



ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

**Списание
на Българското дружество
по ендокринология
към СНМД в България**

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

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

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

Редакционна колегия:

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

Editorial Board:

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

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. Vassileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

Международен научен съвет:

М. Бергер (Дюселдорф), 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), A. Bulatov (Moscow),
M. Coculescu (Bucharest), P. Corvol (Paris),
F. Delange (Brussels), J. Fovenyi (Budapest),
S. Imamoglu (Bursa), A. Isidori (Rome),
C. Jaffiol (Monpellier), B. Karanfilski (Scopie),
H. Keen (London), P. Kendall-Taylor
(Newcastle upon Tyne), 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 III, кн. 4, 1998

Съдържание

Обзори

- М. Сеченска, Т. Христова, З. Дянкова, Св. Александров:**
Молекулни механизми на трансмембрания пренос на хормонален сигнал 4
- С. Симеонов, Е. Кумчев, Е. Енчев, С. Цветкова:**
Биохимични маркери на костния метаболизъм 16

Оригинални статии

- В. Цанева:** Хипогликемични състояния при диабетно болни деца 25
- Н. Обчарова, П. Ангелова-Гатева, Д. Коев, Г. Даковска:**
Проучване върху състоянието на окислителен стрес при болни от захарен диабет, лекувани с монокомпонентни свински инсулинови препарати 32
- М. Петкова:** Ефект на Glucotrol XL® върху гликемичния контрол при пациенти с неинсулинозависим захарен диабет 38
- Цв. Танкова, Д. Коев, Л. Даковска, Р. Савова, И. Литвиненко, Б. Ангелова, К. Коприварова, П. Ангелова:** Лечение на тежка диабетна невропатия с α -липоева киселина 46
- М. Боянов, А. Ангелинин, П. Попиванов, М. Протич:**
Случай на болен със синдром на Wolfram 55

Клинична практика

- А.-М. Борисова:** Остеопороза – принципи на диагностика, профилактика и лечение 59

- In Memoriam** 65
- Хроника** 66
- Указания за авторите** 68
- Талон за абонамент** 71



Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. III, Number 4, 1998

Contents

Reviews

- M. Setchenska, T. Christova, Z. Diankova, Sv. Alexandrov:**
Molecular Mechanisms of Hormonal Transmembrane Signalling 4
- S. Simeonov, E. Kumchev, E. Enchev, S. Tsvetkova:**
Biochemical Markers of Bone Metabolism 16

Original Articles

- V. Tzaneva:** Hypoglycemic Episodes in Diabetic Children 25
- N. Ovcharova, P. Angelova-Gateva, D. Koev, G. Dakovska:**
Oxidative Stress in Diabetic Patients Treated with
Monocomponent Pork Insulins 32
- M. Petkova:** Effect of Glucotrol XL[®] on Glycaemic Control in
Non-insulin Dependent Diabetic Patients 38
- Tsv. Tankova D. Koev, L. Dakovska, R. Savova, I. Litvinenko,**
B. Angelova, K. Koprivarova, P. Angelova: Treatment of Severe Diabetic Neuropathy
with α -lipoic Acid 46
- M. Boyanov, A. Angelinin, P. Popivanov, M. Protich:**
A Case-report of Wolfram Syndrome 55

Clinical Practice

- A.-M. Borissova:** Osteoporosis – Diagnosis, Prevention
and Treatment 59

- In Memoriam** 65
- Chronicle** 66
- Instructions to Authors** 68
- Subscription Form** 71

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

Молекулни механизми на трансмембранния пренос на хормонален сигнал

М. С. Сеченска, Т. Й. Христова, З. С. Дянкова, Св. А. Александров
Институт по биофизика, Българска академия на науките – София

Molecular Mechanisms of Hormonal Transmembrane Signalling

M. S. Setchenska, T. Y. Christova, Z. S. Diankova, Sv. A. Alexandrov
Institute of Biophysics, Bulgarian Academy of Sciences – Sofia

Резюме

Взаимодействието на различни хормони с техните рецептори, които са интегрална част от плазмената мембрана на целевите клетки, индуцира каскада от биохимични реакции, водещи до образуване на т. нар. втори месенджери на хормоналното действие и до съответния физиологичен отговор на клетката. Този процес на трансмембранен пренос на сигнала при някои рецептори се опосредства от група белтъци, притежаващи GTP-свързваща активност, известни като G белтъци. В едни случаи G белтък-спрегнатите рецептори пренасят сигнала чрез аденилциклазния път, а в други – чрез фосфатидинозитоловия и/или сфингомиелиновия път, с участието на протеинкиназа C.

Друга група рецептори за различни хормони (най-често растежни фактори) са участници в т. нар. тирозинкиназна сигнализация. Някои от тях (например инсулиновият рецептор) притежават собствена тирозинкиназна активност, докато други се активират чрез фосфорилиране от цитозолни тирозинкинази.

Способността на клетките да отговарят

Abstract

Different hormones mediate their biological responses by binding to the receptors on the cell membrane. These trigger a cascade of events that lead to generation of second messengers of the signal transduction. The transmembrane signalling initiated by some receptors is facilitated by a group of coupling proteins having GTP-binding activity, called G proteins. G-protein-coupled receptors achieve cellular responses by bringing about a change in the activity either of the adenylylase pathway or phosphatidylinositol bisphosphate breakdown and sphingomyelin hydrolysis with participation of protein kinase C.

Many hormonal receptors (mainly for growth factors) are participants in the so-called tyrosine-kinase signalling cascades. The insulin receptor, for example, possesses intrinsic tyrosine activity while some other receptors are activated as a result of phosphorylation by a number of cytosol tyrosine-kinases.

The cell ability to respond to a variety of hormonal signals is of the great importance for the regulation of cellular metabolism, proli-

на разнообразни хормонални сигнали е от изключителна важност за регулацията на техния метаболизъм, пролиферация, диференциация и клетъчна смърт (апоптоза). Много от тези сигнално индуцирани каскади са атрактивни фармакологични и терапевтични прицелни точки.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хормонален сигнал, трансмембранен, рецептор, G белтъци, аденилциклаза, протеинкиназа C, тирозинкиназа.

Всяка жива клетка има способността да приема и преработва информацията, получена от околната среда. Външните сигнали (хормони, невротрансмитери, растежни фактори, агонисти, лекарствени вещества, миризми, светлинни кванти и др.) се възприемат от клетките „мишени“ посредством различни видове рецептори, разположени по повърхността на плазмената мембрана. Взаимодействието на „сигналните молекули“ (наречени месенджери от първи порядък) с техните рецептори индуцира каскада от биохимични реакции, които водят до модулиране действието на т. нар. „ефекторни белтъци“ (ензими или йонни канали), до образуване на „втори месенджери“ и до съответен физиологичен отговор на клетката. Биологичният смисъл на тази каскада от реакции е да усилва сигнала.

Рецепторът на хормонален сигнал трябва да притежава поне две основни свойства:

а) той трябва да свързва лиганда (хормона) с висок афинитет;

б) свързването на лиганда трябва да предизвиква конформационна промяна на рецепторната молекула. Именно тази сигнал-индуцирана конформационна промяна, която за съжаление все още не е добре проучена, осъществява трансмембранната сигнализация. Конформационна промяна се причинява от активни агонисти, но не и от антагонисти, които също могат да се свързват със съответния рецептор, и то с висок афинитет, но не могат да активират системата.

Днес могат да бъдат идентифицирани две големи рецепторни суперфамилии:

1. G белтък-спрегнати рецептори, които условно могат да се разделят на две подгрупи:

feration, differentiation as well as cell death (apoptosis). A large number of these hormonal-induced cascades are attractive pharmacological and therapeutic targets.

KEY WORDS: hormonal signal, transmembrane, receptor, G-proteins, adenylyclase, protein kinase C, tyrosine kinase.

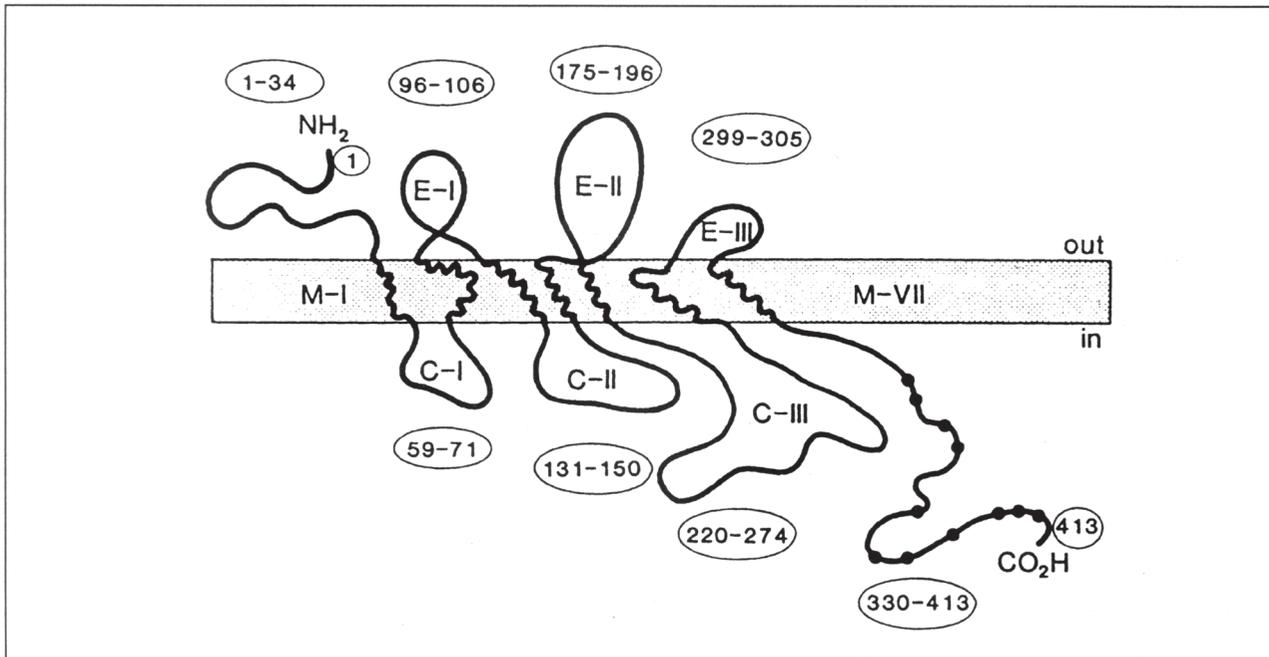
а) рецептори на аденилциклазния път;
б) рецептори на фосфадилнозитоловия и/или сфингомиелиновия път.

2. Хормон-регулирани тирозинкинази – най-често това са рецептори за растежни фактори.

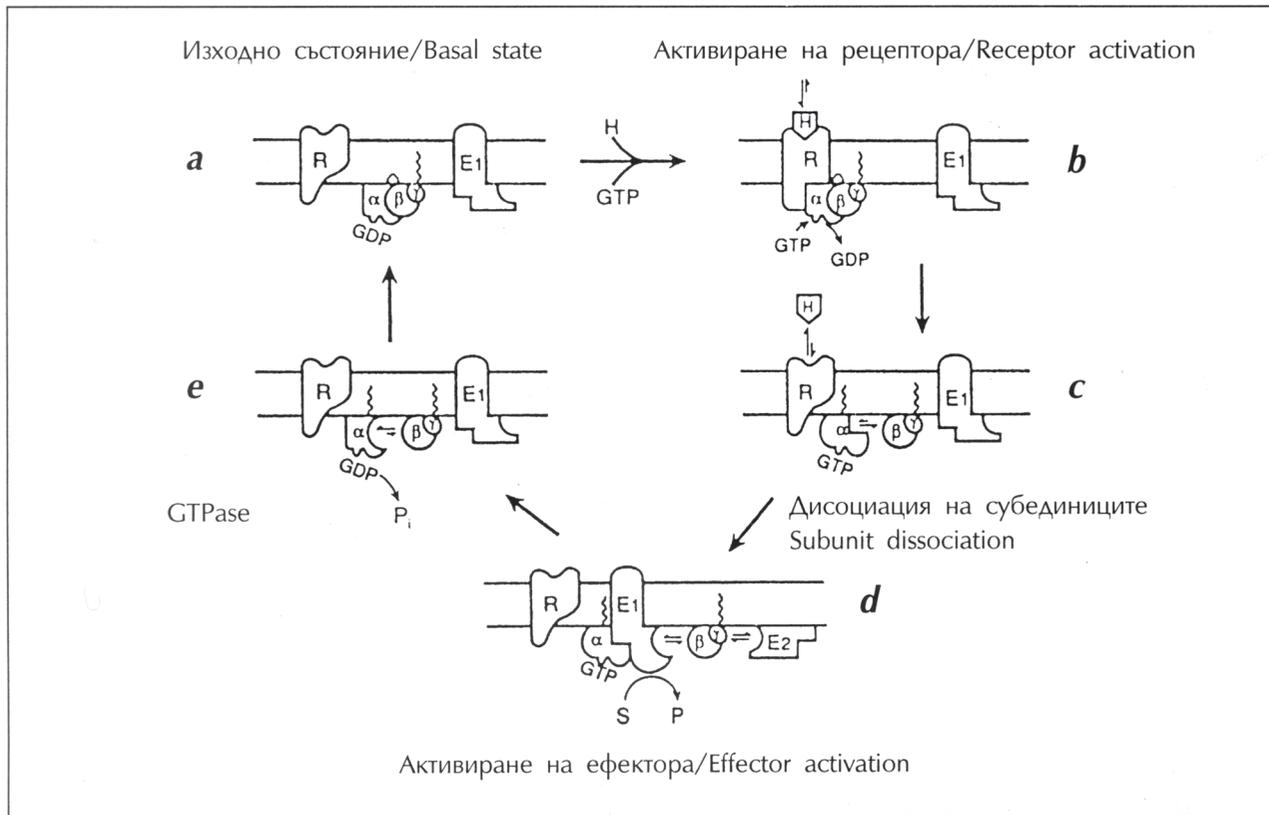
G БЕЛТЪК-СПРЕГНАТИ РЕЦЕПТОРИ

Суперфамилията на рецепторите, спрегнати с G белтъци (независимо от значителните структурни различия на лигандите, които ги активират), имат обща молекулна архитектура – седем трансмембранни спирали, свързани чрез вътреклетъчни и извънклетъчни бримки (фиг. 1). Извънклетъчната рецепторна повърхност е важна за разпознаване и свързване на лигандите, а вътреклетъчната рецепторна повърхност е отговорна за разпознаване и активиране на G белтъците (11, 14, 28).

G белтъците се наричат още трансдуктори или спрягащи фактори. Подозрение за тяхното съществуване възникна в началото на 70-те години, когато интензивно се изучаваше ензимът аденилциклаза. Показано беше, че циклазата на плазмени мембрани от мастни и чернодробни клетки на плъх може да бъде активирана от ниски концентрации (10^{-7} M) GTP и че активацията от хормон (например глюкагон) и GTP е синергична (24). Установено беше също така, че когато се използват нехидролизуеми аналози на GTP – например гуанилилимидодифосфат (GTP-P/NH/P) или GTP- γ S, стимулацията на аденилциклазата е много по-голяма и фактически необратима. На тази база беше предположено и съответ-



Фиг. 1. Схематично представяне на молекулната организация на G белтък-спрегнат рецептор (Hollenberg, 1991) (14)
Fig. 1. Schematic representation of a G-protein-coupled receptor (Hollenberg, 1991) (14)



Фиг. 2. Молекулен механизъм на G белтък-опосредствана трансмембранна сигнализация (Hepler and Gilman, 1992) (12)
Fig. 2. Molecular mechanism of G-protein-mediated transmembrane signalling (Hepler and Gilman, 1992) (12)

но доказано, че GTP-свързващият белтък има GTP-азна активност (4).

Този G белтък беше наречен стимулиращ (G_s), тъй като почти по същото време беше предположено съществуването и на инхибиторен гуаниннуклеотид-свързващ белтък (G_i). Това предположение беше направено в резултат на опитите с мембрани от мастни клетки, при които беше показано, че GTP в концентрации, по-високи от 10^{-6} M могат да инхибират аденилциклазната активност (10). Много бързо се натрупаха голямо количество доказателства за GTP-опосредствано инхибиране на ензима от редица невротрансмитери и хормони като α -адренергични вещества, мускаринови агонисти, опиати, тромбоцитактивиращия фактор и др. За инхибиращия G белтък също беше доказана GTP-азна активност.

GTP-свързващите белтъци принадлежат към голяма фамилия хомоложни белтъци, броят на чиито членове непрекъснато нараства. Установено е, че G белтъците са хетеротримери, състоящи се от три отделни полипептида – α , β , γ (12, 18, 25). Алфа-субстанцията е тази, която свързва GTP и съответно го хидролизира, т. е. тя е GTP-азата. На фиг. 2 е представена схема за взаимодействието между рецептори, G белтъци и ефектори. Според този модел G белтъците съществуват като хетеротримери и GDP е здраво свързан към α -субединицата. Рецепторът (R) е несвързан и ефекторът (E) е неактивен (състояние **a** от фиг. 2). Свързването на хормон към рецептора предизвиква активирането му и той взаимодейства със съответния G белтък, което води до конформационна промяна и дисоциация на GDP от гуаниннуклеотид-свързващото място на α -субединицата. Освободеното от GDP място веднага се заема от GTP, тъй като концентрацията на GTP в клетката е винаги по-висока от тази на GDP (състояние **b** на фиг. 2). Свързването на GTP към α -субединицата индуцира конформационни промени с две последствия:

1. G белтъкът се дисоцира от хормон-рецепторния комплекс, което води до намаляване на афинитета на хормона за рецептора и оттам – до освобождаване на рецептора.

2. Свързването на GTP намалява и афинитета на α -субединицата за комплекса

$\beta\gamma$, което води до дисоциация на субединиците (състояние **c** от фиг. 2).

Освободената α -субединица изпълнява важна роля на регулатор на различни ефектори. В някои системи освободеният $\beta\gamma$ -комплекс може също да взаимодейства директно с ефектора E_1 и да модулира активността на комплекса или може да действа независимо на отделен (E_2) ефектор (състояние **d** на фиг. 2). Хидролизата на GTP до GDP от α -субединицата води до дисоциация на активния комплекс и съответно – до неговата деактивация (състояние **e** на фиг. 2). GDP-свързаната форма на α -субединицата има висок афинитет към $\beta\gamma$, което води до последваща реасоциация на α GDP с $\beta\gamma$ и до възвръщане на системата в основно състояние (6, 12).

До днес са установени 21 различни α -субединици, които са продукт на различни гени и могат да бъдат разделени на 4 главни групи: α_s , α_i , α_q и α_{12} . Най-напред беше установена групата на α_s (стимулираща α -субединица) по нейната способност да активира аденилциклазата. Групата α_i е наречена така поради способността ѝ да инхибира аденилциклазата. В групата на α_q са включени субединици, които активират фосфолипаза C, т. е. участват в преноса на сигнал чрез разграждане на фосфатидилинозитола. Четвъртата група α -субединици (α_{12}) регулира калиево-натриевата обмяна (25).

Досега са известни пет β -субединици и седем γ -субединици. β - и γ -субединиците образуват димер и могат да бъдат дисоциирани само при денатуриращи условия. $\beta\gamma$ -комплексът има или инхибиращо, или активиращо действие върху белтъците, с които взаимодейства, в зависимост от вида на ефектора и съответно – типа таргетна клетка. Доказано е, че $\beta\gamma$ -субединиците (засега са установени 30 $\beta\gamma$ -комбинации) могат да взаимодействат директно с девет различни белтъка: α -субединици, аденилциклаза, фосфолипази C и A_2 , с киназата на β -адренергичния рецептор, с инозитолтрифосфат-киназата, с калмодулина, с фосфуцина, с K^+ канали.

Трансмембранен пренос на сигнал чрез аденилциклазния път

Много хормони взаимодействат с мем-

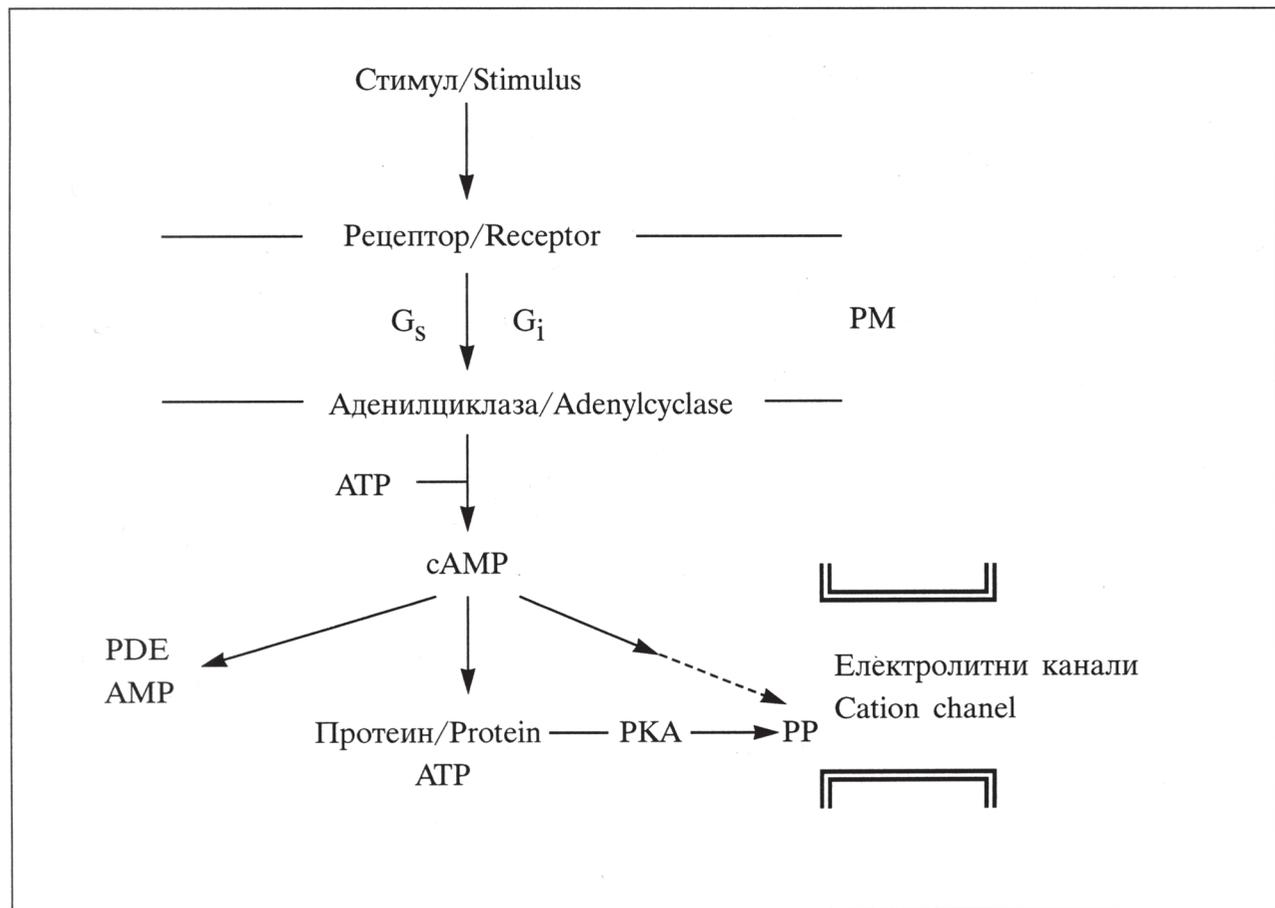
бранно свързаните рецептори, като активират или инхибират ензима аденилциклаза, което води до увеличено или намалено образуване на цикличен аденозинмонофосфат (сАМР). Последният на свой ред активира сАМР-зависимите протеинкинази или т. нар. „протеинкинази А“, които фосфорилират определен вид белтъци. Схематично тази каскада е представена на фиг. 3. Най-общо два основни вида рецептори са спрегнати с аденилциклазния път:

а) активиращи рецептори, такива като β -адренергичните, глюкагоновите, гонадотропните, простагландините;

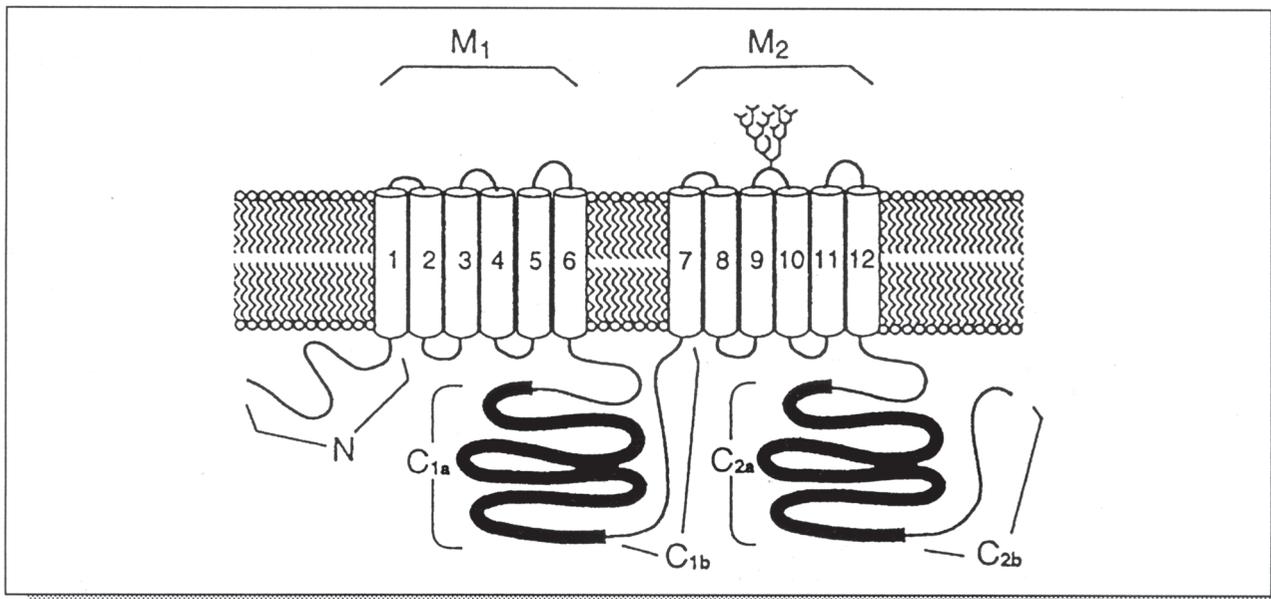
б) инхибиращи рецептори от типа на α -адренергичните, ацетилхолиновите и опиатните.

Семейството на аденилциклазите обхваща засега девет интегрални мембрани бел-

тъка. Изследване на аминокиселинните последователности на членовете на тази фамилия е показала 12 области от хидрофобни остатъци. Предполага се, че всяка една от тези области е мембранен участък и че те са подредени в два комплекта от по 6 трансмембрани спирали, свързани с малки бримки (9, 26). Вероятната молекулна организация на аденилциклазите е представена на фиг. 4. След един къс хидрофилен N-край следват 6 трансмембрани спирали (M_1), голям цитозолен домен (C_{1a} и C_{1b}), втори комплект от 6 трансмембрани спирали (M_2) и друг голям цитозолен домен (C_{2a} и C_{2b}). Важно е да се отбележи, че участъците C_{1a} и C_{2a} са много сходни един с друг – 50% идентичност и 25% подобност. В еволюционно отношение това са най-силно консервираните последователности и се предполага, че именно те са каталитич-



Фиг. 3. Роля на сАМР като втори месенджер при трансмембранната сигнализация
Fig. 3. Second messenger role of cAMP in transmembrane signalling



Фиг. 4. Молекулна организация на аденилциклазата (Sunahara et al., 1996) (26)
Fig. 4. Molecular organization of adenylyl cyclase (Sunahara et al., 1996) (26)

ните центрове на ензима (30). Показано е, че и двата участъка са необходими за катализата, тъй като точкови мутации в който и да е от тях могат да премахнат почти изцяло ензимната активност. Тук се намира и свързващото място за дитерпена форсколин (30), който, както е известно, е универсалният и най-мощен активатор на всички известни досега аденилциклази. Мозъчните аденилциклази са Ca^{2+} -калмодулин-зависими. Те се активират от калмодулина, чието свързващо място е на първия цитозолен C_{1b} домен.

Известните до днес аденилциклази могат да се разделят на 3 големи групи:

1. Тип I, III и VIII, експресирани главно в мозъка, които се активират синергично от Ca^{2+} -калмодулин и α_s -субединиците на активиращите G белтъци.

2. Тип II, IV и VII, експресирани във всички тъкани, които се активират синергично от α_s - и $\beta\gamma$ -субединици.

3. Тип V и VI, експресирани във всички възбудими тъкани и преди всичко в сърце и мозък, които се инхибират от α_i -субединиците на инхибиращите G белтъци.

Това показва, че когато се изследва активността на аденилциклазите, трябва да се има предвид с кои рецептори е спрегнат съ-

ответният G белтък.

Крайните стадии на пътя на предаване на сигнала с помощта на cAMP се осъществяват с участието на протеинкинази A, които фосфорилират определени белтъци на серинови или треонинови остатъци само когато са специфично активирани от cAMP (фиг. 3). Тези ензими са тетрамери и молекулата им се състои от 2 каталитични (C) и 2 регулаторни (R) субединици. cAMP проявява активизиращото си действие, като се свързва към R-субединиците, предизвиквайки дисоциация и отделяне на C-субединиците. В свободно състояние последните са активни. В зависимост от типа клетки активираната протеинкиназа може да фосфорилира различни субстрати, с което се обяснява широкият диапазон на ефектите на cAMP.

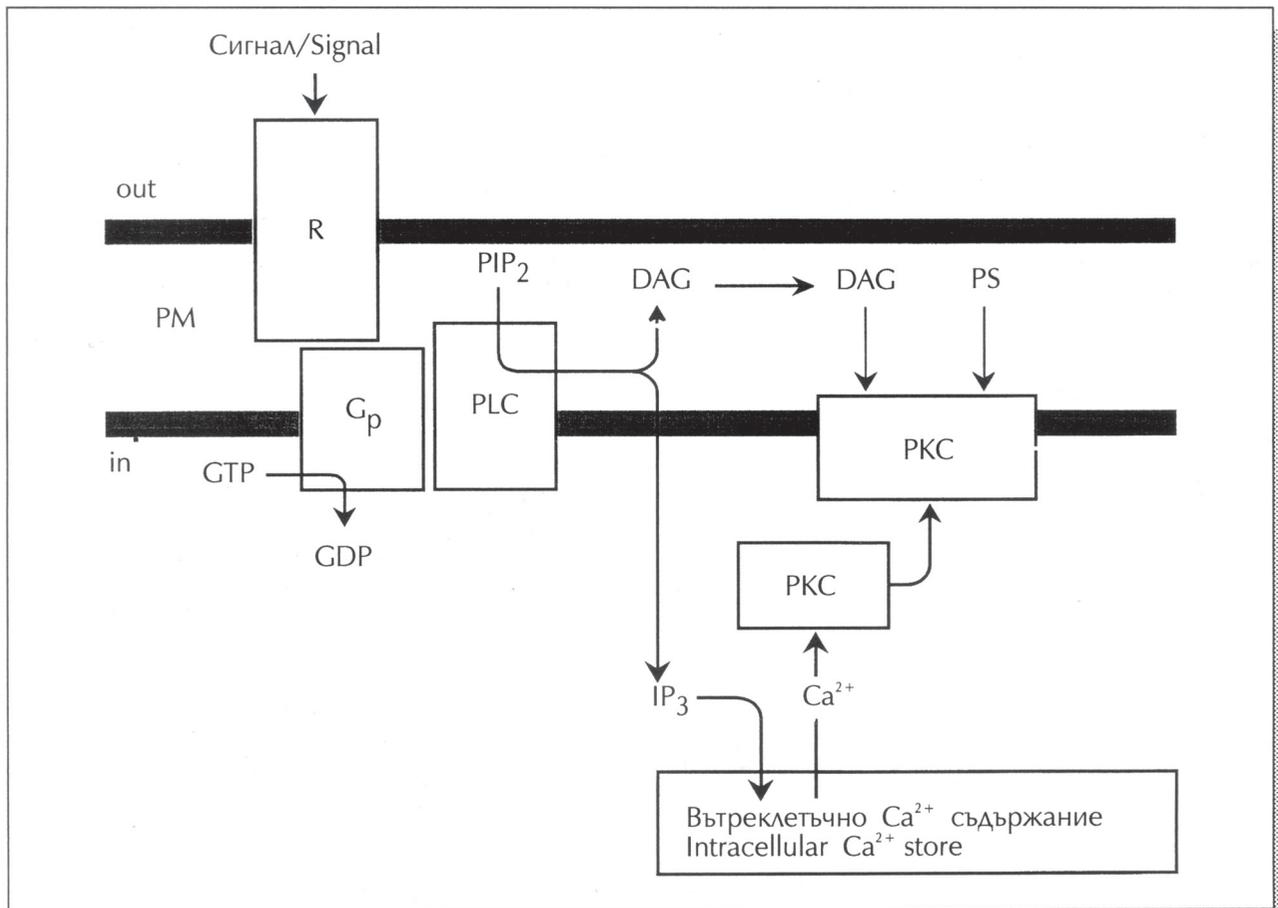
Трансмембранен пренос на сигнал чрез фосфатидилинозитоловия път

Външните сигнали могат да предизвикат физиологичен отговор не само с помощта на cAMP като молекула посредник, но и по пътя на хидролизата на мембранный фосфолипид фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат. Взаимодействието на агонист-рецепторния комплекс със спрягащ G белтък активира фос-

фолипаза C, която катализира разпадането на фосфатидинозитол-4,5-дифосфата на инозитол-1,4,5-трифосфат (IP_3) и диацилглицерол (DAG), които служат като втори месенджери на хормоналния сигнал (3, 13). DAG като хидрофобна молекула остава в мембраната, а IP_3 , който е разтворим във вода, дифундира в цитоплазмата и предизвиква освобождаване на Ca^{2+} от калциевите депа в ендоплазматичния ретикулум. Това води до транслокация на протеинкиназа C (PKC) от цитозола на плазмената мембрана, където тя се активира от DAG (фиг. 5). Свързването на PKC с мембраната се осъществява посредством мембранный фосфолипид фосфатидилсерин (PS) чрез електростатично взаимодействие. Свързването е кооперативно и силно се повишава от Ca^{2+} . Установено е, че за активирането на една молекула PKC са необходими 4 молекули PS, 1 молеку-

ла Ca^{2+} и 1 молекула DAG (19). Освен чрез класическия фосфатидинозитолов път PKC може да се активира и чрез хидролизата на други мембранный фосфолипиди (2, 17). Като източник на активиращи DAG молекули може да служи и фосфатидилхолинът (5). Установено е, че DAG молекули, произлизащи от фосфатидилхолина, се наблюдават при някои дългодействащи сигнали като растежни фактори, цитокини, туморпредизвикващи вещества (например форболови естери) и др.

Напоследък се установи, че и сфингомиелинът също може да бъде източник на сигнални молекули (7, 8, 27). Редица агонисти (витамин D_3 , туморнекротичният фактор, интерлевкини, интерферони) активират сфингомиелиназа, която хидролизира мембранный сфингомиелин. Показано е, че полученият церамид активира някои изоформи на PKC (27).



Фиг. 5. Схематично представяне на пътя на сигналната трансдукция чрез хидролизата на фосфатидинозиолола
 Fig. 5. Schematic illustration of signal transduction pathway by inositol phospholipid hydrolysis

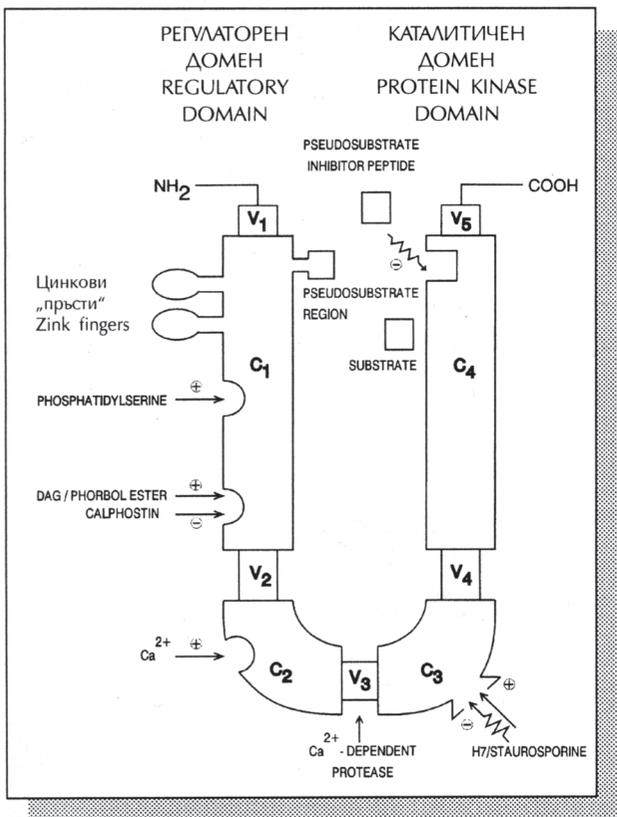
Ако обаче церамидът се разпадне по-нататък до сфингозин от ензима церамидаза, то той е силен инхибитор на РКС чрез конкурентно инхибиране на свързването на DAG (8).

Засега фамилията на РКС се състои от 12 изоензима (1, 23). Това са единични полипептидни вериги с молекулно тегло приблизително 80 kDa. N-краят е регулаторната, а C-краят е каталитичната област. Установено е, че РКС има четири конзервативни (C₁-C₄) и пет вариабилни (V₁-V₅) области (фиг. 6). C₁ и C₂ са регулаторният домен и имат свързващи места за PS, Ca²⁺ и DAG. C₃ и C₄ са каталитичният домен и имат свързващи места за АТР, субстрати и различни инхибитори. C₁ доменът съдържа псевдосубстратна (или автоинхибираща) последователност. C₁ доменът също така съдържа два богати на цистеин мо-

тива (наречени „цинкови пръсти“), които са отговорни за свързването на DAG (1, 20, 21). Предполага се, че псевдосубстратният домен се свързва с активния център и поддържа киназата в неактивно състояние чрез стерична анхибиция. Счита се, че свързването на активаторите на ензима предизвиква конформационна промяна, при която псевдосубстратът се измества от активния център. C₂ доменът съдържа Ca²⁺-свързващо място и делецията на този домен довежда до загуба на необходимост от Ca²⁺ за активация на ензима. Ето защо РКС-изоензимите се делят на стриктно Ca²⁺-зависими и Ca²⁺-независими. Първите са открити най-напред и са добре изучени и характеризирани и затова се наричат „класически“. Трябва обаче да се подчертае, че всички членове на РКС-фамилията изискват PS за активацията си. Различните изоформи са специфични за едни или други тъкани, но няколко изоформи могат да съществуват съвместно в една и съща клетка. Когато РКС се активира, тя фосфорилира съответния субстрат, което води до съответния физиологичен отговор.

ТРАНСМЕМБРАНЕН ПРЕНОС НА СИГНАЛА ЧРЕЗ ТИРОЗИНКИНАЗИ

Много клетъчни процеси в еукариотните клетки (пролиферация, диференциация, апоптоза или различни функционални активности) се регулират от екстраклетъчни сигнали, които са полипептидни растежни фактори или цитокини. Някои растежни фактори се свързват с една голяма група от мембранни рецептори, които притежават собствена тирозинкиназна активност. Биологичната ответна реакция на клетката се опосредства чрез активиране на тази вътрешна, присъща на рецептора тирозинкиназа при свързването на лиганда към рецептора. Това е голяма група рецептори за различни растежни фактори (епидермален, ендотелиален, фибробластен, хепатоцитен и др.). Към тази група спада и инсулиновият рецептор. Това е хетеротетрамерен белтък, който се състои от две екстрацелуларни α-субединици с молекулна маса 130 kDa, които са свързани чрез дисулфидни мостове с две трансмембранни β-субединици с



Фиг. 6. Хипотетична структура на протеинкиназа C, показваща свързващите места за субстрати, кофактори и инхибитори

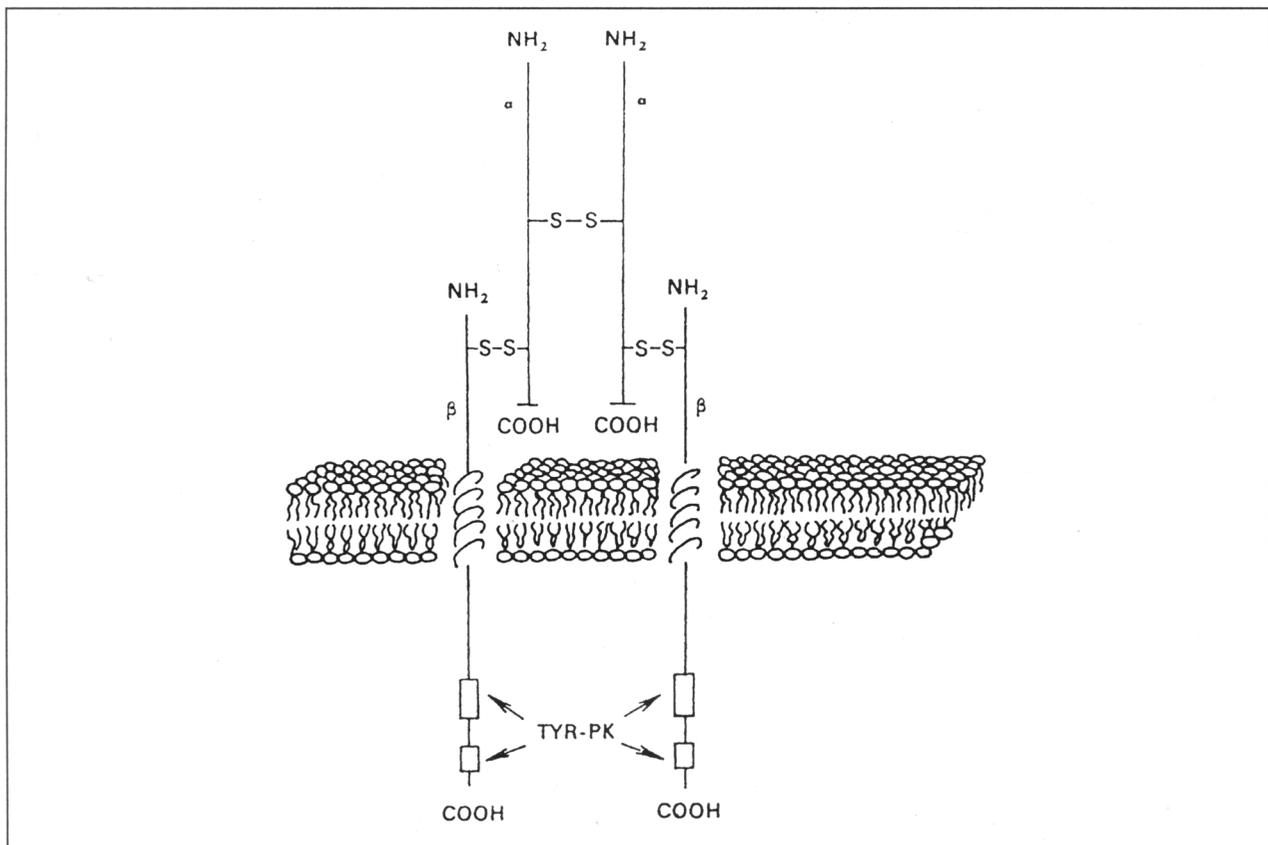
Fig. 6. A putative structure of protein kinase C showing the regions involved in binding of substrates, cofactors and inhibitors

молекулна маса 95 kDa (фиг. 7). Трансмембранната сигнализация започва със свързването на инсулина към α -субединицата, което активира тирозинкиназата на цитоплазмения домен на β -субединицата, и се изразява в автофосфорилиране на тирозинови остатъци на две места близо до С-края на β -субединиците (16, 29). Така автофосфорилираният рецептор иницира каскада от реакции на фосфорилиране на различни клетъчни субстрати. Счита се, че главният цитоплазмен субстрат на инсулина е т. нар. инсулин-рецептор-субстрат-1 (IRS-1). Последният съдържа 21 тирозинови и 40 серин/треонинови потенциални места за фосфорилиране, които се разпознават от различни кинази.

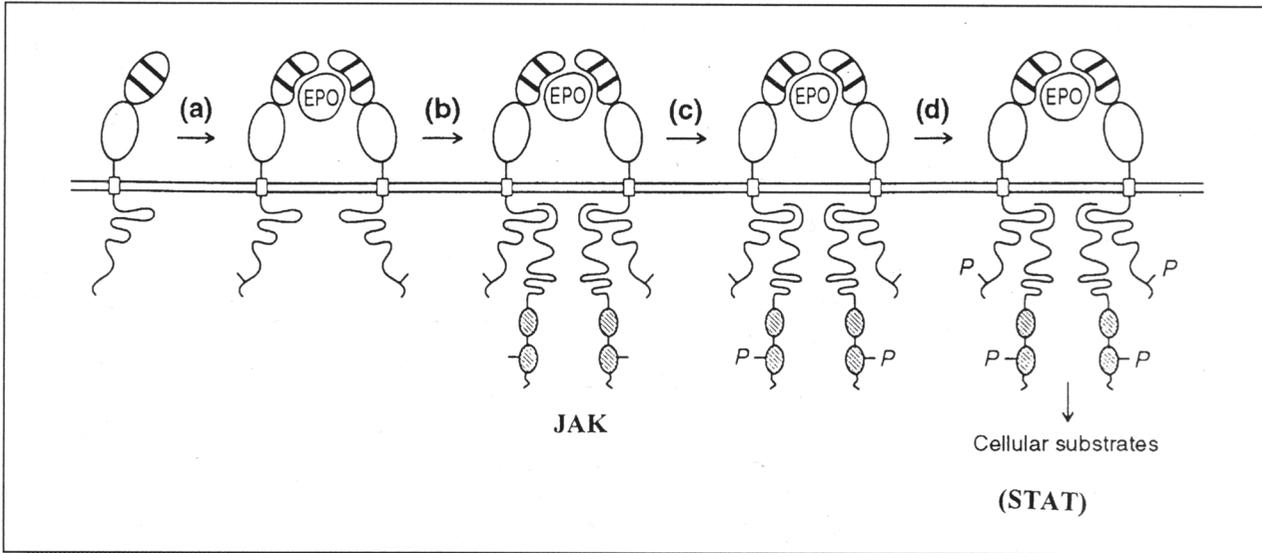
При цитокиновия рецептор за еритропоетин свързването на хормона предизвиква димеризация на рецептора, което от своя страна повишава афинитета на цитозолния участък на рецептора за тирозинкиназа от фа-

милията JAK (just another kinase или Janus kinase). JAK физически се асоциира с близкия до мембраната участък на лиганд-свързания рецептор и се автофосфорилира на тирозинови остатъци (фиг. 8). Това автофосфорилиране я прави способна да фосфорилира както самия рецептор, така и клетъчни белтъчни субстрати (15). Последните принадлежат към семейството на транскрипционните фактори или т. нар. STAT (signal transducers and activators of transcription).

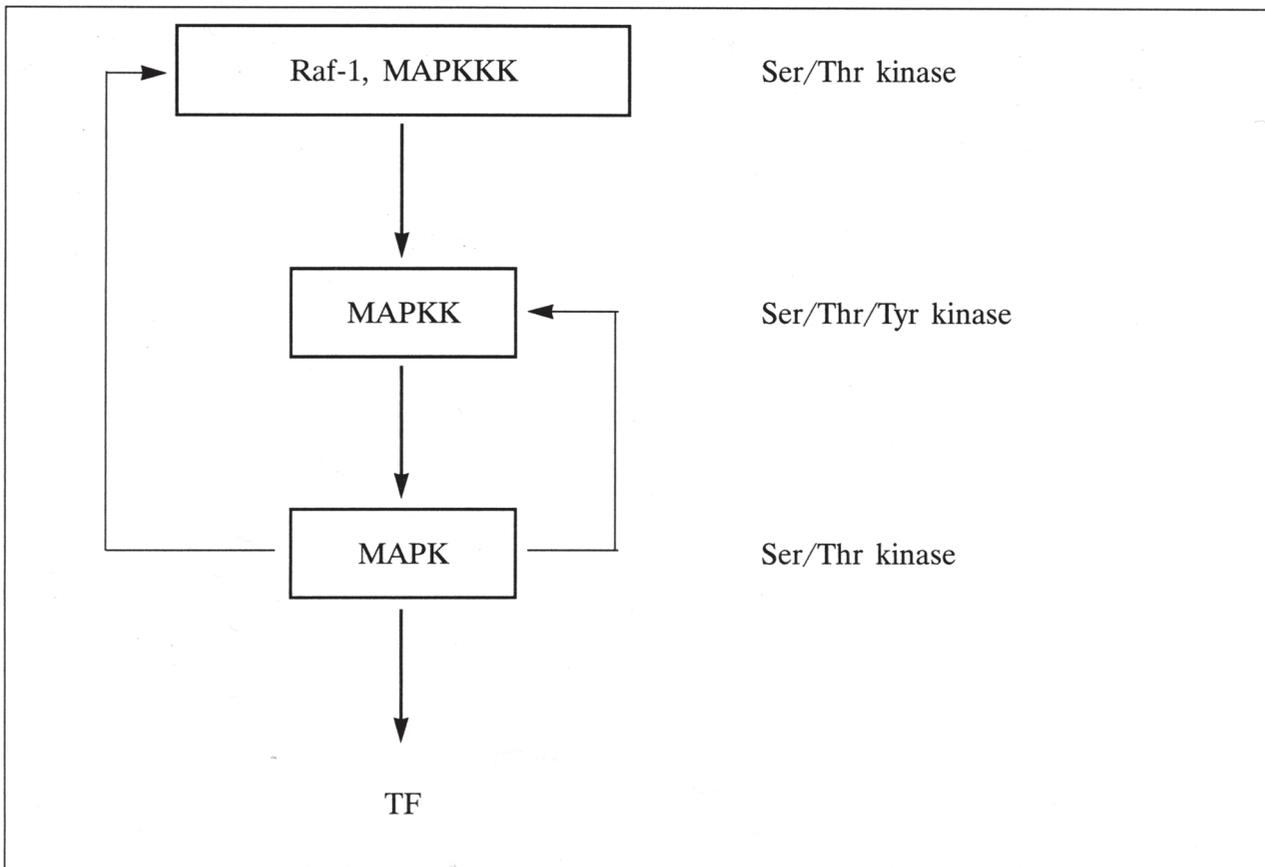
Друга важна каскада от фосфорилирани продукти като път за пренос на сигнал е MAP-киназната каскада (MAPK – mitogen activated protein kinase) (22). MAPK фосфорилира транскрипционен фактор (TF) (фиг. 9). Неактивната, дефосфорилирана MAPK се активира чрез фосфорилиране както на тирозинов, така и на треонинов остатък. Фосфорилирането на MAPK се извършва от друга киназа MAPKK. Последната също трябва да бъде активирана



Фиг. 7. Схематичен модел на структурата на инсулиновия рецептор (Huganir and Greengard, TIBS, 8, 1987, 472–477)
Fig. 7. Schematic structural model of insulin receptor (Huganir and Greengard, TIBS, 8, 1987, 472–477)



Фиг. 8. Сигнална трансдукция чрез рецептора на еритропоетина (James et al., 1994) (15)
Fig. 8. Signal transduction through the erythropoietin (EPO) receptor (James et al., 1994) (15)



Фиг. 9. Сигнален път чрез митоген-активирана протеинкиназна каскада (James et al., 1994) (15)
Fig. 9. Signal transduction through mitogen activated protein kinase pathway (James et al., 1994) (15)

чрез фосфорилиране от т. нар. MAPKKK или от цитозолен белтък, наречен Raf-1 (15, 22).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

През последните години биологичната наука отбеляза огромен напредък при изясняване молекулните механизми на действие на хормоните. Активирането на даден рецептор в различни типове клетки може да доведе до активирането на различни видове ефектори и оттам – до различен биологичен отговор. Тази огромна комбинаторна способност на трансмембранната сигнализация дава на клетките невероятен капацитет за фино регулиране както на степента, така и на природата на

техните ответни реакции към променящата се околна среда. Отговорът спрямо агонисти обикновено бързо затихва. Изясняване механизмите на това затихване е от изключителна важност. Дефекти в регулацията на трансмембранната сигнализация могат да доведат до неконтролирана стимулация на клетъчните функции и съответно – до болестни състояния. Степента на клетъчен отговор се контролира от механизми, които действат на различни нива: на комплекса агонист-рецептор, на ниво G белтъци или на някои от следващите етапи от каскадата на сигналния път. Ето защо много от тези хормон-индуцирани каскади днес са привлекателни фармакологични и терапевтични прицелни точки.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Azzi, A., B. Boscoboinik, C. Hensley. The Protein Kinase C Family. *J. Biochem.*, 208, 1992, 547–557.
2. Bell, R. M., D. J. Burns. Lipid activation of Protein Kinase C. *J. Biol. Chem.*, 266, 1991, 4661–4664.
3. Berridge, M. J. Inositol triphosphate and Diacylglycerol as Second Messengers. *Biochem. J.*, 220, 1984, 345–360.
4. Cassel, D., Z. Selinger. Catecholamine-stimulated GTP-ase Activity in Turkey Erythrocyte Membrane. *Biochim. Biophys. Acta*, 452, 1976, 538–551.
5. Exton, J. H. Signalling Through Phosphatidylcholine Breakdown. *J. Biol. Chem.*, 265, 1990, 1–4.
6. Gudermann, Th., T. Schoneberg, G., Schultz. Functional and Structural Complexity of Signal Transduction. *Annu. Rev. Neurosci.*, 20, 1997, 399–427.
7. Hannun, Y. A. The Sphingomyelin Cycle and the Second Messenger Function of Ceramide. *J. Biol. Chem.*, 269, 1994, 3125–3128.
8. Hannun, Y. A., R. M. Bell. Regulation of Protein Kinase C by Sphingosine and Lysosphingolipids. *Clin. Chim. Acta*, 189, 1989, 333–346.
9. Hanoune, J., Y. Pouille, E. Tzavara et al. Adenyl Cyclases: Structure, Regulation and Function in an Enzyme Superfamily. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 128, 1997, 179–194.
10. Harwood, J. P., H. Low, M. Rodbell. Stimulatory and Inhibitory Effect of Guanyl Nucleotides on Fat Cell Adenylate Cyclase. *J. Biol. Chem.*, 248, 1973, 6239–6245.
11. Helmreich, E. J. M., K.-P. Hofman. Structure and Function of Proteins in G-protein-coupled Signal Transfer. *Biochim. Biophys. Acta*, 1286, 1996, 3, 285–322.
12. Hepler, J. R., A. G. Gilman. G-proteins. *TIBS*, 17, 1992, 383–387.
13. Hokin, L. E. Receptors and Phosphoinositide-generated Second Messengers. *Annu. Rev. Biochem.*, 54, 1985, 205–235.
14. Hollenberg, M. D. Structure-activity Relationships for Transmembrane Signalling: the Receptor's Turn. *FASEB Journal*, 5, 1991, 178–186.
15. James, N. I., B. A. Witthuhn, F. W. Quelle et al. Signalling by the Cytokine Receptor Superfamily: JAKs and STATs. *TIBS*, 19, 1994, 222–227.
16. Keller, S., G. Lienhard. Insulin Signalling: the Role of Insuline Receptor-substrate. *TIBS*, 4, 1994, 115–119.
17. Lisovitch, M., L. Cantley. Lipid Second Messengers. *Cell*, 77, 1994, 329–334.
18. Neer, E. Jr. Heterotrimeric G Proteins: Organizers of Transmembrane Signals. *Cell*, 80, 1995, 249–257.
19. Newton, A. C. Interaction of Proteins with Lipid Headgroups – Lessons from Protein Kinase C. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, 23, 1993, 1–25.
20. Newton, A. C. Protein kinase C. Seeing Two Domains. *Curr. Biol.*, 5, 1995, 973–976.
21. Newton, A. C. Protein kinase C. Structure, Function and Regulation. *J. Biol. Chem.*, 270, 1995, 28495–28500.
22. Nishida, E., Y. Gotoh. The MAP Kinase Cascade is Essential for Diverse Signal Transduction Pathways. *TIBS*, 18, 1993, 128–131.
23. Nishizuka, Y. Intracellular Signalling by Hydrolysis of Phospholipids and Activation of Protein Kinase C. *Science*, 258, 1992, 607–614.
24. Rodbell, M., L. Birnbaumer, S. L. Pohl, H. M. J. Kraus. The Glucagone Sensitive Adenyl Cyclase System in Plasma Membranes of Rat Liver. An Obligatory Role of Guanyl Nucleotides in Glucagon Action. *J. Biol. Chem.*, 246, 1971, 1877–1882.
25. Sandhya, K., M. C. Vemuri. Regulation of Cellular Signals by G-proteins. *J. Biosci.*, 22, 1997, 3, 375–397.

-
26. Sunahara, R. K., C. W. Dessauer, A. G. Gilman. Complexity and Diversity of Mammalian Adenylyl Cyclase. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 36, 1996, 461–480.
27. Testi, R. Sphingomyelin Breakdown and Cell Fate. *TIBS*, 21, 1996, 12, 468–471.
28. Wess, J. G-protein-coupled Receptors: Molecular Mechanisms Involved in Receptor Activation and Selectivity of G-protein Recognition. *FASEB Journal*, 11, 1997, 346–354.
29. White, M., C. R. Kahn. The Insulin Signalling System. *J. Biol. Chem.*, 269, 1994, 1–4.
30. Zhang, G., Y. Lin, A. E. Ruoho, J. H. Hurley. Structure of the Adenylyl Cyclase Catalytic Core. *Nature*, 386, 1997, 247–253.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Проф. М. С. Сеченска
Институт по биофизика
Българска академия на науките
ул. „Акад. Г. Бончев“ бл. 21,
София 1113

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
Prof. M. S. Setchenska
Institute of Biophysics
Bulgarian Academy of Sciences
Acad. G. Bonchev Str., block 21,
1113 Sofia, Bulgaria

Биохимични маркери на костния метаболизъм

С. Симеонов, Е. Кумчев*, Е. Енчев, С. Цветкова**

Висш медицински институт – Пловдив

Клиника по ендокринология

*Клиника по нефрология

**Катедра по рентгенология и радиология

Biochemical Markers of Bone Metabolism

S. Simeonov, E. Kumchev*, E. Enchev, S. Tsvetkova**

Higher Medical Institute – Plovdiv

Clinic of Endocrinology

*Clinic of Nephrology

**Chair of X-Ray and Radiology

Резюме

През последните години в клиничната практика навлязоха редица неинвазивни методи за прецизиране на костния метаболизъм. Заедно с новите денситометрични апарати, позволяващи по-точна оценка на минералното костно съдържимо, бяха разработени и внедрени редица биохимични маркери за обективизиране и динамична оценка на процесите на костното ремоделиране. Това са вещества (метаболити от колагенния разпад, проколагенни пептиди, неколагенни матрикс-ови протеини, минерали, ензими), попадащи в кръвта в степен, пропорционална на костната резорбция, респ. формиране, т. е. серумните и уринните им нива корелират с процесите на костното ремоделиране, установено чрез хистоморфометрия и калциева кинетика.

Маркерите на костното формиране са остеокалцинът, алкалната фосфатаза (обща и

Abstract

Different noninvasive methods for the assesment of bone metabolism have been introduced in clinical practice in recent years. Together with the new densitometers, allowing exact evaluation of bone mineral content, different biochemical markers have been studied and used in clinical practice to present and estimate the process of bone remodeling. These are substances (collagen metabolites, procollagen peptides, noncollagenous matrix proteins, minerals, enzymes) released to the blood in a rate proportional to the bone resorption, resp. formation, that is their serum and urine levels correlate to the process of bone remodeling, measured by histomorphometry or calcium kinetics. The markers of bone formation are osteocalcin, alkaline phosphatase (total and bone) and type I procollagen peptide as well as some new not enough known noncollage-

костната ѝ фракция), тип I проколагенен пропептид и някои нови недостатъчно проучени неколагенни матриксни протеини, а на костната резорбция – хидроксипролин, калциурия, пиридинолин и деоксипиридинолин, карбокси- и аминотерминалните телопептиди на тип I колаген, галактозилхидроксизинът, тартарат резистентната кисела фосфатаза.

Съществуват редица методики за определянето им, но напоследък като точни и сравнително лесно изпълними се налагат ELISA-техниките. Повечето от маркерите са с изразен циркаден ритъм. Засега няма идеален, строго специфичен костен маркер поради изразената им вариабилност (възрастови и полови различия, повлияемост от диета, физическа активност, сезон, менструален цикъл, медикаменти) и в различна степен извънкостен произход.

Засега най-добрите костни маркери са: за остеокластна активност – пиридинолиновите крос-връзки, а за остеобластна активност – остеокалцинът. Костните маркери обогатиха познанията ни и са несъмнено постижение, но интерпретацията на резултатите с цел конкретно клинично решение (диагностично или мониторинг на лечебен ефект) винаги трябва да е успоредно с определяне на костното минерално съдържимо.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: костни биохимични маркери, костно ремоделиране – резорбция и формация, пиридинолинови крос-връзки, остеокалцин.

Становището, че костната тъкан е метаболитно неактивна, принадлежи на миналото. Оказа се, че скелетът през целия живот е арена на интензивни обменни процеси, осъществяващи постоянно обновяване на костите със запазване на структурния, обменния и механичния им интегритет, означено с термина ремоделиране. То включва процесите на резорбция (разграждане) и изграждане (костообразване). Скоростта на тези процеси може да бъде оценена или чрез измерване ензимната активност на формиращите (остеобласти) и ре-

nous matrix proteins, and the markers of bone resorption are hydroxyproline, urinary calcium excretion, pyridinoline, deoxypyridinoline, carboxy- and amino-terminal telopeptides of type I collagen, galactosylhydroxylisine, tartrate-resistant acid phosphatase. There are different methods for the assessment of the markers but recently ELISA-techniques have been mainly used, being precise and easy to perform. Most of the markers have a pronounced circadian rhythm. There is no ideal, highly specific bone marker, because of their pronounced variability (age and sex differences, dietary changes, physical activity, season, menstrual cycle, drugs intake) and in different degree – extraskeletal origin.

Currently the best bone markers are: pyridinoline crosslinks for osteoclastic activity and osteocalcin – for osteoblast activity. Bone markers have increased our knowledge and they are of great use, but the interpretation of the results aimed at clinical decision making (diagnostics or monitoring of treatment) should always be considered parallel to bone mineral density measurement.

KEY WORDS: bone biochemical markers, bone remodelling – resorption and formation, pyridinoline crosslinks, osteocalcin.

зорбиращите (остеокласти) клетки, или чрез определяне на освобождаваните при резорбция и изграждане в циркулацията вещества. Установено е, че серумните и уринните нива на тези т. нар. биохимични маркери на костния обмен корелират сравнително точно с показателите на костно ремоделиране, определени чрез хистоморфометрия и калциева кинетика. Тази концепция позволи създаването през последните години на редица нови имуноензимни и радиоимунологични методи за количествено измерване нивото на тези маркери.

МАРКЕРИ НА КОСТНИЯ СИНТЕЗ

Остеобластите произвеждат колаген, някои неколагенови матриксови протеини и ензими, участващи в регулирането на костната минерализация. Някои от тези компоненти могат да бъдат измерени в серума като сравнително надеждни показатели на остеобластната активност.

Общата **алкална фосфатаза (АФ)** и днес се използва като ориентируващ, но достъпен показател в клиничната практика. Много по-информативен маркер за костообразуване е костният изоензим на АФ – **костна алкална фосфатаза (КАФ)**. Това е един тетрамерен глюкопротеин, установен върху клетъчната повърхност на активните остеобласти. КАФ представлява приблизително 50% от серумната АФ, има полуживот 24–48 часа и циркаден ритъм с пикови нива след обяд и през нощта. КАФ се метаболизира в черния дроб и не зависи от бъбречната функция (32). Това я прави изключително подходящ маркер за обективизиране на редица обменни костни заболявания, между които – реналната остеодистрофия. Може да се използва като допълнителен показател за оценка на индикацията за паратиреоидектомия при болни с хронична бъбречна недостатъчност. КАФ се определя чрез ELISA-техника или радиоимунологично.

Друг показател, въведен сравнително скоро в клиничната практика за оценка на костния синтез, е **остеокалцинът (ОК)**. Той е неколагенен матриксов протеин, съставляващ 1–3% от общия костен протеин, и се състои от 49 аминокиселини (м. т. 5800 Da). ОК има три крайни остатъка на глутаминовата киселина (GLA). Те се карбоксилират в различна степен от витамин К-зависим процес до гама-карбоксиглутаминова киселина, което обуславя големия афинитет към хидроксиапатита. Затова ОК се означава още като костен GLA-протеин. Произвежда се от остеобластите и одонтобластите и е най-специфичният маркер за остеобластна активност. Напоследък се установи, че ОК се намира и в тромбоцитите, но за клиничната практика това няма сигнификантно значение. Серумният му полуживот е кратък – 15–70 мин.

ОК се отделя чрез урината и следователно нивото му зависи от бъбречната функция. Все още не е напълно изяснено физиологичното значение на ОК. Проучванията показват, че протеинът е тясно свързан с костната минерализация. Установено е, че серумните нива на ОК са зависими от редица фактори. Счита се, че добавянето на витамин К повлиява карбоксилацията на остеокалцина при постменопаузални жени (12). F. Cosman et al. (9) установяват приблизително 40% увеличение на ОК при жени, лекувани с калцитрол, и липса на промяна в нивото на АФ. Повишената физическа активност също оказва влияние върху серумния ОК (29). Обратно, оралните контрацептиви, глюкокортикоидите и метаболитната ацидоза инхибират остеобластната активност и снижават серумните нива на ОК. При хронична бъбречна недостатъчност ОК се покачва след корекция на ацидозата. Серумните нива на ОК зависят от менструалния цикъл, употребата на алкохол и сезона. Заболявания като захарен диабет и др. също могат да окажат влияние върху нивото му. S. Sayinalp et al. (30), изследвайки серумния ОК при 27 пациенти диабетици и влиянието на гликемичния контрол върху нивото на ОК, намират значима отрицателна корелация между HbA_{1c} и ОК. Авторите считат, че остеобластната функция може да се подобри при добър гликемичен контрол. Нивото на ОК корелира значимо с промените в костния метаболизъм. Повишени нива се установяват при заболявания, характеризиращи се с повишен костен turnover. Неговото динамично определяне дава възможност за оценка скоростта на костния обмен и мониториране ефектите от лечението. Серумният ОК може да се измери радиоимунологично и чрез ELISA-техника. Съществуват различни имунореактивни форми на циркулиращия ОК. В нормален серум интактната молекула ОК е в около 36% от общата имунореактивност, големият N-терминален фрагмент съставлява 30%, а останалата трета от общата имунореактивност се представя от три по-малки аминокиселинни фрагмента (10). Благодарение на разширените познания относно видовете имунореактивен ОК се създадоха по-

чувствителни и селективни ELISA-методи, измерващи само интактния ОК. Съществуват различия при определяне на ОК от различни лаборатории. Това се дължи на обстоятелството, че някои антисеруми не могат да диференцират интактната молекула от останалите циркулиращи фрагменти. Отбелязва се, че дори двуместните (two-site) техники, основаващи се на моноклонални антитела, също могат да се отличават по количествената оценка на ОК. Независимо от различията в абсолютните нива съществува висока корелация помежду им. Някои установяват циркаден ритъм в нивото на серумния ОК, а други – не (25). Подобни противоречиви резултати се отбелязват по време на менструалния цикъл, бременността и менопаузата (26).

Друг биохимичен маркер на костния синтез, използван в клиничната практика, е **карбокситерминалният пропептид на тип I проколаген (КТП–ПК)**. Органичният костен матрикс е изграден 90% от колаген, от който 97% е тип I и съвсем малко количество – тип III, V и IX. Той се синтезира от проколаген, съдържащ пептидни вериги със С и N-терминали, които се отцепват от молекулата преди нейната инкорпорация в колагенни фибри. Тези пептиди се отделят в пропорционални количества на продукцията на колагена, подобно С-пептидите на инсулина. Тип I проколагенен пептид се метаболизира в черния дроб и има много кратък серумен полуживот. Въпреки структурното си сходство проколагеновите пептиди от различните колагенни типове се различават имунологично. Това позволява чрез въведените радиоимунологични китове да се измери точното ниво на пропептида на тип I проколаген, и по-специално неговият С-терминал. Установен е циркаден ритъм на КТП–ПК – 20% по-високо ниво през нощта в сравнение със следобедните часове (18). Кожата и други съединителни тъкани също съдържат тип I колаген, но делът им за нивото на КТП–ПК е минимален. Медикаменти като калцитонин, бифосфонати, орални контрацептиви и др. променят серумната му концентрация.

В бъдеще някои други неколагенни костни протеини вероятно ще бъдат използва-

ни за маркери на костообразуването – като остеонектин (глюкопротеин, играещ роля в минерализацията), подобния на ОК матриксен GLA-протеин и остеопонтин (сиалопротеин, участващ в клетъчно-матриксната адхезия), но засега не са достатъчно проучени.

МАРКЕРИ НА КОСТНАТА РЕЗОРБЦИЯ

По време на разграждането на колагена се освобождават в циркулацията и се отделят с урината няколко метаболита, някои от които се явяват специфични за костната резорбция.

Калциевата уринна екскреция, коригирана спрямо креатининовата, е показател, отразяващ чревната абсорбция, костната резорбция и тубулната реабсорбция на калция. Затова в клиничната практика е без самостоятелно значение.

Хидроксипролинът (ХП) е един от първите маркери на костната резорбция. Той се образува от пролин чрез витамин С-зависима хидроксилация. По време на разграждане на колагена ХП навлиза в циркулацията под няколко форми – свободна, олигопептидна и полипептидна. Свободният ХП се филтрира в гломерулите, след което напълно се реабсорбира и разгражда в черния дроб (80%), докато пептидно свързаните фракции се екскретират с урината (20%). Част от ХП в урината е с некостен произход. Определянето на неговата уринна екскреция изисква диета, ограничаваща желатината. ХП се измерва чрез колориметрия или течна хроматография под високо налягане. Въпреки че някои автори (8) изтъкват добрата корелация на ХП с по-новите маркери на костна резорбция, посочените особености правят ХП по-рядко използван показател на костния търновер.

Едни от най-чувствителните съвременни маркери, въведени през последните години в клиничната практика, са **колагенните крос-връзки (Cross-Links, C-L)**. Отделните колагенни молекули се свързват чрез водородни връзки и ковалентни C-L. Структурата им варира при различните типове колаген. Формирането на C-L започва чрез ензимен процес в матрикса и се последва от агрегация на колагенните

молекули във фибри (14). Алфа-1 и алфа-2 веригите на тип I колаген имат съответно 4 и 3 потенциални края за C-L, т. е. по един локус във всяка N и C-терминална част (телопептидна област) и 2 или 1 локус в спираловидната (хеликална) част на молекулата (13). При колаген тип I, II, III и IX се намират C-L с пиридинолинова и деоксипиридинова структура. Това са малки молекули с ароматен 3-хидрокси-пиридинов пръстен, произхождащи от лизин и хидроксизин (33). Пиридинолините се отделят по време на костната резорбция, циркулират в серума като част от пептидните фрагменти и се екскретират в урината като свободни (30%) и пептидно свързани пиридинолини (70%). Някои автори разделят пептидно свързаните на няколко подфракции в зависимост от молекулното им тегло – до 1000 Da, от 1000 до 3500 Da, от 3500 до 10 000 Da и над 10 000 Da, като се счита, че свободните и пептидно свързаните пиридинолини с молекулно тегло под 10 000 Da образуват най-голямата част от уринните крос-връзки (20). **Пиридинолинът (П)**, наречен още хидроксизилпиридинолин, се намира в тип I колаген, изграждащ костта, тип II колаген на хрущяла и в по-малки количества – в други съединителни тъкани с изключение на кожата. **Деоксипиридинолинът (ДОП)**, познат и като лизилпиридинолин, се намира изключително в костите и дентина и само в малки количества – в аортата и лигаментите. Концентрацията на тези крос-връзки в тип I колаген на костта е в моларно съотношение приблизително 3,5:1 в полза на пиридинолина, което обяснява по-големите абсолютни стойности при измерването му (11). Тъй като никои от пиридинолините не се срещат в кожата, а кръговратът на колагена в останалите тъкани е бавен в сравнение с костта, може да се счита, че по-голямата част от П, и особено ДОП, в урината произхождат от костите. Това се подкрепя от високата корелация между екскрецията на пиридинолини и скоростта на костния обмен, измерена с хистоморфометрични техники при костна биопсия. Този факт прави пиридинолините, и специално ДОП, един от най-чувствителните и прецизни маркери на костната резорбция. Някои автори представят сравнително точни математически модели и формули, съпоставящи

нивото на екскретирания ДОП с големината на костната деструкция, каквато е представената от D. Eyre формула ($10 \text{ pmol ДОП} = 0,17 \text{ g кост}$) (1). Редица фактори повлияват нивото на екскретирания пиридинолини. Установено е, че П и ДОП са повишени в детството и ранния постменопаузален период (24). Други автори намират, че уринните П и ДОП остават почти константни по време на пременопаузалния период, като и двата показателя започват да се повишават 6 месеца след последното менструално кървене. Средното постменопаузално ниво е с 30–50% по-високо от пременопаузалното при същите пациенти. Тримесечна постменопаузална хормонозаместителна терапия понижава и двата маркера до пременопаузалните им нива (19). Средната екскреция на пиридинолиновите C-L при здрави е по-висока при жени, отколкото при мъже (21), но се повишава сигнификантно с годините при мъже (3). Съществува колебание в пиридинолиновите нива през време на менструалния цикъл, т. е. цикличните промени в половите стероиди по време на менструалния цикъл се отразяват върху скоростта на костния обмен. Някои автори намират, че нивата на П и ДОП се покачват по време на ранния и средния фоликуларен период и намаляват по време на средния лутеален период (17). Подобно на остеокалцина екскрецията на П и ДОП има циркаден ритъм с пик през нощта (3–7 часа) и най-ниски нива след обяд (15–19 часа), като средната амплитуда в нивата на ДОП достига 70%. Физическата почивка може да повиши с 28% уринната екскреция на П, неповлиявайки ритъма му. Третирането с калциеви препарати обаче може да промени този ритъм. Прилагайки 1000 mg елементарен калций за 14 дни, A. Blumsohn et al. (5) установяват, че вечерният прием на калций води до значима супресия на нощното ниво на ДОП и намалява с 20,1% общата му екскреция. Сутрешният калциев внос няма сигнификантен ефект. Изразени промени в нивата на П и ДОП се наблюдават при пациенти, лекувани с калцитонин, активни метаболити на витамин D, бифосфонати, орални контрацептиви, кортикостероиди и др.

Понастоящем съществуват няколко метода, позволяващи сравнително точното опре-

деляне нивото на екскретирани пиридинолини. Може да се използват 24-часова уринна колекция, еднократна сутрешна порция след 12 часа гладуване или 3-часови порции. Проучванията относно химическата стабилност на пиридинолините показват, че и двете (свободните и конюгираните) форми са изключително устойчиви. Не са установени сигнификантни разлики в уринните нива след 6-седмично съхранение при -20°C . Допуска се запазване на пробите с години при -20°C на тъмно, а така също десетократното им размразяване и замразяване (16). За да се избегне влиянието на нарушената бъбречна функция върху уринната екскреция на пиридинолините, обикновено резултатите се представят като отношение пиридинолин nmol /креатинин mmol . A. McLaren et al. (22) при пациенти с нарушена бъбречна функция не намират корелация между екскрецията на пиридинолиновите C-L и нивото на креатининовия клирънс. Това показва, че няма директна взаимовръзка между бъбречната функция и екскрецията на C-L. Първият въведен метод в клиничната практика за измерване на тоталния П и ДОП в урината е течната хроматография под високо налягане. Това е твърде продължителна и комплицирана методика, неудобна за рутинната практика. Сравнително отскоро е разработен и въведен имунен (ELISA) метод, използващ свободния П като имуноген. Той е по-бърз и лесен в сравнение с хроматографския. Разработени са и имуноензимни методи, основаващи се на моноклонални антитела към свободния ДОП. Тези антитела осъществяват само в 1% кръстосана реакция с П и реагират само със свободния ДОП, което прави метода изключително точен (27).

Използва се и хроматографското определяне на П и ДОП в серум и плазма (2). Дори се счита, че серумът е най-подходящата биологична течност за системно измерване на тези маркери, особено при пациенти на хемодиализно лечение за обективизиране на реналната остео дистрофия. Серумните нива на П и ДОП преди хемодиализа корелират сигнификантно с интактния паратхормон, остеокалцина и костната АФ. Повечето автори посочват, че серумните нива на П и ДОП намаляват с около 40% след хемодиализа (23).

Проучванията през последните години

довеждат до въвеждане в практиката и на други маркери на костната деструкция (разградните продукти на тип I колаген – телопептидите N и C, свързани с П и ДОП). Един от последните маркери, предложен за изследване, е свързаният със C-L **карбокситерминален C-телопептид на тип I колаген (C-ТТК)**. По-точни и по-чувствителни са имуноензимните методи за определянето му. Използва се една синтетична молекулна последователност (Glu-Lys-Ala-His-Asp-Gly-Gly-Arg), обозначена като Cross-Laps антигенен пептид и специфична за C-телопептидната алфа-1 верига на тип I колаген (6). Уринната екскреция на C-телопептида се коригира спрямо тази на креатинина. Пробите могат да се замразяват и размразяват повторно, като антигенът остава стабилен 7 дни при -20°C . Разработени са ELISA-методи и за определяне на C-ТТК в серума. Установено е, че както уринната пиридинолинова екскреция, така и серумните нива на C-ТТК имат циркаден ритъм. Въведен е и радиоимунологичен метод за определяне серумното ниво на този пептид. Има висока корелация между серумното ниво на C-ТТК и уринните П и ДОП (34), както и между екскретирания C-ТТК и тоталната екскреция на П и ДОП (15). Доказани са вариации в серумното ниво на C-ТТК по време на менструалния цикъл с най-ниско ниво през фоликуларната и пик през лутеалната фаза (31).

В литературата има известни различия по отношение диагностичната стойност на този пептид. Някои автори отбелязват известна инсуфициентност в отразяването на костния обмен при постменопаузални жени в сравнение с други маркери. От друга страна, съществуват публикации, които показват високата му надеждност – специфичност (80%) и сензитивност (70%) (7). Има автори, изтъкващи предимства на C-ТТК за мониториране ефектите от прилаганата хормонозаместителна терапия в сравнение с ОК, П и ДОП.

Друг маркер на костната деструкция е **N-терминалният телопептид на тип I колаген (N-ТТК)**. Базалната екскреция на крос-свързания N-ТТК варира от 26 до 216 pmol/l . Този маркер също показва изразен циркаден ритъм с пикова екскреция между 3 и 7 часа и най-ниска – между 15 и 19 часа, като амплитудата е до 63%. Уринната екскреция на крос-

свързания N-ТТК остава непроменена по време на ранния фоликуларен период, показва повишение по време на средния и късния фоликуларен период и намалява по време на средния и късния лутеален период. Използват се ELISA-методи с моноклонални антитела. Някои автори считат, че определянето на N-ТТК в урината е може би по-специфичен за костната деструкция, отколкото пиридинолините (28). Друг подобен маркер, обективизиращ костното разграждане, е **галактозилхидроксилизинът (ГХЛ)**. Той се намира в различните типове колаген, като е 5–7 пъти повече в тип I колаген на костта, отколкото в кожата. Засега се приема, че не се метаболизира в черния дроб. За измерването му се използва течна хроматография под високо налягане. Съществуват публикации за много висока корелация между ГХЛ и останалите биохимични маркери на костния обмен – П, ДОП и др. (4).

Сравнително чувствителен показател за промените в костната резорбция представлява **тартарат резистентната кисела фосфатаза (ТРКФ)**. Киселите фосфатази са група лизозомни ензими, хидроксилиращи монофосфорни естери в кисела среда. Намират се в костите, простатата, тромбоцитите, еритроцитите и далака. ТРКФ има поне 6 изоензима, различаващи се електрофоретично. Остеокластите продуцират ТРКФ, като стойностите варират в зависимост от костния turnover и се влияят от лечението с полови хормони. Активният двигателен режим не повлиява нивото ѝ. Липсата на висока специфичност на плазмената ТРКФ активност, нестабилността ѝ при замразяване и наличието на ензимни инхибитори в серума възпрепятстват разработването на достатъчно специфични и чувствителни имунни методи, използващи моноклонални антитела срещу костния изоензим-5. Въпреки тези недостатъци някои автори изтъкват добрата корелация на ТРКФ със серумния П и ДОП.

КОСТНИ МАРКЕРИ ПРИ МЕТАБОЛИТНИ КОСТНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

При остеопороза АФ е нормална или леко повишена. При по-високи нива се подозира скоро настъпила фрактура или остеома-

лация. ОК също е нормален или леко повишен. Установена е корелация между ОК и костната минерализация. Същото се отнася и за КТП–ПК. Хидроксипролинурията е повишена при над 30% от остеопоротичните пациенти. Установена е сигнификантна корелация със степента на костната резорбция, определена чрез калциева кинетика. Най-висока е корелацията между екскрецията на колагенни кръсвръзки и костната резорбция ($r=0,92$, $p<0,001$), което ги прави най-добрите засега маркери.

При остеомаляция и ренална остео-дистрофия АФ е значително повишена и корелира с минерализацията. Уринната екскреция на хидроксипролин, П и ДОП също са повишени.

При заболяванията с ускорен (тиреотоксикоза, първичен хиперпаратиреоидизъм) и понижен (микседем) кръговрат без дефекти в минерализацията ОК е най-добрият маркер за костна формация.

Хидроксипролинът и АФ са по-чувствителни при т. нар. структурни заболявания (болест на Пейджет, костни метастази), докато ОК – при ендокринни костни промени (тиреотоксикоза, болест на Кушинг, хиперпаратиреоидизъм, вкл. ренална остео-дистрофия).

Диагнозата на нито едно метаболитно костно нарушение не може да се постави само чрез костните маркери. Те обаче имат решаваща роля в скрининга за остеомаляция в рисковите групи (гастректомирани, други малабсорбционни синдроми, възрастни пациенти със спонтанни фрактури и т. н.). От друга страна, резултатите от костните биохимични маркери трябва да се интерпретират винаги успоредно и във връзка с определянето на минералното костно съдържимо чрез DEXA.

Величината на костния кръговрат има отношение и към назначаваното лечение. Например при постменопаузална остеопороза се наблюдава бимодално разпределение на костния кръговрат – висок (30%) и нормален до понижен (70%). Тъй като около менопаузата има ускорен костен кръговрат, всички антирезорбтивни средства (естрогени, бифосфонати, калцитонин и др.) имат благоприятен ефект. По-късно обаче при някои пациенти се наблюдава понижен кръговрат и антирезорб-

тивните агенти са неефективни. Решението, дали да се приложи антирезорбтивен медикамент или анаболон (флуорид, паратхормон, анаболон стероид), следователно би трябвало да се основава на актуалните стойности на маркерите за резорбция и формация.

Особено значима е ролята на костните маркери в клиничната практика за мониториране на лечебния ефект (успоредно с ДЕХА). При лечение с антирезорбтивни средства (естрогени, бифосфонати, калцитонин) отчитаме ефекта по снижението на уринната екскреция на хидроксипролина, П и ДОП. При лечение с флуорид ефектът се отчита чрез повишаването на АФ и ОК. Комбинация от биохимични костни маркери се използва успоредно с денситометрични методи за предсказване на костната загуба при състояние на по-

вишен костен кръговрат, като се предлагат и скринингови процедури за разграничаване на жените с висок риск от развитие на остеопороза.

В **заключение**, понастоящем има на разположение много специфични костни маркери, които се определят точно в кръв и урина. Засега най-информативните маркери са пиридинолиновите крос-връзки за остеокластна и ОК – за остеобластна активност. Най-достъпни и масово използвани обаче са алкалната фосфатаза и хидроксипролинурията. Въвеждането на биохимични костни маркери за резорбция и формация, както и минералометрията, в клиничната практика бележи качествено нов етап в диагностиката и лечението на метаболитните костни заболявания, в частност – остеопорозата.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Abbiati, G., M. Arrigoni, S. Fragnani et al. Effect of Salmon Calcitonin on Deoxyuridinoline Urinary Excretion in Healthy Volunteers. *Calcif. Tissue Int.*, 55, 1994, 5, 346–348.
2. Abbiati, G., M. Rigoldi, S. Frignani et al. Determination of Pyridinium Cross Links in Plasma and Serum by High-performance Liquid Chromatography. *J. Chromatogr. B. Biomed. Appl.*, 656, 1994, 2, 303–310.
3. Arbault, P., M. Grimaux, V. Pradet et al. Assessment of Urinary Pyridinoline Excretion with a Specific Enzyme-linked Immunosorbent Assay in Normal Adults and in Metabolic Bone Diseases. *Bone*, 16, 1995, 4, 461–467.
4. Bettica, P., L. Moro, S. P. Robins et al. Bone Resorption Markers Galactosyl Hydroxylysine, Piridinum Cross Links and Hydroxyproline Compared. *Clin. Chem.*, 38, 1992, 11, 2313–2318.
5. Blumsohn, A., K. Herrington, R. A. Hannon et al. The Effect of Calcium Supplementation on the Circadian Rhythm on Bone Resorption. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79, 1994, 3, 730–735.
6. Bonde, M., P. Qvist, C. Fledelius et al. Evaluation of an Immunoassay (Cross-laps, Elisa) for the Quantitation of type I Collagen Degradation Products in Urine. *Clin. Chem.*, 40, 1994, 11, 2022–2025.
7. Bonde, M., P. Qvist, C. Fledelius et al. Applications of an Enzyme Immunoassay for a New Marker of Bone Resorption (cross laps): Follow-up on Hormone Replacement Therapy and Osteoporosis Risk Assessment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80, 1995, 3, 864–868.
8. Castelain, S., S. Kamel, C. Picard et al. A

Simple and Automated HPLC Method for Determination of Total Hydroxyproline in Urine. Comparison with Excretion of Pyridinolines. *Clin. Chim. Acta*, 235, 1995, 1, 81–90.

9. Cosman, F., J. Nieves, V. Shen et al. Oral 1,25 Dihydroxyvitamin D Administration in Osteoporotic Women: Effect of Estrogen Therapy. *J. Bone Miner. Res.*, 10, 1995, 4, 594–600.

10. Delmas, P. D. Biochemical Markers of Bone Turnover: Theoretical Consideration and Clinical Use in Osteoporosis. *Am. J. of Med.*, 1993, 95, Suppl. 5A, 11S–16S.

11. Demers, L. M. New Biochemical Marker for Bone Disease: Is it a Breakthrough? *Clin. Chem.*, 38, 1992, 11, 2169–2170.

12. Douglas, A. S., S. P. Robins, S. D. Hutchison et al. Carboxylation of Osteocalcin in Postmenopausal Osteoporotic Women Following vit. K and D Supplementation. *Bone*, 17, 1995, 1, 15–20.

13. Eriksen, E. F., K. Brixen, P. Charles. New Markers of Bone Metabolism: Clinical Use in Metabolic Bone Disease. *Eur. J. Endocrinol.*, 1997, 132, 251–263.

14. Eyre, D. New Biomarkers of Bone Resorption. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74, 470A–C.

15. Garnero, P., E. Gineys, J. P. Rion, P. Delmas. Assessment of Bone Resorption with a New Marker of Collagen Degradation in Patients with Metabolic Bone Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 79, 1994, 3, 780–785.

16. Gerrits, M. I., J. H. Thijssen, J. van Rijn et al. Determination of Pyridinoline and Deoxyuridinoline in Urine with Special Attention to Retaining Their Stability. *Clin. Chem.*, 41, 1995, 4, 571–574.

17. Gorai, I., O. Chaki, M. Nakayama et al. Urinary Biochemical Markers for Bone Resorption During the Menstrual Cycle. *Calcif. Tissue Int.*, 57, 1995, 2, 100–104.

18. Hassager, C., J. Risteli, L. Risteli et al. Diurnal

Variation in Serum Markers of Type I Collagen Synthesis and Degradation in Healthy Premenopausal Women. *J. Bone Miner. Res.*, 7, 1992, 11, 1307–1311.

19. Hassager, C., A. Colwell, A. M. Assiri et al. Effect of Menopause and Hormone Replacement Therapy on Urinary Excretion of Pyridinium Cross-link: a Longitudinal and Cross-sectional Study. *Clin. Endocrinol.*, 37, 1992, 1, 45–50.

20. Kamel, S., M. Brazier, V. Neri et al. Multiple Molecular Forms of Pyridinolines Cross-links Excreted in Human Urine Evaluated by Chromatographic and Immunoassay Methods. *J. Bone Miner. Res.*, 10, 1995, 9, 1385–1392.

21. Kamel, S., M. Brazier, C. Picard et al. Urinary Excretion of Pyridinolines Cross-links Measured by Immunoassay and HPLC Techniques in Normal Subjects and Elderly Patients with Vitamin D Deficiency. *Bone Miner.*, 26, 1994, 3, 197–208.

22. McLaren, A. M., A. H. Isdale, P. H. Whittings et al. Physiological Variation in the Urinary Excretion of Pyridinium Crosslinks of Collagen. *Br. J. Rheumatol.*, 1993, 32, 307–312.

23. Niwa, T., K. Shiobara, T. Hamada et al. Serum Pyridinolines as Specific Markers of Bone Resorption in Hemodialysed Patients. *Clin. Chim. Acta*, 235, 1995, 1, 23–40.

24. Ohishi, T., M. Takahashi, K. Kawana et al. Age-related Changes of Urinary Pyridinoline and Deoxypyridinoline in Japanese Subjects. *Clin. Invest. Med.*, 16, 1993, 5, 319–325.

25. Pietschmann, P., H. Resch, W. Woloszczuk et al. A Circadian Rythm of Serum Osteocalcin Levels in Postmenopausal Osteoporosis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1990, 20, 310–312.

26. Rico, H., C. Costales, J. A. Cabranes et al. Lower Serum Osteocalcin Levels in Pregnant Drug Users and Their New Borns at the Time of Delivery. *Obstet. Gynecol.*, 1990, 75, 998–1000.

27. Robins, S. P., H. Woitge, R. Hesley et al. Direct Enzyme-linked Immunoassay for Urinary deoxypyridinoline as a Specific Marker for Measuring Bone Resorption. *J. Bone Miner. Res.*, 9, 1994, 10, 1643–1649.

28. Rosen, H. N., R. Bresner-Pollak, A. M. Bollen et al. Specificity of Urinary Excretion of Cross-linked N-Telopeptide of type I Collagen as a Marker of Bone Turnover. *Calcif. Tissue Int.*, 1994, 54, 26–29.

29. Ryan, A. S., M. S. Trenth, M. Rubin et al. Effects of Strength Training on Bone Mineral Density: Hormonal and Bone Turnover Relationship. *J. Appl. Physiol.*, 77, 1994, 4, 1678–1684.

30. Saynalp, S., O. Gedix, Z. Koray. Increasing Serum Osteocalcin after Glycemic Control in Diabetic Men. *Calcif. Tissue Int.*, 57, 1995, 6, 422–425.

31. Schlemmer, A., C. Hassager, J. Risteli et al. Possible Variation in Bone Resorption During the Normal Menstrual Cycle. *Acta Endocrinol.*, 129, 1993, 5, 388–392.

32. Schmidt-Gayk, H., H. Roth, S. Becker et al. Noninvasive Parameters of Bone Metabolism. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 4, 1995, 4, 334–338.

33. Uebelhart, D., P. D. Delmas. Assay of Cross-linking Molecules of Collagen (pyridinolines) in the Study of the Degradation of Bone Tissue and Articular Cartilage. *Pathol. Biol.*, 41, 1993, 10, 951–961.

34. Valimaki, M. J., L. Tahtela, J. D. Jones et al. Bone Resorption in Healthy and Osteoporotic Postmenopausal Women: Comparison Markers for Serum carboxy-terminal Telopeptide of type I collagen and Urinary Pyridinium Cross-links. *Eur. J. Endocrinol.*, 131, 1994, 3, 258–262.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р С. Симеонов
Клиника по ендокринология, ВМИ
ул. „Васил Априлов“ 15-А, Пловдив 4000

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Ass. Prof. S. Simeonov, MD
Clinic of Endocrinology, Higher Medical Institute
15-A Vasil Aprilov Str., 4000 Plovdiv, Bulgaria

Хипогликемични състояния при диабетно болни деца

В. Цанева

Клиника по ендокринология и гастроентерология

Катедра по педиатрия, Медицински университет – Варна

Hypoglycemic Episodes in Diabetic Children

V. Tzaneva

Clinic of Endocrinology and Gastroenterology

Department of Pediatrics, Medical University – Varna

Резюме

Хипогликемиите са най-честото усложнение при захарен диабет тип 1. Проучени са честотата, етиологията и клиничната характеристика на хипогликемичните състояния у 64 диабетно болни деца, наблюдавани лично от 1 до 14 години от заболяването им. За общо 319 години с диабет – 23 (35,9%) от тях са преживели 48 епизода на тежка хипогликемия, чиято честота възлиза на 0,15 епизода на пациент годишно. През 1996 г. 4,96% от наблюдаваните деца са били засегнати от това усложнение. За 1 месец 51,6% от децата са имали поне един епизод на средно тежка или лека хипогликемия, чиято честота е 16,7 епизода на пациент годишно. 46% от хипогликемичните епизоди се развиват през нощта. Децата с тежки хипогликемии имат по-голяма продължителност на диабета (5,9 години срещу 3,9 години), по-нисък HbA_{1c} (7,6% срещу 8,6%), по-висока инсулинова доза (0,97 срещу 0,88 UI/kg/24 h) и по-лош самоконтрол. Само 8,7% от тях

Abstract

Hypoglycemia is the most common complication of Type 1 Diabetes. The incidence rate, etiology and clinical characteristics of hypoglycemia were studied in 64 diabetic children followed-up by the author for 1–14 years after the onset of their disease. For a total of 319 years, 23 children (35,9%) survived 48 episodes of severe hypoglycemia which incidence rate amounted to 0,15 episodes per patient per year. In 1996, 4,96% of the observed children were affected by this complication. For one month only, 51,6% of the children suffered at least one attack of mild or slight hypoglycemia which incidence rate was 16,7 episodes per patients per year. 46% of hypoglycemic episodes have developed during the night. The children with severe hypoglycemia had a longer duration of diabetes (5,9 years versus 3,9 years), a lower HbA_{1c} (7,6% versus 8,5%), a higher insulin dosage (0,97 versus 0,88 UI/kg/24 h) as well as a poorer self-control. Only 8,7% of them measured every week the blood glucose level versus 34%

измерват ежеседмично нивото на кръвната глюкоза срещу 34% при децата без тежки хипогликемии. Най-честата причина за развитие на хипогликемия е закъсняло или редуцирано хранене (41,7%), следвано от предозиране на инсулина (22,9%) и повишена физическа активност (20,8%). Най-честите хипогликемични симптоми са: тремор, изпотяване, чувство на глад, слабост и неспокойствие. Ние заключаваме, че интензифицираното лечение не увеличава риска от хипогликемии, при условие че болният е добре обучен и провежда редовен самоконтрол.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: захарен диабет тип 1, хипогликемия, дете, инцидент, рискови фактори.

Хипогликемията е най-честото усложнение на инсулиновата терапия, което засяга в една или друга степен всички инсулинозависими диабетици. При конвенционално лечение лека хипогликемия, с която пациентът може да се справи сам, поемайки въглехидрати, се усеща средно 2 пъти седмично. Тежка хипогликемия, изискваща чужда помощ, но без загуба на съзнание – 2 пъти годишно, а хипогликемична кома се преживява около 2 пъти за период от 40 години, прекарани с диабет (15). Въвеждането на интензифицираните инсулинови режими повиши интереса към хипогликемичните състояния, тъй като се установи тяхното нарастване, което в някои изследвания е от 2 до 6 пъти (17). Това създава сериозни затруднения за подобряването на метаболитния контрол, което е основната цел на терапевтичната стратегия при диабет тип 1.

Настоящото епидемиологично изследване има за **ЦЕЛ** да проучи честотата, етиологията, рисковите фактори и клиничната характеристика на хипогликемичните състояния при диабетно болни деца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Това е комбинирано ретроспективно-проспективно проучване, което обхваща 64

of the children without any severe hypoglycemia. The most common reason for development of hypoglycemia was the delayed or reduced nutrition (in 41,7% of the cases) followed by insulin overdosage (in 22,9%) and increased physical activity (in 20,8%). The most frequent hypoglycemic symptoms were the following: tremor, sweating, feeling of hunger, weakness, and paleness.

A conclusion was drawn that intensified treatment did not enhance the risk of hypoglycemia on condition that the patient was well-trained and performed a regular selfcontrol.

KEY WORDS: Type 1 Diabetes, hypoglycemia, children, incidence, risk factors.

диабетно болни деца на средна възраст $11,44 \pm 3,55$ години от гр. Варна и региона, наблюдавани от нас от момента на заболяването им, през периода 1983–1996 г. Изследването се базира на два комплексни източника:

1. Писмена анкета с протокол, включващ 12 въпроса, и лично събеседване с всеки пациент и неговите родители. Събрана е информацията относно:

а/ броя на тежките хипогликемии, преживени от всеки пациент от началото на заболяването;

б/ броя на всички хипогликемични епизоди, регистрирани писмено в продължение на 1 месец по дати и часове, за което болните бяха инструктирани специално;

в/ причини, симптоми и мерки за извеждане от хипогликемичното състояние.

2. Персонална медицинска документация – ИЗ в Катедрата по педиатрия, лична амбулаторна карта и дневник на диабетика.

За тежка хипогликемия са приети всички епизоди, проявени с някои от следните тежки неврологични симптоми: загуба на съзнание, гърчове, халюцинации, неадекватни реакции и поведение, изискващи чужда помощ, която се изразява в инжектиране на глюкоза, глюкагон или принудително въвеждане на въглехидрати през устата.

РЕЗУЛТАТИ

1. Честота на хипогликемичните състояния.

Двадесет и три от проучените 64 деца са преживели поне един епизод на тежка хипогликемия със загуба на съзнание или гърч от началото на заболяването си или това усложнение засяга 35,94% от децата, страдащи от ИЗЗД.

За общо 319 години, прекарани с диабет от всички деца, са регистрирани 48 епизода на тежка хипогликемия, чиято честота възлиза на 0,15 епизода на пациент годишно. От тези 48 епизода при 29 е търсена лекарска помощ, а останалите 19 са коригирани в дома от близките чрез перорално въвеждане на лесно резорбируеми въглехидрати или с инжектиране на глюкагон.

Проследени по години от 1983 до 1996 г., епизодите на тежка хипогликемия се разделят, както следва: 4, 2, 5, 3, 1, 4, 6, 1, 5, 2, 2, 4, 3, 6. През последната година от

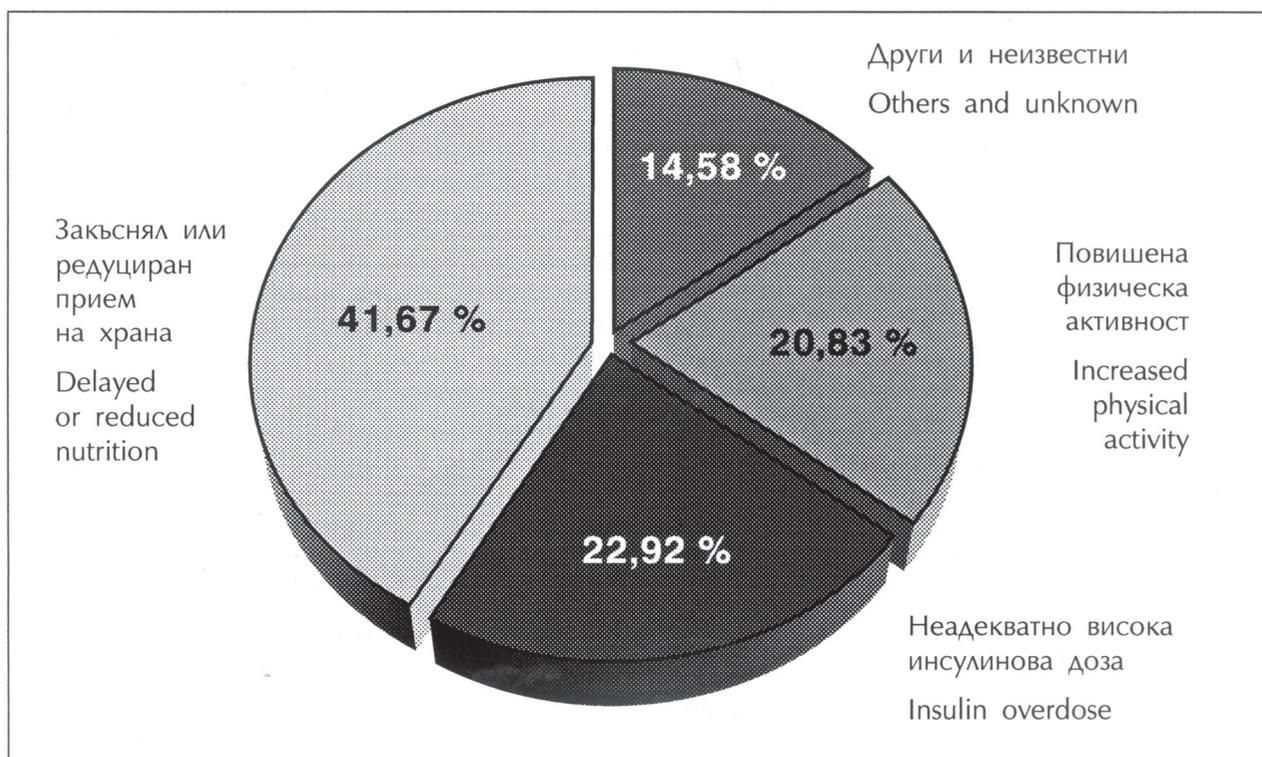
проучването 4 (6,25%) деца са развили 6 епизода на тежка хипогликемия, чиято годишна честота възлиза на 0,09 епизода на пациент. От тях 1 е наложил хоспитализация, 2 – лекарска консултация, и в 3 случая близките са се справили самостоятелно.

В рамките на 1 месец 33 (51,56%) от децата са регистрирали 89 епизода на лека или средно тежка хипогликемия, чиято обща честота се изчислява на 1,39 епизода на пациент месечно или 16,68 епизода на пациент годишно. Броят на хипогликемиите при отделните пациенти варира от 1 до 13 месечно.

Според времето на развитие се установява, че 48 (53,93%) хипогликемични епизода са дневни, с преобладаване на предиобедните – в 28 случая, и 41 (46,07%) – нощни. От тях 31 епизода са се развили по време на сън или непосредствено при събуждане сутрин.

2. Етиология на тежките хипогликемии.

Най-честите причини за възникване на тежки хипогликемични състояния по данни на нашето анкетно проучване са отразени на



Фиг. 1. Причини за тежки хипогликемии при диабетно болни деца
Fig. 1. Causative factors of severe hypoglycemia in diabetic children

фиг. 1. От нея се вижда, че алиментарният фактор е водещ, следван почти по равно от предозиране на инсулина и физическата активност.

3. Клинична характеристика на хипогликемиите (таблица 1).

4. Рискови фактори за развитие на хипогликемии (таблица 2).

Таблица 1. Честота на хипогликемичните симптоми при 86 епизода
Table 1. Frequency of the symptoms of hypoglycemia in 86 episodes

Симптоми/Symptoms	Брой/Numbers	%
Тремор/Tremor	77	86,52
Прегладняване/Hunger	70	78,65
Изпотяване/Sweat	58	65,17
Слабост/Weakness	49	55,06
Пребледняване/Paleness	48	53,93
Неспокойствие и нервност/Nervousness	45	50,56
Нарушена концентрация/Loss of concentrating ability	28	31,46
Главоболие/Headache	22	24,72
Мускулни спазми/Cramps	19	21,35
Чувство на топлина/Warmness	18	20,22
Сърцебиене/Palpitation	17	19,10
Страх/Anxiety	10	11,23
Обърканост, неадекватност/Perplexity	7	7,87
Болки в корема/Abdominal pains	6	6,74
Агресивност/Aggressiveness	4	4,49
Повръщане/Vomiting	2	2,25
Халюцинации/Hallucinations	1	1,12

Таблица 2. Сравнителна характеристика на децата със и без тежки хипогликемии
Table 2. Comparative characteristics of the children with and without severe hypoglycemia

	С хипогликемии With hypoglycemia	Без хипогликемии Without hypoglycemia	P
Брой пациенти (м:ж)/ Number of patients (M:F)	23 (15:8)	41 (21:20)	
Средна възраст (години)/ Age (years)	10,95 ± 2,85	11,71 ± 3,30	
Средна продължителност на диабета (години)/ Duration of diabetes (years)	5,87 ± 3,70	3,93 ± 3,65	p < 0,01
Средна инсулинова доза (UI/kg/24 h)/ Average insulin dose (UI/kg/24 h)	0,97 ± 0,40	0,88 ± 0,30	p < 0,05
Пациенти с конвенционално лечение/ Patients with conventional treatment	13 (56,52%)	29 (70,73%)	
Пациенти с интензифицирано лечение/ Patients with intensive treatment	10 (43,47%)	12 (29,27%)	
Среден HbA _{1c} (%)/ Average HbA _{1c} (%)	7,61 ± 1,25	8,54 ± 1,78	p < 0,01
Пациенти, измерващи кръвна глюкоза 2–6 пъти седмично/ Patients measuring blood glucosis 2–6 times weekly	2 (8,69%)	14 (34,15%)	p < 0,01
Пациенти, измерващи кръвна глюкоза по-рядко/ Patients measuring blood glucosis more rarely	21 (91,30%)	27 (65,85%)	

ОБСЪЖДАНЕ

Хипогликемията е често явление в живота на инсулинозависимия диабетик, а тежката хипогликемия е едно от най-сериозните изпитания за него. По литературни данни около 10% от пациентите с конвенционално лечение имат поне един епизод на тежка хипогликемия годишно и 25% – от болните с интензифицирано лечение (9). Честотата на тежките хипогликемични епизоди варира от 4 до 65 епизода на 100 пациенти годишно (17).

Причините за тези широки вариации се търсят в две насоки. От една страна, този показател зависи от избраните критерии за хипогликемия и дали се регистрират само симптоматичните хипогликемии, или проучването се подкрепя и от лабораторни изследвания, долавящи биохимичните хипогликемии. От друга страна, за достоверността на изследването има голямо значение, дали то е проспективно, или ретроспективно, което дава пониска честота (8).

Проучването на честотата на тежките хипогликемии в нашето изследване е ретроспективно и обхваща целия живот на болните. Тежките хипогликемии са изключително тревожно явление за цялото семейство и тъй като сведенията са събрани от няколко източника, имаме основание да приемем, че показателят 0,15 епизода на пациент годишно отразява обективно честотата им при диабет в детската възраст. Вероятността да има забравени и пропуснати епизоди е незначителна и може да касае предимно деца с по-чести хипогликемии. Проучването на по-леките хипогликемии е проспективно, което повишава неговата достоверност.

Намерената от нас честота и симптоматика на хипогликемичните състояния корелира с много подобни проучвания в Европа и Америка (8, 10, 12, 14). E. Vognetti et al. (1977) установяват почти идентична честота на тежките хипогликемии – 14,9 епизода на 100 пациенти годишно (5). S. Nordfeldt и J. Ludvigsson (1997) в проспективно наблюдение на 146 ювенилни диабетици (1–18 г.) документират честотата 0,15–0,19 епизода на пациент годишно (13). Нашите резултати подкрепят също наблюденията, че само около 10% от

болните с тежки хипогликемии постъпват в болнично заведение, а 2/3 от тях се справят само с помощта на близките си (15).

По отношение на етиологията на хипогликемиите установените от нас причини не са в противоречие с литературните данни (1, 4, 5, 6). Като най-честа причина, водеща до хипогликемия, нашите пациенти посочват в 41,7% закъсняло, пропуснато или редуцирано хранене. Тази причина в някои изследвания достига до 54% (18). Второто и третото място с малка разлика си поделват неадекватно високата инсулинова доза и повишената физическа активност. Неадекватно на нуждите инсулиново лечение се среща особено често в първите месеци след началото на заболяването, когато ремисията, започнала в стационара, продължава и след изписването. Тогава са се развили голяма част от хипогликемичните епизоди, особено в по-ранните години, когато пациентите не разполагаха със средства за самоконтрол и гликемията се контролираше само в болничните заведения. Липсата на съществена динамика в честотата на тежките хипогликемии през следващите години (проучените пациенти се снабдяват с глюкометри от 1992 г.) може да се обясни с по-големия брой на болните и стремежа към по-добър контрол на диабета.

Повишената физическа активност заема важно място сред причините за хипогликемия поради нейната трудна контролируемост в детската възраст. Хипогликемично състояние може да се развие до няколко часа след интензивни физически занимания. Само в около 10% по нашите данни хипогликемичните епизоди нямат видима причина, докато в някои ретроспективни проучвания до 50% причината не е била идентифицирана (5).

Близо половината от симптоматичните хипогликемии в настоящото изследване са се развили между 20 часа вечерта и 8 часа сутринта. Честотата на нощните хипогликемии по литературни данни се движи между 12 и 65% (2, 5, 7, 11). Намерената от нас честота е сравнително висока, като се знае, че голяма част от нощните хипогликемии остават клинично непроявени и неразпознати от болните. Например при мониториране на 150 деца с диабет се установява честота на нощните хи-

погликемии 47%, като 49% от тях са били асимптомни (3). Нощните хипогликемии асоциират с по-малка възраст и по-нисък HbA_{1c}. Авторите посочват, че като предиктор за нощна хипогликемия може да служи сутрешното глюкозно ниво, а не вечерната стойност преди сън (11).

Основните рискови фактори за развитие на хипогликемии по данни на чужди автори са: малка възраст на пациентите, малка давност на заболяването, пубертет, интензифицирано лечение, по-висока инсулинова доза, липса на стриктен метаболитен контрол, анамнеза за предшестващи тежки хипогликемии, дефектна глюкозна контрарегулация и автономна невропатия (1, 2, 13, 16, 18). Съпоставянето на основните данни за пациентите със и без тежки хипогликемии идентифицира някои от тези рискови фактори. Превалирането на мъжкия пол може да се обясни с по-голямата физическа активност сред момчетата, някои от които са активно спортуващи. По-голямата продължителност на диабета увеличава риска от тежки хипогликемии вероятно поради занижения самоконтрол с течение на заболяването и поради намаляване и загубване на усета към хипогликемичните симптоми от първата фаза. Част от децата съобщават за внезапна загуба на съзнание или гърч без

предхождаща симптоматика. Децата с тежки хипогликемии имат сигнификантно по-ниско ниво на гликиран хемоглобин и по-висока инсулинова доза, което показва, че рискът от тежка хипогликемия остава една важна бариера в стремежа към постигане и поддържане на нормогликемия при диабетно болните.

Процентът на децата с интензифицирано лечение е по-висок сред пациентите, прекарвали тежки хипогликемии, но без статистическа значимост ($p > 0,10$). Практически най-важният рисков фактор за тяхното развитие според нас е лошият самоконтрол. Само двама от пациентите, които редовно изследват гликемичното си ниво, съобщават за прекарани тежки хипогликемии, докато 91% от преживелите тежки хипогликемии провеждат по-малко от две изследвания седмично ($p < 0,001$). Поради това ние заключаваме, че интензифицираното лечение не увеличава риска от хипогликемии, при условие че болният е добре обучен и мотивиран.

Прилагането на рационален и подходящ за болния инсулинов режим независимо от броя на инжекциите, непрекъснатото обучение и самоконтрол, както и тясното взаимодействие с лекуващия лекар, са ключовите фактори в превенцията на хипогликемичните състояния при децата с диабет.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Добрев Д., К. Коприварова. Хипогликемии при възрастните и децата. София, 1996, 52–62
2. Bendtson, I., A. M. Rosenfalck, C. Binder. Nocturnal vs Diurnal Hormonal Counterregulation to Hypoglycemia in type I (Insulin-dependent) Diabetic Patients. *Acta Endocrinol.*, 128, 1993, 2, 109–115.
3. Beregszaszi, M., N. Tubiana-Rufi, K. Benalik. Nocturnal Hypoglycemia in Children and Adolescents with Insulin-dependent Diabetes Mellitus: Prevalence and Risk Factors. *J. Pediatr.*, 131, 1997, 7, 27–33.
4. Bhatia, V., J. I. Wolfsdorf. Severe Hypoglycemia in Youth with Insulin-dependent Diabetes Mellitus: Frequency and Causative Factors. *Pediatrics*, 88, 1991, 6, 1187–1193.
5. Boggetti, E., A. Brunelli, F. Meschi et al. Frequency and Correlate of Prevalence of Severe Hypoglycaemia in Children and Adolescents with Diabetes Mellitus. *Eur. J. Pediatr.*, 156, 1997, 8, 589–91.

6. Bolli, G. B., E. A. Y. Gale. Hypoglycaemia. In: *International Textbook of Diabetes Mellitus* /Eds. K. G. M. M. Alberti, R. A. de Fronzo, H. Keen, P. Zimmet/. Chichester, Wiley, 1992, 1131–1149.
7. Bolli, G. B., G. Perriello, C. G. Fanelli, P. de Feo. Nocturnal Blood Glucose Control in Type I Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 16, 1993, Suppl. 3, 71–89.
8. Clarke, W. L., L. Gonder-Frederick, D. J. Cox. The Frequency of Severe Hypoglycemia in Children with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Horm. Res.*, 45, 1996, Suppl. 1, 48–52.
9. Cryer, P. E., C. Binder, G. B. Bolli et al. Hypoglycemia in IDDM. *Diabetes*, 38, 1989, 1193–1199.
10. Hepburn, D. A. Symptoms of hypoglycemia. In: *Hypoglycemia and Diabetes*. (Eds. B. Frier and M. Fisher). Edward Arnold, London, 1993, 93–103.
11. Lopez, M. J., M. Oyarzabal, R. Barrio et al. Nocturnal Hypoglycemia in IDDM Patients Younger than 18 Years. *Diabet. Med.*, 14, 1997, 9, 772–777.
12. MacLeod, K. M., D. A. Hepburn, B. M. Frier. Frequency and Morbidity of Severe Hypoglycemia in

Insulin-treated Diabetic patients. *Diabetic Med.*, 10, 1993, 3, 238–245.

13. Nordfeldt, S., J. Ludvigsson. Severe Hypoglycemia in Children with IDDM. Aprospective Population Study 1992–1994. *Diabetes Care*, 20, 1997, 497–503.

14. Porter, P. A., B. Keating, G. Byrne, T. W. Jones. Incidence and Predictive criteria of Nocturnal Hypoglycemia in Young Children with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J. Pediatr.*, 130, 1997, 3, 366–72.

15. Pramming, S., B. Thorsteinsson, I. Bendtson, C. Binder. The Relationship between Symptomatic and Biochemical Hypoglycemia in Insulin-dependent Diabetic Patients. *J. Intern. Med.*, 228, 1990, 641–646.

16. Santiago, J. V. Nocturnal Hypoglycemia in Children with Diabetes: an Important Problem Revisited. *J. Pediatr.*, 131, 1997, 1, 2–4.

17. The DCCT Research Group, Bethesda, Maryland: Epidemiology of Severe Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J. Med.*, 90, 1991, 450–459.

18. Tupola, S., J. Rajantie. Severe Hypoglycemia in Children and Adolescents with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Eur. J. Endocrinol.*, 132, 1995, Suppl. 1, 88.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р В. Цанева

Катедра по педиатрия, Медицински университет
ул. „Марин Дринов“ 55, 9002 Варна

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. V. Tzaneva, MD

Department of Pediatrics, Medical University
55, Marin Drinov Str., 9002 Varna, Bulgaria

Проучване върху състоянието на окислителен стрес при болни от захарен диабет, лекувани с монокомпонентни свински инсулинови препарати

Н. Овчарова, П. Ангелова-Гатева, Д. Коев, Г. Даковска
Клиничен център по ендокринология и геронтология – София

Oxidative Stress in Diabetic Patients Treated with Monocomponent Pork Insulins

N. Ovcharova, P. Angelova-Gateva, D. Koev, G. Dakovska
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology – Sofia

Резюме

Изследвани са 30 диабетно болни на средна възраст 59,6 г., мъже и жени, от които 3 души с ИЗЗД и 27 души с НИЗЗД и вторична резистентност към СУП, нелекувани с инсулин до началото на проучването.

Проследени са нивата на кръвната захар на гладно и постпрандиално и са изследвани фруктозамин, HbA_{1c}, СОД в серум и еритроцити, липидни прекиси, общ холестерол и триглицериди в период на лечение с монокомпонентни свински инсулини за 45 дни.

Наблюдавано е подобрение на метаболитния контрол с намаление на нивата на серумната глюкоза на гладно и постпрандиал-

Abstract

Thirty diabetic patients of both sexes with mean age 59,6 years were investigated before and after 45 days therapy with monocomponent pork insulins. With IDDM were 3 patients and with NIDDM and secondary failure to sulphonylurea drugs were 27 patients.

The fasting and postprandial blood glucose as well as fructosamine, HbA_{1c}, superoxide dismutase (SOD) in the serum and erythrocytes, lipid peroxides, serum cholesterol and triglycerides were investigated before and after insulin treatment.

The 45-day treatment with monocomponent pork insulin resulted in an improvement of the metabolic control of the patients with a

но, нивото на фруктозамина и триглицеридите в резултат на лечението с монокомпонентни инсулинови препарати.

Наблюдава се състояние на окислителен стрес, характеризиращо се с високи стойности на кръвната захар, фруктозамина в началото на лечението, HbA_{1c} и липидните прекиси.

Нивата на СОД в серума и еритроцитите и липидните прекиси остават непроменени в периода на 45-дневното инсулиново лечение. Може би е необходим по-дълъг период на инсулиново лечение, за да се преодолее състоянието на окислителен стрес при болни с дълготраен захарен диабет.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: антиоксиданти, окислителен стрес, диабет.

Окислителният стрес е състояние на свръхобразуване на свободни кислородни радикали (СКР) в организма или в определен локус, при което извън свързването с таргетните за тях структури свободните радикали атакуват околните тъкани и ги променят структурно и функционално. Капацитетът на антиоксидантните системи е сведен до минимум или изчерпан в условията на окислителен стрес.

Свободните кислородни радикали (СКР), супероксидни, хидроксидни, хипохлоритни, липидни прекиси и др., са йони, молекули и части от молекули, съдържащи във външната орбита на свой атом несдвоен електрон.

Антиоксидантите са метаболити, ензими, витамини и химични агенти, които инхибират образуването на свободни кислородни радикали в организма, свързват ги, трансформират ги в нетоксични структури и репарират увредени от действието им белтъци и нуклеинови киселини.

Участието на антиоксиданти в комплексната терапия на диабета се проучва интензивно през последните години. Беше установено, че диамикронът притежава качества на антиоксидант (8). Експериментални изследва-

ния показват, че приложението на инсулин намалява количеството на излъчени при окислителен стрес продукти от разграждането на нуклеиновите киселини в урината. Такива метаболити са описани вече повече от тринадесет и са едни от показателите, използвани за диагностика на окислителен стрес.

Инсулинът е пептид, съдържащ дисулфидни мостове и цинк в структурите си, поради което би могъл да притежава качествата на антиоксидант и това даде основание за настоящото проучване.

Собствената антиоксидантна система на организма предпазва тъканите от токсичния ефект на свръхобразуваните свободни радикали в определен диапазон. Натрупването на свръхколичества свободни радикали, изчерпването на антиокислителния капацитет на тъканите и липсата на адаптация на организма към тази ситуация формират състоянието на окислителен стрес (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 13, 14, 17).

Целта на настоящата работа е да се провери дали инсулинът притежава качества на антиоксидант, като се оцени състоянието на окислителен стрес преди и след 45-дневно лечение с монокомпонентни свински инсулинови препарати при захарен диабет.

KEY WORDS: antioxidants, oxidative stress, diabetes.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 30 диабетно болни със средна възраст 59,6 г. (от 34 до 69 г.), мъже и жени, съответно 9 и 21 души. С тип 1 са 3 болни и с тип 2 – 27 болни (с вторична резистентност към сулфанилурейни препарати – СУП), нелекувани с инсулин до момента на настоящото проучване.

Петнадесет от болните бяха лекувани с бързодействащ MNS инсулин, включващ 3 или 4 приложения преди трите основни хранения през деня и при някои болни с допълнително инжектиране в 24 часа. С интермедиерен инсулин MLS са лекувани също 15 болни с 2 приложения дневно.

Болните бяха проследени преди лечението, на 14-ия, 28-ия и 45-ия ден от започване на лечението.

Проследени бяха дневно трикратно на гладно и еднократно постпрандиално нивата на кръвната захар, като определянето е извър-

швано с глюкоанализатор Бекман.

Изследвано е количеството на фруктозамина в серума (ФА), гликозилираният (гликиран) хемоглобин (HbA_{1c}), активността на ензима супероксид дисмутаза в серум и еритроцити (СОД), липидни прекиси (ЛП), холестерол и триглицериди с тест комбинация на Бьорингер (9, 12, 13, 16).

В контролната група са включени здрави лица на възраст, съответна на изследваните диабетно болни лица – средна възраст 59,9 г. (от 33 до 69 г.).

Получените резултати са обработени по метода на вариационния анализ и средните стойности са сравнени за значимост на разликите по Т-критерия на Стюdent-Фишер.

РЕЗУЛТАТИ

Резултатите от изследванията са представени в таблици 1, 2 и 3.

В таблица 1 са представени данните от

Таблица 1. Показатели, характеризиращи въглехидратната обмяна при пациенти, третирани с MNS и MLS инсулини (n=30)
Table 1. Control of carbohydrates metabolism in diabetics, treated with monocomponent pork insulins (n=30)

Показател/Ден Index/Day		0	14	28	45	Контроли Controls	n
Кръвна глюкоза на гладно (mmol/l) Fasting blood glucose (mmol/l)	\bar{x} SD	13,99 3,79	9,78 2,60	8,59 2,05	8,34 2,05	4,97 1,65	39
Сравнение спрямо 0-ия ден и контролите Statistical significance to the 0 day and controls	p		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	
Постпрандиална кръвна глюкоза (mmol/l) Postprandial blood glucose (mmol/l)	\bar{x} SD	14,89 5,58	10,62 4,00	8,95 4,97	8,00 3,68		
Сравнение спрямо 0-ия ден Statistical significance to the 0 day	p		<0,001	<0,001	<0,001		
Фруктозамин (nmol/l) Fructosamine (nmol/l)	\bar{x} SD	284,0 84,0	275,0 89,0	217,0 40,8	225,0 74,0	205,0 64,0	30
Сравнение спрямо 0-ия ден и контролите Statistical significance to the 0 day and controls	p		>0,05	<0,001	<0,01	<0,001	
HbA _{1c} (%)	\bar{x} SD	13,25 2,85			12,08 2,98	5,73 0,77	30
Сравнение спрямо 0-ия ден и контролите Statistical significance to the 0 day and controls	p				>0,05	<0,001	

Таблица 2. Супероксид дисмутаза и липидни прекиси при диабетно болни, лекувани с инсулини MNS и MLS (n=30)
Table 2. SOD and lipid peroxides in diabetic patients, treated with insulin (n=30)

Показател/Ден Index/Day		0	n	14	n	28	n	45	n	Контроли Controls	n	Сравнение p 0 ден/контроли Comparison 0 day/controls
Супероксид дисмутаза в серум (U/l) Serum SOD (U/l)	\bar{x}	363,6	30	357,9	28	294,8	15	407,7	30	435,0	44	> 0,05
	SD	172,8		166,2		87,9		199,0		136,0		
Супероксид дисмутаза в еритроцити (U/gHb) Erythrocytes SOD (U/gHb)	\bar{x}	308,0	16	292,0	16			356,0	16			
	SD	186,0		93,0				188,0				
Липидни прекиси (nmol/l) Lipid peroxides (nmol/l)	\bar{x}	2,50	30	2,95	30	2,63	15	2,59	30	2,16	30	< 0,05
	SD	0,56		1,34		0,89		0,86		0,79		

Таблица 3. Серумен холестерол и триглицериди при лечение с инсулини MNS и MLS
Table 3. Serum cholesterol and triglycerides in diabetic patients, treated with insulin

Показател/Ден Index/Day	0 $\bar{x} \pm SD$	45 $\bar{x} \pm SD$
Серумен холестерол (mmol/l) Serum cholesterol (mmol/l)	7,33 ± 0,66	6,54 ± 0,57
Статистическа достоверност спрямо 0-ия ден Statistical significance to the 0 day		p > 0,05
Триглицериди (mmol/l) Triglycerides (mmol/l)	3,43 ± 0,58	2,16 ± 0,33
Статистическа достоверност спрямо 0-ия ден Statistical significance to the 0 day		p < 0,02

кръвнозахарните профили. Средните стойности на кръвната захар на гладно са статистически достоверно по-високи в сравнение със средната стойност у контролната група. В сравнение с изходната стойност на 14-ия, 28-ия и 45-ия ден средните стойности намаляват статистически достоверно. При съпоставянето с изходната стойност се установява, че пост-прандиалната глюкоза намалява статистически достоверно в периода на лечение с инсулиновите препарати.

Количеството на фруктозамина в серума преди започване на лечението е статистически достоверно по-голямо при болните в сравнение с контролната група. В хода на лечението стойностите намаляват статистически достоверно в сравнение с изходната стойност и се доближават до средната стойност на контролната група.

Гликираният хемоглобин в началото и в края на проследения период е статистически достоверно по-висок в сравнение с контролите.

В таблица 2 са представени данните от изследването на СОД в серум и еритроцити, както и на липидните прекиси.

Средната стойност на СОД в серума не се различава достоверно от тази на лицата от контролната група. Недостоверността на наблюдаваната разлика между двете средни стойности се обуславя от голямата разсейка на индивидуалните стойности в двете групи.

Средната стойност на липидните прекиси при диабетно болните е статистически достоверно по-висока от тази в контролната група, но не се променя значимо в периода на самото лечение.

В таблица 3 са представени данните от изследването на общия холестерол в серума и това на триглицеридите. Средните стойности на холестерола в началото и края на изследването са близки, а нивото на триглицеридите намалява статистически достоверно в края на наблюдението.

ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Монокомпонентните инсулини, прилагани при пациенти с ИЗЗД и НИЗЗД с вторична резистентност към СУП, осигуряват надежден, стабилен контрол на гликемията на гладно и постпрандиално, като не са наблюдавани резки колебания и настъпване на хипогликемии при правилното им дозиране.

Интересен момент при изучаването на антиоксидантните средства бе, че пероралният препарат диамикрон, използван при НИЗЗД, променя благоприятно показатели, свидетелстващи за състояние на окислителен стрес. Приложението на инсулин при опитни животни в окислителен стрес редуцира количеството на излъчваните в урината фрагменти от нуклеинови киселини, което мотивира настоящото изследване.

Проучените от нас инсулини притежават добър хипогликемизиращ ефект при лица с ИЗЗД и при тези с НИЗЗД с вторична резистентност към СУП. Постигнатото снижение на кръвната захар обуславя снижението на неензимното гликиране на кратко преживяващите в плазмата белтъци – албумини, глобулини и др., респективно – нивото на фруктозамина. При настоящото изследване срокът на

наблюдение на инсулиновото лечение не е достатъчен, за да настъпят благоприятни промени в гликирането на дълго преживяващите белтъци, какъвто е хемоглобинът. Нивото на гликирания хемоглобин не се променя при нашите пациенти и остава статистически достоверно по-високо от това в контролната група.

Супероксид дисмутазата е ензим, който трансформира супероксидните радикали до водороден прекис и по този начин намалява токсичността им (7, 11, 14).

Активността на СОД в серума преди и след лечението с инсулин остава близка до тази на лицата от контролната група.

Наши изследвания *in vitro* показват, че използваните дозировки инсулин не стимулират активността на СОД в серума. В еритроцитите се наблюдава статистически недостоверно нарастване на СОД за периода на третирането с инсулин, който факт заслужава допълнително проучване.

Липидните прекиси, като пряк показател за неблагоприятния ефект на свободните радикали и окислителния стрес върху липидите, остават на постоянно високо ниво в условията на изследването и са достоверно по-високи от контролите. Тяхната стойност показва, че условията на окислителен стрес не се изменят уловимо в посока на подобряване в наблюдавания 45-дневен период.

Трябва да се има предвид, че това са съединения, които са стабилни, и в такъв кратък период от време не може да се очаква особена промяна в очистването им или редуциране на образуването им (2, 11, 14).

Наблюдаваното значимо снижение на нивото на триглицеридите отразява ситуацията на благоприятно повлияване на въглехидратната и косвено на мастната обмяна в периода на проследяването. Общият холестерол като стабилен показател остава леко благоприятно, но недостоверно повлиян в периода на лечението с инсулин.

ИЗВОДИ

1. Състоянието на окислителен стрес при пациентите с ИЗЗД и НИЗЗД с вторична резистентност към СУП се демонстрира с високите нива на липидните прекиси.

2. Благоприятният ефект на инсулиновите препарати се демонстрира с достоверното намаление на нивата на кръвната захар,

сnižението на фруктозамина и триглицеридите, но не се повлиява отчетливо състоянието на окислителен стрес.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Auer, H. E. Characterization of the pH-dependent Dimer – to Protome Transformation of Cytochrom C Oxydas at Alcalin pH. *Phys. Chem. Phys.*, v. II, 1979, 1.

2. Apostol, I. Rapid Stimulation of Oxidative Burst. *Plant. Phys.*, 90, 1989, 109–119.

3. Cand, F., J. Verdeti. SOD, G Peroxidase, Catalase and Lipid Peroxidation in the Major Organs of the Aging Rats. *Free Rad. Biol. Med.*, 7, 1989, 59–63.

4. Chen, L. H. Ascorbic Acid-stimulated Peroxidation. *Bioch. Arch.*, 4, 1988, 373–380.

5. Collier, A. et al. Free Radical Activity and Hemostatic Factors in NIDDM Patients with and without Microalbuminuria. *Diabetes*, 41, 1992, 902–913.

6. Davies, K. J., W. Sharan. Degradation of Oxidatively Denatured Proteins. *Free Rad. Biol. Med.*, 5, 1988, 215–223.

7. Fridvich, I. The Biology of Oxygen Radicals. *Science*, 201, 1978, 875–880.

8. Jennings, P. S. et al. Effects of Gliclazide on Platelet Reactivity and Free Radicals in Type II Diabetic Patients: Clinical Assessment. *Metabolism*, 41, 1992, 5 suppl. I, 36–39.

9. Johnson, R. N., P. A. Metclaf, J. B. Beker. Fructosamine, a New Approach to the Estimation of Glycoprotein, an Index of Diabetic Control. *Clin. Chem. Acta*, 127, 1982, 87–95.

10. Kuzuya, M., F. Fuzuya. Probucol as an Antioxidant and Antiatherogenic Drug. *Free Rad. Biol. Med.*, 14, 1993, 67–77.

11. Oberley, L. W. Free Radicals in Medicine. *Free Rad. Biol. Med.*, 5, 1988, 113–124.

12. Marklund, S. L., B. Hagglot. Plasma EC-SOD Activity in Insulin Dependent Diabetes in Children? *Clin. Chem. Acta*, 148, 1984, 299–304.

13. Mithara, M. Lipid Peroxidation: its Measurement and Significance. *Analyt. Biochem.*, 86, 1978, 271–278.

14. Southorn, P., G. Powis. Free Radicals in Medicine. Clinical Nature and Biological Reaction. *Free Rad. Biol. Med.*, 63, 1988, 381–389.

15. Warner, H. SOD, Aging and Degenerative Disease. *Free Rad. Biol. Med.*, 17, 1994, 3, 249.

16. Wolf, S. P. The Potential Role of oxidative Stress in Diabetes and its Complications: Novel Implication for Theory and Therapy. In: *Diabetes Complication: Scientific and Clinical Aspects*. Ed. M. J. Crable. London, UK, Churchill Livingstons, 1987, 167–221.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Н. Овчарова
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. N. Ovcharova, MD
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Ефект на Glucotrol XL[®] върху гликемичния контрол при пациенти с неинсулинозависим захарен диабет

М. Петкова

Диабетен център, Православна поликлиника „Св. Ев. Лука“ – София

Effect of Glucotrol XL[®] on Glycaemic Control in Non-insulin Dependent Diabetic Patients

M. Petkova

Diabetes Center, Orthodox Polyclinic „St. Luca“ – Sofia

Резюме

Glucotrol XL[®] е нова лекарствена форма, която осигурява бавно освобождаване на бързодействащия сулфанилуреен препарат glipizide. По този начин се постига постоянно плазмено терапевтично ниво на glipizide за период от 24 часа чрез еднократен дневен прием.

За да се оценят ефектът и безопасността на Glucotrol XL[®], приеман еднократно сутрин, при пациенти с неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД), е проведено 3-месечно отворено проспективно изследване.

В наблюдението са включени 43 пациенти (21 мъже и 22 жени) с НИЗЗД, провеждащи до момента лечение с Minidiab. Средната възраст на пациентите е $61,47 \pm 9,17$ г., давността на заболяването – $12,92 \pm 3,28$ г., индексът на телесна маса (ИТМ) – $28,2 \pm 2,3$ kg/m². Статистически значимо по-ниско ниво на гликемията на гладно ($9,12 \pm 2,19$ mmol/l и

Abstract

Glucotrol XL[®] is a new therapeutic formula, delivering the short-acting sulfanylurea glipizide at an effective therapeutic plasma level throughout a 24-hour period.

To evaluate the efficacy and safety of Glucotrol XL[®] on the glycaemic control in non-insulin dependent diabetic patients (NIDDM) an open, randomized trial was carried out.

Forty three (21 male and 22 female) NIDDM patients, previously treated with Minidiab with mean age $61,47 \pm 9,17$ years, duration of diabetes $12,92 \pm 3,28$ years, BMI $28,2 \pm 2,3$ kg/m² were included in the study. Statistically significant lower fasting ($9,12 \pm 2,19$ vs. $7,8 \pm 2,77$ mmol/l, $p < 0,05$) and 2 hours after standard breakfast blood glucose level ($9,77 \pm 3,83$ vs. $7,9 \pm 2,7847$ mmol/l, $p < 0,05$) was found 3 months after treatment with Glucotrol XL[®] compared with Minidiab treatment.

7,8 ± 2,77 mmol/l, p < 0,05) и 2 часа след обичайна закуска (9,77 ± 3,83 mmol/l и 7,9 ± 2,84 mmol/l, p < 0,05) е установено след 3 месеца лечение с Glucotrol XL[®], приеман еднократно сутрин, в сравнение с Minidiab. Нивото на цялостния гликемичен контрол, оценен чрез HbA_{1c}, се подобрява с 0,88% за същия период. ИТМ не се променя значително за периода на наблюдение (28,2 ± 2,3 kg/m² и 27,8 ± 1,4 kg/m² съответно).

Средната дневна доза на Glucotrol XL[®] (6,4 ± 2,25 mg, p < 0,001) в края на наблюдението е статистически значимо по-ниска в сравнение с изходната доза на Minidiab (16,45 ± 7,45 mg).

Резултатите от настоящото проучване сочат, че Glucotrol XL[®], приеман еднократно сутрин, е ефикасен и безопасен препарат за лечение на пациенти с НИЗЗД.

Минималната доза от 5 mg Glucotrol XL[®] понижава гликемията на гладно, постпрандиалната гликемия и подобрява цялостния гликемичен контрол в сравнение с 15 mg glipizide обикновена форма.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: НИЗЗД, глипизид, гастроинтестинална терапевтична система, ефект.

The glycaemic control, evaluated as HbA_{1c} was improved with 0,88% after 3 months. BMI did not change (28,2 ± 2,3 kg/m² vs. 27,8 ± 1,4 kg/m²) after 3 months with Glucotrol XL[®] treatment.

Mean daily dose of Glucotrol XL[®] was statistically significant lower compared to Minidiab (6,4 ± 2,25 vs. 16,45 ± 7,45 mg).

The results of the present study indicate that Glucotrol XL[®] is safe and efficient in NIDDM patients.

The minimal dose of Glucotrol XL[®] given once daily produces significantly lower fasting and postprandial glycaemia and improves the glycaemic control compared to 15 mg Minidiab.

KEY WORDS: NIDDM, Glipizide gastrointestinal therapeutic system, efficacy.

Авторът изказва своята благодарност на Представителството на фирма Pfizer в България за оказаната подкрепа и на ст. мед. сестра Г. Йорданова за неocenимата помощ при провеждане на наблюдението.

УВОД

Сулфанилурейните (СУ) перорални хипогликемизиращи медикаменти са широко използвани в клиничната практика (9). Поради благоприятния им метаболитен ефект тяхната употреба при пациенти с неинсулинозависим захарен диабет (НИЗЗД) продължава да нараства (10).

Основният механизъм на действие на тази група медикаменти е стимулация на ендогенната инсулинова секреция. Редица проучвания обаче доказват техния директен или индиректен благоприятен ефект върху пери-

ферната инсулинова чувствителност (11, 5) и хепаталната глюкозна продукция (4). Различната фармакодинамична и фармакокинетична характеристика на СУ медикаменти е в основата на диференцираните им терапевтични профили и странични действия.

Медикаментите с кратък ефект на действие, като glipizide, повишават инсулиновата секреция, стимулирана от храненето, и имат по-малък хипогликемичен риск. Glipizide, който е втора генерация СУ медикамент, се резорбира бързо, достига своята максимална концентрация в плазмата 1–3 часа след приема и има полуживот 2–4 часа. Тази фармако-

динамична характеристика определя и непостоянното терапевтично плазмено ниво на медикамента. Необходимостта бързодействащите СУ препарати да се приемат неколккратно дневно намалява възприемчивостта на пациентите към тях (6). С оглед постигане на постоянна ефективна бионаличност на краткодействащите СУ медикаменти последните бяха формулирани като препарати с удължено излъчване чрез т. нар. гастроинтестинална терапевтична система (GITS). Тази система осигурява постоянно излъчване на медикамента посредством мембранно-контролиран осмотичен процес, постигайки по този начин постоянна ефективна концентрация за период от 24 часа (1, 15).

ЦЕЛ на настоящето изследване е да се оцени ефектът на glipizide GITS (Glucotrol XL®) при пациенти с НИЗЗД, лекувани до момента с обикновена форма glipizide (Minidiab).

ПАЦИЕНТИ

В наблюдението са участвали 43 пациенти (21 мъже и 22 жени) с НИЗЗД, подбрани по случаен начин.

Критериите за включване в проучването са били следните:

- 1) мъже или жени на възраст ≥ 45 г.;
- 2) пациенти с диагностициран НИЗЗД най-малко 6 месеца преди началото на наблюдението;
- 3) пациенти, провеждащи лечение с обикновена форма на glipizide (Minidiab) в продължение най-малко на 3 месеца;
- 4) кръвна глюкоза на гладно $\geq 6,6$ и $< 13,9$ mmol/l в края на първата седмица след спиране на досегашното лечение;
- 5) HbA_{1c} 6,6- < 11 %.

От наблюдението са изключвани пациенти със:

- 1) ИТМ > 40 kg/m²;
- 2) пролиферативна ретинопатия или нефропатия;
- 3) тежки чернодробни, бъбречни или кардиоваскуларни заболявания;
- 4) анамнестични данни за стомашно-чревна дисфункция или постоянно използващи лаксативни средства;
- 5) непоносимост към СУ препарати.

ДИЗАЙН НА НАБЛЮДЕНИЕТО

Проведено е отворено проспективно наблюдение. Една седмица след спиране на лечението с обикновена форма на glipizide (Minidiab) пациентите са оценявани въз основа на резултатите от съответните изследвания и са включвани в наблюдението, ако са отговаряли на гореизброените критерии.

През следващите две седмици дозировката на Glucotrol XL® е била титрирана индивидуално до достигане на ниво на гликемията на гладно < 7 mmol/l. От края на този период в продължение на 12 седмици пациентите не са променяли достигнатата дозировка. Предписаните таблетки са били приемани само сутрин непосредствено преди закуска с 250 ml течност.

МЕТОДИ

За оценка на ефикасността и безопасността на лечението с Glucotrol XL® по време на наблюдението са изследвани следните параметри: гликемия на гладно и 2 часа след консумация на обичайна закуска при лечение с обикновена форма на glipizide (Minidiab) и 2, 4, 8 и 12 седмици след лечение с Glucotrol XL®; ниво на HbA_{1c}; брой на хипогликемичните инциденти; ИТМ; дозировка на Glucotrol XL®; брой и тежест на нежеланите ефекти.

Хипогликемичните епизоди са записвани от пациентите в дневниците за самоконтрол. Като хипогликемии са определяни всички инциденти, при които пациентът е имал или някой друг е наблюдавал симптомите на хипогликемия, както и всички стойности на гликемията под 2,8 mmol/l.

Плазменото глюкозно ниво е измервано чрез Beckman Glucose Analyser (Beckman, USA).

HbA_{1c} е определян чрез имунотурбидиметрия за HbA_{1c} и колориметрия за Hb, като отношението HbA_{1c}/Hb е служило за изчисление на процента (Hoffmann La Roche, Wien, Austria). Всички параклинични определения са извършени в биохимична лаборатория към Православна поликлиника „Св. Ев. Лука“.

СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Всички резултати са дадени като средна аритметична \pm стандартно отклонение. Тестването на нулевата хипотеза за липса на разлика между средните стойности е осъществено чрез непараметричен Sing-тест или теста на Mann-Whitney при ниво на статистическа достоверност 5%. Когато честотното разпределение на стойностите е било близко до нормалното, са ползвани параметрични методи за тестване на нулевата хипотеза (t-тест за зависимими данни). Статистическата обработка на данните е извършена чрез Statgraphics статистически пакет.

РЕЗУЛТАТИ

Ефикасност

Изследвани са общо 50 пациенти, като в наблюдението са включени 43. Останалите пациенти не са отговаряли на критериите за включване.

Демографските данни на пациентите, участвали в проучването, са представени в таблица 1.

Нивата на кръвната глюкоза на гладно и 2 часа след нахранване са статистически значимо по-ниски след 12-седмично лечение с Glucotrol XL[®], сравнени с изходните (фиг. 1).

Кръвната глюкоза на гладно показва статистически значимо понижение в сравнение с изходното ниво на 4-ата седмица след началото на лечението с Glucotrol XL[®], като тази разлика остава и след 12-ата седмица: $9,12 \pm 2,19$, $7,5 \pm 1,86$ mmol/l след 4 седмици и $7,8 \pm 2,77$ mmol/l след 12 седмици ($p < 0,001$).

Такава разлика не се наблюдава между стойностите на 2-ата ($8,7 \pm 2,2$ mmol/l) и 8-ата седмица ($8,6 \pm 2,1$ mmol/l) в сравнение с

изходната гликемия. Статистически значимо по-ниско е нивото на постпрандиалната кръвна глюкоза след 12 седмици лечение с Glucotrol XL[®] в сравнение с базалното: $9,77 \pm 3,8$ mmol/l и $7,8 \pm 2,9$ mmol/l ($p < 0,05$). Две, четири и осем седмици след проведеното лечение средните стойности на гликемията 2 часа след нахранване са съответно: $8,5 \pm 3,83$ mmol/l, $8,0 \pm 1,85$ mmol/l и $8,2 \pm 2,88$ mmol/l, без да се отбелязва статистически значима разлика в сравнение с изходното ниво. Средните гликемични стойности в 17 часа не се променят статистически значимо за периода на наблюдение в сравнение с изходните: $7,95 \pm 2,70$ mmol/l, $8,85 \pm 2,45$ mmol/l, $7,78 \pm 1,51$ mmol/l, $8,35 \pm 2,92$ mmol/l и $7,8 \pm 2,92$ mmol/l, на 2-ата, 4-ата, 8-ата и 12-ата седмица.

Средното ниво на HbA_{1c} след 12 седмици лечение с Glucotrol XL[®] се понижава с 0,88%, което е статистически значимо ($p < 0,05$) в сравнение с изходното: $7,70 \pm 1,61\%$ и $6,82 \pm 1,48\%$ (фиг. 2).

Лечението с Glucotrol XL[®] не повлиява значително теглото на пациентите, оценено чрез ИТМ, чиито изходни стойности и тези след 12 седмици са съответно: $28,2 \pm 2,3$ и $27,8 \pm 1,4$ kg/m² (фиг. 3).

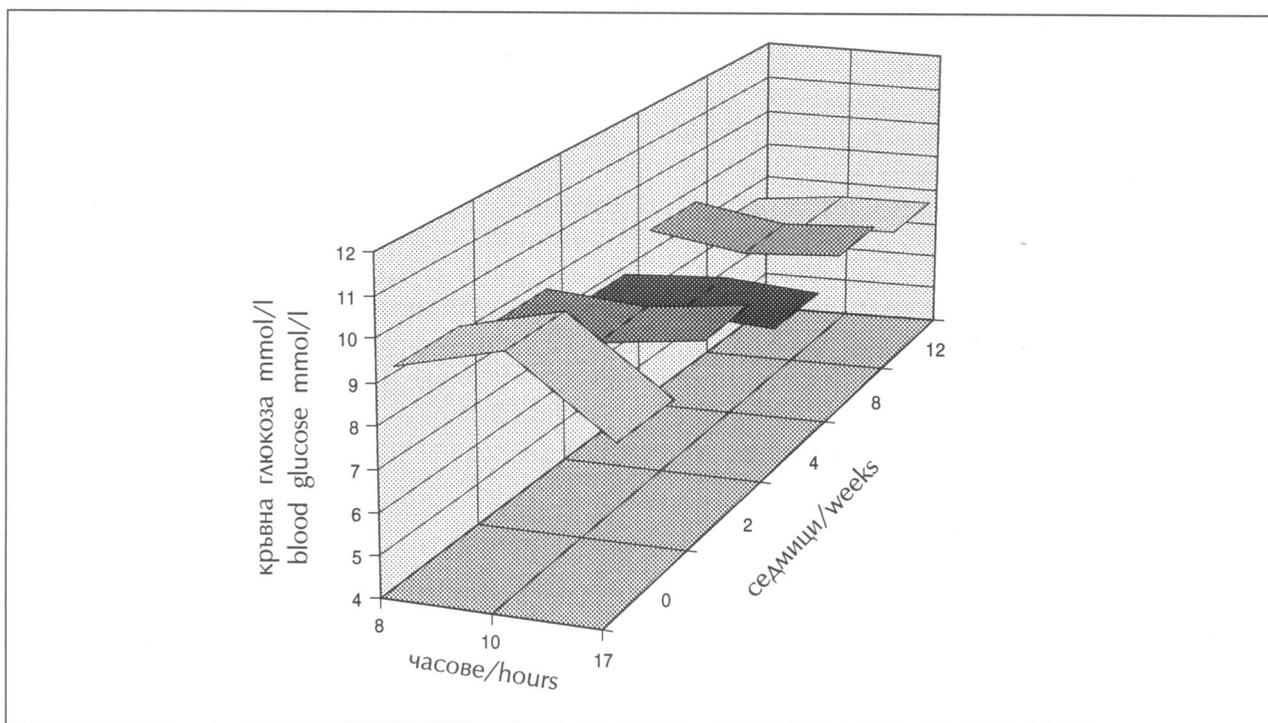
Подобрението на гликемичния контрол се постига със статистически значимо по-ниска средна дневна доза на Glucotrol XL[®] ($6,40 \pm 2,25$ mg или 5 mg, изразена като медiana) в сравнение с обикновена форма на glipizide ($16,45 \pm 7,45$ mg или 15 mg, изразена като медiana) (фиг. 4).

Безопасност

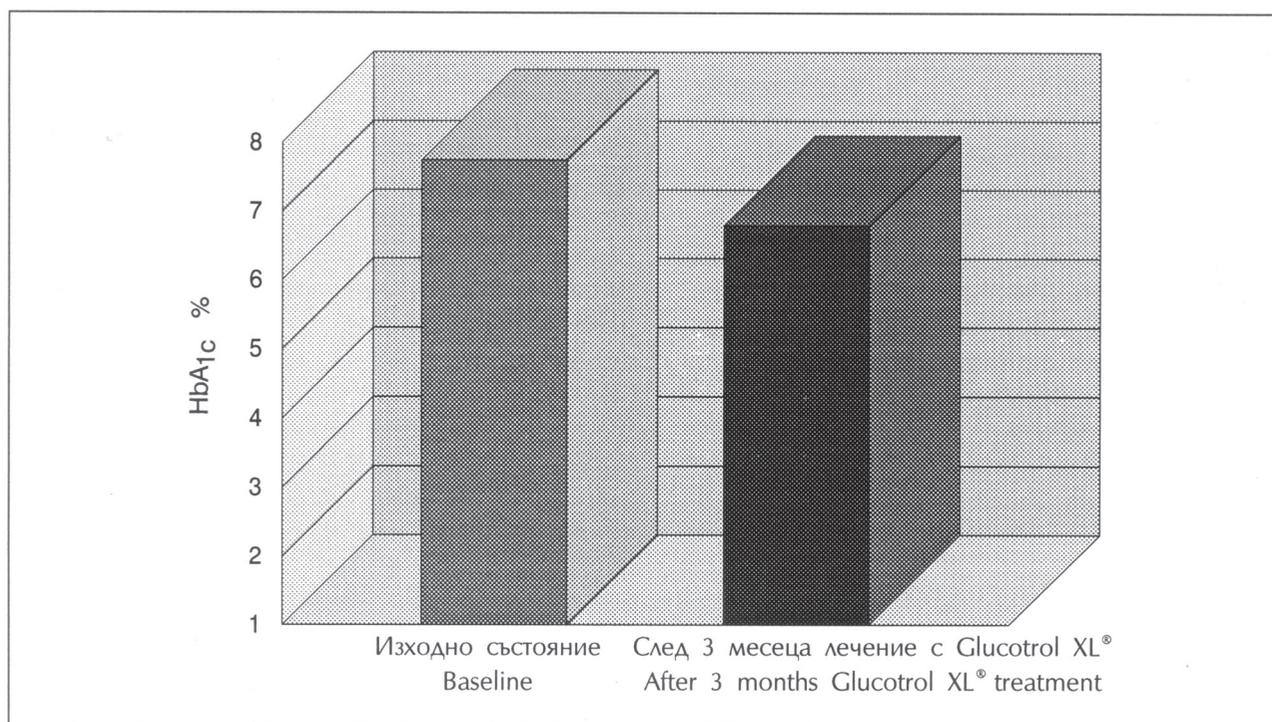
По време на лечението с Glucotrol XL[®] двама от пациентите са съобщили за пълно изчезване на хипогликемичните инциденти, които са имали при лечението с обикновена

Таблица 1. Клинични данни на пациентите
Table 1. Clinical data of the patients

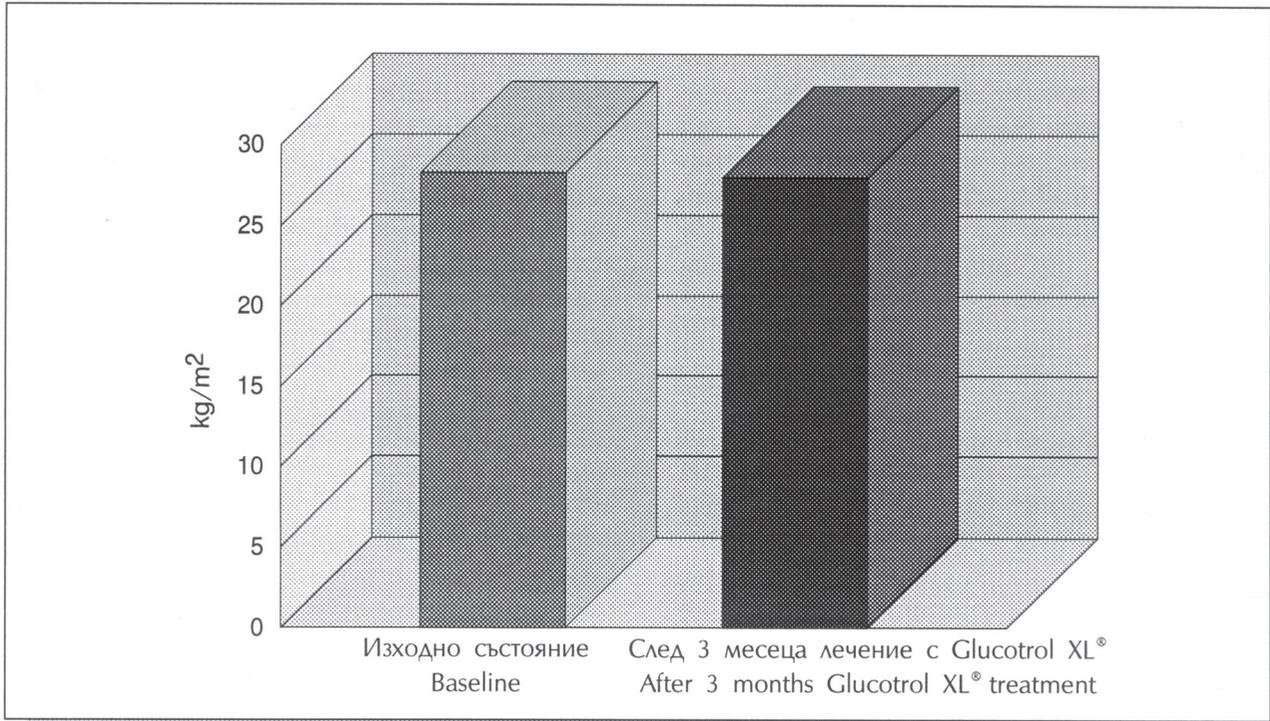
Пол (мъже/жени) Sex (male/female)	Възраст (години) Age (years)	Давност на диабета (години) Duration of diabetes (years)	ИТМ (kg/m ²) BMI (kg/m ²)
21/22	61,17 \pm 9,17	12,92 \pm 3,28	28,20 \pm 2,32



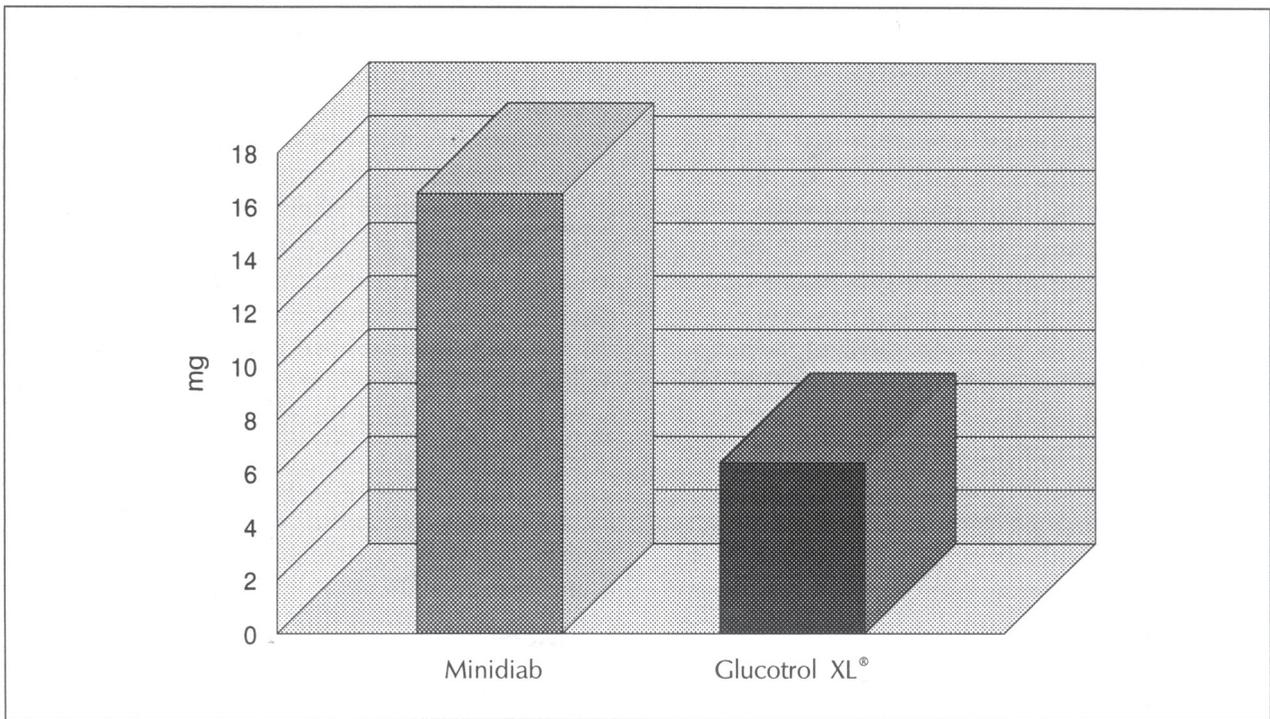
Фиг. 1. Ефект на Glucotrol XL® върху гликемията при пациенти с НИЗЗД
Fig. 1. Effect of Glucotrol XL® on the glycemia in patients with NIDDM



Фиг. 2. Ефект на Glucotrol XL® върху цялостния гликемичен контрол при пациенти с НИЗЗД
Fig. 2. Effect of Glucotrol XL® on the glyceimic control in patients with NIDDM



Фиг. 3. Ефект на Glucotrol XL® върху ИТМ при пациенти с НИЗЗД
Fig. 3. Effect of Glucotrol XL® on the BMI in patients with NIDDM



Фиг. 4. Средна доза на Minidiab и Glucotrol XL®
Fig. 4. Mean dose of Minidiab and Glucotrol XL®

форма glipizide (Minidiab). При нито един от лекуваните с Glucotrol XL® пациенти не са установени хипогликемични прояви.

За периода на наблюдение при един пациент е отбелязана непоносимост към медикамента, изразена с уртикариални кожни обриви.

Един от пациентите сам е прекъснал лечението си поради незадоволителен гликемичен контрол.

ОБСЪЖДАНЕ

Проведеното наблюдение демонстрира благоприятния ефект на Glucotrol XL® върху гликемичния контрол при пациенти с НИЗЗД.

Редукцията на гликемията на гладно и 2 часа след нахранване, както и на HbA_{1c} се постига с минимална доза от 5 mg дневно, приета еднократно сутрин.

Нашето наблюдение е проведено за период от 12 седмици и дава възможност за отчитане както на бързо настъпващия благоприятен ефект на glipizide GITS върху хепаталната глюкозна продукция, измервана обичайно чрез гликемията на гладно, така и върху цялостния гликемичен контрол, включващ и постпрандиалното кръвноглюкозно ниво.

В проучването на Berelowitz et al. (2), в което се сравняват ефектите на glipizide обикновена форма и glipizide GITS, се установява, че при една и съща дозировка от 5 mg последният има по-изразен ефект на понижаване на кръвната глюкоза на гладно. Този ефект се асоциира с по-високото плазмено ниво на гладно на glipizide GITS като резултат от подобрената фармакокинетика на медикамента. Максималната препоръчвана доза на glipizide обикновена форма е 30 mg/ден, разпределена на три приема, докато тази на glipizide GITS варира от 5 до 20 mg/ден, давана само еднократно сутрин в зависимост от отчитаните параметри (14). По-ниското ниво на гликемията на гладно, постигнато с 5 mg glipizide GITS, се асоциира с по-ниски плазмени нива на инсулин и C-peptide, което подкрепя тезата за подобряващия инсулиновата чувствителност ефект на glipizide GITS в сравнение с glipizide обикновена форма (3). Поддържането на по-добър гликемичен конт-

рол на фона на по-ниски нива на циркулиращия плазмен инсулин е основна цел на третирането на пациенти с НИЗЗД, тъй като хиперинсулинемията и периферната инсулинова резистентност се асоциират с кардиоваскуларни усложнения (12).

Simonson et al. установяват повишени постпрандиални плазмени нива на инсулин и C-peptide след прилагане на glipizide GITS в сравнение с плацебо, докато тези нива на гладно не се различават (14). Това вероятно е в основата на подобрената гликемия след хранене, което се установява и при нашите пациенти.

Необходимо е да се подчертае, че формулирането на бързодействащия СУ медикамент glipizide в гастроинтестинална терапевтична система, осигуряваща постоянно плазмено ниво на активното вещество, не превръща glipizide в дългодействащ препарат. Проучванията, сравняващи ефектите на glipizide и glibenclamide, демонстрират фармакодинамичните разлики между двата медикамента (7). Авторите установяват, че след интравенозна инфузия на glipizide пиковата инсулинова секреция настъпва след 10 минути, след което постепенно намалява, докато след инфузия на glibenclamide повишението на инсулина и C-peptide настъпва след 2-ия час (8).

Burge et al. установяват, че glipizide GITS и glibenclamide, приложени в еднаква дозировка при пациенти с НИЗЗД, понижават гликемията на гладно в еднаква степен, но средното инсулиново ниво на групата, третирана с glipizide GITS, е значително по-ниско (3).

Нито един от пациентите, участващи в нашето наблюдение, не съобщава за хипогликемични инциденти по време на лечението с Glucotrol XL®.

При двама от пациентите, които са имали ежедневни хипогликемични прояви при използване на glipizide обикновена форма (Minidiab), последните са изчезнали напълно след приложението на glipizide GITS. Този ефект на медикамента е резултат от терапевтична система, в която е вложен glipizide. Чрез тази система пиковите концентрации на активната субстанция се избягват и страничните ефекти, най-важен от които е хипогликемията, се редуцират. Резултатите от друго проуч-

ване също показват, че glipizide GITS не предизвиква хипогликемични прояви, приложен при възрастни пациенти, които не приемат закуска и спортуват (13).

Данните от настоящото наблюдение сочат, че приложението на новата фармакологична форма glipizide GITS (Glucotrol XL®) при пациенти с НИЗЗД е ефикасно и безопасно.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Коев, Д. Нова фармакологична форма glipizide GITS в лечението на неинсулинозависимия захарен диабет. *Ендокринни заболявания*, 27, 1998, 2,3–9.

2. Berelowitz, M., C. Fischette, W. Cefalu et al. Comparative Efficacy of a Once-daily Controlled-release Formulation of Glipizide and Immediate-release Glipizide in Patients with NIDDM. *Diabetes Care*, 17, 1994, 1460–1464.

3. Burge, M. R., K. Schmitz, L. Tive et al. Epinephrine is the Mechanism of Protection against Sulfonylurea-induced Hypoglycemia in Fasted NIDDM patients. *Diabetes*, 42(Suppl. 2), 1996, 61A.

4. De Fronzo, R. A., D. C. Simonson. Oral Sulfonylurea Agents Suppress Hepatic Glucose Production in Non-insulin-dependent Diabetes Individuals. *Diabetes Care*, 7 (Suppl.), 1984, 72–80.

5. De Fronzo, R. A., A. Goodman and the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of Metformin in Patients with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 333, 1995, 541–549.

6. Eisen S. A., D. K. Miller, R. S. Spitznagel et al. The Effect of Prescribed Daily Dose Frequency on Patients Medication Compliance. *Arch. Intern. Med.*, 150, 1990, 1881–1884.

7. Groop, L., L. Luzi, A. Melander et al. Different Effects of Gliburide and Glipizide on Insulin Secretion and Hepatic Glucose Production in Normal and NIDDM Subjects. *Diabetes*, 36, 1987, 1320–1328.

8. Groop, L., N. Barzilai, K. Ratheiser, L. Luzi et al. Dose-dependent Effects of Gliburide on Insulin Secretion and Glucose Uptake in Humans. *Diabetes Care*, 14, 1991, 724–727.

9. Lebovitz, H. Oral antidiabetic agents. In: Joslin Diabetes Mellitus (Eds. C. R. Kahn and G. C. Weir), 13th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994, 508–529.

Минималната доза (5 mg) от медикамента, приета еднократно сутрин, подобрява гликемията на гладно и постпрандиално и като резултат от това – и цялостния контрол на заболяването в сравнение с 15 mg glipizide обикновена форма (Minidiab), без това да води до повишаване на телесното тегло при пациенти с НИЗЗД.

10. Leibowitz, G., E. Cerasi. Sulphonylurea Treatment of NIDDM Patients with Cardiovascular Disease: a Mixed Blessing. *Diabetologia*, 39, 1996, 5, 503–514.

11. Melander, A. Clinical Pharmacology of Sulfonylureas. *Metabolism*, 36 (Suppl.), 1987, 12–16.

12. Reavan, G. M., Role of Insulin Resistance in Human Disease (syndrome X): an Expanded Definition. *Annu Rev. Med.*, 44, 1993, 121–131.

13. Riddle, M., P. McDaniel. Glipizide GITS does not Increase the Hypoglycemic Effect of Missing Breakfast and Mild Exercising. *Diabetes*, 44 (Suppl. 1), 1995, 107A.

14. Simonson, D., I. Kourides, M. Feinglos et al. Efficacy, Safety and Dose-response Characteristics of Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System on Glycaemic Control and Insulin Secretion in NIDDM. *Diabetes Care*, 20, 1997, 4, 597–606.

15. Swanson, D. R., B. L. Barclay, P. S. L. Wong et al. Nifedipine Gastrointestinal Therapeutic System. *Am. J. Med.*, 83, 1987, 3–9.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Малина Петкова
Диабетен център
Православна поликлиника „Св. Ев. Лука“
ул. „Позитано“ 10, 1000 София

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Malina Petkova, MD
Diabetes Center, Orthodox Polyclinic „St. Luca“
10, Pozitano Str., 1000 Sofia, Bulgaria

Лечение на тежка диабетна невропатия с α -липоева киселина

Цв. Танкова, Д. Коев, Л. Даковска, Р. Савова*, И. Литвиненко*,
Б. Ангелова*, К. Коприварова*, П. Ангелова

Клиника по диабетология, Клиничен център по ендокринология
и геронтология, Медицински университет – София

*Катедра по педиатрия, Медицински университет – София

Treatment of Severe Diabetic Neuropathy with α -lipoic Acid

Tsv. Tankova, D. Koev, L. Dakovska, R. Savova*, I. Litvinenko*,
B. Angelova*, K. Koprivarova*, P. Angelova

Clinic of Diabetology, Clinical Center of Endocrinology and Gerontology,
Medical University – Sofia

*Clinic of Paediatrics, Medical University – Sofia

Резюме

При 20 пациенти със захарен диабет тип 1 и тежка диабетна невропатия на средна възраст $39,1 \pm 9,9$ г. и с давност на диабета $16,2 \pm 4,8$ г. проведохме лечение с Tiogamma (Wörwag Pharma) по схема – 10 дни Tiogamma inject 600 mg i. v., след което 50 дни Tiogamma oral 600 mg. На 10-ия ден установихме снижение на болката с 39% ($p < 0,01$), а в края на втория месец – с 81% ($p < 0,001$). Вибрационният усет бе намален при всички пациенти преди лечението – $1,83 \pm 1,6$ на върха на палеца, $1,98 \pm 1,5$ на първа метатарзална кост и $3,59 \pm 1,2$ на медиалния малеол, като на 60-ия ден достигна съответно $4,13 \pm 1,8$ ($p < 0,001$), $4,39 \pm 1,7$ ($p < 0,02$) и $5,0 \pm 0,6$ ($p < 0,05$). Установихме подобрене в индекса, характеризиращ те-

Abstract

20 patients with type 1 diabetes and severe diabetic neuropathy, of mean age $39,1 \pm 9,9$ years and mean duration of diabetes $16,2 \pm 4,8$ years were treated with α -lipoic acid – Tiogamma (Wörwag Pharma) for 10 days 600 mg daily i. v., thereafter 600 mg p. o. for 50 days. On the 10th day we found a decrease of 39% in pain ($p < 0,01$) and by the end of the 2th month it fell by 81% ($p < 0,001$). Vibration perception threshold was reduced in all patients before treatment – mean $1,83 \pm 1,6$ at the great toe, $1,98 \pm 1,5$ at the 1st metatarsal and $3,59 \pm 1,2$ at the medial malleolus, and by the end of second month it reached mean $4,13 \pm 1,8$ ($p < 0,001$), $4,39 \pm 1,7$ ($p < 0,02$) and $5,0 \pm 0,6$ ($p < 0,05$), respectively. There was a significant improvement in the score, charac-

жестта на автономната сърдечна невропатия – от $7,13 \pm 0,7$ на $4,75 \pm 1,6$ ($p < 0,01$) след лечението. Наблюдавахме подобрене в индекса на Валсалва – от $1,06 \pm 0,03$ изходно на $1,15 \pm 0,06$ на 60-ия ден; в теста с дълбоко дишане – от $2,8 \pm 2,1$ на $10,0 \pm 4,1$, и в ортостатичната проба – от $0,985 \pm 0,02$ на $1,01 \pm 0,02$. Промяната на систолното налягане при ортостатичната проба спадна от $20,6 \pm 10,8$ mm Hg на $9,4 \pm 8,8$ mm Hg след лечението. ЕМГ показва тенденция към нарастване скоростта на проводимост на някои нерви. След завършване на лечението установихме промяна в лабораторните показатели, характеризиращи състоянието на окислителен стрес – тоталният антиоксидантен капацитет на серума нарасна от 21,02 на 23,26 $\mu\text{g H}_2\text{O}_2/\text{ml}/\text{min}$, серумната SOD активност – от 264,52 на 316,53 U/l, и еритроцитната SOD – от 0,939 на 1,125 U/gHb.

Резултатите ни показват, че Tiogamma е ефективно средство при тежка периферна и автономна диабетна невропатия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диабетна невропатия, α -липоева киселина, вибрационен усет.

Диабетната невропатия е едно от най-честите усложнения на захарния диабет, което се среща при около 50% от пациентите (10). Основните ѝ клинични форми са периферната полиневропатия и автономната невропатия. Тежките степени на тези две форми водят до инвалидизиране на пациентите и силно влошават качеството им на живот.

Лечението на диабетната невропатия все още не е достатъчно ефективно. Оптималният контрол на диабета е крайъгълният камък в лечението на диабетната невропатия. През 1993 г. завърши 10-годишно проучване в САЩ и Канада, известно като DCCT (проучване за контрола и усложненията на захарния диабет), което показва, че поддържането на добър контрол при захарен диабет тип 1 намалява риска от развитие на диабетна невропатия с 60% (7). Резултатите от 20-годишното проучване UKPDS (проспективно проучване за диабета във Великобритания), които бяха

теризирани тежкостта на кардиоваскуларна автономна невропатия – от $7,13 \pm 0,7$ до $4,75 \pm 1,6$ след края на лечението ($p < 0,01$). Наблюдавахме подобрене в индекса на Валсалва – от $1,06 \pm 0,03$ изходно на $1,15 \pm 0,06$ на 60-ия ден; в теста с дълбоко дишане – от $2,8 \pm 2,1$ до $10,0 \pm 4,1$; и в ортостатичната проба – от $0,985 \pm 0,02$ до $1,01 \pm 0,02$. Промяната на систолното налягане при ортостатичната проба спадна от $20,6 \pm 10,8$ до $9,4 \pm 8,8$ mm Hg на 60-ия ден. ЕМГ показва тенденция към нарастване скоростта на проводимост на някои нерви. След завършване на лечението установихме промяна в лабораторните показатели, характеризиращи състоянието на окислителен стрес – тоталният антиоксидантен капацитет на серума нарасна от 21,02 до 23,26 $\mu\text{g H}_2\text{O}_2/\text{ml}/\text{min}$, серумната SOD активност – от 264,52 до 316,53 U/l, и еритроцитната SOD – от 0,939 до 1,125 U/gHb.

Нашето опитие подсказва, че α -липоева киселина е ефективно средство при тежка периферна и автономна диабетна невропатия.

KEY WORDS: diabetic neuropathy, α -lipoic acid, vibration perception threshold.

представени на 34-ия конгрес на Европейската асоциация за проучване на диабета през септември 1998 г. в Барселона, показваха, че и при захарен диабет тип 2 добрият гликемичен контрол намалява риска от хронични усложнения на диабета, включително и диабетна невропатия, независимо от това, с какви хипогликемизиращи средства е постигнат (17). Въпреки това обаче и при отличен контрол на диабета част от пациентите с диабет развиват диабетна невропатия. Патогенетичните методи за лечение на диабетната невропатия включват използване на алдозо-редуктазни инхибитори (потискащи полиоловия път на обмяна на глюкозата в нервната клетка), аминокиселини (потискащи неензимното гликиране на белтъци в съдовата стена и в нерва), ганглиозиди, нервни растежни фактори, ацетил-L-карнитин и др. (3, 5). Те обаче не са довели до очакваните резултати, което налага търсене на нови средства за лечение на диабетната невропа-

тия. Доскоро най-често се прилагаше симптоматично лечение (3, 5, 19). Добри резултати бяха постигнати при лечение на диабетна невропатия с липоразтворимия бенфотиамин, но този медикамент е ефективен предимно при леките и умерено тежките форми на диабетна невропатия (1, 2, 16). Остава открит въпросът за лечението на тежките форми на автономна невропатия, при която възможностите са сведени изцяло до симптоматично повлияване на оплакванията (3, 4, 19).

Известно е, че в патогенезата на диабетната невропатия си взаимодействат редица фактори – съдови, метаболитни, невротрофни и др. (18). Напоследък все по-често се отбелязва ролята на окислителния стрес при редица заболявания, включително и при диабетната невропатия (6, 12). В организма непрекъснато се образуват свободни радикали, което става в хода на нормалните клетъчни окислителни процеси. Те обаче своевременно се елиминират от естествената антиоксидантна защита на организма (витамин С, витамин Е, глутатион), така че между двата процеса съществува баланс. Когато този процес е нарушен, в организма се натрупват свободни радикали. При диабетната невропатия има редица патологични процеси, които стимулират образуването на свободни радикали. Известно е, че при хипергликемия в нервната тъкан се осъществява полиолов път на обмяна на глюкозата, при който се натрупват сорбитол и фруктоза. Наред с това обаче при този процес се изчерпва НАДФН, който е необходим за образуване на редуцираната форма на естествените антиоксидантни системи. В резултат на диабетната микроангиопатия, ангажираща *vasa nervorum*, настъпва хипоперфузия на нерва, хипоксия, която стимулира образуването на свободни радикали. Хемореологичните промени в нерва също допринасят за това. В резултат на натрупването на свободни радикали в нерва настъпват сериозни промени – липидна пероксидация на мембраните на нервните клетки и Швановите клетки, структурни промени (13).

Поради това и опитът за патогенетичното лечение естествено би трябвало да е насочен към стимулиране на антиоксидантната защита, за да има пълноценно елиминиране на свободните радикали. Възниква тезата за

лечение на диабетната невропатия с антиоксиданти (3, 5, 6, 11, 15).

Алфа-липоевата киселина е универсален антиоксидант, тъй като притежава директно (пряко залавя свободни радикали) и индиректно (участва в рециклирането на други естествени антиоксиданти – витамин С, витамин Е и редуциран глутатион) антиоксидантно действие (13). През последните години бяха проведени редица проучвания с α -липоева киселина при хора и експериментални животни. М. Nagamatsu et al. от Минесота установяват, че след прилагане на α -липоева киселина при експериментална диабетна невропатия значимо намаляват окислителния стрес, липидната пероксидация, подобряват се нервният кръвен ток и скоростта на нервна проводимост (12). В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване в Германия (ALADIN – Alpha-Lipoic Acid in Diabetes Neuropathy) Ziegler et al. установяват значително подобряване на клиничните оплаквания при 328 пациенти с НИЗЗД с дистална симетрична невропатия (20). В друго рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване в Германия (DEKAN – Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie) Ziegler et al. установяват значително подобряване на сърдечната автономна невропатия при 73 пациенти с НИЗЗД (21).

Цел на настоящото проучване бе да изследваме влиянието на лечението с α -липоева киселина (Thiogamma) при пациенти с тежка форма на периферна и автономна диабетна невропатия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Лечението с α -липоева киселина (Thiogamma, Wörwag Pharma) бе приложено в Клиниката по диабетология, КЦЕГ, при 20 пациенти с диабет тип 1 с тежка форма на диабетна невропатия – 13 жени и 7 мъже, на средна възраст $39,1 \pm 9,9$ г. и с давност на захарния диабет $16,2 \pm 4,8$ г.

Лечението проведохме по схема (9, 11, 14, 15, 20):

10 дни – Thiogamma inject 600 mg дневно (разтворът е светлочувствителен, по-

ради което се вливаше със светлоизолиращо покритие, за 30–40 минути, разтворен в 0,9% разтвор на NaCl), след което

50 дни – Thiogamma oral 600 mg дневно.

Преди започване на лечението, на 10-ия ден и на 60-ия ден проследихме следните показатели:

- Субективни оплаквания на пациентите;
- Болка (оценена по 20-степенната скала на McGill от самите болни);
- Неврологичен статус;
- Усет за натиск с монофиламент 10 g (4);
- Термочувствителност (способност за разграничаване на топло от студено);

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

- При част от болните (n=14) проведохме тестовете на Ewing (8) за сърдечна автономна невропатия – проба на Валсалва (нормален индекс $\geq 1,21$), дълбоко дишане (норма ≥ 15) и ортостатична проба (норма за индекс 30:15 $\geq 1,04$, за промяната в систолното налягане ≤ 10 mm Hg);

- При част от пациентите (n=9) в хода на лечението бе проведено електромиографско изследване на сетивни и моторни нерви. Анализирани са скорост на провеждане, амплитуда и дистални латентни времена;

- Лабораторни показатели, характеризирани състоянието на окислителен стрес – тотален антиоксидантен капацитет на серума, серумна SOD (супероксиддизмутазна) активност и еритроцитна SOD активност;

- Гликемичен контрол и мастна обмяна – HbA_{1c}, фруктозамин, холестерол, триглицериди, HDL-холестерол.

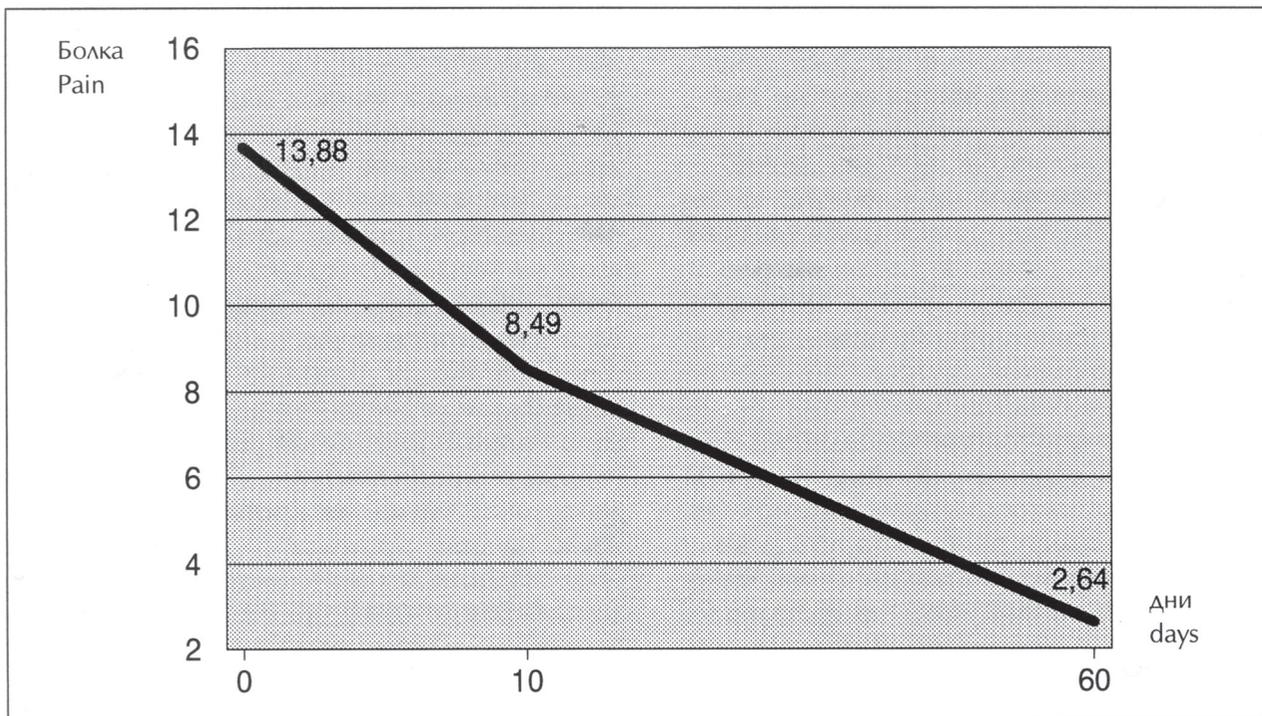
РЕЗУЛТАТИ

Субективните оплаквания от изтръпване, мравучкане на пръстите на краката, по хо-

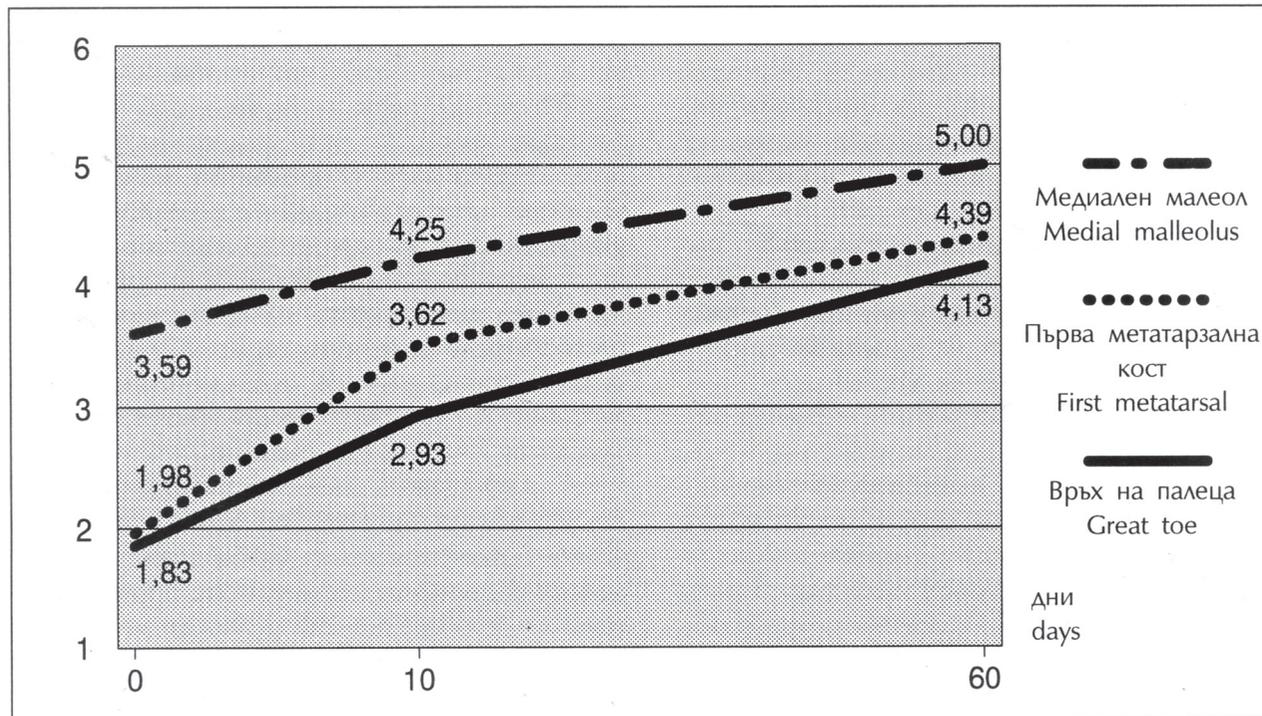
дилата намаляха още към края на десетдневния период и почти отзвучаха в края на лечението. Болката значимо намаля, като на 10-ия ден установихме снижение с 39% (от 13,9 преди лечението на 8,5), а в края на втория месец – с 81% (на 2,6) (фиг. 1). При много от пациентите болката напълно отзвуча към края на лечението. При част от тях силните болки, обхващащи подбедриците и ходилата, намаляха по интензивност, наблюдава се постепенно им дистализиране, като в края на лечението при някои остана да персистира само известна лека болка или дискомфорт в най-дисталните части на долните крайници. Няколко от пациентите съобщиха за изчезване на нощните крампи.

Преди започване на лечението при всички болни бе установен силно снижен вибрационен усет – $1,83 \pm 1,6$ на върха на палеца, $1,98 \pm 1,5$ на първа метатарзална кост и $3,59 \pm 1,2$ на медиалния малеол. Още на 10-ия ден вибрационният усет се увеличи средно с $0,6$ – $1,5$ – на върха на палеца достигна $2,93 \pm 1,2$, на първа метатарзална кост – $3,62 \pm 1,3$, и на медиалния малеол – $4,25 \pm 0,9$. На 60-ия ден вибрационният усет надхвърли патологичната граница и достигна $4,13 \pm 1,8$ ($p < 0,001$) на върха на палеца, $4,39 \pm 1,7$ ($p < 0,02$) на първа метатарзална кост и $5,0 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) на медиалния малеол (фиг. 2). При част от пациентите се подобри усетът за натиск, изследван с помощта на 10 g монофиламент – преди лечението изследването беше позитивно при 15% от пациентите, а след лечението се позитивира при 50% от тях. Преди лечението термочувствителността бе запазена при 15% от пациентите, а след лечението се повлия благоприятно и се възстанови при 40% от пациентите.

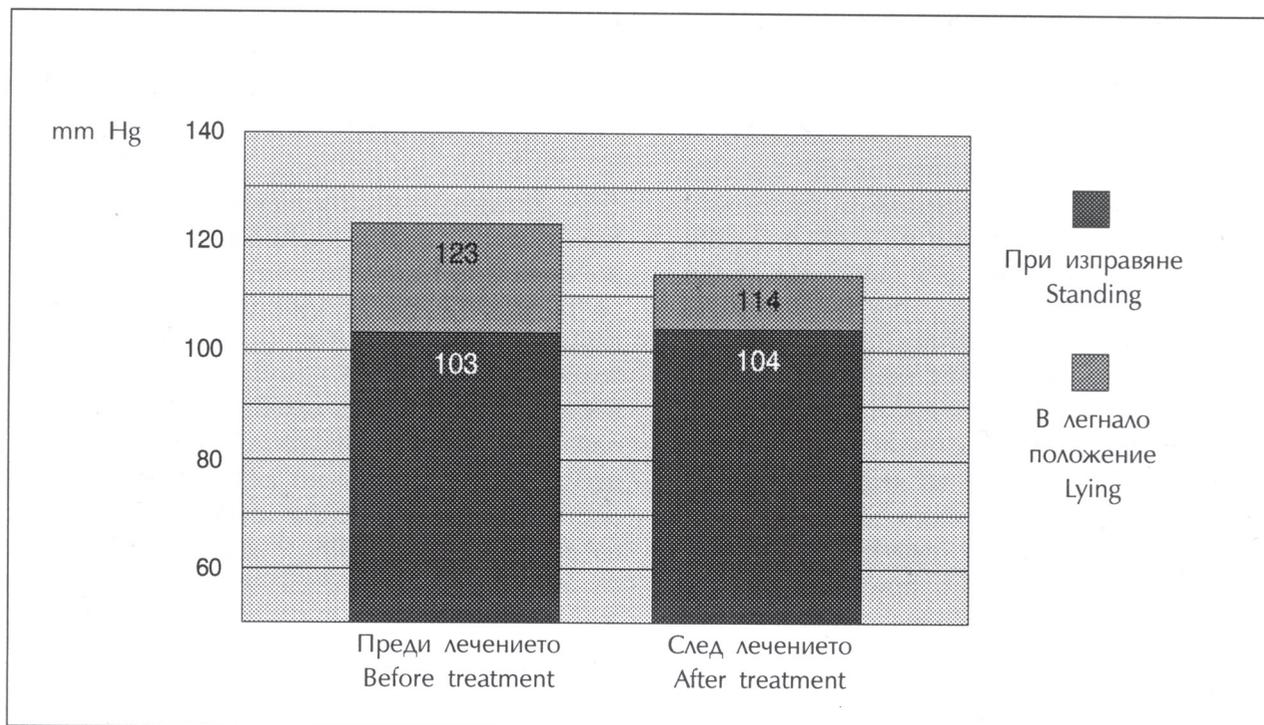
Автономната диабетна невропатия има редица изяви. Тежестта на диабетната автономна сърдечна невропатия бе оценена с индекс (0–8), включващ тежестта на промяна във всяка от пробите на Ewing. Преди лечението индексът за тежест на автономната сърдечна невропатия бе $7,13 \pm 0,7$, а на 60-ия ден се снижи до $4,75 \pm 1,6$ ($p < 0,01$). Наблюдавахме подобрение в индекса на Валсалва – от $1,6 \pm 0,03$ изходно на $1,15 \pm 0,06$ на 60-ия ден (от патологичната в граничната област), в тес-



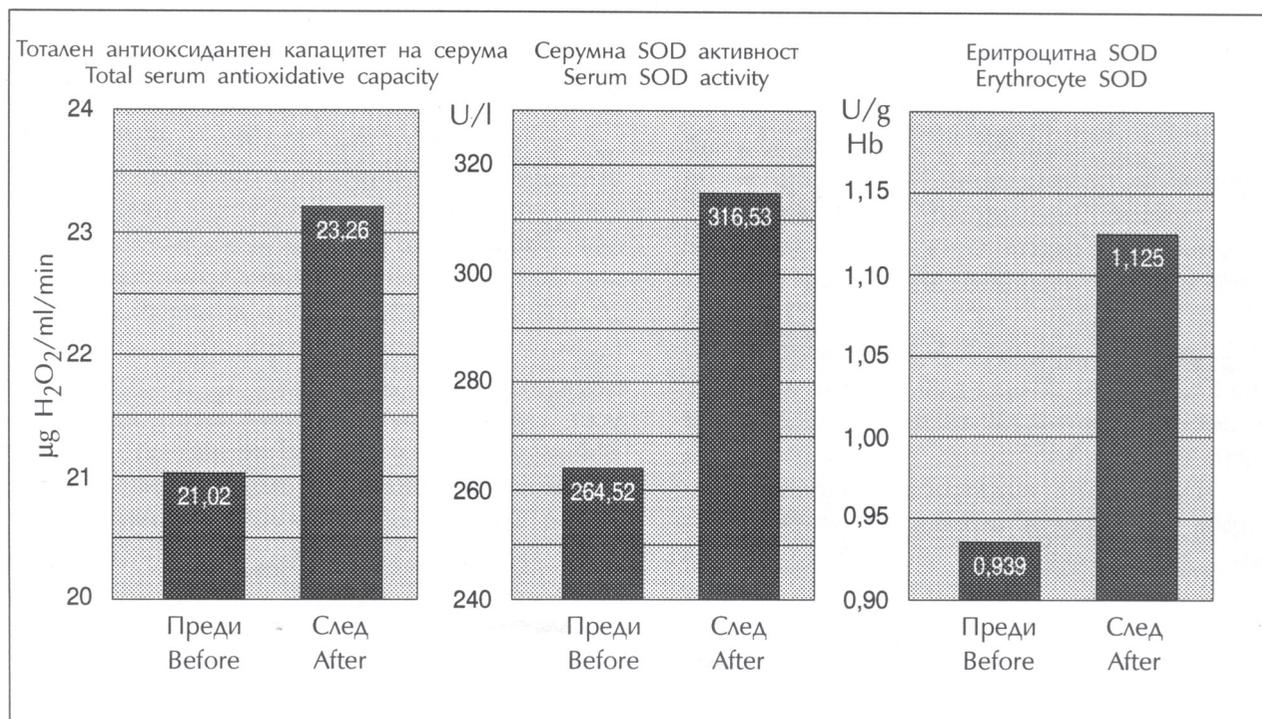
Фиг. 1. Промяна на болката в хода на лечението с α -липоева киселина
Fig. 1. Improvement of pain symptoms during α -lipoic acid therapy



Фиг. 2. Промяна на вибрационния усет в хода на лечението с α -липоева киселина
Fig. 2. Vibration perception threshold in α -lipoic acid treated patients



Фиг. 3. Промяна на систолното налягане при ортостатична проба преди и след лечение с α -липоева киселина
Fig. 3. Changes in systolic blood pressure response to standing up before and after α -lipoic acid treatment



Фиг. 4. Лабораторни показатели за окислителен стрес преди и след лечение с α -липоева киселина
Fig. 4. Laboratory parameters of oxidative stress before and after α -lipoic acid treatment

та с дълбоко дишане – от $2,8 \pm 2,1$ на $10,0 \pm 4,1$ (от патологичната област към граничната), и в ортостатичната проба – от $0,985 \pm 0,02$ на $1,01 \pm 0,02$. Установихме благоприятен ефект на лечението и по отношение повлияване на промяната в систолното налягане при провеждането на ортостатичната проба – от разлика $20,6 \pm 10,8$ mm Hg преди лечението (промяна от 123 mm Hg в легнало положение на 102,4 mm Hg при изправяне) на $9,4 \pm 8,8$ mm Hg (от 114 mm Hg в легнало положение на 104,6 mm Hg при изправяне) (фиг. 3). При две пациентки наблюдавахме благоприятно повлияване на диабетна ентеропатия – в края на лечението диаричните изхождания почти напълно отзвучаха и дефекациите се нормализираха, а при една пациентка с редуване на обстипация и диария установихме регулиране на дефекациите в края на лечението. При трима пациенти в хода на лечението отзвучаха оплакванията от виене на свят, нестабилност при изправяне. При една пациентка изчезнаха невропатни отоци на долните крайници.

ЕМГ-изследването на някои двигателни и сетивни нерви (n. peroneus, n. suralis) показва тенденция към нарастване скоростта на проводимост на нервите без промяна в дисталните латентни времена и амплитудите.

След завършване на курса на лечение установихме благоприятно повлияване и на лабораторните показатели, характеризиращи състоянието на окислителен стрес – тоталният антиоксидантен капацитет на серума нарасна от $21,02 \pm 2,13$ на $23,26 \pm 1,94$ $\mu\text{g H}_2\text{O}_2/\text{ml}/\text{min}$, серумната SOD активност – от $264,52 \pm 21,08$ на $316,53 \pm 30,74$ U/l, и SOD в еритроцити – от $0,939 \pm 0,05$ на $1,125 \pm 0,18$ U/gHb (фиг. 4).

Пациентите поддържаха задоволителен контрол на диабета в хода на лечението – HbA_{1c} преди лечението бе $8,04 \pm 0,8\%$, а след лечението – $7,96 \pm 1,0\%$; фруктозаминът – съответно $4,92 \pm 1,8$ и $3,93 \pm 1,6$ mmol/l. Триглицеридите ($1,10 \pm 0,8$ mmol/l преди лечението, $1,28 \pm 0,7$ mmol/l на 60-ия ден), холестеролът ($5,13 \pm 0,9$ mmol/l преди лечението, $5,90 \pm 1,1$ mmol/l след завършване на лечението) и HDL-холестеролът (изходно $2,297 \pm 0,9$ mmol/l, след лечението $2,35 \pm 0,7$

mmol/l) не показаха съществена промяна в хода на лечението.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от лечението на болни с тежка периферна и автономна диабетна невропатия с α -липоева киселина (Thiogamma) са окуражителни. Приложили сме схема на двумесечно лечение – с 10-дневен период на венозно приложение, след което 50-дневен период на перорално лечение. Препаратът се понасяше добре, в хода на проучването не наблюдавахме странични ефекти от приложението му. Дневната доза избрахме на базата на проучването ALADIN, в което Ziegler et al. са използвали парентерално дозировки 100 mg, 600 mg и 1200 mg и са установили, че оптимален ефект се постига при доза 600 mg дневно (20). Схемата на лечение с α -липоева киселина, която сме приложили, се различава от тази в посочени по-горе проучвания. В ALADIN курсът на лечение при периферна диабетна невропатия е включвал 14 инфузии на 600 mg α -липоева киселина в рамките на 3 седмици и с прекъсвания в почивните дни. Вероятно кратката продължителност на лечението е позволила на авторите да анализират предимно повлияването на клиничните оплаквания на пациентите. Нашите резултати по отношение на клиничното повлияване на пациентите са аналогични на установените в посочените по-горе двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания (15, 20, 21), но ние сме анализирали и редица допълнителни обективни параметри – усет за натиск, термочувствителност, вибрационен усет, ЕМГ, лабораторни показатели. Благоприятният ефект по отношение на автономната диабетна невропатия е сходен с наблюдавания в други проучвания (21) независимо от това, че ние сме използвали стандартните проби на Ewing за сърдечна автономна невропатия, а в DEKAN е прилаган спектрален анализ на вариабилитета на сърдечната честота. Опитът ни показва, че началният период на венозно приложение е от изключителна важност в цялостната схема на лечението, което е наблюдавано и в други проучвания (14). Разбира се, важно е диабетната невропатия

да се установи в ранен етап от развитието ѝ, тъй като тогава промените са обратими и лечението е по-ефективно. Не трябва да се изчака да се достигне точката на необратимост, след която практически нищо не би могло да се направи. Наши предишни проучвания с препарата бенфотиамин показаха добри резултати при лека и умерено тежка периферна невропатия, но пациентите с тежка невропатия не се повлияха така благоприятно (1, 2). Част от пациентите, включени в настоящото проучване, са именно такива, които не са се повлияли от лечение с бенфотиамин. Трябва да се има предвид, че поддържането на добра компенсация на захарния диабет е абсолютно задължително усло-

вие при терапевтичния подход към диабетна невропатия (DCCT, UKPDS) (7, 17).

В заключение, α -липоевата киселина повлиява съществено състоянието на окислителен стрес при диабетици с невропатия и по този начин оказва ефект върху един от основните патогенетични механизми за развитие на диабетна невропатия. Нашият опит досега показва, че лечението с антиоксиданта α -липоева киселина повлиява благоприятно клиничните оплаквания на пациентите, повърхностната и дълбоката сетивност, редица обективни и субективни показатели на автономната диабетна невропатия и е ефективно средство за лечение на тежка периферна и автономна диабетна невропатия.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Коев, Д., Ц. Танкова, С. Симеонов, Е. Георгиева, Л. Попатанасов, П. Велкова, Л. Коева, И. Рашева, М. Даскалова, С. Златева, В. Христов, Л. Филипов. Лечение на болни с диабетна невропатия с Milgamma и Milgamma N (мултицентрово проучване). *Ендокринология*, 2, 1997, 1, 12–16.
2. Танкова, Ц., А. Христова, Д. Коев. Лечение на болни с диабетна невропатия с Milgamma N. *Ендокринология*, 1, 1996, 3, 57–61.
3. Boulton, A. J. M. New Treatments for Diabetic Neuropathy. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, 3, 1996, 330–334.
4. Boulton, A. J. M., J. A. J. Ervell. Guidelines for the Diagnosis and Out-patient Management of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetic Medicine*, 15, 1998, 6, 508–514.
5. Calissi, P. T., L. Jaber. Peripheral Diabetic Neuropathy: Current Concepts in Treatment. *Ann. Pharmacother.*, 29, 1995, 769–777.
6. Cameron, N. E., M. A. Cotter, E. K. Maxfield. Antioxidant Treatment Prevents the Development of Peripheral Nerve Dysfunction in Streptozotocin-diabetic Rats. *Diabetologia*, 1994, 36, 299–304.
7. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Development and Progression of Neuropathy. *Ann. Intern. Med.*, 122, 1995, 561–568.
8. Ewing, D. J., C. Marty, R. Young, B. Clarke. The Value of Cardiovascular Function Tests: 10 years Experiences in Diabetes. *Diabetes Care*, 1985, 8, 491–498.
9. Hermann, R., G. H. Gleiter, G. Niebch, P. Ruus, H. J. Wildgrube, H. Nowak. α -liponsaure (Thioctsaure) – aktueller stand zur enantioselektiven phar-

makinetik bei gesunden und diabetikern. *Diabetes und Stoffwechsel*, 1996, 5, 5–11.

10. Kempner, P. (Ed.). Neuropathies. Springer Verlag, 1997.

11. Merz, P. G., S. Rietbrock, A. Schrodtter, D. Loew, V. K. Kirkov. Orales α -liponsaurepreparat erweist gute bioverfugbarkeit. *Therapie Woche*, 23, 1995, 1367–1370.

12. Nagamatsu, M., K. K. Nickander, J. Schmeizer, A. Raya, D. Wittrock, H. Tritschler, P. Low. Lipoic acid Improves Nerve Blood Flow, Reduces Oxidative Stress and Improves Distal Nerve Conduction in Experimental Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*, 18, 1995, 8, 1160–1167.

13. Packer, L., E. Witt, H. Tritschler. Alpha-lipoic Acid as a Biological Antioxidant. *Free Radical Biology & Medicine*, 19, 1995, 2, 227–250.

14. Peter, G., H. O. Borbe. Untersuchungen zur absorption und verteilung der thioctsaure als grundlage der klinischen wirksamkeit bei der behandlung der diabetischen polyneuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel*, 1996, 5, 12–16.

15. Rosak, S., P. Hoffken, W. Balthes, H. Drinda, H. Ulrich, H. J. Tritscher, M. Elze, H. Blume. Untersuchungen zur bioverfugbarkeit von alpha-liponsaure (Thioctsaure) bei typ-I- und typ-II-diabetikern mit diabetischer neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel*, 1996, 5, 23–26.

16. Stracke, H., A. Lindemann, K. Federlin. A Benfotiamine-vitamin B Combination in Treatment of Diabetic Polyneuropathy. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1996, 104, 311–316.

17. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-glucose Control with Sulphonylureas or Insulin Compared with Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet*, 1998, 352, 837–853.

18. Ward, J. D. Diabetic Neuropathy. In: International textbook of diabetes mellitus. (Eds. K. G. M. M. Alberti, R. A. De Fronzo, H. Keen, P. Zimmet). John Wiley

and sons, Chichester–New York–Brisbane–Toronto–Singapore, 1992 (Vol.2), 1385–1414.

19. Wright, J. Review of the Symptomatic Treatment of Diabetic Neuropathy. *Pharmacotherapy*, 1994, 14, 689–697.

20. Ziegler, D., M. Hanefeld, K. J. Ruhnau, H. P. Meißner, M. Lobisch, K. Schutte, F. A. Gries and the ALADIN study group. Treatment of Symptomatic Diabetic Peripheral Neuropathy with the Antioxidant α -lipoic Acid. *Diabetologia*, 1995, 38, 1425–1433.

21. Ziegler, D., H. Schatz, F. Conrad, F. A. Gries, H. Ulrich, G. Reichel. Effects of Treatment with the Antioxidant α -lipoic Acid on Cardiac Autonomic Neuropathy in NIDDM Patients. *Diabetes Care*, 20, 1997, 3, 369–373.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Цветалина Танкова
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

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

Случай на болен със синдром на Wolfram

М. Боянов, А. Ангелинин, П. Попиванов, М. Протич

Клиника по ендокринология, Медицински университет – София

A Case-report of Wolfram Syndrome

M. Boyanov, A. Angelinin, P. Popivanov, M. Protich

Clinic of Endocrinology, Medical University – Sofia

Резюме

Описан е един рядко наблюдаван в клиничната практика синдром, съчетаващ инсулинозависим захарен и неврогенен безвкусен диабет, атрофия на оптичните нерви и сензонеуронна глухота. Представена е кратка литературна справка за етиологията, патофизиологията и естествения ход на болестта. Представени са клиничната находка, хормоналните резултати и данните от специализираните изследвания при наблюдавания болен. Установява се наличието на типичната за синдрома характеристика, както и някои допълнителни ендокринни смущения. Накратко са разгледани диференциалната диагноза и проведеното лечение.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: синдром на Wolfram, захарен диабет, оптична атрофия.

Синдромът на Wolfram е описан за първи път от едноименния автор през 1938 г., а по-пълно описание дават Cremers et al. през 1977 г. (5). Касае се за рядко наследствено невродегенеративно заболяване, за което е характерна съчетаната изява на захарен и безвкусен диабет, атрофия на оптичния нерв, на-

Abstract

We describe a rare syndrome in clinical practice, comprising insulin-dependent diabetes mellitus, neurogenic diabetes insipidus, optic atrophy and sensorineural deafness. A short review is presented on its etiology, pathophysiology and natural course. The clinical findings, hormonal results and special investigation data of this patient are listed. The syndrome presents with its typical characteristics as well as with other endocrine disorders. Differential diagnosis and treatment are briefly discussed.

KEY WORDS: Wolfram syndrome, diabetes mellitus, optic atrophy.

мален слух. В литературата се обозначава със съкращението DIDMOAD (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness) (1, 10). Честотата му на разпространение е проучвана от английски автори (2, 9) – 1 на 770 000 или общо 45 случая във Великобритания.

Заболяването се унаследява автономно-

рецесивно (1), като са описани дефекти както на ядрената, така и на митохондриалната ДНК. Понастоящем се описва генна аномалия в късото рамо на хромозома 4 (4, 5, 6), както и особености на митохондриалната ДНК – делеции (3), точкови мутации (9). DIDMOAD се разглежда като болест на митохондриалната ДНК, подобно на т. нар. наследствена оптична невропатия на Leber (LHON) или предаван от майката захарен диабет и глухота (MIDD) (10).

Патологичните особености на митохондриалната ДНК се експресират до 80–90% в засегнатите тъкани. При аутопсия на починал с този синдром (7) са описани атрофия на олфакторния булбус и трактус, на оптичните нерви и хиазмата, загуба на фибри в кохлеарния нерв и на неврони в кохлеарното, преоптичното и паравентрикуларни ядра, както и понтоцеребеларна атрофия и демиелинизация на пирамидните пътища.

Естественият ход на заболяването е много добре описан от Varet et al. (1). През първото десетилетие от живота се изявяват инсулинозависимият захарен диабет с неавтоимунна генеза и атрофията на зрителните нерви. През второто десетилетие се изявяват неврогенният безвкусен диабет и сензоневронната глухота; през третото десетилетие – дилатация на пикочните пътища (12) и евентуална бъбречна недостатъчност, а през четвъртото – множествени неврологични дефекти, включително централно обусловена апнея, миоклонуси, синдром на Parinaud и др. (11). При образно изследване на ЦНС (с КАТ или МРТ) се открива генерализирана мозъчна атрофия, особено изразена в мозъчния ствол (9, 11). Повишена е и заболяемостта от психични заболявания, включително у хетерозиготните носители (13). Смъртта настъпва най-често вследствие мозъчна атрофия (на ствола) и дишателна недостатъчност (1) или бъбречна недостатъчност като усложнение на захарния диабет и атонията на пикочните пътища (5).

Диагнозата се поставя най-често по ранната изява на захарния диабет и оптичната атрофия (1, 9). Възможна и изявата на други ендокринни дефекти като например първичен хипогонадизъм (1) или хипосоматотропизъм и нисък ръст (8). Добро клинично описа-

ние на болен с DIDMOAD дават Hofmann et al. (8).

ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

В настоящото казуистично съобщение се описва мъж на възраст 25 г., постъпил в Клиниката по ендокринология на Александровска болница за оценка на метаболитния контрол с приемна диагноза: „Инсулинозависим захарен диабет. Неврогенен безвкусен диабет. Атрофия на оптичните нерви“.

Обобщено представени, *данните от анамнезата* бяха:

- ИЗЗД от 6-годишна възраст, открит по повод полиурия, полидипсия и жажда. Независимо от добрата метаболитна компенсация от ранна детска възраст персистира полиурия с дневна диуреза до 6 л.

- По повод на неясната полиурия, описана по-горе, 9 години по-късно е диагностициран безвкусен диабет и е постигната добра компенсация на диурезата (до 2,5 л дневно) с 6 капки *Adiuretin SD* дневно.

- На 6-годишна възраст по повод влошено зрение са открити намален визус и концентрично стеснение на зрителните периметри.

- Около 10–11-годишна възраст околните забелязали намаление на слуха.

- От около 20-годишна възраст уринира със затруднение. Установена била дилатация на пикочните пътища, както и склероза на шийката на пикочния мехур. По този повод двукратно е проведена трансуретална резекция без значителен ефект (1993, 1995 г.). Не съобщава данни за промени в ерекцията и еякулацията.

От *фамилната анамнеза* липсват данни за кръвнородствени бракове или други роднини с някои от типичните за синдрома заболявания.

От *статуса* направи впечатление известен лек дисморфизъм на лицевите кости, както и относително ниският за възрастта ръст (172 см). При прегледа се установиха лесно намалените слух и зрение. Гениталният преглед показва нормално развитие (дължина на пениса около 8 см, мековати тестиси с долногранични размери), но пубисното окосмяване е от гиноиден тип.

От биохимичните изследвания се установи добър метаболитен контрол на захарния диабет: средни стойности на кръвна захар – 4 mmol/l, на HbA_{1c} – 6%, общ серумен холестерол – 4,48 mmol/l (HDL – 1,27 mmol/l, LDL – 2,85, VLDL – 0,36), серумни триглицериди – 0,80 mmol/l. При приложение на 6 капки Adiuretin SD дневно диурезата беше около 2 л дневно с относително тегло, достигащо 1019–1022. Серумният натрий бе 140 mmol/l.

При направената *аудиограма* се установи снижение на слуха двустранно за честоти до 1 kHz с 20 dB, а за по-високите честоти – намаление средно до 75 dB.

При *очния преглед* двустранно се установи силно намален визус – 0,01 на ляво око, а с дясно може само да брои пръсти. Поради силно ограниченото зрение не бе възможно изследване на цветните зрителни периметри, а черно-белите бяха концентрично стеснени, с малък централен скотом. Офталмологичното изследване доказва двустранна атрофия на оптичните нерви без промени в ретината и съдовете.

Резервите на *соматотропната ос* бяха изследвани с инсулинова хипогликемия. Базалната стойност на соматотропния хормон бе долногранична – 1,5 ng/ml, като липсваше отговор при стимулация (СТХ бе 0,47 ng/ml). Серумният АКТХ бе долнограничен – 20,5 pg/ml, ФСХ – намален (0,76 UI/l при норма от 1,1 до 9,4), ЛХ – долнограничен (0,86 UI/l при норма от 0,68 до 7,83). Серумният тестостерон бе трикратно понижен – 3,75 pmol/l (норма от 9 до 30).

Цитогенетичният анализ показва нормален мъжки кариотип (46 XY).

При проведения *неврологичен преглед* се установиха общо отслабени до липсващи сухожилни рефлексии без патологични такива и запазени кожни рефлексии.

Абдоминалната ехография доказва наличието на двустранна уростаза I степен. Изключено беше наличието на изявена диабетна

микроангиопатия (липсват микроалбуминурия, ретино- и невропатия).

При предшествашо *компютърнотомографско изследване* (1997 г.) е била описана дифузна атрофия на главния мозък с вторична външна хидроцефалия. При проведеното от нас *магниторезонансно изследване* се потвърди находката.

ОБСЪЖДАНЕ

Диагнозата поставихме по типичното за синдрома съчетание на захарен диабет и атрофия на оптичните нерви в първото десетилетие от живота (1). В *диференциалнодиагностичен план* по повод оптичната атрофия биха могли да се обсъдят наследствената оптична атрофия на Leber (без захарен диабет, доминантно унаследяване, без прогресия), тиаминчувствителна анемия със захарен диабет и глухота (1). Други редки синдроми със захарен диабет и оптична атрофия са синдромът на Refsum (плюс атипичен пигментен ретинит, полиневрит, ихтиоза, атаксия, глухота и др.), атаксията на Friedreich и др. (1, 5).

Проведе се интензифицирано *лечение* с инсулин за захарния диабет и Adiuretin SD за безвкусния диабет. По време на престоя пациентът получи неколккратно нощем миоклонуси, както и тежки хипогликемии. Коригира се инсулиновата доза. Обсъди се включването на заместително лечение за хипопитуитаризма. Не беше възможно провеждането на съвременен ДНК-анализ.

Описаният случай представлява интерес, тъй като е възможно съчетаната изява на захарен и безвкусен диабет да се отдаде на автоимунни причини или пък ранната изява на неврологичните смущения да доведе до насочване на диагностичния процес в тясно специализирана област и синдромът да не се разпознае. Смисълът на ранното разпознаване има отношение както към очакванията *quo ad vitam*, така и за генеалогичен скрининг.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Barrett, T., S. Bunday. Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *J. Med. Genet.*, 34, 1997, 10, 838–41.
2. Barrett, T., S. Bunday, A. Fielder. Optic Atrophy in Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *Eye*, 11, 1997, Pt 6, 882–8.
3. Barrientos, A., J. Casademont, A. Saiz. Autosomal Recessive Wolfram Syndrome Associated with an 8.5.kb mtDNA Single Deletion. *Am. J. Hum. Genet.*, 58, 1996, 5, 963–70.
4. Barrientos, A., V. Volpini, J. Casademont. A Nuclear Defect in the 4p16 region Predisposes to Multiple Mitochondrial DNA Deletions in Families with Wolfram Syndrome. *J. Clin. Invest.*, 97, 1996, 7, 1570–6.
5. Cremers, C., P. Wijdeveld, A. Pinckers. Juvenile Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Hearing Loss, Diabetes Insipidus, Atonia of the Urinary Tract and Bladder and Other Abnormalities (Wolfram syndrome). *Acta Paediatr. Scand.*, 264, 1977, Suppl. 3, 2–20.
6. Collier, D., T. Barrett, D. Curtis. Linkage of Wolfram Syndrome to Chromosome 4p16.1 and Evidence for Heterogeneity. *Am. J. Hum. Genet.*, 59, 1996, 4, 855–63.
7. Genis, D., A. Davalos, A. Molins. Wolfram Syndrome: a Neuropathological Study. *Acta Neuropathol. Berl.*, 93, 1997, 4, 426–9.
8. Hofmann, M., H. Boehmer, M. Zumbach. Wolfram-Syndrom: Diabetes mellitus, Hypakusis, Optikusatrophie und Kleinwuchs bei STH. *Mangel. Dtsch. Med. Wochenschr.*, 122, 1997, 4, 86–90.
9. Hofmann, S., R. Bezold, M. Jaksch. Analysis of the Mitochondrial DNA from Patients with Wolfram (DIDMOAD) Syndrome. *Mol. Cell. Biochem.*, 174, 1997, 1–2, 209–13.
10. Hofmann, S., R. Bezold, M. Jaksch. Wolfram (DIDMOAD) Syndrome and Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON) are Associated with Distinct Mitochondrial DNA Haplotypes. *Genomics*, 39, 1997, 1, 8–18.
11. Scolding, N., H. Kellar-Wood, C. Shaw. Wolfram Syndrome: Hereditary Diabetes Mellitus with Brainstem and Optic Atrophy. *Ann. Neurol.*, 39, 1996, 3, 352–60.
12. Sumboonnanonda, A., A. Vongjirad, V. Suntornpoch. Renal Failure in two Patients with Wolfram Syndrome. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 10, 1997, 6, 645–51.
13. Swift, R., M. Polymeropoulos, R. Torres. Predisposition of Wolfram Syndrome Heterozygotes to Psychiatric illness. *Mol. Psychiatry.*, 3, 1998, 1, 86–91.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Михаил Боянов
Клиника по ендокринология
Александровска болница
ул. „Св. Георги Софийски“ 1, София 1431

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Mihail Boyanov, MD
Clinic of Endocrinology
Alexandrov's Hospital
1, Sv. Georgi Sofijski Str., 1431 Sofia, Bulgaria

Остеопороза – принципи на диагностика, профилактика и лечение

А.-М. Борисова

Клиничен център по ендокринология и геронтология – София

Osteoporosis – Diagnosis, Prevention and Treatment

A.-M. Borissova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology – Sofia

Резюме

Остеопорозата е хронично, прогресивно, метаболитно костно заболяване, което подлежи на профилактика и лечение. Остеопорозата е изключително важен обществен здравен проблем поради „епидемичното“ ѝ разпространение сред жените на средна възраст и остеопорозните фрактури. Необходимо е да се създадат и въведат ефективни програми за профилактика на остеопорозата, с което ще се подобри здравният статус на жените на средна възраст и, от друга страна, ще се намалят значимо огромните разходи за лечението на остеопорозните фрактури.

Рискови фактори за остеопорозни фрактури: ниска костна плътност, висок костен turnover, нарушено качество на костта.

На профилактика подлежат: лица с рискови фактори за развитие на остеопороза, лица с остеопения.

Алгоритъм на остеопорозната профилактика: 1) кинезитерапия; 2) отказ от тютюнопушене; 3) подходяща диета; 4) суплементация с калций и витамин D; 5) ХЗЛ.

На лечение подлежат: лица с остеопо-

Abstract

Osteoporosis is a chronic, progressive metabolic bone disease, which is preventable and treatable. Osteoporosis is a very important public health problem, because of its „epidemic“ occurrence in middle-age women and the osteoporosis-related fractures. It is necessary to design and implement effective programs for prevention of osteoporosis, which will improve the health status of middle-age women and will reduce the enormous costs of the treatment for osteoporotic fractures.

Risk factors for osteoporotic fractures are low bone mass, high bone turnover rate, poor bone quality.

Subjects to prevention are persons with risk factors for development of osteoporosis and persons with osteopenia.

Guidelines for antiosteoporotic prevention: 1) exercise program; 2) smoking cessation; 3) diet; 4) calcium and vitamin D supplementation; 5) hormone-replacement therapy (HRT).

Subjects to treatment are persons with osteoporosis, persons with osteopenia and other

роза, лица с остеопения и наличие на други рискови фактори за развитие на остеопороза, лица с налична фрактура.

Алгоритъм на антиостеопорозното лечение: 1) кинезитерапия; 2) отказ от тютюнопушене; 3) подходяща диета; 4) суплементация с калций и витамин D; 5) ХЗЛ; 6) Calcitonin; 7) Bisphosphonates; 8) Fluoride; 9) Ipriflavon; 10) Raloxifene; 11) Tibulone.

Преди вземане на решение за провеждане на лечение трябва да се прецени конкретната ситуация.

Целта на профилактиката и лечението на остеопорозата е не просто козметика на костната плътност, а подобрение в качеството на живот.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: остеопороза – диагностика, профилактика, лечение.

Остеопорозата е не само соматично, но и психоемоционално и социално заболяване. Едностранчиво и ограничено е да се гледа на остеопорозата само като на болест на костта. Задължително трябва да се има предвид носителят на остеопорозната кост с всички негови индивидуални особености в хранителния и двигателния режим, в сексуалния му свят и психоемоционалния статус. Остеопорозата е хронично, прогресивно, метаболитно костно заболяване. То подлежи на профилактика и лечение, но тъй като няма „алармиращи“ симптоми, докато не се явят фрактурите, относително при малко хора навреме се поставя клиничната диагноза, за да се проведе ефективно лечение в ранната фаза на заболяването. В САЩ три четвърти от жените между 45 и 75-годишна възраст никога не са обсъждали проблема остеопороза със своя лекар, установява National Osteoporosis Foundation, 1991 (22). Този изключително важен обществен здравен проблем ще се влошава все повече, тъй като популацията остарява. В целия свят очакваната продължителност на живота нараства, с което се увеличава и броят на възрастните хора. Най-бързо нарастващата група е тази на жените в средна възраст 40–65 г. В България има и допълнителни фактори за застаряването на население-

risk factors for development of osteoporosis, persons with fractures.

Guidelines for osteoporosis treatment: 1) exercise program; 2) smoking cessation; 3) diet; 4) calcium and vitamin D supplementation; 5) hormone-replacement therapy; 6) Calcitonin; 7) Bisphosphonates; 8) Fluoride; 9) Ipriflavon; 10) Raloxifene; 11) Tibulone.

The aim of the prevention and the treatment of osteoporosis is not simply a cosmetic change of bone density, but improvement in quality of life.

KEY WORDS: osteoporosis – diagnosis, prevention, treatment.

нието, а именно рязко намалената раждаемост и емиграцията на младежта.

„Тихата епидемия“, както наричат остеопорозата, обичайно се извява клинично с фрактура на шийката на бедрената кост, на гръбначния стълб или на дисталната част на предмишницата. Остеопорозните фрактури са значително икономическо бреме. Така през 1995 г. в САЩ са похарчени 13,8 милиарда долара, а прогнозата е разходите да се утроят до 2040 г. Остеопорозните фрактури могат да се възстановят напълно, но те могат да доведат до: хронична болка и страдание, деформации, мускулна атрофия и слабост, загуба на независимост в ежедневието, загуба на икономическа независимост, социална изолация и депресия, смърт. Ето защо научната и практическата медицина, както и здравните власти трябва да се обърнат към проблемите на болестите на средната възраст. Най-разумно е да се създадат и въведат ефективни програми за профилактика на остеопорозата, с което ще се подобри здравният статус на лицата в средна възраст и, от друга страна, ще се намалят значимо огромните разходи за лечението на остеопорозните фрактури.

Остеопорозата се характеризира с ниска костна маса и нарушена микроархитектура на костната тъкан, водещи до крехкост на

костта и повишен фрактурен риск (23, 32). Тези промени могат да бъдат оценени индиректно чрез неинвазивно измерване на костната минерална плътност (BMD). Важно е да се отбележи, че Световната здравна организация базира дефиницията си за остеопорозата върху BMD, но въпреки това не е необходимо при всеки да измерваме BMD (21). Решението да се извърши измерване на BMD се базира на **индивидуалните рискови фактори**. Те са:

- фрактура след 40-годишна възраст;
- фамилна анамнеза за остеопорозни фрактури при първа степен роднини над 50-годишна възраст (29);
- ниско телесно тегло (<57 kg) (2, 10, 24);
- настоящо тютюнопушене (7, 14, 17, 25, 28);
- ранна менопауза (под 45-годишна възраст);
- дълга аменорея у фертилни жени;
- лечение с глюкокортикоиди (над 1 г., над 7,5 mg Prednison);
- хронични заболявания, намаляващи BMD.

Основна задача при измерване на BMD е диагностично уточняване и вземане на коректно решение за терапевтичното поведение при всеки конкретен случай. Ако дадено лице няма намерение да провежда лечение, не е оправдано да се провежда измерване на BMD изобщо (21).

Динамичното мониториране на костната загуба се налага, за да се разбере каква е скоростта на костната загуба при конкретното лице, както и да се оцени терапевтичният ефект на предприетото лечение. Скоростта на костната загуба е самостоятелен рисков фактор за развитие на фрактури. Бърза костна загуба е налице при настъпване на менопауза (особено през първата година) и скоро след включване на лечение с глюкокортикоиди. Малка костна загуба от порядъка на 1% годишно се наблюдава с напредване на възрастта (8).

В КАКЪВ ИНТЕРВАЛ ДА СЕ ПРАВЯТ КОНТРОЛНИТЕ ИЗМЕРВАНИЯ?

Решението, на какъв интервал трябва да се следи пациентът, се взема въз основа конкретните параметри на апарата и скоростта на костната загуба (8). Повечето апарати работят с 3% грешка на техническата прецизност на апарата и това означава, че при 1% годишна костна загуба интервалът между две измервания на костната плътност трябва да бъде 8 г., а при 3% годишна костна загуба – близо 3 г. (таблица 1).

Допълнителен проблем са различните резултати, получени при различна техника на измерване и различни апарати. Между отделните апарати от един производител може да има разлика от 1–2% и дори до 5% (15, 33).

Таблица 1. Интервал между измерванията, необходим за установяване на достоверната костна загуба в динамика (21)
Table 1. Interval between measurements required for reliable bone loss detection over time (21)

Грешка на техническа прецизност на апарата (CV%) Technique precision error (CV%)	Пресметната костна загуба (%) Estimated bone loss (%)	Разлики в измерванията (%) Difference in measurements (%)	Приблизително следващо измерване (години) Approximate follow-up measurement (years)
1	1	2,77	2,77
1	3	2,77	0,92
2	1	5,54	5,54
2	3	5,54	1,85
3	1	8,32	8,32
3	3	8,32	2,77
4	1	11,08	11,08
4	3	11,08	3,70
5	1	13,30	13,30
5	3	13,30	4,43
6	1	16,63	16,63
6	3	16,63	5,54

Необходимо е измерванията винаги да се извършват на един и същи апарат, калибриран по един и същи начин, за да бъдат серийните измервания за дадения болен сравняеми. Всеобщо е мнението, че интервалът между отделните измервания не бива да бъде по-малък от 1 г. и дори на 1–2 г., като се правят на един и същи апарат (16).

В КОЯ ОБЛАСТ ДА СЕ ИЗМЕРВА BMD?

Скоро след настъпване на менопауза най-изразени и ранни са промените в гръбначния стълб, поради което се препоръчва измерване на BMD на лумбалните прешлени. От друга страна, трябва да се има предвид, че след 60–65-годишна възраст BMD на гръбначния стълб фалшиво се повишава. Причината за това е наличието на артрозо-артритни промени там. В тази възраст се препоръчва да се избира шийката на бедрената кост за измерване на BMD. Тук е мястото да се допълни, че геометрията на шийката на бедрената кост е допълнителен рисков фактор за фрактури. Дългата шийка, както и малкото количество меки тъкани над нея са важни рискови фактори за фрактури независимо от костната плътност в тази зона на скелета (11, 26).

Измерванията на BMD на ръката трябва да се коригират спрямо измерванията на шийката на бедрената кост, както следва (21):

Възраст

50–60 г. – изважда се 0,6

60–70 г. – без промени

70–80 г. – добавя се 0,7

РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА ФРАКТУРИ

1. Ниската костна плътност, която в отделните рискови зони има различна стойност на T-score (ръка < 1,7, гръбначен стълб < 2,3, шийка на бедрената кост < 2,6) (6).

2. Високият костен търновер, който определя и по-висок размер на костната загуба. Следователно размерът на костния търновер може да бъде индикатор на фрактура независимо от моментната костна плътност. Биохимичните тестове, които се използват за оценка на костния търновер, са много полезни и за оценка на лечението в сравнително кратък срок от 3 до 6 месеца (16).

3. Нарушеното качество на костта, което включва архитектура, минерализация, органичен матрикс. Промени в качеството на костта ще доведат до нарушения в костния интегритет. Високият костен търновер повишава фрактурния риск не само по пътя на намаление на костната маса, но и чрез промяна в качеството на костта. Повишената резорбция води до увеличение броя на кухините, което отслабва и дори пробива трабекулата. Това нарушава костната здравина, като почти не се отразява на костната маса. Високият костен търновер намалява и периода на костно формиране и с това намалява минерализиращата плътност (9). Качеството на костта се изследва чрез pQCT (peripheral quantitative computerized tomography), CT-скениране или хистоморфометрична оценка на материал от трансилиачна биопсия (13, 27, 30).

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТЕОПОРОЗАТА

Целта е не просто козметика на костната плътност, а подобрение в качеството на живот.

I. Кой подлежи на профилактика?

Това са лицата със:

1. Рискови фактори за развитие на остеопороза.

2. Налична остеопения (T-score между –1 и –2,5 SD).

II. Как се провежда профилактиката на остеопорозата?

1. Кинезитерапия, която може да включва джогинг, аеробика, смесена гимнастика с високо натоварване (1, 5). Така се увеличават костната плътност, скелетната маса, засилва се мускулната функция, тренира се координацията и в резултат на това намаляват паданията. Така кинезитерапията самостоятелно намалява фрактурите.

2. Отказ от тютюнопушене с цел подобрене на нервно-мускулната функция (7, 19).

3. Подходяща диета с достатъчно съдържание на калций и витамин D. Според Националната академия на науките – Вашингтон (31), дневният калциев прием за жени и мъже над 50-годишна възраст трябва да бъде 1200 mg, а според постигнатия консенсус на NIH-конференцията (20) са необходими 1000 mg дневно за постменопаузални жени с хор-

мон-заместващо лечение и 1500 mg дневно за постменопаузални жени без хормон-заместващо лечение. Разбира се, отчасти това количество е набавя с храната и отчасти – с допълнителна калциева суплементация.

Същото се отнася и за витамин D. Допълнителната суплементация с витамин D е около 400 U дневно за лица в средна възраст и 800 U дневно след 70-годишна възраст. Прилагат се витамин D₂, Calcitriol (синтетична форма на 1,25/OH/2D₃), Alfacalcidol (1-alfa/OH/D₃). Всички те могат да доведат до хиперкалциемия. След менопауза недостигът на естрогени е причината за липса на витамин D₁-alfa-hydroxylase (4). С възрастта този ензим също намалява и това оправдава приложението на витамин D и неговите аналози в лечението на остеопорозата (3). Понастоящем се създават аналози на витамин D, които повишават костното формиране и забавят резорбцията, а в същото време тенденцията за хиперкалциемия е слабо изразена. Такъв аналог е ED-71 (Chugai Pharmaceuticals) (3).

4. Хормон-заместващо лечение (ХЗЛ) при жени с естествено настъпила менопауза или естроген-заместващо лечение (ЕЗЛ) при жени след хистеректомия. Понастоящем се счита, че 10 г. приложение на ХЗЛ е добър срок за превенцията на фрактурния риск и в същото време не се увеличава рискът от рак на млечната жлеза. Ако ХЗЛ започне скоро след настъпване на менопаузата, костната маса нараства с 1 до 3% (12). След 5 г. приложение на ХЗЛ с 50% намаляват вертебралните фрактури и с 25% – фрактурите на шийката на бедрената кост и на китката. След 10 г. приложение на ХЗЛ всички фрактури намаляват с 50 до 75% (18).

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Bassey, E. J., S. J. Ramsdale. Weight-bearing Exercise and Ground Reaction Forces: A 12-month Randomized Controlled Trial of Effects on Bone Mineral Density in Healthy Postmenopausal Women. *Bone*, 1995, 16, 469–476.
2. Bauer, D. C. et al. Factors Associated with Appendicular Bone Mass in Older Women. *Ann. Intern. Med.*, 1993, 118, 657–665.
3. Brown, A. J. Vitamin D Analogues. *Am. J. of*

ПРИ КОГО ДА ПРОВЕЖДАМЕ ЛЕЧЕНИЕ?

Това са лицата със:

1. Налична фрактура.
2. Остеопения и наличие на други рискови фактори за остеопороза.
3. Установена остеопороза.

КАКВО ВКЛЮЧВА ЛЕЧЕНИЕТО НА ОСТЕОПОРОЗАТА?

Това са общите здравни препоръки, вече отбелязани при профилактиката на заболяването – кинезитерапия, отказ от тютюнопушене, коректна диета с достатъчно калций и витамин D, както и суплементация с калций и витамин D. Към всичко това се наслагва и специфичното лечение с ХЗЛ, Calcitonin, Bisphosphonates, Fluoride, Ipriflavon, Raloxifene, Tibulone.

Преди вземане на решение за лечение във всеки отделен случай трябва да се прецени конкретната ситуация:

- Какъв е рискът да се получи фрактура?
- Какви могат да бъдат очакваните ефекти от лечението?
- Кои предимства на даденото лечение могат да бъдат използвани в конкретния случай?
- Какви странични ефекти или рискове от лечението има в дадения случай?
- Каква е цената на лечението при предложената схема?

Накрая в съображение идва и оценката за ефекта на бъдещата фрактура и нейните последици върху качеството на живот на жената (21).

Kidney Diseases, 32, 1998, 4, Suppl. 2, S25–S39.

4. Burckhardt, P., O. Lamy. Vitamin D and its Metabolites in the Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis Int.*, 1998, 8, Suppl. 2, S40–S44.

5. Cauley, J. A. et al. Estrogen Replacement Therapy and Fractures in Older Women. *Ann. Intern. Med.*, 1995, 122, 9–16.

6. Cooper, C. IDF/NOF Consensus Conference on Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. European Congress on Osteoporosis, 1998, September 11–15, Berlin.

7. Cummings, S. R. et al. Risk Factors for Hip

- Fracture in White Women. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 767-773.
8. Davis, J. W. et al. Long-term Precision of the Bone Loss Rate Measurements among Postmenopausal Women. *Calcif. Tissue Int.*, 1991, 48, 311-318.
9. Dempster, D. W. The Bone Quality Concept: Relationships between Bone Remodelling Mass and Integrity. European Congress on Osteoporosis, 1998, September 11-15, Berlin, 146 (Abstract).
10. Grisso, J. A. et al. Risk factors for Falls as a Cause of Hip Fracture in Women. *N. Engl. J. Med.*, 1991, 324, 1326-1331.
11. Gluer, C. C. et al. Prediction of Hip Fractures from Pelvis Radiographs. *J. Bone Miner. Res.*, 1994, 9, 671-677.
12. Grady, D. et al. Hormone Therapy to Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 1016-1037.
13. Govin, W. et al. Complexity of Bone Architecture: a New Method to Assess Structure. European Congress on Osteoporosis, 1998, September 11-15, Berlin, 87 (Abstract).
14. Hopper, J. L., E. Seeman. The Bone Density of Female Twins Discordant for Tobacco Use. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 330, 387-392.
15. Formica, C. A. Standardization of BMD Measurements. *Osteoporosis Int.*, 1998, 8, 1-3.
16. Kanis, J. A., J-P. Devogelaer, C. Gennari. Bone Density Measurement in the Assessment and Treatment of Osteoporosis: Practical Guidelines, 1997, European Foundation for Osteoporosis & Bone Disease.
17. Krall, E. A., B. Dawson-Hughes. Smoking and Bone loss among Postmenopausal Women. *L. Bone Miner. Res.*, 1991, 6, 331-338.
18. Maxim, P., B. Ettinger, G. M. Spitalny. Fracture Protection Provided by Long-term Estrogen Treatment. *Osteoporosis Int.*, 1995, 5, 23-29.
19. Nelson, H. D. et al. Effects of Smoking and Alcohol on Neuromuscular Function in Older Women. *JAMA*, 1994, 272, 1825-1831.
20. NIH Consensus Conference. Optimal Calcium Intake. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA*, 1994, 272, 1942-1948.
21. NOF. Osteoporosis: Review of the Evidence for Prevention, Diagnosis and Treatment and Cost-Effectiveness Analysis. *Osteoporosis Int.*, 1998, 8, Suppl.4.
22. NOF. Understanding Osteoporosis: A Survey of American Women. Gallup Survey. Washington, DC, 1991.
23. NIH Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *Am. J. Med.*, 1993, 94, 646-650.
24. Orwoll, E. S. et al. Axial Bone Mass in older Women. *Am. Intern. Med.*, 1996, 124, 187-196.
25. Paganini-Hill, A. et al. Exercise and Other Factors in the Prevention of Hip Fracture. *Epidemiology*, 1991, 2, 16-25.
26. Peacock, M. et al. Better Discrimination of Hip Fracture using Bone Density, Geometry and Architecture. *Osteoporosis Int.*, 1995, 5, 167-173.
27. Russo, C. R. et al. Bone Density, Mass and Geometry in Uremic Patients on Maintenance Hemodialysis. European Congress on Osteoporosis, 1998, September 11-15, Berlin, 135 (Abstract).
28. Seeman, E. The Effects of Tobacco and Alcohol Use on Bone. In: Osteoporosis. (Eds. R. Marcus, D. Feldman, J. Kelsey). Academic Press, San Diego, Ca, 1996.
29. Slemenda, C. W. et al. Predictors of Bone Mass in Perimenopausal Women: A Prospective Study of Clinical Data using Photon Absorptiometry. *Ann. Intern. Med.*, 1990, 112, 96-101.
30. Sawicki, A. et al. Bone Histomorphometry in Young Men with Osteoporosis. European Congress on Osteoporosis, 1998, September 11-15, Berlin, 144 (Abstract).
31. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride. National Academy Press, Washington, DC, 1997.
32. World Congress on Osteoporosis. Amsterdam. The Netherland, 1996.
33. Wahner, H. W. Clinically Useful and Readily Available Techniques for Measurements of Bone Mineral and Body Composition by Photon or X-ray Absorptiometry. *Trends Endocrinol. Metabol.*, 1990, Nov-Dec, 382-387.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Доц. д-р Анна-Мария Борисова
Клиничен център
по ендокринология и геронтология
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

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



Акад. проф. г-р Ив. Пенчев
(1904–1974)

Acad. Prof. Iv. Penchev, MD
(1904–1974)

В навечерието сме на 25-годишнината от смъртта на акад. проф. д-р Ив. Пенчев. Огромни са неговите заслуги за здравеопазването и развитието на медицинската наука. Преминал през всички етапи на своето развитие като преподавател, учен, лекар и общественик с делото си той се издигна като един от най-изтъкнатите учени на нашата страна. Акад. Пенчев е създател на първата поликлиника в София, един от основателите на бившия ИСУЛ и първата Катедра по ендокринология и болести на обмяната. Историята на гушавостта в България, нейното овладяване са свързани с основаната и ръководена от него Научна група по гушавостта, а проблемите на ранната диагностика и лечението на захарната болест се свързва с основаната и ръководена от него Научна група по диабета към БАН. Положил основите на Медицинското отделение при БАН, акад. Пенчев го ръководи в продължение на редица години. В продължение на десетки години развитието на здравната мрежа и медицинската наука се свързва с неговото име. Изградената ендокринологична мрежа в страната е дело на неговата упорита работа и всеотдайността на учениците от неговата школа. Той е основател и дългогодишен редактор на сп.

„Съвременна медицина“, известно у нас и в чужбина.

Трудно е да се обхване неговата цялостна дейност в полето на медицинската наука и здравеопазване. Автор е на първия учебник по ендокринология, останал в историята като едно от добрите помагала в нашата литература и в световната практика. Сърцевината на неговите постижения е в областта на ендокринно-обменните заболявания. Известни в световната литература са неговите изследвания в областта на гушавостта, диабета и др. В световната практика неговото име се свързва с проблемите на предиабета в средата на 30-те години.

Значителни са заслугите на акад. Пенчев в областта на следуниверситетското образование у нас. Сам основател на ИСУЛ, той организира специализацията и усъвършенстването по вътрешна медицина, ендокринология и други специалности. Прекрасен лектор и преподавател, проф. Пенчев не жали средства и сили за създаването на поколение от ендокринолози, способни да решават всички проблеми в областта на клиничната ендокринология, наука и практика.

От редакционната колегия

**XVI МЕЖДУНАРОДЕН СИМПОЗИУМ
НА ЕВРОПЕЙСКАТА ГРУПА ПО ДИАБЕТ И ХРАНЕНЕ**

Д-р Малина Петкова, зав. Диабетен център, Православна поликлиника „Св. Ев. Лука“

Ежегодният международен симпозиум на Европейската група по диабет и хранене се състоя от 27 до 29 юни 1998 г. в гр. Колдинг, Дания. В симпозиума взеха участие 103 специалисти от европейските страни, Канада, САЩ, Австралия, Нова Зеландия и др.

Симпозиумът протече в 8 научни сесии, на които бяха изслушани пленарни лекции и научни доклади, свързани със следната тематика: международни програми в областта на храненето и диабета; протеини и диабет; интервенционни програми; затлъстяване, нарушен въглехидратен толеранс, бременност и диабет; мазнини, инсулинова секреция и инсулинова чувствителност – експериментални проучвания при животни; инсулинова резистентност; въглехидрати, фибри и гликемичен отговор и диабет; кардиоваскуларни рискови маркери и диабет.

Впечатляващи бяха пленарните лекции, изнесени от проф. Лин от Университета в Глазгоу на тема: „Хранене, диабет и поведение: по-добро поведение за третиране на теглото“; на проф. Кумингс от Лондон на тема: „Ново разбиране за диетичните въглехидрати и здравословни храни“; на проф. Сторлиен от Австралия на тема: „Диетични мазнини, затлъстяване и инсулиново действие“.

Генералната дискусия протече под мотото: „Европейски диетични препоръки: нуждаем ли се от промени през 1998 г.?“. Обсъждани бяха основните нутриенти и възможните предстоящи промени, касаещи всеки един от нутриентите. По отношение на въглехидратите още веднъж беше подчертано, че е необходимо да се има предвид разликата в гликемичния отговор след консумацията на еднакви количества въглехидрати, т. е. различният гликемичен индекс на въглехидратните храни. Беше взето решение за създаване и издаване

на Европейски сборник с данни за гликемичния индекс на храните въз основа на проведените изследвания в отделните страни. Този сборник ще бъде актуализиран периодично. Беше подчертано, че въглехидратите са различни подгрупи, оказващи различен ефект върху гликемията, и че това трябва да се съобразява при даване на препоръките за хранене.

Участниците изтъкнаха, че въвеждането на аналога на бързодействащия човешки инсулин Humalog® в клиничната практика дава възможност за по-голяма свобода в избора на въглехидратни храни, като ролята на диетолога в случая е от особена важност.

Значението на мононесатурираните мастни киселини отново бе подчертана, като за осигуряването на по-голяма гъвкавост при съставяне на хранителния режим за последните, заедно с въглехидратите, бяха отделени 60–70% от общия дневен калораж. Беше изтъкнато предимството на растителните протеини пред тези от животински произход, като количеството им в храната се ограничава от 0,7 до 0,9 г/кг телесно тегло за хора с начална нефропатия.

Участниците в симпозиума постигнаха консенсус по отношение на затлъстяването, като го окачествиха като заболяване, което изисква специални усилия и съответно лечение.

От българска страна участие с научен доклад на тема: „Хронични ефекти на нископротеинова диета и АСЕ-инхибитори върху микроалбуминурията при нормотензивни пациенти с ИЗЗД“, участие взе д-р Малина Петкова, зав. Диабетен център при Православна поликлиника „Св. Ев. Лука“.

Д-р Петкова беше избрана в ръководството на Европейската група по диабет и хранене.

МЕЖДУНАРОДНИ НАУЧНИ ПРОЯВИ ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ПРЕЗ 1999 Г.

1. Конференция „Интердисциплинарен подход при диабетното стъпало“ – 8–10 януари, Питсбърг, САЩ.
2. Конференция „Клиничен диабет и ендокринология през 1999“ – 24–28 януари, Аспен, САЩ.
3. Конференция „Хормонозаместителна терапия“ – 1 февруари, Лондон, Англия.
4. Втори международен симпозиум върху ангиотензин II-антагонизма – 15–18 февруари, Лондон, Англия.
5. Четиредесет и трети симпозиум на Германското дружество по ендокринология – 10–13 март, Кил, Германия.
6. Конференция „Диабет в Азия – голям здравен проблем“ – 12–13 март, Карачи, Пакистан.
7. Четвърти международен конгрес на Дружеството за трансплантация на бета-клетки – 21–24 март, Монтрьо, Швейцария.
8. Пролетна среща на Британската диабетна асоциация – 8–9 април, Бърнемаут, Англия.
9. Четвърта научна конференция по хипертония и диабет – 23–24 април, Катовице, Полша.
10. Четиредесет и седми международни дни по клинична ендокринология: хормони, сърце и съдове – 29–30 април, Париж, Франция.
11. Трети международен симпозиум върху диабетното стъпало – 5–8 май, Ноордвикерхут, Холандия.
12. Двадесет и шести европейски симпозиум върху калцираните тъкани – 7–11 май, Маастрихт, Холандия.
13. Двадесет и пети национален конгрес по диабет, хранене и метаболитни заболявания – 19–22 май, Клуж-Напока, Румъния.
14. Четиредесет и първи национален конгрес на Испанското дружество по ендокринология и хранене – 26–28 май, Малага, Испания.
15. Девети европейски конгрес по затлъстяване – 3–6 юни, Милано, Италия.
16. Осемдесет и първи конгрес на Американската ендокринологична асоциация – 12–15 юни, Сан Диего, САЩ.
17. Петдесет и девета научна сесия на Американската диабетна асоциация – 19–22 юни, Сан Диего, САЩ.
18. Четвърти торонто-стокхолмски симпозиум „Нови аспекти в патогенезата и лечението на захарния диабет“ – 4–8 юли, Стокхолм, Швеция.
19. Десети балкански конгрес по ендокринология – юли, Белград, Югославия.
20. Седми световен конгрес на Международната асоциация по трансплантация на панкреас и бета-клетки – 22–25 август, Сидни, Австралия.
21. Четвърти конгрес на Международната диабетна федерация (Западнотихоокеански регион) – 25–28 август, Сидни, Австралия.
22. Международен симпозиум по прогестерон, прогестини и антипрогестини в следващото столетие – 1–3 септември, Ерусалим, Израел.
23. Девета конференция и уоркшоп на Европейската невроендокринна асоциация – 3–7 септември, Одензе, Дания.
24. Шести международен конгрес по хормони и рак – 5–9 септември, Ерусалим, Израел.
25. Международен уоркшоп „Естрогени и мъжка репродукция“ – 23–24 септември, Ренде, Италия.
26. Конгрес на Европейската асоциация за проучване на диабета – 28 септември–2 октомври, Брюксел, Белгия.
27. Пета конференция за прилагане на Сент-Винсентската декларация за захарния диабет – 10–12 октомври, Истанбул, Турция.
28. Пети международен симпозиум по инсулиноподобните растежни фактори – 31 октомври–4 ноември, Брайтън, Англия.
29. Сто и деветдесета конференция на Дружеството по ендокринология – 8–10 ноември, Лондон, Англия.

● Диабетната организация Black Sea Diab награди с медал проф. Драгомир Коев – ръководител на Клиниката по диабетология към КЦЕГ – София, за заслуги в борбата със захарния диабет и принос в сътрудничеството на страните от черноморския регион.

● Доц. д-р Филип Куманов е избран за редовен член на Европейската невроендокринна асоциация (ЕНЕА).

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) 987-72-01; факс (02) 874-145

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

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 text to the illustrations (figures and tables) is printed in Bulgarian and English language. The papers from abroad are published „ex tenso” 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).

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 typewrit-

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.

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 илюст-

ten page of 200 words.

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

рациите; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

Книгопис

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

Примери:

Статия от списание:

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

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.

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 Cretenism. In: „The Thyroid“ Eds. L. Braveman and R. Utiger, Lappingcott 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 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)

Всяка седмица

ФОРУМ

МЕДИКУС

*вестникът
на професионалистите
в медицината*

София 1202, ул. „Ил. Макариополски“ 10
тел./факс: (02) 931 05 37; тел. (02) 931 01 61, 931 05 52

С този талон може да се абонирате за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** за 1999 г.
За допълнителна информация – тел. 02/522-342, факс 02/522-393

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Име..... Презиме..... Фамилия.....
Селище..... Община..... Пощ. код.....
Ул. (кв.)..... №..... Бл..... Вх..... Ет..... Ап.....

Моля да бъде абониран за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ**

Стойността на абонамента за 1999 г. е преведена с пощенски запис №.....от..... или по сметка на
Центъра: Банков код 66084219, с-ка 3010030311, БИН 7442010004, ТБ „БИОХИМ“ АД – клон „Батенберг“

Заявител:
(при лични заявки)

Директор:
Гл. счетоводител:
(при служебни заявки)

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ



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

Главен редактор
Проф. Боян Лозанов

Научен секретар
Доц. Филип Куманов

Стилов редактор
Багра Делчева

Художествен редактор
Румен Нинов

Първа корица и графичен
дизайн
Румен Нинов

Издателска агенция „Алтенбург“
бул. „Цариградско шосе“ 113А
София, тел./факс 77 52 69

Печат
Издателска компания „К & М“

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Подател:

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

Център за информация
по медицина (ЦИМ)
бул. „Г. Софийски“ № 1
София 1431