



ISSN 1310-8131

Том V / Volume V

Книжка 3 / Number 3, 2000

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ **ENDOCRINOLOGIA**

Списание
на Българското гружество
по ендокринология
към СНМД в България

Journal
of the Bulgarian Society
of Endocrinology
(BSE)

Гл. редактор: Боян Лозанов
Научен секретар: Филип Куманов

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

Редакционен съвет:

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

Advisory Board:

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

Международен научен съвет:

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

International Scientific Board:

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

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том V, кн. 3, 2000

Съдържание

Обзори

Б. С. Лозанов

Щитовидна жлеза и сърце. Кардиоваскуларни проблеми, свързани с хипер- и хипотиреоидизъм 4

Х. Бохчелян

Диабетно стъпало – рискови фактори, прогноза и лечение 14

М. Орбецова

Въглехидратни и липидни нарушения при някои хипоталамо-хипофизарни заболявания. II. Пролактиноми 20

Оригинални статии

Вл. Христов, Г. Шеинкова

Лечение с Cabergoline (Dostinex) на болни с хиперпролактинемия 26

П. Каменова, Д. Коев, Л. Даковска, Г. Кирилов

Лечението на артериалната хипертония при диабетно болни тип 2 с доксазозин повишава инсулиновата чувствителност и подобрява гликемичния контрол 31

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

Психо-емоционален и сексуален статус у постменопаузални българки. Роля на хормон-заместващото лечение 37

Хроника 46

Указания за авторите 47



Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. V, number 3, 2000

Contents

Reviews**B. S. Lozanov**Thyroid and Heart. Cardiovascular Changes Induced
by Hyper- and Hypothyroidism 4**H. Bohchelian**

Diabetic Foot – Risk Factors, Prognosis and Treatment 14

M. OrbetzovaCarbohydrate and Lipid Disturbances in Certain
Hypothalamo-Hypophyseal Diseases. II. Prolactinomas 20**Original articles****V. Christov, G. Sheinkova**

Cabergoline (Dostinex) Treatment in Patients Presenting Hyperprolactinemia 26

P. Kamenova, D. Koev, L. Dakovska, G. KirilovDoxazosin Treatment of Arterial Hypertension in Type 2
Diabetic Patients Enhances Insulin Sensitivity
and Improves Glycemic Control 31**A.-M. Borissova, A. Shinkov, A. Kovatcheva, M. Vukov**Psychological Status and Sexuality in Postmenopausal
Bulgarian Women. Hormone Replacement Therapy 37**Chronicle** 46**Instructions to Authors** 47

Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145
Prof. B. Lozanov, Editor-in-chief; Assoc. Prof. Ph. Kumanov, Scientific Secretary
<http://www.medicalnet-bg.org>

Щитовидна жлеза и сърце. Кардиоваскуларни проблеми, свързани с хипер- и хипотиреозидизъм

Б. С. Лозанов

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

Thyroid and Heart. Cardiovascular Changes Induced by Hyper - and Hypothyroidism

B. S. Lozanov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Сърцето и съдовете са основна прицелна система на тиреоидните хормони (ТХ), реагираща при всички случаи на хормонален ексцес или недостатъчност. Патогенетичните механизми, лежащи в основата на функционалните и патоморфологичните промени на сърдечно-съдовата система при хипер- и хипотиреозидизъм, са многостранни. Те са свързани с директните и индиректните ефекти на ТХ върху миокардния контрактилитет и възбудимост, както и върху периферната съдова резистентност – резултат от действието им върху генната експресия, синтезата и активността на структурни контрактилни протеини, специфични клетъчни ензими и вазоактивни субстанции. Съществен е ефектът им върху бета-адренергичната стимулация и аденилциклазната система, а при определени условия – и върху синтезата на глюкозо-

Abstract

The heart and vessels are the major target system for thyroid hormones action, invariably responding to hormone excess or insufficiency. Pathogenetic mechanisms giving rise to functional and pathomorphological changes in hyper- and hypothyroidism are multiform. They are determined by the direct and indirect effect of thyroid hormones (TH) on myocardial contractility and sensitivity, as well as on peripheral vascular resistance, induced by their action on gene expressions, synthesis and activity of structural contractile proteins, specific cellular enzymes and vasoactive substances. Their effect on beta-adrenergic stimulation and adenylcyclase system is very important, and under definite conditions – on the synthesis of glucose aminoglycans (GAG) in the vascular wall, valvular apparatus and other structures. Clinical expression of cardiovascular disorders in hyper- and hypothy-

аминогликани (ГАГ) в съдовата стена, клапния апарат и други структури. Клиничната изява на сърдечно-съдовите нарушения при хипер- и хипотиреоидизъм зависи не само от степента на хормоналния ексцес или дефицит, но и от периферния отговор, респективно от тъканния клирънс на ТХ в сърдечно-съдовите структури. Същият е индивидуална и възрастова величина, детерминирана от редица ендогенни и екзогенни фактори, основни от които са рецепторните и пострецепторните ефекторни системи, в т. ч. активността на клетъчната дейодиназа-1, осъществяваща периферната конверсия на тироксина в T_3/rT_3 . Акцелерираният ефект на тези системи на ниво миокард-артериална стена определя кардио-васкуларните прояви в случаите със субнормален ТСХ при нормални серумни нива на T_3 и T_4 (т. нар. субклиничен хипертиреоидизъм), както и при клинично манифестните форми с преобладаващи сърдечни прояви и развитие на тиреотоксична кардиомиопатия. Съществуват данни, че при определени случаи с автоимунен хипертиреоидизъм се включват автоимунни механизми с участие на органоспецифични миокардни антитела, оказващи цитотоксичен ефект и задълбочаващи дистрофичните лезии в миокарда („тиреоид-асоциирана автоимунна кардиомиопатия“). Подобни данни, отнасящи се за автоимунна стимулация на екстрацелуларния матрикс в клапния апарат с натрупване на ГАГ, обясняват задебеляването и пролапса на митрални платна в 33% от случаите с Базедова болест. Тези автоимунни реакции не асоциират пряко с тиреоидния функционален статус и с провежданото лечение.

Редица проблеми на сърдечно-съдовата патология при тиреоидни заболявания остават ненапълно изяснени независимо от забележителния прогрес в изучаването им на клетъчно и молекулярно ниво. Разработването на нови специфични биохимични, имунологични и функционални методи в тази област несъмнено ще задълбочи познанията и възможностите за прецизна диагностика и ефективно лечение на тиреоидните сърдечно-съдови нарушения.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Базедова болест, кардиомиопатия, хипертония, хипотиреоидна кардиомиопатия.

roidism depends on the degree of hormonal excess or deficit, as well as on peripheral response, on tissue TH clearance in cardiovascular structures, respectively. The latter is an individual and age-related entity, determined by a number of endo- and exogenous factors, with the receptor and postreceptor effector systems being the basic ones, including the activity of cellular deiodinase-1, promoting in turn peripheral thyroxine conversion into T_3/rT_3 . The accelerated effects of these systems at myocardial-arterial wall level give rise to cardiovascular manifestations in patients presenting subnormal TSH concentrations against the background of normal serum T_3 and T_4 levels (the so-called subclinical hyperthyroidism), as well as in clinically manifest forms with predominant cardiac involvement and thyrotoxic cardiomyopathy (CMP) development. There is evidence that in definite cases with autoimmune hyperthyroidism are involved autoimmune mechanisms with participation of organ-specific antimyocardial antibodies, exerting cytotoxic effect and intensifying the dystrophic myocardial lesions (“thyroid associated autoimmune cardiomyopathy”). Similar data referring to autoimmune stimulation of the extracellular matrix and valvular apparatus with glycosaminoglycans accumulation explain the thickening and prolapse of the mitral cusps in 33% of Graves’ disease patients. No correlation is found between specific autoimmune reactions, on the one hand, and thyroid functional status and antithyroid treatment undertaken, on the other.

A number of problems relating to cardiovascular pathology against the background of thyroid disease are still not well enough clarified, notwithstanding the noticeable progress of studies at cellular and molecular level. The development of new specific biochemical, immunologic and functional methods along these lines will certainly contribute to gain better insight into the problems of precise diagnosing and effective treatment of thyroid induced cardiovascular disorders.

KEY WORDS: Graves’ disease, cardiomyopathy, hypertension, hypothyroid cardiomyopathy.

Сърцето и съдовете са основна прицелна система на тиреоидните хормони (ТХ), реагираща при всички случаи на хормонален ексцес или недостатъчност.

Патогенетичните механизми, лежащи в основата на функционалните и патоморфологичните промени на сърдечно-съдовата система (ССС) при хипер- и хипотиреоидизъм, са многостранни. Те са свързани с директните и индиректните ефекти на ТХ върху миокарда, както и върху периферната съдова резистентност (таблица 1). Съществено значение при това имат ефектите върху бета-адренергичната и симпатиковата система, кислородната консумация и енергопродукцията, синтеза на вазоактивни субстанции, а също върху плазмения обем и капиларния пермеабилитет.

ОСНОВНИ МЕХАНИЗМИ НА ДЕЙСТВИЕ НА ТХ ВЪРХУ СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА СИСТЕМА

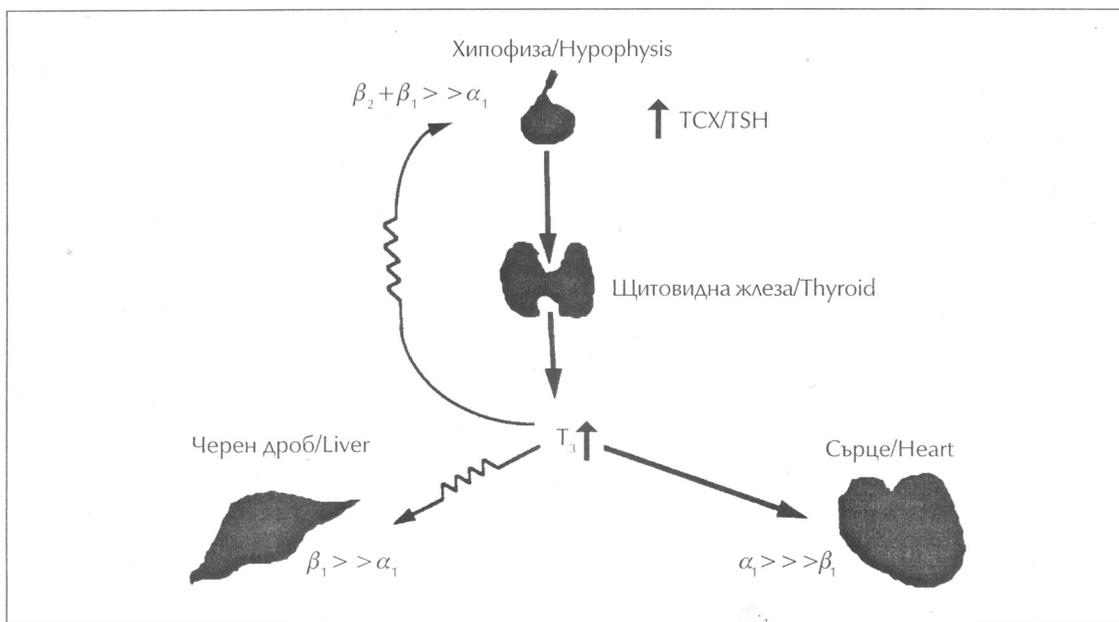
1. Директните ефекти на ТХ върху миокарда (миоцитите) се изразяват в повишаване на контрактилитета, френквенцията и проводимостта, скъсяване на сино-атриалното проводно време (SACT) и на ефективния рефрактерен период на проводната система (ERPAVCS), скъсено време на изтласкване и ускоряване на кръвотока при повишен ударен и минутен дебит. Тези ефекти са резултат от стимулиране генната експресия, синтеза и активността на структурни контрактилни протеини (алфа-миозин, алфа-актин) и на основни ензимни системи: K^+Na^+ -аденозинтрифосфатаза, аденилциклаза (цАМФ) и

Таблица 1. Основни ефекти на ТХ върху сърдечната функция
Table 1. Basic TH effects on heart function

1. Директни ефекти върху миокарда (миоцитите): инотропен, хронотропен, дромотропен, луситропен/Direct effects on myocardium (myocytes): inotropic, chronotropic, dromotropic, lusitropic
2. Потенциращ ефект върху бета-адренергичната система/Enhancing effect on β -adren-
ergic system
3. Индиректни ефекти/Indirect effects:
 - промени в периферната съдова резистентност/changes in peripheral vascular resistance
 - стимулиране на калоригенезата и кислородната консумация/calorigenesis and oxygen consumption stimulation
 - повишаване на плазмения обем/plasma volume increase

Таблица 2. Директни ефекти на ТХ върху миокарда – стимулиране генната експресия, синтеза и активността на:
Table 2. Direct TH effects on myocardium – stimulation of gene expression, synthesis and activity of:

1. Структурни контрактилни протеини: алфа-миозин, алфа-актин, митохондриални протеини/Structural contractile proteins: alpha-myosin, alpha-actin, mitochondrial proteins
2. K^+Na^+ -аденозинтрифосфатаза (калиево-натриевата „помпа“)/ K^+Na^+ adenosintri-
phosphatase (potassium-sodium “pump”)
3. Аденилциклаза (цикличен АМФ)/Adenyl cyclase (cyclic AMP)
4. Ca^{2+} -аденозинтрифосфатаза (в саркоплазматичния ретикулум)/ Ca^{2+} adenosintri-
phosphatase (in sarcoplasmic reticulum)
5. ANP-синтетаза (атриалния натриуретичен пептид)/ANP-synthetase (atrial natriuretic
peptide)



Фиг. 1. Органно разпределение на алфа- и бета-изоформите на T_3 -рецепторите. Преобладаването на $TR\beta_1$ в черния дроб обуславя резистентност, докато това на $TR\alpha_1$ в миокарда асоциира пряко със сензитивността към тиреоидните хормони (V. K. Chatterjee et al., 1994).

Fig. 1. Organ distribution of alpha and beta-isoforms of T_3 receptors. Predominance of $TR\beta_1$ in the liver is associated with resistance, whereas the relative abundance of $TR\alpha_1$ in myocardium is associated with retention of sensitivity to thyroid hormones (V. K. Chatterjee et al., 1994).

Ca^{2+} -аденозинтрифосфатаза в саркоплазматичния ретикулум (регулираща цикъла „възбуждане–контракция–релаксация“ (таблица 2).

Молекулярната база на действие на ТХ са нуклеарните рецепторни системи в сърдечните миоцити, свързващи T_3 . Актуалното тъканно ниво на T_3 при определени условия зависи от активността на миокардната 5',3,5-дейодиназа-тип I, определяща степента на конверсия на T_4 . T_3 -рецепторите (T_3R) са от два типа – алфа и бета, с две изоформи за всеки от тях, имащи различно органно разпределение. За разлика от мозъка и хипофизата, където преобладават T_3R -бета₂, в миокарда преобладават изоформите T_3R -бета₁ и T_3R -алфа₁ (фиг. 1). Доказано е, че T_3R -алфа₂ няма свързващ капацитет за T_3 , но се предполага, че тази изоформа играе ролята на негативен регулатор на рецепторния ефект (5). От значение е и съотношението T_3R -алфа₂/ T_3R -бета₁/ T_3R -бета₂, което при някои патологични състояния (тиреотоксична кардиомиопатия – КМП) търпи промени (17). Около 1/3 от общия брой на T_3R в миокарда са локализирани в миоцитите на

атриума. Транскрипционната активна форма на T_3R включва мономери и хомомери, както и хетеродимери с ретиноидния X-рецептор и други нуклеарни протеини. Същите си взаимодействат с промотера (специфична ДНК), като я стимулират или потискат. Така ефектът върху диастолната релаксация се медира от стимулиране транскрипцията на гена на Ca^{2+} АТФ-азата в саркоплазматичния ретикулум, имащ пряко отношение към натрупването и обема на калциевите йони в цитоплазмата и филаментната структура на алфа-миозина.

2. Бета-адренергичната кардиостимулация играе съществена роля. В този аспект ТХ имат потенциращ ефект, който се осъществява по два успоредни механизма: а) чрез повишаване броя на алфа-адренергичните рецептори в клетъчната мембрана на миоцитите посредством стимулиране транскрипцията на бета-адренергичния ген и матurationта на рецепторния протеин; б) чрез акцелериране на пострецепторния механизъм посредством стимулиране на аденилциклазата и образуването на цАМФ като вторичен

предавател на сигнала. Вторият механизъм се изяснява бързо и може да се демонстрира чрез остро прилагане на бета-блокери (пропранолол), докато амиодаронът повлиява и двата механизма, респективно и генната бета-адренергична транскрипция (R. Vassy et al., 1994). Изследванията през последните години доказаха, че миоцитите на сърдечния мускул съдържат и двата типа адренергични рецептори (бета₁ и бета₂), като доминиращи са бета₁-рецепторите (70–80% от общия им брой). Броят им е двукратно по-голям в синусовия възел спрямо този в останалите участъци на атриумите и вентрикулите. Съществуват експериментални доказателства, че ТХ директно стимулират транскрипцията на β_1 -mRNA и слабо или никак не повлияват тази на β_2 -mRNA. При хипертиреозидизъм бета₁-адренергичните рецептори в миокарда нарастват трикратно спрямо броя им при еутиреозидни лица (3).

3. Ефектът на ТХ върху хемодинамиката се определя не само от параметрите на миокардната функция, но и от периферната съдова резистентност. В този аспект трябва да се имат предвид два фактора. А. ТХ стимулират синтеза и повишават тъканната концентрация на хистамин, серотонин и простагландини, които имат вазодилатативен ефект. Последният се засилва от прекия релаксиращ ефект на ТХ върху гладката съдова мускулатура (16). Б. ТХ стимулират

синтезата и на вазоконстрикторни субстанции като ендотелин и ангиотензин II (чрез стимулиране на ангиотензин-конвертиращия ензим). Докато алдостеронът не се повишава, плазмената ренинова активност нараства вследствие стимулираната от ТХ натриева екскреция, повишения плазмен обем и повишената синтеза на атриалния натриутичен пептид. При многобройни изследвания е установено, че хипертиреозидизмът се асоциира със снижение на периферната съдова резистентност средно с около 50%, което при част от болните обуславя снижение на диастолното налягане и повишаване на пулсовата амплитуда. При други случаи превалирането на вазоконстрикторните фактори може да обуслови диастолна хипертония, в чиято патогенеза съучаства и стимулираната бета-адренергична стимулация.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧНИ ПРОМЕНИ В ССС ПРИ ХИПЕР- И ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Тиреотоксикозата и хипотиреозидизмът обуславят съществени промени в хемодинамиката и електрофизиологичните показатели, които най-общо имат реципрочен характер (таблица 3). Кардиоваскуларните промени при тиреозидна дисфункция зависят на първо място от ха-

Таблица 3. Хемодинамични и електрофизиологични промени в сърдечната функция при хипер- и хипотиреозидизъм
Table 3. Hemodynamic and electrophysiological changes in heart function in hyper- and hypothyroidism

Параметри/Parameters	Хипертиреозидизъм/ Hyperthyroidism	Хипотиреозидизъм/ Hypothyroidism
Фреквенция/Frequency	висока/high	ниска/low
Контрактилитет/Contractility	повишен/increased	понижен/decreased
Сино-атриално проводно време/ Sinoatrial conduction time (SACT)	скъсено/shortened	удължено/prolonged
Ефективен рефрактерен период на проводната система/Effective refractory period of the conduction system (ERPAVCS)	скъсен/shortened	удължен/prolonged
Време на изтласкване/Ejection time	скъсено/shortened	удължено/prolonged
Ударен и минутен обем/ Stroke volume and cardiac output	повишен/increased	понижен/decreased
Скорост на кръвотока/Blood flow rate	повишена/increased	понижена/decreased

рактера и степента на хормоналните нарушения, но съществено значение имат възрастови и други фактори, които повлияват рецептивността на сърдечните и съдовите структури към нивото на ТХ в циркулацията и тъканите (миокарда). Докато първите и най-значими отклонения (фреквенция, контрактилитет, артериално налягане и др.) имат функционален характер, при напредналите и тежки форми на хипер- и хипотиреоидизъм настъпват тежки до иререверзиблени патоморфологични промени в миокарда, обуславящи картината на тиреотоксична или хипотиреоидна кардиомиопатия (КМП).

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ ОТ ССС ПРИ ХИПЕРТИРЕОИДИЗЪМ

Честотата на отделните клинични прояви при клинично манифестните форми на тиреотоксикоза е различна. Синусова тахикардия се наблюдава в около 92–98% от случаите, като същата е най-силно изразена при физически усилия, но персистира при покой и по време на сън; понякога същата е пароксизмална. В около 15% от случаите се наблюдават ритъмни нарушения по типа на трайно или преходно (присътно) предсърдно мъждене или трептене с абсолютна тахикардия, нередко предшествана от политопни надкамерни екстрасистоли. Този тип нарушения са много по-чести при лица над 50-годишна възраст, като в напреднала възраст (над 70 години) се наблюдават в около 75% от случаите. Камерна ектопия и проводни нарушения не са обичайни и когато са налице, обикновено се дължат на напреднали морфологични промени при ИБС или КМП.

Тиреотоксикозата потенцира коронарните спазми поради повишената бета-адренергична стимулация и нарасналите кислородни нужди в миокарда и периферията. Те се изявяват със стабилна или нестабилна стенокардия и при млади лица без данни за ХИБС, като в някои случаи могат да доведат до остър коронарен инцидент (инфаркт). Артериална хипертония се наблюдава в около 30% от болните с Базедова болест и с по-голяма честота (около 50%) – при болните с токсичен аденом поради по-високата им възрастова граница (13). По-често хипертонията е от систолен тип с повишена пулсова ам-

плитуда. Хипертонията от диастолен тип е относително по-рядка. Хипердинамичното циркулаторно състояние при увеличени ударен и минутен обем обуславя хипертрофия на лявата камера дори при нормални стойности на АН. Степента на хипертрофията в тези случаи е малка до умерена (20 до 90% от теглото на лявата камера), като същата зависи от тежестта и давността на хипертиреоидизма.

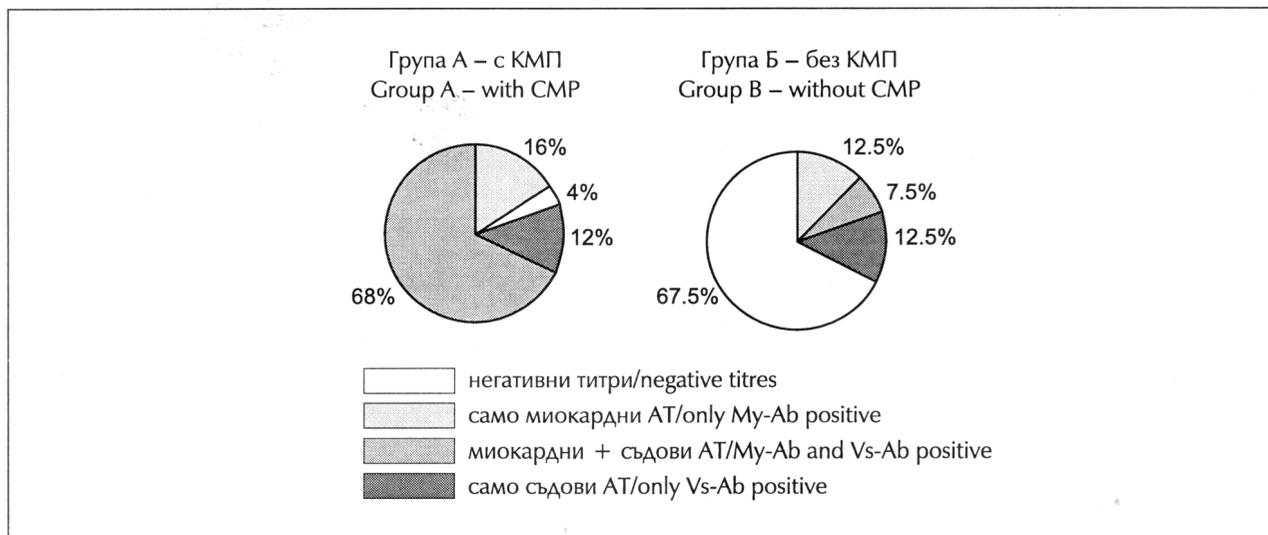
Подобни промени в параметрите на сърдечно-съдовата функция, макар и в по-слаба степен, се намират при т. нар. субклиничен хипертиреоидизъм. Според общоприетата дефиниция последният се характеризира с ниско серумно ниво на тиреостимулиращия хормон (ТСХ) под $0,25 \mu\text{IU/l}$, при нормални нива на FT_3 и FT_4 и липса на изявена клинична симптоматика. Най-често се касае за болни с автономно функциониращи тиреоидни възли (токсичен аденом, нодозна токсична гуша), за начални стадии или рецидиви на Базедова болест и Хашитоксикоза или за лица, провеждащи лечение с тиреоидни хормони в относително висока (супресивна) дозировка. Изследванията на сърдечната функция при подобни случаи установяват сигнификантни промени в електрофизиологичните показатели (скъсяване на SACT, ERPAVCS, Q-Kd-интервала), повишаване на средноденоношната фреквенция и на контрактилитета, по-голяма честота на предсърдните ектопии, а в някои случаи – възникване на спонтанна предсърдна фибрилация с абсолютна аритмия. Успоредно с това ехокардиографски в много от тези случаи се доказва левокамерна хипертрофия (E. C. Ridgway, 1994). Тези нарушения имат реверзиблен характер. Те могат успешно и напълно да се овладеят с бета-блокери, включително и камерната хипертрофия – още едно доказателство, че един от най-съществените и начални ефекти на ТХ при хипертиреоидизъм е този върху бета-адренергичната стимулация на миокарда.

Едни от най-тежките усложнения при клинично манифестните форми на тиреотоксикозата е тиреотоксичната кардиомиопатия, развиваща се при напреднали и хронично рецидивирани форми на заболяването, особено при лица в напреднала възраст или при лица, лекувани неадекватно и несистемно контролирани. В старческа и напреднала възраст се наблюдават ати-

пични форми на тиреотоксикоза, протичащи само с ритъмни или други сърдечни нарушения, но без характерна и изявена екстракардиална симптоматика. Най-често се касае за недиагностицирани базедофицирани струми или токсичен аденом с ретростернална и друга атипична локализация. Основните характеристики на тиреотоксичната КМП („тиреотоксично сърце“) включват: трайни ритъмни нарушения (предсърдно мъждене или трептене, политопни надкамерни екстрасистоли, по-рядко камерни екстрасистоли), значителна хипертрофия на лявата камера и реполаризационни ЕКГ промени. При нелекувана тиреотоксикоза тези прояви имат прогресивно настъпателен ход и не се повлияват от обичайни антиаритмични средства. В някои случаи се наблюдава вторична дилатативна КМП с характерни ехокардиографски промени, с нарушена систолна функция и развитие на конгестивна сърдечна недостатъчност, неповлияваща се от сърдечни гликозиди. Същата може да бъде реверзиблена и при липса на съпътстващо друго сърдечно заболяване може да отзвучи напълно след адекватно тиреостатично лечение (8, 9, 18). Развитието на тиреотоксичната КМП се свързва главно с директните ефекти на ТХ върху генната експресия на структурни контрактилни протеини, медирана чрез промяна в транскрипцията на Т₃R-бета гена и съответните му изо-

форми (β_1 и β_2) в миокарда (17). Във висок процент от болните с Базедова болест се установява пролапс на митрални платна с митрална регургитация. При около 1/3 от тези болни платната и митралният пръстен са задебелени с натрупване на глюкозаминогликани, имащи високи хидроплексични свойства („микседематозни платна“). Такива промени са били доказани и при 36% от болните с аутоимунен тиреоидит на Хашимото без изявен хипертиреоидизъм, но липсват при болни с тиреотоксикоза, дължаща се на нодозни струми тип токсичен аденом (12). Според G. Kahaly et al. (1994) тези промени в митралната клапа са аутоимунно обусловени и не корелират със стадия на хипертиреоидизма, респективно с нивата на Т₃ и Т₄ в серума.

Миокардните промени и свързаните с тях клинични прояви при аутоимунните форми на хипертиреоидизъм, най-честа от които е Базедовата болест, не винаги корелират с тежестта и давността на тиреоидното заболяване. В редица случаи същите персистират и след постигане на пълна хормонална ремисия, въпреки липсата на съпътстваща друга сърдечна патология, най-често като трайни ритъмни нарушения. От нехормоналните фактори, имащи значение при подобни случаи, на първо място в съображение идват тези, които са свързани с аутоимунните процеси при Базедова болест и имат органоспецифи-



Фиг. 2. Разпределение на болните със и без кардиомиопатия (КМП) според положителните титри % на миокардните и/или съдовите антитела (АТ) (Б.Лозанов и сътр., 1994)

Fig. 2. Distribution of patients with and without Graves' cardiomyopathy (CMP) according to positive titres of antimyocardial antibodies (My-Ab) and antivascular antibodies (Vs-Ab). (B. Lozanov et al., 1994)

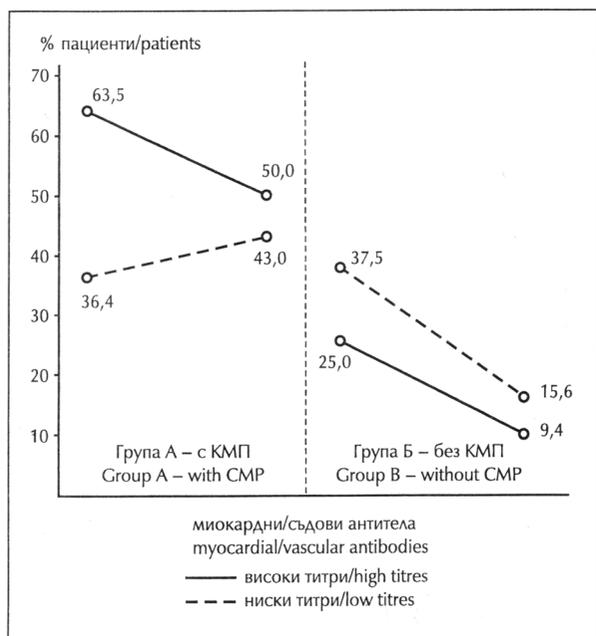
чен характер, подобно на тиреоид-асоциираните автоимунни синдроми (тиреоид-асоциираната офталмопатия – ТАО, претибиалния микседем и др.).

В подкрепа на това говорят редица данни. Още в началото на 90-те години ние установихме при висок процент от болните с тиреотоксична КМП наличие на циркулиращи антимиокардни, антисъдови и антинуклеарни антитела във високи титри, персистиращи и след постигане на стабилна терапевтична ремисия на хипертиреозидизма (15). Същите се асоциират с високи стойности на циркулиращите имунни комплекси, успоредно със значимо снижение на комплемента в серума на изследваните болни (фиг. 2 и фиг. 3). А. Saforio et al. доказват масивна аберантна експресия на HLA-DR, -DQ и -DP-антигени в клетъчни структури на миокарда и ендокарда при болни с дилатативен тип КМП и хипертиреозидизъм (4). Същото бе установено и от други автори (10). Освен дегенеративни промени и фибробластна инфилтрация на миокарда при тези случаи през последните години бе ус-

тановена и експресия на ТСХ-рецептори. Предполага се, че специфични антитела към ТСХ-R (ТРАК) биха могли да съучастват в развитието на тиреотоксична КМП, както и на ТАО (14). Неотдавна N. Amino et al. (1999) съобщават за антимиокардни и анти-алфа-миозинови антитела, идентифицирани при болни с тиреоид-асоциирани кардиални синдроми, развили се остро при случаи с постпартален автоимунен тиреоидит (1). Приведените данни подкрепят изказаната от нас теза за самостоятелната идентичност на *автоимунна тиреоид-асоциирана кардиомиопатия*, характеризираща се с независимо от нивото на тиреоидните хормони и стадия на хипертиреозидизма развитие (Б. Лозанов, докторска дисертация, 1992).

КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ ОТ ССС ПРИ ХИПОТИРЕОИДИЗЪМ

Приема се, че сърдечно-съдовите прояви при хипотиреоидизъм се манифестират, когато хормоналният дефицит достигне определен



Фиг. 3. Динамика в честотата на миокардните и съдовите антитела преди и след тиреостатично лечение при болните със и без базедова кардиомиопатия, (Б.Лозанов и сътр., 1994)
Fig. 3. Dynamics in frequencies of antimyocardial and antivascular antibodies before and after methimazole treatment of patients with/without Graves' cardiomyopathy (CMP), (B.Lozanov et al, 1994)

Таблица 4. Сърдечно-съдови прояви при хипотиреоидизъм (по R. Utiger и L. DeGroot)
Table 4. Cardiovascular manifestations in hypothyroidism (according to R. Utiger и L. DeGroot)

Брадикардия/ Bradycardia	Тахикардия (рядко)/ Tachycardia (seldom)
Хипотония/ Hypotension	Хипертония (до 40% от болните)/ Hypertension (upto 40% of patients)
Дилатация/ Dilatation	Асиметрична септална хипертрофия/Asymmetric septal hypertrophy
Глухи тонове/ Dull tones	Слаб пулс/ Weak pulse
Хидроперикард/ Hydropericardium	Нисковолтажна ЕКГ/ Low-voltage ECG
Сърдечна недостатъчност/ Cardiac insufficiency (heart failure)	Дилатативна кардиомиопатия/ Dilatation cardiomyopathy

праг (основна обмяна под 25%). Най-характерните от тях са представени в таблица 4.

Една от най-честите характеристики – синусовата брадикардия (нерядко до 40–45 уд./мин), не е задължителна. В някои случаи сърдечната дейност остава нормофреквентна или е ускорена, особено при развитие на сърдечна недостатъчност; могат да са налице проводни и ритъмни нарушения, включително предсърдна фибриляция. Дилатацията, намаленият тонус и контрактилитет на миокарда, както и нисковолтажната ЕКГ са типични и при изявените форми на хипотиреоидизъм оформят картината на дилатативна хипотиреоидна кардиомиопатия, която е израз на напреднали дистрофични промени в миоцитите с муцинозен едем, засягащ и интерстициалните съединителнотъкани структури на миокарда. При част от случаите се развива хипертрофична КМП с асиметрична септална хипертрофия, некорелираща със серумните нива на ТСХ; същата се наблюдава в около 25% от болните, непровеждали заместителна хормонална терапия (2). Перикардиален муцинозен излив се установява в 30% от болните, изследвани ехокардиографски (в 5% при конвенционално рентгеново изследване). Същият е с високо съдържание на глюкозаминогликани и може да достигне значителен обем (до 1,5 l). В напредналите стадии се развива типичната картина на т. нар. микседематозно сърце, при което на преден план са хемодинамичните нарушения с тежка хипоксия, неповлияващи се от лечение с гликозиди и диуретици. Честотата на исхемичната болест на сърцето при хипотиреоидизъм е висока и корелира с промените в липидния профил. Същата може да протича без стенокардна или друга характерна симптоматика. При около 22% от болните се установяват данни за тиха миокардна исхемия с удължаване на SACT, имаща реверзиблен характер (7). Повечето статистически данни показват, че при болните, непровеждали заместително хормонално лечение, честотата на миокардния инфаркт е относително по-малка в сравнение с тази при еутиреоидни лица в съответната възрастова група, а преживяемостта на развитите инфаркт болни е значимо по-висока. Това се свързва с намалените кислородни нужди, намалените изисквания към миокарда и ограничаваната двигателна активност на болните (R.

Hall, 1979). Горните показатели могат да се влошат след започване на заместително хормонално лечение поради иреверзиблени анатомични промени на коронарните артерии, което налага лечението да се провежда с относително по-ниски дози L-Thyroxin и поддържане на гранично хипотиреоидно състояние (ТСХ между 4 и 10 $\mu\text{IU/l}$).

Промените в артериалното налягане при хипотиреоидизъм могат да бъдат разнопосочни. При част от болните е налице тенденция за снижение на средното АН до изразена хипотония. Артериална хипертония се установява в 18 до 40% от случаите, средно в 21% (13). Пулсовото налягане обикновено е намалено поради по-ниската фракция на изтласкване, намаления минутен обем и повишената съдова резистентност. Хипертонията и нарушеният липиден профил са основните фактори за ранното и прогресивното развитие на атеросклерозата в относително млада и активна възраст при неадекватно третирани болни.

Някои от гореописаните прояви се наблюдават и при субклиничния хипотиреоидизъм, характеризиращ се с повишен серумен ТСХ при нормални серумни нива на двата тиреоидни хормона. Анализът на клиничните проучвания показва, че наименованието „субклиничен“ е условно, тъй като в много случаи са налице отклонения във физиологичните показатели на сърдечно-съдовата и нервната система, в т. ч. снижение на миокардния контрактилитет и фракцията на изтласкване, удължаване на систолните интервали и SACT. Днес се приема, че субклиничният хипотиреоидизъм е рисков фактор за ИБС и атеросклероза главно поради свързаните с него нарушения в липидната обмяна – повишение на LDL и LDL-холестерола, намаление на HDL (с около 10%) и променено съотношение на отделните фракции (7). Засега липсва задоволително обяснение на тези нарушения в липидния профил, чието значение следва да се разглежда в контекста на високата честота на субклиничния хипотиреоидизъм – над 10% при жените в постменопаузална възраст и 3% от мъжката популация. Твърде често той е свързан с неадекватно провеждана заместителна хормонална терапия на манифестните форми, с продължителен йоден дефицит или ексцес, както и с лечение с

тиреостатици, литий и други медикаменти.

В заключение, основните патофизиологични механизми на действие на тиреоидните хормони върху сърдечно-съдовата система все още не са напълно изяснени въпреки забележителния прогрес, който е постигнат в това отношение с разработването на модерни методи и концепции в клетъчната и молекулярната биология, а също на нови диагностични и терапевтични подходи. В клиничен аспект е особено важно ранното диагностициране на сърдечно-съдовите нарушения при ранните и „субклиничните“ форми на хипер-

и хипотиреоидизъм с оглед техния реверзиблен характер и ефективното им лечение. В най-голяма степен това се отнася за случаите с неясни ритъмни нарушения, артериална хипертония или прояви на кардиомиопатия, независимо от типа ѝ (хипертрофична, дилатативна), особено когато същите са относително резистентни към обичайните терапевтични средства. Клиничната насоченост и правилната интерпретация на съответните лабораторни показатели са ключът за решаване на диагностичните и терапевтичните проблеми при всеки конкретен болен.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Amino, N. Postpartum onset of acute heart failure possibly to postpartum autoimmune thyroiditis. A report of three cases. *J. Intern. Med.*, 245, 1999, 2, 199–203.

2. Bernstein, R., K. Mudtbo, G. Smith et al. Incidence of hypertrophic cardiomyopathy in hypothyroidism. *Thyroid*, 5, 1995, 4, 277–281.

3. Bahouth, S. W. Thyroid hormones transcriptionally regulate the β_1 -adrenergic receptor gene in cultured ventricular myocytes. *J. Biol. Chem.*, 266, 1991, 15, 863–869.

4. Caforio, A., E. Bonifacio, J. Stewart et al. Class II Major Histocompatibility Complex antigens on endocardial and endothelial cells – a new marker of immune activation in dilated cardiomyopathy. *Europ. Heart J.*, 10, Aug. 1989, Abstr. 144.

5. Chatterjee, V. K. K., H. Heinze, B. B. Bercu. Resistance to thyroid hormone – cardiac manifestations. In: *Heart and Thyroid*. Eds. L. Braverman, O. Eber and W. Langsteiger. Blackwell, Berlin, 1994, 33–38.

6. Dillmann, W., R. Hartong. Molecular action of thyroid hormone in the Myocardium. In: *Heart and Thyroid*. Eds. L. Braverman, O. Eber and W. Langsteiger. Blackwell, Berlin, 1994, 10–15.

7. Fenci, G., D. Salvatore, S. De Rui et al. Subclinical hypothyroidism. In: *Thyroid and Age*. Eds. A. Pinchera, K. Mann and U. Hostalek. Schattauer, Stuttgart-New York, 1998, 305–314.

8. Goland, S., S. Shimoni, O. Kracoff. Dilated cardiomyopathy in thyrotoxicosis. *Heart*, 81, 1999, 4, 444–445.

9. Goldman, L., D. Sahlas, M. Sami. A case of thyrotoxicosis and reversible systolic cardiac dysfunction. *Can. J. Cardiol.*, 15, 199, 7, 811–814.

10. Hufnagel, G., B. Maisch. Immunohistological and immunoserological investigation of endomyocardial biopsies of patients with different forms of cardiomyopathies. *Europ. Heart J.*, 11, Aug. 1990, Abstr. P-2287.

11. Iervasi, G., A. Clerico, S. Berti et al. Normalization of peripheral thyroid hormone metabolism induced by successful chronic amiodarone treatment in patients with ventricular arrhythmias. *Europ. J. Clin. Invest.*, 26, 1996, 5, 382–390.

12. Kahaly, G., S. Mohr-Kahaly, J. Hellerman. The clinical impact of cardiac involvement in hyperthyroidism. In: *Heart and Thyroid*. Eds. L. Braverman, O. Eber and W. Langsteiger. Blackwell, Berlin, 1994, 67–71.

13. Klein, I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am. J. Med.*, 88, 1990, 630–636.

14. Koshijama, H., D. Sellitti, T. Akamizu et al. Cardiomyopathy associated with Graves' disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 45, 1996, 1, 111–116.

15. Lozanov, B., G. Kussitashev, M. Kozuharova, S. Hubaveshki. The presence of circulating antimyocardial, antivessel and antinuclear antibodies in patients with Graves' disease. *Exper. Clin. Endocrinol.*, 97, 1991, 2–3, 380–381.

16. Ojamaa, K., C. Balkman, I. Klein. Acute effects of T_3 on vascular smooth muscle cells. *Ann. Thoracic Surg.*, 56, 1993, 561–567.

17. Shahrara, A. S., A. Tidholm, A. Drvota et al. Upregulation of thyroid receptor beta₁ and beta₂ messenger RNA in the myocardium of dogs with dilated cardiomyopathy or chronic valvular disease. *Am. J. Vet. Res.*, 60, 1999, 7, 848–852.

18. Umpierrez, G. E., S. Challapalli, C. Patterson. Congestive heart failure due to reversible cardiomyopathy in patients with hyperthyroidism. *Am. J. Med. Sci.*, 310, 1995, 3, 99–102.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. д-р Б. Лозанов
СБАЛЕНГ „Акад. Иван Пенчев“
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. B. Lozanov, MD
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Диабетно стъпало – рискови фактори, прогноза и лечение

Х. Бохчелян

Клиника по ендокринология, Медицински университет – Варна

Diabetic Foot – Risk Factors, Prognosis and Treatment

H. Bohchelian

Clinic of Endocrinology, Medical University – Varna

Резюме

Лечението на усложненото диабетно стъпало изисква добро познаване на рисковите фактори за ампутации. Най-честите причини за стъпални язви са невропатията, периферносъдовата болест и деформациите. Стъпалната язва се категоризира съобразно рискова класификационна система и се подлага на комплексно третиране – лечение на инфекцията, съдовата болест, отбременяване на натиска, локално лечение на раната, трайно поддържане на добър гликемичен контрол, обучение. Успешното лечение и първичното заздравяване на една стъпална улцерация са начало на следващия задължителен етап – превантивна здравна помощ. Всички високорискови пациенти с диабетно стъпало, и особено тези с предходни стъпални язви или ампутации, изискват постоянно наблюдение и грижи с оглед профилактика на нови рецидиви.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диабетно стъпало, стъпални улцерации, рискови фактори, лечение.

Abstract

The treatment of diabetic foot complications requires good knowledge and awareness of the risk factors for amputation. The commonest causes giving rise to foot ulcerations are diabetic neuropathy, peripheral vascular disease and deformities. Foot ulcers are classified according to a risk assessment system, and subjected to comprehensive therapeutic approach, including: treatment of the infection and vascular pathology, nonweightbearing with a view to relief pressure, local wound management, permanent adequate metabolic control and training. Successful treatment and primary healing of a foot ulceration mark the beginning of the ensuing compulsory stage – preventive health care. All patients with diabetic foot at risk, and particularly those with a previous history of foot ulcers or amputations, necessitate continuous supervision and medical care as a prophylaxis against further relapses.

KEY WORDS: diabetic foot, foot ulceration, risk factors, management.

Диабетното стъпало е социално значим проблем. Неговите усложнения водят до влошено качество на живот, продължителна нетрудоспособност и инвалидизация (20, 21, 24, 25, 30). Лечението на усложненото диабетно стъпало изисква добро познаване на рисковите фактори за ампутации. Най-честите причини за стъпални язви са невропатията, периферносъдовата болест и деформациите. В зависимост от водещите причини диабетното стъпало и улцерациите при усложнено диабетно стъпало са невропатни, исхемични и смесени – невро-исхемични (2, 3, 5, 6, 27, 29).

НЕВРОПАТНА ЯЗВА

Диабетната невропатия – основен рисков фактор за стъпални улцерации

Невропатията (сензорна, моторна и автономна) е най-важната причина за стъпални язви при диабет. До 50% от болните с диабет тип 2 имат значима невропатия и риск от диабетно стъпало (1, 8, 15, 23).

При диабетната периферна невропатия всички фибри (сензорни, моторни и автономни) са засегнати. Сензорната невропатия води до загуба на чувство за болка, натиск и температура. Поради това травмата не се възприема адекватно и това води до стъпална язва. Моторната невропатия води до атрофия и слабост на вътрешните мускули на стъпалото, флексионна деформация на пръстите и нарушена походка. Деформациите обуславят зони на повишен натиск, например под метатарзалните главички и пръстите. Автономната невропатия е причина за намалено или липсващо изпотяване, суха кожа с пукнатини и фисури. Кръвният ток през артерио-венозните шънтове е увеличен.

Тези патофизиологични механизми обясняват белезите на невропатното диабетно стъпало – топло, нечувствително, понякога оточно, с разширени дорзални стъпални вени (8, 15).

Загубата на чувствителност е основен предиктор на стъпални язви. Затова редовният неврологичен преглед на краката на диабетиците е от много голямо значение. Този преглед трябва да включва следните тестове (4, 8, 18, 26):

1. *Проба за усет с игла.* Тази проба се провежда само когато кожата е интактна: използват

се подръчни средства – примерно топлийка; не трябва да се използва игла за подкожни инжекции. Въпросът, който се задава, е „Болезнено ли е?“, а не „Усещате ли?“.

2. *Изследване за лек допир.* Използва се докосване с памук.

3. *Тест за наличие на вибрационен усет чрез 128 Hz камертон* – първоначално на първи пръст на стъпалото.

4. *Изследване на дълбоката чувствителност с чукче* – проба за Ахилов рефлекс, който се сравнява с коленния рефлекс.

Пробите се провеждат със сравняване двустранно и дистално/проксимално. Резултатът се отчита с да/не или нормално/абнормно.

В допълнение към тези лесно изпълними тестове могат да се използват полуколичествени проби (8):

1. *Тест за усет с монофиламента на Semmes-Weinstein.* Проспективни проучвания са доказали, че неспособността да се усети 10 g монофиламент (5,07) в областта на пръстите на краката и дорзума на стъпалото предсказва бъдещи стъпални улцерации. Предимствата на теста са неговата простота и ниска цена. Това изследване е метод на избор за определяне на риск от стъпални язви.

2. *Тест за праг на вибрационен усет* (с елемент на полуколичествено изследване, когато се използва градуираната скала на камертона). Проспективни проучвания са показали, че намалението на вибрационния усет предсказва бъдещи улцерации.

Биотензиометърът и невроестезиометърът са малки преносими електронни устройства за полуколичествена оценка на прага на вибрационен усет, но са прекалено скъпи за много центрове. Градуираният 128 Hz камертон може да се използва като алтернатива на тези апарати за полуколичествено измерване на вибрационния усет. Това измерване корелира с вибрационния праг, измерен с биотензиометър (8, 15).

Стъпалните деформации, нарушената походка и намалената ставна подвижност водят до променена биомеханика и натоварване на стъпалото с увеличаване на плантарното стъпално налягане. Поради загуба на защитна чувствителност повтарящата се травма не се долавя и се образува калус. Калусът играе роля на чуждо тя-

ло по отношение на кожата повърхност и може още повече да увеличи локалното кожно налягане. Крайният резултат на тези патофизиологични вериги е развитието на плантарна невропатна язва, често предхождана от подкожен кръвоизлив (7, 8).

ИСХЕМИЧНА ЯЗВА

Периферносъдовата болест – рисков фактор за исхемично диабетно стъпало

Периферната съдова болест (ПСБ), обичайно в съчетание с малка травма или минимално нараняване, може да доведе до болезнена чисто исхемична язва.

Съдовият статус при диабетици трябва да се изследва ежегодно, като се отделя специално внимание на (15):

1. Анамнеза за *claudicatio intermittens* или исхемична болка в покой, като същите се разграничават от болката при периферната невропатия.

2. Задължителна палпация на пулсациите на *a. dorsalis pedis* и *a. tibialis posterior*.

3. Измерване на стъпално-брахиалния пресионен индекс. Стъпално-брахиалният пресионен индекс (СБПИ) се изчислява, като систоличното глезенно кръвно налягане се раздели на систоличното налягане на ръката (и в двата случая – измерено в легнало положение на пациента). СБПИ под 0,9 е индикация за оклузивна артериална болест. Глезенното артериално налягане може да се измери с ръчен доплерограф.

4. Потенциални белези на критична исхемия:

– побледняване на долните крайници при издигането им;

– еритем, улцерация;

– кожна некроза или гангрена.

Понякога поради периферна невропатия дори и при критична исхемия кракът може да бъде относително топъл и с малки промени в цвета.

Хронична критична исхемия

Критичната исхемия е индикация за риск от ампутация на голяма част от долния крайник, освен ако не се проведе процедура за реваскуларизация.

Понастоящем хроничната критична ис-

хемия се дефинира с един от следните два критерия:

1. Персистираща исхемична болка в покой, изискваща редовна аналгезия за повече от 2 седмици.

2. Улцерация или гангрена на стъпалото или пръстите, и в двата случая асоциирана с глезенно налягане под 50 mm Hg или систолно кръвно налягане на пръста под 30 mm Hg.

Неинвазивно съдово изследване

Когато данните от анамнезата и клиничното изследване не са категорични, необходимо е по-обективно измерване на кожата перфузия. Често използвани са измерванията на глезенното налягане, налягането на пръстите и порядко – транскутанното кислородно налягане ($TcPO_2$). Тези неинвазивни съдови изследвания могат да бъдат използвани за:

1. Диагноза и определяне степента на периферносъдовата болест.

2. Прогнозиране оздравяването на язвата при диабетно стъпало.

3. Проследяване и контрол на лечението.

Най-разпространеният метод за диагноза и определяне степента на ПСБ е измерването на глезенното налягане. То може да бъде фалшиво повишено поради медиална склероза, затова СБПИ над 1,15 е ненадежден.

НЕВРО-ИСХЕМИЧНА ЯЗВА

ПСБ и невропатията са често налице при един и същ пациент и това е причина за развитието на невро-исхемични язви на стъпалото.

Посочват се следните фактори, асоциирани със стъпална язва (11, 15):

- предходна ампутация
- невропатия – сензомоторна
- травма
 - неподходящи обувки
 - ходене с необути крака
 - падания/инциденти
 - предмети в обувката
- биомеханични фактори
 - намалена ставна подвижност
 - изпъквания на костта
 - стъпални деформации/остеоартропатия
 - калус

- периферносъдова болест
- социален статус
 - нисък социален статус
 - липса на достъп до здравно обслужване
 - липса на сътрудничество/подценяване на състоянието
 - липса на обучение

ПРОГНОЗА И ЛЕЧЕНИЕ НА СЪПЪЛНАТА УЛЦЕРАЦИЯ

Диабетната нефропатия се счита за рисков фактор за изхода на съпъпалните язви и ампутациите на долните крайници, а протеинурията при диабет е маркер на разпространено съдово заболяване. При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност честотата на ампутациите е висока. Затова съпъпалните лезии при тези болни трябва да се лекуват агресивно (14, 15).

Конгестивната сърдечна недостатъчност, исхемичната облеост на сърцето и мозъчно-съдовата болест също са свързани с честотата и нивото на ампутациите. Това налага съпъпствашите заболявания при съпъпална язва задължително да се търсят и лекуват (10, 15).

Клаудикациото и болката в покой са силно свързани с вероятността за ампутации (при много диабетици с язви на съпъпалото поради невропатия тези симптоми липсват въпреки тежката ПБС). Лечението на ПБС е част от комплексното лечение на съпъпалните улцерации (9, 16).

Метаболитният контрол е фактор, свързан с прогнозата на съпъпалните язви. HbA_{1c} и флукутиращите кръвнoзахарни нива се отнасят към рисковите фактори за нетравматични ампутации. Предполага се връзка между гликемичния контрол и нивото на растежните фактори, фибробластната активност, промяната в метаболизма на колагена и хемореологичните нарушения. Допуска се, че хипергликемията нарушава миграцията на левкоцити и се отразява върху фагоцитозата и антибактериалната активност. Заедно с неензимното гликиране тези фактори имат влияние върху близката прогноза на съпъпалните язви (15). Затова постигането на добър метаболитен контрол е част от комплексното лечение на съпъпалните язви.

Отбремняването от механичния стрес е

задължително при лечението на язвите. Намалението на плантарното налягане и корекцията на биомеханичните проблеми е част от многофакторното лечение. Използват се различни устройства за намаление на плантарния натиск, защитни и терапевтични обувки, подметки, специални ботуши, помощни средства при движение, постелен режим и други средства (15, 17, 22, 29).

От значение е обучението на пациента по отношение хигиената на краката, грижи за ноктите, подходящи обувки.

Инфекцията, отокът и болката изискват съответно лечение. Локалното лечение на раната е допълнително към системното и хирургическото лечение (19, 20).

Изброените методи на лечение (лечение на инфекцията, съдовата болест, отбремняване на натиска, лечение на раната) са съществени компоненти на многофакторното, комплексно лечение на съпъпалните язви. Основните елементи на това лечение са представени в следната схема (15):

Схема на лечение на диабетните съпъпални язви

- Подобрене на циркулацията
 - неинвазивно съдово изследване
 - перкутанна транслуминална ангиопластика
 - съдова хирургия
- Лечение на отока
- Лечение на болката
 - аналгетици, седатива
- Лечение на инфекцията
 - антибиотици (орални, парентерални)
 - бактериална култура, биопсия
 - рентгеново изследване, КАТ
 - костна сцинтиграфия, магнитно-резонансно изследване
- Подобрене на метаболитния контрол
- Отбремняване на натиска
 - терапевтични обувки, подметки
 - специален ботуш (contact casting или scotch cast boot)
 - патерици
 - инвалидна количка/покой на легло
- Локално лечение
 - дебридман, превръзки, локални

- средства
- кожен трансплант
- Хирургия на стъпалото
- инцизия/дренаж
- корективна хирургия
- ампутация
- Общо състояние
- лечение на сърдечно-съдовата патология
- лечение на ретинопатията/нефропатията
- лечение на малнутрицията
- спиране на тютюнопушенето
- Общи принципи

- обучение на пациента и здравния екип
- сътрудничество
- подкрепа/проследяване
- мултидисциплинен екип и лечение

Лечението на стъпалните улцерации е сложен проблем.

Оздравяването на язвите при диабетно болните е в зависимост от множество фактори и изисква комплексен подход (12, 13). Решаващо е прилагането на екипния принцип с включване на различни специалисти – диabetолог, подиатрист, съдов хирург, ортопед, медицинска сестра, ортолист.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Adler, A. I., E. J. Boyko, J. H. Ahroni, V. Stensel, R. C. Forsberg, D. G. Smith. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*, 20, 1997, 7, 1162-1167.

2. Armstrong, D. G., L. A. Lavery. Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification. *Am. Fam. Physician*, 57, 1998, 6, 1325-1332, 1337-1338.

3. Armstrong, D. G., L. A. Lavery, T. L. Quebedeaux, S. C. Walker. Surgical morbidity and the risk of amputation due to infected puncture wounds in diabetic versus nondiabetic adults. *South Med. J.*, 90, 1997, 4, 384-389.

4. Armstrong, D. G., L. A. Lavery, S. A. Vela, T. L. Quebedeaux, J. G. Fleischli. Choosing a practical screening instrument to identify patients at risk for diabetic foot ulceration. *Arch. Intern. Med.*, 158, 1998, 3, 289-292.

5. Armstrong, D. G., L. A. Lavery, L. B. Harkless. Who is at risk for diabetic foot ulceration? *Clin. Podiatr. Med. Surg.*, 15, 1998, 1, 11-19.

6. Armstrong, D. G., L. A. Lavery, L. B. Harkless, W. H. Van Houtum. Amputation and reamputation of the diabetic foot. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.*, 87, 1997, 6, 255-259.

7. Abbott, C. A., L. Vileikyte, S. Williamson, A. L. Carrington, A. J. Boulton. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*, 21, 1998, 7, 1071-1075.

8. Boulton, A. J., F. A. Gries, J. A. Jervell. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet. Med.*, 15, 1998, 6, 508-514.

9. Citterio, F., M. Castagneto. Lower limb revascularization in diabetics. *Rays*, 22, 1997, 4, 603-611.

10. Currie, C. J., C. L. Morgan, J. R. Peters. The epidemiology and cost of inpatient care for peripheral vascular disease, infection, neuropathy, and ulceration in diabetes. *Diabetes Care*, 21, 1998, 1, 42-48.

11. Day, M. R., L. B. Harkless. Factors associated with pedal ulceration in patients with diabetes mellitus. *J. Am. Podiatr.*

Med. Assoc., 87, 1997, 8, 365-369.

12. Frykberg, R. G. The team approach in diabetic foot management. *Adv. Wound Care*, 11, 1998, 2, 71-77.

13. Frykberg, R. G. Team approach toward lower extremity amputation prevention in diabetes. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.*, 87, 1997, 7, 305-312.

14. Guerrero-Romero, F., M. Rodriguez-Moran. Relationship of microalbuminuria with the diabetic foot ulcers in type II diabetes. *J. Diabetes Complications*, 12, 1998, 4, 193-196.

15. International consensus on the diabetic foot by the international working group on the diabetic foot. May, 1999.

16. Ierardi, R. P., C. R. Shuman. Control of vascular disease in patients with diabetes mellitus. *Surg. Clin. North Am.*, 78, 1998, 3, 385-392.

17. Kastenbauer, T., G. Sokol, M. Auinger, K. Irsigler. Running shoes for relief of plantar pressure in diabetic patients. *Diabet. Med.*, 15, 1998, 6, 518-522.

18. Lavery, L. A., D. G. Armstrong, S. A. Vela, T. L. Quebedeaux, J. G. Fleischli. Practical criteria for screening patients at high risk for diabetic foot ulceration. *Arch. Intern. Med.*, 158, 1998, 2, 157-162.

19. Levin, M. Diabetic foot wounds: pathogenesis and management. *Adv. Wound Care*, 10, 1997, 2, 24-30.

20. Lupo, M. M. An overview of foot disease associated with diabetes mellitus. *Medsurg. Nurs.*, 6, 1997, 4, 225-229.

21. Mancini, L., V. Ruotolo. The diabetic foot: epidemiology. *Rays*, 22, 1997, 4, 511-523.

22. Myerly, S. M., J. W. Stavosky. An alternative method for reducing plantar pressures in neuropathic ulcers. *Adv. Wound Care*, 10, 1997, 1, 26-29.

23. O'Brien, S. P., M. Schwedler, M. D. Kerstein. Peripheral neuropathies in diabetes. *Surg. Clin. North Am.*, 78, 1998, 3, 393-408.

24. De Sonnaville, J. J., L. P. Colly, D. Wijkkel, R. J. Heine. The prevalence and determinants of foot ulceration in type II diabetic patients in a primary health care setting. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 35, 1997, 2-3, 149-156.

25. Slovenkai, M. P. Foot problems in diabetes. *Med. Clin. North Am.*, 82, 1998, 4, 949-971.

26. Simeone, L. R., A. Veves. Screening techniques to identify the diabetic patient at risk of ulceration. *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.*, 87, 1997, 7, 313-317.

27. Shaw, J. E., A. J. Boulton. The pathogenesis of diabetic foot problems: an overview. *Diabetes*, 46, 1997, Suppl 2, S58-61.

28. Suico, J. G., D. J. Marriott, F. Vinicor, D. K. Litzelman. Behaviors predicting foot lesions in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Gen. Intern. Med.*, 13, 1998, 7, 482-484.

29. Sugarman, J. R., G. E. Reiber, G. Baumgardner, C. M. Prela, J. Lowery. Use of the therapeutic footwear benefit among diabetic medicare beneficiaries in three states, 1995. *Diabetes Care*, 21, 1998, 5, 777-781.

30. Vowden, K. Diabetic foot complications. *J. Wound Care*, 6, 1997, 1, 4-8.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Хрипсима Артюн Бохчелян
Клиника по ендокринология
Медицински университет
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна 9002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Hripsime Artyun Bohchelian, MD
Clinic of Endocrinology
Medical University
55, Marin Drinov Str
9002 Varna, Bulgaria

Възгледигратни и липидни нарушения при някои хипоталамо-хипофизарни заболявания. (II.) Пролактиноми

М. Орбецова

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

Carbohydrate and Lipid Disturbances in Certain Hypothalamo-Hypophyseal Diseases. (II.) Prolactinomas

M. Orbetzova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Пролактинът показва широк спектър от биологични въздействия, включително върху метаболитния контрол. Съществува предположението, че той е диabetогенен хормон, а за влиянието му върху липидния метаболизъм се знае малко. При хора са налице ограничени данни по отношение тези ефекти на пролактина и не е доказано, че хормонът играе определена роля в патогенезата на захарния диабет. При ендогенна хиперпролактинемия е налице резистентност към действието на инсулина, с което се обяснява повишената му секреция. Предполага се, че пролактинът не е диabetогенен при нормални условия, а най-вероятно се явява такъв при лица с намален панкреасен резерв. Пролактинът повлиява липидния метаболизъм, като това действие не корелира със степента на наднорменото тегло. Това показва, че първичният патогенети-

Abstract

Prolactin is endowed with a broad spectrum of biological effects, metabolic control inclusive. Presumably, it is a matter of a diabetogenic hormone, but data available concerning its impact on lipid metabolism are scanty. Studies on the aforementioned prolactin effects in humans are very few, and so far there is no evidence whatsoever pointing that the hormone is directly implicated in the pathogenesis of diabetes mellitus. In endogenous hyperprolactinemia states a resistance to insulin action has been documented, explaining its enhanced secretion. It is suggested that in normal conditions prolactin is not diabetogenic, and most probably such an effect may be expressed in subjects with pancreatic beta-cell function impairment. Prolactin alters lipid metabolism, but this effect does not correlate with the degree of overweight, demonstrating in turn that hyperprolactinemia itself is

чен механизъм за поява на липидни аномалии е самата хиперпролактинемия, а затлъстяването е вторично явление. Най-вероятно разнообразни фактори допринасят за ранна поява на инсулинова резистентност в мастната тъкан, което подлежи на по-нататъшно изясняване.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: пролактин, пролактином, въглехидратен метаболизъм, захарен диабет, липиден метаболизъм, дислипидемия.

МЕТАБОЛИТНИ ЕФЕКТИ НА ПРОЛАКТИНА – ЕКСПЕРИМЕНТАЛНИ ДАННИ

Пролактинът е познат главно като мамотропен хормон, имащ отношение и към репродуктивната функция на организма. Този хормон показва широк спектър от биологични въздействия, включително върху метаболитния контрол и водно-електролитния баланс при много животински видове (7, 15).

Важно за отбелязване измежду тях е предположението, че пролактинът е диabetогенен хормон. Така през 1956 г. е намерено, че препарати от овчи пролактин индуцират захарен диабет при частично панкреатомирани котки и кучета (16). Последващи експерименти с прилагане на овчи пролактин на здрави кучета в продължение на няколко дни води до лека хипергликемия и повишаване на глюкозната продукция и утилизация (24), както и до покачване нивото и „търновъра“ на плазмените неестерифицирани мастни киселини (НЕМК) (29).

За ефектите на пролактина върху липидния метаболизъм се знае малко. Този хормон стимулира затлъстяването при 25 вида от основните класове гръбначни животни (21), като прилагането му за период от около 8 дни води до драматично увеличаване на мастните депа. Нещо повече, стимулирането на затлъстяването варира значително в зависимост от времето на въвеждане на пролактина (18). При експериментални постановки Gerardo-Gattens et al. доказват, че пролактинът стимулира приема на храна, съпътствано от повишаване на теглото у плъхове, доведени до хиперпролактинемично състо-

the primary cause of lipid disorders, whereas obesity is merely a secondary aggravating phenomenon. Most likely, diverse factors contribute to the early occurrence of insulin resistance in adipose tissue which is an assumption awaiting further elucidation.

KEY WORDS: prolactin, prolactinoma, carbohydrate metabolism, diabetes mellitus, lipid metabolism, dyslipidemia.

яние чрез ектопични хипофизарни трансплантати (22) или чрез инжектиране на овчи пролактин (12). В последния случай ефектът е бил дозо-зависим.

Същите автори задълбочават изследванията си върху овариектомирани женски плъхове под заместително лечение с естрогени с последващо трансплантиране на хипофизарна тъкан. Те демонстрират, че пролактин-индуцираната хиперфагия е независима от наличието на овариален прогестерон, и предполагат, че пролактинът може да антагонизира супресивните ефекти на естрогените върху поемането на храна (13). При тази опитна постановка теглото на плъховете не е нараснало. Съпоставяйки получените резултати с данните от друго проучване, показало увеличаване на теглото при плъхове в хиперпролактинемично състояние с интактни яйчници (10), авторите правят извод, че пролактинът изисква наличие и на естрогени, и на прогестерон, за да може да прояви ефектите си върху телесното тегло (13).

Счита се, че циркадианните ритми и пролактинът играят важна роля при липогенетичния отговор към инсулин. При хамстери е установено, че пролактинът стимулира липогенезата чрез усилване на този отговор, а предшестващо третиране с допаминовия антагонист бромокриптин драматично потиска реакцията (5), както и броя на инсулиновите рецептори (6) само по време на чувствителния за липогенетичен отговор към инсулина интервал от денонощието (около появата на светлината). Заместителното лечение с пролактин води до напълно отпадане на ефектите на бромокриптин, ако хормонът се инжектира в продължение на няколко дни. До-

казан е директен стимулиращ ефект на пролактина върху регулацията на липогенезата и в първична култура от хепатоцити. Този ефект се проявява само ако хормонът е приложен в определен интервал от време (7). Всъщност пролактинът променя амплитудата (увеличава я), а не фазата на ритъма на липогенезата.

Интересно е, че за разлика от СТХ, който е липолитичен, пролактинът е липогенетичен, въпреки че двата хормона са от една и съща група.

ВЪГЛЕХИДРАТНИ И ЛИПИДНИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПРОЛАКТИНОМИ И ДРУГИ ХИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧНИ СЪСТОЯНИЯ

При хора са налице ограничени данни по отношение на описаните по-горе метаболитни ефекти на пролактина.

Влияние на хормона върху въглехидратната обмяна

Проучванията, извършвани при различни хиперпролактинемични състояния като бременност (26) и ендогенна хиперпролактинемия (17, 19, 27, 28), са показали противоречиви резултати по отношение на възможната диабетогенна роля на пролактина. Прилагането на овчи пролактин при хора с дефицит на растежен хормон е довело до азотна задръжка, хиперкалциурия, липидна мобилизация, нарушен въглехидратен толеранс и ограничен скелетен растеж, а при хипофизектомирани диабетици е имало лек хипергликемизиращ ефект с индуциране на инсулинова резистентност (3). Пациенти с хиперпролактинемия са имали нарушен глюкозен толеранс въпреки наличната хиперинсулинемия (20). При проследяване нивата на кръвната захар и инсулина за период от 24 часа при 6 жени с микропролактиноми K. Seki и I. Nagata намират, че 24-часовите колебания и отговорът на кръвната захар към храна не са засегнати, докато нивата на инсулина преди хранене и средната концентрация за 24 часа са сигнификантно по-високи в сравнение с контролната група при липса на разлика по отношение нивата на инсулина на гладно (25).

Други автори намират, че повишените нива на пролактина при млади жени се съпътстват

от нормални нива на глюкоза и инсулин на гладно, нормален отговор на глюкозата към храна, но ексцесивен отговор на инсулина след хранене с по-нататъшно персистиране на хиперинсулинемията при 12-часово проследяване (17).

Проучване върху 9 пациенти с пролактиноми (средна възраст 32 години, средно ниво на пролактина 1100 $\mu\text{g/ml}$) е показало, че те са хиперинсулинемични в сравнение с контролната група, а 55,6% от тях са били с нарушен глюкозен толеранс, като нивата на глюкозата са били по-високи от тези на контролите на всички изследвани минути при теста. Не е намерена корелация между плазмените нива на пролактина, процента на отклонение от идеалното тегло и глюкозата на 120-ата минута при оГТТ. Инсулинът по време на оГТТ е бил по-висок не само в сравнение с контролната група, но и с група от пациенти с акромегалия. Освен това пациентите с пролактиноми са имали и по-високи плазмени нива на глюкагон, което предполага, че той може да се яви един от факторите, допринасящи за инсулиновата резистентност.

Друг чревен хормон – гастроинтестиналният пептид (GIP), най-сериозният кандидат за инсулиногенен фактор на гастроинтестиналната мукоза, също е намерен повишен при пролактиноми, на което вероятно се дължи изключително бурният инсулинов отговор към натоварване с глюкоза (4). Така че механизмът на поява на хиперинсулинемия при хиперпролактинемия не е уточнен напълно. В тази връзка при пациенти с хиперпролактинемия е изследвано нивото на аланина, което се оказва повишено (17), но последният се явява само слаб стимулатор на инсулиновата секреция (9).

От друга страна, при пациенти с лекуван захарен диабет серумните нива на пролактина са намерени нормални, а при пациенти с диабетна кетоацидоза – също нормални или само леко повишени, което показва, че хормонът няма пряко отношение към метаболитната декомпенсация (14).

В търсене на ефекта на хиперпролактинемията върху периферния глюкозен метаболизъм M. C. Foss et al. изследват поемането и усвояването на глюкозата от мускулите на предмишницата (оксидативен и неоксидативен метаболизъм) при 8 пациенти с ендогенна хиперпро-

лактинемия без други хормонални нарушения, фамилно необременени със захарен диабет. Периферният глюкозен метаболизъм е анализиран чрез използване на техника с капацитивна плетизмография за оценка на мускулния обмен на субстрати, комбинирана с локална индиректна калориметрия, при базални условия и на 3-ия час в хода на оГТТ. В това проучване пациентите с хиперпролактинемия са били с нормален глюкозен толеранс, базалният инсулин не се е различавал от този на контролната група, но покачането му в хода на теста е било сигнификантно по-високо. Стимулираната хиперпролактинемия не е имала като резултат пропорционално покачване на глюкозното поемане и утилизация в периферната мускулатура. Невъзможността на инсулина в повишена концентрация да осъществи по-изразено биологично действие в мускулната тъкан е показателно за инсулинова резистентност.

Авторите правят извода, че спонтанната хиперпролактинемия у хора, подобно на хиперсоматотропинемията, се съпътства от намалена инсулинова чувствителност, а намаленото потискане на серумните НЕМК по време на оралното натоварване с глюкоза при същевременно силно изразен отговор на инсулина предполага нарушение на антилиполитичния му ефект (11). Данните от това проучване показват, че дефектът на инсулиновото действие върху глюкозния метаболизъм в мускулната тъкан при хиперпролактинемични пациенти се изявява рано, тъй като изследваните лица са показали все още нормален глюкозен толеранс.

Липидни нарушения

Пролактинемите се съпътстват от повишена честота на наднормено тегло и затлъстяване, особено когато е налице макроаденом. Така при ретроспективно проучване върху 47 пациенти с пролактинемия (36 с макро- и 11 с микроаденом) средният BMI е бил $27,3 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$, а след 6-месечно лечение с бромокриптин пациентите с макропролактинемия са имали сигнификантно намаление на телесното тегло с $5,5 \pm 1,6\%$, докато тези с микропролактинемия не са имали промяна в теглото (8). В наше ретроспективно проучване върху 132 жени с пролактинемия 38% от тях са били с наднормено

тегло ($\text{BMI} = 25\text{--}30$) и 23% – със затлъстяване ($\text{BMI} > 30$) (1).

В проучване върху серумните липиди при 47 жени с пролактинемия е намерено, че средните нива на холестерола и триглицеридите са сигнификантно по-високи в сравнение с контролната група здрави жени, съответни по възраст и телесно тегло. При разделяне на пациентите на такива със и без дефицит на СТХ се оказва, че триглицеридите остават сигнификантно повишени само в групата със съпътстващ дефицит на СТХ. Постхепариновата плазмена липопротеинлипаза е сигнификантно по-ниска в сравнение с контролната група, а чернодробната липаза – на горна граница на нормата. Интересно за отбелязване е, че след оперативно отстраняване на пролактинемията и нормализиране на пролактинемията нива серумните липиди и липазни активности не са претърпели промяна за разлика от нарушенията във въглехидратния метаболизъм, които са се повлякли благоприятно (23). Ефектите на повишеното ниво на пролактинемия върху телесното тегло и липидите при пролактинемия се потвърждава и от намереното сигнификантно спадане на теглото, холестерола и триглицеридите след достигане на нормолактинемия под лечение с не-ерготаминов допамин агонист CV205-502 (2).

Собствени данни

До момента у нас въпреки богатия клиничен материал не е имало целенасочени проучвания върху ролята на пролактинемия върху нарушенията на въглехидратната и мастната обмяна. Според данни от наше ретроспективно проучване изявен захарен диабет се открива при 2 (1%) от 172 жени с пролактинемия, а нарушен въглехидратен толеранс – при 14 (8%) (честота, по-ниска от тази на общата популация, равняваща се на 10,3% според критериите на СЗО за жени на възраст 20–44 години), като е налице сигнификантна корелация ($p < 0,05$) между нивата на пролактинемия и площта под кривата на глюкозата в хода на оГТТ. Честотата на липидните нарушения при изследваните болни е 43%, от които 18% се дължат на хипертриглицеридемия, 16% – на хиперхолестеролемия, и 9% – на смесена дислипидемия. Процентът на липидни нарушения е сигнификантно 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 тегло (BMI = 19–25) (1).

В заключение, при хора не е доказано, че пролактинът играе определена роля в патогенезата на захарния диабет. Предполага се, че той не е диабетогенен при нормални условия, а най-вероятно се явява такъв при лица с намален панкреасен резерв. Налице е резистентност към действието на инсулина, с което се обяснява по-

вишената му секреция.

Явно пролактинът повлиява липидния метаболизъм, като това действие не корелира със степента на наднорменото тегло. Това показва, че първичният патогенетичен механизъм за поява на липидни аномалии е самата хиперпролактинемия, а затлъстяването е вторично явление. Най-вероятно разнообразни фактори допринасят за ранна поява на инсулинова резистентност в мастната тъкан, което подлежи на по-нататъшно изясняване.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Орбецова, М., М. Андреева. Нарушения във въглехидратния и липидния метаболизъм при жени с пролактиноми. *Ендокринология*, 2, 1997, 3, 23-29.

2. Barnett, P. S., E. Palazidou, J. P. Miell et al. Endocrine function, psychiatric and clinical consequences in patients with macroprolactinomas after long-term treatment with the new non-ergot dopamine agonist CV205-502. *Q. J. Med.*, 1991, 81, 891-906.

3. Beck, J. C., A. Gonda, M. A. Hamid et al. Some metabolic changes induced by primate growth hormone and purified ovine prolactin. *Metabolism*, 1964, 13, 1108-1134.

4. Cassa, J., M. A. Ghatei, D. L. Sarson et al. Enteroglucagon and GIP after oral glucose in patients with prolactinoma and acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1993, 18 (1), 95-102.

5. 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*). *J. Endocrinol.*, 1985, 106, 173-176.

6. 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*). *J. Endocrinol.*, 1985, 106, 177-181.

7. Cincotta, A. H., A. H. Meier. Prolactin influences the circadian rhythm of lipogenesis in primary cultured hepatocytes. *Horm. Metab. Res.*, 1989, 21, 64-68.

8. Creemers, L. B., P. M. Zelissen, J. W. van't Verlaat, H. P. Koppeschaar. Prolactinoma and body weight: a retrospective study. *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 125, 1991, 4, 392-396.

9. Fajans, S. A., J. C. Jr. Floyd, R. F. Knopf, J. W. Conn. Effect of amino acids and proteins on insulin secretion in man. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 1967, 23, 617-662.

10. Fleming, A. S. Effects of estrogen and prolactin on ovariectomy-induced hyperphagia and weight gain in female rats. *Behav. Biol.*, 1977, 19, 417-423.

11. Foss, M. C., F. J. A. Paula, G. M. G. F. Paccola, C. E. Piccinato. Peripheral glucose metabolism in human hyperprolactinaemia. *Clin. Endocrinol.*, 1995, 43, 721-726.

12. Gerardo-Gettens, T., B. J. Moore, J. S. Stern, B. A. Horwitz. Prolactin stimulates food intake in a dose-dependent manner. *Am. J. Physiology*, 1989, 256, R276-R280.

13. Gerardo-Gettens, T., B. J. Moore, J. S. Stern, B. A. Horwitz. Prolactin stimulates food intake in the absence of ovarian progesterone. *Am. J. Physiology*, 1989, 256, R701-R706.

14. Hanssen, K. F., P. A. Torjesen. Increased serum prolactin in diabetic ketoacidosis: correlation between serum sodium and serum prolactin concentration. *Acta Endocrinol.*, 1977, 85, 372-378.

15. Horrobin, D. F. Prolactin is a regulator of fluid and electrolyte metabolism in mammals. *Federation Proceedings*, 1980, 39, 2567-2570.

16. Houssay, B. A., J. C. Penhos. Diabetogenic action of pituitary hormones on adrenalectomized hypophysectomized dogs. *Endocrinology*, 1956, 59, 637-641.

17. Johnston, D. G., K. G. M. M. Alberti, M. Natrass et al. Hyperinsulinaemia in hyperprolactinaemic women. *Clin. Endocrinol.*, 1980, 13, 361-368.

18. Joseph, M. M., A. H. Meier. Circadian component in the fattening and reproductive responses to prolactin in the hamster. *Proceed Soc. Exp. Biol. Med.*, 1974, 146, 1150-1155.

19. Katz, E. J., R. A. Donald, D. W. Beaven, E. A. Spiner. Lack of effect of hyperprolactinemia on glucose disposal and insulin secretion in patient with prolactinoma. *Horm. Metab. Res.*, 1981, 13, 667-669.

20. Landgraf, R., M. M. C. Landgraf-Leurs, A. Weissmann et al. Prolactin: a diabetogenic hormone. *Diabetologia*, 1977, 13, 99.

21. Meier, A. H. Chronophysiology of prolactin in lower vertebrates. *American Zoologist*, 1975, 15, 905-916.

22. Moore, B. J., T. Gerardo-Gettens, J. S. Stern, B. A. Horwitz. Hyperprolactinaemia stimulates food intake in the female rat. *Brain Res. Bull.*, 1986, 17, 563-569.

23. Pelkonen, R., E. A. Nikkila, B. Grahne. Serum lipids, postheparin plasma lipase activities and glucose tolerance in patients with prolactinoma. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 1982, 16(4), 383-390.

24. Rathgeb, I., B. Winkler, R. Steele, N. Altszuler. Effect of ovine prolactin administration on glucose metabolism and plasma insulin levels in the dog. *Endocrinology*, 1971, 88, 718-722.

21. 25. Seki, K., I. Nagata. Levels of glucose and insulin during twenty-four hours in hyperprolactinemic women with pituitary microadenoma. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 1991, 31, 222-225.
14. 26. Skouby, S. O., C. Kuhl, P. J. Hornnes, A. N. Andersen. Prolactin and glucose tolerance in normal and gestational diabetic pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1986, 67, 17-20.
17. 27. Tourmiaire, J., D. Pilo, G. Pousset et al. Diminution de la tolerance glucidique et hyperinsulinisme dans l'adenome a prolactine. *Nouvelle Presse Medicale*, 1974, 3, 1705-1707.
18. 28. Vigas, M., I. Klimes, J. Jurcovicova, D. Jesova. Acute elevation of endogenous prolactin does not influence glucose homeostasis in healthy men. *Physiol. Res.*, 1993, 42, 341-345.
5. 29. Winkler, B., I. Rathgeb, R. Steele, N. Altszuler. Effect of ovine prolactin administration on free fatty acid metabolism in the normal dog. *Endocrinology*, 1971, 88, 1349-1352.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Д-р М. Орбецова
СБАЛЕНГ „Акад. Иван Пенчев“
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

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

Лечение с Cabergoline (Dostinex) на болни с хиперпролактинемия

Вл. Христов, Г. Шеинкова

Клиника по ендокринология, Медицински университет – София

Cabergoline (Dostinex) Treatment in Patients Presenting Hyperprolactinemia

V. Christov, G. Sheinkova

Endocrinology Clinic, Medical University – Sofia

Резюме

Цел на проучването е проследяване ефекта на препарата Cabergoline върху 10 болни с микропролактином – 9 жени и 1 мъж, с давност на хиперпролактинемията от 1 до 8 години. Преди започване на лечението и в края на 6-ия месец от него се изследваха следните показатели: пролактин, LH, FSH, E2 и се направи образно изследване на хипофиза с СТ или MRI. Започна се с доза 0,125 mg Cabergoline при всички болни. В края на първия месец след контролно изследване на пролактина дозата на медикамента се коригира. Получените резултати показват нормализиране на пролактина и поддържането му в нормални граници до края на изследвания период. Клинично се отчете възстановяване на менструалния цикъл и изчезване на галактореята. Об-

Abstract

It is the purpose of the report to assay the effect of Cabergoline used in the treatment of 10 patients with microprolactinoma – 9 women and 1 man presenting hyperprolactinemia of 1–8 years longstanding. Prior to treatment and at the end of the 6th month, the following indicators are studied: prolactin, LH, FSH and E2. CT or MRI of the hypophysis are also carried out. In all patients the initial dose is 0,125 mg. At termination of the first month, after prolactin check up examination, the dose of the drug is corrected. As shown by the results, prolactin returns to normal, and is sustained within normal values till the end of the follow-up period. Menstrual cycle recovery and elimination of galactorrhea are clinically observed. Hypophyseal imaging by CT or MRI do not reveal any

разното изследване на хипофиза с СТ или MRI не показва промяна в размера на микроаденома. Препаратът Cabergoline е ефективен при сравнително ниска средна доза и има добра поносимост.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хиперпролактинемия, пролактином, Cabergoline.

Хиперпролактинемията е най-честото заболяване на хипоталамо-хипофизната ос в клиничната практика. През последните десетилетия бяха създадени множество медикаменти, потискащи пролактиновата секреция. Сред тях лекарства на пръв избор са допаминовите агонисти. Най-често използваният сред тях е Bromocriptine – ефективен при нормализиране на серумния пролактин, възстановяване на гонадната функция и потискане растежа на пролактиномите. Едновременно с това приложението му е свързано с множество странични реакции – главоболие, гадене, повръщане и др., които водят до намаление на дозата, а понякога и до прекъсване на лечението. Фармакокинетично той се характеризира с къс полуживот и трябва да се дава два или три пъти дневно.

Препаратът Cabergoline е нов, високоселективен, активен и дългодействащ инхибитор на пролактиновата секреция. Потискащият му ефект се проявява както при хиперпролактинемични пациенти, така и при здрави доброволци, като при единична доза 0,3–1,0 mg този ефект трае от 7 до 14 дни (5). Cabergoline се свързва селективно с допаминовите рецептори на лактотрофите, т. нар. D2 рецептори, и по този начин осъществява потискащия си ефект върху пролактиновата секреция.

От фармакокинетична гледна точка медикаментът има следната характеристика: бърза абсорбция при орално приложение, начало на действие след 3 часа, максимум на действие на 48-ия час, продължителност средно 7–14 дни, елиминиране главно с фецеса – 80%. Той е ефективен както при патологични хиперпролак-

changes in the size of microadenoma. Cabergoline proves effective at comparatively small median dose, and is well tolerated by the patients.

KEY WORDS: hyperprolactinemia, prolactinoma, Cabergoline.

тинемии, така и при физиологични – потискане на лактацията при жени след раждане.

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

Настоящото проучване е проспективно с открит и нерандомизиран дизайн върху 10 болни с хиперпролактинемия (доказани микропролактиноми). Всички процедури по включване на болните, регистриране на данните и мониториране са проведени по обичайната практика за изписване на медикаменти. **Цел** на проучването е проследяване ефекта на Cabergoline върху серумния пролактин и размерите на микропролактинома. Използва се препаратът Dostinex на фирмата Pharmatia – Up John.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването са включени 10 болни – 9 жени и 1 мъж, със следната клинична характеристика, описана в таблица 1.

Използвани са следните критерии за изключване:

- медикаментозно предизвикана хиперпролактинемия
- идиопатична хиперпролактинемия
- тиреоидни заболявания
- тежки бъбречни и чернодробни заболявания

Средната възраст на болните е $31,8 \pm 5,65$ години с давност на заболяването $4,4 \pm 3,1$ години. Седем от пациентите са с предшестваща терапия с Partodel, но лечението не е било ефективно или препаратът е дал изразени странични

Таблица 1.
Table 1.

№	Пол Gender	Възраст Age	Давност на заболяването Duration of disease	Предшестващо лечение Previous treatment	Клинична изява Clinical expression
1	ж/w	33	6	Partodel	олигоменорея/oligomenorrhea
2	ж/w	34	2	Partodel	аменорея/amenorrhea
3	ж/w	35	2	Partodel	аменорея, галакторея/amenorrhea, galactorrhea
4	ж/w	28	6	Partodel	олигоменорея/oligomenorrhea
5	ж/w	19	1		аменорея, галакторея/amenorrhea, galactorrhea
6	ж/w	36	9	Partodel	аменорея, галакторея/amenorrhea, galactorrhea
7	ж/w	30	3	Partodel	аменорея, галакторея/amenorrhea, galactorrhea
8	м/m	40	1		галакторея/galactorrhea
9	ж/w	30	4		галакторея/galactorrhea
10	ж/w	33	5	Partodel	олигоменорея/oligomenorrhea
x		31,8	4,4		
SD		± 5,65	± 3,12		

ефекти. Останалите двама болни са с новооткрити микропролактиноми. Клиничната изява се характеризира с галакторея при 6 болни, аменорея при 5 болни и олигоменорея при 3 болни.

Изходно и на 6-ия месец от лечението се изследва пролактин, LH и FSH. Изходно и на 6-ия месец на всички болни се направи образно изследване – MRI или СТ.

Нормалните стойности за изследваните показатели (фоликулинова фаза на менструалния цикъл) са съответно: пролактин – 86–715 mIU/l, LH – 0,79–10,26 mIU/ml, FSH – 0,7–7,9 mIU/ml.

При всички пациенти се започна лечение с Dostinex 0,125 mg един път седмично. След 1 месец се направи контролно изследване на пролактин и при 3 болни дозата се коригира на 0,25 mg, разделена на два приема седмично. Крайният ефект се реализира със средна седмична доза от 0,16 ± 0,06 mg.

Използваха се клинични и биохимични критерии за ефикасност на лечението (серумно ниво на пролактин, LH и FSH).

РЕЗУЛТАТИ

Получените резултати са отразени в таблица 2.

В края на първия месец от лечението ни-

вото на пролактина спада с 85,4%. След 6-месечно лечение с Dostinex се наблюдава значително намаление на серумното ниво на пролактин – от 1976,07 ± 983,57 на 309,48 ± 110,46 при $p < 0,01$, и сигнификантно повишение на LH – $p < 0,05$. При FSH промяната е несигнификантна – $p > 0,05$, при средна доза на Dostinex 0,162 ± 0,06 mg. Сравнението между изходното и контролното MRI или СТ изследване не показва динамика в размера на микроаденома. При една болна след 10-месечно лечение с Dostinex не се установява микроаденом на хипофизата. Клинично галактореята спря при всички болни в края на първия месец, а при осемте от тях с олигоменорея/аменорея се отчете нормализиране на менструалния цикъл.

Странични реакции не се отчетоха при нито един пациент.

ОБСЪЖДАНЕ

Получените от нас резултати показват нормализиране на пролактиновото ниво след първия месец от лечението с Dostinex и поддържането му в нормални граници през следващите месеци при сравнително ниска седмична доза от използвания препарат. Ниската средна доза вероятно е причина за липсата на странични

Таблица 2.
Table 2.

№	Prl (mIU/l)			LH (mIU/ml)		FSH (mIU/ml)		MRI или CT MRI or CT	Доза dose (mg)
	изходно initial	след 3 м. after 3 m	след 6 м. after 6 m	изходно initial	след 6 м. after 6 m	изходно initial	след 6 м. after 6 m		
1	296,7	226,8	219,0	2,07	3,10	4,98	5,03	микроаденом/microadenoma	0,125
2	2838	174	135	4,55	2,70	5,58	4,12	микроаденом/microadenoma	0,25
3	1145	230,25	223,5	2,25	3,25	5,26	4,11	микроаденом/microadenoma	0,125
4	2058	993,1	354,6	3,3	6,16	0,9	4,19	микроаденом/microadenoma	0,25
5	2392	574	392	3,9	7,1	7,0	3,4	микроаденом/microadenoma	0,125
6	4295	1241,9	197,7	1,07	4,94	2,3	5,6	микроаденом/microadenoma	0,25
7	1284	963,4	417	5,49	5,01	4,53	3,02	микроаденом/microadenoma	0,125
8	1320	297	301	6,02	5,59	6,11	6,23	микроаденом/microadenoma	0,125
9	1632	801	389	3,7	4,65	7,2	2,79	микроаденом/microadenoma	0,125
10	1500	620	466	7,35	8,11	6,44	1,43	микроаденом/microadenoma	0,125
x	1976,07	612,05	309,48	3,97	5,06	5,03	3,99		0,16
SD	983,57	378,11	110,46	1,93	1,75	2,02	1,41		0,06

ефекти при наблюдаваните пациенти.

Подобни резултати са съобщени в последно време при различни проспективни клинични проучвания с открит и нерандомизиран дизайн, насочени към изследване на ефикасността на Cabergoline при болни с хиперпролактинемия. При общо повече от 200 пациенти препаратът е прилаган в доза 0,2 до 3,5 mg седмично с продължителност от 2 до 52 месеца, при което е реализирана нормопролактинемия от 77 до 100% и възстановяване на редовен менструален цикъл с овулация при 85 до 100% от пациентките с олиго- или аменорея (1, 2, 4, 5). При всички проучвания се констатира значителна редукция на средното ниво на пролактинемията още в края на първия месец. Особено благоприятно се отразява на пациентките възстановяването на менструалния цикъл.

Образното изследване – СТ или MRI, показва спиране растежа на микроаденома и дори обратен развитие в един от случаите. При три

клинични студии, обхващащи общо 63 пациенти с хиперпролактинемия, причинена от хипофизарен аденом, препаратът Cabergoline е довел до редукция на туморния размер над 50% при 71 до 86% от случаите (5).

Друг интересен феномен, който се наблюдава при повечето съобщени клинични проучвания, е наличието на продължителен ефект върху нормопролактинемията след преустановяването приема на Cabergoline. Ciccarelli et al. отбелязват, че 9 от общо 10 болни поддържат нормопролактинемия 2 месеца след спиране на лечението (2).

Тъй като приемът на препарата в нашето изследване продължава, ние все още нямаме данни в това отношение.

В заключение, препаратът Cabergoline (Dostinex) е високоефективен при лечение на болни с микропролактиноми, като се характеризира с добра поносимост и лесен начин на приложение.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Cannavo, S., L. Curto, S. Squadrito, B. Almoto, A. Vieni, F. Trimarchi. Cabergoline: a first-choice treatment in patients with previously untreated prolactin-secreting pituitary adenoma. *J. Endocrinol. Invest.*, 22, 1999, 5, 354-359.
2. Ciccarelli, E., S. Grottoli, P. Razzore, D. Gaia, A. Bertagna, S. Cirillo, T. Cammarota, M. Camanni, F. Camanni. Long-term treatment with cabergoline, a new long-lasting ergoline derivate, in idiopathic or tumorous hyperprolactinaemia and outcome of drug-induced pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.*, 20, 1997, 9, 547-1551.
3. Colao, A., A. di Sarno, F. Sarnacchiaro, D. Ferone, G. di Renzo, B. Merola, L. Annunziato, G. Lombardi. Prolactinomas resistant to standard dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 1997, 3, 876-883.
4. Colao, A., L. Annunziato, G. Lombardi. Treatment of prolactinomas. *Ann. Med.*, 30, 1998, 5, 452-459.
5. Ferrari, C., A. Paracchi, A. Mattei, S. de Vincentiis, A. D. Alberton, P. Crosignani. Cabergoline in the long-term therapy of hyperprolactinemic disorders. *Acta Endocrinol.*, 126, 1992, 6, 489-494.
6. Muratori, M., M. Arosio, G. Gambino, C. Romano, O. Biella, G. Faglia. Use of cabergoline in the long-term treatment of hyperprolactinemic and acromegalic patients. *J. Endocrinol. Invest.*, 20, 1997, 9, 537-546.
7. Webster, J., G. Piscitelli, A. D. Alberton, L. Falseti, C. Ferrari, P. Fioretti, G. Giordano. Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinemia: a placebo controlled, double blind, multicentre study. *Clin. Endocrinol.*, 37, 1992, 534-541.
8. Webster, J., G. Piscitelli, A. Polli, C. Ferrari, I. Ismail, M. Scanlon. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *The New Engl. J. of Med.*, 331, 1994, 904-909.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Вл. Христов
Клиника по ендокринология,
Медицински университет
ул. „Св. Георги Софийски“ 1,
София 1431

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. V. Christov, MD
Endocrinology Clinic,
Medical University
1, Sv. Georgy Sofijski Str.
1431 Sofia, Bulgaria

Лечението на артериалната хипертония при диабетно болни тип 2 с Доксазозин повишава инсулиновата чувствителност и подобрява гликемичния контрол

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

Doxazosin Treatment of Arterial Hypertension in Type 2 Diabetic Patients Enhances Insulin Sensitivity and Improves Glycemic Control

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

Резюме

Антихипертензивното лечение на пациентите със захарен диабет тип 2 би трябвало да има за цел не само нормализиране на артериалното налягане, но и благоприятно повлияване на всички сърдечно-съдови рискови фактори. В отворено несравнително проучване бяха проучени ефектите на 6-седмично лечение с алфа-блокера Доксазозин върху инсулиновата чувствителност, гликемичния контрол, серумните липиди и албуминурията при 10 пациенти със захарен диабет тип 2 и умерена артериална хипертония. Средната дневна доза на Доксазозин в края на проучването бе $3,4 \pm 2,2$ mg. Доксазозин сигнификантно понижи средното систолично и диас-

Abstract

Antihypertensive drug therapy in type 2 diabetic patients should be aimed at restoring normal blood pressure, as well as exerting favorable effect on all cardiovascular risk factors. In a randomized non-comparative study, covering 10 type 2 diabetic patients presenting mild-to-moderate hypertension, the effects of 6-week-long treatment with the alpha-blocker Doxazosin on insulin sensitivity, blood glucose control, serum lipids and albuminuria are assayed. At the end of trial period, the average Doxazosin dose amounts to $3,4 \pm 2,2$ mg/day. Doxazosin significantly decreases mean supine systolic and diastolic blood pressure from 156 ± 11 to 128 ± 9 , and from 99 ± 6 to 83 ± 5 mm

толично налягане в легнало положение съответно от 156 ± 11 на 128 ± 9 и от 99 ± 6 на 83 ± 5 mm Hg ($p < 0,001$). Подобно и сигнификантно бе и намалението на систоличното и диастоличното артериално налягане в право положение без данни за ортостатична хипотония. Сърдечната честота не бе променена. Инсулиновата чувствителност, изразена чрез количество усвоена глюкоза през последните 30 min на хиперинсулинемичен еугликемичен кламп тест, бе повишена от $2,28 \pm 1,19$ на $3,78 \pm 1,38$ mg/kg/min ($p < 0,02$), а индексът на инсулинова чувствителност – сигнификантно увеличен от $2,48 \pm 1,69$ на $4,34 \pm 1,19$ mg/kg/min на mUI/l x 100 ($p < 0,05$). Изходният и steady state имунореактивен инсулин не бяха променени. Средната кръвна захар на гладно се понижи сигнификантно от $7,53 \pm 1,16$ на $6,40 \pm 0,99$ mmol/l ($p < 0,05$). Серумният общ холестерол, HDL-холестеролът, LDL-холестеролът и триглицеридите не показаха сигнификантна промяна. 24-часовата албуминна екскреция и телесното тегло не се повлияха от лечението. Не бяха отбелязани странични ефекти.

В заключение, настоящото проучване показва, че Доксазозин е не само ефективен антихипертензивен медикамент, но благоприятно повлиява и другите рискови фактори за сърдечно-съдова болест – инсулиновата резистентност и хипергликемията.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: Доксазозин, захарен диабет тип 2, артериална хипертония, инсулинова чувствителност, сърдечно-съдови рискови фактори.

Честотата на артериалната хипертония при пациентите със захарен диабет тип 2 е около 2 пъти по-голяма в сравнение с останалата популация, което увеличава смъртността от сърдечно-съдова болест – четирикратно при мъже и петкратно при жени. Идеалният антихипертензивен медикамент трябва не само да нормализира артериалното налягане, но и благоприятно да повлиява факторите, определящи повишен сърдечно-съдов риск (5, 7). Доксазозин – селективен алфа 1 адренорецепторен антагонист, повишава инсулиновата чувствителност както при

Hg, respectively ($p < 0,001$). Doxazosin brings about similar and significant reductions in standing systolic and diastolic blood pressure without evidence of orthostatic hypotension. Heart rate remains unchanged. Insulin sensitivity in terms of glucose disposal rate during the last 30 min of the hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp test is increased from $2,28 \pm 1,19$ to $3,78 \pm 1,38$ mg/kg/min ($p < 0,02$), with a significant rise of insulin sensitivity index from $2,48 \pm 1,69$ to $4,34 \pm 1,19$ mg/kg/min per mUI/l x 100 ($p < 0,05$). Baseline and steady state immunoreactive insulin remains unchanged. Mean fasting blood glucose falls significantly from $7,53 \pm 1,16$ to $6,40 \pm 0,99$ mmol/l ($p < 0,05$). Serum total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides do not show noteworthy changes. The 24-hour albumin excretion and body weight are not influenced by the treatment. No side effects are registered.

Proceeding from the obtained data the conclusion is drawn that Doxazosin apart from being an effective antihypertensive agent, exerts beneficial effect on other risk factors associated with coronary heart disease, including insulin resistance and hyperglycemia.

KEY WORDS: Doxazosin, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, insulin sensitivity, cardiovascular risk factors.

пациенти с есенциална хипертония (8), така и при диабетици тип 2 с артериална хипертония (3, 5, 6). Доксазозин има позитивен (5, 7, 9, 12, 13) или неутрален ефект (3, 6, 8) върху серумните липиди. Противоречиви са данните за влиянието му върху кръвната захар и албуминурията.

Имайки предвид фундаменталното значение на лечението на сърдечно-съдовите рискови фактори за прогнозата на диабетните пациенти, нашето проучване имаше за **цел** да установи ефекта на Доксазозин върху артериалното налягане, инсулиновата чувствителност, глике-

мичния контрол, серумните липиди и албуминурията при пациенти със захарен диабет тип 2 и лека до умерена артериална хипертония.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В проучването участваха 10 пациенти (7 мъже и 2 жени) на средна възраст 50 ± 10 години с добър гликемичен контрол в предшестващия тримесечен период, с лека – степен 1, артериална хипертония (систолично налягане 140–159 mm Hg и диастолично налягане 90–99 mm Hg) и умерена – степен 2, артериална хипертония (систолично налягане 160–179 mm Hg и диастолично налягане 100–109 mm Hg) съгласно JNC-VI (14). Критериите за изключване бяха увредена чернодробна и бъбречна функция, тежка артериална хипертония – степен 3 (систолично налягане > 180 mm Hg и диастолично налягане > 110 mm Hg), миокарден инфаркт, мозъчен инсулт, застойна сърдечна недостатъчност, атриовентрикуларни проводни нарушения.

Проучването се състоеше от три фази:

- Двуседмичен въвеждащ период (фаза 1), през който беше извършен скринингът на пациентите и придружаващото антихипертензивно лечение бе спряно. Средните стойности на артериалното налягане и сърдечната честота, измерени в три последователни дни в края на периода сутрин в легнало и право положение на една и съща ръка, бяха приети като изходни.

- Двуседмичен титрационен период (фаза 2), през който началната доза на Доксазозин (Cardura-Pfizer) – 1 mg, приета еднократно след закуска, се увеличаваше през два дни до постигане на артериално налягане $< 140/90$, в края на периода – $3,4 \pm 2,2$ mg.

- Четириседмичен поддържащ период (фаза 3), в края на който се проследиха изходните параметри – хиперинсулинемичен еугликемичен кламп тест, двукратно кръвноразхарни профили и албуминурия, серумни липиди, артериално налягане, сърдечна честота, индекс на телесна маса.

По време на проучването пациентите спазваха своя обичаен диетичен режим и режим на физическа активност. Дозата на медикамента във връзка със захарния диабет бе постоянна.

Инсулиновата чувствителност беше опре-

делена с т. нар. „златен стандарт“ – хиперинсулинемична еугликемична кламп техника (2). Инсулиновата концентрация в кръвта бе показана чрез инфузия на бързодействащ инсулин (Actrapid HM-Novo Nordisk), а кръвната захар – поддържана в нормални стойности чрез 20% разтвор на глюкоза. Количеството инфузирана глюкоза в последните 30 min на 2-часовия тест (steady state) бе възприето като мярка за периферната инсулинова чувствителност (мускули) към екзогенен инсулин, изразена като M ниво в mg/kg/min. В хода на теста изчислихме индекс на инсулинова чувствителност като отношение между M ниво и steady state имунореактивния инсулин, умножено по 100, и метаболитен клирънс на инсулина (2). Кръвната захар бе определена чрез Beckman глюкозооксидазен анализатор, имунореактивният инсулин (ИРИ) чрез ензимно-имунен метод – MEIA (Abbott), а микроалбуминурията – с ELISA метод. Общият холестерол и триглицеридите бяха определени чрез ензимно-калориметричен метод (Böehringer-Mannheim), HDL-холестеролът бе изследван след преципитация с фосфороволфрамова киселина/магнезиев дихлорид, а LDL-холестеролът бе изчислен по формулата на Friedwald.

Данните са представени като средни стойности (\pm SD). Сравнението им преди и след лечението е извършено със Student's t-тест, като за сигнификантна се приема разлика при $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Доксазозин сигнификантно понижи систоличното и диастоличното артериално налягане в право и легнало положение без промяна в сърдечната честота. Не се установиха случаи на ортостатична хипотония, а и средните стойности на артериалното налягане в право и легнало положение се оказаха идентични (таблица 1).

Ефектите на Доксазозин върху показателите на инсулиновата чувствителност са представени в таблица 2.

По време на теста преди и след лечението бе поддържана перфектна еугликемия с коефициент на вариация на кръвната захар $< 5\%$. Steady state ИРИ изходно бе $101,67 \pm 27,34$ mIU/l и не се промени съществено след лечение.

Таблица 1. Артериално налягане (mm Hg) и сърдечна честота (уд./min) преди и след 6-седмично лечение с Доксазозин
Table 1. Blood pressure (mm Hg) and heart rate (beats/min) before and after 6 weeks of Doxazosin treatment

Показатели/Parameters	Преди/Before	След/After	P
В легнало положение/Supine			
Систолично артериално налягане/Systolic blood pressure	156 ± 11	128 ± 9	< 0,001
Диастолично артериално налягане/Diastolic blood pressure	99 ± 6	83 ± 5	< 0,001
Сърдечна честота/Heart rate	79 ± 5	79 ± 5	NS
В право положение/Standing			
Систолично артериално налягане/Systolic blood pressure	155 ± 14	128 ± 10	< 0,001
Диастолично артериално налягане/Diastolic blood pressure	98 ± 6	83 ± 5	< 0,001
Сърдечна честота/Heart rate	81 ± 6	82 ± 6	NS

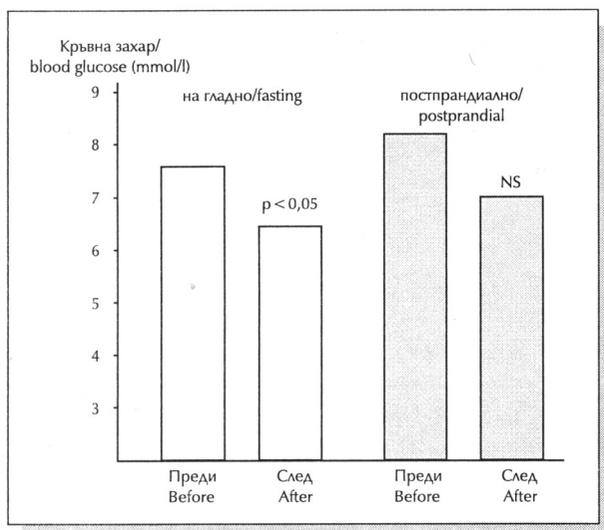
Таблица 2. Ефекти на 6-седмично лечение с Доксазозин върху инсулиновата чувствителност в хода на хиперинсулинемичен еугликемичен кламп тест
Table 2. Effects of 6 weeks Doxazosin therapy on insulin sensitivity during hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp test

Показатели/Parameters	Преди/Before	След/After	P
Количество усвоена глюкоза (M)/ (mg/kg/min)	2,28 ± 1,19	3,78 ± 1,38	< 0,02
Glucose disposal rate (M)			
Индекс на инсулинова чувствителност/ (mg/kg/min per mIU/l x 100)	2,48 ± 1,69	4,34 ± 2,19	< 0,05
Insulin sensitivity index			
Метаболитен клирънс на инсулина/ (ml/kg/min)	505,02 ± 113,50	676,45 ± 331,00	NS
Metabolic clearance rate of insulin			
Базален имунореактивен инсулин/ (mIU/l)	17,62 ± 9,76	24,68 ± 18,36	NS
Baseline immunoreactive insulin			
Steady state имунореактивен инсулин/ (mIU/l)	101,67 ± 27,34	93,55 ± 20,44	NS
Steady state immunoreactive insulin			
Кръвна захар на гладно/ (mmol/l)	7,79 ± 1,60	7,60 ± 1,30	NS
Fasting blood glucose			
Средна кръвна захар/ (mmol/l)	5,13 ± 0,21	4,97 ± 0,18	NS
Mean blood glucose			
Steady state кръвна захар/ (mmol/l)	5,08 ± 0,18	5,08 ± 0,22	NS
Steady state blood glucose			

Таблица 3. Серумни липиди, албуминурия и индекс на телесна маса (ИТМ) преди и след лечение с Доксазозин
Table 3. Serum lipids, urinary albumin excretion (UAE) and body mass index (BMI) before and after Doxazosin treatment

Показатели/Parameters	Преди/Before	След/After
Общ холестерол/Total cholesterol (mmol/l)	5,54 ± 0,94	5,58 ± 1,01
Триглицериди/Triglycerides (mmol/l)	3,06 ± 1,15	2,29 ± 0,99
HDL-холестерол/HDL-cholesterol (mmol/l)	1,16 ± 0,36	1,04 ± 0,29
LDL-холестерол/LDL-cholesterol (mmol/l)	2,98 ± 1,00	3,49 ± 0,89
ИТМ/BMI (kg/m ²)	32,33 ± 4,20	32,23 ± 4,28
Албуминурия/UAE (mg/24 h)	47,50 ± 35,90	53,67 ± 38,57

Забележка: Всички сравнения са статистически незначими.
 Note: All comparisons are statistically nonsignificant.



Фиг. 1. Средна кръвна захар на гладно и постпрандиално преди и след лечение с Доксазозин

Fig. 1. Mean fasting blood glucose and postprandial blood glucose before and after Doxazosin treatment

Съществено се повишиха инсулиновата чувствителност, изразена като М ниво, и индексът на инсулинова чувствителност.

Установихме статистически значимо намаление на средната кръвна захар на гладно – от $7,53 \pm 1,16$ на $6,40 \pm 0,99$ mmol/l. Средната постпрандиална кръвна захар също се понижи, макар и несигнификантно – от $8,14 \pm 1,45$ на $7,12 \pm 1,27$ mmol/l (фиг. 1).

Шестседмичното лечение с Доксазозин не повлия значимо албуминурията, индекса на телесната маса и серумните липиди въпреки тенденцията към спадане на триглицеридите (таблица 3).

ОБСЪЖДАНЕ

Нашите резултати са в съгласие с данните на повечето автори, че Доксазозин сигнификантно намалява както систоличното, така и диастоличното артериално налягане без промяна в сърдечната честота и без данни за ортостатична хипотония (7, 8, 9, 13). В края на 6-седмичния период на лечение средното артериално налягане бе $< 130/85$ mm Hg – стратегическата цел за намаление на сърдечно-съдовия риск на JNC-VI (14). Антихипертензивният ефект на Доксазозин се свързва с намалената периферна

съдова резистентност, а липсата на тахикардия и ортостатична хипотония се обяснява със селективното блокиране на постсинаптичните алфа-1 рецептори без повлияване на пресинаптичните алфа-2 рецептори, което води до освобождаване на норадреналин (10).

При инсулиновата концентрация, постигната в хода на кламп тестовете, се счита, че чернодробната продукция на глюкоза е напълно потисната и количеството инфузирана глюкоза в последните 30 min на теста, в условията и на еугликемия, отразява количеството усвоена глюкоза от периферните тъкани, главно мускули. След 6-седмично лечение с Доксазозин периферната инсулинова чувствителност бе увеличена с 66%, а индексът на инсулинова чувствителност – със 75%. Досега съобщените данни са чувствително по-ниски (5, 8, 10). Това значимо повлияване за краткия период на лечение свързваме с много ниското изходно ниво, тъй като ефектът на алфа-блокери е толкова по-голям, колкото инсулиновата резистентност е по-изразена (12). Повишението на инсулиновата чувствителност не може да се обясни с редуцията на тегло (3, 5), нито е свързано с промяна в метаболитния клирънс на инсулина (8). Механизмът, който се обсъжда, е чрез вазодилатацията на мускулните артериоли и усилване на периферния кръвен поток, което може да подобри тъканния отговор към глюкоза и инсулин (3, 6). Това обяснение се подкрепя от факта, че алфа-блокери повишават инсулиновата чувствителност само при хиперадренергични състояния, каквото е артериалната хипертония (8).

Впечатляващо е понижението на средната кръвна захар на гладно, което не е наблюдавано при пациенти със захарен диабет тип 2 (3, 5, 6, 7) и при такива с артериална хипертония и намален глюкозен толеранс (13). Подобен ефект е отбелязан при хипертоници (1, 9). Възможното обяснение е с блокадата на алфа-1 рецепторите в черния дроб, повишената чернодробна чувствителност към инсулин и намалената базална чернодробна продукция на глюкоза (5).

Неповлияването на серумните липиди би могло да се обясни с кратковременното лечение и с почти нормалните изходни нива (3), тъй като за ефекта на Доксазозин е необходимо поне 3-месечно лечение (5, 9) и той е по-изразен

при дислипидемия (3, 7, 13):

Има данни, че Доксазозин сигнификантно намалява 24-часовата албуминова екскреция подобно на Каптоприл и Нифедипин (4). За краткия период на лечение ние не установихме подобен ефект върху албуминурията (11).

ИЗВОДИ

1. С Доксазозин се постига нормализиране на систоличното и диастоличното артериално налягане без данни за ортостатична хипотония и без промяна в сърдечната честота.

2. Доксазозин повишава периферната инсулинова чувствителност, увеличавайки усвояването на глюкоза.

3. Доксазозин подобрява гликемичния контрол, като понижава значимо гликемията на гладно.

4. Доксазозин се понася добре от пациентите без странични явления и без промяна в рутинните биохимични показатели.

5. Доксазозин би могъл да бъде медикамент на избор от първи ред при пациенти със захарен диабет тип 2 и лека и умерена артериална хипертония.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ahaneku, J. E. Blood pressure and blood glucose levels during a cross-over treatment of doxazosin, moduretic and amlodipine in hypertensive patients. *Kobe J. Med. Sci.*, 42, 1996, 1, 19-29.

2. De Fronzo, R. A., J. D. Tobin, R. Andres. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.*, 237, 1979, 3, E214-E223.

3. Giorda, C., M. Appendino, M. G. Mason et al. Blocker Doxazosin improves peripheral insulin sensitivity in diabetic hypertensive patients. *Metabolism*, 44, 1995, 5, 673-676.

4. Giordano, M., L. R. Sanders, P. Castellino et al. Effect of alpha-adrenergic blockers, ACE inhibitors, and calcium channel antagonists on renal function in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Nephron*, 72, 1996, 447-453.

5. Giordano, M., M. Matsuda, L. Sanders et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca²⁺ channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. *Diabetes*, 44, 1995, 665-671.

6. Huupponen, R., A. Lehtonen, M. Vahatalo. Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 43, 1992, 365-368.

7. Inoue, Y., K. Kaku, T. Kaneko et al. Antihypertensive and metabolic effects of Doxazosin in hypertensive patients with concomitant non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Int. Med. Res.*, 24, 1996, 1, 138-146.

8. Kageyama, S., J. Yamamoto, A. Mimura et al. Doxazosin improves insulin sensitivity in hypertensive patients. *Clinical Therapeutics*, 15, 1993, 5, 829-837.

9. Lehtonen, A. Doxazosin effects on insulin and glucose in hypertensive patients. The Finnish Multicenter Study Group. *Am. Heart J.*, 121 (4 Pt 2), 1991, 1307-1311.

10. Pool, J. L. Doxazosin: A new approach to hypertension and benign prostatic hyperplasia. *Br. J. Clin. Pract.*, 50, 1996, 3, 154-163.

11. Rachmani, R., Z. Levi, L. Slavachevsky et al. Effect of an alpha-adrenergic blocker, and ACE inhibitor and hydrochlorothiazide on blood pressure and on renal function in type 2 diabetic patients with hypertension and albuminuria. A randomized cross-over study. *Nephron*, 80, 1998, 175-182.

12. Reaven, G. M., H. Lithell, L. Landsberg. Hypertension and associated metabolic abnormalities - the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N. Engl. J. Med.*, 334, 1996, 6, 374-381.

13. Shionoiri, H., K. Ashino, K. Yamanaka. Effect of doxazosin therapy on glucose tolerance and lipid metabolism in hypertensive patients with impaired glucose tolerance. *Clin. Ther.*, 19, 1997, 3, 527-536.

14. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.*, 157, 1997, 2413-2446.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р П. Каменова
СБАЛЕНГ „Акад. Иван Пенчев“
ул. „Д. Груев“ 6, София 1003

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

P. Kamenova, MD
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Психо-емоционален и сексуален статус у постменопаузални българки. Роля на хормон-заместващото лечение

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

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

*Национален център по здравна информация – София

Psychological Status and Sexuality in Postmenopausal Bulgarian Women. Hormone Replacement Therapy

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

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
Medical University – Sofia

*National Center of Health Information

Резюме

От 10 години в страните на Източна Европа е налице икономически, социален и духовен трус. Сегашното поколение менопаузални жени са рожба на периода след Втората световна война, живяло в ерата на „развития социализъм“ и утвърдило стереотип, негоден за сегашния момент. Това поражда вътрешен конфликт и не всеки успява да промени достатъчно бързо и правилно светогледа си. В този критичен за личността период идва и още една допълнителна промяна – менопаузата. Изследвани са 627 жени на средна възраст 38–58 г. (332 менопаузални и 295 нормално менструиращи жени) от големи учреждения на няколко града в България – София, Бургас, Благоевград. По време на кампания за безплатно измерване на костната плът-

Abstract

For ten years, East European countries have been in economic, social and cultural turmoil. Contemporary postmenopausal women were bred in the post world war II period, spent most of their lives in so-called „developed socialism“, and developed incompatibility with modern lifestyles and concepts. This gave rise to internal conflicts and inability of many women to change rapidly enough. This unfavourable background is further complicated by an additional change – the menopause. A total of 627 middle-aged women (range 38–58 y) from administrative and health care institutions in three large cities (Sofia, Burgas, Blagoevgrad) of which 332 postmenopausal and 295 menstruating are covered by the study. All participants undergo free of charge bone mineral density (BMD) mea-

ност е попълван самостоятелно от участничките анонимен въпросник. Сравнения са правени между менопаузални жени с хормон-заместващо лечение (ХЗЛ) – n = 32, менопаузални жени без ХЗЛ – n = 296, и нормално менструиращи жени – n = 295. Само 14 жени (4,21%) прилагат ХЗЛ над 1 година. Това лечение се прилага от омъжени (80%) и разведени (20%) жени и не се прилага от неомъжени и вдовици, както и от жени с основно образование. Намериха се значими връзки между някои признаци на психологичния и сексуалния статус (депресия/сексуално отвращение, депресия/промяна в сексуалния живот; тревожност/промяна в сексуалния живот; самочувствие/сексуални мисли, самочувствие/сексуални желания, самочувствие/оргазъм, самочувствие/възбуждане от партньора; справяне с живота/оргазъм). Около 20% от българките на средна възраст са с депресивни мисли, 50% са тревожните и 13% нямат самочувствие. Тези резултати са в пряка връзка с тежкото икономическо положение на страната, с безработицата и несигурността. Интервюираните българки са работещи, образовани, на върха на професионалната си кариера и еманципирани. Вероятно някои от тях са опората в семейството и не случайно половината от тях се тревожат, но уверено в 94% от случаите „се справят с живота“. Очевидно те разчитат на себе си, на своя професионализъм и заемана позиция в обществото. Българката неохотно отговаря на въпроси, свързани с нейната сексуалност. В нея се борят проевропейският ѝ живот и култура, високата образованост и в същото време закостенялостта на вековните балкански традиции и бит. Обликът на сексуалния живот на менопаузалната жена без ХЗЛ коренно се различава от този на нормално менструиращата жена, както и от този на менопаузалната жена с ХЗЛ.

Заклучение: Психологичният и сексуалният статус на българката се променя в периода на менопауза под влияние както на намалението в репродуктивните стероидни хормони, така и под влияние на тежкия икономически, социален и духовен срив в страната.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: менопауза, психологичен и сексуален статус.

surements and fill in anonymous questionnaire cards. A comparative assessment is done between the groups of menstruating women (n = 295), postmenopausal women on HRT (n = 32) and postmenopausal women without HRT (n = 296). Only 14 women (4,21%) apply HRT for period exceeding one year. This is a method used mainly by married (80%) and divorced (20%) women, while unmarried women and widows, and subjects with secondary education do not use it. There is a significant correlation between a number of parameters of the psychological and sexual status (depression/sexual aversion, depression/change in sexual life, anxiety/change in sexual life, self confidence/sexual thoughts, self confidence/sexual desire, self confidence/orgasm, self confidence/arousal by partner, coping with life/orgasm). Nearly 20% of middle-aged Bulgarian women have depressive thoughts, 50% – anxiety and 13% – inferiority complex. These findings correlate well with the unfavourable economic situation in the country, unemployment and uncertainty for the future. The inquired women have jobs and adequate background, at the top of their professional career and rather emancipated. Probably some of them are the main support in the family which explains the high rate of anxiety among them. Obviously, they rely on themselves, on their own professional capabilities and social standing. Bulgarian women are reluctant to answer questions concerning sexual issues. Probably this is attributable to the conflict between proeuropean lifestyle, education and culture, on the hand, and conservatism of the longstanding Balkan traditions and prejudices, on the other. The sexual life of postmenopausal women without HRT is at significant variance from the one in both menstruating and postmenopausal women undergoing HRT.

Conclusion: The psychological and sexual status of Bulgarian women in menopause is changed under the influence of both reduced sex steroids and serious economic, social and cultural crisis in the country.

KEY WORDS: menopause, psychological and sexual status.

От 10 г. в страните на Източна Европа е налице икономически, социален и духовен трус. Силно се ограничиха финансовите възможности на голяма част от населението, налице е хроничен стрес – безработица, смяна на работно място, смяна на професия; бързо навлязоха западните духовни ценности и култура, но на фона на известна закостенялост на балканските нрави и разбирания. Сегашното поколение менопаузални жени са рожба на периода след Втората световна война. Това е поколението, живяло в ерата на „развития социализъм“ и утвърдило в себе си стереотип, негоден за сегашния момент. Това поражда вътрешен конфликт и не всеки успява да промени достатъчно бързо и правилно светогледа си. В този критичен за личността период идва и още една допълнителна промяна – менопаузата. Това физиологично събитие се обуславя от намаление в репродуктивните стероидни хормони, което дава дълбоко отражение и върху ЦНС. Намалява съдържанието и активността на невротрансмитерите и невропептидите, което е причината за наблюдаваната климактерична депресия (1). Сексуални проблеми често са налице при менопаузалните жени, но твърде малко епидемиологични проучвания са изследвали връзката между менопаузата и сексуалната функция. Широкият диапазон на отговорите е свързан не само със самата менопауза, но и с други фактори – общото здраве, психологични, социални и културни (2).

Целта на настоящата работа бе да се проучи психо-социалният статус и сексуалността на менопаузалната българка в този период на големи политически, социални, икономически и духовни промени в страната.

МАТЕРИАЛ

Изследвани са 332 менопаузални българки на средна възраст $51,2 \pm 5,0$ г., със средна продължителност на менопаузата $4,52 \pm 3,37$ г. и среден индекс на телесна маса (ИТМ) $26,08 \pm 3,67$ kg/m². Според продължителността на менопаузата жените се разпределят равномерно по години: до 1 г. – 23,4%, от 1 до 3 г. – 27%, от 3 до 5 г. – 21,1%, от 5 до 10 г. – 21,8%, и над 10 г. – 6,7%.

До естествена менопауза са достигнали

277 (83,5%) от жените, а до хирургична – 55 (16,5%) от тях. Около две трети от жените с хирургична менопауза са със субтотална хистеректомия (61,8%) и една трета – с тотална (38,2%).

За сравнение са изследвани и 295 нормално менструиращи жени на средна възраст $44,8 \pm 4,4$ г. и среден ИТМ $24,74 \pm 3,63$ kg/m².

Според образователния си ценз изследваните са: с основно образование – 15 (2,5%), със средно образование – 358 (57,1%), с висше образование – 254 (40,6%).

Семейният статус на изследваните е представен в таблица 1.

Таблица 1. Семейен статус
Table 1. Family status

Семейен статус Family status	Нормално менструиращи Normally menstruating	Постменопаузални Postmenopausal
Омъжени/ Married	161 (84,7%)	195 (82,2%)
Неомъжени/ Unmarried	6 (3,1%)	5 (2,1%)
Разведени/ Divorced	19 (10%)	26 (10,9%)
Вдовици/Widows	4 (2,1%)	11 (4,6%)

Хормон-заместващо лечение (ХЗЛ) прилагат 36 (10,8%) жени от всички 332 менопаузални.

МЕТОДИ

Изследването се проведе в няколко големи града на България, в учреждения с много жени (болница, Пощенска банка, културен институт, Парламента, Министерство на земеделието). Обяви се кампания за безплатно измерване на костната плътност, което привлече много служителки. Измери се костната плътност на калканеуса с наличните остеоденситометри на фирмите Honda – Япония, и Swido – Франция, които се предоставиха само за кампанията (3, 4). Интерпретирането на резултатите ставаше според критериите на СЗО за нормална костна маса, намалена костна маса и остеопороза (BMD T-score) (5, 6, 7).

Участниците в изследването самостоятелно попълваха предварително подготвен въпрос-

ник, който съдържаше въпроси от психо-социалната сфера и сексуалността. По тази причина въпросникът беше анонимен и всеки участник бе под кодов номер. Първоначално се попълваше въпросникът, следваше измерване на костната плътност и вписване на резултата в индивидуалния тест. За определяне на особеностите на психологичния профил на изследваните се използваха самооценъчни въпроси, заимствани от въпросника на Zung, от въпросника на Taylor, от въпросника за качество на живот на Spitzer (8, 9, 10).

За статистическа обработка на данните бяха използвани следните методи: честотен анализ на качествените променливи, *descriptives statistics* (mean, SD, SEM) за количествените променливи, *Chi-Square test* или точен критерий на Fisher в зависимост от това, кой от тях е по-подходящ, регресионен анализ, *Independent Samples T test*, *one way ANOVA test*. Всички посочени методи бяха реализирани посредством използване на статистически пакет *SPSS for Windows, version 8.0.0* (11, 12, 13).

Някои от участниците в проучването не отговориха на всички въпроси: семеен статус – отговорили са 68,1%, сексуални мисли – 84%, сексуално желание – 97,6%, сексуално възбуждане от партньора – 96,4%, сексуално възбуждане от еротичен дразнител – 93%, сексуално отвращение – 96,6%, оргазъм – 96,6%, мастурбация – 95,6%, болка при сексуален контакт

– 86,7%, брой на сексуалните контакти – 97,7%.

РЕЗУЛТАТИ

Менопаузалната група жени бе разделена на две подгрупи – менопаузални жени, прилагащи ХЗЛ (n = 36), и менопаузални жени, не прилагащи ХЗЛ (n = 296).

В таблица 2 представяме отговорите на изследваните три групи жени – нормално менструиращи, менопаузални жени с ХЗЛ и менопаузални жени без ХЗЛ, върху някои въпроси от психо-социалната сфера.

От всички 332 менопаузални жени едва 36 (10,2%) прилагат ХЗЛ. Това лечение се прилага от омъжени (80%) и разведени жени (20%) и не се прилага от неомъжени и вдовици. Прави впечатление, че нито една жена с основно образование не прилага ХЗЛ. От всички жени с ХЗЛ (n = 36) в 11 (30,5%) случая се касае за хирургична менопауза и в 25 (69,5%) случая – за естествена менопауза.

Според продължителността на приложението на ХЗЛ изследваните са разделени на две групи – от няколко месеца и над 1 година. Оказа се, че 22 (61%) жени прилагат ХЗЛ от няколко месеца. Всъщност достатъчно продължително приложение на ХЗЛ имат само 14 (39%) менопаузални жени. Това означава, че достатъчно дълго приложение на ХЗЛ за срок над 1 година е налице само при 4,21% от менопаузалните бл-

Таблица 2. Депресивни мисли, тревожност, самочувствие, справяне с живота, социална изолация, социална подкрепа
Table 2. Depressive thoughts, anxiety, self confidence, coping with life, social isolation, social support

Белг Sign		Нормално менструиращи Normally menstruating n = 295	Постменопаузални с ХЗЛ Postmenopausal with HRT n = 36	Постменопаузални без ХЗЛ Postmenopausal without HRT n = 296
Депресивни мисли/ Depressive thoughts	да/yes не/no	42 (14,3%) 253 (85,7%)	6 (16,7%) 30 (83,3)	68 (22,9%) 228 (77,1%)
Тревожност/ Anxiety	да/yes не/no	155 (52,5%) 140 (47,5%)	23 (63,9%) 13 (36,1%)	190 (57,2%) 106 (42,8%)
Самочувствие/ Self confidence	да/yes не/no	233 (79,0%) 62 (21,0%)	31 (86,1%) 5 (13,9%)	206 (69,4%) 90 (30,4%)
Справяне с живота/ Coping with life	да/yes не/no	278 (94,3%) 17 (5,7%)	36 (100%) 0	259 (87,5%) 37 (12,5%)
Социална изолация/ Social isolation	да/yes не/no	14 (4,7%) 281 (95,3%)	4 (11,0%) 32 (89,0%)	25 (8,4%) 271 (91,6%)
Социална подкрепа/ Social support	да/yes не/no	268 (90,9%) 27 (9,1%)	34 (94,5%) 2 (5,5%)	252 (85,1%) 44 (14,9%)

Таблица 3. Психо-сексуален статус
Table 3. Psycho-sexual status

Белег Sign		Нормално менструиращи Normally menstruating	Постменопаузални с ХЗЛ Postmenopausal with HRT	Постменопаузални без ХЗЛ Postmenopausal without HRT
Сексуални мисли/ Sexual thoughts	да/yes (n = 257)	130 (58,0%)	21 (58,3%)	106 (39,6)*
Сексуално желание/ Sexual desire	да/yes (n = 352)	191 (71,7%)	25 (69,4%)	136 (44,7%)*
Сексуално възбуждане от партньора/ Sexual arousal by partner	да/yes (n = 368)	196 (74,8%)	26 (72,2%)	146 (48,7%)*
Сексуално възбуждане от еротичен дразнител/ Sexual arousal by erotic stimulus	да/yes (n = 229)	106 (40,6%)	20 (52,8%)	103 (31,9%)*
Сексуално отвращение/ Sexual aversion	да/yes (n = 74)	23 (8,8%)	3 (8,3%)	48 (15,7%)**
Оргазъм/ Orgasm	да/yes (n = 409)	209 (77,2%)	26 (72,2%)	174 (57,8%)*
Мастурбация/ Masturbation	да/yes (n = 31)	11 (4,2%)	3 (8,3%)	17 (5,7%)
Болка при сексуален контакт/ Pain during sexual contact	да/yes (n = 92)	28 (12,0%)	5 (16,1%)	59 (21,5%)**
*p < 0,001				
**p < 0,01				

гарки (n = 332).

Данните от психо-сексуалния статус на трите изследвани групи жени са представени в таблица 3.

Промяна в посока затихване на сексуалната динамика след настъпване на менопаузата съобщават 136 жени (41,6%) и отричат 191 жени (58,4%) – p < 0,001. Колкото по-голяма е промяната в сексуалния живот, толкова по-малка е честотата на сексуалните контакти – p < 0,02.

Честотата на сексуалните контакти средно за цялата група изследвани (n = 627) е 4,2 ± 3,8 контакта за седмица. Нормално менструиращите жени имат средно 6,2 ± 2,9 контакта седмично, а менопаузалните – 3,1 ± 2,7 контакта седмично (p < 0,001). Значима е разликата и между нормално менструиращите жени и менопаузалните жени с ХЗЛ – 6,2 ± 2,9 срещу 4,1 ± 2,5 контакта седмично (p < 0,02). Честотното разпределение на сексуалните контакти сед-

мично в трите групи изследвани е дадено в таблица 4.

Сравнявайки жените, достигнали до естествена менопауза, и тези с тотална хирургична менопауза по отношение на различните признаци на сексуалността, се установи значима връзка само с възбуждането от еротичен дразнител (30,9% срещу 52,6%, p = 0,051, Pearson Chi-Square). Същият признак се оказа значимо различен и при сравнението между омъжените жени и останалите (неомъжени, разведени, вдовици) – 37,2% срещу 22,1% (p < 0,027, Fisher). Същите две групи – на омъжените и останалите жени, се оказаха със значима разлика и по отношение на признака оргазъм (41,4% срещу 27,6%, p < 0,031, Fisher).

Потърси се връзка между показателите на психо-социалния статус и сексуалността и се установиха следните значими връзки: депресия/сексуално отвращение – 18,9% срещу 10,6%

Таблица 4. Честота на сексуалните контакти
Table 4. Frequency of sexual contacts

Брой Number	Нормално менструиращи Normally menstruating (n = 281)	Постменопаузални с ХЗЛ Postmenopausal with HRT (n = 36)	Постменопаузални без ХЗЛ Postmenopausal without HRT (n = 296)
0	25 (8,9%)*	3 (8,3%)*	86 (29,1%)*
1–2	38 (13,6%)	14 (38,9%)	74 (25,0%)
3–4	93 (33,1%)	9 (25,0%)	91 (30,7%)
5–8	77 (27,4%)**	9 (25,0%)	35 (11,7%)**
9–12	40 (14,2%)	1 (2,8%)	9 (3,1%)
> 12	8 (2,8%)	0	1 (0,3%)

*p < 0,02
**p < 0,05

($p < 0,024$, Fisher); депресия/болка при сексуален контакт – 34,3% срещу 13,6% ($p < 0,0001$, Fisher); депресия/промяна в сексуалния живот след настъпване на менопаузата – 61,5% срещу 38,0% ($p < 0,002$, Fisher); депресия/мастурбация – 10,0% срещу 4,1% ($p < 0,017$, Fisher).

Връзка се установи между тревожността и болката при сексуален контакт – 21,6% срещу 11,0% ($p < 0,002$, Fisher), както и между тревожността и промяната в сексуалния живот след настъпване на менопаузата – 51,7% срещу 29,4% ($p < 0,0001$, Fisher).

Много силни се оказаха връзките между показателите самочувствие и сексуални мисли – 51,2% срещу 41,1% ($p = 0,051$, Chi-Square), самочувствие и сексуални желания – 63,9% срещу 40,0% ($p < 0,0001$, Fisher), самочувствие и възбуждане от партньора – 64,4% срещу 51,0% ($p < 0,01$, Chi-Square), самочувствие и оргазъм – 71,4% срещу 54,5% ($p < 0,0001$, Chi-Square).

Интересни са отношенията между показателите справяне с живота и оргазъм – 69,1% срещу 51,2% ($p < 0,013$, Fisher), справяне с живота и болка при сексуален контакт – 16,1% срещу 28,5% ($p < 0,02$, Chi-Square), справяне с живота и промяна в сексуалния живот – 40,0% срещу 61,9% ($p < 0,05$, Chi-Square).

ОБСЪЖДАНЕ

Средната възраст на жената, при която настъпва менопауза, е 50–51 г. Очакваната средна продължителност на живота на жената прогресивно нараства и това означава, че вече около една трета от живота си тя ще прекара в пе-

риода след настъпването на менопаузата (14). Това е физиологично събитие в живота на жената и се придружава от намаление на естрогените в циркулацията. Хипоестрогенемията причинява невро-вегетативни оплаквания и повишава риска от сърдечно-съдови заболявания, остеопороза, болестта на Алцхаймер. Естрогенови рецептори са налице в много отдели на мозъка. В зрелия индивид естрогените влияят върху концентрацията на специфичните невротрансмитери в ЦНС. Функцията на лимбичната система, която контролира емоциите и поведението, се повлиява от нивото на циркулиращите репродуктивни стероиди (15). По време на менопаузата в ЦНС намалява съдържанието и активността на невротрансмитерите допамин и серотонин, както и на невропептиди, което може да причини депресия (1). Има строга връзка между промяната в настроението и намалението в естрогеновото ниво при настъпване на климакса. По това време се повишава и рискът от депресивни епизоди (16).

Изследването на психо-емоционалния статус на българката в средна възраст показва, че близо 1/5 от интервюираните имат депресивни мисли, над половината са тревожните и 1/8 нямат самочувствие. Тези резултати определено са в пряка връзка с тежкото икономическо състояние на страната, с безработицата и несигурността. Въпреки че 1/12 от изследваните се чувстват социално изолирани, а 1/10 изпитват социална подкрепа, все пак българката смята, че като цяло се справя с живота (в 94%). Интервюираните българки са работещи, образовани, на върха на професионалната си кариера и еманципира-

ни. Вероятно някои от тях дори са опората в семейството и не случайно половината от изследваните жени се тревожат, но уверено в 94% от случаите „се справят с живота“. Очевидно те разчитат на себе си, на своя професионализъм и заемана позиция в обществото.

Прави впечатление, че менопаузалната жена в сравнение с нормално менструиращата жена в по-голям процент има депресивни мисли (22,9% срещу 14,3%), изпитва социална изолация (8,4% срещу 4,7%), не усеща социална подкрепа (14,9% срещу 9,1%), няма самочувствие (30,4% срещу 21,0%) и не се справя с живота (12,5% срещу 5,7%). Напротив, менопаузалните жени с ХЗЛ имат най-високо самочувствие (86,1% срещу 69,4%) и всички жени с ХЗЛ (100%) смятат, че се справят с живота. Тези резултати показват връзката между стероидните репродуктивни хормони и психичния статус на менопаузалната жена и това впечатление се затвърдява от факта, че менопаузалните жени с ХЗЛ са с най-добро самочувствие и увереност в справянето с живота. Връзката между репродуктивните стероидни хормони и психичния статус е изтъквана и от други автори (17).

Менопаузата има и своите психо-сексуални аспекти. Либидото се влияе от емоционалното състояние и факторите на околната среда, както и от хормоналното ниво. Естрогените определят и поддържат индивидуалното ниво на сексуалното желание, сексуалния интерес и честотата на сексуалните контакти (18).

Направи впечатление неохотата, с която българката отговаряше на въпросите, свързани с нейната сексуалност. Българката е високочувствена жена, но тя не обича да споделя дори и в анонимна анкета тази част от живота си и не смята, че сексуалността подлежи на медицинско проучване. В нея се борят проевропейският ѝ живот и култура, висока образованост и в същото време закостенялостта на вековните балкански традиции и бит. Българката гледа на менопаузата като на естествено биологично явление, което има и някои предимства – липса на менструационно кървене, изчезва страхът от бременности. Разбира се, някои жени имат смесени чувства относно менопаузата, а единици са дори притеснени, чувствайки се по-малко женствени и атактивни. Подобни наблюдения има и F. P. M.

J. Groeneveld (1993).

При прегледа на таблица 3, където изследваните жени са разделени на три групи – нормално менструиращи, менопаузални с ХЗЛ и менопаузални без ХЗЛ, много добре се очертават значимите различия между тях по отношение на психо-сексуалния им статус. При жените в менопауза без ХЗЛ всички параметри, даващи облика на сексуалния им живот (сексуални мисли и желания, сексуално възбуждане от партньора или еротичен дразнител, оргазъм), са значимо по-слабо изразени в сравнение както с нормално менструиращите жени, така и с менопаузалните жени с ХЗЛ. Сексуалното отвращение и болката при сексуален контакт са значимо по-чести при менопаузалните жени без ХЗЛ. Всичко това е пряко доказателство за важната роля на яйчниковите хормони върху сексуалността на жената и е съществен аргумент за включването на ХЗЛ с настъпване на менопаузата.

Друг фактор, който играе съществена роля, е семейният статус на жената. При сравнението на омъжените жени и тези без траен партньор (неомъжени, разведени, вдовици) се намери значима разлика при някои от параметрите на сексуалността им – сексуално възбуждане от еротичен дразнител ($p < 0,027$), оргазъм ($p < 0,03$). Омъжените жени прилагат ХЗЛ по-често, отколкото неомъжените – 80% срещу 20% в нашия материал, както отбелязват и С. В. Johannes et al. (20).

Честотата на сексуалните контакти в никакъв случай не е критерий за качеството и динамиката на сексуалния живот. Все пак установената отрицателна корелационна зависимост между промяната в сексуалния живот и честотата на сексуалните контакти ($p < 0,02$) ни дава основание да обсъждаме и този показател. От таблица 4 добре се вижда, че липса на сексуални контакти е налице значимо по-често именно при менопаузалните жени без ХЗЛ в сравнение с другите две групи жени (21,9% срещу 8,9%, $p < 0,02$). В категорията 5–8 сексуални контакта седмично отново е най-нисък процентът на жените в менопауза без ХЗЛ в сравнение с другите две групи (11,7% срещу 27,4%, $p < 0,05$). L. S. Myers et al. (1996) също смятат, че подходящата терапия с естрогени самостоятелно или в комбинация с тестостерон може да повиши броя

на сексуалните контакти и оргазъм при жени в менопауза.

Много интересни са отношенията между показателите на психо-емоционалния статус и сексуалността. Те взаимно си влияят и трудно може да се каже в кой случай коя е първичната промяна. Оказва се, че депресията е тясно и значимо свързана със сексуалното отвращение ($p < 0,024$), с болката при полов контакт ($p < 0,0001$), с промяната в сексуалната динамика ($p < 0,002$). L. Dennerstein et al. (1996) смятат, че загубата на либидо често се придружава от менопаузална депресия. Тревожността е много силно свързана с болката при полов контакт ($p < 0,002$) и особено с промяната в сексуалната динамика ($p < 0,0001$). Самочувствие имат онези жени, които имат сексуални мисли ($p = 0,051$) и желаниа ($p < 0,0001$), които се възбуждат от партньора ($p < 0,01$) и получават оргазъм при сексуален контакт ($p < 0,0001$). Преценката справяне с живота дават жените, получаващи оргазъм ($p < 0,01$), и когато няма про-

мяна в динамиката на сексуалния им живот ($p < 0,05$).

В заключение трябва да изтъкнем, че промяната в сексуалността настъпва във връзка с влиянието на психо-социални фактори, с намалението в репродуктивните стероидни хормони, с липсата на траен партньор (неомъжени, разведени, вдовици) и не на последно място с пренебрежителното отношение на нашето общество към сексуалността на менопаузалната жена.

Благодарност. Авторите желаят да благодарят на всичките 627 българки, участвали в изследването. Ние благодарим на фармацевтичните фирми MSD – САЩ, Novartis – Швейцария, които спонсорират изследванията в страната. Ние благодарим на представителите на фирмите Honda – Япония, и Swido – Франция, които ни предоставиха временно и безплатно апарати за измерване на костната плътност. Ние благодарим на Българската лига за профилактика на остеопорозата, която спонсорира изследванията в столицата.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Panay, N., J. W. W. Studd. Menopause and the central nervous system. *Eur. Menopause J.*, 1996, 3, 242-249.
2. Zichella, L., G. Perrone. Lifestyle and compliance with HRT. *Eur. Menopause J.*, 1996, 3, 250-254.
3. Turner, C. H., M. Peacock, L. Timmerman, J. M. Neal, C. C. Johnston. Calcaneal ultrasonic Measurements discriminate hip fracture independently of bone mass. *Osteoporosis Int.*, 1995, 5, 130-135.
4. Mautalen, C., E. Yega, D. Gonzales. Ultrasound and dual X-ray absorptiometry densitometry in women with hip fracture. *Calcif. Tissue Int.*, 1995, 57, 165-168.
5. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, Switzerland, 1994. WHO Technical Report Series 843.
6. Kanis, J. A., L. J. III Melton, C. Christiansen. Perspective diagnosis of osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9, 1137-1141.
7. Status Report. Developed by the National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporosis Int.*, 1998, 8, Suppl 4, 8.
8. Bech, Hamilton and Zung scales for mood disorders (Ed. R. Bech). Berlin, Spriger, 1996.
9. Taylor, S. E. Health psychology. New York, Random House, 1986.
10. Spitzer, W. B., A. I. Colson, S. Hall. Measuring the quality of life of cancer patients. *J. Chron. Dis.*, 1982, 34, 585-597.
11. Bobko, Ph. Correlation and regression. Principles and applications for industrial/organizational psychology and management. McGRAW-HILL, INC, New York, 1995, 283.
12. Kinneer, P., C. Gray. SPSS for Windows made simple. Psychology Press, East Sussex, UK, 1997, 386.
13. Fisher, L., G. Van Belle. Biostatics. A methodology for the health sciences. John Wiley & Sons, INC, New York, 1993, 991.
14. Assmann, G., P. Cullen, H. Schulte. HRT, plasma risk factors and cardiovascular disease. *Eur. Menopause J.*, 1996, 3, 203-208.
15. McEwen, B. S. Ovarian steroids have diverse effects on brain structure and function. In: The modern management of the menopause. Eds. G. Berg, M. Hammar. New York, Parthenon Publishing Group, 1993, 269-78.
16. Perlstein, T. B. Hormones and depression: what are the facts about premenstrual syndrome. Menopause and hormone replacement therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1995, 173, 646-53.
17. Ditkoff, E. C., W. G. Cray, M. Cristo, R. A. Lobo. Estrogen improves psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.*, 1991, 78, 991-995.
18. McCoy, N., J. M. Davidson. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas*, 1985, 7, 203-210.

19. Groeneveld, F. P. M. J., F. P. Bareman, R. Barentsen. Relations between attitude toward menopause, well-being and medical attention among women aged 45-60 years. *Maturitas*, 1993, 17, 77-88.

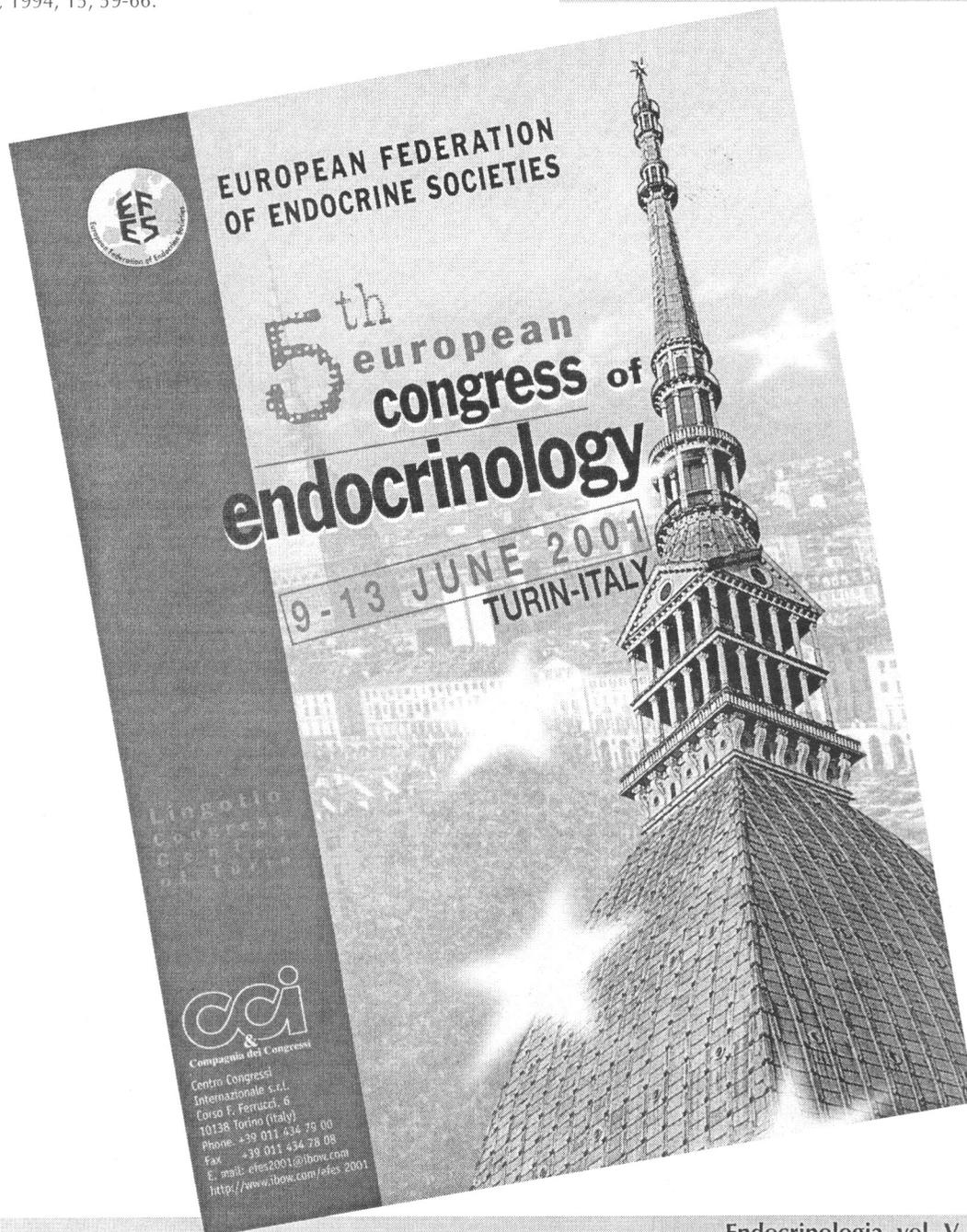
20. Johannes, C. B., S. L. Crawford, J. G. Posner, S. M. McKinlay. Longitudinal patterns and correlates of hormone replacement therapy use in middle-aged women. *Am. J. Epidemiol.*, 1994, 140, 439-52.

21. Myers, L. S., J. Dixen, M. Morrissette. Effects of estrogen, androgen and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70, 1124-1131.

22. Dennerstein, L., A. M. Smith, C. A. Morse, H. G. Burger. Sexuality and the menopause. *J. Psychosom. Obstet. Gynecol.*, 1994, 15, 59-66.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Доц. д-р Анна-Мария Борисова
СБАЛЕНГ „Акад. Иван Пенчев“
ул. „Д. Груев“ 6 , София 1303

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



Endocrinologia vol. V №3/2000

Българско дружество по ендокринология

На 6 октомври 2000 г. в рамките на VI Национален конгрес по ендокринология се проведе отчетно-изборно събрание на Българското дружество по ендокринология. Присъстващите членове на дружеството единодушно приеха и одобриха отчетните доклади на председателя на БДЕ проф. д-р Д. Коев, на главния редактор на сп. „Ендокринология“ проф. д-р Б. Лозанов и на председателя на ревизионната комисия д-р И. Атанасова.

Реши се в бъдеще националните конгреси по ендокринология да се провеждат на всеки три години.

Събранието избра новото ръководство на Българското дружество по ендокринология в състав:

Председател: проф. д-р Драгомир Коев
Секретар: доц. д-р Георги Кирилов
Касиер: д-р Александър Шинков
Членове: проф. д-р Боян Лозанов,

проф. д-р Лидия Коева, доц. д-р Сабина Захаријева, доц. д-р Филип Куманов, доц. д-р Калинка Коприварова и доц. д-р Владимир Христов.

В ревизионната комисия на БДЕ бяха избрани:

Председател: д-р Станислав Хубавешки
Членове: доц. д-р Божана Василева, д-р Цветалина Танкова, д-р Михаил Велков и д-р Михаил Боянов.

В редакционната колегия на сп. „Ендокринология“ бяха избрани:

Главен редактор: проф. д-р Боян Лозанов
Научен секретар: доц. д-р Филип Куманов

Членове: проф. д-р Михаил Протич, проф. д-р Георги Дашев, проф. д-р Иван Мендизов, проф. д-р Любомир Дянков, доц. д-р Сабина Захаријева, доц. д-р Калинка Коприварова, доц. д-р Владимир Христов, доц. д-р Георги Кирилов и доц. д-р Анна-Мария Борисова.

Предстоящи научни прояви

2001 г.

1. Конгрес на Черноморския диабетен съюз и VI Национален симпозиум по ендокринология „Акад. Иван Пенчев“ на тема „Метаболитен синдром“ – 10-12 май 2001 г., Варна.

Председател на организационния комитет: проф. д-р Драгомир Коев, тел. 987-14-97, факс 987 41 45.

2. VII Национален симпозиум по ендокринология „Акад. Иван Пенчев“ на тема „Йоддефицитни заболявания и злокачествени тумори на щитовидната жлеза“ – 19-21 септември 2001 г., Пампорово.

Председател на организационния комитет: проф. д-р Боян Лозанов, тел. 987-15-53, факс 987-41-45.

3. XI Балкански конгрес по ендокрино-

логия – 20-21 септември 2001 г., Истанбул.

Информация за участие: доц. д-р Георги Кирилов, тел. 987-72-01 (02, 03) вътр. 264, факс 987-41-45.

4. V Европейски конгрес по ендокринология – 9-13 юни 2001 г., Торино.

Информация за участие: доц. д-р Георги Кирилов, тел. 987-72-01 (02, 03) вътр. 264, факс 987-41-45.

2002 г.

1. VIII Национален симпозиум по ендокринология „Акад. Иван Пенчев“ на тема „Остеопороза“ – април 2002 г., София.

Председател на организационния комитет: доц. д-р Анна Мария Борисова, тел. 987-72-01 (02, 03) в. 203, факс 987-41-45.

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Българско дружество по ендокринология

Journal

ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

Илюстрации и таблици

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

Книгопис

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

Примери:

Статия от списание:

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

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

References

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

Examples:

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

Submission of manuscripts

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

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

ВАЖНО

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

Цена на една книжка на свободна продажба е 7 лв.

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

Всяка седмица

ФОРУМ

МЕДИКУС

*вестникът
на професионалистите
в медицината*

"ФОРУМ МЕДИКУС" е най-големият специализиран медицински вестник с над 50-годишна история, с национален обхват, единствен в страната със седмична периодичност.

"ФОРУМ МЕДИКУС" е вестник за всички и на всички - от академика до селския лекар, от изследователя до семейния общопрактикуващ лекар, от здравния мениджър до акушерката, лаборанта и медицинската сестра.

София 1431
ул. „Св. Георги Софийски“ №1
тел. (02) 953 02 23, 952 60 03
факс (02) 952 63 14
E-mail: formed@mgu.bg

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



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

**Главен редактор
Проф. Боян Лозанов**

**Научен секретар
Доц. Филип Куманов**

**Стилов редактор
Багра Делчева**

**Отговорен редактор
Румен Нинов**

**Първа корица и графичен
дизайн
Румен Нинов**

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

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

Ново ръководство по ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

Излезе от печат ново ръководство по ЕНДОКРИНОЛОГИЯ, под редакцията на проф. Боян Лозанов, д.м.н. В авторския колектив участват 21 изтъкнати преподаватели от Клиничния център по ендокринология и геронтология, както и от други катедри на Софийския медицински факултет. Книгата с обем 1100 стр. е отпечатана в голям формат и е илюстрирана с над 1000 фигури, диаграми и таблици.

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

моналната регулация, генетиката и имунологията на ендокринната патология, ендокринните хипертонии, дислиппротеинемията, затлъстяването и други интердисциплинарни проблеми.

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

**Издателство "ТИЛИА"
Академично издателство
"Акад. МАРИН ДРИНОВ"**