



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

**Списание
на Българското гружество
по ендокринология
към СНМД 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), Г. Красас (Солун),
Д. А. Кутрас (Атина), Б. Каранфилски (Скопие)
Дж. Лазарус (Уелс), Ж. Метелко (Загреб),
Е. Нишлаг (Мюнстер), А. Пинкера (Пиза),
М. Сerrano 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:

М. 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), B. Karanfiski (Scopie),
H. Keen (London), P. Kendall-Taylor (Newcastle
upon Tyne), I. Klimes (Bratislava), D. A. Koutras
(Athens), G. Krassas (Thessaloniki),
J. H. Lazarus (Wales), Z. Metelko (Zagreb),
E. Nieschlag (Münster), A. Pinchera (Pisa),
M. Serrano Rios (Madrid)

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том II, кн. 3, 1997

Съдържание

Обзори

- В. Христов, А. Проданова, П. Попиванов, М. Боянов:** Висцералното затлъстяване като елемент на метаболитния процес 4
- В. Иванов:** Неинсулинозависим захарен диабет и артериална хипертония – роля на инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията 11
- В. Христов, А. Проданова, М. Боянов:** Повлияването на енергийния баланс като стратегия за редукция на телесното тегло 18

Оригинални статии

- М. Орбецова, М. Андreeва:** Нарушения във въглехидратния и липидния метаболизъм при жени с пролактиноми 23
- С. Захариева, С. Торбова, Ж. Вергилова, М. Орбецова, П. Ангелова-Гатева:** Каликреинова активност при болни със синдрома на Cushing в хода на краткотрайно приемане на рамиприл 30
- Н. Обчарова, П. Ангелова-Гатева, Д. Коев, Г. Дашев:** Оценка на окислителен стрес при стрептозотоцинов диабет у плъхове 36
- М. Андreeва, М. Орбецова:** Въглехидратен метаболизъм при болни със синдром на Cushing 43
- Х. Бохчелян, А. Клисарова, Л. Коева, Г. Транулов:** Диагностична стойност на имуносцинтиграфията с антигранулоцитно моноклонално антитяло (MAb BW 250/183) при болни с диабетно стъпало и остеомиелит 52

- Хроника 61
- Календар 63
- Съобщения 66
- Указания за авторите 66
- Талон за абонамент 71

Адрес на редакционната колегия: Клиничен център по ендокринология и геронтология
ул. „Дамян Груев“ № 6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987-72-01; факс (0359) (02) 874-145
Проф. Б. Лозанов – главен редактор, доц. Ф. Куманов – научен секретар



Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. II, Number 3, 1997

Contents

Review

- V. Christov, A. Prodanova, P. Popivanova, M. Boyanov:** Visceral obesity as a feature of the metabolic syndrome 4
- V. Ivanov:** Non-insulin dependent diabetes mellitus and hypertension – the role of insulin resistance and hyperinsulinemia 11
- V. Christov, A. Prodanova, M. Boyanov:** The impact on energy balance as a strategy for weight reduction 18

Original articles

- M. Orbetzova, M. Andreeva:** Disturbances in carbohydrate and lipid metabolism in women with prolactinomas 23
- S. Zacharieva, S. Torbova, G. Vergilova, M. Orbetzova, P. Angelova-Gateva:** Kallikrein activity in patients with Cushing's syndrome during short-term Ramipril treatment 30
- N. Ovcharova, P. Angelova-Gateva, D. Koev, G. Dashev:** Evaluation of oxidative stress in streptozotocin diabetes mellitus in rats 36
- M. Andreeva, M. Orbetzova:** Carbohydrate metabolism in patients with Cushing's syndrome 43
- H. Bohchelian, A. Klisarova, L. Koeva, G. Tranulov:** Diagnostic value of immunoscintigraphy with monoclonal antigranulocyte antibody (MAb BW 250/183) in patients with diabetic foot and osteomyelitis 52

- Chronicle** 61
- Calendar** 63
- New Items** 66
- Instructions to Authors** 66
- Subscription form** 71

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
 6 Damjan Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; phone (0359) (02)987-72-01; Fax (0359) (02)-874-145
 Prof. B. Lozanov, Editor-in-chief; Assoc. Prof. Ph. Kumanov, Scientific Secretary

Висцералното затлъстяване като елемент на метаболитния процес

В. Христов, А. Проданова, П. Попиванов, М. Боянов
Клиника по ендокринология, Медицински университет – София

Visceral obesity as a feature of the metabolic syndrome

V. Christov, A. Prodanova, P. Popivanova, M. Boyanov
Endocrinology Clinic, Medical University – Sofia

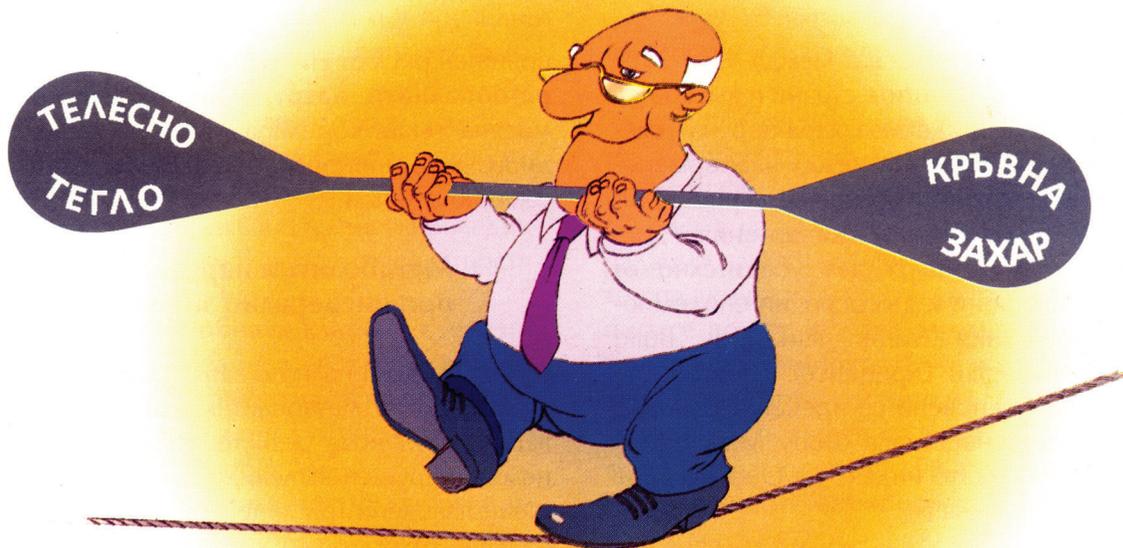
Резюме

Регионалното натрупване на абдоминална мастна тъкан корелира много по-тясно с кардиоваскуларния риск, отколкото затлъстяването само по себе си. То е свързано с комплекс от метаболитни нарушения, участващи в етиологията и патогенезата на ИБС, НИЗЗД и атеросклерозата. Висцералната мастна тъкан има специфични функционални характеристики и играе важна роля за развитието на инсулинова резистентност. От друга страна, предилекционното натрупване на мастни депа в абдоминалната област е свързано с комплекс от хормонални нарушения, засягащи гонадотропната, кортикотропната и соматотропната оси. Съществуват множество класически методи за оценка на висцералното затлъстяване; по-голяма прецизност и възможности предлагат новите изобразителни техники (КАТ, ЯМР).

Abstract

The upper-body obesity (abdominal fat deposition) correlates more closely with the cardiovascular risk than obesity itself. It is interrelated in a complex of metabolic disturbances involved in the aetiology and pathogenesis of ischaemic heart disease, non-insulin dependent diabetes mellitus and atherosclerosis. The visceral fat tissue possesses specific functional features and plays a major role in the development of insulin resistance. The predilective fat deposition in the intraabdominal region implements a complex of hormonal changes including the somato-, gonado- and adrenocortical axis. A variety of classical methods for estimation of visceral obesity exists; the new imaging techniques (CT, NMR) offer a higher precision and new options.

Как да постигнем оптималния баланс при инсулинонезависим диабет (тип II) и наднормено тегло



Siofor®

Metformin hydrochloride



Нормализира гликемията, като позволява намаляване на телесното тегло*

Siofor®850 (Сиофор 850)
Metformin hydrochloride

(съкратена лекарствена информация)

♦**Състав**♦ Всяка филмтаблета Siofor®850 съдържа 850 мг Metformin hydrochloride - бигванидно орално антихипергликемично средство ♦**Показания**♦ Лечение на инсулинонезависим диабет (тип II), особено при хора с наднормено тегло, когато диетата и физическа активност не могат самостоятелно да постигнат необходимия контрол над заболяването ♦**Приложение и дозировка**♦ Siofor®850 може да бъде прилаган самостоятелно като първоначално лечение или в комбинация със сулфани-

лурейни препарати. Лечението трябва да се провежда с постепенно увеличаване на дневната доза, като се започне от една таблета Siofor®850 дневно по време или след хранене. В зависимост от състоянието на обмяната на веществата дозировката се увеличава на интервали от няколко дни до достигане на оптималната поддържаща доза - до 3 таблетки дневно ♦**Противопоказания**♦ Свръхчувствителност към някоя от съставките на препарата. Диабетна кома и кетоацидоза. Нарушена чернодробна или бъбречна функция. Тежки функционални нарушения ♦**Странични действия**♦ Възможни са стомашно-чревни

оплаквания, които обикновено в хода на лечението отзвучават, без да е необходимо прекъсването му. Честотата и тежестта на оплакванията могат да бъдат намалени чрез избягване на бързото увеличаване на дозата и чрез приемане на таблетките по време на хранене. Клинично изявената, обусловена от Metformin лактацидоза е рядко явление и е наблюдавана при единични случаи, при които приложението е било противопоказано ♦**Специални изисквания за съхранение**♦ Няма ♦**Опаковка**♦ Siofor®850: 30 филмтаблети, гелими на гве

*Curiale, Sacchi, Falzetti, Viviani. Metformin plus Glibenclamide versus Glibenclamide in Type II diabetic patients. Annals of Experimental and Clinical Medicine 1994; 4: 199-203

За допълнителна информация и контакти се обръщайте към:
Представителство "Берлин-Хеми АД",
1113 София, ул. "Коста Лумчев" №7, тел. 73 75 38, факс 73 62 74

ADV 9704SFO



A 328 / 08.04.1997

КЛЮЧОВИ ДУМИ: висцерално затлъстяване, метаболитен синдром, инсулинова резистентност.

Затлъстяването засяга между 15 и 26% от населението на развитите страни и във връзка с урбанизацията придобива характер на „свєтовна епидемия“. Връзката между наднорменото тєгло и исхемичната болест на сърцето, захарния диабет, артериалната хипертония и дислипидемията се потвърждава убедително от множество мащабни и дългосрочни епидемиологични проучвания (Framingham study, Build study, The Norwegian Experience). Степента на свръхтеглото обикновено се преценява според индекса на телесната маса (Body Mass Index-BMI), познат още като индекс на Quetelet: $BMI = \text{тегло (кг)} / \text{височина (м)}^2$.

Второто американско изследване на здравето и храненето (NHANES) приема за наднормено тєгло BMI над 27,8 за мъже и над 27,3 за жени и за тежка степен на свръхтегло BMI над 31,1 за мъже и 32,2 за жени. Оценените като затлъстели според този индекс пациенти обаче се оказват твърде хетерогенна група по отношение отклоненията в метаболитния профил, свързани със сърдечно-съдовия риск. Още през 1947 год. *Jean Vague* изтъква връзката между „топографията“ на обезитета с предимно абдоминално натрупване на мастни депа и метаболитните отклонения – нарушен въглехидратен толеранс, дислипидемия, хиперурикемия, артериална хипертония. През 80-те години интересът към „атропометричните“ характеристики на затлъстяването беше провокиран от няколко големи проучвания. През 1984 година *Larsson* и сътр. публикуват резултатите от тринадесетгодишното проспективно проучване „Men born in 1913“, при което единственият показател за затлъстяване, свързан със съдовия риск, се оказва съотношението талия/ханш (WHR) като индекс на натрупването в абдоминалната област (норма за мъже WHR под 1,0, а за жени WHR под 0,85). Още няколко големи проучвания [4, 8] потвърждават значението на натрупването на абдоминални мастни депа за нарушенията във въглехидратния и липиден метаболизъм, водещи до

KEY WORDS: Visceral obesity, Metabolic syndrome, Insulin resistance.

повишен риск от НИЗЗД и ИБС. Очевидно е, че **регионалното натрупване на абдоминална мастна тъкан** корелира много по-тясно с кардиоваскуларния риск, отколкото затлъстяването само по себе си.

Метаболитни нарушения при висцерално затлъстяване

Абдоминалното затлъстяване е свързано с комплекс от метаболитни нарушения, включващи инсулинова резистентност, хиперинсулинемия, нарушен въглехидратен толеранс, повишени плазмени триглицериди и понижени нива на HDL-холестерола, хиперурикемия, повишение на инхибитора на плазминогеновия активатор (PAI-1), всички участващи в етиологията и патогенезата на ИБС, НИЗЗД и атеросклерозата. Тази група от метаболитни разстройства е описана за първи път от *Gerald Reaven* през 1988 г. като Синдром на инсулинова резистентност или Синдром X, който първоначално е включвал съчетанието на инсулинова резистентност и хиперинсулинемия, нарушен въглехидратен толеранс, повишени VLDL-триглицериди, понижени нива на HDL-холестерола и артериална хипертония. През 1989 г. *Paul Zimmet* [18] добавя към синдрома и затлъстяването от андроиден тип; по същото време *Norman Kaplan* [7] описва смъртоносния квартет на абдоминалното затлъстяване, нарушения въглехидратен толеранс, хипертриглицеридемията и хипертонията. Самият *Reaven* през 1995 г. допълва идеята на *De Fronzo* за „триумвирата“ панкреасна бета-клетка, мускулна и чернодробна клетка, за развитието на НИЗЗД с ролята и на мастната тъкан.

Инсулиновата резистентност е основна характеристика на метаболитния синдром, първично събитие и пусков механизъм за развитието на останалите му компоненти. Според хипотезата на *Neel* за т.нар. пестелив генотип (thrifty genotype) инсулиновата резистентност е до голяма степен генетично детерминирана и е осигу-

рявала оцеляването на индивида при липса на храна благодарение на натрупаните запаси в периоди на изобилие. При модерния начин на живот обаче този пестелив генотип неизбежно води до наднормено тегло. Според *Reaven* инсулинова резистентност се открива и у привидно здрави индивиди, при което засегнати се оказват около 25 % от популацията [12]. Тя е локализирана на рецепторно и пострецепторно ниво:

– **в напречно-набраздената мускулатура** (която нормално оползотворява 75 % от глюкозата, а при намаляване на инсулин-медираното поемане на глюкоза се развива постпрандиална хипергликемия);

– **в чернодробната клетка** (където инсулинът подтиква глюконеогенезата и при резистентност към действието му започва неконтролирана чернодробна продукция на глюкоза с хипергликемия на гладно);

– **в абдоминалната мастна тъкан** (където нормално инсулинът подтиква липолизата и при резистентност към действието му липолитичните стимули (главно катехоламини) водят до повишаване нивото на свободните мастни киселини (FFA) [6]. Абдоминалната мастна тъкан се състои от подкожно и висцерално депо (включващо оментална, мезентериална и ретроперитонеална мастна тъкан).

Именно висцералната мастна тъкан е особено чувствителна към липолитични стимули, има специфични функционални характеристики и стратегическа локализация в басейна, дрениран от *v. portae*. Резистентността ѝ към антилипидичния ефект на инсулина и чувствителността към липолитични стимули водят до **повишено ниво на FFA** в порталната и периферната циркулация с няколко ефекта:

I. Намаляване на чернодробния инсулинов клирънс. Няколко изследователски групи [16] установяват, че свързването на инсулина с изолирани хепатоцити силно се подтиква от FFA, като се засяга не само инсулиновото свързване, но и неговата интернализация и ефект. Така висцералното затлъстяване е свързано с намален клирънс на инсулина от черния дроб, развитие на портална и периферна хиперинсулинемия, която от своя страна засилва инсулиновата резистентност чрез down-регулация на инсулиновите рецептори.

II. Инхибиране на глюкозната утилизация в мускулите. Този феномен е описан през 60-те години от *Randle* и се осъществява чрез подтичане активността на гликогенсинтетазата и пируватдехидрогеназата.

III. Увеличаване на чернодробната глюкозна продукция чрез стимулиране на глюконеогенезата.

IV. Повишена активност на чернодробната липопротеинлипаза, свързана с повишен синтез на VLDL (наличието на FFA детерминира скоростта на VLDL-синтезата) и повишена деградация на HDL-2. Поради реципрочно намалената активност на плазмената липопротеинлипаза се понижава катаболизмът на богатите на триглицериди липопротеини и се намалява продукцията на прекурсорите на HDL. Тези промени заедно с повишените аро-В нива и промените в субфракциите на LDL с повишаване концентрациите на малките пълтни LDL-частици [3] водят до един променен липиден профил със значителен атерогенен потенциал. Промените в плазмените липиди имат индиректен ефект и върху фибринолитичната система (*in vitro* е установено, че VLDL индуцират дозо-зависимо увеличаване на секрецията на PAI-1 от ендотелни клетки и хепатоцити).

Очевидно е, че висцералното затлъстяване поради специфичните си характеристики води до мултиплициране на метаболитните отклонения при Синдрома на инсулинова резистентност. Висцералната мастна тъкан обаче се оказва не само „потенциращ механизъм“, а и прицелен орган за множество ендокринни въздействия.

Хормонални нарушения при висцерално затлъстяване

Отклоненията при висцерално затлъстяване засягат главно **гонадотропната, кортикотропната и соматотропната ос**; налице са данни и за абнормна регулация на **централната симпатикова нервна система**. Първото нарушение, върху което е фокусиран вниманието си още *Jean Vague*, са повишените плазмени андрогени при жени с висцерално затлъстяване. При тях се установяват повишен общ и свободен тестостерон и ниски нива на секс-хормон-свързва-

щия глобулин (СХСГ). Ниските нива на СХСГ като индекс за хиперандрогенност показват сигнификантна връзка с инсулиновата чувствителност и плазмените инсулинови нива. Гьотеборгското изследване определя ниския СХСГ като независим рисков фактор за развитие на НИЗЗД у жени на средна възраст. С глюкозна кламп-техника се установява позитивна корелация между свободния тестостерон и инсулиновата резистентност при жени с висцерално затлъстяване. Механизмът на този ефект на тестостерона не е свързан с броя на инсулиновите рецептори и тяхното фосфорилиране, нито с кинетиката на глюкозните транспортери. Най-вероятно се касае за намалена инсулинова чувствителност в мускулите във връзка с ниска капилярна плътност и кръвоснабдяване и понижена активност на гликогенсинтетазата. Няколко изследвания при мъжете показват, че и при тях ексцесивният прием на андрогени води до инсулинова резистентност. Въпреки това обаче мъжете с инсулинова резистентност и висцерално затлъстяване имат по-ниски от нормалните за възрастта тестостеронов нива [15] и тяхната инсулинова чувствителност може да се подобри с тестостеронова субституция, но отново се влошава при ексцесивни дози на тестостерона. Вероятно при мъжете има един „прозорец“ на оптимална инсулинова чувствителност в границите на нормалните тестостеронов концентрации, като инсулинова резистентност се развива както „над“, така и „под“ този „прозорец“. Наблюденията, че релативният хипогонадизъм у мъжете и хиперандрогенните състояния у жените са свързани с инсулинова резистентност, на пръв поглед си противоречат; очевидно обаче за нормалната инсулинова чувствителност са необходими нива на тестостерона, които са физиологични за съответния пол. „Window“-феноменът вероятно съществува и при жените, но при тях „прозорецът“ е разположен на по-ниско ниво и е възможно да няма долна граница.

При висцералното затлъстяване се установяват отклонения и в адреналната ос. Самото наднормено тегло е свързано с ускорен метаболитен клирънс на кортизола и компенсаторно повишение на кортизоловата продукция. При висцерално затлъстяване обаче са налице и промени в хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос, изразяващи се в ексцесивен отговор на

АСТН и кортизола към CRH [10]. Тези отклонения вероятно са свързани с промени в нормалната настройка на оста, необходима за осъществяването на физиологичния механизъм на feed back-контрола.

При затлъстяване се установява намален отговор на соматотропния хормон (GH) към различни стимули, свързано вероятно с повишено освобождаване на соматостатин и/или намалена секреция на GHRH.

Взаимодействието на тези ендокринни отклонения води до регионално натрупване на мастни депа. Кортизолът повишава активността на липопропротеин-липазата, докато тестостеронът в комбинация с растежния хормон се противопоставят на тази стимулация. Нещо повече – тестостеронът и растежният хормон стимулират липолитичната каскада на няколко нива – плътност на бета-адренергичните рецептори, активност на протеинкиназа А и хормон-чувствителната липаза. Всички тези ефекти са много по-силно изразени върху висцералната мастна тъкан поради голямата плътност на специфични за тези хормони рецептори. Кортизолът (в присъствие на инсулин) води до натрупване на масти във висцералното депо, докато половите хормони в синергизъм с растежния хормон го предотвратяват. С други думи балансът между кортизола и инсулина, от една страна, и половите хормони и растежния хормон, от друга, модифицира предилекционното натрупване на масти. Процесът на остаряване е свързан с намаляване на половите стероиди и растежния хормон, докато кортизолът остава непроменен; този дисбаланс води до висцерално затлъстяване, което съответно се повлиява благоприятно от хормонално-заместителна терапия при жените и тестостеронова субституция при мъжете.

Такъв хормонален дисбаланс е налице не само при естествения процес на стареене, но и като **реакция на хроничен стрес**, при злоупотреба с алкохол и тютюнопушене. Съвременният начин на живот с веригата от социоекономически, психо-социални, невро-ендокринни промени води до известната ни комбинация от метаболитни отклонения, свързани с повишен риск от ИБС и НИЗЗД. Това дава основание на *Per Bjorntorp* да нарече висцералното затлъстяване „синдром на цивилизацията“.

Методи за оценка на висцералното затлъстяване

Съществуват множество техники за преценка степента на затлъстяване и в частност за измерване на висцералната мастна тъкан с различни възможности, прецизност, възпроизводимост, цена и степен на безопасност. Традиционните методи се базират на разделяне на тялото на две химически различни съставки – мастна тъкан и свободна от масти тъкан, или на четири съставки – вода, белтъци, масти и минерали. **Измерването на тоталната телесна вода** се прави чрез дилуция на водородни изотопи (напр. деутерий) с предположението, че складираните триглицериди не съдържат вода и че водата е определен процент (73,2%) от свободната от масти тъкан. **Измерването на тоталния телесен калий** се основава на факта, че калият е главният интрацелуларен катион и не е налице в депонираните триглицериди. **Измерването на креатининовата екскреция** като показател за мускулната маса се влияе от диетата и бъбречната функция и е свързано с грешки. **Измерването на телесния обем и теглото след потапяне във вода** дават възможност за оценка на телесната плътност и съответно процента на мастната тъкан.

1. Антропометричните изследвания се прилагат от десетилетия. Широко използван е индексът на телесната маса – *Body Mass Index* (BMI). Стойности между 19–24 за жените и 20–25 за мъжете са свързани с най-голяма очаквана продължителност на живота. Този индекс обаче има някои неудобства – надеждността му зависи от определено количество мускулна тъкан, той не може да диференцира абдоминалното от глутео-феморалното затлъстяване. Измерването на *дебелината на кожни гънки* оценява най-вече подкожната мастна тъкан; то се оказва по-подходящо от BMI при възрастни пациенти с намалена мускулна маса, а също и при мускулести атлети, има обаче лоша възпроизводимост при повторни измервания. *Отношението талия/ханш* (WHR) се използва широко за характеризиране на абдоминалното затлъстяване при стойности над 0,8 за жените и 1,0 за мъжете. Талията се мери по средата между долния

ръб на ребрата и илиачните гребени, а ханшът – на нивото на големите трохантери. Този показател обаче не разграничава подкожната от висцералната мастна тъкан, поради което невинаги корелира с висцералното депо. В последно време се предпочита измерването само на *обиколката на талията* [11] като по-добър индикатор за натрупването на висцерална мастна тъкан. Смята се, че обиколка над 80 см за жените и над 94 см за мъжете е показател за повишен риск, който става много висок при стойности над 88 за жените и над 102 за мъжете [9]. Данните от голямото *The Health Professionals „Follow-up Study“* [2] потвърждават корелацията между риска за развитие на НИЗЗД и обиколката на талията, без да е необходимо съотнасянето ѝ към височината на индивида. По-прецизна оценка на висцералното затлъстяване стана възможна след въвеждането на

2. Новите изобразителни техники [17].

Компютър-томографското изследване прецизно разграничава не само мастната тъкан от останалите тъкани, но най-вече висцералното от подкожното депо и тяхното съотношение (норма под 0,4). Достатъчен се оказва само един томографски срез на ниво L₃₋₄ или L₄₋₅, тъй като той показва висока корелация с общия обем на висцералната мастна тъкан. СТ-изследване има голяма прецизност и много добра възпроизводимост, но е скъпо и е свързано с лъчево натоварване. Изследването с *ядрено-магнитен резонанс* се основава на взаимодействието между ядрата на водородните атоми (намиращи се във всички биологични тъкани) и артефициално създадените магнитни полета. Тъй като не е свързано с йонизираща радиация, то не представлява риск за пациента при многократни изследвания и може да се използва при интервенционни студии за оценка ефекта на диетата и физическите упражнения върху висцералните депа. *Двойно-фотонната абсорбциометрия* (DPA) и *двойно-енергийната X-ray абсорбциометрия* (DEXA) освен за измерване на костното минерално съдържание могат да се използват за преценка на меките тъкани и тяхното мастно съдържание. Общ недостатък на тези два метода е неспособността за разграничаване на подкожните от висцералните депа. *Ултразвуковото изследване* може

да бъде използвано както за измерване на интраабдоминалните мастни депа, така и за оценка дебелината на подкожната мастна тъкан. Поради своята неинвазивност то е подходящо за многократни изследвания; възпроизводимостта на този метод обаче може да се повлияе от натиска с трансдюсера, който да промени разположението на мастната тъкан.

Очевидно няма идеален метод за оценка на висцералното затлъстяване, който да съчетава едновременно прецизност, възпроизводимост, безопасност и ниска цена. Изборът се определя според целите на изследването, съобразно предимствата и недостатъците на различните техники.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Bjorntorp P.(1993):*Visceral obesity:a civilization syndrome*.Obesity Research 1,May.
2. Chan j.,E.Rimm,G.Golditz. et all. *Obesity, Fat Distribution,and Weight Gain as Risk Factors for Clinical Diabetes in Men*. Diabetes Care 1994; 1 7:961–969.
3. Despres JP,S.Moorjani,PJ Lupien.*Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease*. Arteriosclerosis. 1 990; 1 0:497–51 1.
4. Ducimetiere P,J.Richard,F.Cambien.*The pattern of subcutaneous fat distribution in middle age men and the risk of coronary heart disease:The Paris prospective study*. Int J Obes. 1986; 1 0:229–240.
5. Haffner S., R.Valdez: *Endogenous Sex Hormones:Impact on Lipids, Lipoproteins,and Insulin*.The American Journal of Medicine, 1995 Jan.,Vol.98(suppl. 1 A).
6. Hanefeld M. *A Practical Guide to the Therapy of Type II Diabetes Pathophysiology, Metabolic Syndrome, Differential Therapy,Late Complications*. 1 995, Walter de Gruyter, ISBN 12–17,34–40,98–110,126–129.
7. Kaplan N. M. *The deadly quartet.Upper body obesity,glucose intolerance, hypertriglyceridemia and hypertension*. 1989. Ann. Intern. Med. 149.1514–1520.
8. Lapidus L,C.Bengtsson,*Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death:a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Goeteborg, Sweden*. Br Med J. 1 984;289:1261–1263.
9. Lean MEJ,TS Han,CE Morrison:*Waist circumference as a measure for indicating need for weight management*.BMJ 1995,311:158–161.
10. Pasquali R,S.Cantobelli et al.*The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distributions* Clin Endocr Metab. 1 993; 77: 341–346.
11. Pouliot,Despres,Lemieux,Lupien.*Waist circumference and abdominal sagittal diameter:best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women*. Am. J. Cardiol., 1994; 73:460–468
12. Reaven GM:*Pathophysiology of insulin resistance in human disease*.Phys-Rev 1995 Jul,75:473-485.
13. Reaven GM.*The fourth Musketeer—from Alexandre Dumas to Claude Bernard*.Diabetologia. 1995; 38:3–13.
14. Ross R,Shaw KD,Martel Y.*Adipose tissue distribution measured by magnetic resonance imaging in obese women*.Am J Clin Nutr.1993;57:470–475.
15. Seideli, Bjorntorp, Sjostrom: *Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels*.Metabolism 39(1990);897–901.
16. Svedberg,Bjorntorp et al:*Free fatty acid inhibition of insulin binding, degradation and action in isolated rat hepatocytes*. Diabetes 39 (1990)470–574.
17. Van der Kooy K,Seidell JC.*Technique for the measurement of visceral fat: a practical guide*. Int J Obes. 1 993; 1 7:187–196.
18. Zimmet P.*Non-insulin-dependent (type 2) Diabetes Mellitus:does It Really Exist?* Diabetic Medicine. 1989; 6:728–735.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р В. Христов,
Клиника по ендокринология, Александровска
болница, ул. „Г. Софийски“ № 1, София 1431

Неинсулинозависим захарен диабет и артериална хипертония – роля на инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията

В. Иванов

ВМА - клиника по ендокринология, София

Non-insulin dependent diabetes mellitus and hypertension – the role of insulin resistance and hyperinsulinemia

V. Ivanov

Military Medical Academy – Department of endocrinology, Sofia

Резюме

Клиничното съчетаване на артериална хипертония, неинсулинозависим захарен диабет, затлъстяване и атеросклероза е известно отдавна. Повишеният интерес към тази асоциация напоследък се свързва с възможната патогенетична роля на инсулиновата резистентност като медиатор на тази асоциация.

Синдромът хиперинсулинемия/инсулинова резистентност е главният компонент на така наречения „X“ синдром, дефиниран през 1988 г. от Reaven. Настоящият обзор разглежда ролята на инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията при неинсулинозависим захарен диабет и артериална хипертония. Спира се вниманието върху причините и механизмите за

Abstract

The clinical coexistence of arterial hypertension, non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM), obesity and atherosclerosis has long been known. The interest in this association has recently been connected with the potential pathogenic role of insulin resistance as a mediator of this association.

The syndrome hyperinsulinemia /insulin resistance is the main component of the so called syndrome X, defined by Reaven in 1988. The present survey discusses the role of insulin resistance and hyperinsulinemia in NIDDM and arterial hypertension. Attention is drawn to the causes and mechanisms for developing Insulin resistance and the influence of genetic factors, determining

развитие на инсулинова резистентност, подчертава се значението на генетичните фактори, детерминиращи инсулинова резистентност, както и на метаболитните фактори - брадикинини, паратиреоиден хипертензивен фактор, калциево-магнезиев метаболизъм, натриево-водороден и натриево-литиев транспорт.

В заключение се налага изводът, че в патогенетичен аспект артериалната хипертония и неинсулинозависимият захарен диабет са интимно свързани и тази връзка е инсулиновата резистентност и хиперинсулинемията.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: неинсулинозависим захарен диабет, хипертония, инсулинова резистентност, хиперинсулинемия.

В тесен смисъл инсулиновата резистентност представлява влошено клетъчно действие на инсулина, обуславящо недобър или лош метаболитен ефект на хормона [2, 32].

В по-широк смисъл някои автори [27] говорят за синдром на инсулинова резистентност (ИР), при който инсулиновата резистентност е централният патогенетичен фактор за заболяванията, оформящи тъй наречения метаболитен синдром: затлъстяване, неинсулинозависим диабет (НИЗД) или намален глюкозен толеранс (НГТ), артериална хипертония (АХ), дислипотеинемия. Този синдром е основна и нарастваща по значение причина за заболяемост и смъртност сред много популации [1, 18].

През последните двадесет години се натрупаха много ценни данни за клетъчните и молекулни механизми на действие на инсулина и за високата честота на ИР, която е главният компонент на т.нар. „Х“ синдром, дефиниран през 1988 г. от Reaven и включващ атеросклероза, затлъстяване, АХ, НГТ, или НИЗД, овариална хиперандрогения и дислипидемия.

Той се среща и у хора с нормален глюкозен толеранс, но с предразположение към НИЗД. Ако това предразположение, вероятно генетична даденост, се асоциира с

insulin resistance is underlined as well as that of metabolic factors – bradykinins, parathyroid hypertensive factor, calcium-magnesium metabolism, sodium-hydrogen and sodium-lithium transport.

Finally we reach the conclusion that in the pathogenetic aspect arterial hypertension and non-insulin dependent diabetes mellitus are intimately related and this specific relation is the insulin resistance and hyperinsulinemia.

KEY WORD: non-insulin dependent diabetes mellitus, hypertension, insulin resistance, hyperinsulinemia.

централен тип затлъстяване и заседнал начин на живот, то довежда до развитието на артериална хипертония и дислипидемия [24].

Клинико-епидемиологични проучвания за взаимовръзката между инсулинова резистентност, артериална хипертония и неинсулинозависим захарен диабет

Според Berger няма неоспорими доказателства за тясната причинна връзка между ИР или хиперинсулинемията и АХ [4]. Много автори [7, 11, 14, 21] обаче смятат тази връзка за доказан факт. При едно 5-годишно проучване върху 230 болни с НИЗД Billault намира АХ в 44% от диабетно болните. Пациентите с АХ са имали статистически значима по-висока хиперинсулинемия [5]. Изяснявайки лонгитудналните взаимоотношения между АХ, затлъстяване с хиперинсулинемия и глюкозен толеранс Feskens при едно голямо проучване в Холандия и Финландия установява, че АХ е независимо асоциирана с глюкозния толеранс и ИР. Промените в артериалното налягане предхождат абнормния глюкозен толеранс, но не и хиперинсулинемията [12]. При 5-годишно проуч-

ване на група от 41 нормотоници с новооткрит НИЗД и контролна група здрави (нормотоници и недиабетици) Niskanen установява, че хипертония се е развила при 24 от диабетите срещу 10 от контролната група [26].

НИЗД най-често се съчетава със систолно-диастолна хипертония (като тази асоциация е независима от възрастта и затлъстяването и вероятната връзка е хиперинсулинемията. При сравнение на хипертоници, независимо с наднормено или нормално тегло) с контроли нормотоници, еднакви по възраст и тегло, неизменно се установява повишена плазмена инсулинова активност. Състоянието на клетъчна резистентност към действието на инсулина се противопоставя на наблюдавания хиперинсулинизъм [11]. Чрез инсулин-глюкозна клапа, съчетана с включване на белязана глюкоза, чрез непряка колориметрия се доказва, че ИР при АХ е локализирана в периферните тъкани и е ограничена до неоксидираните преходи на глюкозно отлагане и се съотнася пряко с тежестта на АХ [11, 28, 30].

Класификация на инсулинова резистентност

Според инсулиновите нужди ИР се дели на:

1. Лека – при 80-120 Е 24-часови инсулинови нужди;
2. Средно тежка – 120–180 Е;
3. Тежка – 200 и повече Е .

В патогенетичен аспект ИР бива [21]:

1. От имунен тип – с наличие на циркулиращи антитела;
2. От неимунен тип – поради наличие на рецепторни и пострецепторни аномалии;
3. Генетично детерминирана - при генетични синдроми с ИР, АХ, акантозис нигриканс, хиперандрогения.

Причини за развитие на инсулинова резистентност [21]

1. Поради пререцепторни аномалии;

- а. синтез на абнормен инсулин,
 - б. наличие на инсулинови антагонисти,
 - в. наличие на циркулиращи антитела – антиинсулинови;
- антирецепторни.

2. Поради рецепторни аномалии;

- а. намален брой на инсулинови рецептори,
- б. намален афинитет на инсулиновите рецептори.

3. Поради пострецепторни аномалии;

- а. в системата на втория посредник,
- б. в ензимната каскада, обуславяща фосфорилация и автофосфорилация.

ИР се развива като последица на индуцираната по различни причини хиперинсулинемия, но когато тя е генетично детерминирана, се явява мощен фактор за развитие на хиперинсулинемия [25, 31].

Механизми за развитие на инсулинова резистентност

ИР (пререцепторна, рецепторна и пострецепторна) е комплексно явление. Тя се изявява чрез хиперинсулинемията в клиничната картина на НГТ, НИЗД, АХ и овариалната хиперандрогения. Базирайки се на група от 480 пациенти с НИЗД, 108 жени с хирзутизъм, 320 пациенти с миокарден инфаркт, както и на резултатите от националната кардиоваскуларна програма, Hrciag установява ИР както следва [21]:

1. 5–10% в общата популация;
2. 15–30% при хипертоници;
3. 65–90% при НИЗД
4. 10–20% при хирзутични жени
5. 30–50% при лица с миокарден инфаркт.

За ИР се съди по установяваната хиперинсулинемия чрез мониториране на имунореактивен инсулин и „С“ пептид в хода на оралния глюкозотолерантен тест [21].

Причините за свързването на ИР с есенциалната хипертония може да се търсят най-малко в четири типа обобщени механизми:

1. Na^+ задържане;
2. Свърхактивност на симпатиковата нервна система;
3. Нарушен мембранно-йонен транспорт;
4. Пролиферация на съдовите клетки на гладките мускули [9].

Роля на генетичните фактори за развитие на инсулинова резистентност

Все още не е напълно ясно дали ИР от пострецепторен тип е първична (вродена, генетична), която води до инсулинова хиперсекреция (хиперинсулинемия), или тя е вторичен феномен, който се развива в резултат на хиперинсулинемия с цел предпазване на прицелните тъкани от хиперинсулинемията [20]. Повечето автори [10, 16, 23, 27, 35, 36] обаче сочат, че ИР е генетично детерминирана и може да се диагностицира дълго време преди изявата на НИЗД в преддиабетен стадий на хиперинсулинемия. Публикувани са данни, показващи, че роднините от първа степен на пациенти с НИЗД са инсулинорезистентни в сравнение с подобна група пациенти, роднини от първа степен на лица с нормален глюкозен толеранс [27].

Нормотоничното здраво поколение на родители недиабетици с есенциална хипертония обикновено показва намалена инсулинова чувствителност и повишени плазмени нива на инсулин. Това най-вероятно се дължи на съвместно генетично предразположение към хипертония и ИР [35, 36].

Роля на хиперинсулинемията за развитие на инсулинова резистентност

Едно ново разбиране на значението на хиперинсулинемията и ИР е, че двете състояния са част от едно метаболитно разстройство. Това се подкрепя от факта, че при хипертоници с нормално тегло се установява хиперинсу-

линемия с последващо развитие на НИЗД, както и при пациенти с НИЗД в предклинични стадии на хиперинсулинемия се развива АХ [12, 13, 22, 33].

Установени са значими взаимовръзки между кръвната захар, инсулиновата и „С“ – пептидната плазмена концентрация, от една страна, и измерваното артериално налягане. По-високите стойности на артериалното налягане се свързват с по-високите нива на „С“ – пептида [17, 34].

Хиперинсулинемията води до Na ретенция. Пациенти, чието артериално налягане е чувствително към солта, показват хиперинсулинемия след глюкозно натоварване, а нормотоници с глюкозоиндуцирана хиперинсулинемия развиват хипертония пет пъти по-често, отколкото нормоинсулинемичните изследвани [8].

Gans счита, че степента на ИР, а не плазменото ниво на инсулина, корелира с височината на средното артериално налягане. Изглежда, ИР, а не инсулинът, е първично свързана с АХ. В същото време инсулинът може да упражнява ефект върху артериалното налягане чрез своето бъбречно (Na ретенция) и/или съдово действие [15].

Роля на метаболитните фактори при развитието на инсулинова резистентност: брадикинини, паратиреоиден хипертензивен фактор, калциево-магнезиев метаболизъм, натриево-водороден и натриево-литиев транспорт

Според Но при пациенти с НИЗД не се получава освобождаване на брадикинини при мускулно натоварване. По този начин глюкозният прием в клетките се повлиява неблагоприятно, което предполага повишена инсулинова либерация – хиперинсулинемия. Този, вероятно генетично залегнал дефект, се наблюдава и при есенциална хипертония (ЕХ).

Наскоро откритият паратиреоиден хипертензивен фактор води до нарушаване на

интрацелуларния Ca^{++} и може да бъде причина за развитие на ИР у пациенти с НИЗД и ЕХ. При сравнение на плазменото ниво на паратиреоидния хипертензивен фактор при лица с хипертония и контролна група здрави, се установява забележително по-голяма плазмена активност на паратиреоидния хипертензивен фактор при лицата с НИЗД и АХ [19].

Интрацелуларно, общото за всички хипертоници е повишеното цитозолно ниво на свободен Ca^{++} и понижено ниво на свободен Mg. Екстрацелуларно, обаче, се наблюдава хетерогенен дефект в калциево-магнезиевия (Ca/Mg) метаболизъм по следните механизми:

1. Na-чувствителната ниска ренинова активност, чувствителност към Ca антагонисти, зависеща от недостатъчен прием на клетъчен Ca от извънклетъчното пространство;

2. Na-нечувствителна ренинова зависимост, нечувствителност към Ca антагонисти, повишено освобождаване на Ca от вътреклетъчното пространство.

Тези механизми са под контрола на 1 алфа 25 дихидрохолекалциферол и паратиреоидния хипертензивен фактор [29]. Някои автори [4, 5] смятат, че глюкозата директно покачва цитозолния свободен Ca и понижава интрацелуларния свободен Mg. Циркулиращата глюкоза, независимо от инсулина, дори и в нормални стойности, е физиологичният детерминатор на клетъчната йонна хомеостаза [2]. Хипергликемията, от една страна, повишава интрацелуларния Ca и понижава интрацелуларния Mg, а от друга страна, води до натрупване в тъканите на гликозилирани протеини [5].

Тези промени в целуларните йони обуславят периферната ИР при лица с АХ, затлъстяване и НИЗД. Всички пациенти с НИЗД, независимо дали са хипертоници или не, показват еднакво повишени цитозолни нива на свободния Ca^{++} и понижени нива на свободния Mg - феномен, наблюдаван и при пациенти с АХ без диабет [29].

Според Aviv цитозолният свободен Ca^{++} , протеинкиназата „С“ и Na^+/H^+ обратен транспорт взаимодействат един с друг чрез положителни и отрицателни механизми на обратна връзка, като по този начин поддържат клетъчната калциева хомеостаза. Този триумвират играе роля при развитието на ИР. Циркулиращи клетки от пациенти с ЕХ и пациенти с НИЗД показват повишени цитозолни нива на свободен Ca^{++} , повишена активност на протеинкиназа „С“ или и двете заедно. Тези нарушения се свързват с повишената активност на Na^+/H^+ обратен транспорт. Локализираните в клетките на набраздения мускул и адипоцитите, тези промени обуславят ИР при лица с ЕХ и НИЗД [3].

Ghigo смята, че повишената активност на Na^+/H^+ насрещен транспорт е маркер за ЕХ. Този йонен обмен е интимно свързан с Na^+/Li^+ насрещен транспорт, който пък се счита маркер за ИР при АХ.

Йоннообменната активност се определя в периферни лимфоцити. При липса на АХ не се наблюдават сигнификантни разлики при пациенти със затлъстяване, НИЗД и контролна група здрави. При хипертоници се установява сигнификантно покачване на Na^+/H^+ насрещно транспортна активност при затлъстелите хипертоници и пациентите с НИЗД в сравнение с контролната група здрави [16].

Въз основа на всичко казано дотук е логично да се предполага наличието на един общ дефект в клетъчната йонна хомеостаза при пациенти с НИЗД и АХ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно в патогенетичен аспект артериалната хипертония (АХ) и неинсулинозависимият захарен диабет (НИЗД) са интимно свързани и тази връзка е ИР и хиперинсулинемията като част от едно общо метаболитно разстройство.

Болните с АХ развиват НИЗД поради:

1. Генетичната предекспозиция към АХ се съчетава с генетично кодирана ИР;

2. Ендогенната хиперинсулинемия;
3. Йоннообменните клетъчни нарушения.

Болните с НИЗД развиват АХ поради:

1. Ендогенната хиперинсулинемия;
2. Наличието на ИП;
3. Нарушенията в клетъчната йонна хомеостаза;
4. Генерализираните съдови увреждания.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. В. Христов, М. Боянов, П. Попиванов, А. Проданова: Метаболитният синдром – нова нозологична единица, ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, 2, 1997, 23–29.
2. Д. Коев: Инсулинова резистентност – причини и последици, ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, 2, 1997, 4–13.
3. Aviv A. The roles of cell Ca^{2+} , protein kinase C and the Na(+)-H+ antiporter in the development of hypertension and * insulin * * resistance * JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, * (1992 Nov) * 3 (5) 1049–63.
4. Barbagalla M; Resnick L M . *The role of glucose in diabetic hypertension: effects on intracellular cation metabolism.* AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES, * (1994 Feb) * 307 Suppl 1 S60–5.
5. Barbagallo M; Novo S; Licata G; Resnick L M. *Diabetes , hypertension and atherosclerosis : pathophysiological role of intracellular ions.* INTERNATIONAL ANGIOLOGY * (1993 Dec) * 12 (4) 365–70.
6. Berger M; Sawicki P T. *The clinical significance of * insulin * *resistance * in the treatment of hypertension.* EUROPEAN HEART JOURNAL, * (1994 Aug) * 15 Suppl C 74–7.
7. Billault B; Schweich H; Daurelle P; Passa P. *[Hypertension and * hyperinsulinism * in non-insulin-dependent diabetes. A study of 230 patients].* ARCHIVES DES MALADIES DU COEUR ET DES VAISSEAUX, * (1993 Aug) * 86 (2) 1169–72.
8. Bonner G. * *Hyperinsulinemia * , * insulin * * resistance * , and hypertension.* JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY , * (1994) * 24 Suppl 2 S39–49.
9. Bottermann P; Classen M. *[Diabetes mellitus and arterial hypertension. In search of the connecting link].* ZEITSCHRIFT FUR DIE GESAMTE INNERE MEDIZIN UND IHRE GRENZGEBIETE, * (1991 Oct) * 46(15) 558–62.
10. Chabot V. [Syndrome “X“]. SCHWEIZERISCHE RUNDSCHAUFUR MEDIZIN PRAXIS, * (1993 Aug 10) * 82 (32) 858–63.
11. DeFrohzo R A]; Ferrannini E. * *Insulin * *resistance * . A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease.* DIABETES CARE, * (1991 Mar) * 14 (3) 173–94.
12. Douglas J G. *Hypertension and diabetes in blacks.* DIABETES CARE, * (1990 Nov) * 13(11) 1191–5.
13. Diете G; Wicklmayr M ; Rett K; Mehnert H. *[Essential hypertension and diabetes mellitus J.* FORTSCHRITTE DER MEDIZIN, * (1990 Feb) * 108 (6) 103–6.
14. Feskens E J; Tuomilehto J; Stengard J. H; Pekkanen J; Nissinen A; Kromhout D. *Hypertension and overweight associated with * hyperinsulinaemia * and glucose tolerance : a longitudinal study of the Finnish and Dutch cohorts of the Seven Countries study.* DIABETOLOGIA, * (1995 Jul) * 38 (7) 839–47.
15. Gans R O; Bilo H J; Nauta J J; Heine R J; Donker A J. *Acute * hyperinsulinemia * induces sodium retention and a blood pressure decline in diabetes mellitus.* HYPERTENSION, * (1992 Aug) * 20 (2) 199–209.
16. Ghigo D; Alessio P; Burzacca S; Costamagna C; Anfossi G; Cavalot F; Bosia A; Trovati M. *Na + / H + antiporter activity in peripheral blood lymphocytes of obese and type 2 diabetic patients is increased only in the presence of arterial hypertension.* EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, * (1994 Mar) * 24(3) 166–72.
17. Guagnano M T; Basile S; Capani F; Sensi S. * *Hyperinsulinaemia * in hypertension and diabetes mellitus: a chronobiological approach.* JOURNAL OF INTERNATIONAL MEDICAL RESEARCH, * (1991 Jan-Feb) * 19 (t) 50–4.
18. Horton E S. *NIDDM – the devastating disease.* DIABETES RESEARCH AND CLINICAL PRACTICE., * (1995 Aug) * 28 Suppl S3–11.
19. Ho M S; Lewanczuk R Z; Teh B H; Lee S C; Pang P K; *Parathyroid hypertensive factor and non-insulin-dependent diabetes mellitus.* JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, * (1994) * 23 Suppl 2 S31–4.
20. Hrnčiar J. *[The dilemma of syndrome X].* VNITRNI LEKARSTVI, * (1992 Nov) * 38 (11) 1041–4.
21. Hrnčiar J; Hrnčiarova M; Jakubikova K; Okapcova J; *[Clinical manifestations of * insulin * * resistance * The hormonal - metabolic syndrome X (5H), its prevalence and impact on cardiovascular morbidity and mortality.* VNITRNI LEKARSTVI, * (1992 May) * 38 (5) 426–37.
22. Irsigler K. *[Hypertension in type 2 diabetes mellitus J.* ACTA MEDICA AUSTRIACA, * (1991) * 18 (3) 57–60.
23. Janka H U. *[* Insulin * * resistance * and cardiovascular complications].* WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT, * (1994) * 106 (24) 758–62

24. Malkova J; Andel M ; Stolba P; Kimlova I. [*Hyperinsulinemia * the common denominator in type 2 diabetes mellitus , obesity, hypertension, hypertriglyceridemia and atherosclerosis*]. CASOPIS LEKARU CESKYCH, * (1994 Jan 17) * 133 (2) 41-5.
25. Navalesi R; Rizzo L; Nannipieri M; Papuano A; Bandinelli S; Pucci L I Bertacca A ; Penno G. [*Hypertension and diabetes*]. ANNALI ITALIANI DI MEDICINA INTERNA, * (1995 Okt) * 10 SUPPI 121S-129S.
26. Niskanen L K; Uusitupa M I; Pyorala K. *The relationship of * hyperinsulinaemia * to the development of hypertension in type 2 diabetic patients and in non-diabetic subjects.* JOURNAL OF HUMAN HYPERTENSION, * (1991 Jun) * 5 (3) 155-9.
27. Reaven G M. *Resistance to insulin-stimulated glucose uptake and * hyperinsulinemia *: role in non-insulin-dependent diabetes, high blood pressure, dyslipidemia and coronary heart disease.* DIABETE ET METABOLISME, *(1991 May) * 17 (1 Pt 2) 78-86.
28. Rett K; Wicklmayr M; Dietze G; Mehnert H. *Clinical studies with CE – inhibitors in diabetes.* HORMONE AND METABOLIC RESEARCH. SUPPLEMENT, * (1990) * 22 69-74.
29. Resnick L M. *Calcium metabolism in hypertension and allied metabolic disorders.* DIABETES CARE, * (1991 Jun) 14 (6) 505 -20.
30. Ribstein J; DuCailar G; Mimran A. [*Arterial hypertension, hyperinsulinism * and * insulin * * resistance **]. PRESSE MEDICALE, * (1992 Sep 9) * 21 (28) 1318-23.
31. Ronnemaat; Laakso M; Pyorala K; Kallio V; Puukka P. *High fasting plasma insulin is an indicator of coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic patients and non-diabetic subjects.* ARTERIOSCLEROSIS AND THROMBOSIS, * (1991 Jan-Feb) * 11 (1) 80 -90.
32. Sowers J R. ** Insulin * * resistance * and hypertension.* MOLECULAR AND, CELLULAR ENDOCRINOLOGY, * (1990 Dec 3) * 74, (2) C87-9.
33. Scherthner G. [*Hypertension, * insulin * resistance * and diabetes mellitus: pathophysiological interactions and therapeutic consequences*]. WIENER KLINISCHE WOHENSCHRIFT, * (1990 Dec 21) * 102 (24) 707-12.
34. Valek J; Karaisova L; Pe likanova T; Sosna T; Skibova J. [*Bloo pressure and * insulin * *resistance * in type 2 diabetics*]. VNITRNI LEKARSTVI, * (1991 Sep-Oct) * 37 (9-10) 752-60.
35. Weidmann P; Ferrari P. *Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects.* DIABETES CARE, * (1991 Mar) * 14 (3) 220-32.
36. Weidmann P; Muller-Wieland D; de Courten M; Krone W. [** Insulin * * resistance * and arterial hypertension*]. HERZ, * (1995 Feb) * 20 (1) 16-32.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. В. Иванов,
ВМА - Клиника по ендокринология
ул. „Г. Софийски“ N 3, София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. V. Ivanov
Military Medical Academy - Department of
endocrinology 3 G. Sofiiski Str. Sofia, Bulgaria

Повлияването на енергийния баланс като стратегия за редукция на телесното тегло

В. Христов, А. Проданова, М. Боянов

Клиника по ендокринология, Медицински университет – София

The impact on energy balance as a strategy for weight reduction

V. Christov, A. Prodanova, M. Boyanov

Endocrinology Clinic, Medical University – Sofia

Резюме

Повечето от стратегиите за редукция на телесното тегло се основават на идеята за баланс между енергийния внос и енергийния разход. Разглеждат се физиологичните механизми за техния контрол и основните терапевтични възможности за постигане на отрицателен енергиен баланс.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: затлъстяване, кафява мастна тъкан, анорексигени.

Затлъстяването играе голяма роля в развитието на синдрома на инсулинова резистентност и свързаните с него метаболитни отклонения, водещи до повишена заболеваемост и смъртност и твърде висока цена за индивида и обществото. Смята се, че 3–7% от здравния бюджет на различните страни се изразходва за лечение на затлъстяването и свързаните с него

Abstract

Most of the strategies for weight reduction are based on the idea of balance between energy intake and expenditure. The physiological mechanisms for their control and the main therapeutic options for producing a negative energy balance are reviewed.

KEY WORDS: Obesity, Brown adipose tissue, Anorexigens.

усложнения. Редукцията на телесното тегло е свързана с намаляване на гликемията и инсулиновите нива, нормализиране на плазмените липиди и артериалното налягане, подобряване на хемореологичните фактори. В ранните етапи на нарушен глюкозен толеранс, при все още запазена инсулинова секреция, нормализирането на теглото и свързаното с него подобряване на ин-

сулиновата чувствителност, се превръщат в терапевтичен императив, прекъсващ порочната верига от събития. Според препоръките на Световната здравна организация (WHO) от 1995 год. [12] освен приемливия диапазон на BMI между 20 и 25 кг/м² съществува и приемлива „средна точка“ при BMI = 21 кг/м², кореспондираща със старата терминология – „идеално телесно тегло“.

Няколко големи проучвания показват връзката между заболяемостта и увеличаването на телесното тегло при: BMI > 22 рискът от НИЗЗД се увеличава трикратно [6], BMI > 23 – започва да се увеличава смъртността от ИБС [13], BMI = 25 – рискът от диабет се увеличава осемкратно, рискът от ИБС нараства два пъти; BMI = 28 – средният BMI за изява на НИЗЗД, BMI = 30 – рискът от НИЗЗД се увеличава 40 пъти [8], BMI > 32 – общата смъртност се удвоява, BMI > 40 – несъвместимо с нормална професионална ангажираност и социална активност. The Health Professional „Follow-up Study“ [4] оценява риска от НИЗЗД във връзка с наднорменото тегло, изразено като актуален BMI; висцералното натрупване, преценено според обиколката на талията; ранното затлъстяване, оценено според BMI на 21-годишна възраст; абсолютното наддаване на тегло по време на зрелостта и наддаването на тегло в последните пет години. Неговото заключение е, че идеалното тегло трябва да се постигне още в младостта и да се поддържа през целия живот. В този смисъл мерки, целящи редукция на теглото, се налагат:

- при всички пациенти с BMI > 25 и особено BMI > 28;

- при BMI > 25 и наличие на вторични усложнения като НИЗЗД, хиперлипидемия, артериална хипертония;

- при висцерално затлъстяване, оценено според WHR или обиколката на талията, дори и при BMI < 25 (т. нар. „метаболично обезни с нормално тегло индивиди“).

Физиологични механизми за контрол на енергийния внос и енергийния разход

Повечето от стратегиите за редукция на телесното тегло се основават на идеята за баланс между енергийния внос и енергийния разход (включващ основна обмяна, постпрандиална термогенеза, физическа активност). Енергийният внос се контролира от апетита, който от своя страна е обект на периферни и централни механизми за регулация. Приемът на храна води до разтягане на стомашните стени и активиране на stretch-рецептори, свързани с аферентни вагусови окончания – така информация за обема на приетата храна достига до хипоталамичните регулаторни центрове. Друга регулаторна система е свързана със съставките на приетата храна и действа чрез освобождаване на различни гастроинтестинални хормони (холецистокинин, бомбезин, панкреасен полипептид). Тези хормонални и неврални стимули достигат до латералния хипоталамус (идентифициран преди повече от пет десетилетия като „център на апетита“), където се отделят множество класически и пептидергични невротрансмисери (серотонин, галанин, невропептид Y), свързващи се със специфични рецептори и повлияващи хранителното поведение. Смята се, че галанинът може да оказва влияние и върху предилекционното натрупване на масти чрез модифициране отговора на растежния хормон към различни стимули [1]. Еволюционното развитие е формирало механизми на централнонервна регулация, при които ситостта не е такъв категоричен императив, какъвто е гладът, за да се осигури натрупване на запаси под формата на мастни депа в периоди на изобилие и оцеляване при липса на храна. В условията на перманентно изобилие на храна и при липса на съзнателен контрол тези механизми неизбежно водят до затлъстяване. Някои индивиди обаче и при такива условия не наддават на тегло, което демонстрира значението на периферния метаболизъм, осигуряващ енергийния разход като балансиращ момент. *Основната обмяна* (около 60% от дневния енергиен разход) е

„енергийната цена“ на белтъчния синтез, механичната работа на сърцето, дишането, протонните помпи. Тя е свързана с количеството на свободната от масти тъкан (мускули и други белтъчни структури) и е дори повишена при затлъстели индивиди. *Физическата активност* осигурява около 20% от дневния разход на енергия; повечето изследвания показват значително намаление на физическата активност сред всички възрастови групи и това се смята за най-важна причина за увеличаващата се честота на затлъстяването [10]. *Постпрандиалната термогенеза* има два компонента: облигатна (енергийната цена на смилането, абсорбцията, метаболизирането и складирането на приетите хранителни съставки) и факултативна (свързана с метаболизма в кафявата мастна тъкан). Кафявата мастна тъкан в противовес на складиращата енергия бяла мастна тъкан притежава термогенна активност благодарение на наличието на един уникален *декупиращ протеин*, локализиран във вътрешната митохондриална мембрана на адипоцитите, който чрез експорт на аниони на мастните киселини води до декупиране на митохондриалното дишане от АТР-продукцията. Повишеното съдържание на декупиращ протеин в кафявата мастна тъкан след експозиция на ниски температури и постпрандиално е резултат на симпатиковата стимулация и свързване на норадреналина с **бета₃-адренергичния рецептор**, стимулиране на аденилатциклазата и активиране на цАМФ-зависимата протеинкиназа с два главни ефекта: активиране на хормон-сензитивната липаза и оттам разграждането на триглицеридите и стимулиране на транскрипцията на гена на декупиращия протеин. Съобщава се за връзка между висцералното затлъстяване и чувствителността на бета₃-адренорецепторите на висцералните адипоцити вероятно във връзка с промени в генотипа с повишена честота на **Arg-64-алела** [11]. Вероятно точно тази мутация представлява истинския „thrifty gene“ у Пима-индианците. Така бета₃-адренорецепторният полиморфизъм може да се използва за генетичен маркер за висцералното затлъстяване и синдрома на инсулинова резистентност.

Терапевтични възможности за постигане на отрицателен енергиен баланс

Отрицателен енергиен баланс с цел редукция на теглото може да се постигне както с намаляване на енергийния внос (диетолечение, евентуално прием на анорексигени и инхибитори на интестиналната абсорбция), така и с увеличаване на енергийния разход (физическа активност, препарати с термогенен ефект).

Основните терапевтични възможности за лечение на затлъстяването могат да бъдат систематизирани така:

I. ДИЕТА

– т. нар. „нулева диета“ с голяма загуба на активна телесна маса и опасност от ацидоза;

– *много нискокалорични диети (VLCD)* – съдържащи 400–500 ккал дневно и 40–50 г протеин от висок биологичен клас (млечен, яйчен) за период от 4–6 седмици, с мониториране на серумни електролити, креатинин, пикочна киселина, АКС, кръвна захар, кетонурия. Контраиндицирани са при нестабилна ангина пекторис, сърдечна недостатъчност и високостепенни аритмии, при изразена диабетна ретинопатия, нефропатия и автономна невропатия, подагра и психиатрични заболявания;

– *смесена хипокалорична диета* – 800–1500 ккал дневно, осигуряваща редукция на теглото средно с 0,5 кг седмично, подходяща и приемлива за голям брой пациенти за продължителен период от време с възможност за формиране на нови хранителни навици;

– *диети с елиминиране на една или повече хранителни съставки* (обикновено въглехидрати или мазнини) или основаващи се на принципа на „разделното хранене“;

– *богати на фибри диети* с ефект върху калорийния внос и баланса на хранителните вещества, повлияващи благоприятно гликемията и плазмените липиди.

II. ПОВЕДЕНЧЕСКА ТЕРАПИЯ

– комплекс от техники за модифициране на хранителното поведение чрез неговото регистриране и осъзнаване.

III. ФИЗИЧЕСКА АКТИВНОСТ

– освен повишаване на енергийния разход се постига подобряване на инсулиновата чувствителност и глюкозния толеранс, коригиране на дислипидемиите и съхраняване на ефективната телесна маса (предотвратяващо понижението на основната обмяна, често свързано с хипокалоричните режими). Благоприятният ефект върху инсулиновата чувствителност се проявява след 3–6 седмици редовни занимания и изчезва след прекъсване от няколко дни [5]. Препоръчват се всекидневни или поне пет пъти седмично аеробни упражнения с продължителност 20–30 мин до пулсова честота, равна на 150 минус годините на пациента. Акцентира се върху общата физическа активност като част от начина на живот.

IV. ХИРУРГИЧЕСКИ ИНТЕРВЕНЦИИ

– *механични* с отстраняване на мастна тъкан и малабсорбтивни с хирургически байпас на различни участъци от гастро-интестиналния тракт; с добър ефект при екстремно затлъстяване, но с множество постоперативни рискове (хиповитаминози, анемия, остеопороза, интестинален бактериален свръхрастеж) [7].

V. ФАРМАКОТЕРАПИЯ

– при резистентност или неуспех на диетолечението; при метаболитни, дегенеративни или кардиопулмонални усложнения на затлъстяването; при наличие на висцерално затлъстяване и други рискови фактори.

A. Препарати с централно действие

катехоламинергични (amphetamine и phenmetrazine) – изоставени поради развитието

на лекарствена зависимост и неблагоприятни кардиални ефекти,

серотонинергични (5-НТ) средства – въведеният в началото на 70-те години fenfluramine, представляващ рацемична смес от дясно- и левовъртящи стереоизомери. Изолираният десновъртящ изомер (Dexfenfluramine, Isolipan) е с по-малко странични ефекти и повишена анорексигенна активност. Той увеличава пресинаптичното освобождаване на серотонин и намалява обратното му поемане от синапсите, симулирайки по този начин ефекта на храна с високо въглехидратно съдържание. Освен намалявания калориен прием Dexfenfluramine селективно редуцира приема на въглехидрати и мазнини, запазвайки дела на протеините в диетата. Подходящ е при рефрактерно затлъстяване; при наличие на усложнения, свързани със затлъстяването; при затлъстяване, свързано със сезонни депресии; стрес-индуцирана компулсивна хиперфагия; пременструален синдром; преустановяване на тютюнопушенето. При НИЗЗД подобрява инсулиновата чувствителност независимо от загубата на тегло [2]; селективно намалява висцералните местни депа с повече от 30% след тримесечно лечение [9].

B. Препарати с периферно действие

1. *С ефект върху интестиналната абсорбция:*

– метилцелулоза
– алфа-глюкозидазни инхибитори (acarbose, miglitol)

– инхибитори на панкреасната и интестиналната липаза (ТНЛ-Tetrahydrolipstatin), намаляващи дигестията и абсорбцията на триглицеридите

2. *С термогенен ефект:*

– частичен термогенен ефект е налице при катехоламинергичните и серотонинергични анорексигени

– комбинация от ефедрин 20 мг (стимулиращ отделянето на норадреналин от симпатиковите нервни окончания) и кофеин 200 мг (инхибира аденозина, който потиска норадренали-

новата активност в синапсите) – комбинация, ефективна при по-високостепенно затлъстяване [3], при отсъствие на сърдечни усложнения

– бета₃-рецепторни агонисти: BRL 26830, RO 16-8714 – в процес на клинични изпитания

3. С ефект върху нивото на свободните мастни киселини (FFA) и съответно върху инсулиновата чувствителност:

– Асирітох (никотинов аналог, инхибитор на липолизата)

– Етомохір (инхибитор на митохондриалната карнитин-палмитоил-трансфераза).

Преценката за необходимостта и избор на един или комбинация от фармакологични препарати предполага индивидуален подход към всеки пациент с наднормено тегло. При всички случаи обаче това лечение е допълнение към нефармакологичните подходи за борба със затлъстяването, включващи промяна в стила на живот като задължително условие за борба със „синдрома на цивилизацията“.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Arvat E., E. Chigo, al. *Galanin reinstates the growth hormone response to repeated growth hormone-releasing-hormone administration in man*. Clin Endocrinol. 1992;36:347–350.

2. Breed J., W. Bronsveld, A. Kremen. *Effects of dexfenfluramine on body weight, blood pressure and glucose metabolism in obese hypertensive patients*. International Congress on Obesity, Toronto, 1994. Abstract.

3. Breum I., JK Redersen. *Comparison of an ephedrine/coffeine combination and dexfenfluramin in the treatment of obesity. A doubleblind multi-centre trial in general practice*. Int J Obes. 1994;18:99–103

4. Chan J., E. Rimm, G. Golditz et al. *Obesity, Fat Distribution, and Weight Gain as Risk Factors for Clinical Diabetes in Men*. Diabetes Care 1994] 17: 961–969.

5. Eriksson J., S. Tiamela, V. A. Koivisto: *Exercise and the metabolic syndrome*. Diabetologia (1997) 40:125–135.

6. Golditz GA, W. G. Willett, A. Rotnitzky: *Weight gain as a risk factor for clinical diabetes in women*. Ann Inter Med 1995, 122:481–486.

7. Kral J. *Overview of surgical techniques for treating obesity*. Am J Clin Nutr. 55 (1992).

8. Lean MEG, JK Powrie, AS Anderson: *Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes Med* 1990, 7:228–233.

9. Marks SJ, NR Moore, TDR Hockaday. *MRI detects a reduction in visceral but not subcutaneous fat in diabetes men treated with dexfenfluramine*. ASSO. 1993 Abstract.

10. Prentice AM, SA Jebb: *Obesity in Britain, gluttony or sloth?* BMJ 1995, 311:437–439.

11. Sakane, Yoshida, Kondo, Sakai: *Beta3-adrenergic-receptor polymorphism: a genetic marker for visceral fat obesity and the insulin resistance syndrome*. Diabetologia. 1997;40:200–204.

12. WHO Physical Status: *The use and interpretation of anthropometry*. Geneva CH. WHO Technical Report 854. World Health Organisation, 1995.

13. Willett WG, JE Manson et al: *Weight change, and coronary heart disease in women: risk within the „normal“ weight range*. JAMA 1995; 273:461–465.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р В. Христов,
Клиника по ендокринология,
Александровска болница
ул. „Г. Софийски“ 1, София 1431

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Dr. V. Christov
Clinic of Endocrinology,
1, G. Sofiiski Str., 1431 Sofia, Bulgaria

Нарушения във въглехидратния и липидния метаболизъм при жени с пролактиноми

М. Орбецова, М. Андреева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

Disturbances in carbohydrate and lipid metabolism in women with prolactinomas

M. Orbetzova, M. Andreeva

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

При 172 жени с пролактиноми са изследвани нарушенията във въглехидратния и липидния метаболизъм. Изявен захарен диабет се наблюдава само при 1% от болните, а нарушен въглехидратен толеранс - при 8% от тях. Налице е позитивна корелация между нивата на пролактина и площта под кривата на кръвната захар ($AUC_{\text{глю}}$) в хода на орален глюкозотолерантен тест (oГТТ).

Честотата на дислипидемия при нашите болни е значително по-висока (43%) от тази при нормалната популация. Преобладава хипертриглицеридемията (18%), следвана от хиперхолестеролемията (16%) и смесената дислипидемия (9%). Болните са подразделени на 4 групи съобразно индекса на телесна маса (BMI). Процентът на липидни нарушения е най-висок (51,72%) в групата с наднормено тегло (BMI = 25-30), следван от 48,57% в групата със затлъстяване (BMI > 30) и 45,9% в групата с нормално

Abstract

Disturbances in carbohydrate and lipid metabolism were studied in 172 women with prolactinomas. Overt diabetes mellitus was observed in only 1% of the patients and impaired glucose tolerance in 8% of them. There was a positive correlation between the prolactin levels and the area under the curve of the blood sugar (AUC_{glu}) during an oral glucose tolerance test (OGTT).

The frequency of dyslipidaemia in our patients was significantly higher (43%) than in normal population. Hypertriglyceridaemia (18%) predominated, followed by hypercholesterolaemia (16%) and mixed dyslipidaemia (9%). The patients were divided in four groups according to their BMI. The percentage of lipid disturbances was the highest (51.72%) in the group with overweight (BMI = 25-30), followed by 48.57% in the group with obesity (BMI > 30) and 45.9% in the group with normal weight (BMI = 19-25). Hypertriglyceridaemia was seen in one woman with BMI < 19.

тегло (BMI = 19–25). Хипертриглицеридемия се наблюдава при 1 жена с BMI < 19.

Данните предполагат, че различни фактори повлияват въглехидратния и липидния метаболизъм при хиперпролактинемични болни.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хиперпролактинемия, пролактином, захарен диабет, липиден метаболизъм.

Пролактинът е познат главно като матротропен хормон с отношение и към репродуктивната функция на организма. Той показва широк спектър от биологични въздействия, включително върху метаболитния контрол и водно-електролитния баланс, при много животински видове [4]. Изказва се предположение, че пролактинът е диabetогенен хормон. Интересно е, че за разлика от СТХ, който е липолитичен, пролактинът е липогенетичен, въпреки че двата хормона са от една и съща група.

Малко от метаболитните ефекти на пролактина са доказани при хора. Проучванията, извършвани при различни хиперпролактинемични състояния като бременност [13], прилагане на овчи пролактин у хипофизектомирани диабетници [1], ендогенна хиперпролактинемия [9, 10, 14], са показали противоречиви резултати по отношение на възможната диabetогенна роля на хормона при хора.

До момента у нас, въпреки богатия клиничен материал, няма целенасочени проучвания за ролята на пролактина върху нарушенията на въглехидратната и мастната обмяна.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Извършено е ретроспективно проучване върху 172 жени с пролактиноми на възраст от 15 до 47 години, средна възраст $30,93 \pm 7,1$ години. Хипофизарните аденоми са визуализирани с помощта на компютърна томография на села турчика. В 122 от случаите е извършена оперативна интервенция и аденомите са допълнително хистологично потвърдени.

Въглехидратните нарушения са преценявани според критериите на СЗО за нивата на

The data suggested that different factors influence carbohydrate and lipid metabolism in hyperprolactinemic patients.

KEY WORDS: hyperprolactinaemia, prolactinoma, diabetes mellitus, lipid metabolism

кръвната захар в хода на стандартен оГТТ. Кръвната захар е определяна по глюкозо-оксидазен метод. Плазмените холестерол и триглицериди са анализирани по ензимни методи с използване на реагентни китове. Пролактинът е определен чрез RIA и IRMA методи с помощта на комерсиални китове.

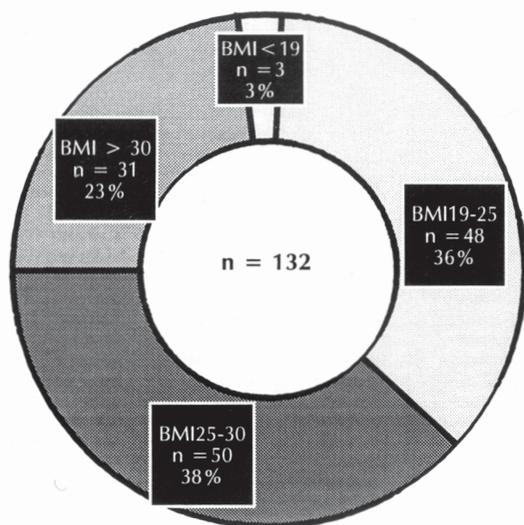
За анализ на данните е използван компютърен статистически пакет, $p < 0,05$ е приемано за ниво на значимост. Резултатите са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение. Дисперсионен анализ на данните е извършен при 132 от болните, които са разделени на 4 групи според индекса на телесна маса (BMI), (фиг. 1). BMI < 19 е приет за поднормено тегло, BMI = 19-25 – за нормално тегло, BMI = 25–30 – за наднормено тегло и BMI > 30 – за затлъстяване.

РЕЗУЛТАТИ

1. Изявен захарен диабет се наблюдава само при 2 (1%) от изследваните 172 болни с пролактиноми, а нарушен въглехидратен толеранс – при 14 (8%) от тях (фиг. 2). Налице е сигнификантна корелация ($P < 0,05$) между нивата на пролактина и $AUS_{\text{глю}}$ в хода на оГТТ (табл. 1, фиг. 3).

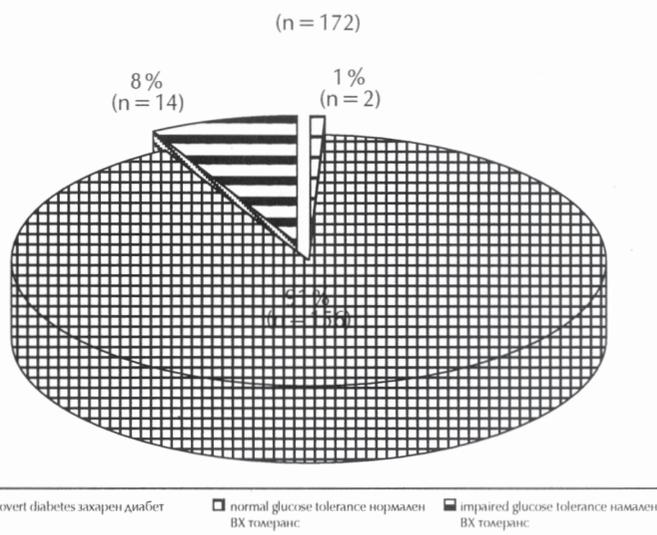
2. Честотата на липидни нарушения при изследваните болни е очевидно по-висока (43%) в сравнение с нормалната популация. Преобладава хипертриглицеридемията (18%), следвана от хиперхолестеролемията (16%) и смесената дислипидемия (9%) (фиг. 4).

3. Процентът на липидни нарушения е най-висок (51,72%) при групата с наднормено тегло (BMI = 25-30), следван от този (48,57%) при групата със затлъстяване (BMI > 30) и



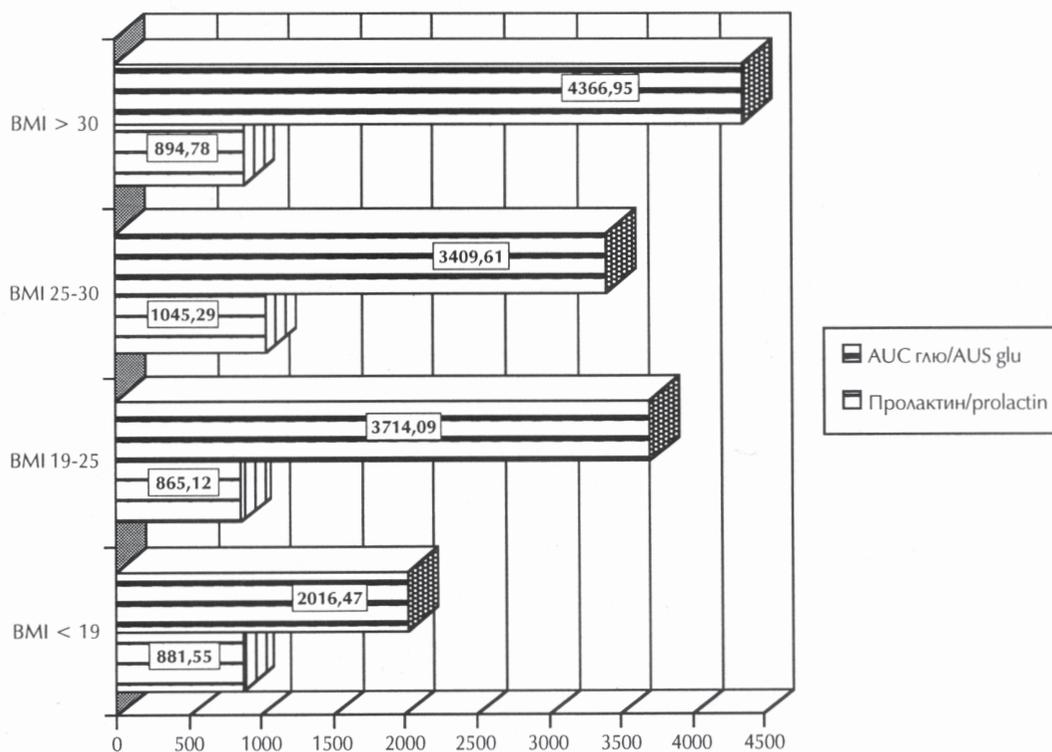
Фиг. 1. Разпределение на жени с пролактиноми според BMI

Fig. 1. Distribution of women with prolactinomas according to BMI



Фиг. 2. Въглехидратни нарушения при жени с пролактиноми

Fig. 2. Carbohydrate disturbances in women with prolactinomas



Фиг. 3. Средни нива на пролактин и AUC glu при жени с пролактиноми според BMI

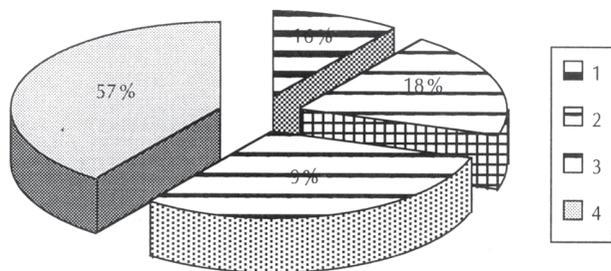
Fig. 3. Mean levels of prolactin and AUC glu in women with prolactinomas according to BMI (n = 132)

45,9% – при групата с нормално тегло (BMI = 19–25). При групата с поднормено тегло (BMI < 19), състояща се от 3 жени, у 1 от тях (33,3%) се наблюдава хипертриглицеридемия (фиг. 5).

4. Ако болните с поднормено тегло се изключат поради много малкия си брой и невъз-

можност за статистическа съпоставка, изследваните показатели, сравнени между останалите три групи, са както следва (фиг. 6):

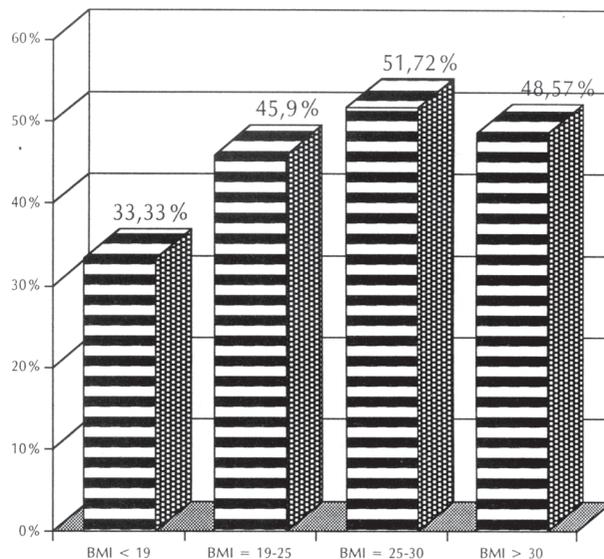
4. 1. Кръвната захар е най-висока ($4,46 \pm 0,31$ mmol/l) в групата с наднормено тег-



1. Хипертриглицеридемия/hypertriglyceridaemia
2. Хиперхолестеролемиа/ hypercholesterolaemia
3. Смесена дислипидемия/mixed dyslipidaemia
4. Нормален статус/normal state – 57%

Фиг. 4. Нарушения в липидния метаболизъм при жени с пролактиноми

Fig. 4. Lipid disturbances in women with prolactinomas (n = 172)



Фиг. 5. Честота на липидните нарушения при жени с пролактиноми според BMI

Fig. 5. Rate of lipid disturbances in women with prolactinomas according to BMI

Таблица 1. / Table 1.

Коефициенти на корелация Correlation coefficients								
	Възраст AGE	ИТМ BMI	ПРЛ PRL	ГЛЮ GLU	Σ глю/glu	AUC глю/glu	ХОЛ CHOL	ТГА TGL
Възраст AGE	1,0000	0,2992 p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	0,2425 p < 0,05	p > 0,05
ИТМ BM		1,0000	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
ИПРЛ PRL			1,0000	p > 0,05	p > 0,05	-0,1761 p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05
ГЛЮ GLU				1,0000	0,7153 p < 0,05	0,6530 p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05
Σ глю/glu					1,0000	0,9595 p < 0,05	0,1812 p < 0,05	p > 0,05
AUC глю/glu						1,0000	0,2213 p < 0,05	p > 0,05
ХОЛ CHOL							1,0000	0,2741 p < 0,05
ТГА TGL								1,0000

ло, следвана от $3,79 \pm 0,4$ mmol/l в групата със затлъстяване и $3,57 \pm 0,32$ mmol/l в групата с нормално тегло. Разликите са статистически значими, $P < 0,05$.

4. 2. Холестеролът е сигнификантно най-висок ($6,05 \pm 0,44$ mmol/l) при групата с над-

нормено тегло и най-нисък при групата със затлъстяване ($5,51 \pm 0,56$ mmol/l), като групата с нормално тегло заема междинно положение ($5,79 \pm 0,45$ mmol/l), $P < 0,05$.

4. 3. Нивата на триглицеридите са най-високи при групата с наднормено тегло ($1,85 \pm$



Фиг. 6. Изходни средни нива на кръвна захар, холестерол и триглицериди при жени с пролактиноми според BMI (n = 132)
Fig. 6. Mean levels of blood sugar, cholesterol and triglycerides in women with prolactinomas according to BMI (n = 132)

0,22 mmol/l, $P < 0,05$) и сходни в групите със затлъстяване и нормално тегло ($1,64 \text{ mmol/l} \pm 0,37$, респ. $1,64 \text{ mmol/l} \pm 1,3$).

ОБСЪЖДАНЕ

Изявен захарен диабет се открива само при 1% от изследваните 172 жени с пролактиноми, а нарушен въглехидратен толеранс – при 8% от тях, като всички болни с въглехидратни нарушения са с наднормено тегло или затлъстяване. Очевидно пролактинът не може да бъде приет като диabetогенен хормон, въпреки че някои проучвания при животни и хора предполагат подобно действие.

Прилагането на препарат от овчи пролактин е индуцирало захарен диабет у частично панкреатектомирани котки и кучета [8]. Последващи подобни проучвания при здрави кучета са показали хипергликемия [12] и промени в метаболизма на свободните мастни киселини (СМК) [15]. При хора не е доказано участие на пролактин в патогенезата на захарния диабет. Серум-

ните нива на пролактин при пациенти с лекуван захарен диабет са намерени нормални, а при пациенти с диabetна кетоацидоза – нормални или само леко повишени [7]. Това показва, че този хормон няма пряко отношение към метаболитната декомпенсация.

При пациенти с пролактиноми някои автори намират нарушен въглехидратен толеранс в съчетание с хиперинсулинемия [6]. При жени с ендогенна нетуморна хиперпролактинемия са намерени нормални кръвнoзахарни нива при лека хиперинсулинемия [9]. Цитираните проучвания са при малък брой болни, съответно 8 и 9 души. Нашето проучване е с ретроспективен характер и не разполагаме с данни за инсулинемията в хода на oГТТ, но откриваме сигнификантна корелация между нивата на пролактин и площта под кривата на кръвната захар ($AUC_{\text{глю}}$).

Всички горепосочени данни говорят, че пролактинът най-вероятно оказва диabetогенен ефект при болни с ограничен панкреасен резерв. Интерес ще представляват по-нататъшни

проучвания върху инсулиновата чувствителност и състоянието на инсулиновите рецептори при хиперпролактинемия. В тази насока при изследване на периферния глюкозен метаболизъм в мускулите на пациенти с хиперпролактинемия Foss и сътр. откриват намалена инсулинова чувствителност [6]. Понастоящем е в ход наше сравнително проучване, проследяващо зависимостта между пролактина, инсулина, кръвната захар и триглицеридите в хода на оГТТ при болни с пролактомини.

Намерено е, че пролактинът стимулира липогенезата, респективно затлъстяването, при 25 вида от основните класове гръбначни [11]. Ние установяваме наднормено тегло при 38%, а затлъстяване – при 23% от нашите пациентки, т.е. засегнати са 61% от изследваната популация. Проучвания върху хамстери показват, че пролактинът стимулира липогенезата чрез засилване на липогенетичния отговор към инсулин. Лечение с бромокриптин драстично намалява липогенетичния отговор към инсулина [2], както и броя на инсулиновите рецептори [3] по време на чувствителния за това въздействие интервал от денонощието. Нашият клиничен опит също показва, че в хода на продължително лечение с бромокриптин без спазване на хипокалориен диетичен режим настъпва редуция на тегло от 3 до 20 kg (непубликувани данни).

При изучаване на култури от хепатоцити е доказано, че пролактинът има директен стимулиращ ефект върху хепаталната липогенеза, и то само когато е добавен към хепатоцитната култура в определено време на денонощието [4]. Липогенезата се явява може би вследствие на един циркаден ритъм на чувствителността на черния дроб към действието на инсулина, което на свой ред се засилва от пролактина в специфична зависимост от времето (преди поява на светлината).

В допълнение на тези въздействия върху черния дроб е намерено, че супресията на концентрацията на СМК при пациенти с хиперпролактинемия е намалена в хода на орално натоварване с глюкоза, което показва нарушен антилиполитичен ефект на инсулина в периферната мускулатура. Обикновено супресирацията ефект на инсулина върху липолизата е по-слабо изразен от стимулиращия му ефект върху глю-

козния „uptake“ в мускулите [5]. Следователно трайният ефект на пролактина върху липидния метаболизъм е комплексен – повишена липогенеза и намалена локална липолиза.

При нашите болни с пролактомини холестеролът и триглицеридите при групата с наднормено тегло са по-високи от тези при групата със затлъстяване, а триглицеридите в групата със затлъстяване и тази с нормално тегло са еднакви по стойност. Това показва, че първичният патогенетичен механизъм за поява на липидни аномалии е самата хиперпролактинемия, а затлъстяването е вторично явление с подчертана фазовост на развитие.

В заключение ние намираме, че пролактинът няма явен диabetогенен ефект и повлиява главно липидния метаболизъм, като това действие не корелира със степента на наднорменото тегло. При пролактомини най-вероятно различни фактори допринасят за ранна поява на инсулинова резистентност в мастната тъкан, което подлежи на по-нататъшно изясняване.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Beck, J. C., A-Gonda, M. A. Hamid et al. Some metabolic changes induced by pituitary growth hormone and purified ovine prolactin. *Metabolism*, 13, 1964, 1108–1134.
2. Cincotta, A.H. & A.H. Meier. Prolactin permits the expression of a circadian variation in lipogenic responsiveness to insulin in hepatocytes of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Journal of Endocrinology*, 106, 1985, 173–176.
3. Cincotta, A. H. & A.H. Meier. Prolactin permits the expression of a circadian variation in insulin receptor profile in hepatocytes of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Journal of Endocrinology*, 106, 1985, 177–181.
4. Cincotta, A.H. & A. H. Meier. Prolactin influences the circadian rhythm of lipogenesis in primary cultured hepatocytes. *Hormone Metabolic Research*, 21, 1989, 64–68.
5. Foss, M. C., M.J.A. Saad, G.G.F. Paccola et al. Peripheral glucose metabolism in acromegaly. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 72, 1991, 1048–1053.
6. Foss, M. C., F. J. A. Paula, G. M. G. F. Paccola et al. Peripheral glucose metabolism in human hyperprolactinemia. *Clinical Endocrinology*, 43, 1995, 721–726.
7. Haussen, K. F. & P.A. Torjesen. Increased serum prolactin in diabetic ketotic acidosis – correlation between serum sodium and serum prolactin concentration. *Acta Endocrinologica*, 85, 1977, 372–378.

8. Houssay, B.A., J. C. Panhos. Diabetogenic action of pituitary hormones on adrenalectomized hypophysectomized dogs. *Endocrinology*, 59, 1956, 637–641.

9. Johnston, D. G., K. G. M. M Alberti, M. Natrass et al. Hyperinsulinaemia in hyperprolactinaemic women. *Clinical Endocrinology*, 13, 1980, 361–368.

10. Katz, E.J., R.A. Donald, D.W. Beaven et al. Lack of effect of hyperprolactinemia on glucose disposal and insulin secretion in patient with prolactinoma. *Hormone and Metabolic Research*, 13, 1981, 667–669.

11. Meier, A-H. Pathophysiology of prolactin in lower vertebrates. *American Zoologist*, 15, 1975, 905–916.

12. Rathgeb 1, B. Winkler, R. Steele et al. Effect of ovine prolactin administration on glucose metabolism and plasma insulin levels in the dog. *Endocrinology*, 88, 1971, 718–722.

13. Skouby, S. O., C. Kuhl, P. J. Hornnes et al. Prolactin and glucose tolerance in normal and gestational diabetic pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 67, 1986, 17–20.

14. Vigas, M., 1. Klimes, J. Jurcovicova et al. Acute elevation of endogenous prolactin does not influence glucose homeostasis in healthy men. *Physiological Research*, 42, 1993, 341–345.

15. Winkler, B., 1. Rathgeb, R. Steele et al. Effect of ovine prolactin administration on free fatty acid metabolism in the normal dog. *Endocrinology*, 88, 1971, 1349–1352.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

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

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr. M. Orbezova
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,
6, "D. Gruev" Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Всяка седмица

ФОРУМ

МЕДИКУС

*вестникът
на професионалистите
в медицината*

СОФИЯ 1202
ул. „Ил. Макариополски“ 10
тел./факс 02/33 41 84
02/33 40 23, 02/33 50 18
гл. ред. Дарина Стоева

Каликреинова активност при болни със Синдрома на Cushing в хода на краткотрайно приемане на рамиприл

С. Захаријева, С. Торбова*, Ж. Вергилова, М. Орбецова, П. Ангелова-Гатева

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

* Национален център по сърдечно-съдови заболявания и рехабилитация

Kallikrein activity in patients with Cushing's syndrome during short-term Ramipril treatment

S. Zacharieva, S. Torbova*, G. Vergilova, M. Orbetzova, P. Angelova-Gateva

Clinical centre of endocrinology and gerontology, Medical university, Sofia

* National Centre of Cardiovascular Diseases and Rechabilitation – Sofia

Резюме

Изследването е направено при 11 болни със синдрома на Cushing (10 с болест на Cushing и 1 с надбъбречен аденом) и 11 болни с есенциална хипертония. Проследени са кръвното налягане, каликреиновата активност, натрия и калия в плазма и урина преди и след тридневно приемане на блокера на конвертиращия ензим рамиприл. Болните със синдрома на Cushing не показват значими разлики в нивата на плазмена-

Abstract

The study comprises 11 patients with Cushing's syndrome (10% with Cushing's disease and 1 with adrenal adenoma) and 11 patients with essential hypertension. Blood pressure, kallikrein activity, sodium and potassium in both plasma and urine are measured before and after 3-day oral treatment with the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril.

Plasma and urinary kallikrein activity lev-

та и уринната каликреинова активност спрямо болните с есенциална хипертония. И при двете групи болни краткотрайното приемане на рамиприл понижава значимо систоличното и диастоличното кръвно налягане и каликреиновата активност в плазмата и урината. Получените резултати не дават основание да се приеме съществена роля на каликреин-кининовата система в патогенезата на хипертонията при синдрома на Cushing. Понижението на каликреиновата активност след рамиприл вероятно се дължи на промени в бъбречната хемодинамика.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: синдром на Cushing, каликреинова активност.

Конвертирацията ензим (кининаза II) катализира от една страна превръщането на ангиотензин I в ангиотензин II, а от друга – разграждането на кинините до неактивни метаболити. Антихипертензивният ефект на инхибиторите на конвертирацията ензим е свързан не само с блокирането на синтеза на ангиотензин II, но и с натрупването на вазодилаторни кинини поради забавения им метаболизъм [6]. Рамиприлет е мощен дългодействащ инхибитор на конвертирацията ензим от втора генерация [5]. Клинични проучвания показват, че доза от 2,5–5 mg е ефикасна при около две трети от болните с лека до умерена хипертония.

При около 80% от болните със синдрома на Cushing се среща артериална хипертония. Допускат се различни механизми в нейната патогенеза: повишена продукция на ангиотензиноген [9], повишен съдов отговор към вазопресорни субстанции [18], повишен минералкортикоиден ефект [21], намалена активност на вазодепресорните системи като каликреин-кининовата и простагландините [18].

Целта на настоящото проучване е да се изследва каликреиновата активност в урина и плазма при болни със синдром на Cushing и

els in patients with Cushing's syndrome and with essential hypertension do not show significant differences. Short-term treatment with ramipril leads to significant decrease of systolic and diastolic blood pressure as well as plasma and urinary kallikrein activity in both groups. Our findings do not support essential role of kallikrein-kinin system in the pathogenesis of hypertension of Cushing's syndrome. The decrease of kallikrein activity after ramipril is possibly due to renal hemodynamic changes.

KEY WORDS: Cushing's syndrome, kallikrein activity.

есенциална хипертония преди и след тридневно приемане на рамиприл в доза 5 mg дневно.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването е направено върху 11 болни с хиперкортизолизъм. От тях 10 са с болест на Cushing и 1 с надбъбречен аденом. Диагнозата е поставена въз основа на следните критерии: типична клинична картина, плазмени нива на кортизола и АКТХ, нарушен кортизолов ритъм, повишен свободен кортизол в урината, резултати от теста с 2 и 8 mg дексаметазон. Основните характеристики на болните със синдрома на Cushing са представени в табл. 1. Диагнозата е потвърдена след проведеното оперативно лечение (при 5 болни транссфеноидална аденомектомия и при 5 болни адреналектомия) и резултатите от хистологичното изследване.

За сравнение е използвана група от 11 болни с есенциална хипертония (II стадий по СЗО), сходна по пол и възраст (8 жени и 3 мъже на средна възраст $43,63 \pm 2,11$ г) с тази на болните със синдрома на Cushing. При всички болни приемането на медикаменти, които могат да повлияят на изследваните показатели, е прекра-

тено една седмица преди експеримента. Болните са били на обичайния си хранителен режим.

Рамиприл (Триатек – Laboratoires Hoechst) в доза 5 mg еднократно дневно per os е приеман в продължение на 3 дни. В началото (първи ден) и края (четвърти ден) на изследвания период са вземани кръвни и уринни (от 24-часова урина) проби за определяне на каликреиновата активност и електролитите. Кръвното налягане е измерено в седящо положение със стандартен живачен сфигмоманометър, като е вземана средната стойност от три определяния.

Определянето на каликреиновата активност е извършено по модифициран метод на Amundsen и сътр. [1]. Подробностите на методиката са описани в предишна работа [16]. Нормалните стойности за каликреиновата ак-

тивност в урината са 17,49–77,65 KU/24 ч, а за каликреиновата активност в плазмата – 102,92–174,38 KU/l. Плазменият и уринният кортизол са определяни по спектрофлуорометричен метод. АКТХ е определян с търговски набори. Натрият и калият в серума и урината са определяни чрез пламъкова фотометрия.

Статистическата обработка на данните е извършена по метода на вариационния анализ с Т – тест на Стюдент–Фишер.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Тридневното приемане на рамиприл в обичайната терапевтична доза понижава значително кръвното налягане и при двете групи болни, което показва, че е постигната ефективна блока-

Таблица 1. / Table 1.

Основни характеристики на болните със Синдрома на Cushing Main clinical data of patients with Cushing's syndrome				
N	Възраст/Пол age/sex	Диагноза diagnosis	Проведено лечение Previous treatment	Свободен кортизол в урината urinary free cortisol (H-60-180 mg/24 ч) (N-60-180 mg/24 ч)
1.	54/ж (f)	болест на Cushing Cushing's disease	новооткрит newly diagnosed	412,6
2.	33/ж (f)	болест на Cushing Cushing's disease	4 г./трансфеноидална аденомектомия 4 years/transphenoidal adenomectomy	598,9
3.	35/м (m)	болест на Cushing Cushing's disease	15 г./левостранна адrenaлектомия 15 years/left side adrenalectomy	356,2
4.	43/ ж (f)	болест на Cushing Cushing's disease	новооткрит newly diagnosed	211,3
5.	48/ ж (f)	болест на Cushing Cushing's disease	новооткрит newly diagnosed	280,3
6.	36/ ж (f)	болест на Cushing Cushing's disease	новооткрит newly diagnosed	219,99
7.	45/ м (m)	болест на Cushing Cushing's disease	новооткрит newly diagnosed	486,83
8.	43/ ж (f)	болест на Cushing Cushing's disease	12 г./десностранна адrenaлектомия 12 years/right side adrenalectomy	344,7
9.	46/ ж (f)	болест на Cushing Cushing's disease	4 г./десностранна адrenaлектомия 4 years/right side adrenalectomy	211,13
10.	59/ ж (f)	болест на Cushing Cushing's disease	новооткрит newly diagnosed	198,2
11.	43/ м (m)	аденом на надбъб- речната жлеза adrenal adenoma	новооткрит newly diagnosed	229,1

да на конвертиращия ензим. Не се наблюдават съществени промени в нивата на плазмените и уринните електролити, както и в диурезата след рамиприл. Бъбречната каликреин-кининова система участва в регулацията на водно-електролитното равновесие и контрола на кръвното налягане [19]. В някои проучвания се установява намалена каликреинова активност при есенциална и някои форми на експериментална хипертония [3, 13]. Изследвания върху по-големи групи не потвърждават тези данни поради припокриване на резултатите между хипертоници и здрави лица [11]. Литературните данни, отнасящи се до състоянието на каликреин-кининовата система

при хиперкортизолизъм са оскъдни. Инжектирането на кортикостерон и АКТХ предизвиква значимо понижаване на уринната каликреинова екскреция при плъхове [2]. Saruta и сътр. [18] установяват намалена каликреинова активност в урината при болни със синдром на Cushing [18]. Цитираните експериментални и клинични проучвания дават основание да се допусне участие на каликреин-кининовата система в патогенезата на хипертонията при хиперкортизолизъм.

Нашите резултати не показват съществени различия в уринната и плазмената каликреинова активност между болните със синдром на Cushing и тези с есенциална хипертония. При две-

Таблица 2. / Table 2.

Промени в изследваните показатели преди и след приемане на рамиприл при 11 болни със синдром на Cushing и 11 болни с есенциална хипертония Changes in investigated variables before and after Ramipril treatment in 11 patients with Cushing's syndrome and 11 patients with essential hypertension				
	Синдром на Cushing n = 11 Cushing's syndrome n = 11		Есенциална хипертония n = 11 essential hypertension n = 11	
	изходни basal	рамиприл ramipril	изходни basal	рамиприл ramipril
Систолично кръвно налягане (mm Hg) Systolic blood pressure (mm Hg)	182.27 ± 5.96	171.82 ± 4.68***	153.9 ± 7.98 ⁺	138.81 ± 7.95*** ++
Диастолично кръвно налягане (mm Hg) Diastolic blood pressure (mm Hg)	105.9 ± 2.11	99.54 ± 2.37*	103.18 ± 3.8	99.63 ± 5.24*
Каликреинова активност в урината (KU/24ч) Urinary kallikrein activity (KU/24h)	38.72 ± 3.67	26.29 ± 3.2***	35.9 ± 2.06	22.57 ± 1.85***
Каликреинова активност в плазмата Plasma kallikrein activity (KU/l)	136.24 ± 12.51	88.75 ± 12.4***	141.9 ± 9.04	106.39 ± 7.56***
Диуреза (ml/24ч) Urinary volume (ml/24h)	1300 ± 63.24	1530 ± 156.48	1312.73 ± 95.57	1339.1 ± 95.25
Натрий в урината (mmol/24ч) Urinary sodium (mmol/24h)	173.86 ± 18.86	164.06 ± 13.14	189.97 ± 25.11	170.93 ± 21.84
Калий в урината (mmol/24ч) Urinary potassium (mmol/24h)	48.06 ± 5.93	53.5 ± 6.7	49.47 ± 7.37	51.24 ± 5.62
Натрий в серума (mmol/l) Serum sodium (mmol/l)	150.18 ± 0.97	151.8 ± 1.79	143.73 ± 1.29	142.8 ± 1.13
Калий в серума (mmol/l) Serum potassium (mmol/l)	4.5 ± 0.25	4.68 ± 0.19	4.24 ± 0.07	4.18 ± 0.06

Стойностите са представени като ($\bar{X} \pm m$) *p < 0.05 ; *** p < 0.001 спрямо изходните (versus basal)
 Values are presented as (mean ± SE) ⁺p < 0.05; ⁺⁺p < 0.01 спрямо болните със синдром на Cushing (versus patients with Cushing's syndrome)

те групи болни стойностите на каликреиновата активност са в границите на нормата за здрави лица.

Клиничните данни относно ефекта на инхибиторите на конвертиращия ензим върху каликреин-кининовата система са противоречиви. Плазмените кинини са в ниски концентрации поради бързото им разграждане, което е причина за методическите трудности, свързани с тяхното определяне. Приема се, че маркер за състоянието на каликреин-кининовата система е каликреиновата активност [19]. В предишни проучвания инхибиторите на конвертиращия ензим не променят [7], повишават [14] или намаляват [15, 17] каликреина в урината при болни с есенциална хипертония.

Нашите резултати показват достоверно понижение на каликреиновата активност в урината и плазмата при двете групи болни след тридневен приемане на рамиприл. Намаление на каликреиновата активност след четириседмично лечение с периндоприл установихме в предишно проучване при болни с есенциална хипертония [22].

Експериментални данни показват, че промени в бъбречната хемодинамика водят до реципрочни промени в освобождаването на каликреин и ренин. Така понижението на бъбречното перфузионно налягане намалява екскрецията на каликреин и освобождаването на ренин в изолиран бъбрек на плъх [12]. Инхибиторите на конвертиращия ензим осъществяват хипотензивния си ефект чрез понижаване на периферната [20] и бъбречната [14] съдова резистентност. Рамиприльт снижава значително гломерулната филтрация на плъхове, подложени на хипонатриев режим [8]. Намалението на каликреиновата активност при изследваните от нас болни би могло да се обясни с понижената бъбречна съдова резистентност, респективно с намаленото перфузионно налягане след приемането на рамиприл. За тези промени в каликреиновата активност вероятно допринася и намалената продукция на ангиотензин II и алдостерон, за които има данни, че са стимулатори на бъбречната продукция на каликреин [4,10].

В заключение резултатите от настоящото проучване не подкрепят схващането за съществена роля на каликреин-кининовата система в патогенезата на хипертонията при синдрома на Cushing. Понижението на каликреиновата активност след приемане на блокер на конвертиращия ензим е вероятен отговор, насочен срещу критичното понижение на бъбречното перфузионно налягане и гломерулната филтрация.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Anmundsen, E., J. Putter, P. Friberger et al; Method for determination of glandular kallikrein by means of chromogenic tripeptide substrate., *Adv Exp. Med. Biol.*, 120 A, 1979, 83–95.
2. Binner, G., R. Autenrieth, M. Marin – Grez et al: Changes in urinary kallikrein activity in steroid induced hypertension; *Serono Symposium 50, „Endocrinology of Hypertension”* (eds Mantero, F., EG Biglieri, C. R. W. Edwards). 1982, Academic Press, London and New York, pp 307–313.
3. Favaro, S., B. Barrio, A. Antonello et al; Renal kallikrein content of spontaneously hypertensive rats., *Clin. Scin.*, 49, 1975, 69 – 71.
4. Fejes – Tóth, G., A. Náray – Fejes – Tóth; Effect of aldosterone on urinary kallikrein and prostaglandin excretion in the rat. *J. Physiol.*, 354, 1984, 79–88.
5. Frampton, J.E., D.H. Peters: Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure., *Drugs*, 49, 1995, 440–466.
6. Hecker, M., I. Pörsti, A.T. Bara et al: Potentiation by ACE inhibitors of the dilator response to bradykinin in the coronary microcirculation: interaction at the receptor level., *Br. J. Pharmacol.*, 111, 1994, 238–244.
7. Imura, O., K. Shimamoto; Role of kallikrein-kinin system in the hypotensive mechanisms of converting enzyme inhibitors in essential hypertension. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 13 (Suppl.3) 1989, S 63–S 66.
8. Jover, B., A. Hérizi, A. Mimran: Chronic kinin blockade and effect of ramipril in renal adaptation to sodium restriction., *Hypertension*, 27, 1996, 79–84.
9. Krakoff, L. R., F. Eljovich: Cushing's syndrome and exogenous glucocorticoid hypertension. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 10, 1981, 479–488.
10. Mac Farlane, N. A. A., I. H. Mills, E.P. Wraight; Changes in kallikrein excretion during arterial infusion of angiotensin., *J. Endocrinol.*, 61, 1974, 72 P.

11. Margolius, H.S.: Tissue kallikreins and kinins: regulation and roles in hypertensive and diabetic diseases., *Annu. Rev. Pharmacol.*, 29, 1989, 343–364
12. Misumi, J., F. Alhenc – Gelas, M.Marre et al: Regulation of kallikrein and renin release by the isolated perfused rat kidney., *Kidney Int.*, 24, 1983, 58–65.
13. Nakahashi, J., K.Shimamoto, N.Ura et al: Comprehensive studies on the renal kallikrein-kinin system in essential hypertension. In: Greenbaum, L.M.Margolius, H.S. (eds) *Kinin IV. Part B. Adv. Exp. Med. Biol.*, 198 B, 1986, 351–357.
14. Nishiyama, K., T. Igar, S. Nanba et al: Long-term effects of delapril on renal function and urinary excretion of kallikrein, prostaglandin E₂ and thromboxane B₂ in hypertensive patients., *Am. J. Hypertens.* 4 (1, Pt 2 1991, S 52–S 53.
15. Ohman K. P., B. E. Karlberg, O. R. Nilsson et al: Captopril, aldosterone and urinary kallikrein in primary hypertension., *Clin. Exp. Hypertens.*, 5, 1983, 523–529.
16. Orbetzova M, S.Zacharieva, P.Angelova–Gateva et al: Effects of indomethacin and meclofenamate on kallikrein activity and a stable metabolite of prostaglandin E₂ in healthy subjects., *Endocrinology & Metabolism*, 2, 1995, 33–37.
17. Quilley, J., K. L. Duchin, E. M. Hudes et al: The antihypertensive effect of captopril in essential hypertension: Relationship to prostaglandins and kallikrein-kinin system., *J.Hypertens.*, 5, 1987, 121–128.
18. Saruta, T., H.Suzuki, M.Handa et al: Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome., *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 62, 1986, 275–279.
19. Scicli, A.G., O.A. Carretero: Renal kallikrein-kinin system., *Kidney Int.*, 29, 1986, 120–130.
20. Tarazi, R. C., E. L. Bravo, F. M. Found et al: Hemodynamic and volume changes associated with captopril., *Hypertension*, 2, 1980, 576–585.
21. Ulick, S., J. Z. Wang, J. D. Blumenfeld et al: Cortisol inactivation overload: a mechanism of mineralcorticoid hypertension in the ectopic adrenocorticotropin syndrome., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74, 1992, 963–967.
22. Zacharieva, S., S. Torbova, M. Orbetzova et al: Effect of perindopril treatment on plasma and urine kallikrein activity and the stable metabolite of prostaglandin E₂ in patients with essential hypertension. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 18, 1996, 205–209.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р С. Захариева, КЦЕГ
бул. „Дамян Груев“ №6, 1303, София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. Dr. S. Zacharieva
Clinical-Centre of Endocrinology and Gerontology,
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Оценка на окислителен стрес при стрептозотоцинов диабет у плъхове

Н. Овчарова, П. Ангелова-Гатева, Д. Коев, Г. Дашев

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

Evaluation of oxidative stress in streptozotocin diabetes mellitus in rats

N. Ovcharova, P. Angelova-Gateva, D. Koev, G. Dashev

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Целта на това проучване е да се оценят някои показатели, характеризиращи окислителния стрес при стрептозотоцинов (СТЦ) захарен диабет.

Захарният диабет е индуциран с еднократна доза СТЦ 60 mg/kg тегло при 21 Вистар плъхове на възраст 2 месеца. Шестдесет дни след началото на захарния диабет животните са убивани и са получавани тъканни хомогенати от сърце, черен дроб и бъбреци, изготвени при рН 7,4. Общият белтък, супероксид дисмутаза (СОД) и тоталният антиоксидантен капацитет (ТАОК) са изследвани в серум и хомогенати. Като контроли са изследвани 21 животни на същата възраст.

Кръвната захар, серумният фруктозамин и HbA_{1c} са сигнификантно по-високи при диабетните плъхове в сравнение с контролните. Се-

Abstract

The aim of this study was to evaluate some indices characterizing the oxidative stress in streptozotocin (STZ) – induced diabetes mellitus.

Diabetes mellitus was induced with a single dose of STZ 60 mg/kg b. w. in 21 Wistar rats aged 2 months, killed sixty days after the onset. Total tissue homogenates from the heart, liver and kidneys were prepared at pH 7,4. Total protein, superoxide dismutase (SOD) and total antioxidative capacity (TAOC) in the serum and homogenates were investigated. Controls were 21 animals at the same age.

The blood glucose, serum fructosamine and HbA_{1c} values were significantly higher in diabetic rats compared to the controls. Serum SOD was 27,32 ± 6,47 U /dl in diabetic rats and 46,85 ± 8,70 U/ dl in controls (P<0,001). There was a significant difference in SOR in kidney tissue hon-

румната СОД при плъховете с диабет е $27,32 \pm 6,47$ U/dl и $46,85 \pm 8,70$ U/dl при контролите ($P < 0,001$). Сигнификантна разлика се установява в СОД в тъканни хомогенати на бъбреци между диабетните плъхове ($31,83 \pm 2,83$ U/g prot.) и контролите ($54,67 \pm 8,70$ U/g prot., $P < 0,01$), докато СОД в тъканни хомогенати на черен дроб и сърце е сходна при двете групи. ТАОК в серума при плъховете с диабет е $27,32 \pm 6,47$ mmol.H₂O₂ /ml/min⁻¹, а при контролите е $58,10 \pm 17,00$ mmol. H₂O₂ /ml/min⁻¹, $P < 0,001$. В тъканни хомогенати от бъбрек ТАОК е $82,73 \pm 23,21$ mmol.H₂O₂ /ml/min⁻¹, при диабетните плъхове и $145,22 \pm 25,60$ mmol. H₂O₂ /ml/min⁻¹, при контролите ($P < 0,01$). В хомогенати от черен дроб и сърце стойностите на ТАОК са сходни при двете групи.

Антиоксидантният защитен капацитет при плъхове със СТЦ диабет е снижен според нивата на СОД и ТАОК в циркулацията и бъбреците. Сходните нива на СОД и ТАОК в хомогенати от черен дроб и сърце при диабетните и контролни плъхове може да се дължат на адаптация и мобилизация на антиоксидантната защитна система.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: окислителен стрес, свободни радикали, диабет.

Диабетът е метаболитно разстройство, при което е повишено в различна степен нивото на кръвната глюкоза. Генетични фактори и такива на околната среда обуславят възникването на това заболяване в млада и в по-късна възраст. Освен разрушаването на клетките, които образуват инсулин, промени в клетъчните рецептори за инсулин, редица пострецепторни фактори участват в патогенезата на заболяването. Създадени са експериментални модели посредством третиране на опитни животни със стрептозотцин, алоксан и др. за получаване на алоксанов диабет, стрептозотцинов диабет, при което се изучават различни механизми на процесите в патогенеза-

огенати between diabetic rats ($31,83 \pm 2,83$ U /g prot) and controls ($54,67 \pm 8,70$ U /g prot $P < 0,01$), while SOD in the liver and heart tissue homogenates were similar in both groups. TAOC in the serum of diabetic rats was $27,32 \pm 6,47$ mmol H₂O₂ /ml/ min⁻¹ and $58,10 \pm 17,00$ mmol H₂O₂ /ml/ min⁻¹ in controls ($P < 0,001$). TAOC in kidney tissue homogenates was $82,73 \pm 23,21$ mol. H₂O₂ ml min⁻¹ in diabetic rats and $145,22 \pm 25,60$ mmol H₂O₂ /ml/ min⁻¹ in controls ($P < 0,01$). TAOC levels in liver and heart homogenates were similar in both groups.

Antioxidative defense capacity in STZ-diabetes mellitus in rats is diminished according to the SOD and TAOC levels in the circulation and kidneys. The similar SOD and TAOC levels in liver and heart homogenates in diabetic rats and controls may be due to an adaptation and mobilization of antioxidative defense systems.

KEY WORDS: oxidative stress, free radicals, diabetes mellitus

та на заболяването и неговите усложнения [4].

През последните десетина години вниманието на изследователите се концентрира върху изследването на т.нар. свободни радикали (СКР) при различни заболявания и по-специално за участието им в патогенезата на диабета, при възникването на усложненията от диабет, а също използването на антиоксиданти в комплексната терапия на диабета [1, 2, 3, 5, 6].

С различни методи се оценява степента на образуване на свободни радикали в организма на опитните животни и състоянието на антиоксидантните системи, насочени към свързването и трансформирането на СКР.

Целта на настоящото изследване е да се сравни активността на ензима супероксид дисмутаза (СОД) и тоталния антиоксидантен капацитет на серума като параметри, използвани за оценка на окислителен стрес при контролни плъхове и плъхове със стрептозотоцинов диабет. Тези показатели са изследвани също в тъканни хомогенати от сърце, черен дроб и бъбреци. Получените данни ще дават възможност за изясняване на участието на свободните радикали в патогенезата на стрептозотоциновия диабет на серумно и тъканно ниво 60 дни след възникване на експериментален диабет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използвани са 21 бели мъжки плъха на възраст 2 месеца с тегло 150 ± 17 гр. порода Вистар, инжектирани еднократно със стрептозотин – Voehringer, в доза 60 mg/kg тегло и декапитирани без наркоза на 60-ия ден от предизвикване на диабета, сравнени със същия брой контролни животни без диабет. Плъховете са отглеждани и хранени при еднакви условия, ад либидум, със специална гранулирана храна.

Тъканите са хомогенизирани с тефонов пестик за 3 минути на 6000 об/мин във физиологичен разтвор в хипотоничен фосфатен буфер с pH 7,4. Общ белтък е определян по ме-

тода на Лоури от 1951 г. В кръвна проба, взета с ЕДТА, е определян гликозилираният хемоглобин (HbA_{1c}) по метода на Somany and al. (Clin. Chim. Acta, 1989, 497, 3, 35).

В серума е определяна кръвната глюкоза с глюкозооксидазен метод на аналйзер „Beckman“. Фруктозаминът е определян по метода на J. Johnson (Clin. Chim. Acta, 1983, 127, 87-90).

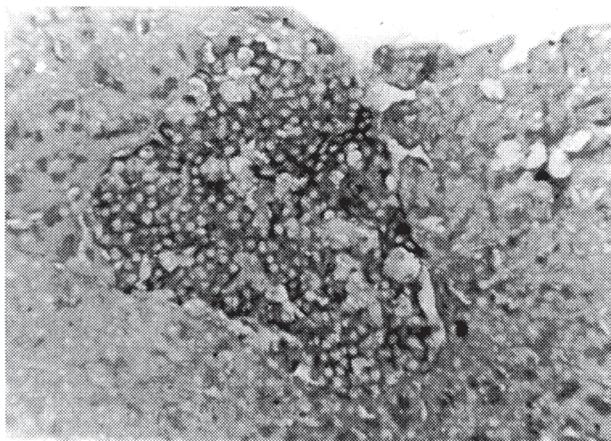
Активността на супероксид дисмутаза (СОД) в серума е определяна по метода на M. Marclund (Clin. Chim. Acta, 1984, 142, 299).

Активността на супероксид дисмутаза (СОД) в тъканите е изследвана по метода на Min Fu Tzan (P. S. E. M B, 1993, 203, 280.)

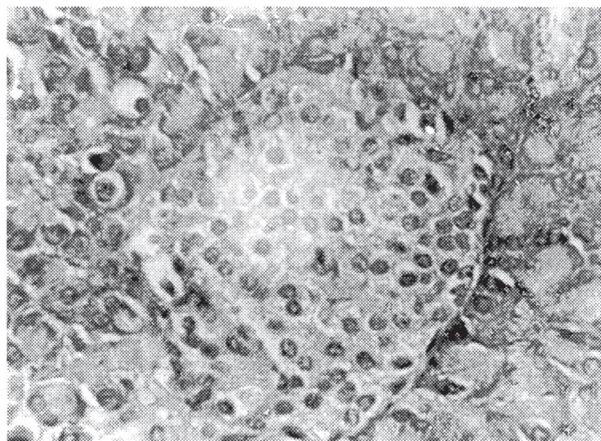
Тоталният антиоксидантен капацитет (ТАОК) в серума е определян по метода на U. Nakamura and al. (Int. J. Tissue Reaction, 1987, IX, 4, 307–316) и в тъканите е отнасян на грам тъкан. Резултатите от изследването на HbA_{1c}, са отнасяни на грам хемоглобин, като за целта е определяно количеството на хемоглобина с цианметхемоглобинов метод.

Стандартът за СОД е на Sigma comp, Nr 5-9636, Nr 9249304.

Получените резултати са обработени по метода на вариационния анализ и средните са сравнени за значимост на разликите по метода на Стюdent–Фишер.



Фиг. 1. Морфология на панкреаса при контролни плъхове
Fig. 1. Pancreas morphology in control rats



Фиг. 2. Морфология на панкреаса при плъхове със СТЦ диабет
Fig. 2. Pancreas morphology in STZ rats

Таблица 1. / Table 1.

Кръвни показатели и тегло, характеризиращи наличието на стрептозотоцинов диабет у плъхове Special blood indices and body weight characterizing streptozotocin – induces diabetes in experimental rats					
Индекс Index	Контроли Controls	n	Плъхове със СТЦ диабет STZ rats	n	p
Кръвна захар Blood glucose mmol/l	9,40 ± 1,92	7	28,63 ± 3,99	7	< 0,001
Фруктозамин Fructosamine	1,26 ± 0,06	7	1,84 ± 0,04	7	< 0,001
HbA _{1c} mmol/l mg/g Hb	240,86 ± 47,81	7	436,70 ± 58,96	7	< 0,001

Процент на изследваните органи от общото тегло/Percentage of the total body weight

% Сърце Heart	0,38	0,36
% Черен дроб Liver	4,71	4,45
% Бъбреци Kidney	0,72	

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от изследването са представени в табл. 1, 2 и 3 и на фиг. 1, фиг. 2. На табл. 1 са представени процентите от теглата на органите, изследвани при контролните животни и тези със стрептозотоцинов диабет. Теглата на сърцето и черния дроб са доста близки, а при бъбреците разликата е по-голяма за сметка на едно увеличение на теглото им при плъховете с експериментален диабет.

В същата таблица са представени стойностите на кръвната захар, фруктозамина и HbA_{1c} при контролните животни и тези със стрептозотоцинов диабет – опитни, които демонстрират наличието на диабет при опитните животни. На фиг. 1 и 2 са представени морфологичните промени в панкреаса. Нивото на кръвната захар на 60-ия ден от деня на предиз-

викване на диабета е трикратно по-високо при опитните животни в сравнение с контролите. Средната стойност на фруктозамина е статистически по-висока при опитните животни в сравнение с контролите, а HbA_{1c} е почти двукратно по-висок при опитните животни.

На таблица 2 са представени стойностите на серумните СОД и ТАОК, а на табл. 3 са посочени стойностите на същите показатели в тотални хомогенати от сърце, черен дроб и бъбреци, три органа с особена значимост за метаболизма на глюкозата и с промяна при настъпването на усложненията на диабета.

В серума средните стойности на СОД и ТАОК намаляват статистически достоверно при експерименталните плъхове с диабет в сравнение с контролите.

В сърдечния мускул и черния дроб стойностите на СОД и ТАОК при плъховете с

Таблица 2. / Table 2.

Активност на супероксид дисмутаза и общ антиоксидантен капацитет в серум на пълхове със стрептозотоцинов диабет Serum superoxide dismutase activity and total antioxidative capacity in streptozotocin – induced diabetes in rats (X±SD)					
Индекс Index	Контроли Controls	n	Пълхове със СТЦ диабет STZ rats	n	p
СОД/SOD U/dl	46.85 ± 8.70	7	27.32 ± 6.47	7	< 0.001
ТАОК/ТАОС μmol. H ₂ O ₂ /ml/min ⁻¹	58.10 ± 17.00	7	29.20 ± 7.07	7	< 0.001

Таблица 3. / Table 3.

Активност на супероксид дисмутаза и общ антиоксидантен капацитет в хомогенати от сърце, черен дроб и бъбрек на пълхове със стрептозотоцинов диабет Superoxide dismutase activity and total antioxidative capacity in the total homogenates from heart, liver and kidney of STZ diabetes rats					
Индекс Index	Контроли Controls	n	Пълхове със СТЦ диабет STZ rats	n	p
СОД/SOD U/g prot:					
Сърце/in heart	30.30 ± 9.31	7	37.71 ± 8.02	7	> 0.05
Черен дроб/in liver	43.48 ± 9.13	7	35.53 ± 9.91	7	< 0.05
Бъбрек/in kidney	54.67 ± 8.70	7	31.83 ± 2.83	7	< 0.01
ТАОК/ТАОС					
μmol. H ₂ O ₂ /ml/min ⁻¹					
Сърце/in heart	51.57 ± 17.57	7	64.17 ± 8.10	7	> 0.05
Черен дроб/in liver	71.57 ± 23.60	7	65.24 ± 25.60	7	> 0.05
Бъбрек/in kidney	145.22 ± 25.60	6	82.73 ± 23.21	6	< 0.01

диабет търпят известни промени в една или друга посока, но промените не са достоверни статистически. Единствено в бъбреците снижени-

то на средната стойност на СОД и ТАОК са статистически достоверни.

ОБСЪЖДАНЕ

Един от най-често използваните методи за изучаване на ролята на свободните радикали в патогенезата на диабета е приложението на антибиотика стрептозотоцин, който освен антиканцерогенен, притежава и диабетогенен ефект. Приетият стрептозотоцин се задържа в черния дроб, уврежда задстомашната жлеза, избирателно в Лангерхансовите острови – бета-клетките, и се отделя през бъбреците в разградено състояние и като цели молекули. Счита се, че стрептозотоцинът образува радикали, които алкират и образуват напречни връзки в ДНК, при което пречат за включването на прекурсори в новосинтезираща се или репарират се ДНК [5]. Изчерпват се НАД и НАДН в тъканите, уврежда се проинсулиновата биосинтеза. В процеса на развитие на стрептозотоцинов диабет се уврежда биосинтезата на ензими-антиоксиданти, а при образуването на големи количества свободни радикали е възможно увреждане на самите ензимни активни центрове. Известно е, че активността на СОД се увеличава адаптивно при образуване на свободни радикали, но при прекомерното им нарастване ензимът като белтък се уврежда и активността му намалява. В нашия експеримент ние наблюдаваме снижение на активността на СОД в серума при животни с 60-дневен диабет. Намалява и капацитетът на антиоксидантните системи – сума, предимно от активността на катализата, СОД глутатин пероксидазата и др. оксидази. Едно малко нарастване на ензимната активност се наблюдава в сърдечния мускул, може би знак за проява на адаптационни възможности в сърдечния мускул в условията на окислителен стрес. Активността на ензима и ТАОК в черния дроб леко се снижават и особено силно достоверно намаляват в бъбреците на плъхове с диабет (СТЦ). Намаление на активността на Cu/Zn – СОД намират в бъбреци, еритроцити и черен дроб и други автори [2]. Не е наблюдавано снижение на активността на СОД в мускули при 5-дневен и 3-месечен СТЦ диабет у плъхове. Този факт може би също може да се разглежда като

адаптивен механизъм в мускулатурата към условията на окислителен стрес.

При изследваните от нас животни бе определен и фруктозаминът в серума. Неговите стойности в серума на опитните животни са достоверно увеличени. Известно е, че гликирани форми на СОД в серум и тъкани на диабетци не са биологично активни. Възможно е гликирането на ензима в серума и тъканите на плъхове със стрептозотоцинов диабет да бъде една от причините както за снижение на активността на СОД, така и за снижение на ТАОК в тях.

Направените морфологични изследвания при опитните животни показват, че панкреасът е намален по размери, с тежки дистрофични промени и некрози в различни островни структури. Значително са намалени размерите и броят на Лангерхансовите острови, наблюдават се огнищни лимфоидни структури и инфилтрати около тях, фиброзна тъкан.

В бъбреците се наблюдават съдови промени, наподобяващи микроангиопатия, умерена хипертрофия на гломерулите, задебеляване на базалните мембрани с отлагане на ПАС позитивни мукополизахариди. Подобни промени са наблюдавани в малките съдове на миокарда, черния дроб. Промените в съдовете наподобяват тези при диабетна вазопатия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При бели мъжки зрели плъхове бе проведен експериментален диабет със стрептозотоцин (СТЦ). Изследването на контролни и опитни животни 60 дни след произвеждането на диабета бе насочено към оценка на състоянието на окислителен стрес посредством измерване на активността на СОД и ТАОК и морфологичните промени.

При използвания експериментален модел наблюдавахме увеличение на кръвната глюкоза, на серумния фруктозамин и НвА1.

Нивото на активността на СОД и ТАОК намалява достоверно в серума на опитните животни, в тотални хомогенати в бъбреците им и в известна степен в хомогенат от черен дроб. За-

държането на нивото на СОД и ТАОК се наблюдава в сърдечния мускул, вероятно като резултат от адаптивна реакция на сърдечния мускул в условия на стрес.

Посочените промени доказват, че според тези показатели при стрептозотоцинов диабет се наблюдава състояние на окислителен стрес.

Проследените морфологични промени са подобни на тези при диабетна ангиопатия, нефропатия и увреждане на панкреасните структури, характерни при диабет.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Durek I., L. Yurtarslanl, O.Cambolat. *A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on inhibition of nitroblue tetrazolium reduction.* Clin. Chem. Acta, 214, 1993, 103–104.
2. Higuichi Y. *Lipid peroxides and alpha tocopherol in rats streptozotocine induced diabetes mellitus.* Acta Medica Osayama, 36, 1982, 165–175.
3. Michiels C., M. Raes, O. Tousaint, J. Remacle. *Importance of SE- glutation peroxidase, catalase and Cu Zn-SOD for cell survival against oxidative stress.* Free Rad. Biol; Med., 17, 1994, 235–248.
4. Somova L., G. Dashev, M. Doncheva, M. Vasileva. *IDDM streptozotocine diabetes in rats.* Exper. Med. Morphology, 27, 1998, 3, 9–17.
5. Weiss R. B. *Streptozotocin: a revue of its pharmacology, efficacy and toxicity.* Cancer Treat. Rep., 66, 1982, 427–438.
6. Young I. S., J. J. Torney, R. Trimble. *The effect of ascorbate supplementation on oxidative stress in the streptozotocine diabetic rats.* Free Rad. Biol. Med., 13, 1992, 41–46.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Н. Овчарова,
КЦЕГ, ул. „Д. Груев“ № 6, София – 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ass. Prof. N. Ovcharova
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,
6, D. Gruiev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Въглехидратен метаболизъм при болни със синдром на Cushing

М. Андреева, М. Орбецова

Клиничен център по ендокринология и геронтология, Медицински университет – София

Carbohydrate metabolism in patients with Cushing's syndrome

M. Andreeva, M. Orbetzova

Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

Резюме

Изследвани са 178 болни със синдром на Cushing (155 болни с болест на Cushing и 23 болни с кортикостероми). Захарен диабет се открива при 30,3%, а нарушен въглехидратен толеранс – при 17,4% от пациентите с болест на Cushing, докато честотата на тези въглехидратни нарушения при пациентите с кортикостероми е съответно 9% и 26%. Различията между тези две форми на синдрома на Cushing са статистически значими. Честотата на нарушенията на въглехидратния метаболизъм при различните патоморфологични форми на болестта на Cushing е сходна. Не се намира зависимост между нивата на плазмения кортизол и честотата и типа на метаболитните нарушения. Очевид-

Abstract

The study was performed on 178 patients with Cushing's syndrome (155 patients with Cushing's disease and 23 patients with corticosteromas). Overt diabetes mellitus was observed in 30.3% and impaired glucose tolerance – in 17.4% of patients with Cushing's disease while the frequency of these carbohydrate disturbances in patients with corticosteromas was 9% and 26%, respectively. The differences between these two forms of Cushing's syndrome were statistically significant. The frequency of the disturbances in carbohydrate metabolism in different pathomorphological forms of Cushing's disease was similar. No correlation between plasma cortisol levels and both the frequency and type of metabolic impair-

но други фактори като фамилна предиспозиция и продължителност на заболяването оказват важна роля за възникване на метаболитни отклонения.

Изследвана е взаимовръзката между промените на хормоналните нива и нарушенията на въглехидратния метаболизъм след прилагане на някои терапевтични методи. Най-добри резултати са получени след хирургично отстраняване на кортикостеромите и след тотална билатерална адреналектомия при болестта на Cushing.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: синдром на Cushing, кортизол, захарен диабет.

ment was found. Obviously, other factors as family predisposition and duration of the disease may play an important role for the occurrence of metabolic disturbances.

The relationship between the changes in hormonal levels and disturbances in carbohydrate metabolism before and after certain therapeutic methods was studied. Best results were obtained after surgical removal of corticosteromas and after total bilateral adrenalectomy in Cushing's disease.

KEY WORDS: Cushing's syndrome, cortisol, diabetes mellitus

Синдромът на Cushing представлява сериозно ендокринно-обменно заболяване, което води до тежки нарушения в редица органи и системи. Много страни от тези нарушения остават неуточнени и са предмет на значителна научна разработка в клинично и експериментално отношение.

Екссесивното количество глюкокортикоиди предизвиква хипергликемия, нарушен глюкозен толеранс, увеличаване съдържанието на гликоген в черния дроб и други тъкани [5]. Честотата и степента на въглехидратните нарушения, варираща от леко намален глюкозен толеранс до тежък стероиден диабет, при синдром на Cushing е различна според различните проучвания, които са и малко на брой [4, 6, 12, 13]. Недостатъчни са и опитите да се анализира влиянието на някои клинични фактори върху изявата на метаболитните нарушения.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Проучването е ретроспективно и обхваща 155 пациенти (29 мъже и 126 жени) с болест на Cushing, на възраст от 14 до 59 години, средна възраст – 34,6 години, и 23 пациенти (15 мъже и 8 жени) с кортикостероми на възраст от 1 до 50

години, средна възраст – 27,52 години. Продължителността на заболяването варира от 6 месеца до 20 години, средна продължителност – 6,7 години за болестта на Cushing, и 3,67 години за кортикостеромите. Клиничната изява на заболяването е оценявана като лека, умерена и тежка, главно според изразеността на сърдечно-съдовите изменения, вкл. хипертонията, остеопорозата, психичните отклонения и други усложнения.

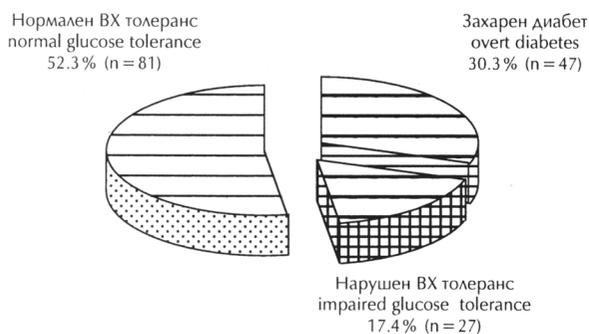
Диагнозата е поставяна въз основа на типичните анамнестични, клинични и хормонални характеристики на хиперглюкокортицизма. Формата на синдрома на Cushing е определена чрез стандартни методи, включващи измерване на АКТХ, ритъм на плазмения кортизол, нива на свободния кортизол, 17 ОНКС и 17 КС в урината, както и супресионни тестове с 2 и 8 mg Дексаметазон. С помощта на компютърна аксиална томография са визуализирани патологичните промени в надбъбречните жлези и хипофизата.

Пациентите с болест на Cushing са лекувани със следните методи: субтотална адреналектомия (n = 10); тотална + субтотална адреналектомия (n = 47); тотална билатерална адреналектомия (n = 19); унилатерална адреналектомия (n = 21); унилатерална адреналектомия +

телегаматерапия (n = 10); унилатерална адреналектомия + телегаматерапия + Резерпин (n = 10); телегаматерапия + Резерпин (n = 19). Кортикостероми са отстранявани оперативно.

Въглехидратният метаболизъм преди и след лечение на основното заболяване е оценяван според критериите на СЗО за нивата на кръвната захар в хода на стандартен орален глюкозотолерантен тест (oГТТ).

Статистически анализ на данните е извършван с t-тест на Student. $P < 0,05$ е прието за ниво на значимост. Резултатите са представени като средна стойност \pm стандартно отклонение (за някои от показателите).



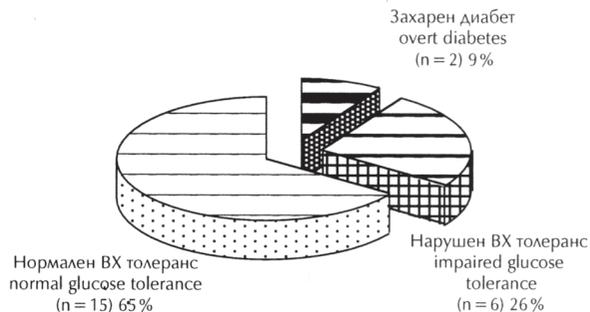
Фиг. 1. Честота на въглехидратни нарушения при болест на Cushing
Fig. 1. Rate of carbohydrate disturbances in Cushing's disease (n = 155)

РЕЗУЛТАТИ

1. Изявен захарен диабет се открива при 47 (30,3%), а нарушен въглехидратен толеранс – при 27 (17,4%) от пациентите с болест на Cushing (фиг. 1). Честотата на тези въглехидратни нарушения при пациентите с кортикостероми е съответно 8,7% (n=2) и 26,1% (n=6) (фиг. 2). Разликите между тези две форми на хиперглюкокортицизъм са статистически значими ($P < 0,05$).

2. Честотата на въглехидратни нарушения при различните патоморфологични форми на болестта на Cushing е сходна: 54,2% при микронодуларната хиперплазия, 52,4% при дифузната хиперплазия и 50% при макронодуларната хиперплазия ($P > 0,05$) (фиг. 3).

3. Не се открива пряка зависимост между степента на хиперкортизолемията и честота и типа на въглехидратните нарушения при разглежданите патоморфологични форми на хиперглюкокортицизъм (фиг. 4).

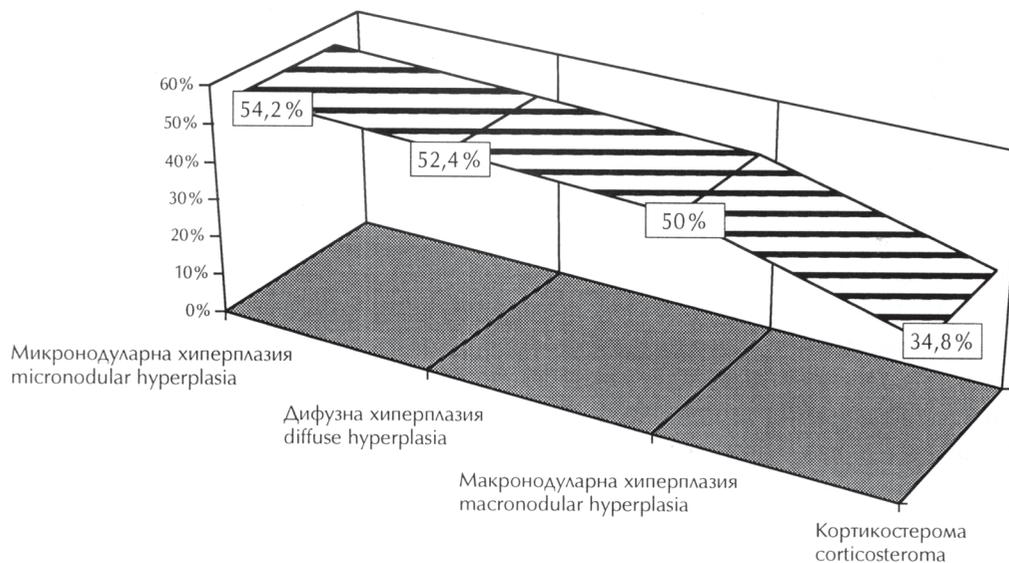


Фиг. 2. Честота на въглехидратни нарушения при кортикостероми
Fig. 2. Rate of carbohydrate disturbances in corticosteromas (n = 23)

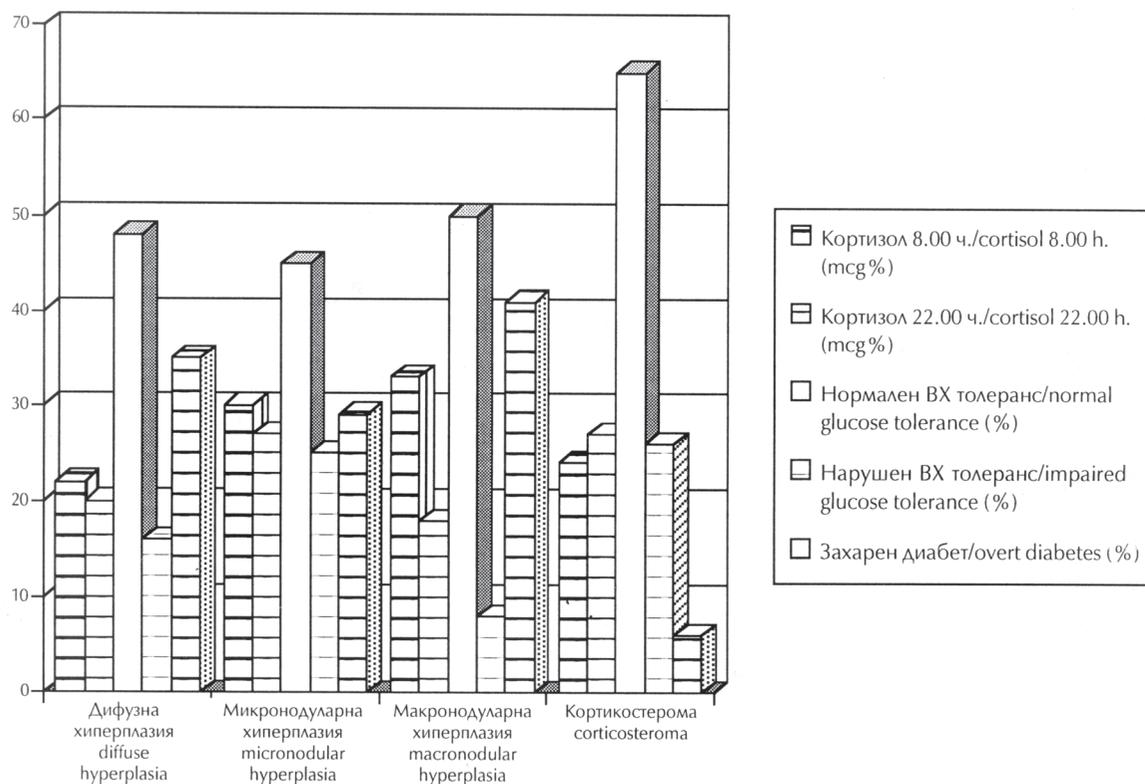
4. Продължителността на основното заболяване е най-голяма ($7,06 \pm 5,47$ г.) при пациентите със захарен диабет, което корелира с най-високата им средна възраст ($38,9 \pm 9,48$ г.). Пациентите с нарушен въглехидратен толеранс имат най-кратка продължителност на заболяването – $5,72 \pm 4,99$ години и относително по-ниска средна възраст – $36,04 \pm 11,6$ години, близка до тази ($35,7 \pm 10,69$ г., $P > 0,05$) на пациентите без въглехидратни нарушения (фиг. 5, фиг. 6).

5. Процентът на пациентите със захарен диабет нараства с изявата на клиничните усложнения на основното заболяване – 4,3% при леките форми, 70,2% при средно тежките и 25,5% при тежките форми. Разликата между процента на пациентите с нормален въглехидратен толеранс и тези с изявен захарен диабет при леките форми е статистически значима (18,5% срещу 4,3%, $P < 0,001$). Честотата на нарушен въглехидратен толеранс и захарен диабет е сходна при умерените и тежките форми, съответно 59,3% срещу 70,3%, $P > 0,05$, и 25,9% срещу 25,5%, $P > 0,05$ (фиг. 7).

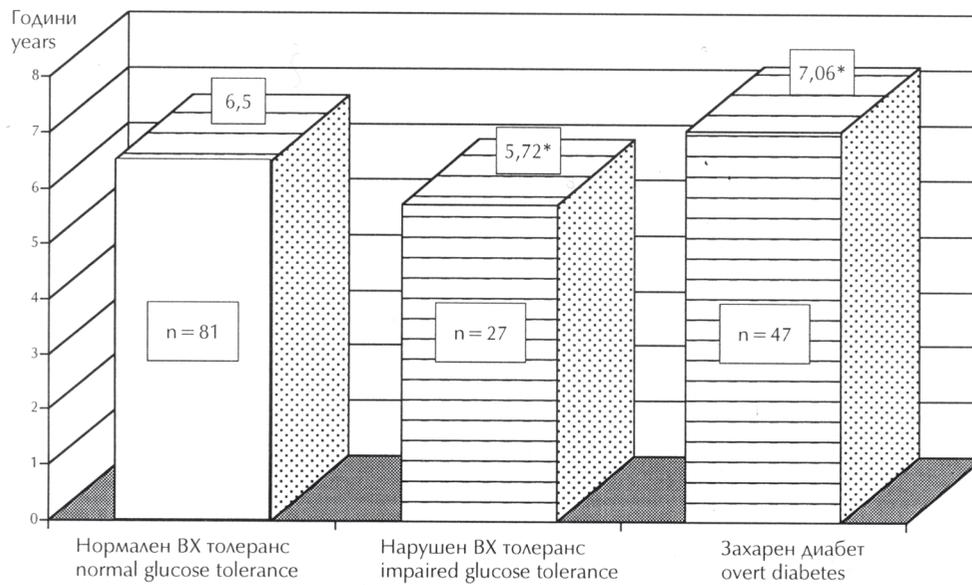
6. Въпреки статистически достоверното спадане на нивата на кортизола след прилагане на различни методи на лечение при болестта на Cushing (с изключение на кортизола при пациентите, лекувани с унилатерална адреналекто-



Фиг. 3. Честота на въгледриатни нарушения при различни форми на хиперглюкокортицизъм
Fig. 3. Rate of carbohydrate disturbances in different forms of hyperglucocorticism

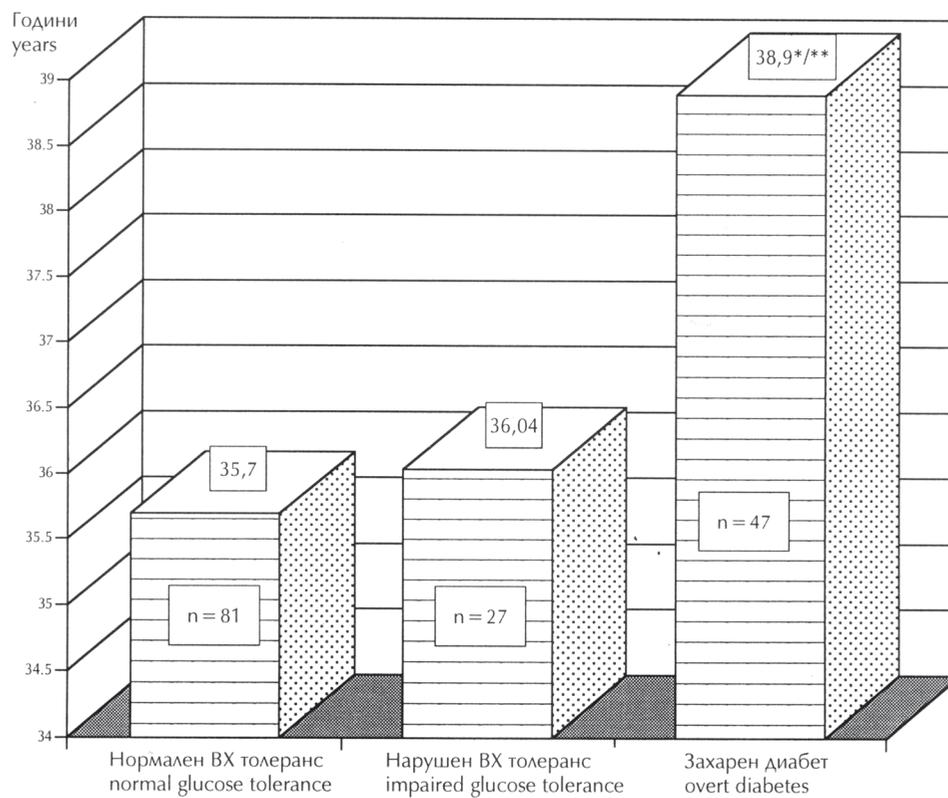


Фиг. 4. Нива на кортизола и въгледриатен метаболизъм при различни форми на хиперглюкокортицизъм
Fig. 4. Cortisol levels and carbohydrate metabolism in different forms of hyperglucocorticism



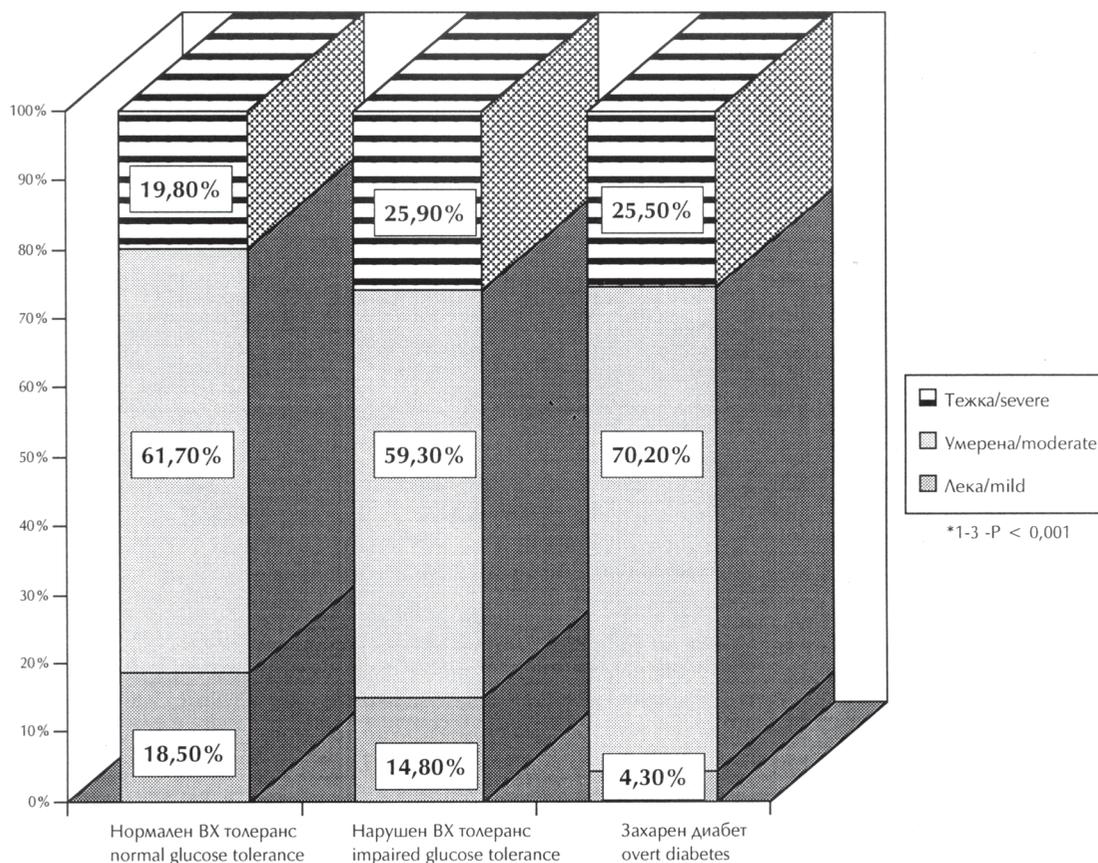
* 1-2; 1-3; 2-3-P < 0,001

Фиг. 5. Давност на болестта на Cushing при пациенти с различен тип въглехидратни нарушения
Fig. 5. Duration of Cushing's disease in patients with different type of carbohydrate disturbances



* 1-3-P < 0,001
 ** 2-3-P < 0,001

Фиг. 6. Средна възраст на пациентите с различни форми на въглехидратни нарушения
Fig. 6. Mean age of patients with different type of carbohydrate disturbances

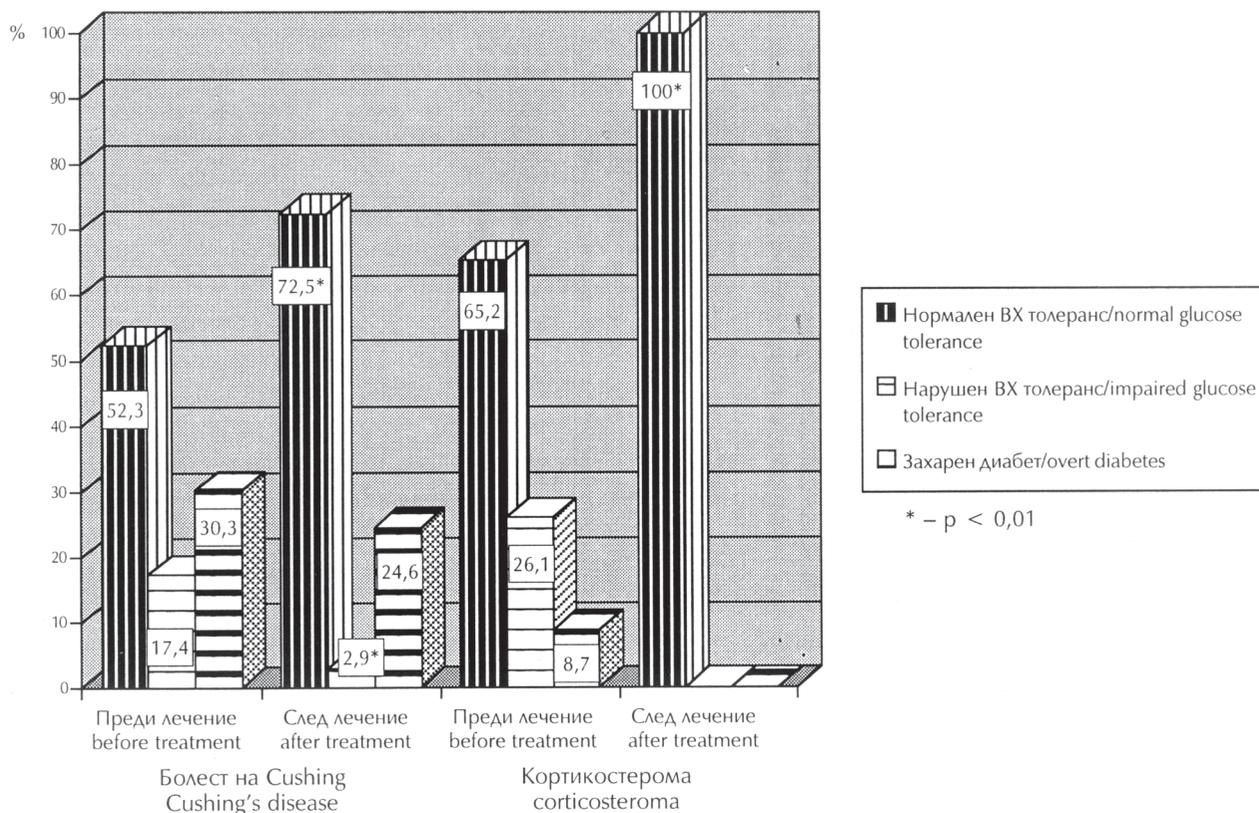


Фиг. 7. Корелация между тежестта на заболяването и типа на въглехидратните нарушения
 Fig. 7. Correlation between clinical course of the disease the type of carbohydrate disturbances

мия в комбинация с телегаматерапия и Резерпин и тези, лекувани с телегаматерапия и Резерпин), значимо подобрене на въглехидратните нарушения се наблюдава само след провеждане на двустранна тотална адреналектомия. Обаче след лечение с повечето от изброените методи се наблюдава тенденция към нормализиране на въглехидратния метаболизъм и в групата като цяло процентът на пациентите без въглехидратни нарушения нараства сигнификантно от 52,3% на 72,5%, $P < 0,01$, а този на пациентите с нарушен въглехидратен толеранс спада от 17,4% на 2,9%, $P < 0,001$. При кортикостероидите се наблюдава пълно нормализиране на въглехидратния метаболизъм след оперативно лечение (фиг. 8, фиг. 9).

ОБСЪЖДАНЕ

Добре известно е, че кортизолът стимулира хепаталната глюконеогенеза чрез ензимно индуциране както и чрез пермисивен ефект върху гликогенолитичното действие на катехоламините и глюкагона. Той увеличава също и освобождаването на субстрати от периферните тъкани и инхибира глюкозния „ъптейк“ в мускулите и мастната тъкан. Глюкокортикоидите снижават активността на ключовите ензими на гликолизата в черния дроб, основен между които е фосфофруктокиназата [8, 9, 10]. Като резултат от тези действия при състояния на глюкокортикоиден излишък, какъвто е синдромът на Cushing с различните си форми, се наблюдават различни



Фиг. 8. Ефекти на лечението върху въглехидратния метаболизъм при болест на Cushing и кортикостерома
Fig. 8. Effects of treatment on carbohydrate metabolism in Cushing's disease and corticosteroma

по степен нарушения на въглехидратния толеранс и инсулинова резистентност.

Честотата на въглехидратните нарушения при хиперглюкокортицизъм варира според отделните проучвания. Така Takeda и сътр. [13] намират нарушен въглехидратен толеранс при 77%, а захарен диабет при 21% от изучените от тях 51 болни със синдром на Cushing. Честотата на въглехидратните нарушения при друго проучване на 100 болни с адренокортикална хиперфункция (79 с болест на Cushing и 21 със синдром на Cushing) е съответно 23% за нарушен толеранс към глюкозата и 40% за захарен диабет [6]. Наш автор съобщава за въглехидратни нарушения при 48,4% болни със синдром на Кушинг [2].

Ние сме съпоставили честотата на въглехидратните нарушения при пациенти с болест на Cushing и кортикостероми. При АКТХ – зависимия хиперглюкокортицизъм въглехидратният метаболизъм е значимо по-силно увреден.

От друга страна, различните патоморфологични форми на болестта на Cushing не дават отражение на въглехидратната обмяна, въпреки че макронодуларната хиперплазия по правило протича най-тежко, с най-изявени клинични усложнения и най-висока реактивност на надбъбречната кора. Няма определена зависимост между кортизолемията и въглехидратния метаболизъм при сравняване на кортикостероми с патоморфологичните форми на болестта на Cushing, както и при съпоставяне на последните три форми помежду им.

Тези данни показват, че други фактори, извън нивата на кортизола и патоморфологичните промени в надбъбречната кора, играят роля за възникване и еволюиране на метаболитните нарушения. Това е в съгласие и с наблюденията на други автори [6, 7].

Ние намираме корелация между честотата на изявен захарен диабет и продължител-

т.е. нарушенията са напълно обратими, което не корелира с клиничната тежест на заболяването (умерена – в 60,9% и тежка – в 39,1% от случаите). Открит остава въпросът дали причината се крие само в по-малката продължителност на заболяването и тоталното отстраняване на патологичния процес. Аналогично на това при болест на Cushing само двустранната тотална адреналектомия води до сигнификантно подобряване на въглехидратния толеранс. Средната възраст на пациентите, лекувани по този начин, е 34 години, а средната продължителност на заболяването – 5,53 години, т.е. в случая тези показатели не могат да бъдат водещи.

Общо взето, след лечение се наблюдава тенденция към нормализиране на въглехидратния толеранс, която при някои методи е силно изразена, а като цяло при изследваните пациенти положителният ефект е сигнификантен. Това е в съответствие и с данни от литературата за обратимост на въглехидратните нарушения след успешно коригиране на хормоналната свръхсекреция чрез трансфеноидална аденомектомия при хипофизозависим синдром на Cushing [11].

В заключение, патогенезата на въглехидратните нарушения при хиперглюкокортицизъм е комплексна и налага детайлни и целенасочени проучвания на влиянието на по-широк кръг клинични и хормонални показатели. Така в допълнение на водещата роля на повишените кортизолови нива, други фактори като генетична предрасположеност, възраст на изява, продължителност и тежест на заболяването могат в известна степен да повлияят метаболизма на въглехидратите. Взаимовръзката между кортизола и инсулина, както и нарушенията в междинния метаболизъм, индуцирани от тези два хормона, влиянието на липидния метаболизъм са също интересни и важни за изясняване.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Атанасова-Борисова, И. Авторегулация на глюкостероидните рецептори при здрави лица и болни от болестта на Иценко-Cushing, Дисертация, София, 1989 г.

2. Станкушева, Т. Върху някои показатели от въглехидратната и мастната обмяна при синдрома на Иценко-Cushing, Дисертация, София, 1972 г.

3. Amatruda, J. M., J. N. Livingston, A. D. Lockwood. Cellular mechanisms in selected states of insulin resistance: human obesity, glucocorticoid excess and chronic renal failure. *Diabetes/Metab.Rev.* 3, 1985, 293–317.

4. Bowes, S. B. Glucose metabolism in patients with Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*, 34, 1991, 311.

5. Hornnes P. J., C. Kuhl. Cortisol and glucose tolerance in normal pregnancy. *Diabet et Metabol.*, 10, 1984, 1–6.

6. Krassowski, J., M. Godziejewska, J. Kurta et al. Glucose tolerance in adrenocortical hyperfunction. Analysis of 100 cases. *Pol.Arch.Med.Wewn.*, 92(1), 1994, 70–75.

7. Kreze, A., M. Mikulecky, M. Moravcik. Factors influencing the development of glucose intolerance in Cushing's syndrome. *Acta Med.Austriaca*, 22(5), 1995, 110–112.

8. Luton, J. P., G. Vidal-Tregan, B. Guilhomme. Hyper-corticismes métaboliques. Dans: Codeau, P., J.Ch. Piette, S.Herson. *Traité de Médecine*. Vol. 2, 2' Edition. Médecine-Sciences Flammarion, pp.2334–2345.

9. Nosadini, R., S. Del Prato, A.Tiengo, et al. Insulin resistance in Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Métabolism* 57, 1983, 529–536.

10. Page, R. Insulin secretion, insulin sensitivity and glucose mediated glucose disposal in Cushing's disease: A minimal model analysis. *Clinical Endocrinology*, 35, 1991, 509.

11. Reinartz, G., A. Angermaier, M. Buchfelder et al. Pre- and postoperative investigations of hepatic glucose production and leucine turnover in Cushing's disease utilizing stable isotope techniques. *Horm.Metab.Res*, 27(9), 1995, 425–431.

12. Soffer, L. J., A. Iannaccone, J.L. Gabrilove. Cushing's syndrome: a study of fifty patients. *American Journal of Medicine*, 30, 1961, 129–146.

13. Takeda, N., K. Yasuda, T.Horiya et al. Clinical investigation of the mechanism of glucose intolerance in Cushing's syndrome. *Folia Endocrinologica Japonica*, 62(5), 1986, 631–648.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. М. Андреева,
КЦЕГ, ул. „Д. Груев“ № 6, София – 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. M. Andreeva
Clinical Centre of Endocrinology and Gerontology,
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Диагностична стойност на имуносцинтиграфията с антигранулоцитно моноклонално антитяло (MAb BW 250/183) при болни с диабетно стъпало и остеомиелит

Х. Бохчелян, А. Клисарова, Л. Коева, Г. Транулов

Клиника по ендокринология, катедра по рентгенология и радиология,
Медицински университет – Варна

Diagnostic value of immunoscintigraphy with monoclonal antigranulocyte antibody (MAb BW 250/183) in patients with diabetic foot and osteomyelitis

H. Bohchelian, A. Klisarova, L. Koeva, G. Tranulov

Department of radiology, Medical University, Varna

Резюме

Предвид значението на рано поставената диагноза остеомиелит е изследвана диагностичната стойност на имуносцинтиграфията с антигранулоцитно моноклонално антитяло при болни с усложнено диабетно стъпало и остеомиелит. Изследвани са 25 болни с диабетно стъпало и suspectен остеомиелит. Оценени са степента на контрола на захарния диабет и наличните усложнения. Проведени са рентгеново,

Abstract

An investigation of diagnostic value of immunoscintigraphy with monoclonal antigranulocyte antibody in patients with diabetic foot and osteomyelitis is carried out. An object of investigation are 25 diabetics with diabetic foot and suspicion of osteomyelitis. The degree of control and existing complications are assessed. Bacteriological, x-ray and radioisotopic investigation are carried out. Bone scintigraphy with methylendi-

бактериологично и радиоизотопно изследване. Използван е метод на комбинирано прилагане на скинтиграфия с метилендифосфонат, маркиран с технеций – 99m (Tc-99m-MDP) и имуносцинтиграфия с моноклонално антитяло (MAb BW 250/183). Оценена е диагностичната стойност на радиоизотопния метод. Показателите за валидност на диагнозата съгласно получените данни са: чувствителност – 93%, специфичност – 91%, диагностична точност – 92%. Това определя значението на имуносцинтиграфията за ранно и точно диагностициране и локализиране на остеомиелитното огнище и мекотъканното възпаление при болни с усложнено диабетно стъпало.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диабет, диабетно стъпало, остеомиелит, имуносцинтиграфия.

През последните няколко години започна прилагането на нов метод, характеризиращ се с висока специфичност и чувствителност при диагнозата на остеомиелита – имуносцинтиграфия с маркирано антигранулоцитно антитяло. Диагностичната стойност при диабетно болни с остеомиелит е обект на единични проучвания [5].

Предвид значението на рано поставената диагноза остеомиелит е извършено проучване, за да се изследва диагностичната стойност на имуносцинтиграфията с антигранулоцитно антитяло (MAb BW 250/183) при болни с усложнено диабетно стъпало и остеомиелит.

Постановка на проучването

Проведено е клинично проспективно проучване съчетано с ретроспективен анализ на диагностичната стойност на приложението метод.

Пациенти и методи

Пациенти

Болните са с усложнено диабетно стъпало и съмнение за инфектирана стъпална лезия и

phosphonat-technetium 99 m (MDP-Tc-99m) and immunoscintigraphy with monoclonal antibody (MAb BW 250/183) are carried out. The diagnostic value of the applied radioisotopic method is estimated. The markers for validity of diagnosis are as follows: sensitivity – 93%, specificity – 91%, diagnostic accuracy – 92%. Immunoscintigraphy is an important diagnostic tool for diagnosis and localization of osteomyelitis and soft tissue in patients with complicated diabetic foot.

KEY WORDS: diabetes, diabetic foot, osteomyelitis, immunoscintigraphy

остеомиелит, подложени на стационарно лечение в Клиниката по ендокринология, МУ – Варна, през 1996/1997 година. Изследвани са 25 пациенти със захарен диабет (ЗД), от тях:

- 22 болни с II тип ЗД (12 жени + 10 мъже)
- 3 с I тип ЗД (2 мъже + 1 жена)

МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

Оценени са степента на контрола на захарния диабет и наличните диабетни усложнения чрез:

- клинично изследване
анамнеза; статус (вкл. индекс на телесната маса – ИТМ)
- биохимични показатели (пре- и постпрандиални кръвни захари; HbA_{1c}; глюкозурия/24ч.; ацетон в урината; холестерол – триглицериди; HDL-холестерол; LDL-холестерол – серумен креатинин, урея; микроалбуминурия; креатининов клирънс; общ белтък; АСАТ, АЛАТ; серумна алкална фосфатаза – плазмен калций и фосфор – 24часова екскреция на калций и фосфор в урината).

- бактериологично изследване
- инструментални изследвания
 - доплерография на съдовете на долните крайници

измерен е доплеровият стъпално-брахиален пресионен индекс (ДСБПИ) за оценка на наличието на периферна диабетна макроангиопатия (ПДМА)

– измерване на транскутанното кислородно напрежение ($TcPO_2$) в областта на стъпалото

– изследване на вибрационната чувствителност с биотезиометър по Rydel-Seiffer.

- Рентгеново изследване на стъпалата (странична, лицева рентгенография).

- Радиоизотопно изследване

- Радионуклидна ангиография

- Планарна костна сцинтиграфия с MDP (метилендифосфонат) -Tc-99m.

Осъществена е планарна костна сцинтиграфия с метилендифосфонат маркиран с Tc-99m (Tc-99m-MDP) в следните етапи:

1. Въвеждане на Tc-99m-MDP – 5mCi i.v.;

2. Скениране между 3-ти и 4-ти час на гама-камера с колиматор с висока разделителна способност при следните параметри на протокола: колиматор с висока разделителна способност, матрица 128/128, неувеличен образ, брой на събраните импулси от проекция 100 000. Планарната костна сцинтиграфия е в три проекции: A-P, L-lateral u R-lateral.

3. Измерване степента на фиксация на радиоактивния нуклид.

На получените сцинтиграфски образи са определени зоните с повишен костен метаболизъм.

– **Имуносцинтиграфия с антигранулоцитно антитяло (BW 250/183) маркирано с Tc-99 m.** Проведена е имуносцинтиграфия с Tc-99m – in vivo белязани гранулоцити. Изследването е извършено след i. v. инжектиране на 740(20 mCi) Tc-99m белязани моноклонални антитела срещу човешки гранулоцити (BW 250/183) на 4-и и 24-ти час в три проекции, съответни на костната сцинтиграфия. Параметрите на протокола са: колиматор с висока разделителна способност, матрица 128/128, неувеличен

образ, брой на събраните импулси от проекция 100 000. Зоните с повишено натрупване на белязаните клетки се дефинират като отговарящи по локализация на възпалителен процес.

Приложена е следната **схема на проучване:**

Проспективен анализ

Проспективно клинично наблюдение и инструментални изследвания. Лечение.

Контролни изследвания след проведеното лечение.

Рентгеново изследване → клинично-рентгенологична диагноза → костна сцинтиграфия с MDP → неспецифично скениране за костни промени → имуносцинтиграфия → специфично скениране за възпалителен процес → първоначална клинично-радиологична диагноза → клинично наблюдение за 6 месеца + бактериологично изследване → окончателна диагноза

Ретроспективен анализ

Ретроспективно проучване с оценка на чувствителността и специфичността на приложеното изследване при съпоставяне с окончателната диагноза.

- Спазени са следните етапи на изследването

Първи етап

Клинично изследване на пациентите – анамнеза, статус, изследване на доплеровия стъпалнобрахиален пресионен индекс и бактериални култури от лезията, суспектна за остеомиелит. Рентгенография на стъпалата. Костна сцинтиграфия с Tc-99m-MDP.

Втори етап

Включени са само болните с положителни резултати от първия етап (болни, при които е отчетено повишено натрупване на Tc-99m-MDP в зони на стъпалото).

Проведена е имуносцинтиграфия с антигранулоцитно моноклонално антитяло (MAb BW 250/183), маркирано с Tc-99m.

Трети етап

Оценка и сравняване на получените сцинтиграфски образи от двата етапа на радиоизотопното изследване. Образите са определени като положителни за остеомиелит при наличие на зони с припокриване на двата маркера (висока степен на натрупване на Tc-99m-MDP и на маркирано антигранулоцитно антитяло).

Четвърти етап

Сравнени са резултатите от изотопното изследване с окончателната диагноза. Тя е верифицирана чрез:

1. Клинично наблюдение за период от 6 месеца;
2. Бактериални култури от лезията, суспектна за остеомиелит.

Изчислени са:

1. Чувствителността на метода;
2. Специфичността на метода;
3. Диагностичната точност на метода.

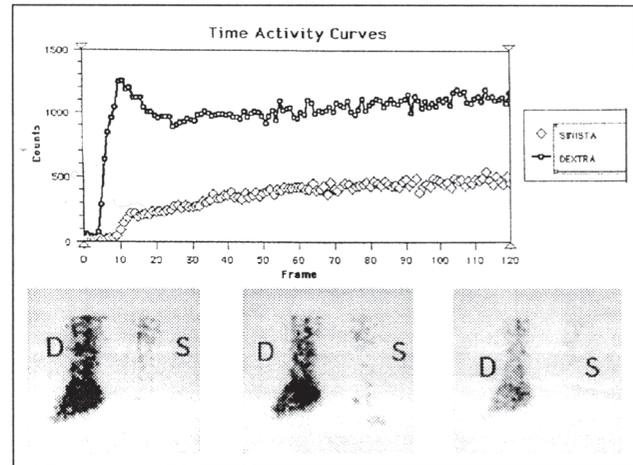
РЕЗУЛТАТИ

- Проспективно проучване:

Клиничните характеристики на изследваните болни са представени на табл.1.

Клинико-радиологичната диагноза при изследваните пациенти е както следва: при 5 болни – остеомиелит (фиг. 1, 2); при 20 – болни мекотъканни лезии (от които 3 – неинфектирани невропатични язви на стъпалото, 17 – инфектирани невроисхемични язви с развитие на целулит). Използвани са следните критерии за интерпретация на резултатите от проведените радиоизотопни изследвания:

- зоните, фиксиращи само Tc-99-MDP се дължат на повишен костен обмен по различни причини недължащи се на остеомиелит;
- зоните, натрупващи само маркирано



Фиг. 1. Изотопна ангиография на диабетно болен с остеомиелит на десния калканеус (а). Костна сцинтиграфия с Tc-99m-MDP на същия болен (b)

Fig. 1. Isotopic angiography of a patient with osteomyelitis of the right calcaneus (a). Bone scintigraphy with Tc-99m-MDP of the same patient (b).

антигранулоцитно антитяло се дължат на мекотъканно възпаление. На табл. 2. е представена първоначалната диагноза основана на клинични, сцинтиграфски и рентгенологични данни.

- Ретроспективно проучване:

След 6-месечно наблюдение е осъществен ретроспективен анализ. Окончателната диагноза е поставена въз основа на дълготрайното клинично проследяване и бактериологично изследване. Сравнени са клиничните, рентгенови, бактериологични и радиоизотопни данни. След съпоставяне на първоначалната и окончателната диагноза са получени следните резултати:

- истински положителни случаи – 5
- истински негативни случаи – 18
- фалшиво положителни случаи – 1
- фалшиво отрицателни случаи – 1

На основата на тези данни са изчислени основните показатели за валидност на диагнозата. Данните са представени на табл. 3.

- Лонгитудинално проучване – оценка на ефекта от лечение.

Проучването е лонгитудинално и включва базални и етапни изследвания в хода на лечението. Болните са проследени за период от 6 месеца. При всички болни с имуносцинтиграфски данни за остеомиелит е приложено адекватно антибиотично лечение. Проведени са конт-

Таблица 1. / Table 1.

Основни клинични и биохимични характеристики на изследваните болни със суспектен остеомиелит Basic Clinical and Biochemical characteristics of the (studied) patients with suspicion of osteomyelitis				
Изследвани показатели Variables	Норма	Мерни единици ± SD units ± SD	I тип ЗД Type I diabetes mellitus	II тип ЗД Type II diabetes mellitus
Възраст Age		години years	35,2 ± 4,1	53,4 ± 8,3
ИТМ Body mass index	20–25	kg/m	23,8 ± 1,3	26,1 ± 1,5
Прехрандиална кръвна захар Preprandial blood sugar	4,4–6,1 (при добър контрол)	mmol/l	9,4 ± 1,7	10,1 ± 1,9
Постпрандиална кръвна захар Postprandial blood sugar	4,4–8,0 (при добър контрол)	mmol/l	12,1 ± 2,4	14,4 ± 2,7
NbA1	4,8– 7,8	%	11,3 ± 1,2	11,4 ± 1,5
NbAc	4,4–6,4	%	9,8 ± 0,8	9,5 ± 0,9
Холестерол Cholesterol	2,7–5,2	mmol/l	5,1 ± 0,9	6,2 ± 0,6
Триглицериди Triglycerides	0,62–2,23	mmol/l	1,7 ± 0,8	2,3 ± 0,7
HDL– холестерол HDL– cholesterol	мъже - 0,91–1,29 жени - 1,17–2,07	mmol/l	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,1
Алкална фосфатаза Alkaline phosphatase	50–170	U/l	150 ± 9,5	140 ± 8,4
Серумен калций Serum calcium	2,12–2,62	mmol/l	2,4 ± 0,2	2,3 ± 0,1
Серумен фосфор Serum phosphorus	0,77–1,36	mmol/l	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,2
24 часова екскреция на калций в урината 24 h urine calcium excretion	2,5– 4,36	mmol/24 h	3,1 ± 1,2	3,5 ± 1,3
24 часова екскреция на форфор в урината 24 h urine phosphate excretion	10,9–32,3	mmol/l	13,1 ± 2,2	15,3 ± 3,4
Вибрационен усет vibration perception threshold	намален под 5		4 ± 1	3 ± 1
ДСБПИ doppler ankle-arm systolic blood pressure	0,9–1,1		0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,1

Таблица 2. / Table 2.

Клинико-радиологична диагноза при изследваните болни с усложнено диабетно стъпало и суспектен остеомиелит Clinical-radiological diagnosis of the investigated patients with complicated diabetic foot and suspicion of osteomyelitis	
n = 25	
<p>Изолирано натрупване на маркирано антитяло (Am) мекотъканна зона + изолирано натрупване на Tc-99m-MDP в съседна костна зона → инфектирана мекотъканна лезия + повишен костен обмен в съседната костна зона, недължащ се на остеомиелит (целулит + ДОАП).</p> <p>Isolated fixation of labeled antibody (Ab) in the soft tissue area + isolated fixation of Tc-99m-MDP in the neighbouring bone area → infected soft-tissue lesion + increased bone metabolism in the neighbouring bone area, which is not due to osteomyelitis (cellulitis + diabetic osteoarthropathy-DOAP)</p> <p><u>17 случая / 17 cases</u></p> $\frac{\text{Am/Ab}}{\text{мека тъкан/soft tissue}} \mid \frac{\text{MDP}}{\text{кост/bone}} \Rightarrow \text{целулит + ДОАП} \\ \text{cellulitis + DOAP}$	
<p>Двойно маркиране на костната зона от Am и Tc-99m-MDP – + изолирано натрупване на маркирано Am в мекотъканна зона → остеомиелит + инфектирана мекотъканна лезия (остеомиелит + целулит)</p> <p>Double labelling of bone area by antibody and Tc-99m-MDP + isolated fixation of labeled Ab in the soft tissue area → osteomyelitis soft tissue lesion (osteomyelitis + cellulitis)</p> <p><u>5 случая / 5 cases</u></p> $\frac{\text{Am/Ab}}{\text{мека тъкан/soft tissue}} \mid \frac{\text{Am/Ab + MDP}}{\text{кост/bone}} \Rightarrow \text{целулит + остеомиелит} \\ \text{cellulitis + osteomyelitis}$	
<p>Изолирано натрупване на Tc-99m-MDP в костна зона, липсва натрупване на антитяло в костната и мекотъканна зона ⇒ ДОАП (изключен е остеомиелит, налице е повишен костен обмен при диабетна остеоартропатия).</p> <p>Isolated fixation of Tc-99m-MDP in the bone area; absence of antibody fixation in the bone and soft tissue area (osteomyelitis is excluded, bone metabolism is increased due to DOAP)</p> <p><u>3 случая / 3 cases</u></p> $\frac{\quad}{\text{мека тъкан/soft tissue}} \mid \frac{\text{MDP}}{\text{кост/bone}} \Rightarrow \text{ДОАП + неинфектирана стъпална лезия/ DOAP} \\ \text{+ uninfected foot lesion}$	

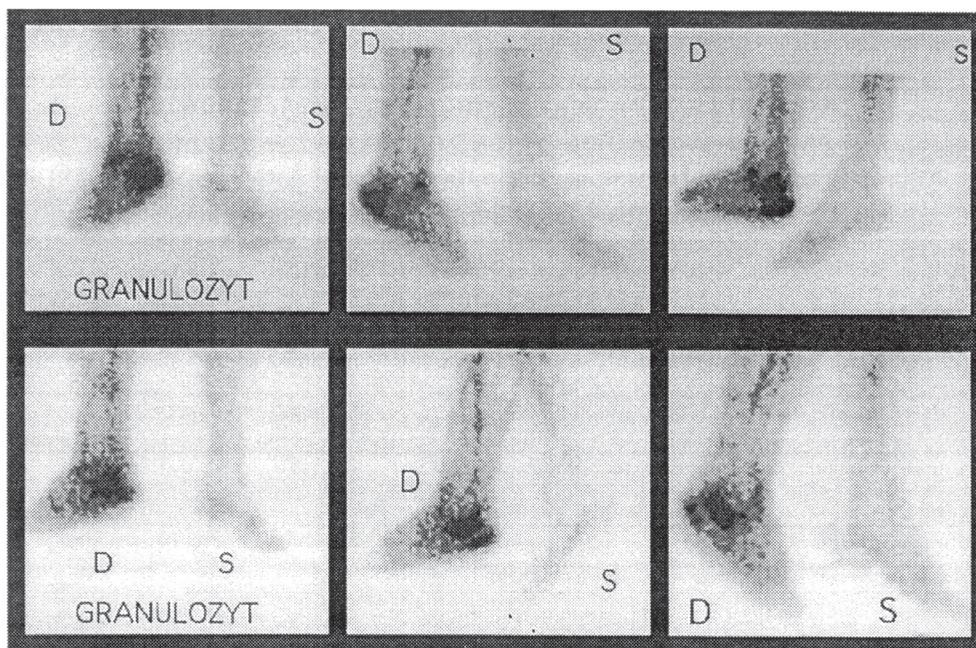
ролни изследвания след лечение. Данните за положителен ефект при 90% от случаите потвърждават необходимостта от ранна диагноза на възпалителния процес. Тя е от значение за адекватното лечение на болните с усложнено диабетно стъпало. Липсата на ефект от консервативното лечение в единия от случаите се дължи на късната фаза, в която е потърсена стационарна помощ.

ОБСЪЖДАНЕ

Диабетното стъпало поставя редица диагностични и лечебни проблеми. Диагнозата и

лечението на неговата най-тежка усложнена форма – остеомиелита, са от голямо значение [7, 8, 9]. Известно е, че остеомиелитът често придружава язвите при диабетно стъпало, но е клинично трудно доловим [4].

Рентгеновият метод е първоначален скринингов метод за установяване на костни поражения. Ценно допълнение към този метод е костната сцинтиграфия с MDP. MDP се натрупва избирателно в костта и отразява повишен костен обмен поради различни причини – заздравяваща фрактура, артрозна болест, остеомиелит. Това определя диагностичната стойност на метода – висока сензитивност при ниска специфич-



Фиг.2. Имуносцинтиграфия на същия пациент (остеомиелит на десния калканеус)
Fig. 2. Immunoscintigraphy of the same patient (osteomyelitis of the right calcaneus)

Таблица 3. / Table 3.

Диагностична стойност на метода с комбинирано приложение на костна сцинтиграфия с Tc-99m-MDP и имуносцинтиграфия при болни с диабетно стъпало и остеомиелит Diagnostic value of the method of combined application of bone scintigraphy with Tc-99m-MDP and immunoscintigraphy in patients with diabetic foot and osteomyelitis	
Чувствителност на метода Sensitivity	93 %
Специфичност на метода Specificity	91 %
Диагностична точност на метода Diagnostic accuracy	92 %

ност [11]. С висока специфичност е прилаганата отскоро имуносцинтиграфия. Поради участието на гранулоцити във възпалителното огнище изотопът избирателно се натрупва в зоната на възпаление както в меките тъкани, така и в костта [2,6].

Настоящото изследване проучва съчетаното приложение на костна сцинтиграфия и имуносцинтиграфия при болни с усложнено диабетно стъпало. В 3 случая липсва натрупване на антитяло в меките тъкани – изключено е мекотъ-

канно възпаление. При 20 болни липсва фиксация на маркирано антитяло в костната зона – на тази основа е изключен остеомиелит (табл. 2).

Наличието на високо натрупване на маркирано с технеций антигранулоцитно антитяло присъства във всички случаи на възпалителен процес при изследваните болни. При 5 болни е налице припокриване на зоните на натрупване на Tc-99m и маркирано антитяло – приета е радиологична диагноза остеомиелит. При

всички изследвани болни остеомиелитното огнище е в съседство с мекотъканна лезия и е вероятно вторично по отношение на мекотъканната инфекция. С това може да бъде обяснено натрупването на маркираното антитяло освен в костната и в мекотъканната зона при петте случая с остеомиелит. От друга страна са налице значителен брой случаи (68%), в които маркираното антитяло се натрупва само в мекотъканната зона – т.е. насложената инфекция е налице само в областта на улцерацията и не е засегната костта. Това налага практически важния извод за прецизиране индикациите на имуносцинтиграфията. Тя следва да се провежда на втори етап след скриниращ (достъпен и чувствителен, макар и по-специфичен) метод. В настоящото проучване скриниращият метод е костната сцинтиграфия с MDP. Чрез MDP е осигурено скениране за неспецифични костни промени, а чрез маркираното антигранулоцитно антитяло – за възпалителен процес в костта и меките тъкани.

Специфичността на метода на белязаното антигранулоцитно антитяло за долавяне на възпалителен процес е висока [2, 6]. При изследваните пациенти сензитивността и специфичността на приложения метод са съответно 93 и 91%. Диагностичната точност на метода е 92% и е в съгласие с данните от литературата [1,3,10].

Имуносцинтиграфията, приложена след костното скениране с MDP, повишава специфичността на изследването. В проведеното проучване тя е приложена селективно при болни с повишено натрупване на MDP в суспектните зони и е била от решаващо значение при уточняване наличието и локализацията на възпалителния процес при изследваните болни. Съпоставянето на рентгено/изотопните изследвания показва, че сцинтиграфията с MDP и имуносцинтиграфията са ценни допълнения към първия задължителен етап – рентгеновото изследване. Проучването доказва, че методът е подходящ и за динамично проследяване на ефекта от лечение.

Ранното диагностициране и разгранича-

ване на инфектираната от неинфектираната стъпална лезия и точното локализиране на възпалителния процес са ключът към успешното лечение на усложненото диабетно стъпало.

Комбинираното приложение на имуносцинтиграфия с антигранулоцитно моноклонално антитяло, маркирано с Tc-99m (MAb BW 250/183) и костна сцинтиграфия с Tc-99m-MDP е метод с висока диагностична стойност при инфектираните стъпални лезии. Като образно изследване с висока специфичност и чувствителност [5,10,11] имуносцинтиграфията доказва наличието и определя локализацията и размерите на възпалителния процес както в меките тъкани, така и в костта.

Приложеният метод доказва, че само при три случая от изследваните болни със стъпални улцерации (12%) все още не е налице инфекция. Във всички останали случаи – 88% (22 болни), е доказана инфекция в меките тъкани или целулит и остеомиелит. Установените данни за висока честота на инфекциозен процес, усложняващ стъпалните язви, налага необходимостта от ранна диагноза и активно терапевтично поведение при целулит и остеомиелит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чрез ретроспективен анализ е оценена диагностичната стойност на приложените изотопни изследвания при болни с диабетно стъпало и суспектен остеомиелит. Методът на комбинирано приложение на костна сцинтиграфия с Tc-99m-MDP и имуносцинтиграфия има следните характеристики: чувствителност – 93%, специфичност – 91%, диагностична точност – 92%. Това определя значението му за ранно и точно диагностициране и локализиране на остеомиелитното огнище и мекотъканното възпаление при болни с усложнено диабетно стъпало.

Методът е подходящ за проследяване на ефекта от лечение на остеомиелита и мекотъканния възпалителен процес.

КНИГОПИС / REFERENCES

1. Domingues-Gadea L., L.M. Martin-Curto, H. de la Calle, A. Crespo. *Diabetic foot infections: scintigraphic evaluation with ⁹⁹Tc-labelled anti-granulocyte antibodies*. Nuclear Medicine Communications, 14, 1993, 3, 212–218.
2. Becker W., D. M. Goldenberg, F. Wolf. *The use of monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infections lesions*. Seminars in nuclear medicine, 14, 1994, 2, 142–153.
3. Fox I. M., L. Zeiger. *Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy for the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections*. J. Foot Ankle Surg., 32, 1993, 6, 591–594.
4. Gibbons G. W., G. M. Habershaw. *Diabetic foot infections. Amatomy and surgery*. Infectious Disease Clinics of Nort America, 9, 1995, 1, 131-142.
5. Krznicar E., M. De Roo, A. Verbrugen, J. Stuyck, L. Mortelmans. *Chronic osteomyelitis: diagnosis with technetium -99m-d,l,-hexamethylpropylene amine oxime labelled leucocytes*. European Journal of Nuclear Medicine, 23, 1996, 792–797.
6. Lind P., W. Langsteger, P. Koltringer, H. P. Dimai, R. Passl, O. Eber. *Immunoscintigraphy of inflammatory process with a Technetium – 99m-labeled monoclonal antibody (MAb BW 250/183)*. J.Nucl. Med., 1990, 31, 417–423.
7. Morrison W. B., M. E. Schweitzer, K. L. Wapner, F. J. Hecht, F. H. Gannon, WR. Behm. *Osteomyelitis in feet of diabetics: clinical accuracy, surgical utility, and cost-effectiveness of MR imaging*. Radiology, 196, 1995, 2, 557–564.
8. Newman L. G. *Imaging techniques in the diabetic foot*. Clinics in Podiatric Medicine & Surgery, 12, 1995, 1, 75-86.
9. Oyen W. J., P. M. Netten, J. A. Lemmens, R. A. Claessens, J. A. Lutterman, J. A. van der Vliet, RJ. Goris, JW van der Meer, FH. Corstens. *Evaluation of infectious diabetic foot complications with indium – 111– labeled human nonspecific immunoglobulin G*. Journal of Nuclear Medicine, 33, 1992, 7, 1330–1336.
10. Scheidler, G. Leinsinger, M. Pfahler, C. M. Kirsch. *Diagnosis of osteomyelitis. Accuracy and limitations of antigranulocyte antibody imaging compared to three-phase bone scan*. Clin. Nucl. Med., 19, 1994, 8, 731-737.
11. Wang D. C., S. R. Kottamassu, K. Karvelis. *Scintigraphy in metabolic bone disease*. In: Primer on the Metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism Raven Press Ltd. 1993, 129–136.

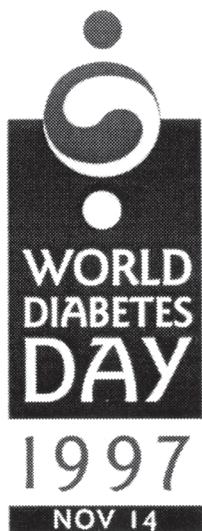
АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Хрипсима Артюн Бохчелян
Клиника по ендокринология
Медицински университет
Варна – 9002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Dr Hr. Bohchelian
Clinic of Endocrinology
Medical University, Varna – 9002
Bulgaria

14 НОЕМВРИ 1997 г. – СВЕТОВЕН ДИАБЕТЕН ДЕН



Традиционният вече Световен диабетен ден бе честван на 14 ноември 1997 г. под мотото „ВСЕОБЩОТО РАЗБИРАНЕ НА ПРОБЛЕМА Е КЛЮЧЪТ ЗА ПО-ДОБЪР ЖИВОТ“. Въпреки че захарният диабет се разпространява по целия свят като епидемично заболяване, все още той не се радва на вниманието, което заслужава. Много болни с диабет не са диагностицирани или пък диагнозата се поставя късно, когато вече са се развили диабетните усложнения. Световният диабетен ден цели да привлече вниманието на всички хора, на ме-

тавия късно, когато вече са се развили диабетните усложнения. Световният диабетен ден цели да привлече вниманието на всички хора, на ме-

УЧРЕДЕНА Е ОРГАНИЗАЦИЯТА Black Sea Union

От 30 октомври до 1 ноември 1997 г. в Истанбул, Турция се състоя поредната среща на представители на страните от черноморската икономическа зона по проблемите на захарния диабет. Участваха отговорни лица от министерствата на здравеопазването, диабетни асоциации, университетски клиники, диabetолози, експерти, икономисти и други специалисти, работещи по националните програми за борба с диабета от Албания, Армения, Азербайджан, Босна и Херцеговина, България, Грузия, Гърция, Молдова, Румъния, Русия, Турция, Украйна и Югославия. Българската група включваше представители на Министерството на здравеопазва-

ните, правителствата и отговорните лица, на здравните професионалисти и болните от диабет и техните семейства за обединяване на усилията на цялото общество в борбата с това коварно заболяване. Във връзка със Световния диабетен ден БТА организира пресконференция на 13 ноември 1997 г., а на самия ден – промоция на наръчника за диабетно болни „Аз побеждавам диабета“ от екипа на центъра за обучение на хора с диабет в ДУБЕГ и концерт в НДК, организиран от Българската диабетна асоциация. В редица градове на страната бе отбелязан този важен за ендокринолозите и диабетно болните ден.

Проф. Д. Коев

нето начело с началника на дирекцията за лечебна и профилактична помощ доц. Ст. Александров, председателя на Българското дружество по ендокринология проф. Д. Коев, председателя на Българската асоциация „Диабет“ Никола Варадинов, председателката на асоциацията на диабетните сестри и обучаващи – м. с. Лидия Стефанова, председателката на Варненската диабетна асоциация – проф. Л. Коева, националния консултант по детски диабет доц. К. Коприварова. Представител на всяка страна докладваше за състоянието на грижите за диабетно болните, изпълнението на националната програма и перспективите за действия по отношение на Сент-Винсентската декларация за диабета.

От името на Република България националната програма по борба с диабета беше представена от проф. Драгомир Коев. Усилията на здравните органи, Българското дружество по

ендокринология и Българската асоциация „Диабет“ за всеобхватни грижи и съвременен подход в лечението на диабета и предотвратяване-

рат самостоятелни работни срещи по конкретни теми. Договорено беше през 1998 година да се организират следните работни срещи:

Време	Място	Тема
май, 1998	Тимишоара, Румъния	Детето с диабет
септември, 1998	Варна, България	Диабетно стъпало
октомври, 1998	Кишинев, Молдова	темата се уточнява

то на неговите усложнения у нас получиха всеобщо одобрение и искрено признание.

Участниците в срещата решиха да затвърдят своите взаимни връзки и да обединят усилията си като учредиха нова регионална организация Black Sea Diab Union. Главна цел на тази организация е да съдейства за постигане на целите и задачите на Сент-Винсентската декларация в борбата с диабета, да подобри качеството на живот на диабетно болните и да реализира предотвратяването на инвалидизацията и преждевременната смърт. За главен координатор на организацията беше утвърден доц. Константин Йонеско – Търговище (Румъния), а за съкоординатори проф. Темел Йълмаз (Турция), проф. Драгомир Коев (България) и проф. Сотирос Раптис (Гърция). Изградени бяха 23 работни групи по различни направления и аспекти на диabetологията, в които ще се включат експерти от всички страни-членки. Работните групи ще обединят информация, идеи, опит и ще осъществяват двустранно и многостранно сътрудничество по различни проекти. Те ще организи-

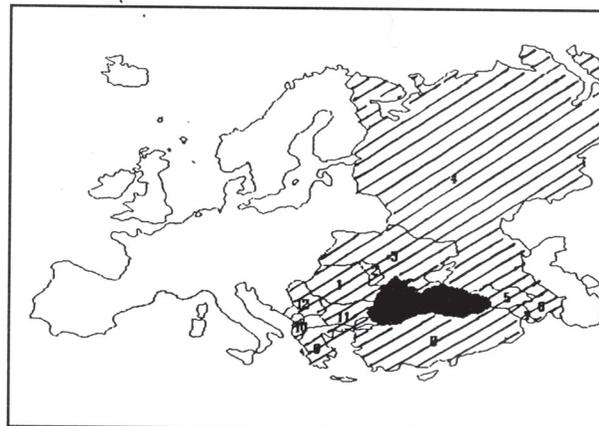
Конгресите на Black Sea Diab Union ще бъдат част от регионалните структури на Международната диабетна федерация (IDF). Тя ще участва със самостоятелни секции в конгресите както на IDF, така и на EASD. Официално научно списание на Black Sea Diab Union ще бъде списанието Diabetes Management, издавано на английски език. Периодично ще се издава информационен бюлетин –Black Sea Diab News. Предвижда се да се издаде поредица от монографии (библиотека на организацията) върху различни аспекти на захарния диабет с автори от всички страни-членки. По въпроси, свързани с организацията и за изпращане на статии за печат в съответните издания, ендокринологите следва да се обръщат към координаторите за България – проф. Драгомир Коев или доц. Калинка Коприварова.

Проф. Драгомир Коев

Работни групи на Black Sea Diab Union

1. Епидемиология на захарния диабет
2. Диабет у деца и подрастващи
3. Диабет и бременност
4. Диабетна невропатия
5. Диабет и сърдечно-съдова система
6. Диабетна ретинопатия
7. Качество на живота и психо-социални проблеми на диабета
8. Диабетно стъпало
9. Обучение на диабетно болните
10. Диабет в общомедицинската практика (С. Р.)
11. Телемедицина и информатика при диабета
12. Диабет и хранене
13. Лечение на диабета
14. Експериментален диабет
15. Диабетна нефропатия и хемодиализа на диабетници
16. Лабораторни изследвания при диабета
17. Неинсулинозависим захарен диабет

- 18. Финансово натоварване и цена на диабета
- 19. Диабетни асоциации
- 20. Организации на диабетните сестри
- 21. Развитие на програми за диабета
- 22. Обучение на специалисти по диабетни грижи
- 23. Профилактика на диабета и неговите усложнения



НАУЧНИ КОНГРЕСИ ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ПРЕЗ 1998 г.

1. IV европейски конгрес по ендокринология (EFES), Севиля, Испания, **9–13 май 1998 г.**

2. Втори международен конгрес по тестостерони – действие, дефицит, субституция, Бавария, Германия, **21–25.01.1998 г.**

3. Растежен хормон: фундаментални аспекти и нови клинични приложения, Марбела, Испания, **30–31.01.1998 г.**

4. Международна конференция „Разрешаване на проблемите за европейските диабетни екипи“, Амстердам, Холандия, **20–21.02.1998 г.**

5. IV Международна конференция и следдипломен курс „Диабет и физическа активност“, Очо Риос, Ямайка, **5–8.03.1998 г.**

6. Първи европейски симпозиум „Менопаузата у жената“, Амстердам (Холандия), **1–3.04.1998 г.**

7. Конференция на Британското ендокринологично дружество, Единбург, Великобритания, **23–27.06.1998 г.**

8. Пролетна конференция на Британската диабетна асоциация, Единбург, Великобритания, **26–27.06.1998 г.**

9. Диабет Маракеш '98, Маракеш, Мароко, **25–28.03.1998 г.**

10. Конференция: „Ензими, рецептори и лекарства при затлъстяване и атеросклероза“, **7–9.05.1998 г.**

11. IV европейски конгрес по ендокринология, Севиля, Испания, **9–13.05.1998 г.**

12. VII Международен симпозиум по инсулинови рецептори и инсулиново действие; Молекулярни и клинични аспекти, Ерусалим, Израел, **16–21.05.1998 г.**

13. Конференция на Black Sea Diab Union и 24 Национален конгрес по диабет, хранене и метаболитни заболявания, Яш, Румъния, **21–24.05.1998 г.**

14. Работна среща на Black Sea Diab Union: Детето с диабет, Тимишоара, Румъния, **май, 1998 г.**

15. Международен сателитен симпозиум „Съвременни проблеми на ендокринната офталмопатия“, Халкидики, Гърция, **28–29.05.1998 г.**

16. XII световен конгрес по педиатрична и адомсцентна гинекология, Хелзинки, Финландия, **31.05. – 3.06.1998 г.**

17. XXV годишна конференция на Европейската тиреоидна асоциация, Атина, Гърция, **31.05. – 4.06.1998 г.**

18. III международен симпозиум „Здравето и менопаузата на жената“, Флоренция, Италия, **13–16.06.1998 г.**

19. LVIII Конгрес на Американската диабетна асоциация, Чикаго, САЩ, **11–16.06.1998 г.**

20. Годишен симпозиум „Ив. Пенчев“ – „Сърдечно-съдови проблеми при ендокринните заболявания“, София, **12–13.06.1998 г.**

21. VIII конференция по надбъбречната кора, Орфорд, Квебек, Канада, **13–16.06.1998 г.**

22. X международен конгрес по хормоналните стероиди, Квебек сити, Квебек, Канада, **17–21.06.1998 г.**

23. 80-а годишна среща на Американското дружество, Ню Орлеанс, САЩ, **24–27.06.1998 г.**

24. II международна конференция по естествени антиоксиданти и антиканцерогени в храненето, здраве и болест, Хелзинки, Финландия, **24–27.06.1998 г.**

25. XVI международен симпозиум по диабет и хранене, Колдинг, Дания, **25–30.06.1998 г.**

26. IV Международен симпозиум по невробиология и невроендокринология на стареенето, Брегенц, Австрия, **26–31.07.1998 г.**

27. Конференция „Постижения в проучването на хормоните“, Стивънсън, САЩ, **1–5.08.1998 г.**

28. Годишна научна конференция на ендокринното дружество на Австрия, Пърт, Австрия, **24–26.08.1998 г.**

29. VIII международен конгрес по затлъстяване, Париж, Франция, **29.08.–3.09.1998 г.**

30. Есенна конференция на Британската диабетна асоциация, Брайтън, Великобритания, **1–3.09.1998 г.**

31. XIX конференция на Европейското дружество по сравнителна ендокринология, Ниймеген, Холандия, **1–5.09.1998 г.**

32. Конференция на научното дружество по растежен хормон, Сан Франциско, САЩ, **4–7.09.1998 г.**

33. Годишна конференция на Европейската асоциация за проучване на диабета, Барселона, Испания, **8–12.09.1998 г.**

34. VIII международна конференция на Международната асоциация на диабетните атлети, Атина, Гърция, **1–5.09.1998 г.**

35. Конференция „Ендокринология на затлъстяването“, Венеция, Италия, **4–6.09.1998 г.**

36. Конференция „Панкреасна бета клетка и острови“, С'Агаро, Гирона, Испания, **13–15.09.1998 г.**

37. XXIV годишна конференция на Международната асоциация по диабет на децата и подрастващите, Цюрих, Швейцария, **13–16.09.1998 г.**

38. Сардинска конференция по диабета, Сардиния, Италия, **27–30.09.1998 г.**

39. Работна среща на Black Sea Diab Union : диабетно стъпало, **септември 1998 г.**

40. Европейски симпозиум по затлъстяване, Падуа, Италия, **1–3.10.1998 г.**

41. V следдипломен курс по клинична ендокринология, Хиллерад, Дания, **22–25.10.1998 г.**

42. Конференция „Клинична ендокринология днес – 1998“, Бостън, САЩ, **1–4.11.1998 г.**

43. Международна конференция „Лечение на адреналните нефункциониращи тумори“, Вулиагмени, Гърция, **14–16.09.1998 г.**

ПРИСЪДЕНИ НАУЧНИ ЗВАНИЯ

– Доц. д-р АННА-МАРИЯ БОРИСОВА, к. м. н. получи официално потвърждение на научното си звание „Доцент по ендокринология“ от Висшата атестационна комисия през м. юли т. г. От м. септември т. г. тя встъпи в длъжността си към Клиниката за заболявания на щитовидната жлеза и минералния костен обмен в Клиничния център по ендокринология и геронтология.

– Проф. д-р СТЕФАН МАНТОВ, зав. катедра Вътрешни болести във ВМИ – Стара Загора, получи потвърждение на научното си звание „Професор“ от ВАК.

– Проф. д-р БОЯН ЛОЗАНОВ, д. м. н., е избран и включен в IV-то издание на „Who's Who in Science and Engineering“. Това издание на Marquis Who's Who in America за 1998/99 год. включва биографични данни за 20 000 изтъкнати учени от САЩ, както и за около 5 000 души от общо 176 страни в света.

ПЛАН-РАЗПИСАНИЕ

на тематичните курсове за СДО по ендокринология през 1998 г., организирани от Клиничния център по ендокринология и геронтология:

1. ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, профилен курс за терапевти и педиатри, специализиращи ендокринология. Продължителност – 45 дни, начало 04. 03. 1998 г.

2. АКТУАЛНИ ПРОБЛЕМИ НА ДИАБЕТОЛОГИЯТА – тематичен курс за ендокринологи, терапевти и педиатри. Продължителност – 5 дни, начало 11. 05. 1998 г. Курсисти – 20.

3. ОСТЕОПОРОЗА И ЕНДОКРИНО-ОБМЕННА КОСТНА ПАТОЛОГИЯ – тематичен курс за ендокринологи, терапевти, ортопеди и специалисти по обща медицина. Продължителност – 3 дни. Начало 18. 05. 1998 г. Курсисти – 20.

4. ПРОБЛЕМИ НА ХИПОФИЗАРНАТА И НАДБЪБРЕЧО-ПОЛОВАТА ПАТОЛОГИЯ – тематичен курс за ендокринологи, педиатри, терапевти, обща медицина. Продължителност – 12 дни. Начало 12. 10. 1998 г. Курсисти – 20.

5. АКТУАЛНИ ПРОБЛЕМИ НА ТИРЕОИДНАТА ПАТОЛОГИЯ – тематичен курс за ендокринологи, педиатри, терапевти. Продължителност – 5 дни. Начало 02. 11. 1998 г. Курсисти – 20.

6. СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ НА ЛЕЧЕНИЕТО И ОБУЧЕНИЕТО НА ДИАБЕТНО БОЛНИТЕ – тематичен курс за ендокринологи, терапевти, педиатри, обща медицина. Продължителност – 5 дни. Начало 16. 11. 1998 г. Курсисти – 20.

7. УЛТРАЗВУКОВА ДИАГНОСТИКА НА ТИРЕОИДНИТЕ И ПАРАТИРЕОИДНИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ – тематичен курс за ендокринологи, терапевти и рентгенолози. Продължителност 5 дни. Начало 23. 11. 1998 г. Курсисти – 12.

8. КЛИНИЧНА ЛИПИДОЛОГИЯ – тематичен курс за терапевти, ендокринолози, кардиолози, лабораторни лекари. Продължителност – 5 дни. Начало 25. 05 1998 г. Курсисти – 20.

Желаещите да се включат в курсовете могат да направят писмена заявка до ръководителя на КЦЕГ. Проф. Б. Лозанов, ул. Д. Груев 6, София – 1303, тел. 87-15-53.

Съобщение

БЪЛГАРСКОТО ДРУЖЕСТВО ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ СЪОБЩАВА, ЧЕ **IV НАЦИОНАЛЕН СИМПОЗИУМ ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** „АКАД. ИВ. ПЕНЧЕВ“ на тема „ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ“ ЩЕ СЕ ПРОВЕДЕ НА 11 и 12 ЮНИ 1998 ГОДИНА В ГР. СОФИЯ.

НАУЧНА ТЕМАТИКА: Хормонална регулация на сърдечно-съдовата система, промени в сърдечната морфология и функция при ендокринни заболявания, ендокринни хипертонии, ендокринни фактори в атерогенезата, диабетни ангиопатии, тиреотоксично сърце, терапия на сърдечносъдовите усложнения при ендокринни заболявания.

СРОК ЗА ЗАЯВКИ и изпращане на резюмета: 1 март 1998 г.

АДРЕС НА ОРГАНИЗАЦИОННИЯ КОМИТЕТ: проф. Драгомир Коев, Българско дружество по ендокринология, ул. „Дамян Груев“ №6, София 1303, тел. (02)87-14-97; (02)987-72-01, факс: (02)87-41-45.

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Българско 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) 987-72-01; факс: (02) 874-145

Editorial Board Address for correspondence:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology Prof. B. Lozanov or Assoc. Prof. Ph. Kumanov 6, Dame Gruev Str., 1303 Sofia – BULGARIA phone (0359) (02) 987-72-01; fax (0359) (02) 874-145

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

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

В 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 надписите и означенията на илюстрациите ще се отпечатват и на двата езика. Материалите, предоставени от чуждестранни автори, ще се поместват на английски с цялостен или подробен 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 см), с формат 60 знака на 30 реда при двоен интервал между редовете (една стандартна машинописна страница). Обемът на представените работи не трябва да превишава 10 стандартни страници – за оригиналните статии, 12 страници – за обзорните статии, 3–4 страници за казуистичните съобщения, 4 страници за информации относно научни прояви в България и в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници за 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 5), съобразени с „Medline“, трябва да се посочат в края на всяко резюме.

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

EUROPEAN FEDERATION OF ENDOCRINE SOCIETIES

IV

European congress
of endocrinology



sevilla
spain



9-13 May 1998

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

Основен текст на статията

Оригиналните статии задължително трябва да имат следната структура: увод, материал и методи, собствени резултати, обсъждане, заключение или изводи. Методиките следва да бъдат подробно описани (включително видът и фирмата-производител на използваните реактиви и апаратура). Същото се отнася и за статистическите методи

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

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 прилага на отделен лист-опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и положението (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани обяснителни текстове на български и английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в 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 последния 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, града и годината на издаване, началната и крайната страница.

Примери:

а) 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.

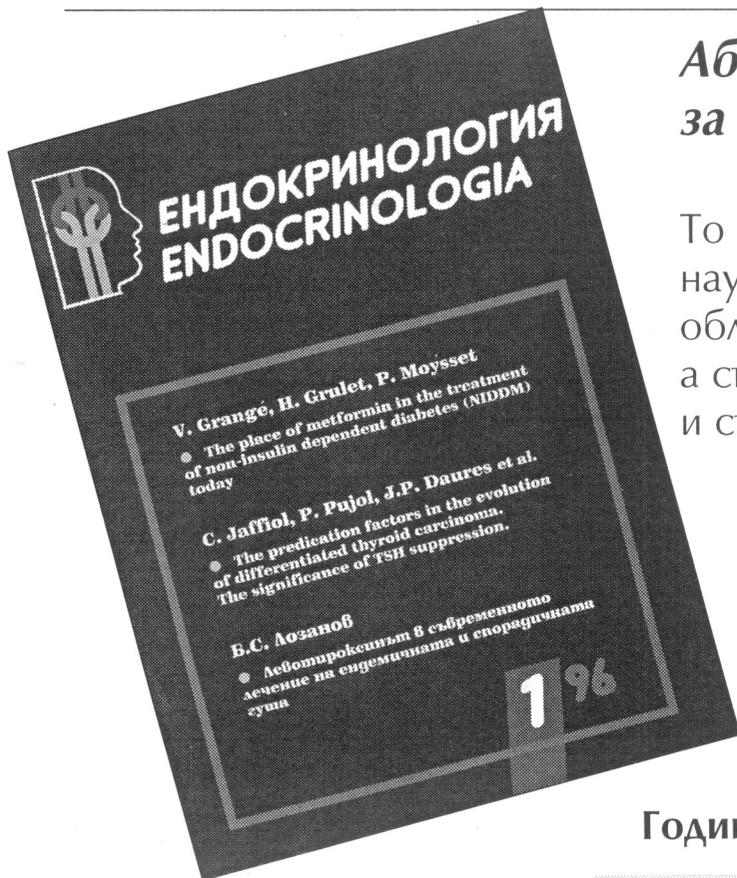
SUBMISSION OF MANUSCRIPTS

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 Assoc. Prof. Ph. Kumanov (Scientific Secretary)



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.

Годишен абонамент за 1998 година

4 книжки	2500 лева
Единична цена	625 лева

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

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 Батемберг.

Заявител:

Директор

Гл. Счетоводител

(при лични заявки)

(при служебни заявки)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



**Списание
на Българското 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
Др Александър Шинков

Художествен редактор
Румен Нинов

Първа корица и графичен дизайн
Румен Нинов

Издателство ТИЛИА 
ул. „Цариградско шосе“ № 117,
тел. 974 35 54

Печат
„Образование и наука“ ЕАД

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

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Подател:

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

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