангитис облитеранс, съдови колагенози и емболии.

Sulodexide бе прилаган 10 дни парентерално по 1 ампула интрамускулно, последвано от перорално лечение – 2 x 1 драже в 60-дневен курс. Предварително болните преминаха т.нар. wash-out – десетдневен изчистващ период без прием на антикоагулантни препарати.

В началото и края на лечението бяха проследени артериалното налягане, кръвната картина, гликемиите, общият холестерол, холестероловите фракции, триглицеридите, чернодробни аминотрансферази, азотни тела, фибриногенът и парциалното тромбoplastиново време (PTT-s).

Оценката на съдовата проходимост на долните крайници се извърши с радиоизотопен метод. След венозна апликация в кубиталната вена на болус с обем 0,5 мл 15mCi Tc 99-DTPA се направи запис за 5 минути на фремове в секунда на гама-камера. Използваха се компютърни програми със сумиране на образа и изграждане на криви, отразяващи натрупването на нуклида в определени зони за дадено време. Резултатите се отчитаха поотделно за двата долни крайника.

## Резултати

Резултатите от клиничното приложение на Sulodexide са отразени в таблица 1 и 2 и фигура 1.

Проследените в динамика болни бяха в добър метаболитен контрол. Артериалното налягане показва тенденция към нормализиране след лечението, като статистически достоверно се понижи диастолното кръвно налягане.

Хиперхолестеролемията показва тенденция за нормализиране при статистически значими разлики (290,00 мг/дл до 220,01 мг/дл –  $p < 0,001$ ). Стойностите на триглицеридите също са с достоверна тенденция към нормализиране (250,41 до 187,31 мг/дл –  $p < 0,05$ ). Статистически достоверни се оказват данните, сравнени преди и след лечението, при липопротеините с висока плътност (ЛВП 19,8 до 37,4 мг/дл –  $p < 0,05$ ). ЛМНП не се промениха достоверно – 39,3 до 32 мг/дл –  $p > 0,05$ ; както и ЛНП – 201,01 до 162,00 мг/дл ( $p > 0,05$ ) (табл. № 1, виж стр. 65).

Данните от проведените хемокоагулационни тестове показват значимо подобрение. Стойностите на фибриногена статистически достоверно намаляват (3,8 г/л до 2,7 г/л). Показателите на кефлинкаолиновото време (РТТ-тест) показват данни за нарастване (35,2 до 44,4 sec), но в границите на референтните стойности (табл. № 2, виж стр. 65).

Максимално изминатото разстояние при болните значително се увеличи до 500-600 метра при безболкова симптоматика. По приетата тристепенна скала субективните данни за нощна болка, болка при вървене, студенина на крайниците, крампи, както и оток на глезените в процеса на приложение на препарата Sulodexide постепенно изчезнаха.

Таблица 1. / Table 1.

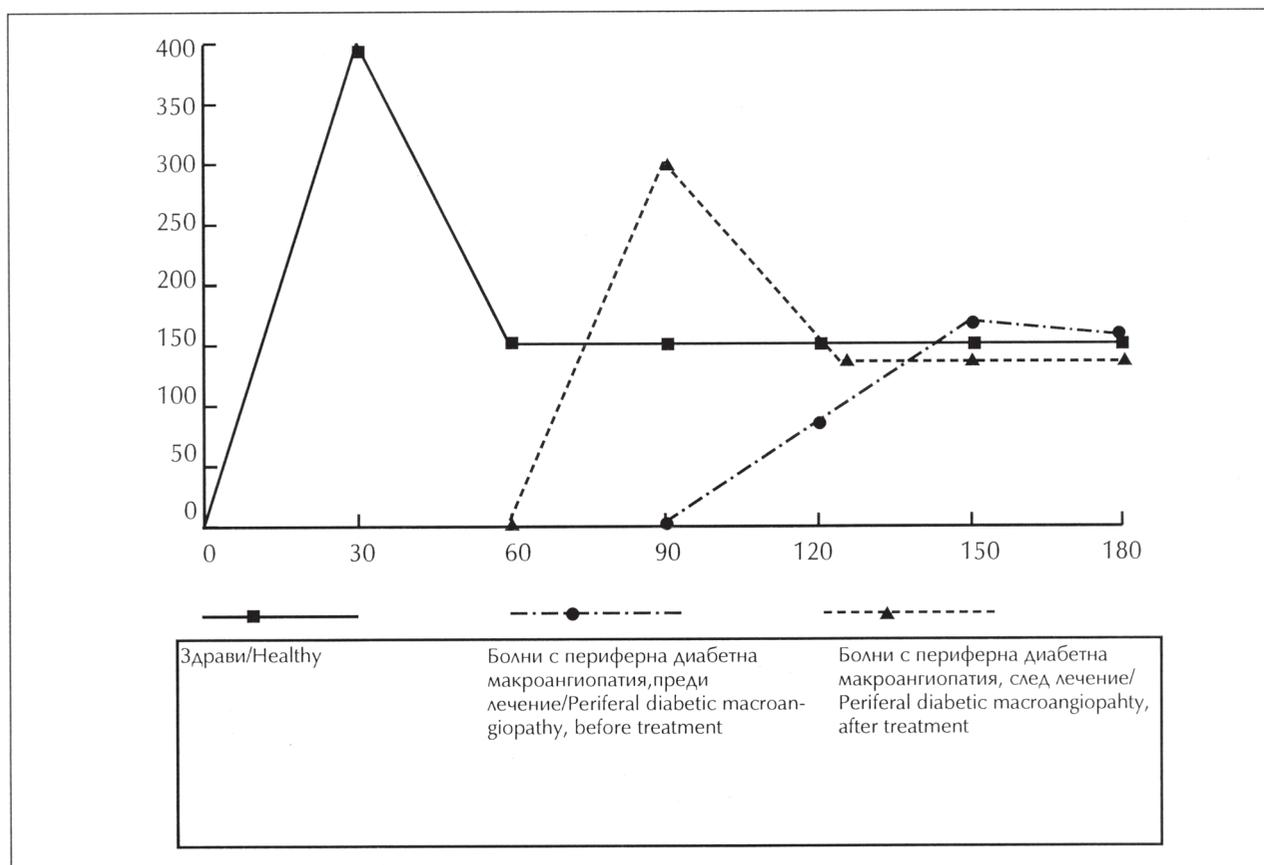
Липиден статус, артериално кръвно налягане и гликемия преди и след лечение със Sulodexide			
Serum lipids, arterial blood pressure and glycaemia before and after treatment with Sulodexide			
Показател Variable	Преди лечение със Sulodexide Before treatment	След лечение After treatment	P
Общ холестерол Total cholesterol (mg/dl)	290,00 ± 21,3	220,01 ± 29,5	< 0,001
Холестерол в ЛМНП VLDL cholesterol (mg/dl)	39,3 ± 5,6	32,00 ± 1,2	> 0,05
Холестерол в ЛНП LDL cholesterol (mg/dl)	201,01 ± 27,3	162,40 ± 31,6	> 0,05
Холестерол в ЛВП HDL cholesterol (mg/dl)	19,8 ± 7,4	37,4 ± 6,5	< 0,05
Триглицериди Triglycerides (mg/dl)	250,41 ± 18,7	187,31 ± 23,7	< 0,05
Систолично АН Sistolic BP (mmHg)	156 ± 12,8	138,3 ± 9,1	> 0,05
Диастолично АН Diastolic BP (mmHg)	95 ± 2,8	81,3 ± 5,6	< 0,05
Гликемия на гладно Fasting glucose (mmol/l)	8,41 ± 1,81	7,7 ± 2,11	> 0,05
Постпрандиална гликемия Postprandial glucaemia (mmol/l)	9,61 ± 2,88	9,52 ± 2,51	> 0,05

Таблица 2. / Table 2.

Показатели на хемокоагулацията Haemocoagulation variables			
Показател Variable	Преди лечение със Sulodexide Before treatment	След лечение After treatment	P
Фибриноген Fibrinogen (g/l)	3,8 ± 0,55	2,7 ± 0,72	< 0,001
Парциално тромбо- пластиново време PTT (s)	35,2 ± 3,21	44,4 ± 2,63	< 0,001

Проведената гама-камерна изотопна ангиография на долните крайници показва тежко нарушено кръвооросяване при всички болни. Радиоактивният болус се появява по-късно в сравнение със здравите лица. Характерният пик на радиоактивността липсва, а вместо него се установи ниска и плоска крива, понякога със заоблен връх и тенденция към плато, забавен еквилибриум. Тези данни показват повишено периферно-съдово съпротивление и на-

малена перфузия по периферните артерии. В края на лечението се установи значителна промяна в ангиографските криви, като радиоактивният болус се появяваше по-рано, а наред с това се оформи пик на кривата. Така цялостната ангиографска крива се придвижи наляво – в посока към нормалната крива, и по форма значително наподобява нормалната крива, въпреки че пикът остана по-нисък и явяващ се по-късно (фиг. 1).



Фиг 1. Радионуклидна диагностика на перфузия на долни крайници с  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA  
Fig. 1. Radionuclide perfusion of the low limbs with  $^{99m}\text{Tc}$ -TDPA

Приложеният препарат Sulodexide (Vessel Due F) се понесе много добре от всички болни, като само при двама се наблюдава преходно вертиго и главоболие, което спонтанно изчезна в хода на лечението.

## ОБСЪЖДАНЕ

Получените от нас резултати показват значително подобрене на субективните оплаквания в резултат на диабетната периферна макроангиопатия и

артериална недостатъчност на долните крайници. Силно изразените нощни болки и крампи намаляха и при повечето болни изчезнаха и станаха съвсем носими. Студенината на пръстите също намаля, както и изтръпванията и чувството за тежест в крайниците. Тези резултати са в пълно съзвучие с резултатите на F. Vonałuti и сътр. [2], които отбелязват достоверно намаление на всички гореспоменати оплаквания, като най-силно се е повлиял болковият синдром.

Обективното изследване с помощта на Трендмил-теста подкрепя подобрения кръвоток на

долните крайници, тъй като се увеличи изминатото разстояние без болка. Особено убедителна е радиоизотопната ангиография, която показва доближаване на първоначално силно патологичната крива на кръвотока до кривата на здравите лица с поява на характерния пик на радиоактивния болус и ускоряване на периферната циркулация в долните крайници. Така се намалява исхемията на тъканите и проявите на клаудикацио интермитенс рязко намаляват. Снижението на диастолното кръвно налягане в резултат на лечението със Sulodexide показва, че е намаляло и периферното съдово съпротивление като цяло. Този факт също допринася да се подобри периферното кръвоснабдяване.

Важно е да се отбележи, че склонността към тромбообразуване при диабетно болните под влияние на лечение със Sulodexide значително намалява. Ние установяваме достоверно понижение на хиперфибриногенемията и подобрене на фибринолизата. Други автори установяват, че този медикамент понижава фибринопептида и инхибитора на плазминоген активатора, докато тъканният плазминоген активатор се повишава [3]. Така се подобрява съдови-ят статус и се предотвратява вътресъдовата коагулация и по-нататъшната обструкция на съдовете на долните крайници.

Установеното от нас влияние на Sulodexide върху серумните липиди има подчертан антиатерогенен ефект: намаляват се триглицеридите и общият холестерол, които са атерогенни, а се увеличава протективният холестерин с висока плътност (HDL-холестерол). Този ефект е установен и при едно двойно сляпо мултицентрово италианско проучване, при което се намира освен това увеличение и на apo-A1 [4]. Тези благоприятни промени в липидния статус също имат превантивно значение по отношение напредване и разширяване на атеросклеротичните плаки в артериите на долните крайници, а от там и за напредване на исхемията с всички застрашителни за здравето на болния последици.

В заключение следва да се изтъкне, че Sulodexide има много добър ефект при болни с периферна диабетна макроангиопатия и клаудикацио интермитенс, като той подобрява не само актуалното кръвоснабдяване на долните крайници и съответната симптоматика, но и че с въздействието си върху кръвосъсирването и липидния обмен той има и протективно антиатеросклеротично действие, което в по-далечен план ще предотврати напредването на атеросклеротичния процес и появата на евентуална диабетна гангрена, като се има предвид, че Sulodexide освен това има благоприятен ефект и върху болни с венозна недостатъчност [7]. Този препарат би бил особено подходящ при болни от захар-

рен диабет с едновременно съчетание на артериална и венозна недостатъчност, което не е никак рядко срещано и често създава трудности в избора на подходящ медикамент за въздействие и върху двете съдови увреждания.

## КНИГОПИС / REFERENCES

1. Barbanti, M., F. Calanni, E. Marchi. *Attività antitrombotica e fibrinolitica di Sulodexide*, Minerva Angiol., 16, 1991, No 2, 131–133.
2. Bonalumi, F., A. Sarcina, P. Bonadeo, L. Maddineli. *A randomised protocol for the management of chronic peripheral arterial disease by means of Sulodexide*, Eur. Rev. Med. Pharm. Sci., VIII, 1986, 123–128.
3. Ceriello A., A. Quatraroq, E. Marchi et al. *Impaired fibrinolytic response to increased thrombin activation in type I diabetes mellitus*: – Diabete & Metabolisme, 19, 1993, № 3, 225–229.
4. Crepaldi, G., R. Fellin, A. Calabro, A. Rossi et al. *Double-blind multicenter trial on a new medium molecular weight glucosaminoglycan. Current therapeutic effects and perspectives for clinical use*. Atherosclerosis, 81, 1990, 223–228.
5. Gambaro, G., B. Baggio. *Role of Glucosaminoglycans in diabetic nephropathy*. Acta diabetologica, 29, 1992, No 2, 149–155.
6. Gambaro, G., A. O. Cavazzana, P. Luzi, A. Piccpli et al. *Glucosaminoglycans prevent morphological renal alteration and albuminuria in diabetic rats*, Kidney International, V. 42, 1992, № 3, 285 - 291.
7. Mauro, M., G. Ferraro, G. Palmieri. *Profibrinolytic and antithrombotic effects of Sulodexide oral administration: a double-blind, crossover, placebo study*. Curr. Ther. Res., 51, 1992, № 1, 1–5.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Красимир Визев,  
КЦЕГ, ул. „Д. Груев“ № 6, София – 1303

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Krassimir Vizev  
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

## Неадекватно поведение – причина за нестабилен захарен диабет при болен с инсулинова инфузна помпа

А.-М. Борисова, Д. Коев

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

## Inappropriate behaviour – a cause for brittle diabetes mellitus in a patient with constant subcutaneous insulin infusion

A.-M. Borisova, D. Koev

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

### Резюме

Болен на 35-годишна възраст с 19-годишна давност на захарната болест – тип 1 (СР – негативен базално и след стимулация с Glucagon 1 mg i.v.), с отрицателен титър на инсулинови антитела, на лечение от 9 години с инсулинова инфузионна помпа тип „спринцовка“ (MILES – USA) при s.c. инсулинова инфузия винаги само с инсулин Actrapid HM (NOVO), обучен по отношение техническото боравене с устройството и по отношение диетичния режим на поведение. През първите 5–6 години, разчитайки на по физиологичния начин на приложение на инсулина, болят е ползвал помпата по-свободно – отлагал е хранения, прескачал е някои закуски. Причина за това поведение е било желанието за професионално утвърждаване. На 16-ата година от началото на захарния диабет се появява диабетната ретинопатия. Следва период на „свръхконтрол“, т.е. появява се страхът от високите кръвни захари, страхът от диабетните усложнения. В този 3-годишен период без предварителна проверка болят поставя допълнителни болуси инсулин, с което провокира артифициални хипогликемии. Това неадекватно поведение на болят и в първия, и във втория период е причина за

### Abstract

A 35-year old patient with lasting 19 years insulin-dependent diabetes mellitus, proved by a negative C-peptide level both basal and after simulation with 1 mg i. v. Glucagon and free from insulin antibodies is described. He was treated with constant subcutaneous insulin infusion using an insulin-pump (Miles, USA) with Actrapid HM insulin (Novo Nordisk) for 9 years and he was taught to keep a diet and follow an appropriate regimen as well as to handle the pump. During the first 5–6 years, relying on the physiological way of insulin administration the patient used to follow a more liberal regimen: he postponed some meals and he missed some snacks. Diabetic retinopathy was found at the 16th year from the onset of diabetes. Then, a period of rhypercontrol came after, characterized by a fear of high blood glucose levels and diabetic complications. During this 3-year long period the patient added premeal bolus insulins to the usual previous treatment without any blood glucose control and thus iatrogenic hypoglycaemias appeared. This inappropriate behaviour during the first and the second periods of the patient's treatment was the cause for his brittle diabetes mellitus in spite of the usage of a good insulin

неговия нестабилен захарен диабет. След уточняване на базалната инсулинова доза – 1,291 U/h от 8 до 22 часа и 1,125 U/h от 22 до 8 часа, както и на болусите предпрандиално (по 5U преди трите основни хранения и по 1U преди трите закуски), се постига отлична метаболитна компенсация – кръвна захар на гладно 5,3 mmol/l и средна дневна кръвна захар 6,08 mmol/l. Проведе се индивидуално обучение за изясняване, че *намесата в предписаното лечение води до нестабилност на захарната болест.*

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** неадекватно поведение, инсулинова инфузионна помпа, нестабилен захарен диабет.

Лабилният захарен диабет продължава да поставя важни медицински, психологични, социални и икономически проблеми. Той нарушава личния живот на болния, на семейството му, създава проблеми в службата или училище и е причина за загуба на много медицински потенциал и средства [1].

Терминът лабилен диабет е даден още през 1934 г. от Woodyatt, но R. Tattersall (1977) и P. Pickup (1983) също дават определения на това понятие – „диабетик, лекуван с инсулин, може да има средно една тежка кетоацидоза веднъж на 5 г. след някаква причина, и средно една тежка хипогликемия на 5 г., като леките хипогликемии са обичайно 2–5 пъти седмично“. Към това R. Tattersall добавя, че дефиниция на понятието лабилен диабет трудно може да се даде, и ако се даде, ще „направим болните стабилни“.

Основната цел на инсулиновото лечение е да се предпази болният от кетоацидоза, като се допускат леки хипогликемии. Лабилният диабет представлява невъзможност да се постигне едната или и двете цели. Съвременното инсулиново лечение трябва да доближи кръвната захар до стойностите у здрави лица. Това може да се постигне на базата на кръвноразносахарно самомониторинг и интензивна инсулинова терапия. Чрез последната по физиологично се замества инсулинът базално и предпрандиално, т.е. успешно се имитира нормална бета-клетъчна функция. Има два приема на интензивна инсулинова терапия – по пътя на режима на многобройни инсулинови апликации и чрез инсулинови инфузионни помпи (CSII). За последния тип лечение се подбират млади, интелигентни болни, без собствена продукция на инсулин, при определени показания, сред които е и лабилният диабет. Тези болни трябва да преминат индивидуален курс на обучение от диетолог, диетолог и сестра, като болният трябва да се на-

учи сам да измерва кръвната си захар (цялостната процедура, включително и работата с личния глюкометър), сам да интерпретира дадената кръвноразносахарна стойност, като регулира дозата на инсулина, самостоятелно да работи с инсулиновата инфузионна помпа. Болният трябва добре да владее технически помпата, да знае за очакваните технически проблеми, да е добре запознат с евентуалните усложнения. Освен технически познания болният трябва добре да е разучил и алгоритмите на отличния диабетен контрол, т.е. постигане на баланс между хранителния прием, физическата активност и инсулиновата доза. Задължително е измерване на кръвната захар преди трите основни хранения и преди лягане, както и допълнителни измервания при извънредни обстоятелства – преди спортуване, необичайно физическо натоварване, след прием на алкохол, преди шофиране...

**KEY WORDS:** inappropriate behaviour, constant subcutaneous insulin infusion, brittle diabetes

Причините за лабилния диабет трябва да се търсят системно, като на първо място трябва да се има предвид неподходящото лечение (неподходящ инсулинов режим, хиперинсулинизация, диетични грешки, чести промени в инсулиновата доза, мониторинжни проблеми), вметнати заболявания (инфекциозни, ендокринни), алкохолизъм, автономна невропатия, неоплазия, лечение с бета-блокери, дехидратация, неадекватно поведение и накрая идиопатичен лабилен диабет.

Неадекватното поведение е свързано с емоционални фактори, идващи от неразрешими проблеми и водещи до засилен метаболитен отговор при стрес или до манипулирано поведение. Манипулираното поведение е всъщност намеса в предписаното лечение, което води захарния диабет до нестабилен или дори до лабилитет. Това са различните психосоматични синдроми при деца диабетици, или

желаната „драма“ при млади момичета, или изкуствените хипогликемии при нещастни жени, болестната личност, спряното развитие [2].

Що се отнася до неадекватното поведение, то е разновидност на манипулираното поведение, но тук става дума за нарушено вземане на решения. В този случай емоционалният фактор е първичен, но диабетният контрол е нарушен поради нарушено вземане на решение [3]. В конкретния случай ще цитираме болния КПК на 35-годишна възраст, с 19-годишна давност на захарната болест – тип 1 (СР – негативен базално и след стимулация с Glucagon 1 mg i.v.), с отрицателен титър на инсулиновите антитела, на лечение от 9 г. с инсулиновата инфузионна помпа тип „спринцовка“ (MILES – USA) при s.c. инсулинова инфузия, трайно на инсулин Actapid НМ, обучен по отношение техническата работа с устройството, проблеми и усложнения, обучен и по отношение необходимостта от добър баланс между отделните алгоритми – инсулинова доза, физическа активност, хранене. През първите пет-шест години от лечението с инсулинова инфузионна помпа, разчитайки на по физиологичния начин на приложение на инсулина, болният е ползвал устройството по-свободно – отлагал е хранения, прескачал е някои закуски. Причина за това негово поведение е било желанието му за професионално утвърждаване. От учител по музика в едно крайно квартално училище на София той става хорист-артист в Националната опера в София. Работата му е свързана с много ангажменти в страната и извън нея.

На 16-ата година от началото на захарната болест и на 6-ата година от началото на подкожното инсулиново инфузионно лечение, се появява диабетната ретинопатия. Следва период на „свръхконтрол“, т.е. появява се страхът от високите кръвни захари, страхът от диабетните усложнения. В този 3-годишен период болният започва хаотично да добавя инсулин, без предварително да измерва кръвната захар и да прецени нуждата от тези болуси. С това си поведение болният провокира артифициални хипогликемии с последващи хипергликемии. Болният е напълно стресиран от появилата се диабетна ретинопатия, напълно объркан по отношение вземането на решения за правилно инсулиново лечение с устройството или дори и без него. Това *неадекватно поведение* на болния и в първия, и във втория период е причина за неговия *нестабилна захарен диабет*. След уточняване на базалната инсулинова доза – 1,291 U/h от 8 до 22 часа и 1,125 U/h от 22 до 8 часа, както и на болусите предпрандиално (по 5U преди трите основни хранения и по 1U преди трите закуски), при болния се постигна отлична метаболитна компенсация – кръвна захар на гладно 5,3 mmol/l и

средна дневна кръвна захар 6,08 mmol/l. При болния, който е отлично запознат с помпата и алгоритмите на инсулиновото лечение, се проведе индивидуално обучение, чиято цел единствено бе да се изясни, че *наместата в предписаното лечение води до нестабилност на захарната болест*.

#### КНИГОПИС / REFERENCES

1. Gale, E. A. M. *Basic Principles in the Management of Unstable Diabetic Control*, Lancet, 1979, i, 1049–1052.
2. Scade, D. S. *Brittle Diabetes: Strategies, Diagnosis and Treatment*. In: *Diabetes/Metabolism Reviews*, Ed. by R. A. de Fronzo, 4, 1988, 371–390.
3. Tattersall, R. B. *Brittle diabetes* Clin. Endocrinol. Metab., 6, 1977, 403–419.
4. Tattersall, R. B. and S. Walford. *Brittle Diabetes in Response to Life Stress: "Cheating and Manipulation"*, Br. J. Hosp. Med., 1981, 21, 589–597.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Анна-Мария Борисова,  
КЦЕГ, ул. „Д.Груев“ № 6, София – 1303

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. Anna Maria Borisova  
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,  
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria



***Професор д-р Тодор  
Т. Стайков***

(1924–1996)

***Prof. Dr. Todor  
T. Staikov***

(1924–1996)

Българската ендокринологична общност понесе поредната си загуба. На 22.09.1996 г. почина проф. д-р Тодор Стайков – изтъкнат ендокринолог, един от първите съратници на академик Иван Пенчев, водеща фигура в организацията на ендокринологичната мрежа в България в продължение на повече от три десетилетия.

Завършил Медицинския факултет в София през 1949 г., д-р Стайков постъпва през 1955 г. в клиниката на акад. Иван Пенчев (сега Клиничен център по ендокринология и геронтология), където работи до пенсионирането си през 1989 г. Хабилитиран е като старши научен сътрудник през 1974 г., а след защитата на докторската си дисертация през 1983 г. – „Разпространение, характеристики и прогноза на ендокринните заболявания в НР България и организация на борбата с тях“ е избран за старши научен сътрудник I степен. Професор Стайков е завеждащ Организационно-методичното бюро на Научния институт по ендокринология и геронтология от 1963 г. до 1989 г. и като такъв най-активно сътрудничи на Министерството на здравеопазването, той полага системни, забележителни усилия за развитието на ендокринологичната мрежа в страната, за проучване на разп-

ространението и епидемиологията на социално значимите ендокринни заболявания, за разработване и прилагане на дългосрочни национални програми за лечение и профилактика на ендемичната гуша, захарния диабет, и др.

В своята научноизследователска дейност той има над 150 самостоятелни и колективни научни труда, както и участия в редица национални научни форуми.

В лечебно-диагностичната и учебно-преподавателската си работа по програмите на Научния институт по ендокринология и геронтология проф. Стайков активно участва в обучението на студенти и лекари в системата на следдипломното образование, а също и в организирането на националните конференции, симпозиуми и конгреси в областта на ендокринологията.

С цялата си дейност той остави светла диря в историята на българската ендокринология.

Поклон пред паметта на големия лекар ендокринолог проф. Т. Стайков.

### МЕЖДУНАРОДНИТЕ НАУЧНИ ПРОЯВИ В ОБЛАСТТА НА ЕНДОКРИНОЛОГИЯТА И БОЛЕСТИТЕ НА ОБМЯНАТА НА ВЕЩЕСТВАТА ПРЕЗ 1997 ГОДИНА

1. Международен симпозиум по диабет и ендокринни нарушения у младежите и 4-ти симпозиум ISPAD – Азия (международно дружество за детско-юношески диабет), 26–29 януари 1997 г., Банкок, Тайланд.

2. Симпозиум: Превенция на сърдечно-съдовите заболявания, 4–7 февруари 1997 г., Лондон, Великобритания.

3. 4-та среща за прилагане на Сент-Винсентската декларация за захарния диабет, 26 февруари – 1 март 1997 г., Лисабон, Португалия.

4. 4-та международна работна среща по гестационния диабет, 14–16 март 1997 г., Чикаго, САЩ.

5. 16-и годишен конгрес на Британските ендокринни асоциации, 23–26 март 1997 г., Харогейт, Великобритания.

6. 25-и европейски симпозиум върху калцираните тъкани, 26–29 април, 1997 г., Харогейт, Великобритания.

7. 9-и Балкански конгрес по ендокринология, 7–11 май, 1997 г., Солун, Гърция.

8. 2-ри международен конгрес по затлъстяване и 33-ти национален конгрес по диабет, 19–23 май, 1997 г., Мармарис, Турция.

9. 79-и годишен конгрес на Американското ендокринологично дружество, 11–14 юни, 1997 г., Минеаполис, САЩ.

10. 57-ми годишен конгрес на Американската диабетна асоциация, 21–24 юни, 1997 г., Бостън, САЩ.

11. 9-и международен дрезденски симпозиум по липопротеини и атеросклероза, 27–29 юни 1997 г., Дрезден, Германия.

12. 4-ти международен симпозиум по диабетна невропатия, 15–19 юли 1997 г., Амстердам, Холандия.

13. 23-та годишна научна среща на Международното дружество за детско-юношески диабет (ISPAD), 16–20 юли 1997 г., Турку, Финландия.

14. 16-и конгрес на Международната диабетна федерация, 20–25 юли 1997 г., Хелзинки, Финландия.

15. 16-и международен конгрес по хранене, 27 юли – 1 август 1997 г., Монреал, Канада.

16. 24-ти годишен конгрес на Европейската тиреоидна асоциация (ETA), 31 август – 3 септември 1997 г., Мюнхен, Германия.

17. 19-и конгрес на Европейското дружество по детска ендокринология 31 август - 3 септември 1997 г., Амстердам, Холандия.

18. 12-и международен симпозиум „Генетика на тиреоидните заболявания“, 4–5 септември 1997 г., Мюнхен, Германия.

19. 4-ти международен уъркшоп: диабетна ангиопатия у деца, 4–6 септември 1997 г., Берлин, Германия.

20. Международен симпозиум върху Ангиотензин II, 28 септември – 1 октомври 1997 г., Лондон, Великобритания.

21. 14-и международен дунавски симпозиум върху захарния диабет, 2–4 октомври 1997 г., Прага, Чехия.

22. 6-и международен конгрес върху панкреаса и островно-клетъчната трансплантация, 9–11 октомври 1997 г., Милано, Италия.

23. 4-ти международен симпозиум върху инсулиноподобните растежни фактори, 21–24 октомври 1997 г., Токио, Япония.

24. Конференция на Британското дружество по детска ендокринология, 22–24 октомври 1997 г., Лондон, Великобритания.

25. 6-и конгрес на тиреоидната асоциация на Азия и Океания съвместно с 40-ия годишен конгрес на японската тиреоидна асоциация, 9–12 ноември 1997 г., Осака, Япония.

*P.S. В следващия брой ще бъдат поместени съобщения и за други международни прояви.*

## СЪОБЩЕНИЯ / NEW ITEMS

Трети ендокринологичен симпозиум „Акад. Ив. Пенчев“ на тема „ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОЛОГИЯ НА КАЛЦИЕВО-ФОСФОРНАТА ОБМЯНА“ ще се състои на 2–3 октомври 1997 г. в гр. Пловдив.

Тематика: регулация на калциево-фосфорната обмяна, методи за изследване на костите, остеопороза, хиперпаратиреоидизъм, хипопаратиреоидизъм, метаболитни костни заболявания, диференциална диагноза на хипер- и хипокалцемиите, лечение на метаболитните костни заболявания.

Първо съобщение и форма за заявка за участие ще бъдат изпратени на всички редовно отчетени за 1996 г. членове на Дружеството по ендокринология. За допълнителна информация се отнасяйте до председателя на организационния комитет на адрес: **проф. Драгомир Коев, Научно дружество по ендокринология, ул. „Дамян Груев“ № 6, София, 1303, тел. (02) 87-14-97, факс (02) 87-41-45.**

**23-ият конгрес на Европейската тиреоидна асоциация (ETA)**, състоял се от 31 август до 4 септември 1996 г. в Амстердам, избра професор д-р Боян Лозанов за индивидуален член на ETA.

**Излезе от печат кн. № 39** от поредицата „Българска терапевтична школа“, озаглавена „Практически подходи при лечението и профилактиката на ендемичната гуша и другите йоддефицитни заболявания“ /автор – проф. Боян Лозанов/. В обем 34 стр. и тираж 1500 броя изданието ще бъде разпратено чрез Министерството на здравеопазването до районните и общинските здравни заведения в страната.

**20-и октомври – Международния ден за борба с йоддефицитните заболявания (ЙДЗ)**, бе

отбелязан от Световната здравна организация и от нашата общественост за втори път. По този повод медиите у нас отразиха изпълнението на Националната програма за ЙДЗ, чийто основен акцент през тази година е организираното от МЗ представително проучване на тиреоидния и йодния статус на децата от 7 до 11-годишна възраст в 90 селища от 13 региона на страната (около 10 хил. ученици).

**32-рата Обща асамблея на Европейската асоциация за проучване на диабета** на заседанието си на 4 септември 1996 г. във Виена избра за член на управителния съвет проф. Драгомир Коев – председател на Българското научно дружество по ендокринология, за мандата 1997–2000 година.

## УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

ISSN 1310-8131

Научно дружество по ендокринология

Journal

**ENDOCRINOLOGIA**

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

### Адрес на редакционната колегия

Клиничен център по ендокринология и геронтология, проф. Б. Лозанов или доц. Ф. Куманов  
ул. „Д. Груев“ № 6, 1303 София  
тел. (02) 987-85-88; факс (02) 874-145

### Editorial Board Address for Correspondence:

Clinical Center of Endocrinology and Geriatrics  
Prof. B. Lozanov or Assoc. Prof. Ph. Kumanov  
6, Dame Gruev Str., 1303 Sofia – BULGARIA  
phone (0359) (02) 987-85-88; fax (0359) (02) 874-145

Списание „**Ендокринология**“, издание на Българското научно дружество по ендокринология, ще излиза в четири книжки годишно. В

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „**Endocrinologia**“ will be published in 4 issues per year. It accepts for publication orig-

него ще бъдат отпечатвани 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 ще излиза на български език с подробни резюмета на български и английски. Заглавията, авторските колективи, а също текстовете и означенията към илюстрациите ще се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чуждестранни автори, ще се поместват на английски с цялостен или подбран превод на български. Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишешца машина или компютър, на хартия формат А4 (21 x 30 cm), с обем 60 знака на 30 реда при двоен интервал между редовете (една стандартна машинописна страница). Обемът на представените работи не трябва да надхвърля 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 рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации. 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 пет на брой), 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

inal 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 will be published in Bulgarian. The detailed abstracts and the titles of the articles, the authors' and the institutions' names as well as the text of the illustrations (figures and tables) will be printed in Bulgarian and English. The papers from abroad will be published "ex tenso" in English, with complete or extended translation in Bulgarian assured by the Editorial Board.

*The manuscripts* should be submitted in two printed copies, on standard sheets of paper A4 (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 p. for reviews, 3 p. for case reports, 2 p. for short communications, 4 p. for discussions or correspondence on scientific events in Bulgaria or abroad, 1–2 p. for opinions on medical books or chronicles. The references or illustrations are included in this size (two 9x13 cm figures, photographs, tables or schemes are considered as one standard page).

*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 manuscripts*

### Title page

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

### Text of the article

The original research reports should have

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 резюмето 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.

### Илюстрации

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми, 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 прилагат на отделен лист-опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответния 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 таблицата 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.

the following structure: introduction (state the purpose, summarize the rationale for the study), subjects and materials, methods (procedure and apparatus in sufficient detail, statistical methods), results, discussion, conclusions (link these with the aims of the study but avoid unqualified statements not completely supported by your data). 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 bibliographic references should be used according to their enumeration in the references list.

### Illustrations

The figures, diagrams, schemes, photos should be supplied separately from the text (one original and two copies) in size 9x13 cm, all of them described on their back side with: consecutive number (written in Arabic figures), title of the article and the 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 numbers and informative text above each table. Papers by foreign authors will be translated into Bulgarian. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective pages the recommended space for them.

### References

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended the number of preferences not to 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 placed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic orders. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials; the 2nd and other authors should be placed with initials followed by family names. The full title of

**Книгопис**

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после – на латиница), като след поредния номер се отбелязва фамилното име на първия автор, след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамилното име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него названието на списанието (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книгата, 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) Hegedus, L. J. Hansen, U. Peld-Rasmussen et. al.: Influence of thyroid treatment on..., Clin. Endocrinol., 35, 1991, 2, 253 – 238.

б) Глава (раздел) от книга:

2) Delange, F.: Endemic Cretinism; 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.

the cited article should be written, followed by the name of the journal where it was published (or its generally accepted abbreviation), volume, year, issue, the first and the last pages. Chapter of books should be cited in the same way, the full title 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) Hegedus, L., J. Hansen, U. Peld-Rasmussen et al.: Influence of thyroid treatment on....., Clin Endocrinol., 35, 1991, 2, 235-238.

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**

Submit the original and one copy on the complete manuscript together with a covering letter which must include the consent of all authors for the publication of the article as well as a statement that it has not been previously published elsewhere and signed by the first author. The Editors do not accept responsibility for damage or loss of papers submitted. If the paper returned to authors for revision is not received back in 60 days, it will be treated as a new submission. If the article is accepted for publication the manuscript will not be returned.

Address for sending manuscripts and other editorial correspondence:

Editorial Board:

Clinical Center of Endocrinology and Geriatrics  
6, Dame Gruev Str., 1303 Sofia – BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in-chief)

or Associate Prof. Ph. Kumanov (Scientific Secretary)

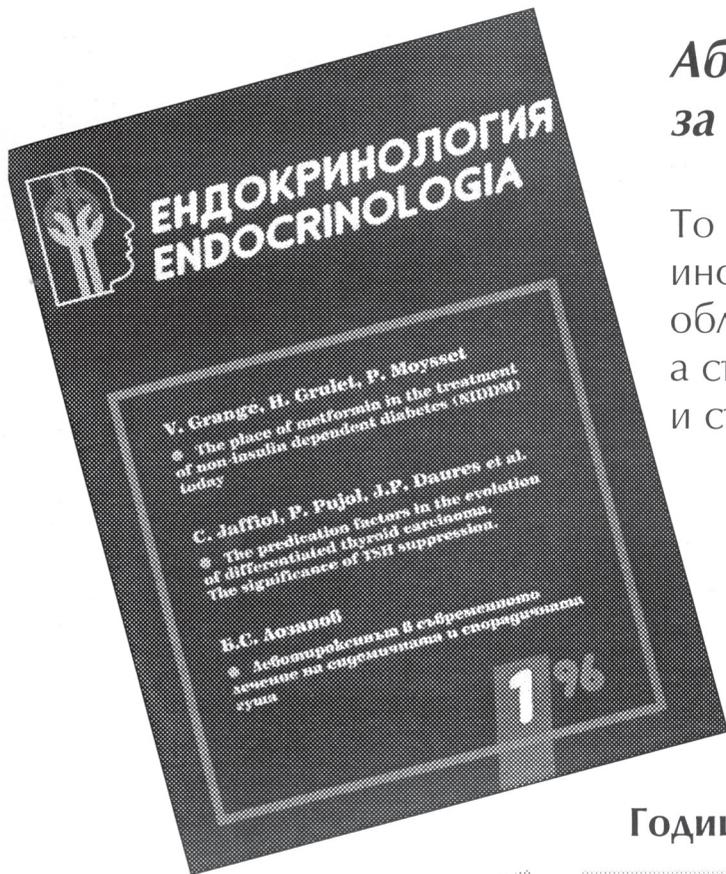
**Всяка седмица**

**ФОРУМ**

**МЕДИКУС**

*вестникът  
на професионалистите  
в медицината*

СОФИЯ 1202  
ул. „Ил. Макариополски“ 10  
тел./факс 02/33 41 84  
☎ 02/931 05 37, 02/931 05 52  
гл. ред. Дарина Стоева



## Абонирайте се за списание „Ендокринология“!

То ще ви предостави съвременна научна информация във всички области на специалността, а също така за научните форуми и събития у нас и в чужбина.

Абонирането се извършва целогодишно в ЦИМ, Александровска болница, ул. „Г. Софийски“ № 1, директно или чрез приложен талон.

Годишен абонамент за 1997 година

За 4 книжки	900 лева
Единична цена	225 лева

*Свободната продажба е в ограничен брой, само в книжарниците на медицинските университети*

След 1 януари 1997 г. цената на абонамента и на книжките ще се актуализира.

### ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Име ..... Презиме ..... Фамилия .....  
Селище ..... Община ..... Ул. .... Вх. ... Ет. ... Ап. ...

Моля да бъде абониран за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

Стойността на абонамента за 1997 г. е преведена с пощенски запис № ..... от ..... или по сметка на Центъра, б. код 66084219, с-ка 3010030311, БИН 7442010004, ТБ БИОХИМ АД – клон „Батенберг“.

Заявитель:

Директор:

Гл. счетоводител:

(при лични заявки)

(при служебни заявки)

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



Списание  
на Научното дружество  
по ендокринология  
към СНМД в България

Journal of  
the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

Главен редактор  
Проф. Боян Лозанов

Научен секретар  
Доц. Филип Куманов

Редактор  
Илияна Велева

Редактор на английския текст  
Красимира Абаджиева

Художествен редактор  
Румен Нинов

Първа корица и графичен дизайн  
Румен Нинов

Издателство ТИЛИА   
ул. „Цариградско шосе“ № 117,  
тел. 954 35 54

Печат  
„Образование и наука“ ЕАД

С този талон може да се абонирате за списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ за 1997 г. За допълнителна информация на тел. 02/522 342, факс 02/522 393.

## ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Подател:

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

Център за информация  
по медицина (ЦИМ)  
бул. „Г. Софийски“ 1  
София 1431