



ISSN 1310-8131

Том IV / Volume IV

Книжка 4 / Number 4, 1999

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание
на Българското сдружение
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 IV, кн. 4, 1999

Съдържание

Обзори

В. Иванов, А. Цветанова

Някои ендокринни аспекти на есенциалната хипертония 4

В. Демирчев, Ф. Куманов, И. Демирчева

Мелатонинът и нарушенията на съня при реактивното изоставане 12

Оригинални статии

Е. Кумчев, С. Симеонов, Р. Димитрова, С. Цветкова, Е. Енчев, Д. Димитраков

Влияние на хипогонадизма върху костните промени при болни с хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий 18

М. Андreeва, Р. Шигарминова

Костна минерална плътност при пациенти с акромегалия 26

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

Лечение на тежка периферна и автономна диабетна невропатия с α -липоева киселина (контролирано, рандомизирано, отворено проучване) 32

С. Поповска, Г. Байчев, Й. Йорданов, Т. Бетова, Т. Делийски

Диабетна мастопатия – клиничко-морфологично пручване за 5-годишен период 40

В. Цанева

Епидемиология на тип 1 захарен диабет у децата в Източна България с принос към неговата етиология 44

Актуални проблеми

А.-М. Борисова

Преценка на IОF върху познанията по остеопороза, наличието на диагностична апаратура, настоящото лечение на остеопорозата и свързаните с нея фрактури. Къде сме ние? 53

Съобщения 58

Указания за авторите 59

Талон за абонамент 63



Journal

ENDOCRINOLOGIA

vol. IV, Number 4, 1999

Contents

Reviews**V. Ivanov, A. Tzvetanova**

Notes on Some Endocrine Aspects of Essential Hypertension 4

V. Demirchev, Ph. Kumanov, I. Demircheva

Melatonin and Sleep Disorders at Jet Lag 12

Original Articles**E. Kumchev, S. Simeonov, R. Dimitrova, S. Tzvetkova, E. Enchev, D. Dimitrakov**The Effect of Hypogonadism on Bone Changes in Predialysis
Chronic Renal Failure Patients 18**M. Andreeva, R. Shigarminova**

Bone Mineral Density in Acromegaly Patients 26

T. Tankova, D. Koev, L. Dakovska, I. Litvinenko, R. Savova, B. Angelova, K. KoprivarovaTreatment of Severe Peripheral and Autonomic Diabetic Neuropathy with α -lipoic Acid
(Controlled, Randomized, Open-labelled Trial) 32**S. Popovska, G. Baychev, Y. Yordanov, T. Betova, T. Deliisky**

Diabetic Mastopathy – a 5 year Clinical-Morphological Study 40

V. TzanevaEpidemiology of Type 1 Diabetes among Children in Eastern Bulgaria
with a Special Reference to Its Etiology 44**Actual problems****A.-M. Borissova**IOF Questionnaire Study on Osteoporosis Awareness,
Availability of Diagnostic Tools, and Current Therapeutic
Approach to Osteoporosis and Related Fractures. Where we are? 53**New Items** 58**Instructions to Authors** 59**Subscription Form** 63**Editorial Board: Clinical Center of Endocrinology and Gerontology**

6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria; Tel (0359) (02) 987 7201; Fax (0359) (02) 874 145

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

<http://www.medicalnet-bg.org>

Някои ендокринни аспекти на есенциалната хипертония

В. Иванов, А. Цветанова

Клиника по ендокринология, ВМА – София

Notes on Some Endocrine Aspects of Essential Hypertension

V. Ivanov, A. Tzvetanova

Department of Endocrinology, Military Medical Academy – Sofia

Резюме

В световен мащаб артериалната хипертония е социално значимо заболяване, което се явява основен рисков фактор за инвалидизация и смъртност от авансирана атеросклероза, левокамерна хипертрофия, миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и бъбречна недостатъчност.

В регулацията и контрола на кръвното налягане участват множество фини механизми и системи. Настоящият обзор разглежда някои основни ендокринни аспекти на този контрол. Спир се вниманието върху ролята на системата ренин–ангиотензин–алдостерон, надбъбречнокорови и медуларни хормони, хипоталамо-хипофизарни хормони. Подчертава се значението на предсърдните натриуретични пептиди, паратхор-

Abstract

Arterial hypertension is a socially significant disease worldwide, taken to be the commonest risk factor of invalidization and mortality caused by advanced atherosclerosis, left ventricular hypertrophy, myocardial infarction, stroke syndrome and hypoadrenalism.

A number of intricate mechanisms and systems take part in blood pressure regulation and control. Some basic endocrine aspects of such control are discussed. Attention is called to the role of the renin-angiotensin-aldosterone system, adrenocortical and medullary hormones, and hypothalamic-pituitary hormones, with special emphasis laid on the relevance of atrial natriuretic peptides, parathormone and parathyroid hyperten-

мона и паратиреоидния хипертензивен фактор, ендотелините и други.

В заключение се налага изводът, че ендокринната система заема доминиращо място в регулацията на кръвното налягане чрез своите многообразни функции, медиирани от хормони, невротрансмитери и локални фактори.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: кръвно налягане, глюкокортикоиди, минералкортикоиди, АКТХ, вазопресин, паратиреоиден хипертензивен фактор, ендотелини, предсърдни натриуретични пептиди, ейкозаноиди.

Според VI доклад на Обединения комитет на САЩ артериалната хипертония се дефинира като систолично артериално налягане от 140 mm Hg или повече, диастолично артериално налягане 90 mm Hg или повече, или в рамките на тези стойности при прием на антихипертензивни медикаменти. Понастоящем повече от 20% от възрастното население на САЩ имат артериална хипертония. Това заболяване е много сериозен рисков фактор за развитие на атеросклероза, левокамерна хипертрофия, инфаркт на миокарда, мозъчен инсулт и бъбречна недостатъчност (1, 2).

По данни на Националния център по здравна информация към МЗ за 1997 г. с артериална хипертония са около 6% от населението на Република България, което е 4,5% от всички регистрирани заболявания и 54,5% от болестите на органите на кръвообращението.

Стойностите на кръвното налягане се регулират и контролират от множество фини механизми и системи. Хормоните, действащи като ендокринни, автокринни и/или паракринни фактори, играят ключова роля в този контрол. Тези хормони се продуцират в много тъкани и органи – бъбреци, черен дроб, надбъбречни жлези, сърце, съдове, периферни нерви, мозък и др.

sive genic factor, endothelins etc.

In conclusion it is pointed out that the endocrine system has a dominant role in blood pressure regulation through a diversity of functions mediated by hormones, neurotransmitters and local factors.

KEY WORDS: blood pressure, glucocorticoids, mineral corticoids, corticotropin, vasopressin, parathyroid hypertensive genic factor, atrial natriuretic peptides, eicosanoids.

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛДОСТЕРОН

Системата ренин-ангиотензин играе важна роля в патофизиологията на есенциалната и вторична форма на хипертонията. Ефекторната субстанция при тази система е ангиотензин II, който е октапептид с мощно вазоконстрикторно действие директно върху артериолите. Освен това ангиотензин II повишава активността на симпатиковата нервна система чрез действието си върху крайните адренергични нерви, симпатикови ганглии и централната нервна система. Ангиотензин II повлиява йонния и солевия транспорт чрез опосредстваното от него отделяне на алдостерон. В мозъка ангиотензин II стимулира освобождаването на вазопресин, АКТХ, пролактин и лутеинизиращ хормон (5, 8).

АЛДОСТЕРОН

Това е основният минералкортикоид при човека. Докато хиперсекрецията на алдостерон при първичен хипералдостеронизъм води до хипертония, стероидът обикновено не причинява хипертония при повечето случаи на вторичен хипералдостеронизъм, както е при цирозата и сър-

дечната недостатъчност. Свръхпродукцията на алдостерон води до задръжка на натрий и течности – основна причина за развитие на хипертония, макар че най-вероятно това не е единственият механизъм. Екссесивният интрацелуларен натрий увеличава интрацелуларния калций, което засилва съдовата реактивност. От друга страна, повишеното ниво на алдостерона има за последица загуба на калий и магнезий – хипокалиемия, алкалоза, свръхпродукция на амоняк, намален въглехидратен толеранс и резистенция спрямо вазопресина (нефрогенен инсипиден диабет). Алдостероновият екссес може да индуцира фиброза в миокарда с последица миокарден ригидитет, сърдечна хипертрофия и ритъмни нарушения (10, 11).

КОРТИЗОЛ

Плазменият кортизол и другите стероиди с глюкокортикоидна активност действат като минералкортикоиди чрез свързване с минералкортикоидни рецептори, само когато са представени в достатъчно количество за неутрализиране на 11- β -дехидрогеназата или когато този ензим е блокиран. Кортизолът, както и синтетичните стероиди, покачва кръвното налягане с глюкокортикоидния си ефект – ефект, независим от минералкортикоидната активност на тези стероиди. Глюкокортикоидният хипертензивен ефект включва опосредстваното от глюкокортикоидите покачване на плазмените стойности на ангиотензиногена и проренина, намалена продукция на простагландини и на компонентите на каликреин–кининовата система и повишаване на чувствителността на ендотелните клетки към епинефрин и ангиотензин II (13, 14, 16).

АНДРОГЕНИ, ПРОГЕСТЕРОН, ЕСТРОГЕНИ

Сравнително малко са знанията относно ролята на тестостерона при хипертонията у човека. При хипертонични пльхове чрез генетични изследвания се установява връзка на хипертонията с хромозома Y. Кастрацията води до понижаване на кръвното налягане при тези живот-

ни. Андроген-резистентните пльхове са с по-ниско кръвно налягане, отколкото контролните, но с по-високи стойности на кръвното налягане отколкото женските.

При повечето жени, приемащи орални контрацептиви, се установява леко покачване на кръвното налягане така, както и при жени с естроген-субституираща терапия. Механизмът на това покачване на кръвното налягане не е напълно ясен. Естрогените са с вазодилаторно действие по време на бременност, което се дължи на опосредствания от естрогени ефект върху простагландиновата синтеза. В същото време естрогените покачват стойностите на ангиотензиногена и синтезата на азотен окис.

Прогестините (синтетичните, с андрогенни свойства) имат отношение към повишението на артериалното налягане чрез повишение на телесното тегло и натрий-задържащ ефект (6, 19, 20, 21, 22).

КАТЕХОЛАМИНИ

Резултатите от редица изследвания показват, че симпатико-адреналната система е с повишена активност при есенциалната хипертония. Стойностите на плазмения норепинефрин са по-високи при млади пациенти с есенциална хипертония и се увеличават с възрастта, като същевременно се засилва и регионалното освобождаване на норепинефрин. Предполага се, че с прогресиране на хипертонията тя преминава от хиперкинетична форма към хипертония с повишена съдова резистенция. Допаминът упражнява натриуретично действие, като плазмените стойности на свързания допамин са повишени, обаче тези на свободния уринарен допамин са понижени при пациенти с есенциална хипертония.

Причините за засилената симпатикоадренална активност при пациенти с есенциална хипертония не са напълно ясни. Определено значение обаче имат транспортни нарушения, дефект от индуцираното от солта намаляване на активността на адренергичната нервна система при сол-зависимата артериална хипертония и абнормна ангиотензин II активност (4, 9, 45).

ХИПОТАЛАМО-ХИПОФИЗАРНИ ХОРМОНИ – ВАЗОПРЕСИН, АКТХ, СТХ

Известно е, че артериалната хипертония може да бъде индуцирана при лечение с АКТХ. Предизвиканото от АКТХ увеличение на кортизол и кортикостерон е първичната причина за покачване на кръвното налягане, като хипертонията може да се наблюдава и при липса на супресия на плазмения ренин и хипокалиемия. Надбъбречните жлези са богат източник на оубаин – подобни фактори, които могат да имат хипертоничен ефект и чиито стойности са повишени при индуцираната от АКТХ хипертония (17, 18).

Активният вазопресин, освен че регулира водния баланс, е и мощен вазоконстриктор. Счита се, че той регулира кръвното налягане, главно когато другите системи за регулиране са потиснати. Пептидът взаимодейства с три класа рецептори: вазопресин 1а и вазопресин 1б, които са свързани с активацията на „С“ фосфолипазата и мобилизацията на калция, и вазопресин 2, който е свързан с аденилциклазната активация. Вазопресин 1а-рецепторите вероятно опосредстват ефекта на вазопресина върху кръвното налягане (15, 23).

РАСТЕЖЕН ХОРМОН

Известно е, че около 30% от пациентите с акромегалия имат хипертония, а при лечение на хипосоматотропизма с растежен хормон може да се провокира хипертония и задръжка на течности. Лечението с растежен хормон повишава активността на ренин–ангиотензин–алдостероновата система. Независимо от гореказаното, засега липсват убедителни данни за участието на растежния хормон в патогенезата на есенциалната хипертония (26, 27).

ЕРИТРОПОЕТИН

Основно еритропоетинът се прилага за лечение на анемията при хронична бъбречна недостатъчност, но хипертонията е едно много сериозно усложнение на еритропоетиновата терапия. Еритропоетинът стимулира реналната продукция на ангиотензин II, увеличава кръвния обем и плазмения вискозитет, намалява хипок-

сичната вазодилатация и при висока концентрация има директен вазопресорен ефект (24, 25).

ПЕПТИД, СВЪРЗАН С КАЛЦИТОНИНОВИЯ ГЕН

Този пептид се продуцира в централната нервна система, периферните нерви и съдовата стена и е важна компонента на вазодилаторната система. Той усилва натриевата екскреция и потиска опосредстваната от ангиотензин II контракция в мезангиалните бъбречни клетки. Ролята му в патогенезата на хипертонията е неясна, а резултатите от директното определяне на стойностите му са противоречиви (12, 28, 29).

ПАРАТХОРМОН И ПАРАТИРЕОИДЕН ХИПЕРТЕНЗИВЕН ФАКТОР

Артериалната хипертония е често срещана при първичен хиперпаратиреоидизъм. Паратхормонът стимулира освобождаването на ренин-алдостерон, а ангиотензин II стимулира либерирането на паратхормон. Разбира се, в генезата на хипертонията се включва и паратиреоидният хипертензивен фактор. Този фактор се освобождава в отговор на приема на сол и неговите стойности в плазмата се повишават при пациенти с нисък ренин и сол-чувствителна хипертония. Паратиреоидни жлези от хипертензивни пълхове, трансплантирани на нормотензивни пълхове, показват кръвното налягане у пълха реципиент поради увеличение на хипертензивния паратиреоиден фактор в серума (30).

ЕНДОТЕЛИН

Съдовият ендотел произвежда вазоконстрикторни и вазодилаторни субстанции. Вазоконстрикторните субстанции включват ендотелините – фамилия от три пептида с екстремно вазоконстрикторно действие. Те засилват вазопресорното действие на катехоламините и индуцират освобождаването на вазопресин и епинефрин. Ендотелин 1 преобладава в съдовия ендотел и се генерира от проендотелин 1 чрез действието на уникалната неутрална протеаза „ендотел-конвертиращ ензим“ (24, 31). Някои вазоконстрикторни субстанции – ангиотензин II,

катехоламините, вазопресинът и оубаин-подобни фактори покачват ендотелинната продукция. Хипертензивният ефект на ендотелина се потвърждава от наличието на рядко възникващите хемангиоендотелиоми. Тези тумори освобождават голямо количество ендотелин в циркулацията и пациентите са с тежка хипертония. Оперативното премахване на тумора подобрява хипертонията и понижава плазмените стойности на ендотелина.

Ролята на ендотелина при есенциалната хипертония не е напълно уточнена. Повечето изследвания намират нормални или слабо повишени плазмени стойности на ендотелина при есенциална хипертония (32, 33).

АЗОТЕН ОКИС (ИЗХОЖДАЩ ОТ ЕНДОТЕЛА РЕЛАКСИРАЩ ФАКТОР)

От ендотела се освобождават група релаксиращи фактори, основен от които е азотният окис. Този релаксиращ фактор има мощен вазодилататорен ефект, а освен това има отношение към невротрансмитерите, тромбоцитната агрегация и освобождаването на ренин. Азотният окис се синтезира от α -аргинина и неговите основни ефекти се опосредстват от гуанилатциклазата. Активността на основната му форма е в зависимост от калция и калмодулина. Синтезата на азотен окис се активира от ацетилхолин, брадикинини и цитокинини. В някои случаи естрогените също индуцират синтезата на азотен окис (3, 7).

Основната част от азотен окис се освобождава от съдовия ендотел, а друга – от неадренергичните терминали. Действието на азотния окис се наподобява от някои субстанции като нитроглицерин и нитропрусид-натрий. Потискането синтезата на азотен окис при експериментални животни индуцира хипертония с гломерулна увреждания и сърдечна хипертрофия, като тази хипертония се овладява с прилагането на ангиотензин II-рецепторни антагонисти. Основен дефект при хипертонията е повече неспособността за синтезиране на азотен окис от ендотелната вазодилататорна система, отколкото в реагирането спрямо него. Все още не е напълно ясно дали този дефект е първичен, или вторичен и как точно се генерира (21, 22).

ПРЕДСЪРДНИ НАТРИУРЕТИЧНИ ПЕПТИДИ

Натриуретичните пептиди са кодирани поне с три гена: за предсърдния натриуретичен пептид (ПНП), за натриуретичния пептид в мозъка (МНП) и за „С“-тип натриуретичен пептид.

ПНП е съставен от 28 аминокиселини и се продуцира основно в дясното предсърдие, по-малко – в лявото, и съвсем малко – във венстрикулите и други тъкани, където пептидът упражнява автокринно и паракринно действие. МНП е съставен от 32 аминокиселини и е открит в мозъка, но основна част от него се либерира от сърдечните вентрикули. „С“-тип натриуретичен пептид съдържа 22 аминокиселини и се произвежда предимно в ЦНС, където действа като невропептид (34, 35, 36, 37, 38).

ПНП се освобождава предимно при разтягане на дясното предсърдие, докато освобождаването на МНП е свързано с хипертрофия на лявата камера и сърдечна декомпенсация. Сравнително оскъдни са знанията за освобождаването на натриуретичен пептид „С“.

Плазменият полуживот на ПНП е няколко минути. Пептидът се елиминира чрез бъбреците, елиминиране чрез „С“-тип клирънсови рецептори и разграждане от невралната ендопептидаза (39).

В основни линии действията на ПНП и МНП са сходни – натриуретично, диуретично и вазорелаксиращо. На ниво бъбрек ПНП увеличава гломерулната филтрация и реналната екскреция на вода, Na, Cl, Mg, Ca, със слаб или липсващ ефект върху калиевата екскреция. ПНП потиска водната и натриевата реабсорбция във вътрешните медуларни и кортикални колекторни канали и намалява реабсорбцията на хлора в бримката на Хенле. Увеличаването на гломерулната филтрация се дължи на дилатацията на аферентните гломерулни артериоли, констрикцията на еферентните артериоли, както и на действието на хормона върху интратреналната хемодинамика – увеличен кръвоток в средния и външния кортекс, в медулата и папилата (38, 40, 41). ПНП потиска освобождаването на ренин-алдостерон и катехоламини. Този ефект е изразен предимно при повишена ренинова продукция и при реноваскуларна хипертония (42). Вазодилатор-

ното действие на ПНП е директно и противодейства на ефектите на различните вазоконстриктори, като това действие се опосредства от три различни рецептора. Два от тях са свързаната с клетъчната мембрана гуанилатциклаза, а третият рецептор е клирънсов рецептор. Той е свързан с разграждането на ПНП и с потискане хидролизата на аденилатциклазата и на фосфоинози-тола (41, 43, 44).

ПРОСТАГЛАНДИНИ И ЕЙКОЗАНОИДИ

Известно е, че простагландините и другите ейкозаноиди действат като хормони и играят роля в регулирането на кръвното налягане като автокринни и паракринни фактори. Те оказват влияние върху освобождаването на ренина и други хормони, върху реналната функция и системната съдова резистенция. Доказателствата за ролята на простагландините при есенциалната хипертония са свързани с наблюдението, че инхибиторите на циклооксигеназата потискат отговора на хипотензивната терапия. Тези инхибитори могат селективно да покачат кръвното налягане и да намалят уринарната екскреция на натрий при сол-зависимата хипертония.

Кръвното налягане се понижава при диети с омега-3 полиненаситени мастни киселини, които повишават биосинтезата на вазодилаторните простагландини. Тромбоксан А2 е мощен вазоконстриктор, а простаглицлин е с вазодилаторно натриуретично действие. Дисбаланс в продукцията на ендотелните клетки и в отговора спрямо тези хормони се среща при част от пациентите с есенциална хипертония. Счита се, че вазоконстрикторните ейкозаноиди причиняват покачване на кръвното налягане при индуцирана от бременност хипертония и при реноваскуларната хипертония, където генерирането на вазодилаторни простагландини е понижено (46, 47).

КАЛИКРЕИНИ И КИНИНИ

Кинините имат подчертано вазодилаторно действие, което се дължи главно на стимулиране освобождаването на простагландини, азотен окис и други изхождащи от ендотела вазодилатори. Каликреинът се продуцира както от

бъбреците, така и от кръвоносните съдове. Трансгенни животни със свръхекспресия на каликреинов ген са с хипотония. Хроничната блокада на кининовите рецептори води до хипертония при плъхове в експеримента, което говори, че кинините потискат индуцираното от минералкортикоида повишено кръвно налягане.

При пациенти с есенциална хипертония се установяват по-ниски уринарни стойности на каликреина, въпреки че в някои изследвания тази находка се намира само при лица с лека ренална инсуфициенция. Някои автори предполагат, че тази по-ниска екскреция на каликреин се детерминира от засега неидентифициран ген, който покачва риска за хипертония с над 30% сред общата популация. Ефектът на гена, преценен по откритата по-ниска концентрация на каликреина в урината, е в позитивна корелация с положителната фамилна анамнеза за хипертония, мозъчен инсулт и коронарна болест (48, 49, 50, 51).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стойностите на кръвното налягане, достатъчни за осъществяване перфузията на органите с жизнено важно значение, се контролират от взаимодействието на множество комплексни, деликатно балансирани и контрабалансиранни системи, които осигуряват адаптацията на физиологични и патофизиологични промени в кръвното налягане към състоянието на покой, активност, положение на тялото и циркулиращия кръвен обем. Доминиращо място сред тези системи заема ендокринната система със своите многообразни функции. Тези функции се медиатират от хормони, невротрансмитери, локални фактори и други и са под въздействието на структурни и функционални отклонения в сърцето и съдовете, които възникват при хроничната хипертония.

Много хормонорегулиращи процеси повлияват кръвното налягане. Абнормалитетите при освобождаването и/или отговорите спрямо хормоните са от изключителна важност при есенциалната и симптоматичната хипертония. Ролята, мястото и значението на много хормонални отклонения при артериалната хипертония са добре проучени, но при немалка част все още не е получена достатъчна яснота независимо от интензивно продължаващите изследвания.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Fifth Report of the Joint National Committee on High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.*, 153, 154, 1993.
2. 1993 Guidelines for the Management of Mild Hypertension: Memorandum from a World Health Organization/International Society of Hypertension Meeting. *Hypertension*, 22, 1993, 392.
3. Beierwaltes, W. Nitric Oxide Participates in Calcium-mediated Regulation of Renin Release. *Hypertension*, 23 (Suppl. 1), 1994, 1–40.
4. Tuck, M. Obesity, the Sympathetic Nervous System, and Essential Hypertension. *Hypertension*, 19, 1992, 1–67.
5. Ringel, I. et al. Genetic Variants of the Renin-angiotensin System Diabetic Nephropathy and Hypertension. *Diabetologia*, 40, 1997, 2, 193.
6. Sechi, L. A. et al. Effects of Angiotensin II on Insulin Receptor Binding and mRNA Levels in Normal and Diabetic Rats. *Diabetologia*, 40, 1997, 7, 770.
7. Cachofeiro, V., T. Sakakibara, A. Nasjletti. Kinins, Nitric Oxide and the Hypotensive Effect of Captopril and Ramiprilat in Hypertension. *Hypertension*, 19, 1992, 138.
8. Saavedra, J. Brain and Pituitary Angiotensin. *Endocrin. Rev.*, 13, 1992, 329.
9. Esler, M. D. Catecholamines and Essential Hypertension. *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*, 7, 1993, 415.
10. Veloso, L. A. et al. Cross-talk between the Insulin and Angiotensin Signaling Systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 1996, 12490.
11. Williams, G., N. Hollenberg. Functional Derangements in the Regulation of Aldosterone Secretion in Hypertension. *Hypertension*, 5 (Suppl. III), 1991, 143.
12. Hatton, D., D. McCarron. Dietary Calcium and Blood Pressure in Experimental Models of Hypertension: A Review. *Hypertension*, 23, 1994, 513.
13. Monder, C., P. White. 11 β – Hydroxysteroid Dehydrogenase. *Vitam. Norm.*, 47, 1993, 187.
14. Lamberts, S., J. Koper, P. Biemond et al. Cortisol Receptor Resistance: The Variability of Its Clinical Presentation and Response to Treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 74, 1992, 313.
15. Trinder, D., P. Phillips, J. Rievanis et al. Regulation of Vasopressin Receptors in Deoxycorticosterone Acetate-salt Hypertension. *Hypertension*, 20, 1992, 569.
16. Mantero, F., M. Boscardo. Glucocorticoid-dependent Hypertension. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 43, 1992, 409.
17. Whitworth, J. Adrenocorticotropin and Steroid-induced Hypertension in Humans. *Kidney Int.*, 41 (Suppl. 37), 1992, S34.
18. Liu, M., K. S. Wong, A. Martin et al. Adrenocorticotropin-induced Hypertension in Rats: Role of Progesterone and Digoxin-like Substances. *Am. J. Hypertens.*, 7, 1994, 59.
19. Sondheimer, S. Update on the Metabolic Effects of Steroidal Contraceptives. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 20, 1991, 911.
20. Radwanska, E. The Role of Reproductive Hormones in Vascular Disease and Hypertension. *Steroids*, 58, 1993, 605.
21. Moncada, S., A. Higgs. The L-arginine-nitric Oxide Pathway. *N. Engl. J. Med.*, 329, 1993, 2002.
22. Moncada, S. The L-arginine-nitric Oxide Pathway. *Acta Physiol. Scand.*, 145, 1992, 201.
23. De Paula, R., F. Plavnik, C. Rodrigues et al. Contribution of Vasopressin to Orthostatic Blood Pressure Maintenance in Essential Hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 6, 1993, 794.
24. Brier, M., C. Bunke, P. Lathon et al. Erythropoietin-induced Antinatriuresis Mediated by Angiotensin II in Perfused Kidneys. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 3, 1993, 1583.
25. Naomi, S., T. Umeda, T. Iwaoka et al. Endogenous Erythropoietin and Salt Sensitivity of Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 6, 1993, 15.
26. Cuneo, R., F. Salomon, P. Wilmshurst et al. Cardiovascular Effects of Growth Hormone Treatment in Growth-hormonedeficient Adults: Stimulation of the Renin-aldosterone System. *Clin. Sci.*, 81, 1991, 587.
27. Barton, J., P. Hindmarsh, M. Preese et al. Blood Pressure and Renin-angiotensin-aldosterone System in Children Receiving Recombinant Growth Hormone. *J. Clin. Endocrinol.*, 38, 1993, 245.
28. Masuda, A., S. Kazuaki, Y. Mori et al. Plasma Calcitonin gene-related Peptide Levels in Patients with Various Hypertensive Disease. *J. Hypertens.*, 10, 1992, 1499.
29. Brands, M. W., T. E. Hopkins. Poor Glycemic Control Induces Hypertension in Diabetes Mellitus. *Hypertension*, 27, 1996, 735–739.
30. Benshin, C., T. Labeledz, D. Guo et al. Identification and Purification of Parathyroid Hypertensive Factor from Organ Culture of Parathyroid Glands from Spontaneously Hypertensive Rats. *Am. J. Hypertens.*, 6, 1993, 134.
31. Luscher, T., B. Sco, F. Buhler. Potential Role of Endothelin in Hypertension: Controversy on Endothelin in Hypertension. *Hypertension*, 21, 1993, 752.
32. Moreau, P. Role de l'endoteline dans l'hypertension arterielle. *Presse Med.*, 26, 1997, 15, 700–702.
33. Yokokawa, K., H. Tahara, M. Kohno et al. Hypertension Associated with Endothelin-secreting Malignant Hemangio-endothelioma. *Ann. Intern. Med.*, 114, 1991, 213.
34. Jamison, R., S. Canaan-Kuhl, R. Pratt. The Natriuretic Peptides and Their Receptors. *Am. J. Kidney Dis.*, 20, 1992, 519.
35. Naruse, M., Y. Takeyama, A. Tanabe et al. Atrial and Brain Natriuretic Peptides in Cardiovascular Diseases. *Hypertension*, 23, 1994, 1231.
36. Wei, C.-M., D. Heublein, M. Perrella et al. Natriuretic Peptide System in Human Heart Failure. *Circulation*, 88, 1993, 1004.
37. Kohno, M., T. Horio, K. Yokokawa et al. Brain Natriuretic Peptide as a Cardiac Hormone in Essential Hypertension. *Am. J. Med.*, 92, 1992, 29.
38. Suga, S.-I., K. Nakao, K. Nosoda et al. Receptor Selectivity of Natriuretic Peptide Family: Atrial Natriuretic Peptide, Brain Natriuretic Peptide, and C-type Natriuretic Peptide. *Endocrinology*, 130, 1992, 229.
39. Watkins, R., S. Vemulapalli, P. Chiu et al. Atrial Natriuretic Factor Potentiating and Hemodynamic Effects of SCH 42495, a New, Neutral Metalloendopeptidase Inhibitor.

Am. J. Hypertens., 6, 1993, 357.

40. Predel, H.-G., O. Schulte-Vels, U. Glanzer et al. Atrial Natriuretic Peptide in Patients with Essential Hypertension: Hemodynamic, Renal and Hormonal Responses. *Am. J. Hypertens.*, 4, 1991, 871.

41. Nonoguchi, H., K. Tomita, F. Marumo. Effects of Atrial Natriuretic Peptide and Vasopressin on Chloride Transport in Long- and Short-looped Medullary Thick Ascending Limbs. *J. Clin. Invest.*, 90, 1992, 349.

42. Bahr, V., C. Sander-Bahr, R. Ardevol et al. Effects of Atrial Natriuretic Factor on the Renin-aldosterone System. In vivo and in vitro Studies. *J. Steroid Biochem.*, 45, 1993, 173.

43. Appel, R. Growth-regulatory Properties of Atrial Natriuretic Factor. *Am. J. Physiol.*, 264, 1993, E483.

44. White, R., A. Lee, A. Shcherbatko et al. Potassium Channel Stimulation by Natriuretic Peptides through cGMP-dependent Dephosphorylation. *Nature*, 361, 1993, 263.

45. Ohbu, K., E. D. Hendley, I. Yamaguchi et al. Renal Dopamine-1 Receptors in Hypertensive in Bred Rat Strains with and without Hyperactivity. *Hypertension*, 19, 1992, 128.

46. Ritter, J., S. Barrow, H. Doktor et al. Thromboxane A2 Receptor Antagonism and Synthetase Inhibition in Essential Hypertension. *Hypertension*, 22, 1993, 197.

47. Vaccaro, O. et al. Does Impaired Glucose Tolerance Predict Hypertension? *Diabetologia*, 39, 1997, 170, 76.

48. Nolly, H., O. Carretero, M. Lama et al. Vascular

Kallikrein in Deoxycorticosterone Acetate-salt Hypertensive Rats. *Hypertension*, 23 (Suppl. I), 1994, 1–85.

49. Madeddu, P., P. Partaglia, M. Demontis et al. Chronic Kinin Receptor Blockade Induces Hypertension in Deoxycorticosterone-treated Rats. *Br. J. Pharmacol.*, 108, 1993, 651.

50. Madeddu, P., P. Partaglia, M. Demontis et al. Bradykinin B2-receptor Blockade Facilitates Deoxycorticosterone-salt Hypertension. *Hypertension*, 21, 1993, 980.

51. Carratero, O., A. Scicli. Local Hormone Factors (Intracrine, Autocrine and Paracrine). *Hypertension*, 18, 1991, 1–58.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. В. Иванов

Клиника по ендокринология

ВМА – ВВМИ

ул. „Св. Георги Софийски“ 3, София 1431

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. V. Ivanov

Department of Endocrinology

Military Medical Academy

3, Georgi Sofijski Str., 1431 Sofia, Bulgaria

Мелатонинът и нарушенията на съня при реактивното изоставане

В. Демирчев, Ф. Куманов*, И. Демирчева**

Военна медицинска академия – София

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

**Клиника по спешна офталмология, ДУБ „Царица Йоанна“ – София

Melatonin and Sleep Disorders at Jet Lag

V. Demirchev, Ph. Kumanov*, I. Demircheva**

Military Medical Academy – Sofia

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

**Emergency Ophthalmology Clinic, University Hospital „Queen Giovanna“ – Sofia

Резюме

Мелатонинът е хормон на пинеалната жлеза и неговата секреция зависи от редуването на светлите и тъмните периоди на денонощието.

Ролята на светлината в човешката ендокринна система не е напълно изяснена. Засега е установено, че мелатонинът има значение за синхронизацията на денонощния ритъм на различни органи и системи с редуването на светлината и тъмнината.

Този хормон е в основата на денонощните ритми при човека. Така той има значение за повлияването на хомеостазата на организма.

Abstract

Melatonin is a pineal gland hormone with secretion attributable to the alternation of light and dark periods.

The effect of light on the human endocrine system is still not well enough clarified. So far, it has been demonstrated that melatonin has an essential practical bearing on synchronizing the circadian rhythms of various systems in the human organism upon environmental lighting and darkness alternation.

This is a hormone underlying the regulation of circadian biological rhythms in humans. Thus it exerts definite influence on the homeostasis of the human organism.

При прелитане на 5, 6 и повече часови зони настъпва рязка промяна на ендокринната система поради нарушение на денонощния ритъм. Отклонението е известно в литературата като „реактивно изоставане“ или „jet lag“.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: мелатонин, реактивно изоставане, пинеална жлеза, циркаден ритъм

Мелатонинът е хормон на пинеалната жлеза и неговата секреция зависи от редуването на светлите и тъмните периоди на денонощието. Ролята на светлината в човешката ендокринна система не е напълно изяснена. Засега е установено, че мелатонинът има значение за синхронизацията на денонощния ритъм на различни органи и системи с редуването на светлината и тъмнината. Този хормон е в основата на денонощните ритми при човека. Така той има значение за повлияването на хомеостазата на организма. При прелитане на 5, 6 и повече часови зони настъпва рязка промяна на ендокринната система поради нарушение на денонощния ритъм. Отклонението е известно в литературата като „реактивно изоставане“ или „jet lag“.

А. В. Lerner et al. за първи път са изолирали няколко микрограма N-acetyl-5-methoxytryptamine от говежди пинеални жлези (24). Наречен е мелатонин заради биологичната му активност върху меланофорите в кожата на жабата. Това е бледожълто твърдо вещество, което се топи при 116–118 °C (6) и е синтезирано от 5-methoxyindole (39). В началото се е считало, че мелатонинът се биосинтезира само в пинеалната жлеза, но последвалите изследвания показват, че той се произвежда в ретината и в стомашно-чревния тракт (18). Ритмиката на синтезата и секрецията на пинеалния мелатонин се управлява от редуването на светли и тъмни периоди в денонощието, действаща чрез хипоталамусния супрахиазален нуклеус (SCN), като първичният сигнал започва от ретината. Синтезата на пинеалния мелатонин се потиска от светлината и се стимулира от тъмнината, независимо от съня

During flights across time zones of 5, 6 and more hours, a swift change in human endocrine system occurs due to circadian rhythm impairment. This is a digression referred to in the pertinent literature as „jet lag“.

KEY WORDS: melatonin, jet lag, pineal gland, circadian rhythm.

(12, 26, 41). Започвайки с аминокиселината триптофан, мелатониновата биосинтеза протича в четири основни стадия (10, 27). Ключово стъпало в синтезата е действието на N-acetyltransferase върху серотонина и преобразуването му в N-acetylserotonin, който се блокира от светлината и се стимулира от тъмнината. Фармакокинетични проучвания разкриват, че серумното ниво на мелатонина се връща към изходното в рамките на 4 часа, след като е взета перорално доза 2 mg мелатонин, показвайки големи индивидуални различия. Екзогенно приетият мелатонин има среден период на полуразпад 0,54–0,67 часа (1, 14). За разлика от устойчивите кръвни нива, наблюдавани по отношение на ендогенния мелатонин, пероралните дози водят до бързо увеличаване кръвната концентрация на хормона, последвано от скорошно намаляване.

Резултатите от опити, проведени в лаборатории за изследване на съня, сочат, че мелатонинът оказва успокоителен и хипнотичен ефект, улеснява началото на съня, без да повлиява събуждането (39).

J. Jan и H. Espezel съобщават, че даването на 2 до 10 mg мелатонин преди лягане на деца, страдащи от хронично безсъние, води до пълно или частично възстановяване на цикъла на съня (21). Аналогични дози, приемани от възрастни пациенти с хронично безсъние, нямат резултат (22).

Физиологичната секреция на мелатонина има циркаден ритъм: през деня неговото серумно ниво е много ниско – около 10 pg/ml, нощем то се колебае от 30 до 120 pg/ml (7, 8, 19, 28). Нивото на мелатонина в слюнката е в

границите от 27 до 32% от плазменото му ниво (27). Секретцията на вечерния мелатонин показва сезонна зависимост – тя се повишава през зимата по-рано поради по-късия ден, а през лятото настъпва по-късно заради по-дългата светла част на денонощието (5, 20). Секретцията на пинеалния мелатонин е най-висока у малките деца и намалява у възрастните. H. Iguchi et al. са открили приблизително линейна корелация между възрастта и дневното ниво в серума: нивото спада от максимум 10 pg/ml до 2 pg/ml при нарастване на възрастта от 1 до 92 години (19).

Изправени пред широко разпространеното използване на мелатонина за регулиране на нарушения сън, както и пред други здравни проблеми, L. Lambert (23) и R. Rawls (36) изказват своето безпокойство и изискват от националните здравни институти на САЩ да продължат клиническите изпитания за определяне на ефективността на веществото и на дългосрочната безопасност при използването му. Цифрите сочат 20 милиона нови потребители в САЩ от 1995 г. насам. Продажбата на мелатонин от \$200 милиона стига до \$350 милиона (23, 36). Увеличеното използване на мелатонина за подпомагане на съня и минимизиране на jet lag противопоставя възторжените и понякога екстравагантни претенции в медиите и в популярните книги на невъзможността да се патентова този екзогенно произведен неврохормон като медикамент. Затова фармацевтичните фирми го предоставят като хранителна добавка.

Практикуващият лекар е длъжен да интерпретира използването на мелатонина в контекста на разнообразните нужди на евентуалните потребители. Някои от тях са вдъхновени от възможностите на мелатонина да бъде „магически куршум“ (magic bullet), който спира процеса на стареенето, помага в лекуването на рака, подобрява половия живот, активира добрия имунен отговор и лекува безсънието (15, 17, 23, 32). В. Roeggeler et al. (33) и R. Reiter (34) считат, че той е най-силният известен животински хормон, изчистващ киселите радикали в организма. Никакви съществени странични действия не са наблюдавани след приемане на мелатонин. Мелатонинът се използва широко в САЩ и Западна Европа като лечебно средство срещу много заболявания. Съвсем скоро бе съобщено за появата на двустранна болезнена гинекомастия след приемането на мелатонин срещу дегенеративен процес в нервната система в продължение на година и половина в дози 1 и 2 mg дневно (13).

Следователно, предупреждават авторите, липсата на странични действия на мелатонина при здрави не означава, че той е безвреден за хора с определени заболявания, особено ако се взема дълго време и във фармакологични дози (13).

Не е учудващо, че мелатонинът със своите способности да променя циркадния ритъм може да се използва за лечение на нарушенията му, предизвикани от пътуване през часовите зони. H. Strughold описва jet lag-феномена при бързо пренасяне на военни части в условията на въздушно евакуационните аварии (37). Несъмнено навлизането на търговско реактивната авиация прави възможен пътническия транспорт за кратко време през много часови зони в области, където дневно-нощните цикли се отличават от циклите, които съществуват при излитане. Това бързо пътуване води до реактивно изоставане (jet lag), което обикновено се описва като временно безсъние, стомашно-чревни нарушения, обща недостатъчност на доброто самочувствие. Реактивното изоставане се отдава на недостатъчния сън и на нарушените функции на 24-часовите ритми в организма. Това обикновено е по-сериозно при полети на изток, където нощният период предхожда нормалното време за сън, отколкото при полет на запад, където дневният период се разширява и сънят се задържа. J. Arendt и V. Marks отначало са считали, че мелатонинът би могъл да ресинхронизира човешките 24-часови ритми, след като се измени часовият пояс (3). J. Arendt et al. са направили двойно-сляпо изследване на 17 човешки групи, които са летели от Лондон към Сан Франциско, останали са 14 дни в Сан Франциско и са се върнали в Лондон (2, 5). Ежедневни дози от 3 mg мелатонин били вземани в 18 часа местно време в течение на 3 дни преди връщането (т. е. полет на изток) и в течение на 4 дни след връщането. Авторите считат, че реактивното изоставане е било значително по-малко сериозно в групата на вземащите мелатонин – с подобро качество и намалено време на очакване на съня, както и по-бързо ресинхронизиране на ендогенния мелатонин и кортизоловия ритъм.

Впоследствие К. Petrie et al. са изследвали група от 20 души, летели от Окланд, Нова Зеландия към Лондон (на изток) и върнали се след 3-седмичен период (30). Всички от групата вземали 5 mg мелатонин ежедневно (или съответно плацебо) между 10 и 12 часа в течение на 3 дни преди полета, един път по време на полета и ежедневно между 22 и 24 часа 3 дни след връщането. Ефектът се определял с визуално аналогови категории за реактивното изоставане и умората с въпросник за състоянието на настроението, за физическата кондиция – енергичност–активност и умора–мудност. Ретроспективна оценка на реактивното изоставане се извършва на 10-ия ден след завръщането. Тези, които са приемали мелатонин, са били с по-малко изразени симптоми на jet lag и им е било необходимо по-късо време, за да се възстановят, отколкото контролната група, преминала през часовите зони в двете посоки.

Анализът на двойно-сляпо изследване на 61 души, летели от Великобритания към Австралия/Нова Зеландия и обратно, показва, че при мелатониновата терапия сигнификантно се намалява качеството на реактивното изоставане (38). При полет на изток изследваните са вземали 5 mg мелатонин ежедневно по местно време, съответстващо на 2 часа по времето на местоназначението (времето на мястото, закъдето се пътува) за 2 дни преди пристигането и после ежедневно в продължение на 4 дни след пристигането в локалното време за сън. При полет обратно (на запад) мелатонин в доза 5 mg или или плацебо били вземани ежедневно в местното време за спане в течение на 4 дни след пристигането. Много рядко са наблюдавани странични ефекти като главоболие и тежест в корема.

Опростен протокол са използвали В. Claustrat et al. за анализ, в който 40 доброволци са избрани за изпитване на чувствителността им към jet lag на изток (9). Без терапия преди заминаването всеки изследван вземал 8 mg мелатонин (или плацебо) в 22 часа в деня на нощния полет (от САЩ за Франция) и в 3 последователни дни между 22 и 23 часа във Франция. С 30 въпроса за самооценка, зададени на 7-ия ден след връщането, се определя мелатониновата терапия – средната оценка за ефективността е 73

от визуално-аналоговата скала, и средно 48 при плацебо-изследваните. В 2 случая е установена хипнотична активност като странично действие от използването на мелатонина. Регистрираните 1 случай на тахикардия и 2 случая на главоболие се считат за незначителни.

За разлика от пътниците на международните въздушни екипажи се налага да пътуват през много часови зони, без да имат време да се приспособят в новата среда, преди да продължат в следващия сектор. Произтичащите от това циркадни десинхронози могат да създадат сериозен проблем, което да наложи компромис, свързан с безопасността на авиолиниите. Екипажите, работещи по време на полет, имат по-малки възможности от пътниците да възстановят десинхронозите си (да се измени техният сън). Лечението с мелатонин на международните въздушни екипажи до тяхното прибиране у дома може просто да добави и задълбочи предизвиканите проблеми от пресичането на часовите зони и вече нарушения циркаден ритъм (31). М. Nagma et al., измервайки мелатонина в слюнката на съпровождащия екипаж в 4-дневен полет при пресичане на повече от 10 часови зони, са открили, че хората променят мелатониновата си секреция за 7–8 дни при всеки трансмеридианен полет (16). К. Petrie et al. оценяват синхронизацията на мелатониновата дозировка при 52 членове на Air New Zealand в 9-дневно разписание (31). Те летят от Окланд (Нова Зеландия) до Лос Анжелис и после до Лондон и се връщат по същия маршрут. В извършеното наблюдение група 1 е получила 5 mg мелатонин на всеки 3-и ден до завръщането си в Нова Зеландия (7–8 часа лосанжелеско време) и на всеки 5-и ден вкъщи (22–24 часа новозеландско време). Втората група е вземала плацебо преди и по време на полета и е вземала мелатонин само след пристигането в Нова Зеландия. Третата група получава само плацебо. Изследваните, получавали мелатонин след полета (група 2), са показали значително по-ниска визуална оценка на jet lag (сънливост и обща отпадналост), отколкото приелите по-рано мелатонин или групата с плацебо (1 и 3 група). Тези въздушни екипажи, които са вземали мелатонин преди връщането си вкъщи, имали много лоши резултати в приспособяването. Авторите считат, че мелатониновото вземане пре-

ди пристигането въщи не възстановява нарушения циркаден ритъм. В анализ на научноизследователска група от Италия е потвърдено, че предшестващото лечение не е било задължително и че дозата от 5 mg мелатонин вечерта след пристигането е достатъчна, за да предпази от класическите симптоми на реактивното изоставане (25).

Ефективността на мелатонина за предпазване от безсъние и нормалното поведение след пътуване през 8 часови зони неотдавна е определено от военните в САЩ (класическа схема за лечение с мелатонин на реактивното изоставане при полет на изток). На военен персонал (29 мъже въздушен екипаж), развърнат за подготовка на мисия в Средния изток, мелатонинът е бил даван през устата в дози 10 mg дневно в течение на 3 дни преди пътуването, един път по вре-

ме на полета и в продължение на 5 дни след пристигането (11). Третираните с мелатонин показват по-малко грешки и по-голяма бдителност в определеното време за реакция, отколкото плацебо-обработените.

В тези и други изследвания е трудно да се определи дали показаните подобрения в преодоляване на ефектите на реактивното изоставане се явяват вследствие на действието на мелатониновата хипноза или на собствения биологичен часовник. P. Redfern счита, че ние вероятно искаме прекалено много от всяко jet lag-хапче, като очакваме ресинхронизация в пълните размери на всички физиологически функции на групи хора, подложени на смяна на часовите зони (35). Фармацевтичното приложение само на мелатонин, за да се възстанови нарушеният ритъм, е все още в бъдещето.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Aldhous, M., C. Franey, J. Wright, J. Arendt. Plasma Concentration of Melatonin in Man Following Oral Absorption of Different Preparations. *Br. J. Clin. Pharmacology*, 1985, 19, 517–521.
2. Arendt, J. Assay of Melatonin and Its Metabolites: Results in Normal and Unusual Environments. *J. Neural. Transm.*, (Suppl), 1986, 21, 11–33.
3. Arendt, J., V. Marks. Can Melatonin Alleviate Jet Lag? *BMJ*, 1983, 287–426.
4. Arendt, J. Assay of Melatonin and Its Metabolites: Results in Normal and Unusual Environments. *J. Neural. Transm.*, (Suppl), 1986, 21, 11–33.
5. Arendt, J. Melatonin. *Clin. Endocrinol.*, 1988, 29, 205–229.
6. Budavari, S. ed. The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 11th ed. Rahway, NJ, Merck & Co., Inc., 1989, 912.
7. Bojkowski, C. J., J. Arendt, M. C. Shih, S. P. Markey. Melatonin Secretion in Humans Assessed by Measuring Its Metabolite, 6-sulfatoxymelatonin. *Clin. Chem.*, 1987, 33, 1343–1348.
8. Claustrat, B., J. Brun, G. Chazot. Melatonin in Humans, Neuroendocrinological and Pharmacological Aspects. *Nucl. Med. Biol.*, 1990, 17, 625–632.
9. Claustrat, B., J. Brun, M. David, G. Sassolas, G. Chazot. Melatonin and Jet Lag: Confirmatory Result using a Simplified Protocol. *Biol. Psychiatry*, 1992, 32, 705–711.
10. Claustrat, B., J. Brun, G. Chazot. Melatonin in Humans, Neuroendocrinological and Pharmacological Aspects. *Nucl. Med. Biol.*, 1990, 17, 625–632.
11. Comperatore, C. A., H. R. Lieberman, A. W. Kirby, B. Adams, J. S. Crowley. Melatonin Efficacy in Aviation Missions Requiring Rapid Deployment and Night Operations. *Aviat. Space Environ. Med.*, 1996, 67, 520–524.
12. Deacon, S. J., J. Arendt, J. English. Posture: A Possible Masking Factor of the Melatonin Circadian Rhythm. In: Proceedings of the International Symposium on Melatonin and the Pineal Gland: In: Basic Science to Clinical Application. Eds. Y. Touitou, J. Arendt, P. Pevet. 1992, Sep 6–9, Paris, France. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993, 387–390.
13. De Bleecker, J. L., B. H. Lamont, A. G. Verstraete, V. J. Schelffont. Melatonin and Painful Ginekomastia. *Neurology*, 53, 1999, 2, 453–436.
14. Dollins, A. B., I. V. Zhdanova, R. J. Wurtman, H. J. Lynch, M. H. Deng. Effect of Inducing Nocturnal Serum Melatonin Concentration in Daytime on Sleep, Mood, Body Temperature, and Performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 1824–1828.
15. Dille, J. R. Melatonin: A Wonder Drug for Jet Lag, Daytime Sleep, Better sex, and Longer Life? *Aviat. Space Environ. Med.*, 1996, 0792.
16. Harma, M., J. Laitinen, M. Partinen, S. Suvanto. The Effect of Four-day Round Trip Flights over 10 Time Zones on the Circadian Variation of Salivary Melatonin and Cortisol in Airline Flight Attendants. *Ergonomics*, 1993, 37, 1479–1489.
17. Hearn, W. Melatonin Caution: Latest Magic Bullet May Not Hit Target. *Am. Med. News*, 1995, Nov 6, 16.
18. Huether, G. Melatonin Synthesis in the Gastrointestinal Tract and the Impact of Nutritional Factors on Circulating Melatonin. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1994, 719, 146–158.
19. Iguchi, H., K. Kato, H. Ibayashi. Melatonin Serum Levels and Metabolic Clearance Rate in Patients with Liver Cirrhosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 54, 1025–1027.
20. Illnerova, H., P. Zvolisky, J. Vanecek. The Circa-

dian Rhythm in Plasma Melatonin Concentration of the Urbanized Man: The Effect of Summer and Winter Time. *Brain Res.*, 1985, 328, 186–189.

21. Jan, J. E., H. Espezel. Melatonin Treatment of Chronic Sleep Disorders. *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1995, 37, 279–280.

22. James, S. P., D. A. Sack, N. E. Rosenthal, W. B. Mendelson. Melatonin Administration in Insomnia. *Neuropsychopharmacology*, 1990, 3, 19–23.

23. Lamberg, L. Melatonin Potentially Useful but Safety, Efficacy Remains Uncertain. *JAMA*, 1996, 276, 1011–1014.

24. Lerner, A. B., J. D. Case, Y. Takahashi, T. H. Lee, W. Mori. Isolation of Melatonin, the Pineal Gland Factor that Lightens Melanocytes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 2587.

25. Lino, A., S. Silvy, L. Condorelli, A. C. Rusconi. Melatonin and Jet Lag: Treatment Schedule. *Biol. Psychiatry*, 1993, 34, 587.

26. Miyauchi, F. Night-shift Work Affects Circadian Rhythms of Melatonin, Prolactin and LH. In: Proceeding of the International Symposium on Melatonin and the Pineal Gland: From Basic Science to Clinical Application. Eds. Y. Touitou, J. Arendt, P. Pevet. 1992, Sep 6–9, Paris, France. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993, 383–386.

27. Miles, A., D. R. S. Philbrick, D. R. Thomas, J. Grey. Diagnostic and Clinical Implication of Plasma and Salivary Melatonin Assay. *Clin. Chem.*, 1987, 33, 1295–1297.

28. Miles, A., D. Philbrick. Melatonin: Perspectives in Laboratory Medicine and Clinical Research. *CRC Critical Reviews Clin. Lab. Sci.*, 1987, 25, 231–253.

29. Petrie, K., A. G. Dawson, L. Thompson, R. Brook. A Double-blind Trial of Melatonin as a Treatment for Jet Lag in International Cabin Crew. *Biol. Psychiatry*, 1993, 33, 526–530.

30. Petrie, K., J. V. Conaglen, L. Thompson, K. Chamberlain. Effect of Melatonin on Jet Lag after Long Hauls Flights. *BMJ*, 1989, 298, 705–734.

31. Petrie, K., A. G. Dawson, L. Thompson, R. Brook. A Double-blind Trial of Melatonin as a Treatment for Jet Lag in International Cabin Crew. *Biol. Psychiatry*, 1993, 33, 526–530.

32. Pierpaoli, W., G. J. M. Maestroni. Melatonin: A Principal Neuroimmunoregulatory and Anti-stress Hormone: Its Anti-aging Effects. *Immunology Letters*, 1987, 16, 355–362.

33. Poeggeler, B., S. Saarela, R. J. Reiter, D. Tan, L. Chen, L. Manchester, L. R. Barlow-Walden. Melatonin – A Highly Potent Endogenous Radical Scavenger and Electron Donor: New Aspects of the Oxidation Chemistry of This in Dole Accessed in vitro. *Ann. NY Acad. Sci.*, 1994, 738, 419–420.

34. Reiter, R. J. The Pineal Gland and Melatonin in Relation to Aging: A Summary of the Theories and of the Data. *Experimental Gerontology*, 1995, 30, 199–212.

35. Redfern, P. H. Can Pharmacological Agents Be Used Effectively in the Alleviation of Jet Lag? *Drugs*, 1992, 43, 146–153.

36. Raweis, R. Melatonin and DHEA: Hormones at Your Own Risk. *Chemical & Engineering News*, 1996, 74, 27.

37. Strughold, H. Physiological Day-night Cycle in Global Flights. *Aviation Med.*, 1952, 23, 464–473.

38. Skene, D. J., M. E. Aldhous, J. Arendt. Melatonin, Jet Lag and the Sleep-wake Cycle. In: Sleep' 88: Transient Insomnia, Shift-work and Jet Lag. Symposium 1. Eds. J. Horne. New York, NY, Gustav Fisher Verlag, 1989, 39–41.

39. Szmuszkovicz, J., W. C. Anthony, R. V. Heintzman. Synthesis of N-acetyl-5-methoxytryptamine. *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 857–859.

40. Waldhauser, F., B. Saletu, I. Trincharde-Lugan. Sleep Laboratory Investigations on Hypnotic Properties of Melatonin. *Psychopharmacology*, 1990, 100, 222–226.

41. Webb, S. M., M. Puig-Domingo. Role of Melatonin in Health and Disease. *Clin Endocrinol.*, 1995, 42, 221–234.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Веселин Демирчев

ВМА – ВВМИ

ул. „Св. Георги Софийски“ 3, София 1431

E-mail: vesel155@usa.net

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Vesselin Demirchev, MD

Military Medical Academy

3, Sv. Georgi Sofijski Str., 1431 Sofia, Bulgaria

Влияние на хипогонадизма върху костните промени при болни с хронична бъбречна недостатъчност в преддиализен стадий

Е. Кумчев, С. Симеонов*, Р. Димитрова**, С. Цветкова***,

Е. Енчев*, Д. Димитраков

Висш медицински институт – Пловдив

Клиника по нефрология

*Клиника по ендокринология

**Катедра по клинична лаборатория

***Катедра по рентгенология

The Effect of Hypogonadism on Bone Changes in Predialysis Chronic Renal Failure Patients

E. Kumchev, S. Simeonov*, R. Dimitrova**, S. Tzvetkova***,

E. Enchev*, D. Dimitrakov

Higher Medical Institute – Plovdiv

Clinic of Nephrology

*Clinic of Endocrinology

**Department of Clinical Laboratory

***Department of Rentgenology and Radiology

Резюме

Целта на проучването е да се оцени влиянието на хипогонадизма върху ранните костни промени при болни с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) в преддиализен стадий. Проучени са 69 болни – 38 жени ($42,5 \pm 2,8$ г.) и 31 мъже ($47,3 \pm 2,5$ г.), с хронична бъбречна недостатъчност. При всички е изследван серумен креатинин, общ калций, серумен фосфор, алкална фосфатаза, фоликулостимулиращ хормон (ФСХ),

Abstract

It is the purpose of the study to assay the impact of hypogonadism on early bone changes in chronic renal failure (CRF) patients in a predialysis stage. Sixty-nine patients – 38 women (aged $42,5 \pm 2,8$ years) and 31 men (aged $47,3 \pm 2,5$ years) are covered by the study. In all cases measurements of serum creatinine, total calcium, serum phosphorus, alkaline phosphatase, follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol and intact par-

естрадиол и интактен паратхормон. Проведена е двойно-енергийна остеоденситометрия на апарат „Lunar“ и компютър-томографска остеометрия. При пациентките с хипогонадизъм ($n = 22$) ФСХ е $96,92 \pm 16,75$ IU/l, а нивото на естрадиола – $102,02 \pm 31,81$ pmol/l. При 14 (63,64%) от хипогонадните жени се установяват различни по степен костни промени, а 8 нямат костна патология. От изследваните мъже 11 са с данни за хипогонадизъм (ФСХ – $18,13 \pm 6,41$). От хипогонадните мъже при 8 са установени различни по степен костни промени, без да се установи влияние на гонадната дисфункция върху тях.

Заклучение. При хипогонадни жени с начална ХБН се установяват по-често костни промени в сравнение с нормогонадни. При пациентки с напреднала ХБН няма достоверна разлика в честотата на костните лезии, но преобладават случаите с остеопороза. При мъжете уремичи не се установява разлика в честотата и степента на костните промени, зависеща от гонадната им функция.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: хипогонадизъм, остеоденситометрия, хронична бъбречна недостатъчност, ренална остеодистрофия.

През последните години все по-голямо внимание се отделя на ранните костни промени, пусковите механизми и влиянието на редица фактори върху старта и прогресирането на реналната остеодистрофия при болни с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) в преддиализен стадий (4, 10). Това стана възможно след въвеждането в клиничната практика на редица съвременни остеоденситометрични техники за детекция на начални костни промени, както и някои нови биохимични маркери за верифициране процесите на костен синтез и деструкция (6, 9). Заедно с основните фактори, играещи активна роля в процесите на костното ремоделиране при болните уремичи, като степента и продължителността на бъбречната недостатъчност, намаления синтез на активни витамин D-метаболити, изразеността на вторичния хиперпаратиреоидизъм и пр. се дискутира и ролята на пола, възрастта, хипогонадизма, телесното тегло и др. (1).

athormone are done. Dual-energy x-ray absorptiometry is also performed using a „Lunar“ apparatus followed by CT evaluation. In female patients presenting hypogonadism ($n = 22$) FSH is $96,92 \pm 16,75$ IU/l, and estradiol – $102,02 \pm 31,81$ pmol/l. Bone changes occur at different stages in 14 (63,64%) of hypogonad women, while eight are free of bone pathology. Of the total of male patients under study eleven have hypogonadism (FSH = $18,13 \pm 6,41$) and 8 of them present varying degree bone changes, with no effect whatsoever of gonadal dysfunction being documented.

Conclusion. In hypogonad women with initial CRF bone changes are found more often than in those with normal gonad function. In female patients at an advanced stage of CRF there is no statistically significant difference in the rate of bone lesions, but cases of osteoporosis predominate. In uremic male patients no difference in the rate and severity of bone changes attributable to their gonadal function is documented.

KEY WORDS: hypogonadism, osteodensitometry, chronic renal failure, renal osteodystrophy.

Целта на настоящото проучване е да се направи остеоденситометрична оценка и да се прецизира относителният дял на хипогонадизма за изявата и тежестта на костните промени при пациенти с ХБН в преддиализен стадий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани са 69 болни – 38 жени (средна възраст $42,5 \pm 2,8$ г.) и 31 мъже (средна възраст $47,3 \pm 2,5$ г.) с ХБН на консервативно лечение. Двадесет и двама от пациентите – 11 мъже и 11 жени, са с I степен ХБН (серумен креатинин до $353,6$ $\mu\text{mol/l}$) а 47 – 20 мъже и 27 жени – с II и III степен ХБН (серумен креатинин от $353,6$ до 800 $\mu\text{mol/l}$). При всички пациенти са изследвани серумен креатинин, общ калций (Ca), серумен фосфор (P) и алкална фосфатаза (АФ) на биохимичен анализатор „Optima“ – Kone Instruments, Финландия. За прецизиране степента на

бъбречната недостатъчност е изчислен 24-часов креатининов клирънс. Интактният паратхормон (ПХ) е изследван чрез имунохемилюминисцентен „сандвичев“ метод с оригинален кит на Incstar Corporation на апарат Magic Lite – Ciba Corning Co. При всички пациенти е изследван фоликулостимулиращ хормон (ФСХ) и естрадиол чрез MEIA (microparticle enzyme immunoassay) метод, с оригинален кит и апарат на AxSYM (ABBOTT), САЩ.

Проведена е двойно-енергийна остеоденситометрия на лумбални прешлени (фронтално скениране – L2–L4) на апарат „Lunar“ – Lunar Radiation Co, САЩ. При измерване на минералната костна плътност (МКП) резултатите са отчитани като абсолютни стойности в g/cm² и като процент от нормата за съответната възраст и пол, предварително заложили в програмата на апарата. Компютър-томографска остеометрия с количествено определяне на минералното костно съдържимо (МКС) на лумбалните прешлени е осъществена с компютър томограф за цяло тяло

– SYTEC-3000 на General Electric, САЩ. За унифициране резултатите от измерената минерална костна плътност са използвани въведените от СЗО през 1994 г. критерии за остеоденситометрична оценка на остеопорозата. За норма се приема намаление до 1 стандартно отклонение (SD) при сравняване на получения резултат с пиковата костна маса (ПКМ), установена при здрави лица на възраст от 20 до 35 г. При намаление от –1 SD до –2,5 SD се приема налична остеопения (ОПЕ), а при намаление на минералната костна плътност с повече от –2,5 SD се диагностицира остеопороза (ОПО). За обективизиране на посочените отклонения се използва въведеният показател T-score (simple calculated osteoporosis risk estimation), който се изчислява по формулата: МКП – ПКМ/SD.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

От изследваните 38 жени 22 имат данни за хипогонадизъм – 11 в менопауза, а останали-

Таблица 1. Биохимични и остеоденситометрични показатели при пациенти с ХБН – преддиализен стадий
Table 1. Biochemical and osteodensitometric parameters in predialysis patients with CRF

Показатели/Parameters	Жени/Women n = 38			Мъже/Men n = 31		
	НГ/NG* n = 14 x±SD	ХГ/HG** n = 24 x±SD	p	НГ/NG n = 20 x±SD	ХГ/HG n = 11 x±SD	p
Креатинин/ Creatinine (mmol/l)	381,71 ± 48,22	486,80 ± 62,65	n.s.	440,40 ± 59,68	466,30 ± 86,72	n.s.
Калций/Calcium (mmol/l)	2,02 ± 0,08	2,06 ± 0,10	n.s.	2,19 ± 0,089	2,17 ± 0,034	n.s.
Фосфор/Phosphorus (mmol/l)	1,79 ± 0,15	1,72 ± 0,073	n.s.	1,73 ± 0,13	1,68 ± 0,21	n.s.
Алкална фосфатаза/ Alkaline phosphatase (UI/l)	284,7 ± 55,69	259,7 ± 24,9	n.s.	214,05 ± 15,73	210,9 ± 16,34	n.s.
Паратхормон/ Parathormone (ng/ml)	157,88 ± 48,46	219,51 ± 62,73	n.s.	146,68 ± 55,15	142,30 ± 51,93	n.s.
ФСХ/FSH (IU/l)	5,71 ± 0,47	96,92 ± 16,75	<0,001	4,63 ± 0,42	18,13 ± 6,41	<0,001
Естрадиол/Estradiol (pmol/l)	303,23 ± 29,41	102,02 ± 31,81	<0,001	–	–	–
% от МКС (МКП)/ % of BMC (BMD)	91,95 ± 5,37	90,16 ± 6,75	n.s.	90,04 ± 5,24	84,36 ± 5,02	n.s.
T-score (± SD)	–0,87 ± 0,53	–1,06 ± 0,39	n.s.	–1,29 ± 0,40	–1,91 ± 0,37	n.s.

*НГ/NG – нормогонадни/normal gonad
**ХГ/HG – хипогонадни/hypogonad

те с данни за нередовен мензис, намалено естрогеново ниво и повишен ФСХ. От жените в менопауза 7 имат преждевременно спиране на менструацията. При пациентките с доказан хипогонадизъм нивото на ФСХ, изследван във фоликуларната фаза при менструиращите, е сигнификантно повишено в сравнение с останалите нормогонадни – $96,92 \pm 16,75$ IU/l срещу $5,71 \pm 0,47$ IU/l ($p < 0,001$), а това на естрадиола е сигнификантно понижено – $102,02 \pm 31,81$ pmol/l срещу $303,23 \pm 29,41$ pmol/l (таблица 1).

От таблицата се вижда, че не съществува достоверна разлика в нивата на серумен креатинин, общ калций, фосфор и алкална фосфатаза между нормогонадните и хипогонадните жени при почти еднакво разпределение по отношение на възрастта и степента на ХБН. Не се установява и сигнификантна разлика в нивото на интактния паратхормон. При 14 (63,64%) от жените са намерени различни по степен костни промени, а при 8 (36,36%) не са установени данни за костна патология чрез проведените остеодензитометрични изследвания. При алокация спрямо бъбречната функция се установи, че от 12 хипогонадни жени с II и III степен бъбречна недостатъчност при 10 се намират костни промени (83,33%) и само 2 (16,66%) от тях нямат костни лезии. От хипогонадните жени с I степен ХБН 4 са с костни промени, а 6 – без такива. Доказва се, че хипогонадните жени с II и III степен ХБН имат сигнификантно по-често костни промени в сравнение с тези с начална бъбречна недостатъчност ($\chi^2 = 6,49$; $p < 0,05$). Десет от изследваните жени са с данни за нормална гонадна функция, оценена по анамнестични данни, нивото на естрогена и стойностите на ФСХ. Прави впечатление, че 8 от тези жени са с различни по степен костни промени (5 с ОПЕ и 3 с ОПО). Разделени обаче спрямо степента на бъбречната недостатъчност, се установява, че 7 от тях са били с II и III степен ХБН и само една жена – с начална бъбречна недостатъчност. Като се сравняват болните със и без хипогонадизъм, от II и III степен ХБН, се установява, че не съществува достоверна разлика в броя на пациентите с костни промени от двете групи ($\chi^2 = 0,8$). За пациентките от I степен ХБН при сравняване на болните с костни промени – хипо- и нормогонадни, се установява, че хипогонадните жени с начална

ХБН имат по-често костни промени, отколкото нормогонадните в съотношение 4:1. Отчита се тенденция към понижаване на процента МКП и МКС при хипогонадни пациентки, изчислен спрямо контролна група, съответстваща по пол и възраст, както и тенденция към понижаване на T-score (представена като $-SD$) (таблица 1).

Относно ролята на естрогените върху костната обмяна, в частност при пациенти с уремия, все още съществуват дискуссионни моменти. При уремични жени липсата на менструация не винаги корелира с хормоналното серумно ниво на естрогените, като липса на мензис може да се установи и при нормално естрогенно ниво. Това се свързва с нарушение на позитивната естрадиолова обратна връзка. При помлади уремични пациентки, както и при пременоструални, често се намират ниски естрогенни нива и съответната на тях хистологична картина на ендометриума. Някои автори изтъкват, че късното менархе и билатералната овариектомия са рискови фактори за намаляване на минералната костна плътност (МКП), а протектиращи условия са повишеното тегло, по-големият брой бременности, а така също хистеректомия без двустранна овариектомия (15). Сред рисковите фактори, обуславящи акцелерираната костна деструкция, е и ранната менопауза, често срещана при болните с ХБН. На една и съща възраст жени с ранна менопауза имат с около 15% по-ниска МКП, отколкото тези с нормално настъпила менопауза (7). Предполага се, че менопаузата, повлияваща костната загуба, се ограничава само до първите 5 менопаузални години и нейното въздействие е може би надценявано за последващите години.

Установено е, че директният ефект на естрогените върху костния метаболизъм е обусловен от наличието на естрогенни рецептори в човешките остеобласти. Остеобластите отговарят на естрогените чрез производство на растежни фактори като инсулиноподобния растежен фактор I и II и стимулиране на TGF- β . Естрогенният дефицит може да доведе до повишаване секрецията на някои интерлевкини – II-1, II-6, II-11, TNF- α и TNF- β , които активират зрелите остеокласти индиректно, чрез първичния си ефект върху остеобластите и чрез стимулиране пролиферацията и диференциацията на остеокластите

прекурсори. Доказано е, че плазмените нива на $IL-1\beta$ и $TNF-\alpha$ са повишени при пациенти с ХБН. Така тези цитокини повишават броя на остеокластите и активността на костните лезии. Установено е съществуването на естествени инхибитори на $IL-1$ и $TNF-\alpha$, т. нар. интерлевкин-1 рецепторен антагонист ($IL-1Ra$), който свързва $IL-1$ рецепторите и блокира ефективността на $IL-1$, а така също разтворимата форма на $p55TNF$ -рецептор ($TNFsRp55$), който свързва и неутрализира TNF . Плазмените нива на тези инхибитори са също повишени при пациенти с ХБН. Така нетният ефект върху остеокластната активност при тези пациенти зависи от това, дали $IL-1$ и TNF или техните инхибитори са повишени в по-голяма степен (13). От това вероятно зависи и крайният ефект на естрогенния дефицит за повишаване на остеокластната костна резорбция при пациентите уремици. При жени на хемодиализно лечение е установено, че постменопаузалните пациентки имат висок риск за развитие на акцелерирана остеопороза вследствие комплексния ефект на естрогенния дефицит, ХБН и хемодиализната процедура. Не винаги се знае обаче защо и кои жени при сходен естрогенен дефицит и други условия губят повече кост от други – както здрави, така и уремички. Установено е че естрогените регулират костната здравина и индиректно, чрез повишаване паратхормонната (ПХ) концентрация. При жени с менструален цикъл това повишение на ПХ е циклично и има анаболен ефект върху костта. Това е противоположно на трайно високото серумно ниво на ПХ у пациентките с ХБН и вторичен хиперпаратиреоидизъм, при които постоянно високото ниво има катаболен ефект. При хистоморфометрично изследване се установява двукратно повишаване чувствителността на костта към ПХ при постменопаузални остеопоротични жени в сравнение с нормални, което е доказано и при животински модели, т. е. повишената чувствителност на костта към ПХ е повлияна от съществуващия естрогенен дефицит. G. Luisetto et al. (3), изследвайки 82 пациенти с ХБН, намират по-често радиологични белези за ВХПТ при жени въпреки сходните нива на Ca , P , алкална фосфатаза и ПХ при двата пола. Авторите отдават това на повишената скелетна чувствителност към ПХ при жените, което се свързва с по-ниското серумно ни-

во на калцитонина при тях, естрогенния дефицит или и двете. Някои автори предполагат, че протективното действие на естрогените върху костта е индиректно, предизвикано от способността им да повишават серумното ниво на калцитонина, докато други не намират такава взаимовръзка (2). Въпреки че при ХБН нивото на калцитонина е повишено и при двата пола, най-вероятно скелетът при мъжете е по-чувствителен на протектиращото влияние на калцитонина. При хемодиализирани болни обикновено се намира сигнификантно по-високо ниво на ФСХ при запазен циркаден ритъм (8). Освен за оценка на наличен хипогонадизъм нивото на ФСХ може да се използва и като показател в хода на провеждана хормонозаместителна терапия. Доказано е, че овариалната функция няма съществено значение при определяне естрогенното ниво на жени в менопауза, а все по-голяма роля играе надбъбречната кора. Установено е, че серумните надбъбречни андрогени могат да се конвертират в естрогени не само в мастната тъкан (което обяснява ролята на телесното тегло), но и в остеобластите, и това е важен фактор за поддържане на МКП. Намира се сигнификантна положителна корелация между МКП и серумното ниво на дехидроепиандростеронсулфат ($DHEA-S$). В култура от човешки остеобласти $[3H] DHEA-S$ се превръща в $[3H]$ андростендион, а той се конвертира в $[3H]$ естрон, т. е. остеобластноподобните клетки притежават ароматназна активност, стояща в основата на това конвертиране. Адrenalният андроген $DHEA$ се конвертира до естрон в остеобластите чрез гена $p450AroM$, който се регулира позитивно от глюкокортикоиди и $1\alpha,25$ дихидрокси витамин D_3 (5). Вероятно намаленото ниво на активираните витамин D метаболити при болните с ХБН нарушават генната регулация на превръщането на $DHEA$ до естрон, което допълнително допринася за липсата на остеопротективен ефект при уремични пациентки.

При анализирани остеоденситометричните данни на скенираните пациенти се установява, че от всички изследвани мъже ($n = 31$) при 11 има клинични и лабораторни данни за хипогонадизъм, различно проявена еректилна дисфункция, нарушено либидо и пр. Нивото на ФСХ при тях е достоверно повишено в сравне-

ние с останалите пациенти – $8,13 \pm 6,41$ IU/l срещу $4,63 \pm 0,42$ IU/l ($p < 0,001$). Както и при хипогонадните пациентки, не съществува достоверна разлика в нивото на серумния креатинин, общ калций, фосфор, алкална фосфатаза и интактен ПХ. От хипогонадните мъже при 8 (4 с I степен и 4 с II и III степен ХБН) са установени данни за костни промени – 3 с ОПЕ и 5 с ОПО. От останалите пациенти мъже с ХБН, но без данни за хипогонадизъм ($n = 20$), при 14 са отчетени костни промени – 4 с ОПЕ и 10 с ОПО. От нормогонадните мъже с костни промени обаче само 4 са с начална бъбречна недостатъчност, а 10 са с II и III степен ХБН (71,43%). Като се анализират болните с костни промени и напреднала, II и III степен бъбречна недостатъчност (със и без хипогонадизъм), се отхвърля влиянието на гонадната дисфункция при тези пациенти ($\chi^2 = 0,04$). Същото се установява и при анализиране на костните промени при пациентите с начална бъбречна недостатъчност със и без хипогонадизъм ($\chi^2 = 0,03$).

Обикновено костната загуба при мъже започва от около 35-годишна възраст и се обуславя от генетични, ендокринни, механични и хранителни фактори. Възрастовото намаляване на тестостерона, надбъбречните андрогени, СТХ и инсулиноподобния растежен фактор I допринася за костната загуба. Обикновено мъже с вер-

тебрални фрактури често имат придружаващи болести, хипогонадизъм или заболявания, асоциирани с хипогонадизъм. Много автори считат, че намаляването на тестостерона и дихидротестостерона с годините може да доведе до намаляване на костообразуването, но все още не е установено под какви нива на тестостерона настъпва това (12). По този въпрос все още има противоречиви становища. Въпреки че хипогонадизъмът при мъжете е рисков фактор за вертебрална остеопороза, все още не е уточнено, че андрогените действат директно върху остеобластите и остеокластите. Установено е, че хипогонадизъм се среща при около 20% от мъжете с вертебрални фрактури без ХБН, въпреки че клиничната проява на тестостероновия дефицит не винаги е налице. Хипогонадната остеопороза обикновено е свързана с повишаване костната резорбция и намалена минерализация, която е обратима при лечение с тестостерон (11). Костната загуба при мъже се ускорява след 50-годишна възраст и е свързана с намалено костообразуване, което вероятно е във връзка с намаленото ниво на свободния тестостерон, т. е. при мъжете минералният растеж е по-важен фактор, определящ костната маса при възрастни, отколкото костната загуба. Установена е висока положителна корелация между МКП при възрастни мъже и естрадиола, т. е. МКП е по-висока

Таблица 2. Зависимост между костните промени, ФСХ и ПХ
Table 2. Correlation between bone changes, FSH and PH

Показатели/ Parameters	Жени/Women			Мъже/Men		
	n	r	p	n	r	p
T-score/ПХ	22	-0,69	< 0,001	11	-0,71	< 0,001
T-score/PH						
T-score/ХБН	22	-0,57	< 0,001	11	-0,61	< 0,001
T-score/CRF						
Z-score/ФСХ	11	0,09	> 0,05	11	0,13	> 0,05
Z-score/FSH						
T-score/ФСХ	11	-0,59	< 0,001	11	-0,39	< 0,05
T-score/FSH						
ПХ/ФСХ	11	-0,48	< 0,05	11	-0,23	> 0,05
PH/FSH						

при възрастните мъже с повишено серумно ниво на естрогени независимо от нивото на тестостерона (14). Всичко това, заедно с установяването на остеопения при млади мъже с дефектни естрогенни рецептори, показва, че естрогените могат да играят роля в интегритета на скелета при мъже, подобно на тази при жени.

В настоящото проучване се установява голяма положителна корелация между тежестта на костните промени (T-score) и продължителността на бъбречната недостатъчност (отразена в години) както за хипогонадните жени, така и за хипогонадните мъже (таблица 2).

Нивото на интактния ПХ не показва статистически значима разлика между двата пола (таблица 1), но в сравнение с контролната група ($24,29 \pm 1,78$ ng/ml) интактният ПХ е завишен ($p < 0,01$; $t = 3,01$ – мъже; $p < 0,05$; $t = 2,04$ – жени). Няма достоверна разлика между нивото на интактния ПХ при нормогонадните и болните с хипогонадизъм от една и съща степен ХБН – съответно $86,79 \pm 22,56$ ng/ml срещу $90,31 \pm 19,47$ ng/ml за I степен ХБН и $235,29 \pm 31,14$ ng/ml срещу $227,54 \pm 37,5$ ng/ml за тези с II и III степен бъбречна недостатъчност. Липсата на такава разлика в нивото на интактния ПХ показва, че разликата в костните проме-

ни при нашите пациенти не е свързана само със степента на съществуващия вторичен хиперпаратиреоидизъм, но и с други фактори, в това число и наличния хипогонадизъм.

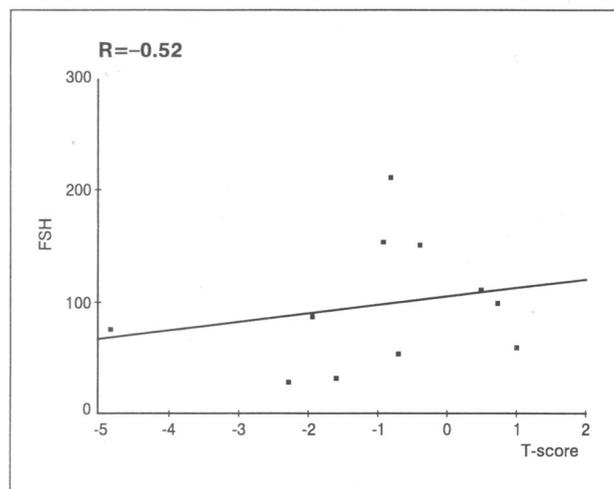
Намерена е значителна отрицателна корелация между нивото на интактния ПХ и изразеността на костните промени, представени чрез T-score, при хипогонадните пациенти. Значителна отрицателна корелация ($r = -0,52$) е установена и между костните промени (T-score) и нивото на ФСХ при хипогонадните пациентки, което потвърждава ролята на хипогонадизма (в частност – хипоестрогенемията) за задълбочаване на реналната остео дистрофия при жени уремици в преддиализен стадий (фиг. 1). При хипогонадните мъже тези показатели показват умерена отрицателна корелация ($p < 0,05$).

ИЗВОДИ

1. При хипогонадни жени с начална ХБН се установяват по-често костни промени в сравнение с нормогонадните пациентки. Вероятно нормалното естрогенно ниво е достатъчен фактор, за да индуцира значима резистентност към действието на ПХ, чието ниво в този начален стадий на бъбречна недостатъчност е обикновено леко завишено. До какво ниво на ПХ е възможен този протективен ефект и дали зависи само от него, остава все още открит въпрос.

2. При жени с напреднала (II и III степен) ХБН не се намира достоверна разлика в честотата на костните промени между хипо- и нормогонадните пациентки. Установява се тенденция за преваляване на по-тежките по степен костни промени в сравнение с нормогонадните пациентки.

3. При мъжете уремици не се установява достоверна разлика в честотата и степента на костните промени в зависимост от гонадната им функция. Вероятно е необходим по-голям брой пациенти с по-продължителна ХБН за изясняване на този въпрос.



Фиг. 1. / Fig. 1.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Hruska, K. A. New Insights Related to Aging in Renal Osteodystrophy. *Geriatr. Nephrol. Urol.*, 9, 1999, 1, 49–56.
2. Isaia, G. C., M. Mussetta, M. Massobrio et al. Influence of Estrogens on Calcitonin Secretion. *J. Endocrinol. Invest.*, 1992, 15, 59–62.
3. Luisetto, G., M. Bertoli. Sexual Influence on Bone Metabolism in Uremic Patients on Regular Dialytic Treatment. *Nephron*, 1994, 67, 150–157.
4. Miller, A., G. Stein, G. Lehmann, G. Hein. Investigation of Bone Turnover in Renal Osteodystrophy. *Eur. J. Med. Res.*, Feb. 25, 1999, 4 (2), 78–84.
5. Nawata, H., S. Tanaka, R. Takayanagi et al. Aromatase in Bone Cell: Association with Osteoporosis in Postmenopausal Women. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 53, 1995, 1–6, 165–174.
6. Novak, Z. Advances of Clinical Diagnosis of Osteodystrophy Complicated by Chronic Renal Failure. *Pol. Merkurisz Lek.*, Nov. 5, 1998, 29, 313–316.
7. Poilles, J. M., F. Tremollieres, M. Bonneu, C. Ribot. Influence of Early Age at Menopause on Vertebral Bone Mass. *J. Bone Miner. Res.*, 9, 1994, 3, 311–315.
8. Riemel, A., W. Grzeszczak, H. Koziak, D. Moczulski. Circadian Rhythm of Lutropin and Follitropin in Patients with Chronic Renal Failure. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 95, 1996, 4, 313–322.
9. Rix, M., H. Andreassen, P. Eskildsen et al. Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover in Patients with Predialysis Chronic Renal Failure. *Kidney Int.*, 56, 1999, 3, 1084–1093.
10. Sanchez, C. P., W. Goodman, I. Salusky. Prevention of Renal Osteodystrophy in Predialysis Patients. *Am. J. Med. Sci.*, 317, 1999, 6, 398–404.
11. Scane, A. C., A. M. Sutcliffe, R. M. Francos. Osteoporosis in Men. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 7, 1993, 3, 589–534.
12. Seeman, E. The Dilemma of Osteoporosis in Men. *Am. J. Med.*, 98, 1995, 2A, 76S–88S.
13. Silver, J., E. Epstein, T. Navech-Many. Oestrogen Deficiency – Does It Have a Role in Genesis of Skeletal Problems in Dialysis women? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996, 11, 565–574.
14. Slemenda, C., C. Longcope, S. Hui et al. Estrogens but not Androgens Are Positively Associated with Bone Mass in Older Men. *Osteopor. Int.*, 6, 1996, S. 1, 139.
15. Tuppurainen, M., H. Kroger, S. Saarikaski et al. The Effect of Gynecological Risk Factors on Lumbar and Femoral Bone Mineral Density in Peri and Postmenopausal Women. *Maturitas*, 21, 1995, 2, 137–145.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Е. Кумчев
Медицински университет
бул. „В. Априлов“ 15-А, Пловдив 4002

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

E. Kumchev, MD
Medical University
15-A, V. Aprilov Blvd., 4002 Plovdiv,
Bulgaria

Костна минерална плътност при пациенти с акромегалия

М. Андреева, Р. Шигарминова

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

Bone Mineral Density in Acromegaly Patients

M. Andreeva, R. Shigarminova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

Резюме

Обсъждат се резултатите от изследването на костната минерална плътност (КМП) на предмишница чрез двойно-енергийна рентгенова абсорбциометрия и някои показатели на калциево-фосфорната обмяна при болни с акромегалия.

Изследвани са 27 пациенти (20 жени и 7 мъже) с активна и контролирана акромегалия. Определени са серумните концентрации на общ калций, фосфор, алкална фосфатаза, общ белтък, креатинин, 24-часова уринна екскреция на калций, фосфор и креатинин. Остеодензитометричното измерване показва повишена костна плътност при 12 болни, нормална – при 10, и понижена – при 5 болни.

Установена е корелационна зависимост между костната минерална плътност и нивото на растежния хормон (РХ). Липсва корелация меж-

Abstract

The results of bone mineral density measurements in the forearm of acromegaly patients, using dual-energy x-ray-absorptiometry and some mineral metabolism markers, are discussed.

The study covers 27 patients (20 women and 7 men) presenting active and controlled acromegaly. The serum levels of total calcium, phosphate, alkaline phosphatase, total protein, 24-hour urinary calcium, phosphate and creatinine are evaluated. Bone mineral density (BMD) shows increased values in 12, normal values in 10, and decreased values in 5 cases.

A correlation between BMD and growth hormone (GH) level is established. There is no correlation between BMD and hypersomatotropism longstanding.

In conclusion, the increase in bone mass documented among patients with acromegaly

ду КМП и продължителността на хиперсоматотропизма.

В заключение ще отбележим, че наблюдаваното повишение на костната маса при акромегалия внушава възможността за използване на РХ в лечението на остеопорозата.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: акромегалия, растежен хормон, костна минерална плътност, остеопороза.

Исторически данни сочат, че акромегалията е била известна още в древния Египет 13 века преди Христа. В гръцката митология тези лица са смятани за божествени създания. Маркар че са изминали почти 70 години, откакто Erdhaim (1931 г.) е описал вида на вертебралните изменения при активна акромегалия, не е ясно дали остеопорозата е характерна особеност при тези болни. Литературните данни за костните изменения са противоречиви и все още са ограничени съобщенията за връзката между растежния хормон (РХ) и костната минерална плътност (КМП) при акромегалия (1, 5, 7). Някои автори съобщават за повишена костна маса и нормална калциева обмяна, докато други намират остеопороза и негативен калциев баланс (7, 9, 13).

РХ ускорява костния метаболизъм, като стимулира остеобластната и остеокластната активност. Той осъществява ефектите си посредством инсулиноподобния растежен фактор I (ИРФ I), който активира пролиферацията и диференциацията на клетките, синтезата на колаген и неколагенови белтъци. Котните промени настъпват бавно и включват задебеляване на кортикалиса, остеофитна пролиферация и разрехавяване на крайните фаланги. Увеличаването на кортикалиса предизвиква задебеляване и деформация на костите и вероятно е защитна реакция на организма срещу евентуални фрактури. Изменения настъпват и в гръбначните прешлени поради напластяване на новообразувана костна тъкан. Гастроинтестиналната резорбция на калций е повишена, но уринната му екскреция е също висока, което може да създаде негативен калциев баланс и загуба на костно вещество.

points to the practicability of using GH in osteoporosis treatment.

KEY WORDS: acromegaly, growth hormone, bone mineral density, osteoporosis.

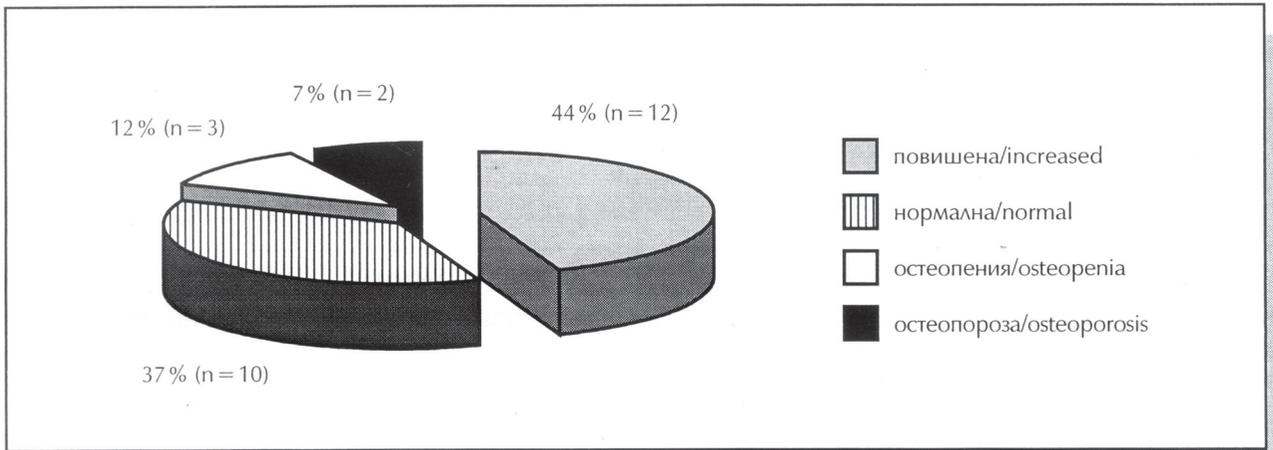
Цел на проучването е чрез двойно-енергийна рентгенова остеоденситометрия на радиус и улна да се установят промените в костната плътност при болни с акромегалия и връзката им с нивото на РХ, някои параметри на калциево-фосфорния метаболизъм и продължителността на заболяването.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

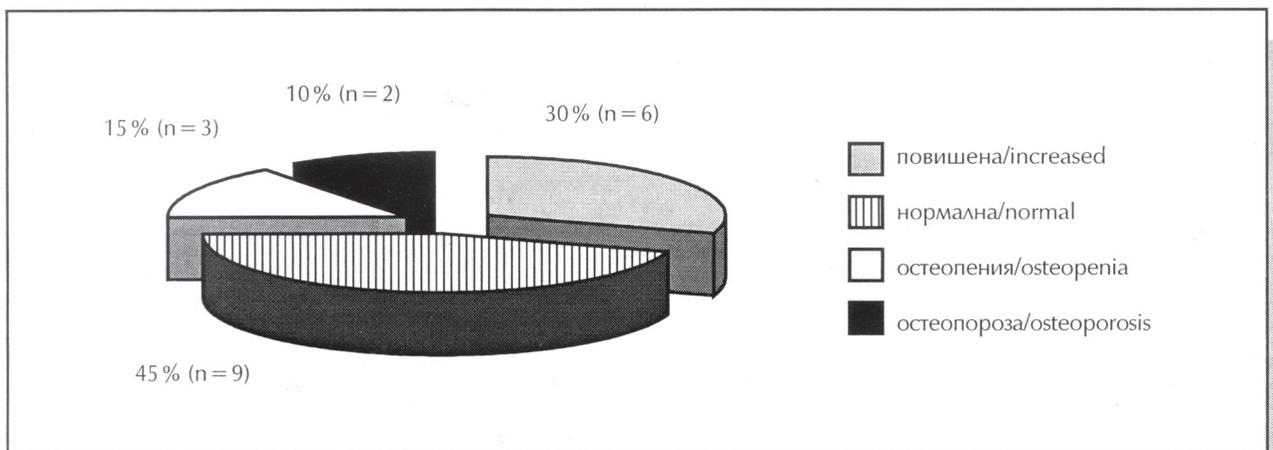
Изследвани са 27 пациенти (20 жени и 7 мъже) на възраст от 33 до 55 г. и средна продължителност на заболяването $8,6 \pm 1,8$ г. Измерването на костната минерална плътност е осъществено чрез остеомеръ рDEXA на радиус и улна. Използвани са два основни параметъра – средна минерална плътност, измерена в g/cm^2 , и КМП, сравнена с контроли за съответната възраст при всеки един пациент в проценти. При всички болни са определени серумните нива на общ калций, фосфор, алкална фосфатаза, креатинин, 24-часовата екскреция на калций, фосфор, креатинин в условията на обичаен хранителен режим. РХ е проследен в хода на оралния глюкозосупресионен тест. Проведени са рентгенографии на череп, китки и ходила. Резултатите са обработени статистически с вариационен и корелационен анализ.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

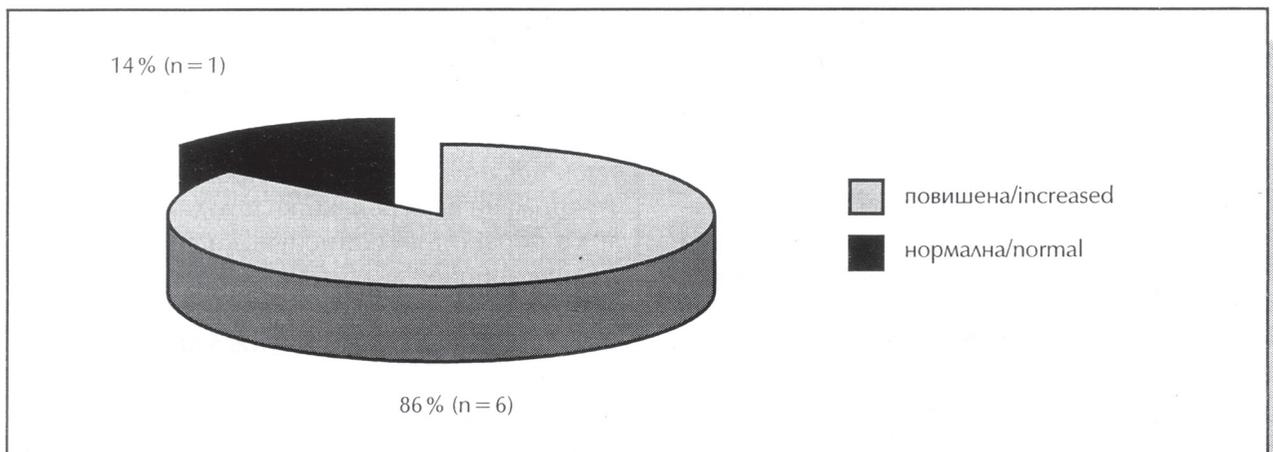
Повишена костна плътност в проксимален и дистален участък на радиуса се открива при 44% от пациентите, нормална КМП – при 37%, остеопения – при 12%, остеопороза – при 7% от болните (фиг. 1).



Фиг. 1. Костна минерална плътност при болни с акромегалия
Fig. 1. Bone mineral density in acromegalic patients



Фиг. 2. Разпределение на жени с акромегалия според КМП
Fig. 2. Distribution of women with acromegaly according to BMD



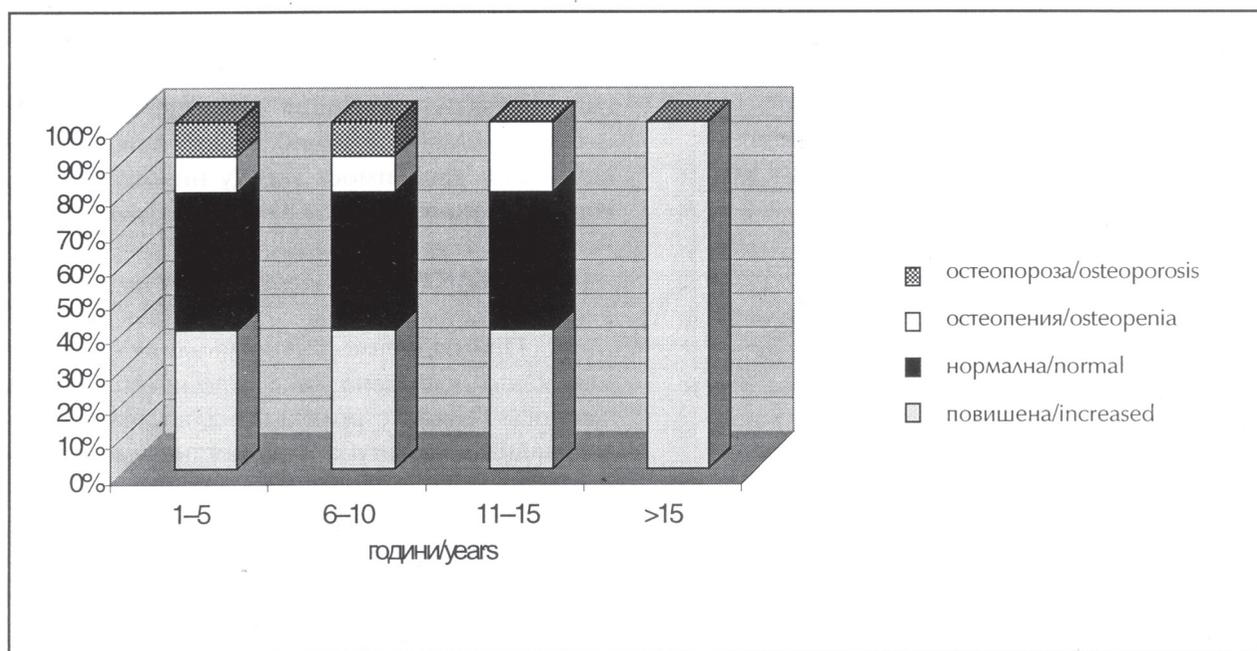
Фиг. 3. Костна минерална плътност при мъже с акромегалия
Fig. 3. Bone mineral density in man with acromegaly

Нашите резултати са близки до тези на P. J. Ho et al., които при 25 пациенти с акромегалия установяват запазена КМП при 22, а намалена костна маса – само при трима болни (5). Подобни са наблюденията на A. Scillitani et al. Чрез количествена компютърна томография и двойно-енергийна остеоденситометрия на лумбални прешлени и на дисталния радиус те измерват повишена КМП в сравнение със здрави контроли (13). Други автори съобщават за редуцирана КМП в лумбалните прешлени, но не и в бедрената шийка (3, 9). Те не изключват възможността свръхсекрецията на РХ да повлиява нивото на цитокините-тумор некротизиращ фактор- α и интерлевкин-1 по паракринни и автокринни механизми и така да въздействат мощно върху костния turnover (9). Интересни са резултатите на J. Diebold et al., които показват ниско костно съдържание в трабекуларната кост при хистоморфометрия в сравнение с контроли. Те откриват чрез имунохистохимия острови от хрущялна тъкан, съдържащи колаген тип II в сърцевината на трабекулите (2). При анализ на биопсичен материал от илиачна кост при болна с акромегалия се установяват увеличени резор-

бционни параметри и изразена остеопороза (10).

Различни проучвания оценяват диференциалното влияние на РХ върху кортикалната и трабекуларната костна структура. Чрез количествена компютър-томография се установява сигнификантно по-високо минерално съдържание в кортикалната кост при болни с акромегалия в сравнение със здравите. В контраст трабекуларната КМП не показва разлика между двете групи. Вероятно причината се крие в различната реактивност на кортикалната и трабекуларната кост към РХ и инсулиноподобния растежен фактор I. Нивото на последния в кортикалната кост при болни с акромегалия е сигнификантно повишено, сравнено със здрави контроли (5, 14). При изследваните от нас болни е намерено достоверно повишение на КМП в проксималния участък на радиуса, който съдържа предимно кортикална кост ($0,712 \pm 0,137 \text{ g/cm}^2$) спрямо КМП в дисталния участък, където преобладава трабекуларна кост ($0,371 \pm 0,85 \text{ g/cm}^2$) ($p < 0,001$).

Анализирайки КМП при двата пола, ние установяваме по-изразена загуба на костна маса при жените – 3 болни с остеопения, 2 болни с остеопороза (фиг. 2 и 3). Само две от нашите



Фиг. 4. Давност на заболяването и КМП
 Fig. 4. Hypersomatotropism longstanding and BMD

пациентки са с нормален менструален цикъл. Това поставя въпроса за ролята на гонадния статус при костното засягане.

Редица автори съобщават за намаление на КМП при придружаващ хипогонадизъм (3, 7, 8). A. Scillitani et al. предполагат, че анаболният ефект на РХ върху костта е най-изразен в присъствието на естрогени (13). Противоречиви са резултатите от други изследвания, които не намират разлика в костното съдържание между еугонадни и хипогонадни болни с акромегалия (5).

В нашето проучване 17 болни са с активна акромегалия, а при останалите е проведена транссфеноидална аденомектомия, довела до ликвидиране на хиперсоматотропизма. Няма сигнификантна разлика в КМП между пациенти с активна и контролирана акромегалия ($p > 0,05$). В литературата се съобщават подобни резултати. Проведеното лечение на основното заболяване не се отразява на вече настъпилите костни изменения (8).

Изходните стойности на някои биохимични показатели са представени в таблица 1. Нивото на серумния фосфор е повишено при 36% от болните, вероятно в резултат на повишената тубулна реабсорбция на фосфатите. При 52%

Таблица 1. Биохимични показатели и ниво на РХ при изследваните болни

Table 1. Biochemical parameters and plasma STH level

Параметри/Parameters	Изходно ниво/Initial level
РХ/STH	75,3 ± 22,6 mIU/ml
Серумен калций/ Ser. calcium	2,34 ± 0,22 mmol/l
Серумен фосфор/ Ser. phosphorus	1,37 ± 0,10 mmol/l
Алкална фосфатаза/ Alk. phosphatase	175 ± 5,58 U/l
Уринен калций/ Urinary calcium	6,36 ± 1,10 mmol/24 h

от болните е повишена и алкалната фосфатаза, а при 43% се установява хиперкалциурия. Проведените проучвания от водещи изследователи на серумните маркери на костното формиране и уринните маркери на костната резорбция показват повишено серумно ниво на остеокалцин и увеличена екскреция на хидрооксипролин. Това насочва към повишена активност на остеобластите и остеокластите (3, 5, 6). Серумната концентрация на паратхормона е нормална (1, 3). Публикувани са съобщения за сигнификантно нарастване нивото и на други биохимични маркери на костния метаболизъм: серумната алкална фосфатаза, карбокси-терминалният пропептид на колаген тип I, уринната екскреция на пиридинолин и деоксипиридинолин (3, 13).

При изследваните от нас болни се установява корелационна зависимост между нивото на РХ и костната плътност ($r = 0,35$), но липсва връзка между продължителността на заболяването и КМП (фиг. 4).

В литературата се посочват данни за сигнификантна връзка между РХ и ИРФ I с КМП при здрави мъже (4). M. J. Kavath et al. съобщават за негативна корелация между продължителността на хипогонадизма и КМП (7). Нашите резултати се различават от други проучвания, които не откриват корелация между КМП, от една страна, и РХ, възрастта и индекса на телесната маса, от друга (5). F. Jockenhovel et al. намират сигнификантна корелация между ИРФ I и кортикалната КМП при жени, докато при мъже се наблюдава зависимост между нивото на РХ и кортикалната КМП (6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При пациенти с акромегалия се установява както повишена, така и понижена костна плътност. Голяма е ролята на съпътстващия хипогонадизъм за загубата на костна маса. Наблюдаваното повишение на КМП при тези болни насочва към използване на РХ като терапевтично средство за лечение на остеопорозата.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Тодорова, С., М. Андреева, Г. Кирилов, Р. Матрозов, О. Стоянов, К. Цачев. Калциево-фосфорен обмен и калциотропни хормони при пациенти с активна акромегалия с и без остеопороза. *Вътрешни болести*, 29, 1990, 2, 74–81.
2. Diebold, J., B. Batge, H. Stein, E. G. Muller, P. K. Muller, U. Lohrs. Osteoporosis in Longstanding acromegaly: Characteristic Changes of Vertebral Trabecular Architecture and Bone Matrix Composition. *Virch. Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.*, 419, 1991, 3, 209–215.
3. Ezzat, S., S. Melmed, D. Endres, D. R. Eyre, F. Singer. Biochemical Assessment of Bone Formation and Resorption in Acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, 76, 1993, 6, 1452–1457.
4. Fall, C., P. Hindmarsh, E. Dennison, S. Kellingray, D. Barker, C. Cooper. Programming of Growth Hormone Secretion and Bone Mineral Density in Elderly Men: a Hypothesis.
5. Ho, P. J., L. M. Fig, A. I. Barcan, B. Shapiro. Bone Mineral Density of the Axial Skeleton in Acromegaly. *J. Nucl. Med.*, 33, 1992, 9, 1608–1612.
6. Jockenhovel, F., S. Rohrbach, S. Deggerich, D. Reinwein, C. Reiners. Differential Presentation of Cortical and Trabecular Peripheral Bone Mineral Density in Acromegaly. *Eur. J. Med. Res.*, 1, 1996, 8, 377–382.
7. Kavath, M. J., J. G. Vieira. Osteopenia Occurs in a Minority of Patients with Acromegaly and is Predominant in the Spine. *Osteoporosis Int.*, 7, 1997, 3, 226–230.
8. Lesse, G. P., W. D. Fraser, R. Farquharson, L. Hipkin, J. P. Vora. Gonadal Status Is an Important Determinant of Bone Density in Acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 48, 1998, 1, 59–65.
9. Longobardi, S., C. Di-Soma, F. Di Rella, N. Angelino, D. Ferone, A. Colao, B. Merola, G. Lombardi. Bone Mineral Density and Circulating Cytokines in Patients with Acromegaly. *J. Endocrinol. Invest.*, 21, 1998, 10, 688–693.
10. Lowenthal, M. N., D. Galinsky, V. Fried, H. Castel, S. Shany, D. Gasit. Acromegaly and Proximal Femoral Fracture in an Aged Person: Bone Histomorphometry Vit D Metabolites and Parathormone. *Isr. J. Med. Sci.*, 26, 1990, 5, 280–283.
11. O'Sullivan, A., J. Kelly, D. Hoffman, J. Freund, K. Ho. Body Composition and Energy Expenditure in Acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 2, 381–386.
12. Raschke, M., H. Bail, H. J. Windhagen, S. F. Kolbeck, A. Weiler, K. Raun, A. Kappelgard, C. Skiaerbaek, N. Haas. Recombinant Growth Hormone Accelerates Bone Regenerate Consolidation in Distraction Osteogenesis. *Bone*, 24, 1999, 2, 81–87.
13. Scillitani, A., I. Chiodini, V. Carnevale, G. M. Giannatempo, V. Frusciante, M. Vilella, M. Pileri, G. Gudlielmi et al. Skeletal Involvement in Female Acromegalic Subjects: the Effects of Growth Hormone Excess in Amenorrheal and Menstruating Patients. *J. Bone Mineral Res.*, 12, 1997, 10, 1729–1736.
14. Ueland, T., J. Bollerslev, T. Hansen, E. Ebbesen, L. Mosekilde, K. Brixen, A. Flyvbjerg, O. Djoseand. Increased Cortical Bone Content of Insulin-like Growth Factors in Acromegalic Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84, 1999, 1, 123–139.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Доц. М. Андреева
Клиничен център по ендокринология
и геронтология
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
Assoc. Prof. M. Andreeva
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Лечение на тежка периферна и автономна диабетна невропатия с α -липоева киселина

(контролирано, рандомизирано, отворено проучване)

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

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

*Катедра по педиатрия, Медицински университет – София

Treatment of Severe Peripheral and Autonomic Diabetic Neuropathy with α -lipoic Acid

(Controlled, Randomized, Open-labelled Trial)

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

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

*Clinic of Paediatrics, Medical University – Sofia

Резюме

При 24 пациенти със захарен диабет тип 1 и тежка диабетна невропатия проведехме лечение с α -липоева киселина (Thiogamma) – 10 дни Thiogamma inject 600 mg венозно и 50 дни Thiogamma oral 600 mg. Контролна група от 20 пациенти със захарен диабет тип 1 и тежка невропатия бяха наблюдавани за същия период от време. На 10-ия ден установихме снижение на болката с 37%, а в края на втория месец – с 80% ($p < 0,001$) при лекуваните пациенти, до-

Abstract

24 patients with type 1 diabetes and severe neuropathy were treated with α -lipoic acid (Thiogamma) for 10 days 600 mg daily i. v., thereafter one film tablet 600 mg daily for 50 days. 20 type 1 diabetic patients with severe neuropathy served as a control group. On the 10th day, we found a decrease of 37% in pain in the treated group, and by the end of the 2nd month it fell by 80% ($p < 0,001$), while in the control group pain changed insignificantly. Vibration perception

като при контролната група промяната бе незначителна. Вибрационният усет бе намален при всички пациенти – $1,79 \pm 1,6$ на върха на палеца, $1,95 \pm 1,5$ на първа метатарзална кост и $3,53 \pm 1,2$ на медиалния малеол при лекуваната група, и съответно – $1,68 \pm 1,5$, $2,1 \pm 1,4$ и $3,7 \pm 1,5$ при контролната група. На 60-ия ден той достигна $4,08 \pm 1,8$ ($p < 0,001$) на върха на палеца, $4,42 \pm 1,7$ ($p < 0,001$) на първа метатарзална кост и $5,1 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) на медиалния малеол при лекуваните пациенти, докато при контролната група бе съответно $1,75 \pm 1,4$ ($p > 0,8$), $1,9 \pm 1,6$ ($p > 0,8$) и $3,93 \pm 1,5$ ($p > 0,6$). Установихме подобрене в индекса за тежестта на автономната сърдечна невропатия – от $7,13 \pm 0,7$ на $4,75 \pm 1,6$ ($p < 0,001$) след лечението; при контролната група индексът бе съответно $6,7 \pm 1,1$ и $6,95 \pm 1,0$ ($p > 0,1$). При лекуваните пациенти наблюдавахме промяна в индекса на Валсалва – от $1,06 \pm 0,03$ на $1,15 \pm 0,06$ ($p < 0,001$), в теста с дълбоко дишане – от $2,8 \pm 2,1$ на $10,0 \pm 4,1$ ($p < 0,001$), и в ортостатичната проба – от $0,985 \pm 0,12$ на $1,01 \pm 0,10$ ($p > 0,1$), докато при контролната група липсваше промяна. Установихме благоприятен ефект на лечението върху промяната на систолното налягане при ортостатичната проба – от $20,6 \pm 10,8$ mm Hg на $9,4 \pm 8,8$ mm Hg ($p < 0,001$), докато при контролната група промяната не бе значима. ЕМГ-изследване показва тенденция към нарастване скоростта на проводимост на нервите при лекуваните пациенти. Установихме промяна в лабораторните показатели за окислителен стрес след лечението – тоталният антиоксидантен капацитет нарасна от $21,22 \pm 1,9$ на $23,53 \pm 2,0$ $\mu\text{g H}_2\text{O}_2/\text{ml}/\text{min}$ ($p < 0,05$), серумната SOD активност – от $251,4 \pm 29,1$ на $323,5 \pm 19,9$ U/l ($p < 0,01$), и еритроцитната SOD – от $0,911 \pm 0,102$ на $1,130 \pm 0,097$ U/g Hb ($p < 0,04$). Пациентите поддържаха задоволителен контрол на диабета в хода на наблюдението. Резултатите ни показват, че α -липоевата киселина (Thiogamma) е ефективно средство при лечение на тежка периферна и автономна диабетна невропатия.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диабетна невропатия, лечение, α -липоева киселина, автономна невропатия.

threshold was reduced in all patients – mean $1,79 \pm 1,6$ at the great toe, $1,95 \pm 1,5$ at 1st metatarsal, and $3,53 \pm 1,2$ at medial malleolus in the treated group, and $1,68 \pm 1,5$, $2,1 \pm 1,4$ and $3,7 \pm 1,5$ respectively in the control group. By the end of the second month it reached mean $4,08 \pm 1,8$ ($p < 0,001$) at the great toe, $4,42 \pm 1,7$ ($p < 0,001$) at 1st metatarsal and $5,1 \pm 0,7$ ($p < 0,001$) at medial malleolus in the treated group, and $1,75 \pm 1,4$ ($p > 0,8$), $1,9 \pm 1,6$ ($p > 0,8$) and $3,93 \pm 1,5$ ($p > 0,6$) respectively in the control group. There was a significant improvement after treatment in the index, characterizing the severity of cardiovascular autonomic neuropathy – from $7,13 \pm 0,7$ to $4,75 \pm 1,6$ ($p < 0,001$) while in the control group it worsened – from $6,7 \pm 1,1$ to $6,95 \pm 1,0$ ($p > 0,1$). We found improvement in the Valsalva manoeuvre after treatment – from $1,06 \pm 0,03$ to $1,15 \pm 0,06$ ($p < 0,001$); in deep-breathing test – from $2,8 \pm 2,1$ to $10,0 \pm 4,1$ ($p < 0,001$); and in the lying-to-standing test – from $0,985 \pm 0,12$ to $1,01 \pm 0,10$ ($p > 0,1$), while in the control group there was no changes. There was a beneficial effect of treatment on the change of systolic blood pressure in the lying-to-standing test – from $20,6 \pm 10,8$ mm Hg to $9,4 \pm 8,8$ mm Hg ($p < 0,001$), while in the control group the change was $17,8 \pm 9,4$ mm Hg and $20,1 \pm 10,2$ mm Hg ($p > 0,1$), respectively. EMG showed increase in nerve conduction velocity of some nerves in the treated patients. There were changes in the laboratory parameters, characterizing oxidative stress after therapy – total serum antioxidative capacity increased from $21,22 \pm 1,9$ to $23,53 \pm 2,0$ $\mu\text{g H}_2\text{O}_2/\text{ml}/\text{min}$ ($p < 0,05$), serum SOD activity – from $251,4 \pm 29,1$ to $323,5 \pm 19,9$ U/l ($p < 0,01$), and erythrocyte SOD – from $0,911 \pm 0,102$ to $1,130 \pm 0,097$ U/g Hb ($p < 0,04$). All patients maintained satisfactory control of diabetes throughout the follow-up period. Our results demonstrate that α -lipoic acid (Thiogamma) appears to be an effective drug in the treatment of severe peripheral and autonomic diabetic neuropathy.

KEY WORDS: diabetic neuropathy, treatment, α -lipoic acid, autonomic neuropathy.

Диабетната невропатия е едно от най-честите усложнения на захарния диабет, което се среща при около 50% от пациентите. Основните ѝ клинични форми са периферната и автономната невропатия, чиито тежки степени често водят до инвалидизиране на хората с диабет и сериозно влошават качеството им на живот (18).

Доскоро при диабетна невропатия се прилагаше предимно симптоматично лечение (3, 4, 5, 19). През последните години усилията са насочени към разработване на патогенетична терапия на това често усложнение на захарния диабет (1). Известно е, че в патогенезата на диабетната невропатия участват редица фактори – съдови, метаболитни, нервно-растежни, аутоимунни и др. (1, 18). Напоследък се отдава голямо внимание на ролята на окислителния стрес при редица невро-дегенеративни заболявания, включително и при диабетната невропатия (7). Ето защо е логично за лечението на тези заболявания да се търсят лекарствени средства, които да влияят на окислителния стрес (6, 10, 12, 14). Алфа-липоевата киселина е универсален антиоксидант, притежаващ директно (пряко залавя свободни радикали) и индиректно (участва в рециклирането на други естествени антиоксиданти – витамин С, витамин Е и редуциран глутатион) антиоксидантно действие (10, 12, 14, 15, 16). Установено е също, че подобрява микроциркулацията и нарушената съдова функция и води до преодоляване на неврологичния дефицит. През последните години бяха проведени редица проучвания с α -липоева киселина при хора и експериментални животни (6, 13, 16, 20, 21). М. Nagamatsu et al. от Минесота установяват, че след прилагане на α -липоева киселина при експериментална диабетна невропатия значимо се подобряват нервният кръвен ток и скоростта на нервна проводимост (13). В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване в Германия (ALADIN – Alpha-Lipoic Acid in Diabetes Neuropathy) при 328 пациенти с НИЗЗД и дистална симетрична невропатия D. Ziegler et al. установяват значително подобряване на клиничните оплаквания при лечение с α -липоева киселина (20). В друго рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрово проучване (DEKAN – Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) при 73

пациенти с НИЗЗД е установено значително подобряване на сърдечната автономна невропатия (21). В наше предишно проучване установихме благоприятен ефект на α -липоева киселина (Thiogamma) при тежка диабетна невропатия (2).

За да обективизираме тези си впечатления, си поставихме за цел провеждане на контролирано, отворено, рандомизирано проучване за анализиране ефекта на α -липоевата киселина 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 24 пациенти с диабет тип 1 и тежка диабетна невропатия – 14 жени и 10 мъже, на средна възраст $39,4 \pm 9,6$ години и с давност на захарния диабет $15,9 \pm 5,7$ години. Лечението проведехме по схема:

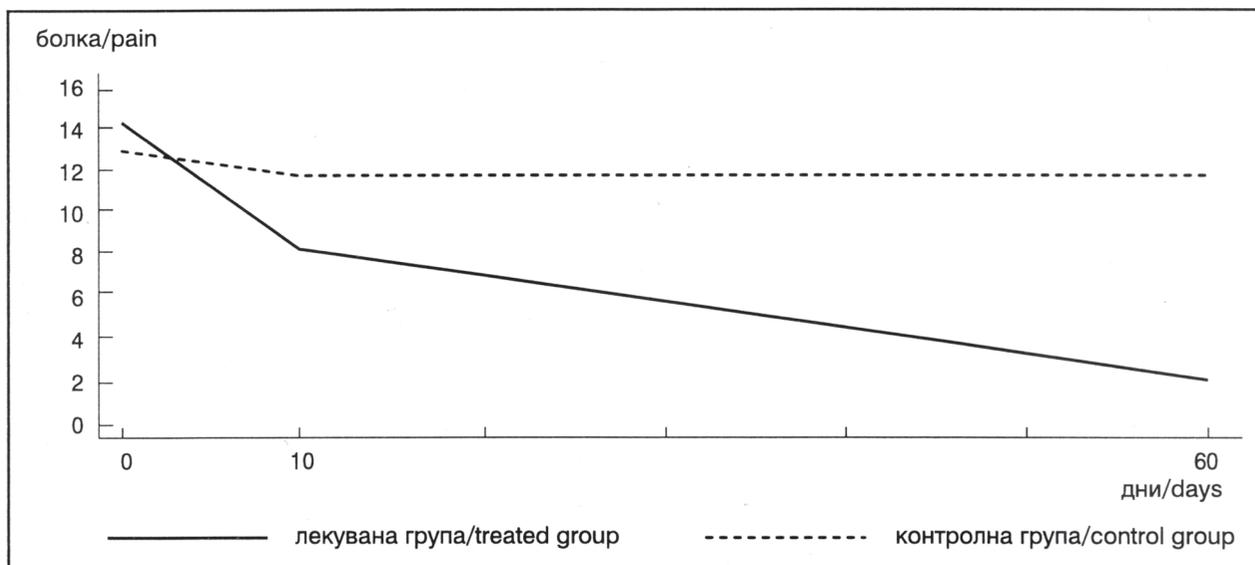
10 дни – Thiogamma inject 600 mg дневно, след което

50 дни – Thiogamma oral 600 mg дневно.

Контролна група от 20 пациенти със захарен диабет тип 1 и тежка диабетна невропатия – 9 жени и 11 мъже, на средна възраст $38,2 \pm 8,7$ години и с давност на захарния диабет $17,1 \pm 6,5$ години бяха наблюдавани за същия период от време.

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

- Субективни оплаквания на пациентите
- Болка (оценена по 20-степенната скала на McGill от самите болни)
- Усет за натиск с монофиламент 10 g
- Термочувствителност (способност за разграничаване на топло от студено)
- Вибрационният усет бе изследван с помощта на градуирания камертон на Rydel-Seiffer (0–8) на три места на двата крака върху костна подложка – върха на палеца, първа метатарзална кост и медиален малеол. На всяко от местата бе приемана средната стойност от три измервания. Вибрационният усет е показател за състоянието на дълбоките сетивни фибри. За нормал-



Фиг. 1. Промяна на болката при групата, лекувана с α -липоева киселина, и при контролната група
Fig. 1. Change in pain in the group treated with α -lipoic acid and in the control group

ни приемахме стойности 6–8, за гранични – 4–6, за патологични – под 4,0.

- При част от лекуваните пациенти ($n = 18$) и от контролната група ($n = 12$) проведохме тестовете на Ewing за сърдечна автономна невропатия (9) – 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 лекуваните пациенти ($n = 10$) и от контролната група ($n = 8$) в хода на лечението бе проведено електромиографско изследване на сетивни и моторни нерви. Анализирани бяха скорост на провеждане, амплитуда и дистални латентни времена.

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

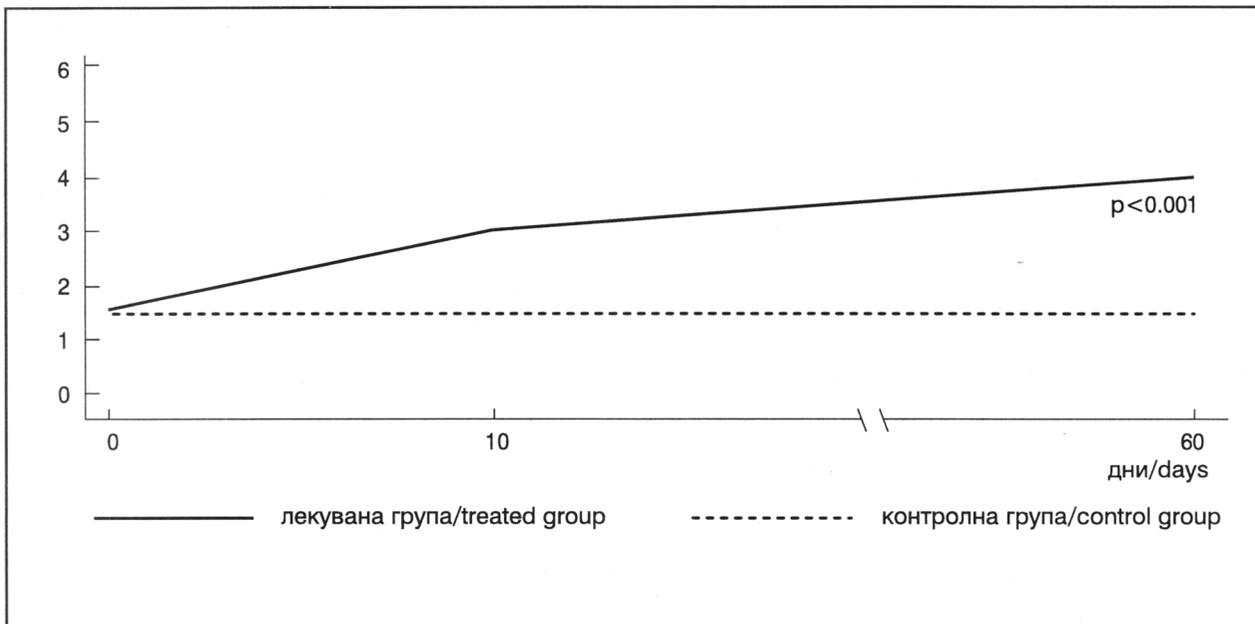
- Гликемичен контрол – HbA_{1c}

Статистическият анализ е извършен с ANOVA тест. Данните са представени като средни стойности \pm стандартно отклонение. $P < 0,05$ е приемано за статистически значимо.

РЕЗУЛТАТИ

Субективните оплаквания от мравучкане, изтръпване на пръстите на краката и по ходилата намаляха още към края на 10-дневния период и почти отзвучаха в края на лечението. Болката значимо намаля при лекуваните пациенти, като на 10-ия ден установихме снижение с 37% (от $13,5 \pm 3,2$ преди лечението на $8,5 \pm 3,0$), а в края на втория месец – с 80% (на $2,7 \pm 1,6$; $p < 0,001$) (фиг. 1). При част от тях силната болка, обхващаща подбедриците и ходилата, намаля по интензивност, наблюдаваше се постепенно ѝ дистализиране, като в края на лечението при някои остана да персистира само известна лека болка или дискомфорт в най-дисталните части на долните крайници. Някои пациенти съобщиха за изчезване на нощните крампи. При контролната група установихме промяна от $12,8 \pm 2,9$ изходно ниво на $11,9 \pm 3,5$ на 10-ия ден и на $12,1 \pm 3,7$ в края на втория месец ($p > 0,1$). Разликата между двете групи в края на периода на наблюдението е значима ($p < 0,001$).

Преди започване на лечението при всички болни бе установен силно снижен вибрационен усет – $1,79 \pm 1,6$ на върха на палеца,



Фиг. 2. Промяна на вибрационния усет на върха на палеца при групата, лекувана с α -липоева киселина, и при контролната група

Fig. 2. Change in vibration perception threshold at the great toe in the group treated with α -lipoic acid and in the control group

1,95 \pm 1,5 на първа метатарзална кост и 3,53 \pm 1,2 на медиалния малеол при групата, която бе лекувана, и 1,68 \pm 1,5 на върха на палеца, 2,1 \pm 1,4 на първа метатарзална кост и 3,7 \pm 1,5 на медиалния малеол при контролната група. Той нарасна още на 10-ия ден от лечението, като на 60-ия ден достигна 4,08 \pm 1,8 ($p < 0,001$) на върха на палеца, 4,42 \pm 1,7 ($p < 0,001$) на първа метатарзална кост и 5,1 \pm 0,7 ($p < 0,001$) на медиалния малеол. При контролната група в края на периода на наблюдението вибрационният усет бе съответно 1,75 \pm 1,4 ($p > 0,8$) на върха на палеца, 1,9 \pm 1,6 ($p > 0,8$) на първа метатарзална кост и 3,93 \pm 1,5 ($p > 0,6$) на медиалния малеол. Разликата между двете групи в края на втория месец е значима и за трите изследвани места ($p < 0,001$) (фиг. 2).

При част от лекуваните пациенти се подобри усетът за натиск, изследван с помощта на 10 g монофиламент – изходно изследването бе позитивно при 17% от пациентите, а след лечението се позитивира при 58% от тях. Преди лечението термочувствителността бе запазена при 13% от пациентите, а след лечението се повлия благоприятно и се възстанови при 46%. При

контролната група 20% имаха усет за 10 g монофиламент в началото и този процент не се промени в края на втория месец. Петнадесет процента от контролната група разграничаваха топло от студено в началото, а 10% – в края на периода на наблюдение.

Тежестта на диабетната автономна сърдечна невропатия бе оценена с индекс (0–8), включващ тежестта на всяка една от проведените проби на Ewing (11). При лекуваната група изходно индексът за тежест на автономната сърдечна невропатия бе 7,13 \pm 0,7 и на 60-ия ден се снижи до 4,75 \pm 1,6 ($p < 0,001$) (фиг. 3). За разлика от това при контролната група наблюдавахме леко влошаване на индекса – от 6,7 \pm 1,1 на 6,95 \pm 1,0 ($p > 0,1$), като разликата между двете групи в края на втория месец е значима ($p < 0,001$).

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 (преминаване от патологичната в граничната област; $p < 0,001$); в теста с дълбоко дишане – от 2,8 \pm 2,1 на 10,0 \pm 4,1 (от патологичната област към граничната; $p < 0,001$), и в ортостатичната

проба – от $0,985 \pm 0,12$ на $1,01 \pm 0,1$ ($p > 0,1$). При контролната група стойностите на тези показатели изходно и в края на втория месец бяха съответно: за индекса на Валсалва – $1,09 \pm 0,05$ и $1,07 \pm 0,04$ ($p > 0,1$), при теста с дълбоко дишане – $3,9 \pm 2,6$ и $4,5 \pm 2,9$ ($p > 0,1$), и за ортостатичната проба – $0,99 \pm 0,13$ и $0,97 \pm 0,09$ ($p > 0,1$). Установихме благоприятен ефект на лечението и по отношение повлияване на промяната на систолното налягане при провеждане на ортостатичната проба – от разлика $20,6 \pm 10,8$ mm Hg преди лечението (промяна от $123 \pm 10,6$ mm Hg в легнало положение на $102,4 \pm 11,5$ mm Hg при изправяне) на $9,4 \pm 8,8$ mm Hg (от $114 \pm 8,2$ mm Hg в легнало положение на $104,6 \pm 8,7$ mm Hg при изправяне) ($p < 0,001$). При контролната група промяната на систолното налягане бе съответно $17,8 \pm 9,4$ mm Hg изходно и $20,1 \pm 10,2$ mm Hg ($p > 0,1$) в края на втория месец.

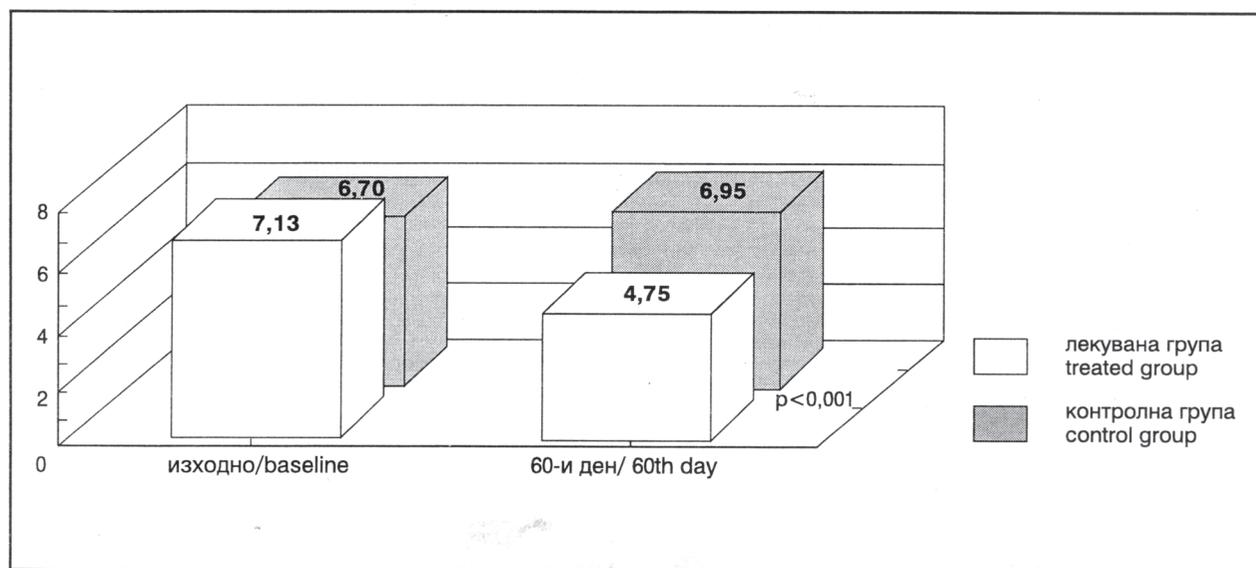
При 4 болни, лекувани с α -липоева киселина, наблюдавахме благоприятно повлияване на диабетна ентеропатия: при трима пациенти в хода на лечението отзвучаха оплакванията от виене на свят, нестабилност при изправяне; при две пациентки изчезнаха невропатни отоци на долните крайници, а при двама бе наблюда-

вано благоприятно повлияване на мононевропатия мултиплекс със засягане на черепномозъчни нерви. При трима пациенти с диабетна ентеропатия и при двама с невропатни отоци на долните крайници от контролната група не бе установена промяна в края на периода на наблюдение.

ЕМГ-изследването при лекуваните пациенти показва тенденция към нарастване скоростта на проводимост на някои двигателни и сетивни нерви (*n. peroneus*, *n. suralis*), без промяна в дисталните латентни времена и амплитудите. При контролната група промяна не бе регистрирана.

След завършване на курса на лечение при лекуваната група установихме благоприятно повлияване и на лабораторните показатели, характеризиращи състоянието на окислителен стрес – тоталният антиоксидантен капацитет на серума нарасна от $21,22 \pm 1,9$ на $23,53 \pm 2,0$ $\mu\text{g H}_2\text{O}_2/\text{ml}/\text{min}$ ($p < 0,05$), серумната SOD активност – от $251,4 \pm 29,1$ на $323,5 \pm 19,9$ U/l ($p < 0,01$), и еритроцитната SOD – от $0,911 \pm 0,102$ на $1,130 \pm 0,097$ U/g Hb ($p < 0,04$). При контролната група не бе наблюдавана промяна в тези показатели.

Пациентите поддържаха задоволителен



Фиг. 3. Промяна на индекса на тежест на сърдечна автономна невропатия при групата, лекувана с α -липоева киселина, и при контролната група

Fig. 3. Change in the severity score of autonomic cardiovascular neuropathy in the group treated with α -lipoic acid and in the control group

контрол на диабета в хода на лечението – HbA_{1c} при лекуваните пациенти бе 8,01 % и 7,96 % (изходно и в края на лечението), а при контролната група – съответно 7,9 % и 8,12 %.

ОБСЪЖДАНЕ

Резултатите от проведеното рандомизирано, отворено, контролирано проучване показват благоприятно повлияване на тежка периферна и автономна диабетна невропатия при пациенти със захарен диабет тип 1 при лечение с α -липоева киселина (Thiogamma) в сравнение с контролна група нелекувани пациенти. Приложена е схема на двумесечно лечение с 10-дневен период на венозно приложение, последван от 50-дневен период на перорално лечение. Дневната доза бе подбрана на базата на проучването ALADIN, в което D. Ziegler et al. са установили, че оптимален ефект се постига при приложение на 600 mg дневно (20). 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 (15, 20).

Нашите резултати по отношение на клиничното повлияване на пациентите са аналогични на установените в посочените по-горе двойно-слепи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания (20, 21), но сме анализирали и редица допълнителни обективни параметри – усет за натиск, термочувствителност, вибрационен усет, ЕМГ.

Изключително важно е диабетната нев-

ропатия да се установи в ранен етап от развитието ѝ, тъй като тогава промените са обратими и лечението е по-ефективно. Не трябва да се изчаква да се достигне точката на необратимост, след която практически не би могло да се въздейства. Не трябва да се забравя, че поддържането на добра компенсация на захарния диабет е абсолютно задължително условие в терапевтичния подход при диабетна невропатия. Проучването DCCT (за контрола и усложненията на захарния диабет), завършило през 1993 г., показва, че поддържането на добър контрол при захарен диабет тип 1 намалява риска от развитие на диабетна невропатия с около 60 % (8). Резултатите от 20-годишното проучване UKPDS (проспективно проучване на диабета във Великобритания) показаха, че и при захарен диабет тип 2 добрият гликемичен контрол намалява риска от хронични усложнения на диабета, включително и диабетна невропатия (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 това сериозно усложнение. Резултатите от проведеното отворено, рандомизирано, контролирано проучване показват, че лечението с α -липоева киселина оказва благоприятен ефект върху клиничните оплаквания на пациентите, повърхностната и дълбоката сетивност, редица обективни и субективни показатели на автономната сърдечна невропатия и е ефективно средство при тежка периферна и автономна диабетна невропатия.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Каменов, З., В. Христов, М. Имамюра, М. Тодорова, Х. Хагашино, Н. Аоки. Патогенетично лечение на диабетната невропатия. *Ендокринология*, 4, 1999, 1, 13–24.
2. Танкова, Ц., Д. Коев, Л. Даковска, Р. Савова, И. Литвиненко, Б. Ангелова, К. Коприварова, П. Ангелова. Лечение на тежка диабетна невропатия с α -липоева киселина. *Ендокринология*, 3, 1998, 4, 46–54.
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. Jervell. Guidelines for the Diagnosis and Out-patients Management of Diabetic Periph-

eral 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. Dam, S. V. P., V. A. P. Sweder, D. W. Erkelens et al. The Role of Oxidative Stress in Neuropathy and Other Diabetic Complications. *Diabetes Metab. Rev.*, 1995, 11, 181–192.

8. Diabetes Control and Complications Trial Group: The Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Development and Progression of Neuropathy. *Ann. Intern. Med.*, 122, 1995, 561–568.

9. 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.
10. Hermann, R., G. H. Gleiter, G. Niebch, P. Ruus, H. J. Wildgrube, H. Novak. α -lipoonsaure (Thioctsaure) – aktueller Stand zur Enantioselektiven Pharmakokinetik bei Gesunden und Diabetikern. *Diabetes und Stoffwechsel*, 1996, 5, 5–11.
11. Kempler, P. (Ed.). *Neuropathies*. Springer Verlag, 1997.
12. Merz, P. G., S. Rietbrock, A. Schrodter, D. Loew, V. K. Kirkov. Orales α -lipoonsaurepreparat Erweist Gute Bioverfugbarkeit. *Therapie Woche*, 23, 1995, 1367–1370.
13. 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.
14. Packer, L., E. Witt, H. Tritschler. Alpha-lipoic Acid as a Biological Antioxidant. *Free Radical Biology & Medicine*, 19, 1995, 2, 227–250.
15. 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.
16. Rosak, S., P. Hoffken, W. Baltes, H. Drinda, H. Ulrich, H. J. Tritscher, M. Elze, H. Blume. Untersuchungen zur Bioverfugbarkeit von Alpha-lipoonsaure (Thioctsaure) bei Typ-I- und Typ-II-diabetikern mit Diabetischer Neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel*, 1996, 5, 23–26.
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*, 352, 1998, 837–853.
18. Ward, J. D. Diabetic Neuropathy. In: *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Alberti, K. G. M. M., R. A. De Fronzo, H. Keen, P. Zimmet (Eds.). 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. Meianer, 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
Tzvetalina Tankova, MD
Clinical Center of Endocrinology
and Gerontology
6, D. Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria

Диабетна мастопатия – клинико-морфологично проучване за 5-годишен период

С. Поповска, Г. Байчев*, Й. Йорданов, Т. Бетова, Т. Делийски*

Висш медицински институт – Плевен

Катедра по патологична анатомия

*Институтски онкологичен център

Diabetic Mastopathy – a 5 Year Clinical-Morphological Study

S. Popovska, G. Baychev*, Y. Yordanov, T. Betova, T. Deliisky*

Medical University – Pleven

Department of Pathology

*University Center of Oncology

Резюме

„Диабетна мастопатия“ е наскоро обособена хистопатологична единица, описана във фиброзни маси у млечни жлези на пациентки диабетички.

Изследвани са 15 биопсични материала от млечни жлези с неспецифични доброкачествени промени от 15 диабетички (13 с инсулинонезависим и 2 с инсулинозависим захарен диабет) без клинична информация. За контрола са използвани други 15 биопсични материала от 15 жени в същия възрастов диапазон. Възрастовото разпределение варира от 20 до 60 г.

Хистологичните препарати от всеки случай са изследвани за наличие на екстензивна келоидоподобна фиброза, мононуклеарен периваскулит, мононуклеарен лобулит и дуктит и на

Abstract

Diabetic mastopathy is a recently described constellation of histopathological features found in the dense fibrous masses of patients with diabetes mellitus. Fifteen breast biopsy specimens demonstrating nonspecific benign disease from 15 diabetics (13 insulin-independent and 2 insulin-dependent) are examined in a double-blind study without any clinical information. Fifteen age-matched controls are also studied. Age at biopsy varied in the range 20 to 60 years. Slides from each case are investigated for presence of extensive keloid-like fibrosis, mononuclear perivascularitis, mononuclear lobulitis, ductitis and the so-called „epitheloid stromal fibroblasts“.

In compliance with previous reports this constellation of histological characteristic features

личие на т. нар. „епителоидни стромални фибробласти“. Литературните данни потвърждават, че тази констелация на хистологичните признаци е относително специфична за „диабетната мастопатия“. У всички пациентки със захарен диабет се намира поне един от тези признаци. У контролните хистологични препарати не се намира нито един от гореописаните хистологични признаци.

В заключение, ние поддържаме съществуването на т. нар. „диабетна мастопатия“ у пациентки със захарен диабет и акцентуираме на потенциално заблуждаващите признаци, чрез които тази бенигна тумороподобна лезия имитира тумор или карцином.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: диабетна мастопатия, мастопатия, доброкачествени заболявания на млечната жлеза.

appear to be relatively specific of diabetic mastopathy. All patients with diabetes mellitus present at least one of the aforementioned histological findings. In the 15 controls none of the four histopathological features characteristic of diabetic mastopathy are documented.

The findings described are in support of the existence of „diabetic mastopathy“ among diabetes mellitus patients, and point to the potentially misleading pattern of this benign tumor-like lesion simulating neoplasm or carcinoma.

KEY WORDS: diabetic mastopathy, mastopathy, benign breast disease.

УВОД

Диабетната мастопатия (ДМ) е наскоро обособена хистопатологична находка. Наличието на фиброзна, туморовидна, стромална пролиферация при пациенти със захарен диабет е описано за първи път през 1984 г. от N. G. Soler (6) и впоследствие е приета за отделна форма на мастопатията (1).

Макроскопски ДМ може да се представи като твърда палпаторна маса, която не винаги е добре отграничена (3, 4, 8). Хистопатологично се описват специфични за този вид лезия промени, включително келоидна фиброза, полигонални т. нар. „епителоидни фибробласти“, изразена перидуктална и лобуларна лимфоцитна инфилтрация (лимфоцитен лобулит) и периваскуларна лимфоцитна инфилтрация (2, 3, 7). Стромалните клетки не показват цитологични отклонения. Възпалителната реакция е представена от предимно зрели В-лимфоцити (2), разположени перидуктално и периваскуларно (В-лимфоцитен мастит). По литературни данни (4) хистохимично не са доказани необичайни или специфични за ДМ промени в колагена.

ЦЕЛ

Да се направи детайлно проучване на макроскопската и хистопатологичната находка при ДМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

За период от 5 г. (1994–1998) са изследвани ретроспективно общо 15 пациентки на възраст 20–62 (средно 43,8 г.). Тринадесет от пациентките са с неинсулинозависим диабет и две – с инсулинозависим захарен диабет. За контрола са изследвани 15 пациентки в същия възрастов диапазон. Използвана е рутинна хистологична техника – фиксирани и включени в парафинови блокчета тъкани. Ползвани са оцветителни методи ХЕ, Van Gieson, PAS, Fe реакция.

РЕЗУЛТАТИ

Клиничната диагноза за случаите с ДМ при 3 пациентки е била фиброаденом, при 3 – интрадуктален папилом, при 1 – липом, а при останалите – фиброкистична мастопатия. Три

Таблица 1. Хистопатологична находка при диабетна мастопатия
Table 1.

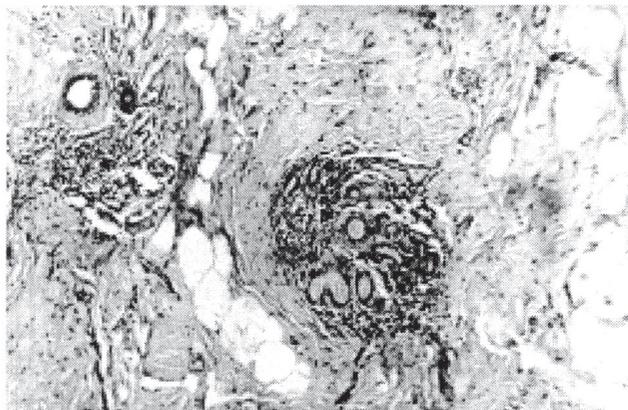
Хистопатологична находка/	Брой случаи/	%
Келоидна фиброза/	15	100
Перидуктална и перилобуларна възпалителна реакция/	11	73,3
Пролиферация на фибробласти/	10	66,6
Епителоидни фибробласти/	5	33,3
Периваскуларна липфоцитна инфилтрация/	8	53,3

случая клинично са преценени като карцином. Макроскопският вид на лезията е с големина от 1 до 4 cm, представена най-често от плътни некапсулирани добре отграничени възли. В някои участъци се намират кистични формации с различна големина.

Всички пациентки със захарен диабет показват най-малко един от описаните горе хистологични признаци, характерни за ДМ. Три от случаите (20%) показват всичките четири признака. В 8 от случаите (53,3%) се намират три признака, в 3 от случаите (20%) се установяват два признака и само в 1 случай (6,7%) намираме само един. Хистопатологичната находка е представена в таблица 1.

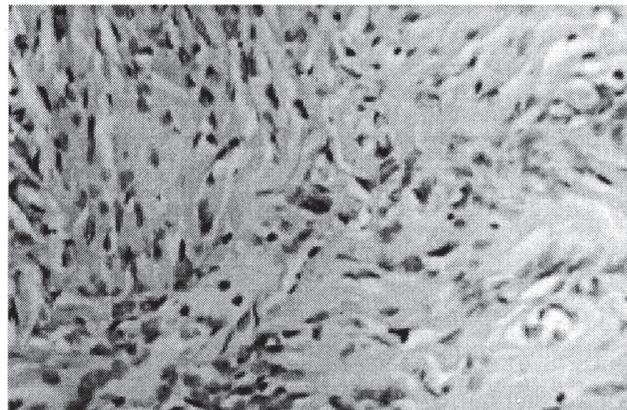
Келоидната фиброза, възпалителната реакция, пролиферацията на фибробласти и „епителоидни“ фибробласти са демонстрирани на фиг. 1 и 2. Освен гореописаните признаци, специфични за ДМ, в изследваните случаи се намират находки, характерни за фиброкистичната болест на млечната жлеза (дуктектазии, апокринизация, аденоза, дуктална хиперлазия).

Интерес представляват макрофагеалните грануломи с холестеролови кристали, гигантски клетки тип Тутон и чуждо тяло с интерстициална и перидуктална локализация, намерени при 4 от случаите. В 12 от случаите се намира пролиферация на малки съдове от капилярен и синусоиден тип в интерстициума, перидуктално и



Фиг. 1. Възпалителна реакция около лобули и терминални дуктуси. Оцв. ХЕ. Увел. 1 x 25

Fig. 1. Inflammatory reaction around lobules and terminal ducts. Stain HE, Magnif 1 x 25



Фиг. 2. Пролиферация на фибробласти „епителоидни фибробласти“. Оцв. ХЕ. Увел. 40 x 0.65

Fig. 2. Proliferation of fibroblasts „epithelioid fibroblasts“. Stain HE, Magnif 40 x 0.65

перилобуларно. В 9 от изследваните контролни пациентки се намират перилобулит и перидуктит, фиброза и хиалиноза, но без формиране на келоидни структури, в 3 от случаите – фибробластна пролиферация, но без характер на „епителоидни фибробласти“.

ОБСЪЖДАНЕ

При захарния диабет се получават смущения в метаболизма, включително и в структурата на колагена, което може да доведе до формирането на такъв вид лезия в млечната жлеза. При 10 от пациентките с ДМ клиничната диагноза е преценена като туморна лезия – фиброаденом, папилом, липом и карцином. В резултат на изразената фиброза и хиалиноза с формиране на келоидни структури палпаторната находка може да наподобява възловидна формация, което обяснява грешката в клиничната диагноза. Базирайки се на литературните данни за хистологичните находки при ДМ, може да се приеме, че тази констелация на морфологични промени е относително специфична находка в млечната жлеза при пациентки със захарен диабет. При всички изследвани от нас случаи се намери описаната характерна келоидна фиброза, което

съвпада с литературните данни (2, 3, 5, 7).

P. Tanier et al. (7) обръщат внимание на „епителоидни“ фибробласти, срещащи се предимно при диабетици, лекувани продължително време с инсулин, както и при болни с автоимунни заболявания (системен лупус еритематозус, хипотиреоидизъм). Нашите резултати показват, че в половината от изследваните от нас случаи с пролиферация на фибробласти последните имат морфология на „епителоидни“. Подобни са и наблюденията на други автори (2, 3). Честа морфологична находка са възпалителните инфилтрати около канали и лобули, наричани мастит (2), дуктит и лобулит (3, 5, 7). Според нас този белег е неспецифичен, тъй като се намери в 60% от контролните пациентки.

Изразени възпалителни инфилтрати около кръвоносни съдове описват някои автори (3, 5). При нас се срещат в повече от половината случаи. Приехме възможността установените от нас макрофагеални грануломи с холестеролови кристали да са следствие от нарушение в липидната обмяна.

В заключение, гореописаните промени ни дават основание да приемем диабетната мастопатия като отделна форма на фиброкистичната болест на млечната жлеза.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Byrd, B. F., W. H. Hartmann, L. S. Graham et al. Mastopathy in Insulin-dependent Diabetics. *Am. Surg.*, 1987, 205, 529–532.
2. Hunfeld, K. P., R. Bassler. Lymphocitis Mastitis and Fibrosis of the Breast in Longstanding Insulin-dependent Diabetics. A Histopathologic Study on Diabetic Mastopathy and Report of Ten Cases. *Gen. Diagn. Pathol.*, 1997, 143 (1), 49–58.
3. Morgan, M. C., M. G. Weaver, J. P. Grove, F. W. Abdul Karim. Diabetic Mastopathy: A Clinicopathologic Study in Palpable and Nonpalpable Lesion. *Mod. Pathol.*, 1995, 8 (4), 349–354.
4. Rosen, P. P., H. A. Oberman. In: Tumors of the Mammary Gland. 1993, 64–65.
5. Seidman, J. D., L. A. Schnaper, L. E. Phillips. Mastopathy in Insulin-requiring Diabetes Mellitus. *Hum. Path.*, 1994, 25 (8), 819–824.
6. Soler, N. G., R. Khardori. Fibrous Disease of the Breast, Thyroiditis, and Cheiroarthropathy in Type 1 Diabetes Mellitus. *Lancet*, 1984, 1, 193–195.
7. Taniere, P., G. Poulard, L. Frappart et al. Diabetic

Mastopathy with Epitheloid Fibroblast: Differential Diagnosis from an Infiltrating Lobular Carcinoma of the Breast. Report of Two Cases. *Ann. Pathol.*, 1996, 16 (1), 33–36.

8. Viehweg, P., S. H. Haywang-Kobrunner, V. Rayer et al. Simulation of Breast Carcinoma by Diabetic Mastopathy: Rofo-Fortschr. *Geb. Rontgenste. Neuen. Bildgeb. Verfahr.*, 1996, 164 (6), 519–521.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ
Д-р С. Поповска
Катедра по патологична анатомия
Висш медицински институт – Плевен

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE
S. Popovska, MD
Department of Pathology
Medical University – Pleven, Bulgaria

Епидемиология на тип 1 захарен диабет у децата в Източна България с принос към неговата етиология

В. Цанева

Катедра по педиатрия, Медицински университет – Варна

Epidemiology of Type 1 Diabetes among Children in Eastern Bulgaria with Special Reference to Its Etiology

V. Tzaneva

Department of Pediatrics, Medical University – Varna

Резюме

Проведено е 25-годишно проучване на заболяемостта от тип 1 захарен диабет у децата в Източна България (1/3 от територията и детското население на страната) и анализ на някои епидемиологични показатели, имащи отношение към етиологията на заболяването. Проучването е ретроспективно за периода 1973–1981 г., а от 1982 до 1997 г. Детският диабетен регистър във Варна следи заболяемостта проспективно. Потвърждаемостта на първата част е 97,4%, а на проспективната – 98,2%. За целия период са идентифицирани 931 новозаболели деца, отговарящи на стандартните критерии. Средногодишната заболяемост е 6,44/100 000 (95% CI 6,02 ± 6,86), а за последните 10 години – 7,87/100 000 (95% CI 7,10 ± 8,66). Заболяемостта е сигнификантно по-висока в градовете – 7,39/100 000 срещу 4,86/100 000 в селата, и в старшата възрастова група (10–14 г.) – 8,74/100 000 сре-

Abstract

This is a report on the assessment of morbidity rate of diabetes mellitus type 1 among children in Eastern Bulgaria (1/3 of the country's territory and pediatric population) with analysis of some epidemiologic indicators etiologically relevant for the disease, covering a 25-year period. The study is retrospective for the years 1973-1981, while for the period 1982-1997, the Pediatric Diabetic Registry filing service in Varna performs prospective monitoring of the morbidity rate. In the last 9 years the Registry is affiliated with EURODIAB ACE and DIAMOND. Due to centralized insulin supplementation the case ascertainment is as high as 97,4% for the retrospective, and 98,2% for the prospective part of study. Throughout the observation period, a total of 931 newly affected children, meeting the standard criteria, are identified. The mean annual incidence rate is 6,44/100 000 (95% CI 6,02 ± 6,86), and for the last 10 years – 7,87/100

щу 3,66/100 000 (0–4 г.). Средногодишната заболяемост е най-висока във Варненска област – 7,33/100 000, и най-ниска в Бургаска област – 5,05/100 000, пропорционално на гъстотата на детското население. Poisson регресионният анализ установява линеарен тренд на нарастване на заболяемостта с 4,3% годишно, засягащ предимно градските деца, при които диабетното начало има определен сезонен характер. Само 69 (7,41%) деца имат родственици от I степен с тип 1 диабет. Сигнификантно повече диабетно болни деца са хранени изкуствено през първия месец от живота в сравнение със здравите контроли. Линеално нарастващата заболяемост в градовете с изразена сезонност и зависима от плътността на детското население вероятно е следствие от по-широкото разпространение на диабетогенните фактори от околната среда – вирусни инфекции, стрес, изкуствено хранене и прием на некачествени рафинирани продукти сред градските деца.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: тип 1 (инсулинозависим) захарен диабет, детска възраст, заболяемост, град/село разлика, сезонност.

Интересът към епидемиологията на захарния диабет в детската възраст, който е изключително от тип 1, датира от 70-те години и особено нараства, когато на Първата конференция по този проблем във Филадельфия през 1983 г. бяха демонстрирани огромни географски различия. Оказа се, че едно дете във Финландия има 60 пъти по-голям риск да заболее от диабет в сравнение със свой връстник в Япония (12). Възможността епидемиологията да крие ключ за изясняване на етиологията на тип 1 диабет даде тласък за множество регионални и няколко големи международни проучвания. В две от тях – DIAMOND и EURODIAB, които стартираха през 1989 г. и приключиха тази година, Университетската клиника по детска ендокринология във Вар-

000 (95% CI 7,10 ± 8,66). The rate is significantly higher among urban, as compared to rural children – 7,39/100 000 vs 4,86/100 000 ($p < 0,001$), as well as when analysis is done by age groups older children (10–14 y) are at greater risk of developing diabetes than younger ones (0–4 y) – 8,74/100 000 vs 3,66/100 000, respectively ($p < 0,001$). Only 69 children (7,41%) have I degree relatives with type 1 diabetes. The mean annual morbidity rate is the highest in the Varna county which is the most densely populated – 7,33/100 000, and the lowest in the least populated Bourgas county – 5,05/100 000 of population.

Poisson's regression analysis demonstrates a linear trend of increase in morbidity rate in the urban regions with a markedly expressed seasonal character and dependence on the pediatric population density which is a finding most likely attributable to the widespreading of diabetogenic environmental factors, such as viral infections, stress, artificial alimentionation with poor quality foodstuffs among the urban pediatric population.

KEY WORDS: type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus, childhood, epidemiology, morbidity rate, urban/rural differences, seasonality.

на участва като самостоятелен център.

България е една от първите страни в света, в които беше проведено национално епидемиологично проучване на захарния диабет в детска възраст (0–14 г.), при което установихме средногодишна заболяемост за периода 1973–1982 г. 6,01/100 000 (1). След приключването му ние продължихме проспективно да изучаваме заболяемостта в Източна България на базата на основания от нас Детски диабетен регистър във Варна.

Цел на настоящото изследване е проучване и анализ на заболяемостта от захарен диабет тип 1 в детската възраст в Източна България и на някои епидемиологични показатели, имащи отношение към етиологията на заболяването.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Проучването обхваща 25-годишен период. Включени са всички деца, заболели от диабет в трите области на Източна България (Варненска, Русенска и Бургаска) през периода 1973–1997 г., отговарящи на следните диагностични критерии:

- клинична диагноза, потвърдена в стационар;
- начало на постоянно инсулиново лечение преди 15-ия рожден ден;
- постоянно местожителство в региона на изследване по време на диагнозата.

През периода 1973–1981 г. проучването има ретроспективен характер в рамките на нашето национално проучване, а от 1982 г. – проспективен.

Първи източник на данни е болничната документация (история на заболяване и журнали) на всички новозаболели деца с диабет от региона, лекувани в детските диабетични клиники на Варна и София.

Втори източник е болничната документация на същите деца в околните детски отделения и поликлиники. Всички сведения са събирани на място, лично от автора, а през последните 10 г. са изпращани списъци на новозаболените деца ежегодно от регионалните педиатри, предписващи инсулина.

При обработката на данните са използвани следните методи:

- Poisson регресионен анализ;
- Capture-гесapture метод;
- Алтернативен анализ ($p < 0,05$).

Потвърждаемостта (ascertainment) на проучването в неговата ретроспективна част е 97,4%, а в проспективната – 98,2%.

РЕЗУЛТАТИ

1. Заболяемост. Годишната заболяемост за целия период е представена в таблица 1, от която се вижда тенденцията за нарастване, като средногодишната заболяемост за последните 10 г. възлиза на 7,87/100 000. Показателят варира от 5,05/100 000 (1976–1977 г.) до 11,54/100 000 (1995 г.). Различията по пол са несигнификантни, докато различията според местожителството

на децата (град или село) са с висока статистическа значимост ($p < 0,00001$). Сигнификантно по-високата заболяемост в градовете се отнася за всички години на изследвания период, независимо от демографските промени.

Сравняването на заболяемостта в трите области на Източна България показва най-висока заболяемост във Варненска и най-ниска – в Бургаска област, пропорционално на гъстотата на детското население (таблица 2).

Възрастовата структура на заболяемостта показва постепенно нарастване с пик по време на пубертета и спад след него. Съотношението между заболяемостта в трите възрастови групи е както следва: 0–4 г. : 4–9 г. : 10–14 г. = 3,66 : 6,71 : 8,74. Средната възраст на заболяване на децата в градовете – 7 г. 3 м., е сигнификантно по-ниска от тази в селата – 8 г. 5 м.

2. Динамика. Приложението на Poisson регресионния метод за анализ на заболяемостта като зависима променлива във времето (time trend) показва линейно нарастване с 4,3% годишно, чиито единствени предиктори са възрастта и годината на заболяване и местожителството ($p < 0,001$).

Линеарен тренд на нарастване се установява за целия период в старшата възрастова група (10–14 г.), но в проспективната част линейно нарастване има и във възрастта 5–9 г. (LRS = 11,1, $p < 0,001$), докато при най-малките деца увеличението е несигнификантно (LRS = 2,4, $p = 0,12$).

Линейното нарастване на заболяемостта засяга само градските деца, докато заболяемостта в селата няма съществена динамика. Най-силно е увеличението в големите градове, например във Варна, където за 10 г. заболяемостта се е удвоила (фиг. 1).

3. Наследственост. Нашите фамилни проучвания показват, че само 17,4% от заболелите деца са фамилно обременени с тип 1 захарен диабет, а само 69 (7,4%) имат инсулинозависими родственици от I степен с преобладаване на сибси и бащи. Процентът на фамилно обременените деца в селата е малко по-висок в сравнение с градовете, но без статистическа значимост.

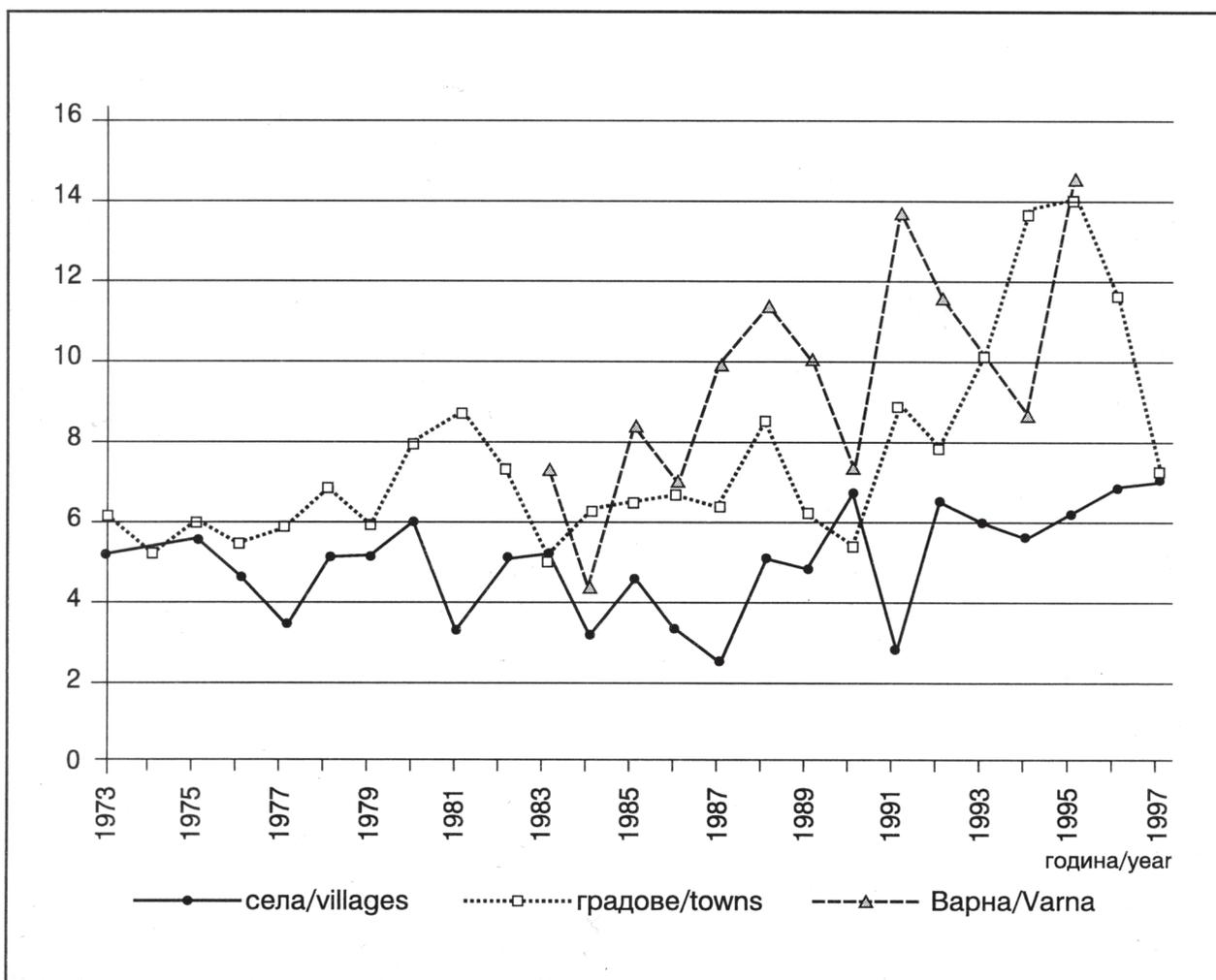
4. Сезонност. Анализът на данните съобразно месеца на заболяване показва, че клиничното начало на диабета в детската възраст има

Таблица 1. Заболяемост от тип 1 захарен диабет на 100 000 деца в Източна България според пол и местоживеење (1973–1997 г.)
 Table 1. Childhood (0–14 y.) type 1 diabetes incidence / 100 000 by sex and residence in Eastern Bulgaria (1973–1997)

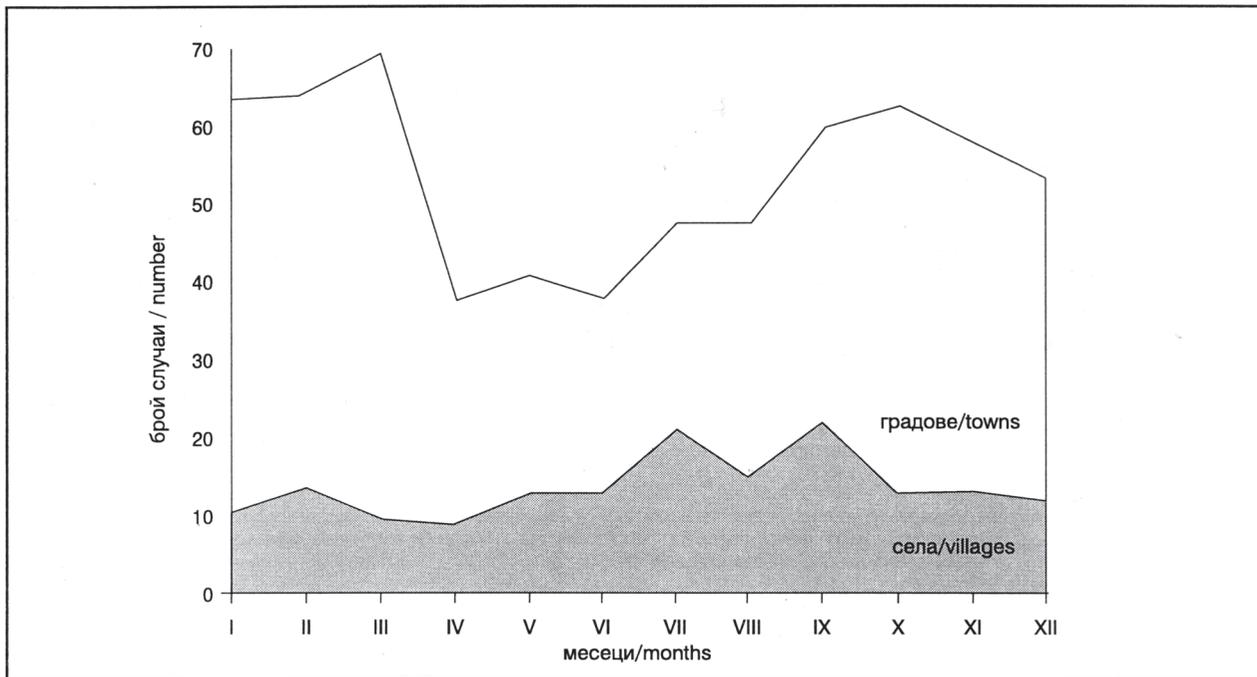
Година	Заболеми		Момчета честота	Момичета честота	Град честота	Село		Детско население	Живородени на 1000	% градско детско население
	број	честота				честота	честота			
1973	35	5,64 (3,93–7,84)	3,14	8,27	6,15	5,14	620 508	19,1	49,8	
1974	33	5,26 (3,62–7,38)	6,84	3,59	5,18	5,34	627 081	18,9	52,2	
1975	36	5,71 (3,99–7,90)	5,25	6,19	5,88	5,51	630 672	18,0	53,9	
1976	32	5,05 (3,46–7,13)	5,53	4,55	5,42	4,60	633 231	17,8	55,3	
1977	32	5,05 (3,45–7,12)	6,14	3,89	5,85	3,40	634 221	17,2	56,6	
1978	38	6,09 (4,31–8,37)	6,90	5,25	6,83	5,05	623 218	16,5	58,7	
1979	35	5,59 (3,89–7,77)	7,18	3,93	5,92	5,11	625 983	16,4	59,4	
1980	45	7,17 (5,23–9,59)	5,91	8,49	7,95	5,99	627 856	15,6	60,1	
1981	42	6,66 (4,80–9,01)	5,57	7,81	8,79	3,29	630 176	14,9	61,4	
1973–1981	328	5,80 (5,22–6,50)	5,84	5,33	6,44	4,83	5 652 946	-	-	
1982	41	6,48 (4,65–8,79)	7,09	5,84	7,38	5,01	632 404	14,9	62,2	
1983	32	5,09 (3,48–7,18)	5,90	4,24	5,01	5,23	628 844	14,8	63,5	
1984	33	5,28 (3,63–7,41)	5,30	5,25	6,35	3,24	625 378	14,7	65,5	
1985	36	5,83 (4,08–8,07)	7,27	4,32	6,46	4,66	617 461	14,2	65,2	
1986	34	5,55 (3,84–7,76)	4,46	6,69	6,68	3,36	612 659	13,9	66,0	
1987	31	5,12 (3,48–7,27)	4,83	5,42	6,39	2,52	605 603	13,6	67,2	
1988	45	7,51 (5,48–10,05)	8,14	6,85	8,63	5,16	599 420	13,7	67,7	
1989	33	5,81 (3,99–8,15)	5,83	5,78	6,26	4,87	568 354	13,0	67,5	
1990	32	5,84 (3,99–8,25)	4,99	6,75	5,42	6,72	547 610	12,5	67,4	
1991	37	7,00 (4,93–9,65)	6,64	7,38	9,00	2,89	528 526	11,4	67,2	
1992	38	7,50 (5,31–10,29)	8,07	6,89	7,98	6,53	506 830	11,3	66,8	
1993	44	8,89 (6,46–11,93)	6,30	11,61	10,32	6,03	495 183	10,9	66,5	
1994	35	7,26 (5,06–10,09)	5,66	8,94	9,08	3,69	482 005	10,2	66,2	
1995	54	11,54 (8,67–15,06)	12,51	10,51	14,28	6,26	467 972	9,3	66,0	
1996	46	10,12 (7,41–13,49)	10,31	9,91	11,79	6,96	454 753	9,3	65,3	
1997	32	7,28 (4,98–10,28)	6,67	7,92	7,33	7,19	439 318	8,6	65,2	
1982–1997	603	6,84 (6,27–7,38)	6,75	6,94	7,83	4,93	8 812 321	-	-	
Общо	931	6,44 (6,02–6,86)	6,39	6,48	7,39	4,86	14 464 266	-	-	

Таблица 2. Честота на тип 1 диабет в Източна България според гъстотата на детското население по области
 Table 2. Diabetes incidence in Eastern Bulgaria children's population density (1973–1997)

Показатели/Parameters	Варненска област/ Varna	Русенска област/ Ruse	Бургаска област/ Burgas
Площ (km ²)/	11 750,3	10 908	15 717,4
Детско население (0–14 г.)/	211 776	176 991	193 412
Гъстота на детското население (на km ²)/	18,2	16,2	12,3
Средногодишна заболяемост (на 100 000)/	7,33	6,76	5,05



Фиг. 1. Динамика на заболяемостта от тип 1 диабет според местоживеенето (град или село)
 Fig. 1. Dynamic pattern of type 1 diabetes mellitus morbidity rate by residence (town or village)



Фиг. 2. Сезонно начало на захарния диабет в детската възраст (n = 931)
Fig. 2. Seasonal character of diabetes mellitus morbidity in childhood (n = 931)

определена сезонност с повишена заболяемост в есенно-зимните месеци и спад през лятото. При по-детайлно проучване на този феномен се установява, че сезонното начало засяга само децата в градовете, докато случаите в селата са равномерно разпределени през годината (фиг. 2).

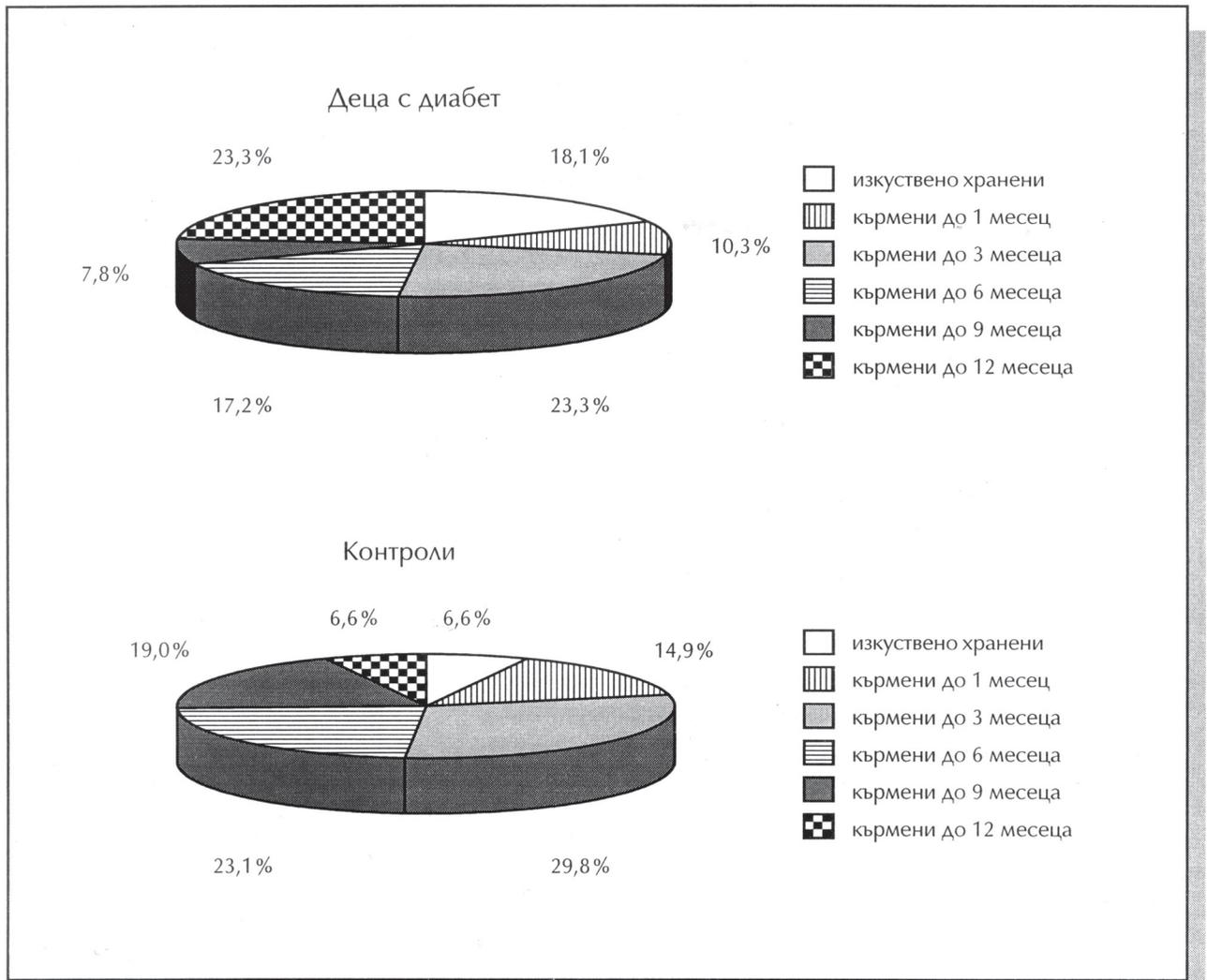
5. Хранене и растеж в кърмаческа възраст. Проучване от типа случай-контрола сред случайна извадка от 116 диабетно болни деца, предоставили добре водена здравна карта с ежемесечно отбелязване на храненето и антропометричните данни през първата година от живота, и 121 контролни здрави деца показва, че сигнификантно повече диабетно болни деца са хранени изкуствено през първия месец от живота си (фиг. 3). Прирастът на телесна маса на децата, развили диабет по-късно, е бил по-висок в сравнение със здравите контроли през първата година от живота.

ОБСЪЖДАНЕ

Средногодишната заболяемост от тип 1 захарен диабет в детската възраст се движи от

0,1/100 000 в Тайланд до 42,9/100 000 във Финландия (8). Съобразно данните от Европейското проучване на диабета в детската възраст EURODIAB България се нарежда сред страните с умерена заболяемост (от 6 до 12/100 000 годишно), към които спадат повечето европейски страни като Гърция, Италия, Франция, Чехия, Унгария, Австрия, балтийските републики и др. След нас в групата страни с ниска заболяемост (под 6/100 000) са Полша, Румъния, Македония, Югославия и Израел. Най-висока е заболяемостта в скандинавските страни, Великобритания, Дания, о. Сардиния и един регион на Португалия (над 15/100 000 годишно) (7).

По отношение темповете на нарастване България се нарежда сред страните с най-бързо увеличаваща се заболяемост, каквато се отбелязва в Централна Европа, Финландия и Великобритания. Естествено е да си зададем въпроса, кои са причините за нарастващата заболяемост сред децата в България, които не засягат нашите съседки на Балканския полуостров. Кои са факторите, които протезират например децата в Македония, където е съобщена рекорд-



Фиг. 3. Разпределение на децата с диабет и техните контроли според продължителността на естественото хранене
Fig. 3. Distribution of diabetic children and controls by duration of breast feeding

но ниската за Европа средногодишна заболяемост от 2,45/100 000 (10)?

Най-напред трябва да се уточни, че увеличението на заболяемостта е абсолютно достоверно и не се дължи на подобрена диагностика или издирване на болните. Поради ярката клинична картина с непрекъснато прогресиране на симптомите и лесна диагноза посредством малък брой достъпни изследвания при децата не могат да останат недиагностицирани случаи с латентно протичане. При съзнателно търсене не открихме съмнителен случай на летален изход у дете по време на диагнозата.

Въпреки значителното удължаване живота на болните и реалната възможност да имат повече деца, нашите фамилни проучвания доказват, че бавно изменчивите генетични фактори не са решаващи за линейното нарастване. Още повече че сравняването на настоящите данни с резултатите от аналогично проучване от 70-те години не показва сигнификантно нарастване на броя на фамилно обременените деца (2).

От всички възрастови периоди на човека най-висока заболяемост от тип 1 захарен диабет се установява в пубертетната възраст, което показва значението на хормоналната пренас-

тройка на организма, растежния пик и стреса в етиологията на диабета.

Един от най-важните и оригинални резултати от проучването е голямата разлика в заболяемостта от захарен диабет сред децата в градовете и селата на България. Тази разлика беше налице още в първото епидемиологично проучване, обхващащо цялата страна (6,91/100 000 : 4,55/100 000). През следващите години тази разлика се задълбочава, което говори за трайна тенденция. Този факт, който ние съобщихме на няколко международни форума (20, 21), не е проучен в западната литература. Едва напоследък се съобщава за аналогични различия в Швейцария (16) и Италия (6, 19).

Ние допускаме, че струпането на повече деца води до увеличена заболяемост, което се подкрепя от сравнението по области и от по-високата заболяемост в големите градове. Например средногодишната заболяемост във Варна (9,68/100 000) се отличава рязко от общата за Източна България. Това се потвърждава и от по-високата средногодишна заболяемост в Западна България (9,3/100 000), където проучването обхваща стлицата и две области непосредствено до нея (15). Подобни различия се съобщават и от Гърция, където заболяемостта в Атина е 10,1/100 000 срещу 4,6/100 000 в пет северни провинции (5).

Днес тип 1 захарен диабет се приема като резултат от автоимунна деструкция на β -клетките на панкреаса под въздействие на екзогенни фактори у генетично предразположени индивиди (3, 4). Изследванията показват, че не повече от 20% от носителите на генетична предиспозиция заболяват, което потвърждава ролята на факторите на околната среда. Сред идентифицираните екзогенни фактори най-голямо значение се отдава на вирусните инфекции, алиментарните и химическите фактори и стреса (17, 18).

Сезонното начало на диабета, което е известно отдавна и се намира при повечето епидемиологични проучвания (14), се приема като отражение на връзката на захарния диабет в детска възраст с вирусните инфекции като отключващи или по-скоро преципитиращи клиничната изява на диабета. Нашите изследвания откриват ясно изразени сезонни колебания, чиято характеристика корелира с възможността инфекционни агенти, преваляращи в есенно-зимните ме-

сеци, например пикорна вируси, да играят роля в клиничната изява на болестния процес. Може да се приеме, че в градовете, където децата от ранна възраст се отглеждат в по-големи колективи, има условия за по-интензивен обмен и по-висока честота на вирусни инфекции, както и по-голяма вероятност за среща с панкреатотропни вирусни щамове. Тези схващания се споделят и от C. Verge et al., които установяват, че децата в Австралия, развили диабет, са посещавали по-често детски заведения преди 3-годишна възраст (22).

Големи рандомизирани проучвания в света през последното десетилетие доказаха, че срещата с антигените, отключващи автоимунния процес, става в много ранна възраст, още в неонаталния период или даже вътреутробно (13). Сред идентифицираните антигени на второ място по значение след вирусните се поставят алиментарните, и специално някои протеини на кравето мляко като β -лактаглобулин, говежди серумен албумин и казеин (11). Скандинавски автори установяват, че даже няколко капки краве мляко, приети от новороденото, могат да отключат автоимунитета и да доведат до развитие на диабет по-късно (23). Интересна хипотеза, появила се през последните години, насочва вниманието към ускорените темпове на растеж през първата година от живота. Може да се предположи, че повишените секреторни изисквания към панкреаса у генетично предразположени индивиди провокират по-ранна експресия на автоантигени от β -клетките и отключване на автоимунен процес (9). Нашите резултати са в подкрепа на тези схващания.

Анализът на данните от настоящето проучване ни позволява да издигнем хипотезата, че нарастването на заболяемостта от захарен диабет сред децата в България е следствие на урбанизацията и по-широкото разпространение на свързаните с нея диабетогенни фактори от околната среда. Може да се допусне, че по-високата заболяемост в градовете с линейно нарастване и изразена сезонност отразява влиянието на екзогенните фактори в етиологията на тип 1 диабет и се дължи на по-широкото разпространение на вирусните инфекции, стреса, изкуственото хранене на кърмачетата и повишения прием на некачествени рафинирани хранителни продукти сред децата в градовете.

КНИГОПИС/REFERENCES

1. Цанева, В., М. Дамянова. Честота и разпространение на захарния диабет в детската възраст в НРБ. *Педиатрия*, 1986, 4, 30–36.
2. Цанева, В. Епидемиология на захарния диабет в детската възраст в НРБ. Автореферат на кандидатска дисертация, София, 1986.
3. Atkinson, M. A., N. K. MacLaren. The Pathogenesis of Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 331, 1994, 1928–1936.
4. Bach, J. F. Insulin-dependent Diabetes Mellitus as a Beta-cell Targeted Disease of Immunoregulation. *J. Autoimmun.*, 8, 1995, 439–463.
5. Bartsocas, C. S., C. Dacou-Voutetakis, D. Damianaki et al. Epidemiology of Childhood IDDM in Athens: Trends in Incidence for the Years 1989–1995. *Diabetologia*, 41, 1998, 245–248 (letter).
6. Cherubini, V., F. Carle, R. Gesuita et al. Large Incidence Variation of Type I Diabetes in Central-southern Italy 1990–1995: Lower Risk in Rural Areas. *Diabetologia*, 1999, 42, 7, 789–792.
7. Green, A., E. A. M. Gale, C. C. Patterson. Incidence of Childhood-onset Insulin-dependent Diabetes Mellitus: The Eurodiab ACE Study. *Lancet*, 339, 1992, 905–909.
8. Humphrey, A. R. G., P. Z. Zimmet, R. F. Hamman. The Epidemiology of Diabetes Mellitus. In: *The Diabetes Annual*. Eds. S. M. Marshall, P. D. Home, R. A. Rizza. *Elsevier*, 9, 1995, 1–31.
9. Johansson, C., U. Samuelsson, J. Ludvigsson. A High Weight Gain Early in Life Is Associated with an Increased Risk of Type I (Insulin-dependent) Diabetes Mellitus. *Diabetologia*, 37, 1994, 91–94.
10. Kocova, M., M. Trucco, M. Konstantinova, J. S. Dorman. A Cold Spot of IDDM Incidence in Europe: Macedonia. *Diabetes Care*, 16, 1993, 1236–1240.
11. Kostraba, J. N., K. J. Cruickshanks, J. Lawler-Heavner et al. Early Exposure to Cow's Milk and Solid Foods in Infancy, Genetic Predisposition and Risk of IDDM. *Diabetes*, 42, 1993, 288–295.
12. La Porte, R. E., N. Tajima, H. K. Akerblom. Geographic Differences in the Risk of Insulin-dependent Diabetes Mellitus: the Importance of Registries. *Diabetes Care*, 8, 1985, Suppl. 1, 101–107.
13. Leslie, D. G., R. B. Elliot. Early Environmental Events as a Cause of IDDM – Evidence and Implications. *Diabetes*, 43, 1994, 843–850.
14. Levy-Marchal, C., C. Patterson, A. Green on Behalf of The Eurodiab ACE Study Group. Variation by Age Group and Seasonality at Diagnosis of Childhood IDDM in Europe. *Diabetologia*, 38, 1995, 823–830.
15. Savova, R., G. Popova, K. Koprivarova et al. Clinical and Laboratory Characteristics of Type I (Insulin-dependent) Diabetes Mellitus at Presentation among Bulgarian Children. *Diabet. Res. Clin. Pract.*, 34, 1996, Suppl. 5, 159–163.
16. Schoenle, E. J., S. Semadeni, L. Molinari et al. Epidemiology of IDDM in Switzerland. Increasing Incidence Rate and Rural-urban Differences in Swiss Men Born 1948–1972. *Diabetes Care*, 17, 955–960.
17. Szopa, T. M., P. A. Titcher, N. D. Portwood, K. W. Taylor. Diabetes Mellitus Due to Viruses-some Recent Development. *Diabetologia*, 36, 1993, 687–695.
18. Surwit, R. S., M. S. Schneider. Role of Stress in the Etiology and Treatment of Diabetes Mellitus. *Psychosom. Med.*, 55, 1993, 380–393.
19. Tenconi, M. T., G. Devoti, I. Albani et al. IDDM in the Province of Pavia, Italy from a Population-based Registry. A Descriptive Study. *Diabetes Care*, 18, 1995, 7, 1017–1019.
20. Tzaneva, V., V. Iotova. Childhood IDDM Incidence in Eastern Bulgaria – a 25-year Surveillance (1973–1997). *Diabetologia*, 42, Suppl. 1, 1999, 304, A84.
21. Tzaneva, V., V. Iotova, D. J. Bruining. Increase of IDDM Incidence in Bulgarian Children (1974–1995). *J. of Pediatric Endocrinology & Metabolism*, 11, 1998, 725–732.
22. Verge, C. F., N. J. Howard, L. Irwing et al. Environmental Factors in Childhood IDDM. A Population-based, Case-control Study. *Diabetes Care*, 17, 1994, 12, 1381–1389.
23. Virtanen, S. M., T. Saukkonen, E. Savilahti et al. Diet, Cow's Milk Protein Antibodies and the Risk of IDDM in Finnish Children. *Diabetologia*, 37, 1994, 381–387.

АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

В. Цанева
Катедра по педиатрия
Медицински университет
ул. „Марин Дринов“ 55
Варна 9000

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

V. Tzaneva
Department of Pediatrics
Medical University
55, Marin Drinov Str.
9000 Varna, Bulgaria

Преценка на IOF върху познанията по остеопороза, наличието на диагностична апаратура, настоящото лечение на остеопорозата и свързаните с нея фрактури. Къде сме ние?

А.-М. Борисова

Клиничен център по ендокринология и геронтология,
Медицински университет – София

IOF Questionnaire Study on Osteoporosis Awareness, Availability of Diagnostic Tools, and Current Therapeutic Approach to Osteoporosis and Related Fractures. Where we are?

A.-M. Borissova

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University – Sofia

IOF (International Osteoporosis Foundation) е предложила на някои сдружения, членувачи в нея, стандартен въпросник и така Proff. Helmut Minne (Германия)* е направил преглед на сегашната ситуация в 16 европейски страни, а именно:

Белгия	Португалия	Унгария
Германия	Испания	Чехия
Холандия	Великобритания	Полша
Италия	Швейцария	Словакия
Норвегия	Гърция	Словения
		Литва

Въпросникът включва:

- Страна
- Брой жители

- Брой фрактури на милион население:
 - шийка на бедрена кост
 - прешлен
 - други
- Процент на остеопорозните болни, провеждащи системно лечение
- Профилактика:
 - познания сред общата популация
 - познания сред лекарите
 - наличие на медикаменти
- Остеодензитометрия:
 - за изследователски цели
 - за рутинна практика
 - реимбурсиране
 - брой налични апарати

*International Osteoporosis Foundation, survey by Helmut Minne, November 1999.

РЕЗУЛТАТИ

А. Годишният брой фрактури на шийката на бедрената кост на милион жители е:

1. По-висок в северните страни:
 - от > 3000 (Норвегия)
 - до > 1000 (Белгия, Великобритания, Германия, Швейцария, Чехия, Словакия)
2. По-нисък в южните страни:
 - от < 600 (Испания)
 - до < 1100 (Словения, Португалия, Гърция)

3. Изключение правят:

- Италия – 1000–2400
- Полша – 295

Б. Познания

1. В общата популация познанията са:
 - ниски в 11 от 16 европейски страни
 - по-високи в 5 от 16 страни (Великобритания, Португалия, Норвегия, Холандия, Италия)

Нивото на познанията не зависи от икономическото положение на страната.

2. Сред лекарите познанията са:

- ниски в 12 от 16 европейски страни
- по-високи в 4 от 16 страни (Великобритания, Португалия, Холандия, Полша)

Прави впечатление, че където познанията по остеопороза на лекарите са най-високи, там и познанията на общата популация са също високи (Великобритания, Португалия, Холандия).

В. Лечение

За съжаление системно лечение на болните с остеопороза е все още изключение за цяла Европа.

1. Процентът на остеопорозните болни, провеждащи системно лечение, е нисък:

- < 10% в 9 от 16 страни
- < 20% в 5 от 16 страни (Белгия, Холандия, Германия, Италия, Испания)
- 20–50% в Полша

2. Консервативно лечение след фрактура на шийката на бедрената кост се провежда само в една от 16 европейски страни (Германия).

Г. Профилактика с хормон-заместващо лечение (ХЗЛ)

1. Как се приема от лекарите:
 - одобрява се в 9 от 16 страни

– с колебания се приема в 5 от 16 страни (Великобритания, Швейцария, Италия, Унгария, Холандия)

– категорично се отхвърля в 2 от 16 страни (Испания, Гърция)

2. Как се приема от жените:

– приема се с колебания в 6 от 16 страни (Великобритания, Швейцария, Италия, Унгария, Норвегия, Германия)

– категорично се отхвърля в 10 от 16 страни (Испания, Гърция, Белгия, Холандия, Португалия, Чехия, Полша, Словакия, Словения, Литва)

Одобрението или отхвърлянето на ХЗЛ от лекарите в една страна определя и съответното отношение на общата популация към него. Например ХЗЛ се отхвърля в Испания и Гърция, а колебливо се приема във Великобритания, Швейцария, Италия, Унгария.

Д. Роля на калция в профилактиката и лечението на остеопорозата

1. Не се приема от лекарите в 2 от 16 страни (Норвегия, Полша)

2. Приема се с колебания от лекарите в 3 от 16 страни (Германия, Италия, Словения)

3. Общата популация одобрява приема на калций

Е. Роля на витамин D в профилактиката и лечението на остеопорозата

Половината от лекарите в Европа одобряват приема на витамин D (Италия, Испания, Португалия, Словакия, Унгария, Швейцария, Литва, Норвегия), а другата половина – не.

Не се установява географска мотивация.

Общата популация следва становището на лекарите от съответната страна.

Ж. Спорт и гимнастика

Позитивен отговор са дали 7 от 16 страни (Белгия, Холандия, Норвегия, Великобритания, Швейцария, Португалия, Словения).

З. Във всички тествани европейски страни има апаратура за измерване на костната плътност:

1. За изследователски цели – в 16 от 16 страни.

2. За рутинна практика – в 13 от 16 страни (изключение – Великобритания, Испания, Литва).

3. Реимбурсира се в 9 от 16 европейски

страни (от 7 до 100\$ на измерване).

4. Не се реимбурсира в 5 от 16 европейски страни (Белгия, Норвегия, Испания, Литва, Словения).

5. Ограничено се реимбурсира в 2 от 16 европейски страни (Великобритания, Швейцария).

6. Брой на апаратите на милион жители:

– от < 1 (Литва)

– до > 10 (Белгия, Германия, Португалия, Гърция, Полша).

ИЗВОДИ

1. Познанията върху проблема остеопороза са все още ниски и сред лекарите, и сред общата популация в повечето европейски страни.

2. Фактически болните не прилагат консервативно лечение след фрактура на шийката на бедрената кост.

3. Процентът на болните с остеопороза, които провеждат лечение, е под 20% в 14 от 16 европейски страни.

4. Апаратура за измерване на костната плътност е налице, но реимбурсиране има само в 9 от 16 европейски страни.

5. Профилактика с ХЗЛ не се приема от жените в повечето европейски страни.

6. Повечето приемат за позитивна ролята на калция.

7. Болшинството игнорират ролята на витамин D.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Наличните данни за честотата на фрактурите на шийката на бедрената кост позволяват да се изчислят социалните и икономическите тежести на заболяването.

2. Познанията за заболяването са неприемливо ниски и сред лекарите, и сред общата популация.

3. Съотношението на болните с остеопороза, които провеждат лечение, и тези, които подлежат на лечение (но не го провеждат), е твърде ниско.

4. Все още е проблем разпространението на познания върху остеопорозата, касаещи

идеята за промяна в стила на живот в Европа.

5. Необходимо е да се внедрят успешни програми:

– за повишение познанията по остеопороза

– за подходяща употреба на диагностичната апаратура

– за подобрене на настоящото лечение

IOF счита, че всички ние трябва да променим действията си.

Докладът е изнесен на Конференцията на остеопорозните сдружения в Брюксел, ноември 1999 г.

КЪДЕ СМЕ НИЕ?

А. Годишен брой фрактури

Няма официални данни за годишния брой фрактури. По неофициални данни (проф. Шейтанов, д-р П. Попиванов) 4000 годишно са фрактурите на шийката на бедрената кост, което означава, че резултатът е по-лош и от този в северната страна Норвегия.

Това е най-лошият резултат в Европа.

Б. Познания – ниски и сред лекарите, и сред общата популация

В. Лечение – само ограничен брой болни с остеопороза провеждат системно лечение. Консервативно лечение след фрактура на шийката на бедрената кост се провежда епизодично.

Г. Профилактика с ХЗЛ

И лекарите, и жените в България с много силно колебание приемат ХЗЛ. Мнозина го отричат категорично въпреки аргументите за позитивния му ефект върху сърдечно-съдовия статус, болестта на Алцхаймер, остеопорозата, артериалната хипертония, захарния диабет.

Д. Роля на калция и витамин D

В България има известно увлечение в препоръките за масов прием на калций и витамин D като профилактика на остеопорозата. В тази кампания участват и доста женски сдружения от непрофесионалисти. Търговските фирми отделно провеждат подобни кампании за свои калциеви препарати. Общата популация масово приема калций и витамин D в условията на финансова невъзможност да провежда друг вид лечение или профилактика на остеопорозата. То-

ва увлечение сред лекарите и непрофесионалистите влече след себе си безконтролност и повече вреди, отколкото има полза.

Калциевата и витамин D суплементация се преценяват от лекар едва след изследване на калция и фосфора в кръвта и урината. Много внимателно се подхожда в случаите на бъбречно-каменна болест. В хода на провежданата суплементация задължително периодично се проследяват калциемията и калциурията. В случай че параметрите са извън нормата, схемата се променя или лечението изобщо се прекратява.

Странични ефекти:

- провокиране или утежняване на бъбречно-каменната болест от хиперкалциурията;
- ускоряване на атеросклеротичния процес от хиперкалциемията.

Необходимо е да се ревизира провежданата в момента кампания!

Е. Спорт и гимнастика

Едва 0,5% от жените на средна възраст в България упражняват някакъв спорт и 7% – аеробика, фитнес. Това са много скромни резултати.

Ж. Брой апарати на милион жители

В България броят на остеодензитометрите е под 1 на милион жители, което ни нарежда в задните редици и означава, че ние не можем да обхванем потенциалните си болни. По приблизителни данни общият брой засегнати в България е около 700 000. Измерването не се реимбурсира.

КАКВО КОНКРЕТНО ТРЯБВА ДА СЕ НАПРАВИ В НАШАТА СТРАНА?

1. Трябва да се повишат знанията на лекарите върху заболяването остеопороза. Тук основна роля играят университетските болници, които трябва да увеличат броя на курсовете по остеопороза за следдипломна квалификация. Знаещите лекари ще направят и общата популация знаеща.

2. Трябва да се увеличи броят на остеодензитометрите в страната, като той достигне поне 2 на 1 млн. население. Тази апаратура трябва да се дава в ръцете само на подготвени специалисти, получили сертификат за работа. IOF въвежда такива изисквания и ние трябва да се при-

държаме към международните норми.

3. Трябва да се въведе частично реимбурсиране на измерването на костната плътност за лицата с доказани рискови фактори за развитие на остеопороза (BMI < 19 kg/m², фрактури след 40-годишна възраст, ранна менопауза – под 45-годишна възраст, глюкокортикоидно лечение над 7,5 mg дневно и над 6 месеца Prednison).

4. Трябва да се въведе частично реимбурсиране на лечението при:

а) доказан фрактурен риск (T-score < -3 SD или < 64%)

Като се има предвид наше епидемиологично проучване върху 627 жени на средна възраст (от 38 до 58 г.), както и на други колеги (д-р П. Попиванов), могат да се посочат следните данни:

– 43% от жените са с намалена костна плътност, което в абсолютни цифри е равно на около 700 000

– 9% от тях (или 63 000) са във фрактурен риск

Всъщност само при тези около 63 000 жени след доказване на остеодензитометър може да се провежда реимбурсирано лечение (Fosamax, Miacalcic, Osteochin, Tridin или други налични средства).

За сравнение може да се посочи размерът на реимбурсирането в:

– Унгария – 90% след доказване от специалист

– Полша – 70% след доказване от специалист

– Чехия – 100% след доказване с остеометър (рентгенов тип)

– Словения – 100%

– Хърватска – 100% след доказване от ендокринолог и DEXA или при наличие на фрактури

– Румъния – 80% след доказване от ендокринолог

б) ранна менопауза (под 45-годишна възраст) независимо от вида ѝ (хирургична или естествена)

Тези жени само след хормонално доказана менопауза (FSH > 25–50 mIU/l – според различните автори, и нисък естрадиол) могат да провеждат реимбурсирано хормон-заместващо ле-

чение поне до 51–52-годишна възраст, когато би трябвало да настъпи естествено менопаузата им. Така те ще бъдат спасени от рисковете на ранната им менопауза (сърдечно-съдови и мозъчно-съдови заболявания, болестта на Алцхаймер, остеопороза и фрактури).

5. Национална програма за борба с остеопорозата

Необходимо е да се изработи Национална програма за борба с остеопорозата в България под егидата на Министерството на здравеопазването, която да бъде представена и в Международната остеопорозна фондация (IOF). Така страната ни ще влезе убедително в Програмата на СЗО и IOF „Декада за костни и ставни заболявания“, която официално стартира през 2000 г.

Необходимо е тази Национална програма да бъде представена в посочените международни организации, с което не само ще увеличим своя престиж, но и ще имаме възможност да получим грантове за разработка на проекти – например „Епидемиология на остеопорозата в България“, „Епидемиология на фрактурите в България“ (които са много голяма финансова тежест за бюджета на здравеопазването).

Всички виждания, изнесени по-горе, след обсъждане на съответен форум трябва да влязат в тази Национална програма и да се създадат условия здравната администрация в лицето на Министерството на здравеопазването и Здравната каса да планират своите ресурси по най-рационален и полезен за обществото начин.



VI НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

(с международно участие)

София, 4–6 октомври 2000 г.

Организатор: Българско дружество по ендокринология

Научна проблематика: физиология и патология на хормоналната секреция, диагностика на ендокринните заболявания, автоимунна ендокринна патология, новости в етиологията и лечението на ендокринните заболявания, ендокринни тумори, йод-дефицитни заболявания, метаболитен синдром, профилактика и лечение на диабетните усложнения, остеопороза, ендокринни хипертонии.

Адрес за кореспонденция:

Проф. Драгомир Коев
Българско дружество по ендокринология
ул. „Д. Груев“ 6, София 1303
тел. 02/87 14 97 или 987 72 01 (2, 3), втр. 201
факс 02/87 41 45

II НАЦИОНАЛЕН КОНГРЕС ПО ДЕТСКО-ЮНОШЕСКА ГИНЕКОЛОГИЯ И ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

ще се състои в София от 12 до 14 октомври 2000 г., организиран от Секцията по детско-юношеска гинекология към Българското дружество по акушерство и гинекология.

Адрес на организационния комитет:

доц. Б. Налбански и д-р М. Сираков
ДУБ „Майчин дом“,
ул. „Здраве“ 2, София 1431,
тел. 51-66-444, факс 51-72-66,
E-mail: msirac@medmail.com

УКАЗАНИЯ ЗА АВТОРИТЕ / INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Списание

ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ISSN 1310-8131

Българско дружество по ендокринология

Journal

ENDOCRINOLOGIA ISSN 1310-8131

Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

Адрес на редакционната колегия:

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

Editorial Board Address for Correspondence:

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

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

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

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

The journal of the Bulgarian Society of Endocrinology „Endocrinologia“ is published in 4 issues per year. It accepts for publication original research articles, case reports, short communications, reviews, opinions on new medical books, correspondence and announcements for scientific events (congresses, symposia, etc) in all fields of clinical endocrinology. The journal is published in Bulgarian. The detailed abstracts and the titles of the articles, the names of the authors and institutions as well as the text to the illustrations (figures and tables) is printed in Bulgarian and English. 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).

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

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

Структурата на статиите трябва да отговаря на следните изисквания:

Титулна страница

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

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

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

Основен текст на статията

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

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

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

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

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

Title page

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

Text of the article

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

Illustrations

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

Илюстрации и таблици

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

Книгопис

Книгописът се представя на отделен лист. Броят на цитираните източници е препоръчително да не надхвърля 15 (за обзорите до 30), като 2/3 от тях да бъдат от последните 5 години. Подреждането става по азбучен ред (първо на кирилица, после на латиница), като след поредния номер се отбелязва 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.

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

References

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

Examples:

Reference to a journal article:

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

Reference to a book chapter:

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

Submission of manuscripts

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

Глава (раздел) от книга:

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

Адрес за кореспонденция с авторите

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

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

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

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

Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence

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

Всяка седмица

ФОРУМ

МЕДИКУС

*вестникът
на специалистите
в медицината*

София 1431, ул. „Св. Георги Софийски“ 1
тел. (02) 54 02 23, 54 13 40, факс (02) 54 32 58

С този талон може да се абонира за списание **ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** за 2000 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 2000 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)

<http://www.medicalnet-bg.org>

Главен редактор
Проф. Боян Лозанов

Научен секретар
Доц. Филип Куманов

Отговорен редактор
Румен Нинов

Стилов редактор
Багра Делчева

Редактор на английския текст
Крикор Меликсетян

Първа корица и графичен
дизайн
Румен Нинов

Издателска къща "БЕТАПРИНТ"
София, ул. „11 август“ №1А
тел. 987 77 22

Печат "График - К"
София, ул. „Поп Груйо“ № 40
тел. 47 22 39

ТАЛОН ЗА АБОНАМЕНТ

Подател:

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

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