



ISSN 1310-8131

Том IX / Volume IX

Книжка 4 / Number 4, 2004

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA

Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СНМД в България

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

**Гл. редактор:** Боян Лозанов  
**Научен секретар:** Филип Куманов

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

**Редакционна колегия:**

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

**Editorial Board:**

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

**Редакционен съвет:**

П. Ангелова-Гатева, Б. Василева,  
Л. Дянков, Ал. Александров, М. Андреева,  
Н. Овчарова, Т. Сечанов, Ив. Цилинков

**Advisory Board:**

P. Angelova-Gateva (Sofia), Al. Alexandrov (Sofia),  
M. Andreeva (Sofia), L. Diankov (Sofia),  
N. Ovcharova (Sofia), T. Sechanov (Sofia),  
B. Vasileva (Sofia), I. Tzinlikov (Pleven)

**Международен научен съвет:**

М. Богоев (Скопие), А. Булатов (Москва), Ф.  
Деланж (Брюксел), Г. Ердоган (Анкара),  
К. Жафиол (Монпелие),  
Е. Збранка (Яш), А. Изидори (Рим),  
Б. Каранфилски (Скопие),  
П. Кендъл-Тейлър (Нюкасъл на Тайн),  
М. Кокулеско (Букурещ), Г. Красас (Солун),  
Д. А. Кутрас (Атина),  
Дж. Лазарус (Кардиф), Е. Нишлаг (Мюнстер),  
А. Пинкера (Пиза), С. Рефетоф (Чикаго),  
М. Серрано Риос (Мадрид),  
Й. Фьовени (Будапеща)

**International Scientific Board:**

M. Bogoev (Skopie), A. Bulatov (Moscow),  
M. Coculescu (Bucharest),  
F. Delange (Brussels), G. Erdogan (Ankara),  
J. Fovenyi (Budapest), A. Isidori (Rome),  
C. Jaffiol (Monpellier), B. Karanfilski (Scopie),  
P. Kendall-Taylor (Newcastle upon Tyne),  
D. A. Koutras (Athens), G. Krassas (Thessaloniki),  
J. H. Lazarus (Cardiff), E. Nieschlag (Münster),  
A. Pinchera (Pisa), S. Refetoff (Chicago),  
M. Serrano Rios (Madrid), E. Zbranca (Jasi)

Списанието се индексира от:  
• ExtraMed (London)  
• Elsevier Science (Amsterdam)  
• Raymon Mulford Library (Ohio)  
• Bulgarian Citation Index

ISSN 1310-8131

Списание

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ

том IX, книжка 4, 2004

## Съдържание

### Обзори

**Филип Куманов**

Репродуктивното здраве и хормоналното равновесие на мъжа – предизвикателства пред съвременната медицина ..... 184

### Оригинални статии

**Г. Петровски, Ч. Димитровски, Т. Миленкович**

Клинично приложение на Система за продължително глюкозно мониториране при пациенти със захарен диабет тип 1 ..... 189

**Ж. Геренова, В. Гаджева, С. Попова, С. Боева, Д. Пенкова**

Антиоксидантен статус при пациенти с хипотиреоидизъм ..... 195

**А. Куртев, А. Костова**

Случай на Амиодарон индуцирана тиреотоксикоза ..... 202

**Драгомир Коев, Лидия Коева**

Резултати от лечението на лица със затлъстяване и нарушена гликемия на гладно с Metformin ..... 207

**М. Орбецова, И. Атанасова, Б. Милчева, Р. Шигарминова, Н. Асланова, С. Захариева**

Хормони на мастната тъкан при жени с различен морфотип наднормено тегло ..... 214

**А. Ангелов, Е. Ангелова, В. Сиракова**

Коронарни рискови фактори и тяхната корекция при болни със захарен диабет - анализ на състоянието в една обща лекарска практика ..... 224

### Книнична практика

**Анна-Мария Борисова**

Участие на средствата за масова информация в програмите за обучение на обществото по остеопороза..... 231

### Хроника

..... 237

### Указания за авторите

..... 240

Адрес на редакционната колегия: Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“  
ул. “Д. Груев” №6, 1303 София; тел. (0359) (02) 987 7201; факс (0359) (02) 874 145  
Проф. Б. Лозанов – главен редактор (GSM 0888/68 03 43), доц. Ф. Куманов – научен секретар <http://www.medicalnet-bg.org>

Journal

**ENDOCRINOLOGIA**

volume IX, number 4, 2004

*Contents*

**Reviews**

*Philip Kumanov*

Reproductive health and hormonal balance in human males challenges for the modern medicine ..... 184

**Original articles**

*G. Petrovski, C. Dimitrovski, T. Milenkovic*

Clinical Performance of Continuous Glucose Monitoring System in Type 1 Diabetics ..... 189

*J. Gerenova, V. Gadjeva, S. Popova, S. Boeva, D. Penkova*

Antioxidant status in patients with hypothyroidism ..... 195

*A. Kurtev, A. Kostova*

A case of Amiodarone-induced thyrotoxicosis ..... 202

*Dragomir Koev, Lidia Koeva*

Treatment of subjects with obesity and impaired fasting glucose with Metformin ..... 207

*M. Orbetzova, I. Atanassova, B. Milcheva, R. Shigarminova, N. Aslanova, S. Zacharieva*

Adipose tissue hormones in women with different morphological types of overweight ..... 214

*A. Angelov, E. Angelova, V. Sirakova*

Coronary risk factors and their modification in patients with diabetes mellitus - analysis of the status in a single general practice ..... 224

**Clinical practice**

*Anna-Maria Borissova*

Participation of newspapers and magazines in the programs for society Teducation on osteoporosis ..... 231

**Chronicle**

..... 237

**Instructions to Authors**

..... 240

**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>

## Репродуктивното здраве и хормоналното равновесие на мъжа – предизвикателства пред съвременната медицина

Филип Куманов

Клиничен център по ендокринология и геронтология  
Медицински Университет – София

## Reproductive health and hormonal balance in human males challenges for the modern medicine

Philip Kumanov

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology  
Medical University – Sofia

### Резюме

В началото на 21-и век медицината е изправена пред редица предизвикателства, свързани със здравето на мъжете. Андролозите са необходими повече от всякога, за да извършват точна диагноза и да осъществяват подходящо лечение. Рекombинантните човешки гонадотропини и интрацитоплазменото инжектиране на сперматозоиди (ICSI) са едни от най-големите завоевания на репродуктивната медицина, но от друга страна *in vitro* процедурите, включително ICSI представляват само симптоматично третиране и не водят до излекуване. Специално внимание заслужават нарушенията в развитието и във функционирането на мъжкия репродуктивен тракт, чиято честота се увеличава през последните няколко десетилетия. Тези от-

### Abstract

Medicine at the beginning of the 21st century is confronted with many severe disorders of the male health. Andrologists are now needed more than ever, in order to diagnose the male properly and advocate the correct therapy. Recombinant human gonadotrophins and intracytoplasmic sperm injection (ICSI) are among the greatest achievements of reproductive medicine. On the other hand *in vitro* procedures and ICSI only provide symptomatic treatment and no cure. Special attention deserve disorders of the development and function of the male reproductive tract. Their incidence has increased over the past decades. It has been argued that this tendency in reproductive abnormalities in the human males may be related to the environmental oestrogens. At any

---

клонения в мъжката репродуктивна система се свързват с естрогенизацията от околната среда. Във всички възрастови периоди, от вътреутробното развитие до старостта, здравето на мъжа поставя множество специфични проблеми, които медицината ще трябва да решава.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** стареене, еректилна дисфункция, мъжки стерилитет, тестостерон, естрогенизация

---

В медицината господства известна неравнопоставеност на половете. Хормоналната контрацепция при жените има вече 40 годишна история. Появиха се отделни оптимистични съобщения, но все още не са утвърдени аналогични средства за мъжа, които да бъдат сигурни и безвредни. Силният пол също трябва да спомогне за намаляване на пренаселеността на планетата.

Проучванията върху специфичните проблеми на мъжете в преходната към старостта възраст също изостават значително. Не е по-различно и положението със заместващото лечение с хормони. Жените са облагодетелствани и по отношение на остеопорозата. Дори има опасност сред широките слоеве от нашите потенциални пациенти да се създаде крайно опасната представа, че едва ли не само жените страдат от това усложнение. Напротив. В самото начало на новото столетие бе изказано мнението, че остеопорозата в силния пол повдига повече въпроси, отколкото са готовите вече отговори (по 1).

Тези насоки на научноизследователската и практическата дейност пораждат впечатлението, че мъжът е пренебрегван от съвременната медицина, или поне от нейни важни клонове. Действително ли грижите за здравето му са по-скромни в сравнение с вниманието, отделяно на жената? Или представата е илюзорна? Въпреки натрупаните данни все още няма отговори на фундаментални въпроси. Намаляването на тестостерона у мъжа с възрастта израз на адаптация ли е или обратно – проява на нарушено приспособяване? Какво е значението на системните заболявания за промените в репродуктивната ос?

age from the intrauterine development till senescence male health is related to many specific problems, which have to be solved in future.

---

**KEY WORDS:** ageing, erectile dysfunction, male sterility, testosterone, oestrogenization

---

Ще бъде ли подобро качеството на живота на стареещите мъже с метода на заместващото лечение с хормони, утвърден вече за следменопаузалните жени? Общо взето понастоящем не се оспорва твърдението, че никои не е стар за заместващо лечение с тестостерон. Освен традиционните вече инжектабилни и перорални препарати предлагат се и кожни лепенки; предстои навлизането на лигавични (букални) средства. Не бива обаче да се забравя, че на заместващо лечение с тестостерон подлежат мъжете с клинични и хормонални данни за андрогенна недостатъчност (1, 4).

Това, което днес бива наричано метаболитен синдром, е описано за пръв път от Giovanni Battista Morgagni в самото начало на 18-ти век (4). Той специално отбелязва, че само богатите биват засегнати. Коренните социални преобразования през 20-ти век доведоха между другото и до „демократизиране“ на болестите; някои, например подагратата, столетия наред присъщи единствено на привилегированите, обхващаха сега и широките слоеве от населението. От тази „всенародна“ тенденция не се отклоняват затлъстяването и метаболитният синдром. Освен, че застарява, човечеството и затлъстява. Това е отличителна черта за напредналите, ала и за развиващите се страни. В световен мащаб се отчита увеличаване на теглото с около 500,0 на човек за година (4).

В непосредствена връзка със затлъстяването и с метаболитния синдром е повишеният сърдечно-съдов риск. Постепенно се преодолява опростената представа, според която мъжките полови хормони, андрогените, пряко съдействат за развитието на сърдечно-съдовите заболявания. До-

казано е, че под влияние на тестостерона нивото на лептина се понижава (9). Неотдавна бяха установени рецептори за тестостерон и за дихидротестостерон в абдоминалната мастна тъкан у мъжете (1). Същата намалява под действието на андрогените. Тестостеронът мобилизира мазнините, увеличавайки броя на  $\beta$ -адренорецепторите в мембраната на адипоцитите и така стимулира липолизата. Днес вече е ясно, че андрогените противодействат на натрупването на висцералната мастна тъкан, но само у мъжете. Значението на тестостерона за сърдечно-съдовата система се свежда може би до влиянието му не само и не толкова върху липидния профил, а до въздействието му върху хемостазата и/или на съдовата стена по независим от мастната обмяна механизъм. Известно е, че тестостеронът действа фибринолитично. Резултатите от наши собствени изследвания показваха, че нормалната секреция на тестостерона в репродуктивна възраст у мъжете не е предпоставка за повишена концентрация в системното кръвообращение на ендотелина, един от най-мощните вазоконстриктори, тясно свързан с атеросклерозата (5). Намаляването на андрогените предизвиква резистентност спрямо инсулина. У жените е точно обратното – хиперандрогенията протича с намалена чувствителност към инсулина и с повишаването му в серума. Няма обяснение за тази поразителна разлика между половете. Ясно е обаче, че оптималното ниво на андрогените не е неблагоприятно по отношение на риска от сърдечно-съдови заболявания. От друга страна, през последните няколко години стана ясно, че съдово обусловената еректилна дисфункция изпреварва с няколко месеца или дори с години проявите на генерализираната атеросклероза, поспециално на коронарната недостатъчност. Ето защо еректилната дисфункция възвестява и така съдейства за откриването на исхемичната болест на сърцето.

Макар да се срещат у млади хора, нарушенията на ерекцията зачестяват след 40 години. В определени групи разпространението е много широко, напр. над 50% от болните със захарна болест имат еректилна дисфункция. С годините нарушението наистина зачестява, но то не е неизбежна последица на стареенето и има многофакторен произход. Освен че се отразява неблагоп-

риятно върху психическото и физическото състояние на засегнатите, еректилната дисфункция подронва и междуличностните взаимоотношения, въвличайки и партньорките, съответно съпругите в страданието. Очевидно нарушението е от първостепенно значение за здравеопазването.

Едва през последните две десетилетия драматично се задълбочи и разшири разбирането за еректилните механизми, по-специално познанията за ролята на азотния окис за отпускане на гладката мускулатура. Създадох се предпоставки за преодоляване на емпиричния подход и за изграждане на научно обосновани стратегии за третиране на еректилната дисфункция. През 1998 г., бе разрешен за употреба първият инхибитор на фосфодиестераза тип 5. Човечеството стана свидетел как силденафил цитрат се превърна във виагра! Медикаментът, проучван за лечение на гръдни болки при мъже с исхемична болест на сърцето, се оказа мощно, сигурно и безопасно средство за третиране на еректилната дисфункция. През двадесетте години на 20-ти век, Alexander Fleming, охарактеризиран от Hans Selye като небрежен микробиолог и гениален учен, успява да мобилизира гъбичките срещу бактериите в полза на хората. Сега, непосредствено преди края на столетието, прозорливостта на задълбочени изследователи отприщи пътя за радикално повлияване на еректилните нарушения. Виагра предизвика революция във възприятието и лечението на еректилната дисфункция. Нейната висока ефективност (75 - 80%) и лесното ѝ приложение мотивираха болните да потърсят лекарска помощ, да споделят сексуалните си проблеми и да приемат медикамента. Днес най-напред се прибегва до перорално лечение и сексуална терапия (12). Лекарят разполага вече с четири медикамента за перорално приложение. Три от тях са периферно действащи инхибитори на фосфодиестераза тип 5 – Viagra (sildenafil citrate), Cialis (tadalafil) и Levitra (vardenafil), другият е централен допамин агонист – сублингвален апоморфин (Uprima/Ixense). Виагра е единственият медикамент, с който е натрупан 6 годишен непосредствен клиничен опит. За това сравнително кратко време с препаратите са лекувани повече от 20 милиона мъже по света; той е одобрен от регулаторните органи на повече от 119 страни, включително и

---

нашата. Предстои да бъде натрупан опит с другите медикаменти и те да бъдат утвърдени след доказване на преимуществата си.

В развитите страни, включително и у нас, близо 15% от брачните двойки в репродуктивна възраст нямат деца против волята си (10). В около 40% от случаите вината е у мъжа. Това, обаче, е само видимият връх, защото данните се отнасят единствено за семейните, които търсят лекарска помощ и не обхващат онези, които не подозират, че са безплодни, или не искат да се изследват и да се лекуват. Пак към края на току що отминалия век бе отбелязан значителен напредък в диагностицирането и в третирането на мъжкото безплодие. Лечението на редица форми бива поставено на научни основи или върху здравата емпиричност. Добри резултати се постигат, включително и в нашата клиника, при лечение с човешки гонадотропини. Предпоставките за успех са точната диагноза, системното и продължително, без прекъсване, приложение. При мъжете, за разлика от жените, няма опасност от свръхстимулиране.

Втрематъчното инсеминиране с донорска сперма е обичаен начин за третиране на бездетни двойки, при които причината е у мъжа и не може да бъде премахната със съвременните медикаментозни средства (2). Въвеждането на интрацитоплазменото инжектиране на сперматозоиди (ICSI) преди десетина години позволи хомоложно зачатие при много от тежките случаи на безплодие у мъжа (2). Безспорно ICSI е едно от епохалните постижения на репродуктивната медицина. То откри нови, неподозирани възможности за третиране на мъжкото безплодие. При него един единствен сперматозоид бива инжектиран пряко в цитоплазмата на яйцеклетката (10). След въвеждането на този метод много от гинекологите ликуваха и предричаха края на андрологията. Динамичното развитие на теорията и практиката още веднаж потвърди непредсказуемостта на медицината.

Специалистите по мъжко здраве сега са необходими повече от всякога, за да диагностицират правилно търсещите консултация мъже и момчета, за да преценят дали е необходима асистирана репродукция или лечението ще бъде с медикаменти, включително хормони. Не

бива да се забравя, че ICSI, както впрочем и *in vitro*, предлага единствено симпатично лечение и не води до излекуване (7). Много, ако не и всички двойки, третирани сега с асистирана фертилизация, биха предпочели създаването на потомство да не се отделя от акта на любовта. Възделението на всички нормални хора е сдобиването им с деца да бъде венец на интимността в естествени условия, а не в лаборатории с помощта на епруветка, което неминуемо поражда отчуждение. Задача на бъдещето е да се изяснят причините и патогенезата на много от формите на мъжкото безплодие, за да бъдат утвърдени още по-действени и приемливи методи на лечение.

Проблемите на мъжа не се свеждат само до фертилитета. Застаряването на човечеството не дава основание да бъдат пренебрегвани проблемите на децата и на младежите. Пубертетът също е критичен период в живота. Той зависи от нервната система, ендокринните жлези и факторите на околната среда. Механизмът на взаимодействието им е все още неизвестен. Нормалното протичане на пубертета е предпоставка за здравето през следващите етапи от живота. Отклоненията трябва да се установяват рано и да се отстраняват своевременно.

През последните 30-50 години зачестват нарушенията в развитието и във функцията на мъжката репродуктивна система. В много страни е установено увеличаване на случаите с крипторхизъм, хипоспадия, тестикуларен рак (8, 10, 11). Същевременно отбелязва се тенденция за намаляване на еякулатния обем и на броя на сперматозоидите у нормални мъже в сравнение с предишните поколения (3, 10). Предполага се, че влошеното качество на спермата, рактът на тестисите, недесцендираните гонади и хипоспадията са симптоми на единно заболяване, наречено синдром на тестикуларна дисгенезия (6). Отклоненията, изглежда, настъпват в резултат на неблагоприятни фактори от околната среда или от начина на живот. Има сериозни основания да се мисли, че причината е в прекомерното действие на естрогени по време на вътреутробното развитие, *in utero* (8). През 1990 г. бе изразено мнението, че средата, в която хората сега живеят, може да бъде опри-

личена фактически на „море от естрогени“ (8). Изследвания посочват, че ракът на гърдата у майката представлява значителен рисков фактор за злокачествен тумор на тестиса у синовете ѝ. Естрогените проникват в организма с храната, предимно чрез млякото, от растенията и с химикали (8). Така наречените слаби естрогени могат да действат по-силно във фетуса и у новороденото, отколкото в зрелия организъм (8). Изглежда човешкият семенен епител е по-раним от токсини, отколкото са тестисите на животни и репродуктивната система е изключително

чувствителна по време на развитието си (10). В сравнение с други клонове на медицината, изследванията върху тестикуларните нарушения изостават твърде много.

Ще успее ли науката да изкубне мъжа от мъртвата хватка на естрогенизацията? Проблемът безусловно е едно от предизвикателствата пред бъдещето. Решението очевидно ще зависи от цялото общество, не само от усилията на медицината и биологията. Проблемите са твърде остри и са от значение за цялото човечество, за да бъдат пренебрегнати.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Куманов Ф. Климактериум у мъжа? *АБ Струго*, С., 2002, 100 с.
2. Allamaneni S.S.R., I. Bandaranayake, A. Agarwal Use of semen quality scores to predict pregnancy rates in couples undergoing intrauterine insemination with donor sperm. - *Fertil Steril*, 82, 2004, 3, 606-611.
3. Eliasson R. Sperm count and fertility: facts and myths - In: *Oligozoospermia Recent progress in andrology*, G. Frajese et al (eds), *Raven Press*, New York, 1981, 1-7.
4. Gooren L.J.G. Male ageing and health, 2004, personal communication
5. Kumanov Ph., A. Tomova, G. Kirilov, L. Dakovska, A. Shinkov Increased plasma endothelin levels in patients with male hypogonadism - *Andrologia*, 34, 2002, 29-33.
6. Kumanov P., A. Tomova, S. Hubaveshki, B. Avramova Testicular dysgenesis syndrome, gynaecomastia and varicocele in eastern Bulgaria - *Andrologia*, 36, 2004, 4, 201-202.
7. Nieschlag E. Andrology at the end of the twentieth century: from spermatology to male reproductive health - *Int J. Androl.*, 20, 1997, 129-131.
8. Sharpe R.M., N.E. Skakkebaek Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? - *Lancet*, 341, 1993, 1392-1396.
9. Sih R., J.E. Morley, F.E. Kaiser et al Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial - *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1997, 6, 1661-1667.
10. Skakkebaek N.E., A. Giwercman, D. de Kretser Pathogenesis and management of male infertility - *Lancet*, 343, 1994, 1473-1479.
11. Skakkebaek N.E., N. Keiding Changes in semen and the testis - *BMJ*, 309, 1994, 6965, 1316-1318.
12. Stief C.G. Pharmacological treatment of erectile dysfunction - *Andrologia*, 36, 2004, 4, 145.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. д-р Филип Куманов, к.м.н.  
1303 София, ул. Дамян Груев 6  
Клиничен център по ендокринология и геронтология  
Тел. 987 72 01, факс: 987 41 45,  
e-mail: phkumanov@lycos.com

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Philip Kumanov, MD, PhD  
Clinical Center of Endocrinology & Gerontology,  
Damian Gruev St. 6 1303 Sofia, Bulgaria  
Phone: + 3592 987 72 01, fax: + 3592 987 41 45  
e-mail: phkumanov@lycos.com

# Клинично приложение на Система за продължително глюкозно мониториране при пациенти със захарен диабет тип 1

Г. Петровски, Ч. Димитровски, Т. Миленкович

Клиника по ендокринология, диабет и болести на обмяната

Медицински факултет, Университет „Св. Св. Кирил и Методий“ – Скопие, Македония

## Clinical Performance of Continuous Glucose Monitoring System in Type 1 Diabetics

G. Petrovski, C. Dimitrovski, T. Milenkovic

Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders

Medical Faculty, University „Sv. Sv. Kiril i Metodij“ – Skopje, Macedonia

### Резюме

**Цел:** Да се определи дали 3-дневния гликемичен профил е достатъчно репрезентативен за цялостния метаболитен контрол и да се оцени клиничното приложение на системата за продължително глюкозно мониториране (CGMS) при пациенти с тип 1 захарен диабет.

**Материали и методи:** В проучването, проведено в поликлиниката към Клиника по ендокринология, Скопие, бяха включени 18 пациенти със захарен диабет тип 1 (7 мъже и 11 жени, средна възраст  $26,7 \pm 4,6$  г). Средният  $HbA_{1c}$  при пациентите беше  $8,7 \pm 1,6\%$  и всички бяха на интензифицирано инсулинолечение (4 апликации на ден). Проведе се CGMS (Minimed CGMS gold) в продължение на 72 часа. Резултатите бяха обсъдени заедно с пациентите и бяха направени съответни промени в дозирането на инсулина.  $HbA_{1c}$  беше проследен след 3 месеца.

### Abstract

**Objective:** To determine whether a 3-day glucose profile is sufficiently representative of the whole metabolic control of a patient and to evaluate the clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patient.

**Materials and methods:** Eighteen type 1 diabetics (male 7, female 11, mean age:  $26,7 \pm 4,6$  years) were included in the study at Department of outpatients in Clinic of Endocrinology-Skopje. Mean  $HbA_{1c}$  was  $8,7 \pm 1,6\%$ . All patients were treated with intensive insulin therapy (4 daily injections). CGMS (Minimed CGMS gold) was performed for 72 hours. Results were discussed with the patient and insulin treatment was adjusted. Three months later  $HbA_{1c}$  was performed.

**Results:** CGMS profiles verified blood glucose (BG) excursions unrecognised by self-monitoring measurements in all patients. A mean of

---

**Резултати:** Посредством профилите получени чрез CGMS при всички пациенти се установиха екскурзии на гликемията, които се пропускат при самоконтрола. Бяха регистрирани средно по  $0,9 \pm 1,2$  безсимптомни нощни или ранни сутрешни хипогликемични епизода на пациент. Стойности на гликемията над 22,2 mmol/l поради хипогликемии бяха регистрирани при 6 пациента. Продължителни хипергликемични периоди (дефинирани като гликемия над 14 mmol/l в продължение на 5 часа) бяха отетени при 8 души. При четири пациенти беше наблюдавана утринна хипергликемия.

**Заклучение:** Тридневния гликемичен профил, получен чрез CGMS отразява цялостния метаболитен контрол на пациентите. CGMS се осъществява лесно. Беше установено понижение на HbA<sub>1c</sub> при нашите пациенти след два месеца.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет тип 1, гликемичен контрол, продължително глюкозно мониториране.

---

$0,9 \pm 1,2$  asymptomatic nocturnal hypoglycemic events per patient was registered with CGMS during the night and early morning. Glucose period over 22,2 mmol/L were registered in 6 patients, due to hypoglycemic event. Prolonged period of hyperglycemia (blood glucose values > 14 mmol/L for 5 hours) was recorded in 8 patients. Four patients were found to have the Dawn phenomenon (elevation in glucose level during the early morning).

**Conclusion:** A 3-Day Glucose profile obtained by CGMS is representative of the whole metabolic control of the patient. CGMS is easy to perform and, there was an improvement of HbA<sub>1c</sub> in our study after 2 months.

---

**KEY WORDS:** type diabete mellitue, glycemich control, continuouns, glucose monitoring.

---

## Introduction

The major objective in the treatment of patients with Diabetes Mellitus (DM) type 1 is to maintain blood glucose levels near to the normal values and to obtain levels of HbA<sub>1c</sub> close to 7%. Self-monitoring of blood glucose (SMBG) is very important in the management of diabetes. American Diabetes Association suggests that patients with DM type 1 should measure their blood glucose at least three to four times daily (1). The SMBG is inconvenient, because it gives partial and incomplete picture of blood glucose fluctuations during the day. Frequent SMBG is often not accepted by the patients, because it is invasive and painful. The results of the Diabetes Control and Complications Trial (2) demonstrated that intensive insulin therapy was associated with a threefold increase in the occurrence of severe hypoglycemia (2). The recent availability of a home continuous glucose

monitoring system (CGMS) represents an important advance in the management of subjects with type DM type 1 (02,4). The CGMS is manufactured by Medtronic-Minimed, which offers the demands of intensive insulin therapy with the intensive monitoring of blood glucose levels (4). The performance of CGMS has been previously evaluated against blood glucose measurements obtained using patients' home blood glucose meter readings according to Medtronic criteria (5), but only limited experimental data are available on CGMS performance compared with plasma glucose determinations using the more accurate glucose oxidase method for blood glucose determination (6). The CGMS is a holter-style sensor system and continuously monitors (every 5 minutes, 288 measurements daily) interstitial glucose levels. It consists of four components: 1) a pager-

sized glucose monitor, 2) a sterile disposable subcutaneous glucose sensor, 3) a cable that connects the sensor to the monitor, and 4) a com-station that enables data stored in the monitor to be downloaded into a computer. The glucose sensor is inserted in the abdominal subcutaneous tissue, and it converts measured interstitial glucose levels into an electrical current (based on enzyme glucose oxide). CGMS is designed to provide continuous glucose measurements in the range of 2,2-22,2 mmol/L for up to 72 hours (7).

**Снимка 1.** Холтер система за продължително глюкозно мониториране с размер на пейджер.  
**Picture 1.** A-holter style CGMS in pager size



The initial studies on the CGMS were performed in adult subjects (7,10). These studies showed that the system is well tolerated by adult patients with DM type 1. Additional research has shown that the information obtained allows the patient and health care team to adjust the timing and dosage of insulin and the meal plan to improve glycemic control, resulting in an average decrease in HbA<sub>1c</sub> from 9,9 to 8,8% after 5 weeks (2). Chase et al. (5) studied continuous glucose monitoring in pediatric patients to determine whether it could help recognize nocturnal hypoglycemia or lower HbA<sub>1c</sub>. Another study of 11 patients with DM type 1 showed the decrease of HbA<sub>1c</sub> by  $0,36 \pm 0,07\%$  in the CGMS group compared with  $0,2 \pm 0,2\%$  in the control group.

There is no published information of use of CGMS on adult patients with type 1 in Republic of Macedonia. This is the first study in our country of clinical performance of CGMS in patients with DM type 1 on intensive insulin therapy (multiple daily insulin injection).

#### **Aim of the study**

The aim of this study is to

- Determine whether a 3-day glucose profile is sufficiently representative of the whole metabolic control of a patient;
- Determine whether it is possible to reduce HbA<sub>1c</sub> levels after the modifications suggested by CGMS
- Evaluate the clinical performance of CGMS as a routine method of outpatients with DM type 1 at our Clinic

#### **Materials and Methods**

##### **Patient selection**

Eighteen patients with DM type 1 were recruited in this study at Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders in Skopje, Macedonia. The study started in February 2003. Inclusion criteria were HbA<sub>1c</sub> value  $> 8,0\%$  associated with one of the following clinical problems: elevated fasting blood glucose levels or suspected dawn phenomenon; glycemic excursion with exercise; insulin needs  $> 1-1,5$  units/kg/day; widely fluctuating blood glucose levels. Patients with recurrent hypoglycemia, hypoglycemia unawareness, or suspected nocturnal hypoglycemia combined with an HbA<sub>1c</sub> level  $< 8,0\%$  were also eligible. After initial explanation what a 3-day sensor-wear entailed, all subjects agreed to wear the sensor for a 3-day period. All patients agreed to participate and signed informed consent. The mean age of the subjects was  $26,7 \pm 4,6$  years. There were 7 male and 11 female patients. The patients had a mean duration of diabetes of  $6,7 \pm 4,2$  years and a mean HbA<sub>1c</sub> of  $8,7 \pm 1,6\%$  before CGMS. All patients took three to four insulin injections per day (three times short or rapid-acting insulin and once in the evening intermediate-action insulin).

### Study methods

All patients were instructed in the use of the CGMS device and were asked to enter at least four daily SMBG measurements into the instrument for calibration. One hour training session was performed on each patient for using the CGMS. After the insertion and initial calibration, patients were asked to keep detailed written records of any particular event (insulin dose, food intake, physical activity etc.) and to enter these events into the monitor in their routing living (outpatients). The system was well tolerated by all patients. After 3 days, patients came back at the Clinic, the data was downloaded via the Com-Station using the Mini Med Solutions Software version 2,0b (MiniMed, Sylmar, CA). The following numbers of glucose periods were analysed

- Glucose periods  $< 2,2$  mmol/L
- Glucose periods  $> 22,2$  mmol/L
- Rapid glycemc excursions (increase or decrease of glucose values  $> 11$ mmol/L in period of 3-4 hours)

- Prolonged period of hyperglycemia (blood glucose values  $> 14$  mmol/L for 5 hours)

- Preprandial and postprandial (2 hours) glucose levels on each main meal (breakfast, lunch and dinner).

The records from the CGMS were analysed together with the patients. After the analyses, particular recommendations were given to each patient:

- Change in short or rapid acting insulin
- Change in intermediate insulin (morning or evening)

- Change in treatment of hypoglycemia
- Nighttime change due to Dawn phenomenon

- Modification of regimen for glycemc food
- Alteration in the approach of physical activity

HbA<sub>1c</sub> was measured by high-performance liquid chromatography, (normal range 3,8-5,8%), before entering the study and 2 months after wearing the CGMS.

### Statistical analysis

Statistical analyses were made using the Program Statistica v2,0. Student's t test was performed on mean values of HbA<sub>1c</sub>. All results nominally significant at  $p < 0,05$  were indicated.

### Results

The CGMS was well tolerated by all patients. The mean duration of sensor-wear was  $71,3 \pm 10,4$  hours. A total number of 36c8 events (meal, exercise, physical activity) per patients were entered in the monitor during CGMS use. In the logbooks, there were  $12,6 \pm 5$  SMBG measurements during the three-day wearing of CGMS.

A mean of  $0,9 \pm 1,2$  asymptomatic nocturnal hypoglycemic events per patient was registered with CGMS during the night and early morning.

Glucose period over 22,2 mmol/L were registered in 6 patients, due to hypoglycemic event.

Prolonged periods of hyperglycemia (blood glucose values  $> 14$  mmol/L for 5 hours) were recorded in 8 patients.

Four patients were found to have the Dawn phenomenon (elevation in glucose level during the early morning).

The preprandial glucose measurements with CGMS showed seven patients had a high breakfast pattern, six had high lunch pattern and six had high dinner pattern, whereas one patient had low breakfast pattern, two had low lunch pattern and four had low dinner pattern.

There were no low postprandial patterns. Ten patients had high postbreakfast pattern, nine had high postlunch pattern and seven had high post-dinner pattern.

**Таблица 1.** Брой на препрандиални и постпрандиални криви при пациенти след 3-дневно продължително глюкозно мониториране.

**Table 1.** Number of preprandial and postprandial patterns in patients after three day CGMS

	Preprandial	Postprandial
<b>Breakfast</b>		
Low	1	/
High	7	10
<b>Lunch</b>		
Low	2	/
High	6	9
<b>Dinner</b>		
Low	4	/
High	6	7

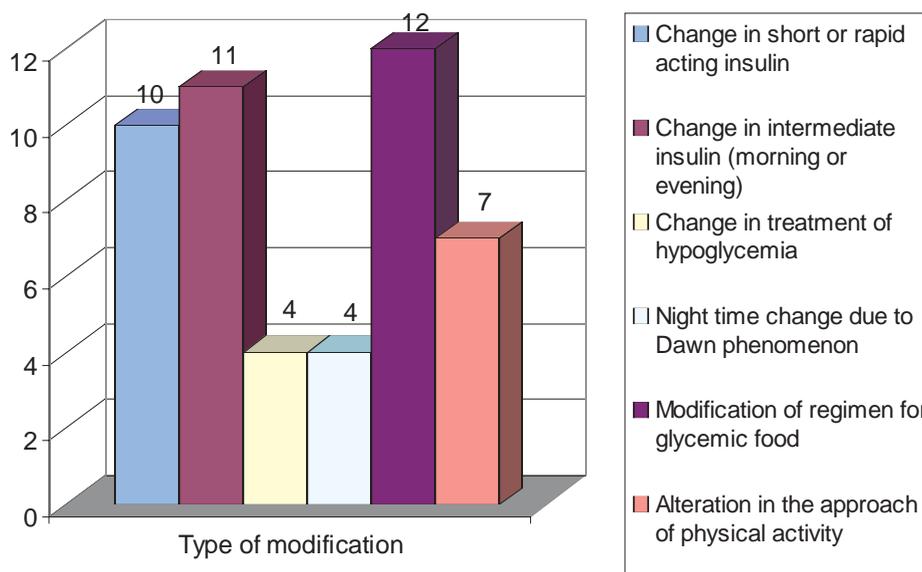
The modification in diabetes treatment was performed after the wear of CGMS. The modification in short or rapid acting insulin was made in ten patients, the intermediate insulin dose was changed in 11 patients (in six patients was recommend morning basal insulin). Change in treatment of hypoglycemia was made in four patients and night time change due to Dawn phenomenon was made in four patients. Modification of regimen for glycemic food was made in twelve patients, and alteration in the approach of physical activity was made in seven patients. There was a mean of  $2,7 \pm 0,7$  recommendations per patient.

with finger-prick monitoring alone because finger-pricks are rarely done at those times (3). In our patients, the CGMS confirmed what has been described in previous research studies, which showed an asymptomatic nocturnal hypoglycemia in a patient who measured night time blood glucose levels (1,12).

The CGMS data also showed the occurrence of hypoglycemia associated with exercise in our patients. Some patients experienced hyperglycemia after the completion of exercise as a result of excess carbohydrate ingestion at the time of hypoglycemia.

**Фигура 1.** Вид и брой на промените в лечението на диабета

**Figure 1.** Type and number of modification in diabetes treatment



There was significant decrease of 0,9% of HbA<sub>1c</sub>, three months after wearing the CGMS ( $8,7 \pm 1,6\%$  versus  $7,8 \pm 1,2\%$ ,  $p < 0,05$ ).

### Discussion

CGMS has opened a new window in glycemic profile, where is possible to observe directly what happens with glycemia in the patients and also shows predictable and unpredictable events, which cannot be shown by SBMG.

The recommendations for adjustment of the diabetes regimen based on CGMS data decreased the number of high premeal and postmeal patterns and decreased the follow-up HbA<sub>1c</sub> values. Nocturnal hypoglycemia and the dawn phenomenon are frequently found but are not apparent

### Conclusion

We can conclude that a 3-Day Glucose profile obtained by CGMS is representative of the whole metabolic control of the patient. Following the instructions and recommendations after CGMS glucose data, there was an improvement of HbA<sub>1c</sub> values in our study. CGMS is easy to perform, well tolerated by the patients, and could be used as a routine method in outpatient settings for improving the overall metabolic control. Further studies with the CGMS in larger series of patients should be obtained, which will provide support of these findings.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Beregszaszi M, Tubiani-Rufa N, Benali K, Noel M, Bloch J, Czernichow P: Nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: prevalence and risk factors. *J Pediatr* 131:27-33, 1997
2. Bode BW, Gross TM, Thornton KR, Mastrototaro JJ: Continuous glucose monitoring used to adjust diabetes therapy improved glycosylated hemoglobin: a pilot study. *Diabetes Res Clin Pract* 46:183-190, 1999
3. Bode BW, Sabbah H, Robertson DG, Tolbert LC, Fredrickson LP: New opportunities for therapeutic changes with continuous glucose sensing. *Diabetes Spectrum* 13:171-174, 2000
4. Bode WB, Hirsch IB: Using the continuous glucose monitoring system to improve the management of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2(Suppl.):S43-S48, 2000
5. Chase HP, Kim LM, Owen SL, MacKenzie TA, Klingensmith GJ, Murtfield R, Garg SK: Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 107:222-226, 2001
6. Clinical practice recommendations 1996: American Diabetes Association. *Diabetes Care* 19 (Suppl. 1):S1-S118, 1996
7. Food and Drug Administration: *Review Criteria Assessment of Portable Blood Glucose Monitoring in vitro Diagnostic Devices Using Glucose Oxidase, Dehydrogenase or Hexokinase Methodology*, 1997. Available from
8. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, Mastrototaro J: Performance evaluation of the Minimed Continuous Glucose Monitoring System during patient home use. *Diabetes Technol Ther* 2:49-56, 2000
9. Gross TM, Mastrototaro JJ: Efficacy and reliability of the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2:S19-S26, 2000
10. Mastrototaro J, Levy R, Georges L-P, White N, Mestman J: Clinical results from a continuous glucose sensor multi-center study (Abstract). *Diabetes* 47:A61, 1998
11. Mastrototaro J: The Minimed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocr Metab* 12:751-758, 1999
12. Porter PA, Keating B, Byrne G, Jones TW: Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 130:366-372, 1997
13. Rebrin K, Steil GM, Van Antwerp WP, Mastrototaro JJ: Subcutaneous glucose predicts plasma glucose independent of insulin: implications for continuous monitoring. *Am J Physiol* 277:E561-E571, 1999
14. The DCCT Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med* 90:450-459, 1991
15. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329:977-986, 1993

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Горан Петровски

Клиника по ендокринологија, дијабет и болести на обмяната  
Медицински факултет, Универзитет „Св. Св. Кирил и Методиј“ – Скопие, Македонија

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Goran Petrovski, MD MS

Assistant on internal medicine Bihacka 3-2-41

MK-1000 Skopje, Macedonia

Tel. + 389 2 3220 998 Fax. + 389 2 3212 480

GSM 0389 70 274 728

e-mail: goranp@endocrinology.org.mk

<http://www.endocrinology.org.mk>

## Антиоксидантен статус при пациенти с хипотиреоидизъм

Ж. Геренова<sup>1</sup>, В. Гаджева<sup>2</sup>, С. Попова<sup>2</sup>, С. Боева<sup>3</sup>, Д. Пенкова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Първа Вътрешна Клиника, Университетска Болница

<sup>2</sup>Катедра по Химия и Биохимия; Медицински факултет, Тракийски Университет

<sup>3</sup>Отделение по Нуклеарна Медицина, МДОЗС – Стара Загора

## Antioxidant status in patients with hypothyroidism

J. Gerenova<sup>1</sup>, V. Gadjeva<sup>2</sup>, S. Popova<sup>2</sup>, S. Boeva<sup>3</sup>, D. Penkova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine,

<sup>2</sup>Department of Chemistry and Biochemistry,

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, Medical Faculty, Thracian University, Stara Zagora, Bulgaria

### Резюме

Все още съществуват противоречия за влиянието на хипотиреоидизма върху оксидативния стрес. За да се проучи ролята на тиреоидните хормони *in vivo*, пациентите с тотална тиреоидектомия поради тиреоиден карцином представляват добър модел. Тъй като тези пациенти са без щитовидна жлеза, бързо се развива тежък хипотиреоидизъм след спиране на лечението с тиреоидни хормони.

Цел на настоящото проучване е да се изследва възможното развитие на оксидативен стрес и/или нарушения в антиоксидантната защитна система при пациенти с хипотиреоидизъм, които са с тотална тиреоидектомия поради тиреоиден карцином. Те са изследвани след спиране на лечението с тиреоидни хормони (n = 24) и в еутиреоидно състояние (n = 12). Резултатите на пациентите са сравнени с тези на контролна група здрави лица (n = 115), близки по възраст на изследва-

### Abstract

The influence of hypothyroidism on oxidative stress is still unclear. To study the effects of thyroid hormones *in vivo*, patients with a history of total thyroidectomy for thyroid carcinoma present a good model. As all patients are athyroid, severe hypothyroidism develops quickly.

The aim of this study was to investigate the possible induction of oxidative stress and/or alterations to the antioxidant defense system in patients with hypothyroidism who had undergone total thyroidectomy for thyroid carcinoma. They were examined after withdrawal of thyroid hormone therapy (n = 24) and in euthyroidism (n = 12). The results of the patients were compared with those of the control group (n = 115) from the same area of Bulgaria. We measured the level of lipid peroxidation products – malondialdehyde (MDA) in the plasma, the activities of antioxidative enzymes: superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in erythrocytes.

ната група пациенти. Ние измерихме нивото на малондиалдехида (MDA) в плазма, активността на антиоксидантните ензими: супероксид дисмутаза (SOD) и каталаза (CAT) в еритроцитите.

Нивата на MDA бяха сигнификантно по-високи при пациентите с хипотиреоидизъм сравнени с тези в еутиреоидно състояние ( $2,0 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$  vs  $1,6 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,001$ ). SOD в еритроцитите беше сигнификантно по-ниска при хипотиреоидните пациенти в сравнение с контролите ( $3000,0 \pm 219,4 \text{ U/gHb}$  vs  $4547,0 \pm 295,3 \text{ U/gHb}$ ,  $p=0,001$ ), докато активността на CAT беше сигнификантно по-висока в хипотиреоидните пациенти в сравнение с контролите и с еутиреоидните пациенти ( $34872,0 \pm 1980,0 \text{ U/gHb}$  vs  $14051,3 \pm 1033,0 \text{ U/gHb}$  и  $9634,7 \pm 1960,5 \text{ U/gHb}$   $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  съответно).

В заключение, нашето проучване показва, че тежкият хипотиреоидизъм с кратка продължителност асоциира с висок оксидативен стрес и нарушения в антиоксидантната защитна система. Тези промени би могло да са свържати с хипометаболизма и хипоперфузията на почти всички тъкани на човешкия организъм през този период.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** хипотиреоидизъм, тиреоиден карцином, оксидативен стрес, антиоксидантни ензими.

---

## УВОД

Свободните кислородни радикали (СКР) са молекули, йони или части от молекули, които имат несдвоен, свободен електрон и некомпенсирани магнитни моменти в своята външна орбита (1). В ниски концентрации СКР са изключително необходими за протичането на нормалните физиологични процеси като клетъчна диференциация, пролиферация, апоптоза, клетъчен имунитет и клетъчна защита срещу микроорганизмите. Обратно, високите концентрации на СКР или неадекватното им отстраняване от защитните механизми на клетката водят до оксидативен стрес, който може да причини клетъчни увреждания. СКР причиняват липидно перокисление, което води до дезорганизация на клетъчната структура и функция. Полученият краен продукт мелондиалдеhid (MDA) се използва като маркер за липидно перокисление и

MDA levels were significantly higher in patients with hypothyroidism compared to those in euthyroidism ( $2,0 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$  vs.  $1,6 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$ ,  $p=0,001$ ). SOD in erythrocytes were significantly lower in hypothyroid patients compared to controls ( $3000,0 \pm 219,4 \text{ U/gHb}$  vs.  $4547,0 \pm 295,3 \text{ U/gHb}$ ,  $p=0,001$ ), while CAT activity was found significantly higher in hypothyroid patients compared to controls and to euthyroid patients ( $34872,0 \pm 1980,0 \text{ U/gHb}$  vs  $14051,3 \pm 1033,0 \text{ U/gHb}$  and  $9634,7 \pm 1960,5 \text{ U/gHb}$ ,  $p < 0,0001$  and  $p < 0,0001$ , respectively).

In conclusion, our study shows that severe hypothyroidism of short duration is associated with enhanced oxidative stress and disturbances in antioxidant defense system. These findings might be related to the hypometabolism and hypoperfusion of almost all human tissues.

---

**KEY WORDS:** Hypothyroidism, thyroid carcinoma, oxidative stress, antioxidant enzyme activity.

---

съответно за окислителния стрес. СКР биват обезвреждани и елиминирани с участието на ензимна и неензимна антиоксидантна защита, включваща супероксид дисмутаза (SOD), каталаза (CAT), глутатион пероксидаза и други.

СКР играят важна роля във физиологията на щитовидната жлеза (5), но високите им концентрации увреждат молекулите (19). Доказа се наличие на антиоксидантни ензими – SOD и CAT в щитовидната жлеза (4, 18).

Влиянието на хипотиреоидизма за развитието на оксидативен стрес е все още неясно. За да се проучи ефекта на тиреоидните хормони върху оксидативния стрес *in vivo* пациентите с тотална тиреоидектомия поради тиреоиден карцином представляват уникален модел. За извършване на целотелесна сцинтиграфия провежданото лечение с тиреоидни хормони се прекратява за 30-45 дни, с цел да се стимулира TSH продукцията и да се повиши радиойод нат-

рупването в туморните клетки. Тъй като всички пациенти са без щитовидна жлеза, бързо се развива тежък хипотиреозидизъм. Освен това, продължителността на хипотиреозидното състояние е известна и хипотиреозидизмът е обратим след включване отново на медикаментозно лечение.

Използвайки този модел, цел на настоящото проучване бе да се проучи възможното развитие на оксидативен стрес и/или нарушения в антиоксидантната защитна система, като после-дица от спирането на тиреоидните хормони, преди целотелесната сцинтиграфия. За осъществяването на тази цел ние изследвахме плазмените продукти на липидното перокисление – MDA и активността на SOD и CAT в еритроцитите на пациенти с хипотиреозидизъм, които са с тотална тиреоидектомия след спиране на лечението с тиреоидни хормони и в еутиреоидно състояние.

#### МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:

**Пациенти.** Основните клинични характеристики на 24-те пациенти с данни за тотална тиреоидектомия поради диференциран тиреоиден карцином са представени на Табл.1.

Пациентите бяха изследвани за нивото на MDA в плазмата, SOD и CAT активността в еритроцитите двукратно. Първото изследване бе про-

ведено в хипотиреозидно състояние, след спиране на лечението с тиреоидни хормони с цел диагностично приложение на  $^{131}\text{I}$ , като етап от клиничното им проследяване. Лечението с levothyroxine бе прекъсвано от 30 до 45 дни преди извършването на целотелесна сцинтиграфия. На всички пациенти серумните TSH концентрации бяха  $> 50 \mu\text{IU/ml}$ . Второто изследване бе извършено 7-8 седмици по-късно, след включване на заместителното лечение с тиреоидни хормони, състоящо се в прием на 150-200  $\mu\text{g T4/дневно}$ , според телесното тегло. Дванадесет пациента от тях, бяха клинично и биологично в еутиреоидно състояние (нормални FT4 и TSH).

115 здрави доброволци, на възраст между 19 и 55 години, ср. възраст  $46 \pm 14$  год., от двата пола служеха за контролна група.

Всички пациенти и контролни лица бяха информирани за изследователския характер на проучването и взеха участие в него доброволно.

**Изследване на тиреоидните параметри *in vitro*.** FT4 и FT3 бяха изследвани имунометрично; TSH бе измерен с трета генерация хемилуминометричен метод на апарат ACS180 (ChironDiagnostics USA). Нормалните стойности бяха 11,5-22,7 pmol/l за FT4, 3,5-6,5 pmol/l за FT3 и 0,35-5,5  $\mu\text{IU/ml}$  за TSH.

**Таблица 1.** Клинични характеристики на пациентите (n = 24) включени в изследването

**Table 1.** Clinical characteristics of patients (n = 24) enrolled into the study

Характеристики Characteristics	Процент от пациентите Percentage of patients
Пол / Gender Мъже / Male Жени / Female	17 % 83 %
Възраст (ср. стойност $\pm$ S.D.) (год.) Age (mean $\pm$ S.D.) (years)	$50 \pm 10$
Възрастова граница (год.) Age range (years)	23-69
Хистология на карцинома / Cancer histology	
Папиларен / Papillary	63 %
Фоликуларен вариант на папиларен / Follicular variant of papillary	4 %
Фоликуларен / Follicular	33 %
Hurthle клетъчен / Hurthle cell	0
Тиреоидектомия (единствено) / Thyroidectomy only	17 %
Предходно радиойод лечение / Previous radioiodine therapy	
Да / Yes	83 %
Не / No	17 %

**Определяне на продуктите на липидно перокисление.** Общото количество на продуктите на прекисно окисление беше определяно в плазма чрез метода на тиобарбитуровата киселина (ТВА), който се основава на спектрофотометрично измерване ( $\lambda = 532 \text{ nm}$ ) на малондиалдехидните реактивни продукти (MDA) (15).

**Определяне активността на SOD в еритроцитите.** Активността на SOD бе определяна по метода на Sun и сътр. с малки модификации (20), описана преди (10). Принципът на метода се състои в редукция на NBT от супероксидния радикал, образуван в системата хипоксантин/ксантинооксидаза.

**Определяне на каталазната активност.** Каталазната активност беше определяна в еритроцитен лизат при  $25^\circ\text{C}$ ,  $\text{pH} = 7,0$  по модифициран от нас метод с  $\text{H}_2\text{O}_2$  като субстрат (2). Намалението на концентрацията на  $\text{H}_2\text{O}_2$  беше определяно спектрофотометрично (при  $\lambda = 240 \text{ nm}$ ).

Резултатите са обработени с компютризирана програма „Statistica for Windows“ и са представени като ср. стойност с SE. Използван е T критерий на Student's за сравняване на средни стойности при ниво на значимост  $\alpha = 0,05$ . Статистическа достоверност е приемана при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

Табл. 2 представя резултатите от липидното перокисление (MDA) и активността на антиоксидантните ензими – SOD и CAT при здравите кон-

троли и при изследваните пациенти.

Резултатите от липидното перокисление (MDA) на контролите и на пациентите с хипотиреоидизъм и в еутиреоидно състояние са показани на Фигура 1. Налице бе тенденция за по-високи стойности на MDA в групата пациенти с хипотиреоидизъм в сравнение със здравите контроли, макар и без статистически значима разлика ( $2,0 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$  vs.  $1,9 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0,3$ ). Установиха се статистически значимо по-високи плазмени нива на MDA при пациентите с хипотиреоидизъм в сравнение с тези в еутиреоидно състояние ( $2,0 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$  vs.  $1,6 \pm 0,1 \mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0,001$ ).

Фигура 2 представя резултатите от активността на SOD при пациентите и здравите контроли. Активността на SOD бе статистически значимо по-ниска при пациентите с хипотиреоидизъм в сравнение с контролите ( $3000,0 \pm 219,4 \text{ U/gHb}$  vs.  $4547,0 \pm 295,3 \text{ U/gHb}$ ,  $p = 0,001$ ). В еутиреоидно състояние активността на SOD бе с тенденция за по-високи стойности в сравнение с тази на пациентите с хипотиреоидизъм, макар и без статистически значима разлика ( $3529,5 \pm 349,8 \text{ U/gHb}$  vs.  $3000,0 \pm 219,4 \text{ U/gHb}$ ,  $p = 0,19$ ).

Резултатите от каталазната активност на пациентите с хипотиреоидизъм и по време на лечението с тиреоидни хормони са представени на Фигура 3. Нашите резултати показват, че каталазната активност бе статистически значимо по-висока в групата пациенти с хипотиреоидизъм в сравнение с тази на пациентите в еутиреоидно

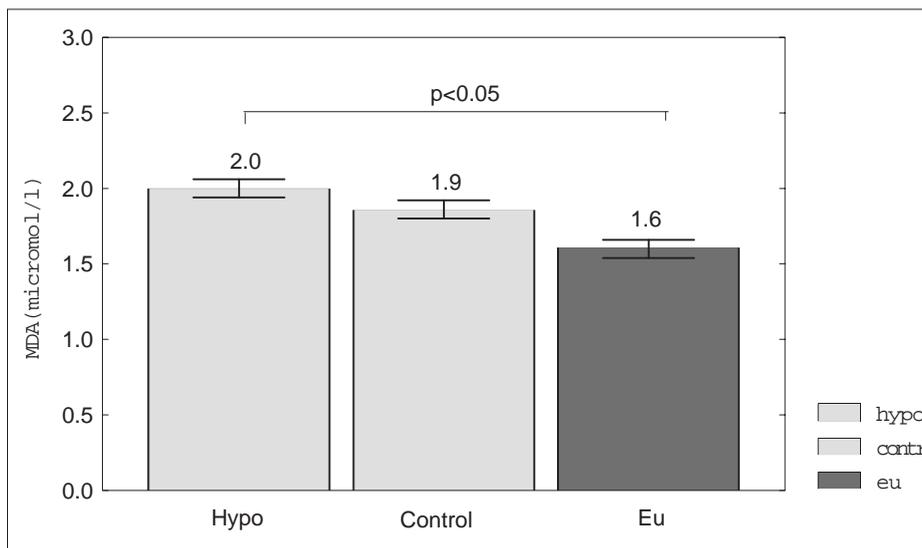
**Таблица 2.** Резултати от липидното перокисление (MDA  $\mu\text{mol/l}$ ) и активността на антиоксидантните ензими – SOD (U/gHb) и CAT (U/gHb) при здрави контроли и при изследваните пациенти.

**Table 2.** The results of levels of lipid peroxidation products – malondialdehyde (MDA) in the plasma and the activities of antioxidative enzymes: superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in erythrocytes of patients and control group.

Групи / Groups Параметри / Parameters	Контроли Controls	Пациенти с хипотиреоидизъм Hypothyroid patients	Еутиреоидни пациенти Euthyroid patients
N	115	24	12
MDA ( $\mu\text{mol/l}$ )	$1,9 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1^a$	$1,6 \pm 0,1^a$
SOD (U/gHb)	$4547,0 \pm 295,3^b$	$3000,0 \pm 219,4^b$	$3529,5 \pm 349,8$
CAT (U/gHb)	$14051,3 \pm 1033,0^c$	$34872,0 \pm 1980,0^{cd}$	$9634,7 \pm 1960,5^d$

Резултатите са представени като средна стойност  $\pm$  SE. Статистическа значимост (Student's *t*-test): <sup>a</sup> $p = 0,001$ ; <sup>b</sup> $p = 0,001$ ; <sup>c</sup> $p < 0,0001$ ; <sup>d</sup> $p < 0,0001$

The results are expressed as mean  $\pm$  S.E. Statistical significance (Student's *t*-test): <sup>a</sup> $p = 0,001$ ; <sup>b</sup> $p = 0,001$ ; <sup>c</sup> $p < 0,0001$ ; <sup>d</sup> $p < 0,0001$

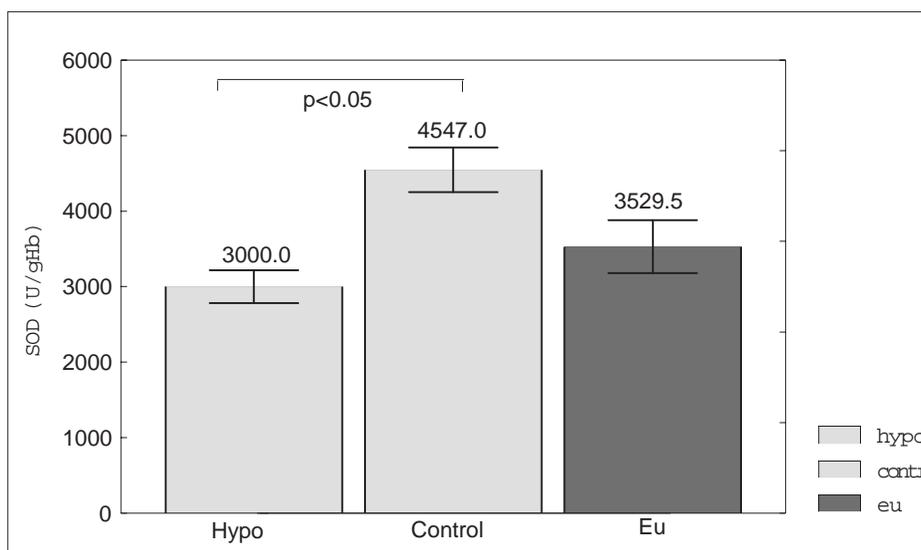


**Фигура 1.** Сравнение на плазмените MDA нива при пациенти с хипотиреозидизъм (hypo) към контролната група (control) и пациентите в еутиреоидно състояние (eu). Резултатите са представени като ср.стойност  $\pm$  S.E.

**Figure 1.** Comparison of MDA levels in plasma of hypothyroid patients (hypo) to control group and patients in euthyroid state (eu). The results are expressed as mean  $\pm$  S.E.

**Фигура 2.** Сравнение на активността на SOD при пациенти с хипотиреозидизъм (hypo) към контролната група (control) и пациентите в еутиреоидно състояние (eu). Резултатите са представени като ср.стойност  $\pm$  S.E.

**Figure 2.** Comparison of SOD activity in erythrocytes of hypothyroid patients (hypo) to control group and patients in euthyroid state (eu). The results are expressed as mean  $\pm$  S.E.



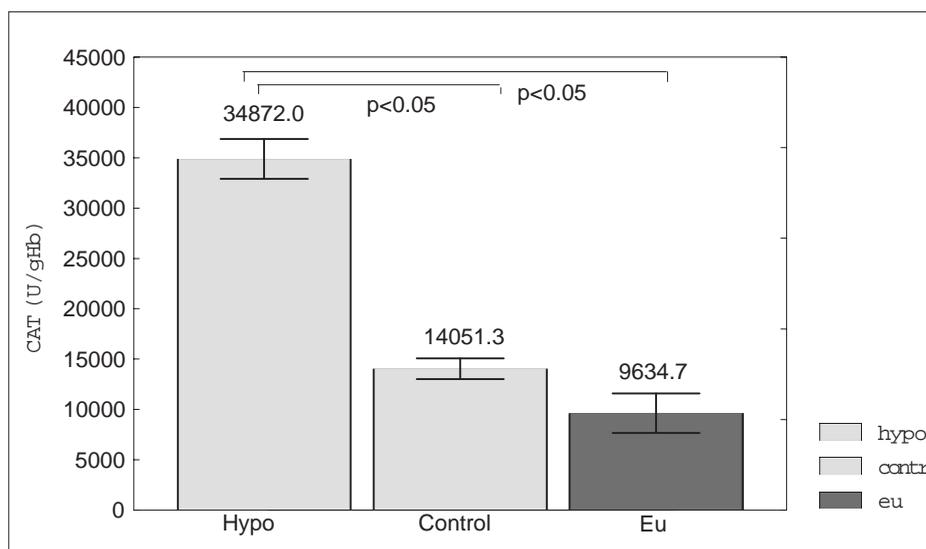
състояние и здравите контроли ( $34872,0 \pm 1980,0$  U/gHb vs  $14051,3 \pm 1033,0$  U/gHb и  $9634,7 \pm 1960,5$  U/gHb,  $p < 0,0001$  и  $p < 0,0001$ , съответно). Каталазната активност при пациентите с еутиреоидизъм е с тенденция за достигане на нива близки до тези на контролите ( $p = 0,15$ ).

### ОБСЪЖДАНЕ

MDA е краен продукт на липидното перокисление и е един от параметрите на окислителния стрес. Малко на брой и противоречиви са съобщенията, които описват параметрите на окислителния стрес при хипотиреозидизъм. Индуцирането на хипотиреозидизъм при зайци, чрез приложение на тиреостатици води до по-

ниски серумни концентрации на MDA (3). Хипотиреозидизмът, в резултат на тиреоидектомия, предпазва от пост-исхемично липидно перокисление в бъбрека на плъх (14). Все още е неясно, дали тези и други данни за протективния ефект на тиреостатиците към окислителния стрес (9) са свързани с директното антиоксидантно действие на медикамента, на хипотиреозидизма или и на двата механизма. Изглежда намаляване на окислителния стрес дължащ се на хипотиреозидизъм може да се наблюдава само при строго определени условия.

Обаче, трябва да се очаква, че хипотиреозидното състояние, което е явно патологично състояние, води до увеличаване на окислител-



**Фигура 3.** Сравнение на активността на CAT при пациенти с хипотиреозидизъм (hypo) към контролната група (control) и пациентите в еутиреоидно състояние (eu). Резултатите са представени като ср.стойност  $\pm$  S.E.

**Figure 3.** Comparison of CAT activity in erythrocytes of hypothyroid patients (hypo) to control group and patients in euthyroid state (eu). The results are expressed as mean  $\pm$  S.E.

ния стрес. Нашите резултати са в съгласие с данните на други автори, че хипотиреозидизъм може да увеличи оксидативния стрес (16). Нашето проучване е първото, което дава информация за плазмените нива на MDA в хипотиреозидно и еутиреоидно състояние на изследваните пациенти.

Съществува само едно друго съобщение от 1998 год., в което авторите изследват нивата на MDA в еритроцитите на тиреоидектомирани пациенти по повод диференциран тиреоиден карцином и установяват по-високи концентрации, в сравнение с контролните лица. (12). Недостатък на този труд е обаче, липсата на определяне на оксидативния стрес в еутиреоидно състояние.

Като последица, оксидативният стрес може да увеличи липидното перокисление и да допринесе за развитието и прогресията на атеросклерозата. (7). Механизмите на защита от уврежданията, причинявани от СКР са проучени и известни по принцип (6). Ензимната антиоксидантна защита срещу СКР е налице в серума, еритроцитите и тъканите. (13). Тиреоидните хормони играят важна роля в митохондриалния оксидативен метаболизъм, синтеза и регулацията на антиоксидантните ензими (11).

Нашите резултати показват, че пациентите с хипотиреозидизъм имат по-високо плазмено ниво на продуктите на прекисно окисление в сравнение с тези в еутиреоидно състояние. Това е съпроводено с ниска активност на SOD и висока

активност на ензима CAT в еритроцитите. антиоксидантната ензимна защита (17). При ендемична гуша се установи ниска активност на SOD в щитовидната жлеза (18). При деца (на възраст 15-18 години) с гуша, живеещи в район на тежък и умерен йоден дефицит, ниските серумни концентрации на свободните тиреоидни хормони и селена, се съпровождат с ниска активност на SOD и глутатион пероксидазата в еритроцитите и висока степен на DNA увреждания (8). Нашите резултати и тези данни подкрепят тезата, че ниската активност на SOD може да допринесе за развитието на тиреоидни дисфункции.

Ние установихме висока активност на CAT при пациентите с хипотиреозидизъм. Нашите резултати подкрепят тезата, че въпреки че каталазата се счита за несъществено важна за клетките при нормални условия, тя играе важна роля в адаптацията на клетките към окислителния стрес (13).

Обаче, релативно ниската активност на SOD и висока активност на CAT изглежда не са достатъчни да инактивират високите СКР, тъй като в същото време ние измерихме високи нива на MDA. Следователно, ние считаме че при хипотиреозидизъм съществува висок оксидативен стрес, което се съпровожда с относително неефективна антиоксидантна ензимна защита. След възстановяване на еутиреоидното състояние, активността на CAT се връща до стойности, близки до тези на здравите контроли, което може да се свърже с намаляне на оксидативния стрес.

В заключение, нашите резултати показват, наличие на висок оксидативен стрес, установен по високите нива на MDA, при пациентите с хипотиреоидизъм след спиране на лечението с тиреоидни хормони за 30-45 дни. Той се съпровожда с ниска активност на SOD в еритроцитите и адаптивно висока активност на CAT, което изглежда е недостатъчно за да инактивира СКР. 7-8 седмици след лечението с T4 (levothyroxine) в еутиреоидно състояние, оксидативния стрес намаля. В ход е проучването на оксидативния статус на пациенти с автоимунен тиреоидит (тиреоидит на Хашимото) и с Базедова болест.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Ангелова Гатева П., Овчарова Н.Б., Лозанов Н. Ю. Участие на свободните кислородни радикали в преноса на информационни сигнали в ендокринните клетки. Окислителен стрес. *Ендокринология*, 2003, 3, 194-200.
2. Beers R., Sizer T. Spectrophotometric method for measuring the breakdown of hydrogen peroxide by catalase. *J Biol Chem* 1952, 195, 133-138.
3. Brzezinska-Slebodzinska E. Influence of hypothyroidism on lipid peroxidation, erythrocyte resistance and antioxidant plasma properties in rabbits. *Acta Vet Hung* 2003, 51, 343-351.
4. Cadet J., Delatour T., Douki T., Gasparutto D., Pouget J.P., Ravanat J.L., Sauvaigo S. Hydroxyl radicals and DNA base damage. *Mutat Res* 1999, 424, 9-21.
5. De Deken X, Wang D, Many MC, Costagliola S, Libert F, Vassart G, Dumont JE, Miot F. Cloning of two human thyroid cDNAs encoding new members of the NADPH oxidase family. *J Biol Chem* 2000, 275, 23227-23233.
6. Esterbauer H., Gebicki J., Puhl H., Jurgens G. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification on LDL. *Free Rad Biol Med* 1992, 13, 341-390.
7. Esterbauer H., Schmidt R., Hayn M. Relationships among oxidation of low-density lipoprotein, antioxidant protection, and atherosclerosis. In Sies H, editor. *Advances in pharmacology: antioxidants in disease mechanisms and therapy*. London: *Academic Press Inc.* 1997, 38, 425-455.
8. Giray B., Hinkal F. Oxidative DNA base damage, antioxidant enzyme activities and selenium status in highly iodine-deficient goitrous children. *Free Rad Res* 2002, 36, 55-62.
9. Gredilla R., Barja G., Lopez-Torres M. Thyroid hormone-induced oxidative damage on lipids, glutathione and DNA in the mouse heart. *Free Radic Res* 2001, 35, 417-425.
10. Hristozov D., Gadjeva V., Vlaykova T., Dimitrov G. Evaluation of oxidative stress in patients with cancer. *Arch Physiol Biochem* 2001, 109, 331-336.

11. Karbownik M., Lewinski A. The role of oxidative stress in physiological and pathological processes in the thyroid gland; possible involvement in pineal-thyroid interactions. *Neuroendocrinol Lett*, 2003, 24, 293-303.
12. Konukoglu D., Hatemi H.H., Arıkan S., Demir M., Akcay T. Radioiodine treatment and oxidative stress in thyroidectomised patients for differentiated thyroid cancers. *Pharmacol Res* 1998, 38, 311-315.
13. Mates J.M., Perez-Gomez C., Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem* 1999, 32, 595-603.
14. Paller MS. Hypothyroidism protects against free radical damage in ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 1986, 29, 1162-1166.
15. Plaser Z.A., Cushman L.L., Jonson B.C. Estimation of product of lipid peroxidation (Malonyl Dialdehyde) in biochemical systems. *Anal Biochem* 1966, 16, 359-364.
16. Resch U., Hesel G., Tatzber F., Sinzinger H. Antioxidant status in thyroid dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2002, 40, 1132-1134.
17. Siems W.G., Sommerburg O., Grune T. Erythrocyte free radical and energy metabolism. *Clin Nephrol* 2000, 53, 9-17.
18. Sugawara M., Kita T., Lee E.D., Takamatsu J., Hagen J.A., Kuma K., Medeiros-Neto G.A. Deficiency of thyroid superoxide dismutase in endemic goiter tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, 67, 1156-1161.
19. Sugawara M., Sugawara Y., Wen K., Giulivi C. Generation of oxygen free radicals in thyroid cells and inhibition of thyroid peroxidase. *Exp Biol Med* 2002, 227, 141-146.
20. Sun Y., Oberley L.W., Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988, 34, 497-500.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Жулиета Геренова  
 Първа Вътрешна Клиника  
 Университетска Болница  
 Ул. „Армейска“ 11, 6003, Стара Загора  
 e-mail: j\_gerenova@hotmail.com

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Julietta Gerenova, MD, PhD  
 Department of Internal Medicine  
 University Hospital  
 Armeiska street, 11, 6003, Stara Zagora, Bulgaria  
 e-mail: j\_gerenova@hotmail.com

## Случай на Амиодарон индуцирана тиреотоксикоза

А. Куртев, А. Костова

Университетска детска болница СБАЛ,  
Катедра детски болести, МУ София

## A case of Amiodarone-induced thyrotoxicosis

A. Kurtev, A. Kostova

University Pediatric hospital SBAL,  
Chair of pediatrics, MU Sofia

### Резюме

Представен е случай на Амиодарон-индуцирана тиреотоксикоза /АИТ/, илюстриращ диагностичните и терапевтични трудности, възникващи при това заболяване. Разгледани са различията в патогенезата, клиничната еволюция и лечението при двете форми на АИТ. Липсата на типични симптоми и убедителни лабораторни изследвания не позволяват причисляване на случая със сигурност към I или II тип на АИТ. Започнатото лечение с тиреостатици като за I тип е с добро повлияване и нормализиране на тиреоидните хормони, но бързата обратна еволюция и регистрирания субклиничен хипотиреоидизъм при ниска доза Thyrozol биха могли да са следствие на спонтанна ремисия в хода на II тип АИТ. Все още у нас изследването на щитовидната жлеза не се е наложило като рутинна практика при лечение с Амиодарон.

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** Амиодарон, тиреотоксикоза, тиреоидни хормони, Обсидан

### Abstract

A case of Amiodarone-induced thyrotoxicosis /AIT/ is presented, which exemplifies the diagnostic and therapeutic problems, arising from this condition. The differences in the pathogenesis, clinical course and therapy between the two forms of AIT are reviewed. The lack of typical symptoms and confirmative laboratory data does not allow the association of the case with certainty to I or II type of AIT. The antithyroid therapy as for type I AIT was with a good clinical effect and normalized the thyroid hormones, but the quick involution and the observed subclinical hypothyroidism could be a sequence of a spontaneous remission in the course of type II AIT. The investigation of the thyroid gland is still not accepted here as a routine practice for patients, treated with Amiodarone.

**KEY WORDS:** Amiodarone, Thyrotoxicosis, Thyroid hormones, Obsidan

Влиянието на Амиодарона върху функцията на щитовидната жлеза: хипер- и хипотиреоидизъм е широко известно. Различните патогенетични механизми, по които то се осъществява, често водят до затруднения при диагнозата и лечението на тези състояния. С представения от нас случай на Амиодарон- индуцирана тиреотоксикоза /АИТ/ бихме искали да заострим вниманието на интернисти, педиатри и ендокринолози към този проблем.

### ОПИСАНИЕ НА СЛУЧАЯ

Касае се за 15 годишно момиче, А.Г.П., с необременена за ендокринни заболявания фамилна анамнеза. От тринайсет годишна възраст е с пристъпни тахикардии през няколко месеца. Консултирана в СБАЛССЗ, София през януари 2003г. Установен е WPW синдром и е започнато лечение с Амиодарон по схема в продължение на година и половина с много добър ефект. През юни 2004 г. профилактично са изследвани тиреоидни хормони. Констатирани са нисък TSH- 0,012  $\mu$ IU/ml / 0,27-4,2/ и повишен FT4 - 57,2 ng/l /12-22/. Лечението с Амиодарон е спряно и детето е насочено към Клиниката по детска ендокринология, СБАЛДБ София. Било раздразнително, с нарушен сън през последните 1-2 месеца. При приемането общото състояние е задоволително, кожата- студена и влажна, с активни стрии по глутеусите, появили се след

ръзък скок в растежа / 12 см за 6 месеца/, сърдечният и белодробен статус са без доловими патологични отклонения, пулс- 88/min, RR- 130/65 mmHg. Палпира се гуша I A степен с меко-еластична консистенция, без уголемени шийни лимфни възли, погледът е бляскав. От лабораторните изследвания: ASAT- 17 U/l, ALAT- 13 U/l, GGT- 23 U/l, ALP- 294 U/l, кръвна захар на гладно- 4,4 mmol/l и 2 часа след нахранване- 5,5 mmol/l, кортизол в 08 часа- 493,7 nmol/l /171-536/, в 20 часа 92,6 nmol/l /64-327/, свободен кортизол в 24 часова урина 484.22 nmol/l /255-1306/; тиреоидни хормони: понижен TSH- 0,005  $\mu$ IU/ml /0,27-4,2/, повишени FT4-31,52 ng/l /8,5-17/, и FT3-7,89 pmol/l /1,82-4,62/, нормални антитиреоидни антитела: TAT- 27,08 IU/ml /0-115/, MAT- 12,83 IU/ml /0-34/, гранично повишени TSH-R-Ab- 1,83 IU/ml /0-1,5/. При ехографското изследване щитовидната жлеза е с нормални размери- десен лоб 40/8/10 mm, ляв лоб- 19/11/10 mm, нехомогенна, леко хипоехогенна структура, правилен релеф- данни, суспектни за тиреоидит; офталмологичен статус- визус, очни дъна и периметри- в норма, нормално очно налягане: TOD-17, TOS-18. Детският кардиолог потвърждава диагнозата WPW синдром, без да се регистрират данни за подлежащо сърдечно заболяване, както и за засягане на сърдечната функция от тиреотоксикозата. Проведените ехокардиография и ЕКГ не

**Таблица 1.** Динамика в стойностите на FT3, FT4 и TSH

**Table 1.** The dynamics in FT3, FT4 and TSH values

	Преди лечение Before treatment	12 ден 12 day	26 ден 26 day	40 ден 40 day	76 ден 76 day	90 ден 90 day
TSH $\mu$ IU/ml (0,27-4,2)	↓0,005	↓0,005	↓0,005	↓0,1	3,32	↑13,15
FT4 ng/ml (8,5-17)	↑31,52	16,67	16,99	12,83	9,68	9,4
FT3 pmol/l (1,82-4,62)	↑7,89	4,19	4,30	3,47	2,65	3,6
Thyrozol-доза Thyrozol-dose		0,5mg/kg/24h	0,5mg/kg/24h	0,5mg/kg/24h	0,37mg/kg/24h	0,25mg/kg/24h

установяват патологични отклонения. Планира се аблация на снопа на Кент.

Като алтернативно антиаритмично средство дотогава е предложено включване на  $\beta$ -блокери, който да бъде спряен с постепенно намаляване на дозата 5 дни преди планираната оперативна интервенция. Започната е тиреостатична терапия с Thyrosol в стандартната дозировка от 0,5 mg/kg/24h. За профилактика на ритъмните нарушения е назначен Obsidan в по-малка от обичайната дозировка- 0,5 mg/kg/24 h, предвид дългия полуживот на Амиодарона за избягване на евентуално взаимодействие, което би могло да доведе до проводни нарушения и AV блок. Пациентката се повлиява добре от терапията. Динамичното проследяване на тиреоидните хормони в амбулаторна обстановка установи трайна тенденция към нормализиране. Два месеца по-късно, при постигнато еутиреоидно състояние бе извършена аблация на снопа на Кент, която елиминира нуждата от по-нататъшна антиаритмична терапия.

### ОБСЪЖДАНЕ

Amiodarone е медикамент от клас III антиаритмични средства, използван за лечение на вентрикуларни аритмии, надкамерни тахикардии, предсърдно трептене и мъждене. Употребата му е свързана с редица странични ефекти: брадикардия, AV блок; интерстициален и хиперсензитивен пулмонит; фоточувствителност, корнеални отлагания, хепатотоксичност. Той е мастно разтворим и акумулира в тъканите, най-вече в мастната тъкан и черния дроб. Нарушения във функцията на щитовидната жлеза се наблюдават при около 15 % от пациентите, лекувани с Амиодарон. Поради дългия полуживот на препарата – до 4 месеца, спирането на лечението не е достатъчно за овладяването им.(5) Амиодаронът има структура, подобна на тироксина и съдържа голямо количество йод-около 37% от молекулното му тегло, като 10% от йодното му съдържание се отделя в свободна форма. От една таблетка от 200 мг, съдържаща около 75 мг йод, в организма постъпват близо 7 мг. При лечение с Амиодарон, плазмената йодна концентрация надвишава физиологичната десетки пъти.(6) Йодният излишък в организма може да индуцира автоимунни промени в

щитовидната жлеза по различни механизми.

Допълнителното йодизиране на тиреоглобулина и образуване на дисулфидни мостове между неговите субединици води до промяна в стереохимичната му структура и образуване на нови йод-съдържащи антигенни детерминанти. При окислението на излишните йодни йони от ТРО се образуват големи количества кислородни радикали, които увреждат и разрушават стената на тиреоидните клетки. (1) Комплексните ефекти на Амиодарона върху тиреоидната биосинтеза и метаболизъм не се обуславят само от йодното му съдържание. Той инхибира тип 1 дейодазата, намалявайки по този начин периферната конверсия на Т4 в Т3 и намалява навлизането на Т3 и Т4 в периферните тъкани; намалява клирънса на Т4 и rТ3 и действа като конкурсивен антагонист на Т3.(2) Поради това при повече от половината еутиреоидни пациенти на лечение с Амиодарон се наблюдават лабораторни промени в тиреоидните хормони. В резултат на инхибиторния ефект на медикамента върху дейодазата Т4 обикновено нараства с около 40% спрямо изходната стойност и е около горната референтна граница, докато стойностите на Т3 често спадат с около 20-25% и са около долната граница на нормата, рядко по-ниски. Въпреки че rТ3 рядко се изследва, при лечение с Амиодарон стойностите му са повишени. ТSH транзитно се покачва, но през първите 3 месеца от лечението стойностите му постепенно спадат до изходните и дори по-ниски. (3)

Амиодарон-индуцираната тиреотоксикоза /АИТ/ се среща по-често в райони с йоден дефицит, докато по места с висок прием на йод преобладава хипотиреоидизмът. Последният се обуславя от ефекта на Wolf-Chaikoff. Обикновено за няколко месеца той се преодолява чрез намаляване на йодния транспорт през тиреоидната мембрана. В част от случаите персистирането му се дължи на неуловени преди това дефекти в тиреоидната биосинтеза.

Тиреотоксикозата, причинена от лечение с Амиодарон, се дели на 2 типа. Тип 1 се развива обикновено при пациенти с предшествващи латентни или изяви заболвания на щитовидната жлеза. Дължи се на дисрегулация и повишена синтеза на тиреоидни хормони от йодния изли-

шък в организма / Йод-Базедов ефект/. Често се установява гуша. Антитиреоидните антитела, серумните нива на тиреоглобулина, радиоiod-каптацията и IL 6 са обикновено нормални. При Doppler ехография се установява повишена васкуларизация на жлезата, а при ултразвуково изследване-увеличени размери, хипоехогенни зони и възли. Офталмопатия се установява рядко, само при 1 тип. Тип 2 АИТ се дължи на директния цитотоксичен ефект на Амiodарона, при който се развива деструктивен тиреоидит с последващо навлизане на тиреоидни хормони от разрушените фоликули в циркулацията. Гуша се установява рядко. Антитиреоидните антитела обикновено са негативни, радиоiod-каптацията е намалена, серумните нива на тиреоглобулина и IL 6 са силно повишени, при Doppler ехография се установява намалена васкуларизация на жлезата. ( 7)

При наблюдаваната от нас пациентка не установихме убедителни клинични и лабораторни данни за 1 или 2 тип АИТ с достъпните ни изследвания. Липсваха данни за изходното състояние на щитовидната жлеза, така че не бе възможно да се приеме, нито отхвърли наличието на предшестваща тиреоидна патология. Негативната фамилна анамнеза по-скоро насочваше мисълта към токсично увреждане на жлезата. Наличието на гуша и TSH-R антитела, по-характерни за 1 тип АИТ, при нашата пациентка бяха установени в лека степен, която не позволяваше еднозначното им тълкуване. Ултразвуковото изследване установи хипоехогенни зони, но за съжаление не бе възможно да се проведе Доплер ехография, нито определяне на IL 6.

Различната патогенеза на двата типа АИТ обуславя и различията в терапевтичните им стратегии. 1 тип обикновено не се повлиява само от спиране на лечението с Амiodарон и при него спонтанните ремисии са изключително редки. Добър ефект има лечението с тионамиди (Methimazole, Propylthiouracil). Високото йодно съдържание в щитовидната жлеза обаче намалява ефективността им и може да се наложи лечение с по-високи дози. (2) Освен това ефектът им настъпва след като се изчерпят преформирани и складираны в щитовидната жлеза хормони, понякога след месеци. Затова

при изразена клинична симптоматика се препоръчва добавянето на калиев перхлорат, който потенцира действието на тионамидите, блоирайки йод-каптацията. Неговата употреба обаче е ограничена от сериозните му странични ефекти, най-вече тежка апластична анемия и той не трябва да се използва по-дълго от месец. При тип 1 АИТ еволюцията обикновено е трудно предвидима и зависи до голяма степен от подлежащото заболяване.(6) 2 тип АИТ често има самоограничаващ се ход. Както и при другите форми на субакутен тиреоидит, тя може да се последва от транзиторен хипотиреоидизъм преди да се постигне еутиреоидно състояние.(10) Кортикостероидите обикновено имат добър ефект при тип 2 АИТ, поради своите противовъзпалителни и мембрано-стабилизиращи свойства. Те могат да се използват самостоятелно или в комбинация с тионамиди, и следва да се прилага при всички пациенти с изразена симптоматика или персистиращи аритмии. Лечението с Prednisolon продължава около 8-12 седмици. По-кратки курсове /2-3 седмици/ са свързани с висока честота на рецидиви. (10) Обикновено дозата на Prednisolon се намалява при нормализирането на T4.

При нашата пациентка започнахме емпирично тиреостатична терапия като за 1 тип АИТ. Повлияването бе много добро, както се вижда от динамично проследените стойности на тиреоидните хормони, изложени в таблицата. Побавната тенденция към нормализиране нивата на TSH, редовно наблюдавана при нашите пациенти с аутоимунна тиреотоксикоза, може да се обясни с ригидността на feedback механизма за TSH. Бързата обратна еволюция на заболяването обаче и най-вече регистрираният субклиничен хипотиреоидизъм на фона на ниска доза Thyrozol биха могли да са следствие на спонтанна ремисия, настъпваща в хода на 2 тип АИТ. При нашата пациентка не се наблюдаваха неблагоприятни последици от промяната в антиаритмичната терапия. Въпреки че това улеснява овладяването на клиничната симптоматика и при двата типа АИТ, не трябва да се забравя че, парадоксално, Амiodаронът протектира от някои ефекти на тиреотоксикозата чрез  $\beta$  рецепторно-блокиращата си активност и някои свои метаболити, които са T3 рецепторни антагонисти. (5) Когато ритъмните

нарушения на пациента не са животозастрашаващи, лечението с него трябва да се преустанови, но в някои случаи, особено при пациенти с вентрикуларни аритмии, рискът от влошаване на кардиологичния статус е твърде голям. От друга страна, спектърът на алтернативни антиаритмични препарати се стеснява, тъй като приложението им при пациент, чиито тъкани, включително и миокарда, са наситени с Амiodарон, крие опасност от неблагоприятни лекарствени взаимодействия.(5)

Когато Амiodаронът не може да бъде спряен или клиничните симптоми на тиреотоксикозата не могат да бъдат овладени с медикаментозната терапия, може да се наложи субтотална тиреоидектомия като дефинитивно лечение и при двете

форми на АИТ. В някои случаи на тежка АИТ е прилагана плазмафереза, но според повечето проучвания оперативното лечение дава по-добри резултати.(5)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаният от нас случай на АИТ представлява интерес за широката медицинска практика с неустановения, може би смесен тип, както и с много бързото благоприятно повлияване от тиреостатичната терапия. Поради голямата честота на тиреоидното засягане при лечение с Амiodарон е абсолютно необходимо като рутинно поведение периодично да се изследва функцията на щитовидната жлеза.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Fountoulakis, S., A.Tsatsoulis. On the Pathogenesis of Autoimmune Thyroid Disease: A Unifying Hypothesis. *Clin Endocrinol.* 60, 2004, 4: 397-409.
2. Gustavo A.C., M.C. Jose, A.L.Camilo. Amiodarone induces thyrotoxicosis: Diagnostic and Therapeutic strategies. *Clev Clin Jur Med.* 70, 2003,7, 624-631.
3. Kishore J.H., A.L. Angelo. Effects of Amiodarone on Thyroid Function. *Ann. Intern. Med.*, 126, 1997, 1; 63-73.
4. Martino E., L. Bartalena, F. Bogazzi et al. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. *Endocr. Rev.*, 22, 2001, 2: 240-254.
5. Newman, C. M., A. Price, D.W. Davies et al, Amiodarone and the Thyroid: a practical guide to the management of the thyroid dysfunction induced by the amiodarone therapy. *Heart.* 79, 1998, 79: 121-127.
6. Rajeswaran C., R. J. Shelton, S. G. Gilbey. Management of Amiodarone induced thyrotoxicosis, *Swiss Med. Wkly.*, 133, 2003: 579-585.
7. Turner H.E., J. A. Wass., Amiodarone and thyroid function, *Oxford Handbook of Endocrinology and Diabetes, Oxford University Press* 2003, 78-81.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. А. В. Куртев, д.м.н.  
Университетска Детска Болница  
София 1606 бул. Иван Гешов 11  
GSM: 0889 601 752 e-mail: akurtev@yahoo.com

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Assoc. Prof. A. Kurtev. DMSc  
University Pediatric Hospital  
Sofia 1606, Ivan Geshov 11 Str.  
GSM 0889 601 752 e-mail: akurtev@yahoo.com

## Резултати от лечението на лица със затлъстяване и нарушена гликемия на гладно с Metformin

Драгомир Коев, Лидия Коева

Медицински център „Клиника професор Коеви“, Варна

## Treatment of subjects with obesity and impaired fasting glucose with Metformin

Dragomir Koev, Lidia Koeva

Medical Center „Clinica professor Koevi“, Varna

### Резюме

Нарушената гликемия на гладно (НГГ) е предиабетно състояние, което увеличава риска от поява на захарен диабет тип 2 повече от два пъти. Освен това, НГГ предразполага към развитие на атеросклероза и води до по-голяма смъртност от сърдечно съдови заболявания. Затлъстяването се съчетава нерядко с НГГ и е допълнителен рисков фактор. Целта на проучването е да се оцени ефекта от лечението с Metformin върху затлъстяването и гликемията на гладно с оглед намаляване на риска от развитие на захарен диабет и сърдечно съдови заболявания.

В проучването са включени 37 лица с индекс на телесната маса над 30 кг./м<sup>2</sup> и нарушена гликемия на гладно, разделени на две групи: интервенционна от 23 лица, лекувани с Metformin по 850 mg три пъти дневно и хипокало-

### Abstract

Impaired fasting glucose ( IFG ) is a prediabetic condition increasing the risk of type 2 diabetes mellitus more than twice. Besides, IFG is associated with early atherosclerosis and increased mortality due to cardiovascular diseases. Obesity is often associated with IFG and it is an additional risk factor. The aim of this study is to evaluate the efficacy of Metformin on the reduction of obesity and fasting glycaemia and in this way to reduce the risk of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases.

Thirty seven subjects with body mass index (BMI) above 30kg./m<sup>2</sup> and impaired fasting glucose were included in the study. They were divided into two groups: a) interventional group of 23 subjects treated with Metformin tablets of 850 mg 3 times daily and hypocaloric diet, b) control

---

рична диета и контролна група от 14 лица само на хипокалорична диета. Продължителността на наблюдението е 12 седмици. Лечението с Metformin води да по-голяма редукция на теглото (-6,3 + 1,2кг.) в сравнение с контролната група (-2,6 + 1,1 кг), съответно понижение на теглото средно със 7,0 % срещу 2,9% при контролите. Коремната обиколка при интервенционната група намаля с (-4,1 + 1,6см.), а в контролната с (-1,2 + 1,1см.). При всички болни в интервенционната група гликемията на гладно се понижи под 6,0 mmol/l (100%), а в контролната група едва в 35 %. Заключение е, че Metformin е ефективно средство за редукция на наднорменото тегло, висцералното затлъстяване и за нормализиране на глюкозния толеранс при лица със затлъстяване и НГГ, в съчетание с хипокалоричен диетичен режим.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** нарушена гликемия на гладно, затлъстяване, захарен диабет, метформин.

---

Съвременната класификация на въглеhidратните нарушения дефинира ясно двете преддиабетни състояния: намаления глюкозен толеранс (НГТ), при който плазмената глюкоза на гладно е нормална (под 6,1  $\mu\text{mol/l}$ ), но на 120-та минута при стандартен глюкозотолерантен тест е в диапазона между 7,8 и 11,1 mmol/l и нарушената гликемия на гладно (НГГ), където плазмената глюкоза на гладно е над 6,1 mmol/l, но под 7,0  $\mu\text{mol/l}$ .(1). Тези две преддиабетни състояния са важни, тъй като те увеличават неколкостранно риска от поява на захарен диабет тип 2 в сравнение с лицата с нормален глюкозен толеранс: при НГТ – рискът от развитие на диабет се увеличава 2,3 пъти, а при НГГ – 3,9 пъти (2). Независимо от това обаче, преддиабетните състояния имат самостоятелно неблагоприятно действие, като ускоряват атерогенезата. Лицата с НГГ имат по-често атеросклеротични промени на коронарните, каротидните и периферните артерии, определени с каротидна дуплекс сонография и глезенно-брахиалния индекс.(3). Нещо повече, рискът от тежки сърдечно-съдови

group of 14 subjects on hypocaloric diet only. The Metformin treatment resulted in a greater the reduction of body weight ( -6,3 + 1,2kg.) in the interventional group in comparison with the control group (-2,6 + 1,1kg.) corresponding to a decrease of body weight with 7,0% against 2,9% in the controls.

Abdominal circumference in interventional group decreased with -4,1 +/-1,6 cm. and in the control group with -1,2 + 1,1 cm. In all subjects interventional fasting glucose decreased under 6,0 mmol/l (100% ) and in the controls this happened in 35% only.

The conclusion is that Metformin together with hypocaloric diet is an effective drug for reduction of overweight, visceral obesity as measured by abdominal circumference and for normalizing glucose tolerance in subjects with obesity and impaired glucose tolerance.

---

**KEY WORDS:** impaired fasting glucose, obesity, diabetes mellitus, metformin.

---

усложнения и смърт при тях е значително по-голям (3,4). При проучени 999 болни с миокарден инфаркт се установява, че болните с НГГ са имали два пъти по-често кардиогенен шок и в 66 % по-често камерни аритмии, а със смъртен изход са завършили двойно повече болни, в сравнение с болните с нормален глюкозен толеранс (4). Освен това, НГТ е независим фактор за развитие на традиционните микроваскуларни усложнения на диабета – ретинопатия, нефропатия и невропатия, чрез потискане на медираната от азотния окис вазодилатация поради увреждане на ендотела в резултат на увеличено освобождаване на свободни мастни киселини и адипоцитокени от адипоцитите (5) и на С-реактивен протеин (6). В тази връзка съчетанието на преддиабетни състояния със затлъстяване, където рискът от развитие на захарен диабет тип 2 и на ускорена атерогенеза с последващи сърдечно-съдови увреждания е също увеличен, прави това съчетание особено неблагоприятно. Очевидно, в тези случаи е наложително да се интервенира рано, за да се све-

де до възможния минимум риска от поява на захарен диабет тип 2 и на сърдечносъдови заболявания.

Досегашният клиничен опит показва, че Metformin е надеждно лекарство за намаляване на инсулиновата резистентност. Проучването UKPDS показва убедително, че Metformin контролира ефективно кръвната глюкоза, подобно на сулфанилурейните препарати и инсулина, но намалява много повече от тях появата на миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и на смърт свързана с диабета у диабетно болни тип 2 с наднормено тегло (7). Тези данни подкрепиха изводите от едно забравено проучване на S. Sgambato и сътр. от 1980 г.(8), което показва, че метформинът приложен при болни от тип 2 диабет или с намален глюкозен толеранс преживели миокарден инфаркт имат много по-малък риск от повторен инфаркт, стенокардия, остри сърдечно съдови инциденти или смърт в сравнение с контролните болни за срока на проследяване от 3 години.

Наред с ефекта си върху въглехидратната обмяна, Metformin повлиява и наднорменото тегло. Редица проучвания показаха, че лечението с Metformin води до редукция на затлъстяването както при диабетно болни, така и при лица без диабет (9) (10). Едновременното повлияване от метформина на повишената кръвна захар и наднорменото тегло прави този медикамент перспективно средство за намаляване на риска от захарен диабет тип 2 при лица с преддиабетни състояния (НГТ и НГГ). Целта на настоящото проучване е да се оцени ефекта на лечението с Metformin за редукция на телесното тегло и намаляване на кръвната глюкоза на гладно при лица със затлъстяване и нарушена гликемия на гладно с оглед превенция на появата на захарен диабет тип 2.

### Материал и методи

Проучването беше извършено при амбулаторни условия в Медицински Център „Клиника професор Коеви“ гр. Варна. В проучването бяха включени 37 лица със затлъстяване и индекс на телесна маса над 30 кг/м<sup>2</sup> (BMI > 30кг/м<sup>2</sup>) и кръвна захар сутрин на гладно в диапазона от 6,1

до 6,9 μmol/l двукратно от три изследвания. Продължителността на наблюдение беше 12 седмици.

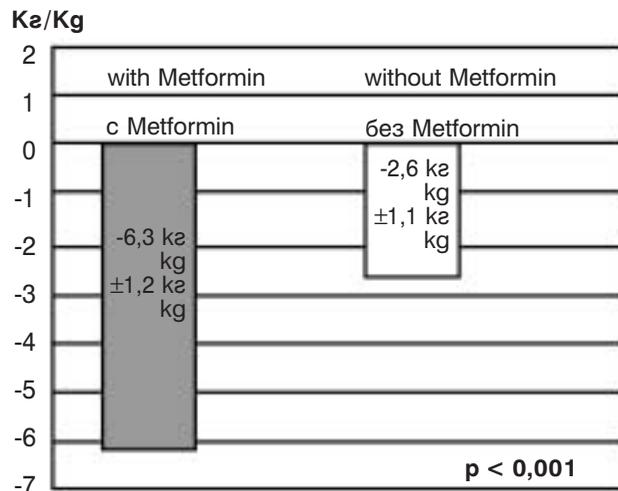
Болните бяха разделени на две групи: интервенционна група от 23 лица (17 жени и 6 мъже) и контролна група от 14 лица (11 жени и 3 мъже). Двете групи бяха на сходна възраст: 44,6 +/- 5,0 години, респективно 43,2 +/- 4,5 години. Болните бяха без съпътстващи хронични заболявания и бяха се насочили към медицинския център главно за редукция на теглото. Проучването беше с продължителност 12 седмици. През това време болните не приемаха никакви лекарства, освен предписания Metformin за интервенционната група. На всички лица от двете групи се проведе индивидуално обучение за режим на хранене с подбор на нискокалорични храни и приблизително определяне на дневния калораж с помоща на таблици, като освен това им се дадоха нагледни материали за различни видове храни и техните калории. Интервенционната група беше лекувана с Metformin (Siofor, Berlin-Chemie) таблетки от 850 mg 3 пъти дневно с храната. Болните бяха изследвани преди започване на лечението, през 6-та седмица от лечението и след приключване на проследяването на 12-та седмица. Проследени бяха: телесното тегло сутрин на гладно, индекса на телесната маса (BMI) и коремната обиколка в сантиметри. Изследвана беше кръвната захар сутрин на гладно преди и след завършване на проследяването с лабораторен глюкоанализатор. При визитите на болните на 6-та и 12-та седмица се снемаше подробна анамнеза за наличие на странични явления от Metformin в интервенционната група. Болните водеха обичайния си начин на живот и на физическа и трудова дейност. Не бяха предлагани специални мерки за усилена физическа активност, както и специални програми за редуциране на теглото с физикални средства (аеробика, сауна и др.), с оглед да се оцени точно ефекта на диетичния режим и изпитвания медикамент, а освен това не беше възможно да се стандартизира физическото натоварване в амбулаторни условия.

## Резултати

Изходното абсолютно тегло на включените в проучването болни варираше в широки граници от 75,0 до 102,3 кг. и неговите индивидуални промени не биха могли да се обобщят и да дадат реална представа за промените в двете групи. Затова, тук посочваме средната редукция на теглото в килограми и промяната на индекса на телесната маса, който е стандартизиран показател за наднорменото тегло и затлъстяването. (фиг.1 и фиг. 2)

**Фигура 1.** Промяна в телесното тегло при лечение с Metformin и хипокалоричен

**Figure 1.** Changes in body weight after treatment with Metformin and hypocaloric diet



Както се вижда от фиг.1 и в двете групи лица е налице редукция на теглото, като тази редукция в интервенционната група е средно (-6,3 + 1,2 кг.), а за контролната (-2,6 + 1,1кг.). Разликата между двете групи е високо статистически значима,  $p < 0,001$ . Промяната на индекса на телесната маса посочена на фиг. 2 показва средно понижаване от  $(34,0 + 2,2 \text{ kg/m}^2)$  на  $(31,4 + 1,6 \text{ kg/m}^2)$  в интервенционната група срещу понижаване от  $(33,9 + 2,6 \text{ kg/m}^2)$  на  $(33,1 + 1,7 \text{ kg/m}^2)$  в контролната група. Докато понижението на BMI в интервенционната група е статистически значимо ( $p < 0,01$ ), то понижението в контролната група е статистически незначимо ( $p > 0,05$ ). Изчислението на процента на

редукция на телесното тегло в сравнение с изходното показва редукция от 7,0 % в интервенционната група и от 2,9 % в контролната група. Като показател за динамиката в количеството на висцералната мастна тъкан използвахме коремната обиколка, която се намали средно с  $(4,1 + 1,6 \text{ cm.})$  в интервенционната група срещу  $(1,2 + 1,1 \text{ cm.})$  в контролната група, като разликата е статистически достоверна ( $p < 0,01$ )

Двукратното определяне на кръвната глюкоза на гладно преди и след приключване на проучването показва по-голямо понижаване в интервенционната група (от  $6,7 + 0,31 \text{ } \mu\text{mol/l}$  на  $5,02 + 0,40 \text{ } \mu\text{mol/l}$   $p < 0,001$ ) в сравнение с контролната (от  $6,48 + 0,33 \text{ } \mu\text{mol/l}$  на  $5,94 + 0,55 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ,  $p < 0,05$ ) фиг.3. И в двете групи има статистически значимо понижаване на кръвната глюкоза на гладно, но в интервенционната група то е по-значително и с по-голяма статистическа мощ. Когато, обаче се прецени колко от болните са преминали от състоянието нарушена гликемия на гладно в състоянието нормална кръвна захар на гладно, се установява, че всички лица от интервенционната група са постигнали този преход – 100%, докато в контролната група нормализиране на кръвната захар на гладно са постигнали едва 35% (табл. № 1)

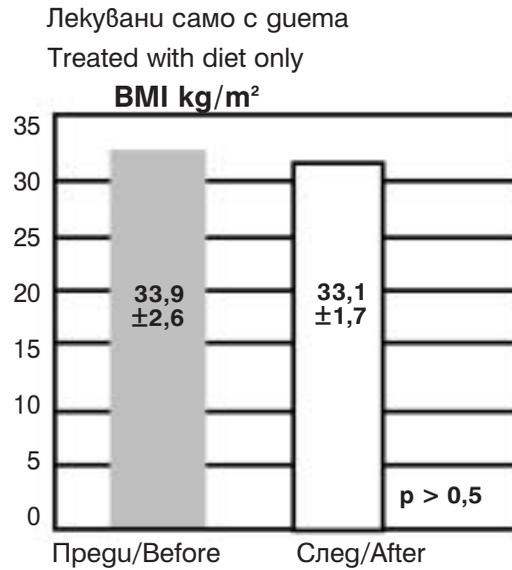
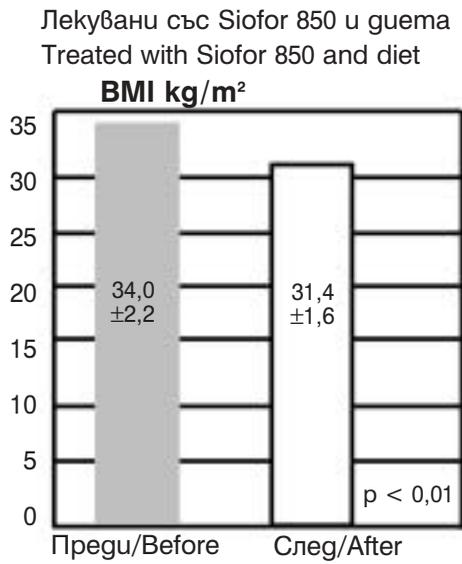
## Обсъждане

В последните няколко години бяха публикувани редица проучвания оценяващи ефекта на начина на живот, редукцията на наднорменото тегло и въздействието на някои медикаменти, като Troglitazone, Acarbose, Captopril, Ramipril, Xenical за превенция на захарен диабет тип 2 (11).

Интервенционните програми, които променят начина на живот, главно чрез прием на здравословна храна и повишена физическа активност за редукция на наднорменото тегло постигат намаление с 50-60 % на прогресията на намаления глюкозен толеранс до манифестен захарен диабет. Ефектът на медикаментите е по-скромен – това намаление е от 25 % при прилагане на Acarbose до 37 % при лечение с Orlistat плюс промяна в начина на живот (11). Високата ефективност на интервенционните

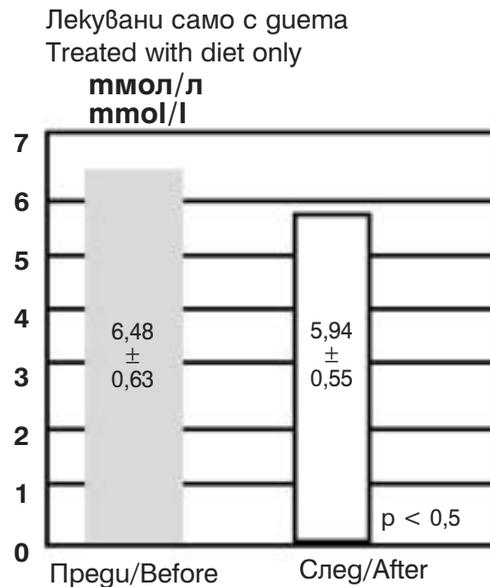
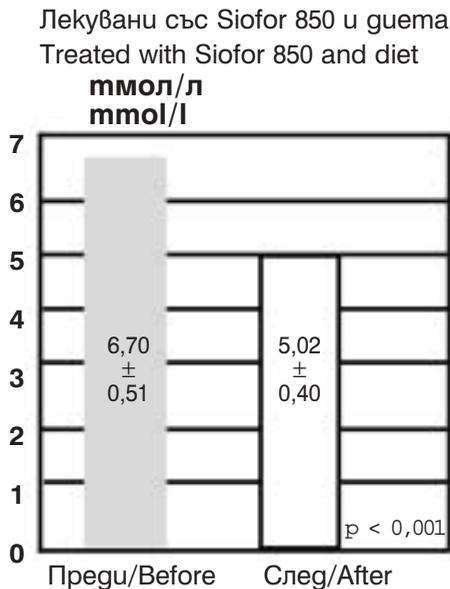
**Фигура 2.** Промяна в BMI при лечение на болни с Metformin

**Figure 2.** Changes in BMI after treatment with Metformin



**Фигура 3.** Промяна в кръвната захар на гладно при лица със затлъстяване и НГГ при лечение с Metformin

**Figure 3.** Changes in fasting plasma glucose in patients with obesity and impaired fasting glucose treated with Metformin



**Таблица 1.** Лица, преминали от НГГ към нормална кръвна захар на гладно

**Table 1.** Subjects transferred from impaired fasting glucose to normal fasting glucose

Показател Variable	Metformin with Metformin	Контроли Controls
Брой лица с НГГ Number of patients with IFG	23	14
Нормализирали кр. захар на гладно Subjects normalized fasting blood glucose	23	5
% на лицата, постигнали нормална кръвна захар % of reached normal fasting plasma glucose	100%	35%

програми, обаче е свързана с много интензивни усилия за промяна на традициите, вкусовете, навиците и нагласите на пациентите и с изключително стриктен контрол за изпълнението на елементите на тези програми и за постигане на поставените цели. Това изисква ангажиране на екип от обучени специалисти за реализиране на програмите и големи финансови ресурси за изпълнението им, което ги прави трудни за масово приложение.

Проучването DPP (Diabetes Prevention Program) сравнява ефекта на Metformin с интензивната промяна в начина на живот върху прогресията на намаления глюкозен толеранс (НГТ и НГГ) до тип 2 захарен диабет за срок от 4 години. Интензивната промяна на начина на живот с обучение в 16 урока за режим на хранене и физкултура – групово и индивидуално, системната употреба на нискокалорична и нискомаслена диета и умерената физическа активност минимум 150 мин. седмично води до намаляване на прогресията от намален глюкозен толеранс до тип 2 захарен диабет с 58 %. Лечението с Metformin със стандартни съвети за здравословно хранене и физическа активност без системен стриктен контрол редуцира прогресията до тип 2 захарен диабет с 31 %.(12). В това проучване са включени както болни с НГТ, така и с НГГ и не може да се отчете дали ефектът на Metformin е различен в двете предиабетни групи.

В настоящото проучване е подбрана еднородна група с умерена степен на затлъстяване и нарушена гликемия на гладно, които нямат хронични заболявания и не приемат медикаменти. По този начин се осигурява липсата на въздействие върху резултатите на други фактори и се гарантира самостоятелното въздействие на изпитвания медикамент. Резултатите показват, че Metformin при практически здрави лица води до умерена редукция на теглото при стандартни условия на хипокалоричен режим в домашни условия без интензивна физическа активност. Редукцията на тегло е около 6 кг. за периода на наблюдението, което означава понижение на теглото около 2кг. на месец. Този темп на редукция е оптимален, за да се постигне траен резултат. Важно е да се отбележи, че редукцията на теглото е съпроводена с намале-

ние на висцералната мастна тъкан, както може да се прецени по намалението на коремната обиколка. Вероятно именно намалението на висцералната мастна тъкан допринася и за намаляване на инсулиновата резистентност и на кръвната глюкоза на гладно, която се наблюдава както в интервенционната група, така и в контролната група, но в много по-малка степен. На този фон, обаче, впечатляващ е фактът, че при всички лица с НГГ кръвната глюкоза на гладно се нормализира и на практика те възтановиха нормалния глюкозен толеранс. В контролната група такова възтановяване постигнаха само 35 % от наблюдаваните лица. Следователно, нормализирането на глюкозния толеранс е само частично зависимо от редукцията на теглото, а в интервенционната група основна роля за този положителен ефект играе Metformin, който намалява инсулиновата резистентност и чернодробната продукция на глюкоза (13). Затова можем да приемем, че Metformin е в състояние да възстанови нормалния глюкозен толеранс при лица с нарушена гликемия на гладно.

В настоящото проучване използвахме относително по-висока дозировка на Metformin - 2550 mg. дневно. Тази дозировка беше избрана поради това, че ефектът на този медикамент е дозозависим. Тъй като наднорменото тегло е трудно повлияващ се параметър, постигането на значим ефект би било възможно с относително по-високи дози. Освен това, тези лица нямаха други заболявания, които евентуално биха се влошили или активирали от прилагането на медикамента. Въпреки опасенията от странични гастроинтестинални явления, те бяха редки и сравнително леки, което не наложи прекратяване на лечението. Нещо повече, те се явиха само в началото на лечението и изчезнаха спонтанно след 3 до 5 дни.

Добрият резултат от проведеното проучване мотивира редица изследвани лица да продължат приема на Metformin и след приключване на наблюдението с цел да се опитат да постигнат максимален ефект за редукция на теглото.

### Изводи

1. Metformin в съчетание с хипокалоричен режим постига по-голям ефект от самостоятел-

ното прилагане на хипокалорична диета.

2. Редукцията на теглото с Metformin и хипокалоричен режим достига 7 % от изходното тегло, което предполага значим метаболитен ефект.

3. Лечението с Metformin намалява висцералната мастна тъкан, преценена по коремната обиколка.

4. Metformin нормализира кръвната захар на гладно при лица със затлъстяване и нарушение на гликемия на гладно.

5. Metformin може да забави прогресията на лицата с нарушена гликемия на гладно към захарен диабет тип 2.

6. Metformin трябва да се съчетава с добре подбран диетичен режим, за да се постигнат дълготрайни резултати в лечението на затлъстяването.

7. UK Prospective Diabetes Study Group, Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes ( UKPDS 34 ), *Lancet*, 1998, 352, 854 - 865.

8. Sgambato S., M. Varricchio, P. Tesauro et al., The use of metformin in ischemic cardiopathy; *Clin. Ter.*, 1980, 94,77 - 85.

9. Glueck C. J., R. N. Fontaine, P. Wang et al., Metformin reduces weight, centripetal obesity, insulin, leptin, and low density lipoprotein cholesterol in nondiabetic, morbidly obese subjects with body mass index greater than 30, *Metabolism*, 2001, 50, 856 - 861.

10. Kay J. P., R. Alemzadeh, G. Langley et al., Beneficial effects of metformin in normoglycemic morbidly obese adolescents; *Metabolism*, 2001, 50, 1457 - 1461.

11. Scherthaner G., Progress in the prevention of type 2 diabetes; *Wien - Klin. Wochenschr.*, 2003, 115, 745 - 757.

12. Diabetes Prevention Program Research Group, Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin, *New Engl. J. Med.*, 2002, 346, 393 - 402.

13. Hundal R. S., S. E. Inzucchi, Metformin. New understandings, new uses; *Drugs*, 2003, 63, 1879 - 1894.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. American Diabetes Association and National Institute of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, The prevention or delay of type 2 diabetes; *Diabetes Care*, 2002, 25; 742-749.

2. Q. Qiao, J. Lindstrom, T. T. Valle, J. Tuomilehto, Progression to clinically diagnosed and treated diabetes from impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia, *Diabetes Medicine*, 2003, 20, 1027-1031.

3. Espinola - Klein C., H. J. Rupprecht, S. Blankenberg et al., Influence of impaired fasting glucose on the incidence and prognosis of atherosclerosis in various vascular regions, *Z. Kardiol*, 2004, suppl. 4, IV 48 - IV 55.

4. Zeller M., Y. Cottin, M. C. Brindisi et al., Impaired fasting glucose and cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction; *Eur. Heart J.*, 2004, 25, 308-312.

5. Singleton J. R., A. G. Smith, J. W. Russel, E. L. Feldman, Microvascular complications of impaired glucose tolerance; *Diabetes*, 2003, 52, 2867 - 2873.

6. Aronson D., P. Bartha, O. Zinder et al., Association between fasting glucose and C - reactive protein in middle - aged subjects, *Diabetic Medicine*, 2004, 21, 39 - 42.

### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Проф. Драгомир Коев  
Медицински център „Клиника професор  
Коеви“  
ул. „Селиолу“ №34, Варна 9002

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Prof. Dragomir Koev  
Medical center „Clinica professor Koevi“  
34, Seliolu str., 9002, Varna, Bulgaria

## Хормони на мастната тъкан при жени с различен морфотип наднормено тегло

М. Орбецова, И. Атанасова, Б. Милчева, Р. Шигарминова, Н. Асланова, С. Захариева  
Клиничен Център по Ендокринология и Геронтология, Медицински Университет, София

## Adipose tissue hormones in women with different morphological types of overweight

M. Orbetzova, I. Atanassova, B. Milcheva, R. Shigarminova, N. Aslanova, S. Zacharieva  
Clinical Center of Endocrinology and Gerontology, Medical University, Sofia

### Резюме

Целта на проучването е да се сравнят нивата на някои хормони на мастната тъкан, инсулина и хипоталамичния невропептид Y (NPY) при жени с различни морфотипове наднормено тегло/затлъстяване и клинично здрави жени с нормално тегло и телесни пропорции. Извършено е сравнително проучване между жени с наднормено тегло/затлъстяване: андроидно (n = 22), гиноидно (n = 17) и в рамките на генерализиран хипоталамичен синдром (n = 16) и контролна група жени с нормално тегло и телесни пропорции (n = 18). Определяни са лептин, резистин, тумор некротизиращ фактор  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), NPY, инсулин, базално съотношение глюкоза:инсулин и HOMA индекс. Контролите са със сигнификантно по-ниски лептинови нива в сравнение с болните с андроиден морфотип

### Abstract

**Background and aims:** The aim of this study was to compare the levels of some adipose tissue hormones, insulin and hypothalamic neuropeptide Y (NPY) in women with different types of obesity and clinically healthy women with normal weight and body fat composition.

**Materials and methods:** The study comprised of women with android obesity (n = 22), gynoid obesity (n = 17), and hypothalamic obesity (n = 16) matched in age and weight, and age matched women with normal weight (n = 18). Leptin, resistin, tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), NPY, insulin, and HOMA index were determined.

**Results:** Leptin levels were significantly lower in the control group in comparison to the group with android and hypothalamic obesity. Women with gynoid obesity were in intermediate position

---

и хипоталамично затлъстяване. Жените с гиноиден морфотип заемат междинно положение и не се различават сигнификантно както от другите 2 групи жени с наднормено тегло/затлъстяване, така и от контролите с нормално тегло. Резистинът показва само тенденция към най-ниски стойности при контролите и най-високи при хипоталамичен синдром. Разликите в нивата на TNF $\alpha$  между групите, вкл. контролната са незначителни. NPY е сигнификантно по-висок при жените с нормално тегло в сравнение с жените с андроилен морфотип и хипоталамично затлъстяване, но разликите по отношение на жените с гиноиден тип преразпределение на мастната тъкан са несигнификантни. Резултатите допринасят за изясняване на някои аспекти в патогенезата на метаболитно-регулаторното затлъстяване във връзка със съчастието на мастната тъкан като допълнителна „ендокринна жлеза“. При отлагане на мастна тъкан в абдоминалната област при сходно количество и % мазнини в организма, продукцията на лептин е по-висока и се развива инсулинова резистентност.

При гиноиден морфотип не се развива такава, макар че са налице някои неблагоприятни тенденции.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** затлъстяване - лептин - резистин - тумор некротизиращ фактор  $\alpha$  - невропептид Y - инсулинова резистентност

---

### Увод

Откриването на лептина през 1994 г. (32) събужда интереса към мастната тъкан, която престава да се разглежда като инертна тъкан, складираща енергия под формата на триглицериди, а като най-големия ендокринен орган в човешкото тяло (5). Вече е известно, че адипоцитите секретират редица субстанции, които оказват локални и далечни въздействия (26). Това са лептин, резистин, тумор некротизиращ фактор алфа (TNF $\alpha$ ), адипонектин, оментин, интерлевкин 6 (7, 28). Тези хормони играят важна роля в метаболизма, репродуктивните процеси, сърдечно-съдовата функция и имунитета.

showing insignificant differences in leptin levels as compared to both other groups. We observed only a trend towards higher levels of TNF $\alpha$  in the controls and the women with gynoid obesity. The differences in resistin levels among the investigated groups were negligible. NPY was significantly higher in the women with normal weight in comparison with those with android and hypothalamic obesity, but the differences the women with gynoid type obesity were insignificant it regards. In contrast to both the women with android and hypothalamic obesity, no insulin resistance was observed, in those with gynoid obesity although some unfavourable metabolic trends were found.

**Conclusion:** Our results contribute to the clarification of some aspects in the pathogenesis of metabolic-regulatory obesity when it comes to the role of adipose tissue as an additional „endocrine gland“. Leptin levels were higher and insulin resistance developed. When the body fat was predominantly disposed in the abdominal area even if there is a similar absolute mass and percent of body fat.

---

**KEY WORDS:** obesity - leptin - resistin - tumour necrosis factor  $\alpha$  - neuropeptide Y - insulin resistance

---

Ендокринната функция на адипоцитите се регулира значително от състоянието на хранене, а от своя страна и двата фактора са сложно преплетени в механизма на складиране на енергията в мастната тъкан.

Секреторната активност на мастната тъкан се повлиява както от общата маса мазнини, така и от нейното преразпределение. Счита се, че при една и съща степен на затлъстяване лицата с по-голямо количество висцерални мазнини са по-заstraшени от сериозни заболявания свързани със затлъстяването – метаболитни разстройства, сърдечно-съдови заболявания, карциноми (17). Половата (20) и етническата (9, 29) принадлежност също имат отношение към раз-

пределението на мастната тъкан и метаболизма на мазнините.

Целта на проучването е да се сравнят нивата на някои хормони на мастната тъкан (лептин, резистин,  $TNF\alpha$ ), инсулина и хипоталамичния невропептид Y (NPY) при жени с различни морфотипове наднормено тегло/затлъстяване и клинично здрави жени с нормално тегло и телесни пропорции.

### Материал и методи:

Извършено е сравнително проучване между 3 патологични групи жени с наднормено тегло/затлъстяване: андроидно ( $n = 22$ ), гиноидно ( $n = 17$ ) и в рамките на генерализиран хипоталамичен синдром ( $n = 16$ ). Като контролна група са избрани съответни по възраст клинично здрави жени с нормално тегло и гиноидни телесни пропорции ( $n = 18$ ). Клиничната характеристика на групите е представена на Табл.1.

Критерии за включване в проучването са репродуктивна възраст, наличие на наднормено тегло/затлъстяване от прост тип или в рамките на генерализиран хипоталамичен синдром; нормални нива на тестостерон (общ тестостерон в серум и свободен тестостерон в слюнка) и прекурсорите му; нормална сърдечна, белодробна, чернодробна и бъбречна функции; липса на друга ендокринна патология (извън генерализирания хипоталамичен синдром), водеща до затлъстяване; неприемане на медикаменти, повлияващи въглехидратната и липидната обмяна и/или теглото. При всички жени преди включване в проучването е прилаган разширен набор от хормонални изследвания за изключване основно на: синдром на Cushing, синдром на поликистозни яйчници, вродена надбъбречнокорова хиперплазия, пролактиноми, хипотиреоидизъм, хипопитуитаризъм, хипогонадизъм и др. По преценка са прилагани визуализиращи методи за търсене на органични лезии – компютърна томография и/или ядрено магнитен резонанс на хипоталамо-хипофизарната област и надбъбречните жлези. Предварително са скринирани общо 90 жени, като 13 впоследствие са отпаднали поради установяване на друга ендокринна патология.

Генерализираният хипоталамичен синдром е диагностициран въз основа на изработе-

ните в Клиниката по хипоталамо-хипофизарни, надбъбречни и гонадни заболявания критерии, включващи типичните за синдрома анамнестични, клинични и поведенчески характеристики; вегетологично изследване с оценка реактивността на сърдечната честота и артериалното налягане при следните автономни тестове: Валсалва, ортостатичен, аритметичен, динамичен, студов, показващо преобладаваща симпатиковсва свръхреактивност по норадренергичен тип; промени в циркадианните ритми на артериалното налягане и сърдечната честота, оценени чрез 24-часово Holter мониториране, характерни за диенцефални нарушения (2, 3). Един от най-характерните клинични показатели, насочващи към затлъстяване от хипоталамичен тип, който сме имали пред вид при предварителния подбор на включените в проучването болни, е хиперфагията, както и редуването на периоди на булимия (предимно) с анорексия. Наличието и степента на наднормено тегло са преценявани по индекса на телесна маса (ИТМ): ИТМ 25-29,99  $kg/m^2$  – наднормено тегло; ИТМ  $\geq 30$   $kg/m^2$  – затлъстяване. Количеството и процентът на мастна тъкан и свободни от масти тъкани са определяни чрез биоимпедансен метод с помощта на Tanita TBF-300M – професионален анализатор на телесния състав. Групите са оформени съобразно преразпределението на подкожната мастна тъкан, определено чрез антропометрична характеристика, включваща обиколка на талия и съотношение талия:ханш (Т/Х). Наднорменото тегло/затлъстяването е определяно като гиноиден тип при  $T/X < 0,85$  и като андроиден тип – при  $T/X \geq 0,85$ . Всички жени в групата с хипоталамично затлъстяване са с ИТМ  $\geq 30$ ; 3 жени от групата с андроиден тип и 2 жени от групата с гиноиден тип преразпределение на подкожната мастна тъкан са с наднормено тегло (ИТМ = 28,01; 27,17 и 26,39, респ. 29,20 и 26,15), останалите са с ИТМ  $\geq 30$ ).

При всички участници в проучването са определяни лептин, резистин, тумор некротизиращ фактор  $\alpha$  ( $TNF\alpha$ ), невропептид Y (NPY) и инсулин. Изчислявани са базално съотношение глюкоза:инсулин и НОМА индекс (базална глюкоза х инсулин/22,5) като показатели на инсулинова резистентност. Лептинът е определян чрез твърдофазов имуноензимен метод (*Human*

ELISA – търговски кит на DRG, Германия); характеристики: чувствителност: 0,2 ng/ml; inter assay вариация: CV% < 5,4; intra assay вариация: CV% < 8,7%; корелация с RIA: r = 0,95. Резистинът е определян с търговски кит на фирма PHOENIX PHARMACEUTICAL INC, САЩ базиран на принципа на „компететивен“ твърдофазов имуноензимен метод (*Human EIA*) – характеристики: чувствителност: 1,16 ng/ml, inter assay вариация: CV% < 5,0; intra assay вариация: CV% < 14. TNF $\alpha$  е определян с търговски кит на фирма DRG, Германия чрез твърдофазов имуноензимен метод с усилена чувствителност (*Human ELISA*); характеристики: чувствителност: 3,0 pg/ml; inter assay вариация: CV% < 5,2; intra assay вариация: CV% < 10,0. NPY е определян с търговски кит на фирма PHOENIX PHARMACEUTICAL INC, САЩ на принципа на „компететивен“ твърдофазов имуноензимен метод (*Human EIA*); характеристики: чувствителност: 0,21 ng/ml; inter assay вариация: CV% < 5,0; intra assay вариация: CV% < 14. **Инсулинът** е изследван с търговски кит за количествено определяне на имунореактивен инсулин на базата

на микропартикуларен имуноензимен анализ (MEIA) чрез AxSYM система (ABBOTT, САЩ) със следните характеристики: чувствителност г 0,8 mIU/ml; inter assay вариация CV% < 2,9; intra assay вариация CV% < 5.3.

**Статистическият анализ** е извършван с Пакет за статистическа обработка SPSS, версия 10,07. Резултатите са представени като средна стойност и стандартно отклонение (SD). За всички сравнения е прието ниво на сигнификантност  $p < 0,05$ . При междугруповите сравнения обозначаването с еднакви букви означава липса на статистически значима разлика, а с различни букви – наличие на такава. Отразени са сравненията между трите патологични групи и контролната.

### Резултати:

Всички изследвани групи са сравними по възраст, което е заложено в дизайна на проучването. Няма сигнификантна разлика в теглото между трите групи жени с наднормено тегло/затлъстяване, но ИТМ е сигнификантно висок при жените с хипоталамично затлъстяване в сравнение с другите 2 групи. Обиколката

**Таблица 1.** Клинична характеристика на групите  
**Table 1.** Clinical characteristics of the groups

Показатели Variables Групи Groups	Възраст (години) Age (years)	Ръст (см) Height (cm)	Тегло (кг) Weight (kg)	ИТМ (кг/м <sup>2</sup> ) BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Талия (см) Waist (cm)	Талия: Ханш Waist-to-hip ratio
Андроиден тип Android type (n = 22)	35,18 8,32	167,18 <sup>a</sup> 5,29	96,67 <sup>a</sup> 20,49	34,48 <sup>a</sup> 6,69	105,94 <sup>a</sup> 14,44	0,87 <sup>a</sup> 0,05
Гиноиден тип Gynoid type (n = 17)	32,88 8,53	164,63 <sup>ab</sup> 6,14	90,63 <sup>a</sup> 18,99	33,40 <sup>a</sup> 6,35	82,08 <sup>b</sup> 4,56	0,72 <sup>b</sup> 0,04
Хипоталамичен с-м Hypothalamic s-me (n = 16)	36,50 9,75	160,50 <sup>b</sup> 3,87	107,93 <sup>a</sup> 11,12	41,81 <sup>b</sup> 2,77	112,88 <sup>a</sup> 3,42	0,88 <sup>a</sup> 0,02
Контроли Controls (n = 18)	37,08 7,14	166,83 <sup>a</sup> 4,39	57,34 <sup>b</sup> 8,38	20,61 <sup>c</sup> 2,98	72,29 <sup>c</sup> 8,14	0,74 <sup>b</sup> 0,06

Данните са представени като средна стойност  $\pm$  SD. Обозначаването с еднакви букви означава липса на статистически значима разлика, а с различни букви – наличие на такава.

The data are expressed as mean  $\pm$  SD. Equal letters mean absence of significant differences; unequal letters mean presence of significant differences.

**Таблица 2.** Анализ на мастната тъкан в тялото

**Table 2.** Analysis of body fat

Показатели Variables Групи Groups	Мазнини (%) Fat %	Мазнини (абс. маса) Fat mass	Маса без мазнини Fat-free tissue	Водно съдържимо Total body water
Андроиден тип Android type	42,43 <sup>a</sup> 7,32	43,04 <sup>a</sup> 16,61	54,98 <sup>a</sup> 6,64	40,24 <sup>a</sup> 4,85
Гиноиден тип Gynoid type	42,81 <sup>a</sup> 4,28	40,43 <sup>a</sup> 12,32	52,45 <sup>a</sup> 6,80	38,40 <sup>a</sup> 4,98
Хипоталамичен с-м Hypothalamic s-me	48,03 <sup>a</sup> 3,02	50,70 <sup>a</sup> 8,32	54,37 <sup>a</sup> 3,78	39,80 <sup>a</sup> 2,75
Контроли Controls	19,10 <sup>b</sup> 3,22	9,60 <sup>b</sup> 2,61	40,10 <sup>b</sup> 2,72	29,40 <sup>b</sup> 2,07

Данните са представени като средна стойност  $\pm$  SD. Обозначаването с еднакви букви означава липса на статистически значима разлика, а с различни букви – наличие на такава.

The data are expressed as mean  $\pm$  SD. Equal letters mean absence of significant differences; unequal letters mean presence of significant differences.

**Таблица 3.** Хормонални показатели

**Table 3.** Hormonal parameters

Показатели Variables Групи Groups	Лептин Leptn (ng/ml)	Резистин Resistin (ng/ml)	TNF $\alpha$ (pg/ml)	NPY (ng/ml)	Инсулин (mIU/ml)
Андроиден тип Android type	23,38 <sup>a</sup> 13,34	2,26 0,60	16,85 7,80	4,64 <sup>a</sup> 1,35	18,73 <sup>a</sup> 9,07
Гиноиден тип Gynoid type	18,41 <sup>ab</sup> 15,05	2,24 0,76	19,28 6,17	5,01 <sup>ab</sup> 1,15	10,60 <sup>b</sup> 6,30
Хипоталамичен с-м Hypothalamic s-me	26,55 <sup>a</sup> 10,64	3,84 3,18	20,18 2,08	4,37 <sup>a</sup> 0,48	23,65 <sup>a</sup> 5,57
Контроли Controls	8,01 <sup>b</sup> 5,06	2,04 1,35	19,64 15,08	6,63 <sup>b</sup> 2,38	7,09 <sup>b</sup> 3,39

Данните са представени като средна стойност  $\pm$  SD. Обозначаването с еднакви букви означава липса на статистически значима разлика, а с различни букви - наличие на такава.

The data are expressed as mean  $\pm$  SD. Equal letters mean absence of significant differences; unequal letters mean presence of significant differences.

на талията при жените с гиноиден морфотип е сигнификантно по-висока от тази при контролите с нормално тегло, но съотношението Т/Х не се различава. Най-големи са обиколката на талията и съотношението Т/Х при жените с хипоталамично затлъстяване, като разликите по от-

ношение на жените с андроиден морфотип са несигнификантни (Табл.1).

При биоимпеданския анализ на количеството и процента на мастната тъкан и свободните от масти тъкани се очертава безспорно разликата между контролната и патологичните гру-

**Таблица 4.** Показатели на инсулинова резистентност  
**Table 4.** Parameters of insulin resistance

Показатели Variables Групи Groups	глю/инс glu/ins	НОМА index
Андроиден тип Android type	0,35 <sup>a</sup> 0,17	4,69 <sup>a</sup> 2,70
Гиноиден тип Gynoid type	0,78 <sup>ab</sup> 0,91	2,29 <sup>b</sup> 1,54
Хипоталамичен с-м Hypothalamic s-me	0,25 <sup>a</sup> 0,06	6,01 <sup>a</sup> 1,98
Контроли Controls	0,80 <sup>b</sup> 0,36	1,48 <sup>b</sup> 0,68

Данните са представени като средна стойност  $\pm$  SD. Обозначаването с еднакви букви означава липса на статистически значима разлика, а с различни букви - наличие на такава.

The data are expressed as mean  $\pm$  SD. Equal letters mean absence of significant differences; unequal letters mean presence of significant differences.

пи. Последните обаче не се различават сигнификантно по посочените показатели, макар че при хипоталамичното затлъстяване се очертава тенденция към най-високо съдържание на мазнини в тялото (Табл. 2).

При болните с наднормено тегло/затлъстяване се очертават 2 подгрупи – с ниски и високи лептинови нива, говорещи съответно за лептинов дефицит или лептинова резистентност, но сумарно контролите са със сигнификантно по-ниски лептинови нива в сравнение с болните с андроиден морфотип и с хипоталамичен синдром. Жените с гиноиден морфотип заемат междинно положение и не се различават сигнификантно както от другите 2 групи жени с наднормено тегло/затлъстяване, така и от контролите с нормално тегло. Тук, а и при сравняване на другите хормонални показатели, вътрегруповата хетерогенност и относително по-малкият брой болни при разделяне по групи оказват влияние върху сигнификантността на получените разлики. По отношение на резистина е налице само тенденция към най-ниски стойности

при контролите и най-високи при хипоталамичен синдром. Разликите по отношение на TNF $\alpha$  между групите, вкл. контролната са незначителни. NPY е сигнификантно по-висок при жените с нормално тегло в сравнение с жените с андроидно и хипоталамично затлъстяване, но разликите по отношение на жените с гиноиден тип преразпределение на мастната тъкан са незначителни,  $p = 0,06$ . Аналогично на сравненията по отношение на лептина, нивата на NPY не се различават сигнификантно между трите групи жени с наднормено тегло/затлъстяване, но са относително най-ниски при хипоталамичния синдром (Табл.3).

При жените с наднормено тегло/затлъстяване лептинът показва по-силна положителна корелация с абсолютната маса и процента на мазнините ( $r = 0,80$ , респ.  $r = 0,66$ ) и ИТМ ( $r = 0,69$ ), отколкото със съотношението T/X ( $r = 0,24$ ). Намираме и положителна корелация на лептина с базалния инсулин и НОМА-индекса ( $r = 0,28$ , респ.  $r = 0,31$ ); по отношение на NPY и резистина зависимостта е обратно пропорционална ( $r = -0,44$ , респ.  $r = -0,33$ ). TNF $\alpha$  не показва сигнификантни корелации с останалите изследвани хормони, вкл. инсулина и НОМА индекса, но има отрицателна корелация с процента и количеството на мастната тъкан ( $r = -0,32$ , респ.  $r = -0,21$ ). Резистинът не корелира сигнификантно с параметрите на теглото и мастната тъкан, инсулина и НОМА-индекса. NPY не корелира с параметрите на теглото, но е в обратна зависимост със съотношението T/X ( $r = -0,49$ ), както и в по-слаба степен с процента и количеството на мастната тъкан ( $r = -0,12$ , респ.  $r = -0,14$ ); корелацията му с инсулина и НОМА-индекса е положителна ( $r = 0,23$ , респ.  $r = 0,22$ ).

Инсулинът при жените с андроиден морфотип и жените с хипоталамичен синдром е сигнификантно по-висок в сравнение с жените с гиноиден морфотип и жените с нормално тегло (Табл. 3). При първите две групи е налице и инсулинова резистентност, преценена по съотношението глюкоза:инсулин и НОМА-индекса, като при хипоталамичния синдром отклоненията са по-подчертани. При жените с гиноиден морфотип базалният инсулин, съотношението

глюкоза:инсулин и НОМА индексът не се различават сигнификантно от тези при контролната група, макар че последният показател е с тенденция към по-висок (Табл. 3 и Табл. 4).

### Обсъждане

Маснатата тъкан на човешкото тяло е най-големият енергиен резерв, там енергията е складирана под формата на триглицериди. Тази енергия може бързо да се мобилизира при глад или други нужди на организма. До скоро се смяташе, че адипоцитите са пасивен участник в запазването на енергийния баланс. Сега вече е известно, че те участват активно в този процес.

Основният продукт на маснатата тъкан - лептин изпълнява роля на метаболитен и невроендокринен хормон и е важен не само за регулацията на енергийния баланс и приема на храна, но и за нормалното сексуално развитие и репродуктивните процеси. Той участва също в регулацията на глюкозния метаболизъм, взаимодейства с оста хипоталамус-хипофиза-надбъбрек, хормоните на щитовидната жлеза и растежния хормон, намесва се дори в хемопоезата и имунната система (7). Участието на лептина в регулацията на телесното тегло, както и в отлагането на мазнините в масните депа е вече доказано. Така плазмените му нива тясно корелират с ИТМ и количеството масна тъкан (10). В циркулацията лептинът играе ролята на сигнален фактор в механизма на обратна връзка и информира главния мозък за количеството мазнини в тялото.

При изследваните от нас жени с наднормено тегло/затлъстяване лептинът е по-висок в сравнение с жените с нормално тегло, което е вече е безспорен факт при всички досегашни проучвания в тази насока (1, 7, 10, 11, 27), въпреки че разликите в нивата му само при отделената група с гиноиден тип преразпределение на подкожната масна тъкан не достигат сигнификантност спрямо контролите. Намерената от нас по-силна корелация на лептина с теглото, респ. ИТМ и количеството на мазнини в сравнение със съотношението Т/Х е в съответствие с данните на други автори (11, 14). От тук вероятно е и липсата на сигнификантност в разликите на нивата му между обезните жени с различен

тип преразпределение на маснатата тъкан. Подобни сравнителни проучвания на лептина при различни морфотипове затлъстяване са осъдени. Например Park и сътр. не намират сигнификантни разлики в нивата на лептина между обезни жени с предимно висцерално и предимно субкутанно натрупване на мазнини, оценено с компютърна томография (22). В едно проучване се съобщава дори за обратна връзка между лептина и съотношението Т/Х (10).

Връзката между лептина и инсулиновата резистентност с всички нейни последствия е обект на дискусии и усилено изучаване. Все повече се натрупват доказателства за пряка взаимовръзка на циркулиращия лептин с инсулина и глюкозата на гладно, НОМА-индекса, както и други компоненти на метаболитния синдром (липопротеини, артериално налягане, независимо или само отчасти зависимо от затлъстяването (11, 22). Нашите данни напълно съвпадат с литературните.

Резистинът се свързва с развитие на инсулинова резистентност при мишки и се счита, че играе подобна роля при хора. Предполага се, че този скоро открит хормон на маснатата тъкан осъществява връзката между затлъстяването и диабета. Обаче, данните по отношение на нивата му в циркулацията и физиологичната им роля са осъдени и доста противоречиви. Някои автори намират сигнификантно по-високи нива на резистина при лица със затлъстяване в сравнение с лица с нормално тегло (6), докато други, подобно на нас, не откриват сигнификантни разлики (18, 27). Различия съществуват и по отношение на наличието на значими зависимости между нивата на резистина и параметрите на теглото, маснатата тъкан, инсулиновата резистентност и тяхното съчетание в базални условия и след редукция на тегло. В нашето проучване не се изявяват сигнификантни корелации между резистина и инсулина, НОМА-индекса, ИТМ, съотношението Т/Х и пр. Липсата на значима промяна в нивата на резистина след 48-часово гладуване и/или прилагане на лептин дава основание на някои автори да не приемат основна роля на резистина в енергийната хомеостаза и развитието на инсулинова резистентност (18).

За сега въпросът остава открит, трябва да се има в предвид, че при жените резистинът е сиг-

нификантно по-висок в сравнение с мъжете, което може би се отразява на някои проучвания, където не са правени разлики по пол.

TNF $\alpha$  е цитокин, който се произвежда от редица клетки, вкл. лимфоидните клетки, адипоцитите и скелетната мускулатура. Счита се, че играе основна роля при инсулинова резистентност и затлъстяване и свързаните с това усложнения. Тази роля се подкрепя от намерените по-високи циркулиращи нива и експресията му в мастната тъкан при затлъстяване и спадането им при редукция на тегло (16). Според някои автори инсулиновата резистентност се променя паралелно с промяната на нивата на TNF $\alpha$  (16, 19), но в едно проучване не се открива взаимовръзка между последния и инсулиновата резистентност (13). Ние също не откриваме връзка между TNF $\alpha$  и инсулиновата резистентност при нашите болни. Принципно и нивата му са много сходни при контролите и жените със затлъстяване, което съвпада с данните на Pincelli и сътр. (24). Това говори, че циркулиращите нива на TNF $\alpha$  изглежда не могат да отразят степента на инсулинова резистентност при затлъстяване, но трябва да се има предвид, че този цитокин може да има предимно автокринно или паракринно действие и да индуцира инсулинова резистентност на тъканно ниво. Не е ясно доколко продукцията на TNF $\alpha$  от адипоцитите допринася за нивата му в циркулацията.

Счита се, че TNF $\alpha$  се намесва в регулацията на количеството мастна тъкан. У хора *in vitro* той нарушава пре-адипоцитната диференциация и индуцира пре-адипоцитна и адипоцитна апоптоза (23, 25). Съобщава се за индуцирана липолиза *in vitro* (12) и *in vivo* (30). Взети заедно, тези данни предполагат, че TNF $\alpha$  може да играе роля за ограничаване по-нататъшното увеличаване на количеството мастна тъкан. Може би в такава връзка можем да интерпретираме намерената от нас обратна зависимост между нивата на TNF $\alpha$  и количеството и процента на мастната тъкан при биоимпедансен анализ.

Невропептид Y се секретира от хипоталамуса и стимулира апетита, предизвиквайки хиперфагия, увеличение на мастните депа, намаление на термогенезата и потискане на симпатиковата активност. Така, той се явява един от основните регулатори на приема на храна,

телесното тегло и разхода на енергия (33). При повишаване на лептина вследствие на хранене последният се свързва със своите рецептори в хипоталамуса, което води до спиране секрецията на NPY (7). NPY при изследваните от нас болни с наднормено тегло/затлъстяване е по-нисък от този при контролите, като разликите са сигнификантни при сравнение на групата със затлъстяване като цяло, както и на групите с андройден морфотип и хипоталамично затлъстяване. Взаимоотношенията му с параметрите на мастната тъкан са обратнопропорционални. Това е в съответствие с данните от проучване на Zahorska-Markiewicz и сътр. върху 13 жени със затлъстяване и 6 жени с нормално тегло (31). Въпреки липсата на статистически сигнификантни разлики при нашите болни с наднормено тегло/затлъстяване виждаме, че при относително най-високи нива на лептина NPY е относително най-нисък и обратно. Това се подкрепя и от установената отрицателна корелация между двата хормона. Понижаването на концентрацията на NPY при затлъстяване може би играе роля на контрарегулаторен фактор, който да предотврати по-нататъшното покачване на теглото. При контролната група сигнификантно по-ниските нива на лептина се асоциират със сигнификантно по-високи нива на NPY в сравнение с обезните жени.

Проучванията върху NPY при затлъстяване са оскъдни, интересно е, че не се открива сигнификантна промяна на нивата му в циркулацията при редукция на тегло както в зряла възраст (31), така и при подрастващи (21), въпреки прогресивното понижаване на лептина. Вероятно контролът, оказван от лептина върху хипоталамичната продукция на NPY, не може да се прецени по нивата на последния в периферна кръв.

Хипоталамичното затлъстяване е обикновено високостепенно, настъпва рязко и при него се установява хипертрофия, а не хиперплазия на адипоцитите. Затова инсулиновата резистентност тук е по-честа в сравнение с алиментарното затлъстяване. Известно е, че при хипоталамично затлъстяване се наблюдава намаление на броя на инсулиновите рецептори не само в адипоцитите, но и в хепатоцитите, миоцитите, моноцитите и други клетъчни попу-

лации. При това високостепенно затлъстяване е възможно броят на инсулиновите рецептори да спадне до 70% (4, 15). При нашите болни със затлъстяване в рамките на генерализиран хипоталамичен синдром откриваме тенденция към по-силно изразена инсулинова резистентност, по-високи нива на хормоните на мастната тъкан - лептин, резистин и TNF $\alpha$ , и по-ниски на NPY в сравнение с болните с просто затлъстяване от андрогенен тип. Може би нарушенията в интермедиерния метаболизъм да се дължат на нечувствителност към лептина в резултат на хипоталамичните разстройства, освен това самата симпатикова свръхреактивност може да допринесе за лептин-индуцирани нарушения в хепаталната глюкозна продукция (2). Така, чрез модели на функционална увреда на ядрата на медиалния хипоталамус (колхицин) се доказва, че клетъчните групи там са отговорни за нормалния отговор към лептин и нормалната регулация на енергетичния обмен (8).

Изучаването и разграничаването на действията на инсулина и лептина, както и на другите хормони на мастната тъкан, хвърля светлина върху етиопатогенезата на хипоталамичните нарушения изобщо и може би занапред ще даде обяснение на някои хормонални нарушения и взаимозависимости, които не могат да се обяснят само с ефектите на инсулина.

В заключение, резултатите от това проучване допринасят за изясняване на някои аспекти в патогенезата на метаболитно-регулаторното затлъстяване във връзка със съчастието на мастната тъкан като допълнителна „ендокринна жлеза“. Очертава се, че действително при отлагане на мастна тъкан в абдоминалната област при сходно количество и % мазнини в организма, продукцията на лептин е по-висока и се развива инсулинова резистентност. При гиноиден тип прераспределение на подкожната мастна тъкан не се развива такава, макар че са налице някои неблагоприятни тенденции.

По отношение на останалите хормони на мастната тъкан и регулаторите на апетита и мастната обмяна не могат да се направят категорични изводи от настоящото проучване. Необходимо е задълбочаване на изследванията с разширяване на групите, за да могат тенденци-

ите да достигнат достоверност. На този етап считаме, че за разлика от лептина и инсулина изследването на резистина, TNF- $\alpha$  и NPY в рутинната клинична практика не може да служи за ориентир и предвид съотношението цена/полза, е оправдано само с научно-изследователска цел.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Димитров, Д. Лептин в патогенезата на метаболитния синдром. Автореферат на дисертация, Варна, 2001.
2. Орбецова, М. Нарушения във въглехидратната и липидната обмяна при хипоталамо-хипофизарни заболявания с автономна хормонална свръхсекреция - акромегалия, болест на Cushing и пролактиноми. *Дисертация*, София, 2002.
3. Орбецова, М., Е. Начев, С. Захаријева, И. Велчева, А. Стойнев, В. Орбецова. Метаболитни и автономни промени при болни с хипоталамичен синдром. Дни на науката на Република България и Република Македония. *Научни доклади*, Софийски Университет „Св. Климент Охридски“, София, България, 1999: 62-71.
4. Соколов, Е., А. Заев, Т. Хованская, С. Жижина, С. Петрин, А. Разин, В. Филонов. Влияние инсулиновой нагрузки на некоторые гормонально-метаболические параметры у больных с гипоталамическим синдромом. *Пробл Эндокринологии*, 1995, 2, 16-19.
5. Ahima, R.S., J. Filer. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2000, 11, 327-329.
6. Azuma, K., F. Katsukawa, S. Oguchi, M. Murata, H. Yamazaki, A. Shimada, T. Saruta. Correlation between serum resistin level and adiposity in obese individuals. *Obes. Res.*, 2003, 11(8), 997-1001.
7. Baratta, M. Leptin - from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med. Sci. Monit.*, 2002, 8(12), RA282-292.
8. Choi, S., M.F. Dallam. Hypothalamic obesity: multiple routes mediated by loss of function in medial cell groups. *Endocrinology*, 1999, 140, 4426-4433.
9. Conway, J.M., S.Z. Yanovski, N.A. Avila, V.S. Hubbard. Visceral adipose tissue differences in black and white women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995, 61, 765-771.
10. Corica, F., A. Allegra, A. Corsonello, M. Buemi, G. Calapai, A. Ruello, V. Nicita Mauro, D. Ceruso. Relationship between plasma leptin levels and the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in obese subjects. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, 1999, 23(4), 355-360.
11. Haffner, S.M., L. Mykkanen, D.L. Rainwater, P. Karhapaa, M. Laakso. Is leptin concentration associated with the insulin resistance syndrome in nondiabetic men? *Obes. Res.* 1999, 7(2), 164-169.

12. Hauner, H., T.H. Petruschke, M. Russ. Effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  on glucose transport and lipid metabolism of newly differentiated human fat cells in culture. *Diabetologia*, 1995, 38, 764-771.
13. Hube, F., M. Birgel, H. Hauner. Expression pattern of tumor necrosis factor receptors in subcutaneous and omental human adipose tissue: role of obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1999, 29, 672-678.
14. Jurimae, T., K. Sudi, J. Jurimae, D. Payerl, K. Ruutel. Relationships between plasma leptin levels and body composition parameters measured by different methods in postmenopausal women. *Am. J. Human. Biol.* 2003, 15(5), 628-636.
15. Kahn, C.R. Insulin resistance, insulin insensitivity and insulin unresponsiveness: A necessary distinction. *Metabolism*, 1978, 27, 1893-1902.
16. Kern, P., S. Ranganathan, C. Li. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin 6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Phys. Endocrinol, Metab.*, 2001, 280, E745-E751.
17. Kissebah, A.H., G.R. Krakower. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* 1994, 74, 761-781.
18. Lee, J.H., J.L. Chan, N. Yiannakouris, M. Kontogianni, E. Estrada, R. Seip, C. Orlova, C.S. Mantzoros. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin-resistant, and diabetic subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003, 88(10), 4848-4856.
19. Lofgren, P., V. van Harmelen, S. Reynisdottir. Secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$  shows a strong relationship to insulin stimulated glucose transport in human adipose tissue. *Diabetes*, 2000, 49, 688-692.
20. Montague, C.T., J.B. Prins, L. Sanders, J.E. Digby, S. O'Rahilly. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*, 1997, 46, 342-347.
21. Moro, D., G. Mazzilli, G. Grugni, G. Guzzaloni, S. Tedeschi, F. Morabito. Leptin and neuropeptide Y serum levels in young obese during weight loss. *Minerva Endocrinol.* 1998, 23(4), 105-110.
22. Park, K.G., K.S. Park, M.J. Kim, Y.S. Suh, J.D. Ahn, K.K. Park, Y.C. Chang, I.K. Lee. Relationship between serum adiponectin and leptin concentrations and body fat distribution. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2004, 63(2), 135-142.
23. Petruschke, T.H., H. Hauner. Tumor necrosis factor  $\alpha$  prevents the differentiation of human adipocyte precursor cells and causes delipidation of newly developed fat cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993, 76, 742-747.
24. Pincelli, A.I., A. Brunani, M. Scacchi, A. Dubini, R. Borsotti, A. Tibaldi, L. Pasqualinotto, E. Maestri, F. Cavagnini. The serum concentration of tumor necrosis factor alpha is not an index of growth-hormone- or obesity-induced insulin resistance. *Horm. Res.*, 2001, 55(2), 57-64.
25. Prins, J.B., C.U. Niesler, C.M. Winterford. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes*, 1997, 46, 1939-1944.
26. Prins, J.B. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Practice Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002, 16 (4), 639-651.
27. Silha, J.V., M. Krsek, J.V. Skrha. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur. J. Endocrinol. (England)*, 2003, 149(4), 331-335.
28. Stepan, C.M., M.A. Lazar. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2002, 13, 18-23.
29. Stevens, J. Obesity, fat patterning and cardiovascular risk. *Adv Exp Med Biol.* 1995, 369, 21-27.
30. van der Poll, T, J.A. Romijn, E. Endert. Tumor necrosis factor- $\alpha$  mimics the metabolic response to acute infection in healthy humans. *Am. J. Physiol.*, 1991, 261, E457-E465.
31. Zahorska-Markiewicz, B., E. Obuchowicz, M. Waluga, E. Tkacz, Z.S. Herman. Neuropeptide Y in obese women during treatment with adrenergic modulation drugs. *Med. Sci. Monit.* 2001, 7(3): 403-408.
32. Zhang, Y., R. Proenca, M. Maffei et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, 372, 425-432.
33. Zimanyi, I.A., Z. Fathi, G.S. Poindexter. Central control of feeding behavior by neuropeptide Y. *Curr. Pharm. Des.* 1998, 4(4), 349-366.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Мария Орбецова,  
Клиничен център по ендокринология  
ул. Дамян Груев 6, София 1303

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

M. Orbetzova, DM  
Clinical Center of Endocrinology  
6 D. Gruev Blvd., 1303, Sofia, Bulgaria

## Коронарни рисков фактори и тяхната корекция при болни със захарен диабет - анализ на състоянието в една обща лекарска практика

А. Ангелов, Е. Ангелова\*, В. Сиракова

Първа кардиологична клиника, МБАЛ „Св. Марина“/Медицински университет – Варна

\* Общопрактикуващ лекар

## Coronary risk factors and their modification in patients with diabetes mellitus - analysis of the status in a single general practice

A. Angelov, E. Angelova\*, V. Sirakova

Clinic of Cardiology, „St. Marina“ University Hospital/Medical University – Varna

\* General Practitioner

### Резюме

Ползата от модификацията на коронарните рискови фактори (КРФ) в рамките на първичната и вторичната профилактика при болни с повишен сърдечносъдов риск е категорично доказана. Засега липсват данни, как това се реализира в общата практика в България.

**Цел:** Да се направи анализ на КРФ и корекцията им при болни със захарен диабет (ЗД) от практиката на един общопрактикуващ лекар (ОПЛ).

**Материал и метод:** С участието на ОПЛ са проучени медицинските досиета на всички диабетици – 25 болни със ЗД тип 2 (гр. А). Като контролна група са изследвани други пациенти с повишен сърдечносъдов риск - 77 болни с артериална хипертония без ЗД от същата лекарска практика (гр. Б).

**Резултати:** По отношение на демографските показатели няма значими разлики между

### Abstract

There is strong evidences for the benefit of coronary risk factor (CRF) modification as a part of the primary and secondary prevention in patients (pts) with increased cardiovascular risk. So far there is no data as to how it is applied in the primary care in Bulgaria.

**Objective:** Assessment of the CRF and their modification in pts with diabetes mellitus (DM), within a single general practice.

**Patients and methods:** Through participation of the general practitioner the practice records of all pts with DM - 25 pts with DM type 2 (gr. A) were studied. As a control group other 77 pts with a high cardiovascular risk, with hypertension but without DM (gr. B) were studied.

**Results:** There were no differences between the two groups as to the demographic characteristics. Combination of 3 and more CRF was observed in 84% of the pts in gr. A, and 25% of

двете групи. Съчетание от 3 или повече КРФ имат съответно 21(84%) и 19(25%) от гр. А и гр. Б ( $p < .001$ ). В гр. А 92% от пациентите са хипертоници. Дислипидемията е по-честа в гр. А (84% vs 59%,  $p < .05$ ), като при всеки десети болен и в двете групи никога не са изследвани липидните показатели. Пушачи в групи А и Б са съответно 36% и 45% от болните(NS). Средният индекс на телесната маса (ИТМ), определен само при 64% от пациентите в гр. А е  $30,0 \text{ kg/m}^2$ , а в гр. Б при 57% –  $28,5 \text{ kg/m}^2$  (NS). С ИТМ  $> 30 \text{ kg/m}^2$  са съответно 56% и 27% в гр. А и Б (NS). Кръвна захар на гладно  $< 6,2 \text{ mmol/l}$  имат само 3(12%) от диабетичите. Артериално налягане  $< 130/80 \text{ mm Hg}$  имат само 3(12%) в гр. А, а стойности  $< 140/90 \text{ mm Hg}$  в гр. Б имат 32(41%) пациенти. Общ холестерол  $< 5,2 \text{ mmol/l}$  имат само 19% от болните с дислипидемия в гр. А и 18% в гр. Б. Най-често използваните антихипертензивни медикаменти са АСЕ-инхибиторите (65% в гр.А vs 77% в гр. Б, NS). Антилипемичен медикамент получават само 14% от болните с хиперлипидемия в гр. А и 4% в гр. Б.

**Заключение:** Въпреки своята ограниченост в една обща лекарска практика нашите резултати показват, че КРФ са недостатъчно търсени от ОПЛ. Болните със ЗД са с висок сърдечносъдов риск поради съчетанието на множество КРФ при повечето от тях. Контролът на всички КРФ и при двете групи е незадоволителен. Налице е колективна слабост на медицинската общност да осъществи практически корекцията на КРФ при болни с висок сърдечносъдов риск в условията на настоящата система на здравеопазване.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** захарен диабет, коронарни рискови фактори.

---

Ползата от модификацията на рисковите фактори за атеросклеротична болест в рамките на първичната и вторична профилактика при болни с повишен сърдечносъдов риск е категорично доказана в множество рандомизирани

those pts in gr. B ( $p < .001$ ). Ninety two percent of the pts in gr. A had hypertension. Dyslipidemia was more common in gr. A (84% vs 59%,  $p < .05$ ), where in every tenth patient of either group plasma lipid measurements were never examined. Smokers in gr. A and gr. B were respectively 36% and 45% (NS). The average BMI, determined only in 64% of the pts in gr. A was  $30 \text{ kg/m}^2$ , and  $28,5 \text{ kg/m}^2$  was observed in 57% in gr. B (NS). Those pts with BMI  $> 30 \text{ kg/m}^2$  were respectively 56% and 27% in gr. A and gr. B (NS). Plasma glucose  $< 6,2 \text{ mmol/l}$  had only 3 (12%) pts in gr. A. Only 3 (12%) pts in gr. A had blood pressure  $< 130/80 \text{ mm Hg}$ , and 32 (41%) pts in gr. B had blood pressure  $< 140/90 \text{ mm Hg}$ . Total cholesterol  $< 5,2 \text{ mmol/l}$  had only 19 % of the pts with dyslipidemia in gr. A, and 18 % in gr. B respectively. The most often applied antihypertensive drugs are the ACE-inhibitors (65% in gr. A vs 77% in gr. B, NS). Lipid-lowering treatment was received only by 14% of the pts with dyslipidemia in gr. A and 4% in gr. B respectively.

**Conclusions:** Despite the fact that our results were restricted within a single general practice, they do show that CRF are insufficiently sought after by the general practitioner. The pts with DM had increased cardiovascular risk because of the combination of multiple CRF as observed in the majority of those pts. The CRF modification was unsatisfactory in both groups. A collective failure of the medical community to realize the CRF modification in pts with increased cardiovascular risk in the daily practice, under the conditions of the contemporary health care system was observed.

---

**KEY WORDS:** diabetes mellitus, coronary risk factors.

---

проучвания (8, 9, 11,14-16). Въпреки тези добре известни факти много студии установяват, че корекцията на коронарните рискови фактори при пациенти преживели остър коронарен синдром или коронарна реваскуларизация не се

провежда адекватно в реални условия (4, 5, 7). Първичната профилактика на атеросклеротичната болест при лицата с повишен сърдечносъдов риск е също незадоволителна според автори от различни европейски страни (6, 13, 20).

Захарният диабет (ЗД) е мощен и независим рисков фактор за развитие на исхемична болест на сърцето, мозъчен инсулт и периферна съдова болест. Рискът за появата на всички варианти на атеросклеротичната болест е 2 до 4 пъти по-висок при диабетичите. Голямото предизвикателство при лечението на всеки диабетик е превенцията на макроваскуларните усложнения, тъй като те са причина за летален изход при над 2/3 от тези болни (3). Това е основание за провеждане на много сериозна и агресивна първична и вторична профилактика.

Засега липсват данни как корекцията на коронарните рискови фактори при лицата с повишен сърдечносъдов риск се реализира в общата практика в България. Целта на настоящото проучване е да се направи анализ на рисковите фактори и корекцията им при болни със ЗД от практиката на един общопрактикуващ лекар.

### Материал и метод

С участието на общопрактикуващия лекар са събрани данни от медицинските досиета на всички диабетичи – 25 болни със ЗД тип 2 (гр. А), които представляват 2,2 % от всички пациенти от тази градска лекарска практика (n = 1145). Като контролна група са изследвани други болни с повишен сърдечносъдов риск – 77 пациенти с артериална хипертония (АХ) без ЗД от същата лекарска практика (гр. Б). Събрана е информацията относно:

1. Демографските показатели – пол, възраст, образование, трудова заетост, семейно положение.
2. Наличието на коронарни рискови фактори.
3. Стойностите на артериалното налягане (АН), общия холестерол, триглицеридите, кръвната захар (при пациентите със ЗД), индекс на телесната маса (ИТМ).
4. Провежданото медикаментозно лечение.

### Резултати

Демографските показатели при изследваните лица са представени в таблица 1.

Съчетание от 3 и повече коронарни рискови фактори имат съответно 21 (84%) и 19 (25%) от болните в гр. А и гр. Б ( $p < .001$ ). Почти всички диабетичи са и хипертоници, както и по-често при тях се установяват нарушения в липидната обмяна – таблица 2. В изследваните групи относителният дял на диабетичите с исхемична болест на сърцето е два пъти по-голям (28% vs 14%, NS), а по отношение мозъчносъдовата болест съответно три пъти по-висок (16% vs 5%, NS).

Индексът на телесната маса (ИТМ) е отразен в медицинската документация на 16 (64%) и 44 (57%) болни от гр. А и гр. Б. Средният ИТМ на двете групи е съответно 30,0 кг/м<sup>2</sup> и 28,5 кг/м<sup>2</sup> (NS). Със затлъстяване (ИТМ > 30,0 кг/м<sup>2</sup>) са повече от половината от диабетичите с известен ИТМ (56% vs 27%,  $p = NS$ ).

Данните за провежданото от пациентите медикаментозно лечение са представени в таблица 3.

Данните за АН (средна стойност от трите последни отразени в документацията стойности), общ холестерол, триглицериди и кръвна захар на гладно (средна стойност от трите последни отразени в документацията стойности) са представени в таблица 4. В гр. А (n = 25) средната стойност на кръвната захар на гладно е  $8,34 \pm 2,37$  (5,2-15,5) mmol/l. В медицинската документация на болните липсва информацията относно постпрандиална кръвна захар и HbA<sub>1c</sub>.

### Обсъждане

За повечето пациенти със ЗД тип 2 е характерна мултипленност на рисковите фактори – съчетание на множество големи рискови фактори за атеросклеротична болест. Най-често се касае за комбинацията известна като „deadly quartet“, включваща диабет, АХ, хипертриглицеридемия и затлъстяване. Всеки от тези метаболитни рискови фактори увеличава сериозно сърдечносъдовия риск и това е сигурно доказано (17).  
Нарушенията на липидната обмяна при ЗД тип

**Таблица 1.** Демографски показатели на пациентите от гр. А и гр. Б.  
**Table 1.** Demographic characteristics of the patients in gr. A and gr. B.

	Група А (n = 25) Grup A	Група Б (n = 77) Grup B	P
Пол – мъже/жени Gender m/f	9 (36%)/16 (64%)	43 (56%)/34 (44%)	NS
Възраст Age	56 ± 6,0 (44-66) г.	57 ± 8,9 (37-75) г.	NS
Семейно положение Marital status			
със семейство/married	24 (96%)	61 (79%)	< .05
без семейство/вдовци non married/widowed	1 (4%)	16 (21%)	
Образование/education			
основно/secondary	6 (24%)	23 (30%)	NS
средно/high	18 (72%)	49 (63%)	
висше/higher	1 (4%)	5 (7%)	
Трудова заетост да/employed	12 (48%)	31 (40%)	NS
безработен/пенсионер unemployed/retired	13 (52%)	46 (60%)	

**Таблица 2.** Коронарни рискови фактори при пациентите от гр. А и гр. Б.  
**Table 2.** Coronary risk factors of the patients in gr. A and gr. B.

	Група А (n = 25) Grup A	Група Б (n = 77) Grup B	P
Артериална хипертония Arterial hypertension	23 (92%)	77 (100%)	
Хиперлипидемия Displidemia			
Да/yes	21 (84%)	45 (59%)	< .05
Не/no	2 (8%)	24 (31%)	
Неизвестна/unknown	2 (8%)	8 (10%)	NS
Тютюнопушене/smoking	9 (36%)	35 (45%)	NS

**Таблица 3.** Антихипертензивно и антилипемично лечение при пациентите от гр. А и гр. Б. \*Пациенти с артериална хипертония. \*\* Пациенти с хиперлипидемия.

**Table 3.** Antihypertensive and lipid-lowering treatment of the patients in gr. A and gr. B.  
 \*Patients with arterial hypertension. \*\*Patients with hyperlipidemia.

	Група А Grup A	Група Б Grup A	P
Антихипертензивно лечение Antihypertensive therapy	n = 23*	n = 77	
АСЕ-инхибитор/ACE-inhibitor	15 (65%)	59 (77%)	NS
Ангиотензинрецепторни блокери Angiotensin-receptor blockers	0 (0%)	0 (0%)	NS
Калциев антагонист Ca-channel blockers	4 (17%)	9 (25%)	NS
Бетаблокери/B-blockers	6 (26%)	21 (27%)	NS
Диуретик/Diuretics	15 (65%)	34 (44%)	NS
Централен симпатиколитик Centralacting adrenergic	3 (13%)	2 (3%)	NS
Не провеждат лечение/No therapy	2 (7%)	3 (4%)	NS
Антилипемично лечение Antilipemic therapy	n = 21 ** 3 (14%)	n = 45** 2 (4%)	NS

**Таблица 4.** Достигнати нива на артериално налягане, липидни показатели и кръвна захар. \* Пациенти с хиперлипидемия.  
**Table 4.** Achieved levels of blood pressure, plasma lipids and plasma glucose. \*Patients with hyperlipidemia

Достигнати нива Achieved levels	Група А Grup A	Група Б Grup B	P
Артериално налягане < 140/90 mm Hg Arterial pressure ( < 130/80 mm Hg за болните от гр. А/for gr. A)	3 (12%)	32 (41%)	NS
Общ холестерол < 5,2 mmol/l Total cholesterol	n = 21* 4 (19%)	n = 45* 8 (18%)	N
Триглицериди < 1,7 mmol/l triglycerides	n = 21* 6 (29%)	n = 45* 18 (40%)	NS
Кръвна захар < 6,2 mmol/l (само за гр. А) Blood glucose (for gr.A only)	3 (12%)		

2 са налице още при поставяне на диагнозата ЗД и те персистират по-късно въпреки постигането на оптимален контрол на гликемията. Тежестта на дислипидемията се определя от генетични фактори, диета, стил на живот, медикаментозни въздействия и гликемичен контрол. Лечението на дислипидемията при болните със ЗД тип 2 е от изключително значение за намаляване на сърдечносъдовия риск (6).

Артериалната хипертония е другият най-чест спътник на ЗД с честота над 50 % в различните възрастови групи диабетици. Докато при ЗД тип 1 АХ се явява в хода на заболяването, най-често вследствие на диабетната нефропатия, то при ЗД тип 2 при поставянето на диагнозата ЗД повечето пациенти са вече хипертоници. В UKPDS 38 категорично бе установено, че добрият контрол на АН води до значима редуция на риска за микроваскуларни усложнения, мозъчен инсулт, поява на сърдечна недостатъчност и смърт (19). На настоящия етап е налице консенсус относно таргетната стойност за АН при лечението на диабетици – стойности на АН под 130/80 mm Hg. Стойности на систолното АН 130-139 mm Hg и на диастолното АН 85-89 mm Hg са показание за започване на медикаментозно лечение като в повечето случаи то трябва да е комбинирано – два или повече медикамента (8).

Продължителната експозиция на хипергликемия се приема днес също за важен фактор в патогенезата на атеросклеротичния процес при диабетиците (1). Повишен риск за миокарден инфаркт и мозъчен инсулт имат болните с лош

контрол на гликемията, дори когато това е регистрирано години преди съдовия инцидент (18).

Резултатите в нашето проучване са неблагоприятни, но не и неочаквани. Те потвърждават това, че за болните със ЗД тип 2 е характерна мултипленност на рисковите фактори за сърдечносъдови заболявания. Болшинството пациенти и от двете изследвани групи нямат адекватен контрол на АН, липидните показатели и гликемията. Резултатите за общия холестерол биха били още по-лоши ако като критерий за адекватно лечение се използва препоръчаната за болни със ЗД тип 2 таргетна стойност под 4,5 mmol/l (2). През последните години много студии и автори установяват и алармират медицинската общественост за това, че реалността при лечението на болните с повишен сърдечносъдов риск е далеч от препоръчаното (4-7, 13, 20). Макар че се отчита и благоприятна тенденция за по-често назначаване на антилипемични средства, все още не повече от една трета от лицата показани за първична профилактика достигат таргетните стойности на липидните показатели (12, 13, 20). В едно американско проучване при над 1300 болни със ЗД и АХ едва 3,2% от пациентите са постигнали комбинираната цел на лечението препоръчвана от Американската диабетна асоциация по отношение на АН, LDL-холестерол и Hb A<sub>1c</sub> (12).

Имайки пред вид, че изследваната лекарска практика е от голям град в България, можем да предположим, че ситуацията в малкия град или село е още по-неблагоприятна. Проблемът

започва още с недостъпното търсене и откриване на рисковите фактори. В наблюдаваната лекарска практика при над една трета от болните в двете групи не е известен ИТМ, а при всеки десети няма данни за липидната обмяна. Много нисък е делът на болните с хиперлипидемия, провеждащи медикаментозно антилипемично лечение. Броят на пациентите с АХ непровеждащи медикаментозно лечение е минимален в изследваната лекарска практика. Това обаче едва ли е реалността поради факта, че неизвестен брой пациенти с АХ не знаят, че са хипертоници или negliжират заболяването си и не търсят лекарска помощ. Докато много често икономически причини определят неизползването на антилипемични медикаменти, то това не може да обясни факта, че едва 2/3 от болните със ЗД и АХ провеждат лечение с АСЕ-инхибитори. Получаващите АСЕ-инхибитори в групата само с АХ са дори повече (NS). В същото време твърде много диабетици (65 %) получават диуретик като антихипертензивно лечение. Ползата от лечението с АСЕ-инхибитори при лица с висок сърдечносъдов риск независимо от антихипертензивния им ефект е категорично доказана, като има доказателства, че диабетиците профитират повече (10).

### Заклучение

Въпреки своята ограниченост в една обща лекарска практика нашите резултати показват, че:

1. Болните със ЗД са с висок сърдечносъдов риск поради съчетанието на множество коронарни рискови фактори при повечето от тях.
2. Рисковите фактори за атеросклеротична болест са недостатъчно търсени от общопрактикуващия лекар.
3. Контролът на всички коронарни рискови фактори и при двете групи болни с повишен сърдечносъдов риск е незадоволителен. Не се постигат таргетните стойности на АН, липидните показатели и кръвната захар според съвременните препоръки за поведение при пациенти с висок сърдечносъдов риск. Вероятно до голяма степен икономически причини определят символичното използване на антилипемични средства. При диабетиците с АХ АСЕ-инхибиторите и ангиотензинрецепторните блокери

трябва да бъдат средство на избор при монотерапия, както и да участват в схемите за комбинирано антихипертензивно лечение.

Налице е колективна слабост на медицинската общност да осъществява практически корекцията на коронарните рискови фактори при болни с висок сърдечносъдов риск в условията на настоящата система на здравеопазване.

### КНИГОПИС/REFERENCES

1. Aronson D, EJ Rayfield. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002; 1:1-10.
2. Backer GD, E Ambrosioni, K Borch-Johnsen et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
3. Betteridge J. Dyslipidaemia and diabetes - the clinical realities. *Br J Cardiol* 2003; 11(Suppl. 2): S11-S15.
4. Bowker TJ, TC Clayton, J Ingham et al. A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). *Heart* 1996; 75:334-342.
5. Brady AJB, MA Oliver, JB Pittard et al. Secondary prevention in 24 431 patients with coronary heart disease: survey in primary care. *BMJ* 2001; 322: 1463.
6. Duggan AK, CJ Niziol. Real-life treatment of hypertension in UK primary care: prescribing habits, results, and adherence to clinical guidelines. *Br J Cardiol* 2003; 10 (Suppl. 3): S3-S7.
7. EUROASPIRE II. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-572.

8. 2003 European Guidelines of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
10. HOPE Study Investigators. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
11. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252.
12. McFarlane SI, SJ Jacober, N Winer et al. Control of cardiovascular risk factors in patients with diabetes and hypertension at urban academic medical centers. *Diabetes Care* 2002; 25:718-723.
13. Melilli L, E Alemao, D Yin. Undertreatment of patients with highly elevated cholesterol in UK primary care practices. *Eur Heart J* 2003; 24(Abstr. Suppl.):123.
14. Ross SD, IE Allen, JE Conelly et al. Clinical outcome in statin treatment trials. A metaanalysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1793-1802.
15. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the 4S Study. *Lancet* 1994; 344: 1383-1390
16. Sever PS, Bjorn-Dahlof, NR Poulter et al, for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
17. Sprecher DL, GL Pearce. How deadly is the „deadly quartet“? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1159-65.
18. Stevens RJ, RL Coleman, AI Adler et al. Risk factor for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. *Diabetes Care* 2004; 27: 201-207.
19. UK Prospective Diabetes Study Group . Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-712.
20. Verschuren WMM, AK Mantel-Teeuwisse, OH Klungel et al. Recent trends in (under) treatment of hypercholesterolaemia in The Netherlands. *Eur Heart J* 2003; 24(Abstr. Suppl.):124.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Д-р Атанас Ангелов  
I-ва Кардиологична клиника, МБАЛ „Св. Марина“  
Ул. „Хр. Смирненски“ 1 9010 Варна  
e-mail:atanas\_angelov2000@yahoo.com

#### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

Atanas Angelov MD  
Clinic of Cardiology, „St. Marina“ University  
Hospital/Medical University - Varna

e-mail:atanas\_angelov2000@yahoo.com

## Участие на средствата за масова информация в програмите за обучение на обществото по остеопороза\*

Анна-Мария Борисова

Университетска болница по Ендокринология, Медицински университет – София

## Participation of newspapers and magazines in the programs for society education on osteoporosis

Anna-Maria Borissova

University Hospital of Endocrinology, Medical University – Sofia

### Резюме

Остеопорозата е голям социален здравен проблем. През 1997 година Българска Лига за Профилактика на Остеопорозата (БЛПО) започна Програма за обучение и профилактика на остеопорозата за болни, за медицински професионалисти и за обществото.

Много образователни статии са написани във женски вестници и списания за 5 години (1998-2002). Целта на образователните статии не е „да се повиши костната плътност само“, но да се подобри качеството на живот на хората. Остеопорозата е повече от костно заболяване, остеопорозата е соматично-психо-социално заболяване.

Образователните статии включват следните теми: диетичен калций, диетичен витамин D,

### Abstract

Osteoporosis is a major social health problem. In 1997 the Bulgarian League for the Prevention of Osteoporosis (BLPO) launched a Program for the Education and Prevention of Osteoporosis for patients, medical professionals and for the society.

Many educational papers were written in women magazines and newspapers during 5 years (1998-2002). The aim of these educational papers should not be „an increase in bone density only“, but an improvement of the quality of life of people. Osteoporosis is more than a bone disease, but osteoporosis is a somato-psycho-social disease.

The educational papers cover the following issues: dietary calcium, dietary vitamin D, regular physical exercises, unhealthy habits - smoking,

---

гимнастика, вредни навици-тютюнопушене, консумация на алкохол и кафе, профилактика и лечение на остеопорозата, проблеми на реимбурсирането на лечението и тестването с остеоденситометър от здравната каса.

Образователната програма за обществото чрез пресата цели да подпомогне хората да разберат собствената си отговорност за тяхното собствено здраве, добро самочувствие и качество на живот.

---

**КЛЮЧОВИ ДУМИ:** общество, обучение, остеопороза

---

Президентът на International Osteoporosis Foundation (IOF) Prof. Pierre Delmas заяви на поредния форум по остеопороза: „Има две добри новини-остеопорозата може своевременно да се диагностицира и остеопорозата е лечима, но има и една лоша новина-проблемът остеопороза не се познава добре нито от медицинските професионалисти, нито от болните и от обществото като цяло“ (6). Обучението трябва да бъде насочено именно към тези три групи-здравните професионалисти, болните и цялото общество (12).

До преди няколко години в България проблемите на остеопорозата се разискваха само в затворен академичен кръг. Лекарите, които създадохме Българска Лига за Профилактика на Остеопорозата (БЛПО) си дадохме сметка, че обществото не се нуждае от блестящи научни теории, а от достъпна информация, от която да му стане ясно, че има един сериозен здравен проблем-заболяването остеопороза.

Ако един лекар е на мястото си, той работи с ум и сърце и не може да се абстрахира от проблемите на медицината и особено от проблемите на заболяванията, с които конкретно и ежедневно работи. Тежкото икономическо положение в страната, хроничният стрес, непълноценното хранене, повсеместната злоупотреба с алкохол и цигари, системното приемане на успокоителни средства, обездвижването, крайното недоверие към хормон-заместващото лечение, недостатъчната съвременна техни-

alcohol and coffee consumption, the prevention and treatment of osteoporosis, the reimbursement problems of treatment and BMD-tests.

The educational program for the society through press is aimed at helping people consider their personal responsibility for their own health, good self-esteem and quality of life.

---

**KEY WORDS:** society, education, osteoporosis

---

ка за измерване на костната минерална плътност, малкото наши компетентни специалисти в тази област, страхът и незнанието на жените - всичко това допринася проблемите на остеопорозата да бъдат пренебрегвани и години наред нерешавани.

На остеопорозата не трябва да се гледа само като на соматично заболяване т.е. като на болест само на костите. Остеопорозата е и социално и психо-емоционално заболяване. На отделния пациент трябва да се гледа глобално и заболяването му да се решава с всички соматични, социални и психоемоционални нюанси и особености на отделния случай.

В течение на 5 години (1998-2002) в печата са публикувани 21 статии на тема остеопороза. Единствената задача на тези статии е обучение на обществото върху проблема остеопороза.

През първите две години-1998 и 1999 статиите имат подчертано образователен характер. Разискват се същностни проблеми на менопаузата като хормонални и психологически промени, страхове и очаквания. Разисква се върху лечението на хроничните заболявания изобщо, каквото е остеопорозата и необходимостта при тях от създаване на съпричастен, добре обучен, знаещ и така мотивиран болен, който заедно със своя лекар ще работи за лечението на собственото си заболяване. Всичко това обосновава нуждата от създаване на специализиран курс-обучение за болни с остеопороза (1,2,4,5,8). Така се анонсира наличието на та-

къв обучителен курс (А,Д). В следващи статии вече се отправя покана за лично участие в тези курсове, като журналистите направо анонсираха в заглавие: „Училище за жени откри Българска Лига за Профилактика на Остеопорозата“ (Г).

Проблемите на разпространението на остеопорозата в света и разпределението ѝ сред жените и мъжете са описани в няколко статии (Б,Ж,Й,Н,П,Р). Липсата на епидемиологично проучване върху разпространението на остеопорозата в България и приблизителният брой засегнати в страната ни са представени в поредица от статии (Б,Д,Ж,Р).

Още от 1998 година, но и през следващите години се пише настоятелно за необходимостта от смяна в стила на живот по отношение хранене и вредни навици (Б,З,Л,М,П,Р,С,Т,Ф). Всъщност най-много и пространно е писано за промяна в стила на хранене, за богатите на калций храни, за източниците на витамин D, за ролята на фибрите в храната, за вегетарианството, за редките случаи на млечна непоносимост и е дадена най-простата формула за ежедневен рационален хранителен прием – „кофичка кисело мляко, 100 грама краве сирене, ? кг плодове и зеленчуци ежедневно“ (Т). Трябва да се отбележи, че една от публикациите е направена дори в специализирано кулинарно списание (М).

Липсата на двигателна активност сред българките и острата необходимост от ежедневна гимнастика, спорт и туризъм са разисквани в цяла серия от статии (Б,П,Р,У). В една от тях директно се подканват жените да участват в курс по аеробика, организиран специално от БЛПО за жени над 60-годишна възраст в спортната зала на БСФС (Е).

Усложнението на остеопорозата и нейното клинично проявление е фрактурата. Това всъщност придава голяма социална тежест на остеопорозата и я прави много тежко и скъпо заболяване. Честотата, вида, лечението, инвалидизацията и смъртността при фрактурите са дискутирани многократно (В,Н,Р). Проблемите на менопаузата и специално социално-психологичните и сексуални нарушения в тази възраст са обсъждани многостранно в някои специализирани женски списания и вестници (Й,О). Противоречивото приемане или отхвърляне на хормон-заместващото лечение (ХЗЛ) е дискути-

рано още в първите статии през 1998 година (А,Б), но е разгледан обстойно въпросът и по-късно през 2001 година (Р). Тези статии винаги са провокирали оживени отзиви, които са достигали дори до автора. Очевидно обществото има нужда от разисквания върху тази по-деликатна и интимна сфера от живота.

Темата за лечението на заболяването остеопороза също е засегната в статиите, но обичайно се е ограничавала върху приема на калций и витамин D. Ставало е дума за необходимостта от есенно-зимна превенция на дефицита на витамин D в България и за рисковете от неконтролен прием на калций (П,Р). Само в една статия е споменато за конкретно антиостеопорозно лекарство (Н), като по принцип има определено въздържание от споменаване на конкретни лекарства и фирми, тъй като нито една от обучителните статии не е имала рекламен характер. Проблемите обаче на реимбурсираното от Здравната каса лечение са обсъждани с обществото (Н,П,Р,Ф), както и проблема за реимбурсираното от Здравната каса измерване на костната минерална плътност (Ф). Тези въпроси са разгледани в по-късните статии едва след навлизане на здравно-осигурителната система в страната-2001/2002 година.

Детската тема е разисквана многократно. Още през 1998 година се обсъжда вече назрялата идея за разработване на програма за профилактика на остеопорозата от детска възраст (В). До този момент разбирането на обществото и за съжаление и на част от медицинската общественост е, че се касае за състояние или за заболяване, касаещо възрастните лица. На поредна пресконференция по случай 20 октомври-Световният ден за борба с остеопорозата, пред журналисти през 1999 година бяха представени клинични случаи на млади жени с остеопороза. Така една журналистка силно впечатлена от този факт възкликна в своя статия по този въпрос: „26 годишна се разболя от остеопороза“ (З). През следващата година Детската здравна образователна програма за профилактика на остеопорозата бе реализирана с Детски концерт в Зала 1 на НДК (З), заснет от Националната телевизия. Концертът бе представен по Канал 1 на Националната телевизията. Последва награда за Детската програма на Световния

конгрес по остеопороза в Чикаго, САЩ (9) от името на IOF (International Osteoporosis Foundation) и всичко това намери място в печата (Λ), радиото (Христо Ботев, Хоризонт) и телевизията ("Добро утро" в Канал 1). Тази детска образователна програма изигра много голяма роля в България, тъй като решително и безвъзвратно прецупи старите схващания за заболяването. Дори се явиха запитвания за апаратура за измерване на костната минерална плътност и при деца (Р). През 2001 година от името на IOF Prof. J-P. Bonjour направи специална брошура върху ролята на храненето и стила на живот при децата и подрастващите за бъдещото състояние на костите им.

Специално внимание заслужават поредицата от статии във вестник АЗ БУКИ, в който е направена серия от четири образователни статии-2001 година (Р,С,Т,У). В тях много обстойно се разглеждат всички въпроси, свързани с разпространението на заболяването, рисковите фактори включително и генетични, храненето в най-големи детайли, физическата активност, профилактиката, необходимостта от възпитание още от детска възраст за здравословен стил на живот, лечението на заболяването. С тази поредица от статии се целеше:

1. Обучение на високоинтелигентни жени на средна възраст,
2. Обучение в частност на учители,
3. Предаване на добитите познания от учителите на техните ученици,
4. Предаване на добитите познания от учителите на техните близки и приятели, изхождайки от професионалните навици на учителя изобщо.

С тези образователни статии БЛПО се яви на конкурс и отново бе спечелена награда от Международната Остеопорозна Фондация (IOF)-грамота за интервюиращата журналистка госпожа Зоя Захаријева-Цанкова. Pazirandeh M. (2002) също се спира на групата на учителите и интервюира 672 от тях относно познанията им върху остеопорозата, след което учителите са тествани на остеоетър (КМП). С повишените си познания и с резултатите от измерената КМП учителите са върнати обратното при личните им лекари. Оказва се, че след тази кампания броят на разговорите между общопрактикуващите лекари и пациентите им на тема остеопороза са се повишили от 18% на 60% и общопрактикуващите

лекари са започнали вече по-често да насочват пациентите си за измерване на КМП (от 8.6% на 33%). Проучването показва двустранната полза-за самите учители като пациенти и за техните лични лекари, които коствено са били превъзпитани относно работата им със заболяването остеопороза.

През 2000 година бе създаден специален образователен сайт на БЛПО, в който в продължение на две години по-младите жени и децата се информираха чрез Интернет по проблемите на остеопорозата. Образователната програма на БЛПО в Интернет бе онагледена с много фигури и таблици. Имаше много точна информация за отделните хранителни продукти, за начина на живот в ежедневието (как да ставаме от леглото, да се обличаме, да домакинстваме, да пазаруваме), за гимнастическите упражнения. Отделно имаше и гимнастически упражнения за деца и подходяща учебна програма-Млечна песничка-думи и ноти, гатанки, детски рецепти. Marsden J. (2001) също проучва възможностите и ефекта на интернет-програма за обучение на по-млади жени върху отделните проблеми на остеопорозата-рискови фактори, хранене, двигателна активност.

Накрая ще се споменат и статиите, които са писани конкретно за честванията на 20 октомври – Световният ден за борба с остеопорозата, и които разглеждат глобално заболяването, програмите за възпитание на населението-деца и възрастни, чиято единствена цел е здравословна промяна в стила на живот с крайна цел подобрене качеството на живот (И,К).

Равнометката, която се прави в тази статия, върху работата с обществото чрез образователни статии върху заболяването остеопороза, отпечатани в специализирания печат (женски списания и вестници) или в ежедневниците, се прави и от Wallace LS. (2003). Авторът също разглежда характера, същността и полезността на публикуваните в печата статии, чиято цел е била обучение на населението върху заболяването остеопороза. Разглежданите проблеми са били също в кръга на епидемиологията на заболяването, рисковите фактори и превантивните мерки. Трябва специално да се отбележи, че писането на такива учебни статии трябва да се прави:

1. *От добре информирани професионалисти*
2. *В унисон с общоприетите от световната медицина тези*
3. *С разбираем, ясен, достъпен и прост език*
4. *С конкретна кратка тема*
5. *С подходящо онагледяване, за по-добро разбиране на проблема*
6. *Във финансово достъпни за дадената аудитория издания.*

Много интересно проучване показва голямата роля на печата. По инициатива на Университета в Wisconsin (10) е организиран скрининг за остеопороза. В общинските аптеки са поставени ултразвукови остеометри и след попълване на въпросник за оценка степен на познания по заболяването остеопороза и заплащане на 25 щатски долара жените над 40-годишна възраст са били измерени. Оказва се, че 56% от участничките са научили за тази възможност от образователни статии в медиите и само 6% от личните си лекари, което показва голямата полезност на усилията да се образова населението чрез този много важен информационен лост-медиите (11).

\* Списък на някои от статиите в печата посветени на заболяването остеопороза, с които се цели образование на обществото:

- А)** „Време за здраве, време за себе си“ – вестник ЗНАМЕ, 1998, брой 19, стр. 5
- Б)** „Остеопорозата не прощава на жените, но всичко е в техните ръце“ – вестник ДЕМОКРАЦИЯ, 1998, брой 179, стр. 10
- В)** „Всяка четвърта българка има костно заболяване“ – вестник ДЕМОКРАЦИЯ, 1998, брой 298, стр. 4
- Г)** „Пазете се от „тихия крадец“ на костите ни“ – вестник 168 ЧАСА, 1998, брой 46, стр. 27
- Д)** „Остеопорозата - Втора Национална конференция“ – вестник Медицина и екология, 1998, брой 10, стр. 2
- Е)** „Всяка втора жена над 40 е с костно заболяване“ – вестник ДЕМОКРАЦИЯ, 1999, брой 50, стр. 4
- Ж)** „60 000 лягат в болница от нерви. Костите на половината българки-трошливи“ – вестник 24 ЧАСА, 1999, брой 68, стр. 2

**З)** „26-годишна се разболя от остеопороза“ – вестник ДЕМОКРАЦИЯ, 1999, брой 66, стр. 5

**И)** „Остеопорозата днес“ – вестник МЕДИЦИНСКИ МАГАЗИН, 1999, брой 10, стр. 1-2

**Й)** „Сексът не свършва с критическата“ – списание Жената днес, 1999, брой 6, стр. 54-55

**К)** „20 октомври – Световен ден за борба с остеопорозата“ – АЗ БУКИ, 2000, брой 42, стр. 3

**Л)** „Български проект за остеопорозата стана №1 в САЩ“ – вестник ДЕМОКРАЦИЯ, 2000, брой 192, стр. 6

**М)** „Кака Лара учи децата как да се хранят“ – списание Сладко и солено, 2000 май, стр. 5

**Н)** „Ще измерваме костната плътност безплатно“ – вестник ДЕМОКРАЦИЯ, 2001, брой 178, стр. 27

**О)** „Означава ли менопаузата край на секса?“ – ВЕСТНИК ЗА ЖЕНАТА, 2001, брой 4, стр. 9

**П)** „Тихата епидемия“ осакатява хиляди българки“ – ВЕСТНИК ЗА ЖЕНАТА, 2001, брой 35, стр. 9

**Р)** „В пипалата на тихата епидемия са над 200 милиона души“ – вестник АЗ БУКИ, 2001, брой 5, стр. 8-9

**С)** „Критичният елемент, който поддържа живота“ – вестник АЗ БУКИ, 2001, брой 9, стр. 13

**Т)** „Чашка кафе с чаша мляко“ – вестник АЗ БУКИ, 2001, брой 10, стр. 13

**У)** „Намерете времето, което все липсва“ – вестник АЗ БУКИ, 2001, брой 11, стр. 6

**Ф)** „Остеопорозата руши костите дори и на децата“ – вестник Жена и здраве, 2002, брой 2, стр. 1-3

\* Оригиналните статии са на разположение на автора.

## КНИГОПИС/REFERENCES

1. Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Шигарминова Р, Мендизова Н. Да запазим костите здрави, 1998
2. Борисова А-М. Остеопороза - правила за добра клинична практика, Алкор, 2000.
3. Борисова А-М, Ковачева Р. Весела квичка - „Да израстем здрави“, Анупис, 2000.
4. Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А, Вуков М, Шигарминова Р. Стил на хранене, двигателна активност и вредни навици сред българки на средна възраст. Ендокринология, 2, 2000, 46-54.

5. Шинков А, Делчев Г. Гимнастически упражнения за лека и тежка форма на остеопороза, 1998.

6. Annual Report, International Osteoporosis Foundation, 1999.

7. Bonjour J-P, Invest in your bones, How diet, life styles and genetics affect bone development in young people, *IOF*, May 2001.

8. Borissova A-M, Kovatcheva R, Shinkov A. et al. Implementation of the osteoporosis education program in Bulgaria. 3<sup>rd</sup> International Symposium-Women's Health and Menopause, Florence, Italy, June 13-16 1998.

9. Borissova A-M, Kovatcheva R. et al. Bulgarian Educational „Antiosteoporosis“ Programs for Adults and Children-Ideas, Strategies, Practice. World Congress on Osteoporosis, Chicago, USA, June 15-18, 2000.

10. De Villers MJ. Documentation of preventive education and screening for osteoporosis. *Outcome Manag* 2003 Jan-Mar;7(1):28-32.

11. Lata PF, Binkley NC, Elliott ME. Acceptability of pharmacy-based bone density measurement by women and primary healthcare providers. *Menopause*,2002 Nov-Dec;9(6):449-455.

12. Lindsay R, Meunier P. Interim Report and Recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis, *Osteoporosis International*, 1999, 10, 4, 259-265.

13. Marsden J, Jones RB. Validation of Web-based questionnaires regarding osteoporosis prevention in young British women. *Health Bull(Edinb)* 2001 Jul;59(4):254-262.

14. Pazirandeh M. Does patient partnership in continuing medical education (CME) improve the outcome in osteoporosis management. *J Contin Educ Health Prof* 2002 Summer;22(3):142-151.

15. Wallace LS, Ballard JE. Osteoporosis coverage in selected women's magazines and newspapers,1998-2001. *Am J Health Behav*,2003;27;1:75-83.

#### АДРЕС ЗА КОРЕСПОНДЕНЦИЯ

Доц. Анна-Мария Борисова, дм  
Клиника по Тиреоидни и метаболитни костни заболявания, Университетска болница по Ендокринология, Медицински университет - София  
ул. Дамян Груев 6, София 1303  
Тел/Факс: 988 49 33 E-mail: anmarbor@yahoo.com

#### ADRESS FOR CORRESPONDANCE

Assoc. Prof. Anna-Maria Borissova MD  
Department of Thyroid and metabolic bone diseases  
University Hospital of Endocrinology - Sofia  
6, Damian Gruev Str., 1303 Sofia, Bulgaria  
Tel/Fax: 988 49 33 E-mail: anmarbor@yahoo.com

# ТЪРЖЕСТВЕНО ЧЕСТВАНЕ

## *100 години от рождението на академик д-р Иван Пенчев*

На 22 ноември 2004 г. в Голямата зала на БАН се състоя тържествено събрание по повод 100 г. от рождението и 30 г. от смъртта на големия български лекар и учен акад. Иван Г. Пенчев. На събраниято, организирано от Българска академия на науките, Съюза на учените в България, Клиничния център и Университетската болница по ендокринология и геронтология, присъстваха над 150 души, между които изтъкнати преподаватели от медицинските университети в София, Пловдив, Варна, Плевен и Стара Загора, академици, лекари – ендокринолози и др.

Участниците бяха поздравени от Ректора на МУ София чл. кор. проф. Вл. Овчаров и доц. Стоян Александров – от името на Министъра на здравеопазването. Вълнуващо слово за акад. Иван Пенчев и неговото място в българската медицина произнесе академик Чудомир Начев. Доклади за делото на Иван Пенчев и неговата школа изнесоха проф. Ал. Попов, проф. Г. Дашев, проф. Б. Лозанов и доц. С. Захариева.



Председателстващият акад. Чудомир Начев обяви учредяването на награди за цялостен принос и значими постижения в науката, медицинското

образование и клиничната медицина в сферата на ендокринологията. Първите юбилейни награди на името на академик Ив. Пенчев бяха връчени на 17 изтъкнати български преподаватели – преки ученици и съратници на акад. Ив. Пенчев. Съгласно статута, приет от ръководството на БАН, наградите ще бъдат присъждани на всеки две години, по определен регламент, а връчването им ще става тържествено във връзка с юбилея от рождението на акад. Ив. Пенчев (м. ноември).

По време на събранието в салоните на БАН бе организирана излож-

ба с най-значимите научни трудове, учебни ръководства и наградите на акад. Ив. Пенчев. Бе представен и новоотпечатан юбилеен сборник за живота и делото на големия български лекар и учен и основател на българската ендокринологична школа.

Участниците в събранието единодушно гласуваха предложение денят 22 ноември да бъде обявен за „Ден на българските ендокринолози“. На финала на честването прозвуча тържествено „За многая лета“.

*За многая лета на българската ендокринология!*

Проф. Б. Лозанов

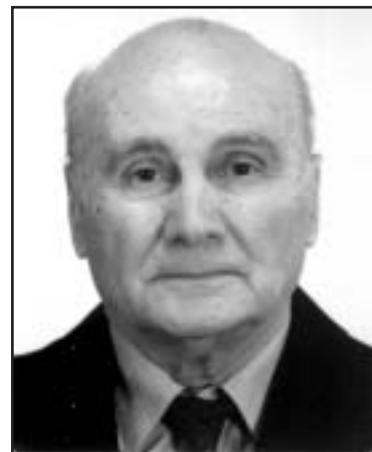
## СЪОБЩЕНИЯ/ IN TIMES

### ВАЖНО!

Съгласно приетата от Българския Лекарски Съюз единна кредитна система за оценка на формите на продължителна квалификация на лекарите (категория Д), списание „ЕНДОКРИНОЛОГИЯ“ осигурява **5 кредитни точки за едногодишен абонамент и 15 кредитни точки за 3 годишен абонамент.**

За статии отпечатани в списанието, първите трима съавтори получават допълнително по 10 точки (категория Е).

**Квитанциите за абонамент трябва да бъдат запазвани и представяни в Районните лекарски колегии за издаване на сертификат.**



## Проф. д-р Асен Цанев дмн на 80 години

Проф. д-р Асен Н. Цанев дмн е един от изтъкнатите ендокринолози в България. Верен последовател и ученик на Акад. Иван Пенчев, той вложи целият си творчески път в името на българската Ендокринология.

Професор Цанев е роден на 30. 09. 1924г. във Варна. Завършил е медицина в София през 1959 г. В продължение на 7 години работи в Института по Ендокринология, „Пархон“, Букурещ като сътрудник на известния учен академик Ст. Милку. Завръща се в България през 1958 г. и става асистент в II-ра вътрешна клиника на ИСУЛ, ръководена от проф. Ив. Пенчев.

Изграден като клиницист, той имаше специално отношение към Експерименталната ендокринология. Негово изобретение е „апарат за основна обмяна“ на експериментални (малки) животни.

Изключително колаборативен, склонен

към търсене на нови насоки в Ендокринологията, професор Цанев направи бърза кариера в своя живот. През 1964 г. е избран за доцент, след защита на кандидатска дисертация. За известен период работи в Кралство Швеция. През 1974 г. е избран за редовен професор. Той създаде и разви Клиниката по надбъбречни заболявания в Института по Ендокринология и Геронтология.

Професор Асен Цанев сложи началото в профилактиката и лечението на затлъстяването.

Автор на повече от 150 публикации и монографии, съавтор на учебници по Вътрешни болести на Медицинска академия, зам. директор, ръководител на катедра и др.

Професор Цанев е носител на високи държавни отличия.

В чест на неговата 80 годишнина, му пожелаваме, здраве и още творчески успехи.

**Проф. Д-р Георги Дашев дмн**  
От името на Редколегията

**Списание**  
**ЕНДОКРИНОЛОГИЯ** ISSN 1310-8131  
Българското дружество по ендокринология

**Journal**  
**OF ENDOCRINOLOGIA** ISSN 1310-8131  
Bulgarian Society of Endocrinology (BSE)

**Адрес на редакционната колегия:**

Специализирана болница за активно лечение по ендокринология, нефрология и геронтология „Акад. Иван Пенчев“  
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 подобрен превод на български.

Материалите трябва да се предоставят в два еднакви екземпляра, напечатани на пишеща машина или на 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

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

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

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

---

в чужбина, както и за научни дискусии, 2 страници за рецензии на книги (монографии и учебници). В посочения обем се включват книгописът и всички илюстрации и таблици. В същия не се включват резюметата на български и английски, чийто обем трябва да бъде около 200 думи за всяко (25-30 машинописни реда).

Резюметата се представят на отделни страници. Те трябва да отразяват конкретно работната 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 за ведение 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 извод.

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

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

---

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

### **Илюстрации и таблици**

Илюстрациите към текста (фигури, графики, диаграми, схеми и др. – черно-бели копия с необходимия добър контраст и качество) се представят на отделни листове (без обяснителен текст), в оригинал и две копия за всяка от тях. Текстът към фигурите със съответната им номерация (на български и на английски език) се прилага на отделен лист – опис. На гърба на всяка фигура се надписват с молив съответният номер (с арабски цифри), заглавието на статията и името на водещия автор, като се посочва и мястото (горе, долу). Таблиците се представят с готово написани

обяснителни текстове на български и на английски, които са разположени над тях; номерацията им е отделна (също с арабски цифри). Посочените в таблицата данни не трябва да се дублират с тези във фигурите. В текста не се оставя място за илюстрации-те; същото се посочва със стрелка и съответния номер в лявото бяло поле на листа.

### **Книгопис**

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

(one original and two copies) in size 9 x 13 cm, all of them described on the back side with: consecutive number (in Arabic figures); titles of the article and name of the first author. These should be listed together with the corresponding and informative text in the legend (title, keys to symbols, etc.) on a separate sheet in consecutive order. The tables should be presented on separate sheets with Arabic numbers and informative text above each table. Please do not leave any empty space in the text for illustrations. Show with an arrow in the left margin of the respective page the recommended space for them.

### **References**

The references should be presented on a separate page at the end of the manuscript. It is recommended that the number of references should not exceed 15-20 titles for the original articles and 30-35 titles for the reviews; 2/3 of them should be published in the last 5 years. References in Cyrillic should be listed first, followed by the Latin ones in the respective alphabetic order. The number of the reference should be followed by the family name of the first author and then his/her initials, names of the second and other authors should start with the initials followed by the 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. McLachan, S. , M. F. Prumel, B. Rapoport. Cell Mediated or Humoral Immunity in

---

след това инициалите му; всички останали автори се посочват с инициалите, последвани от фамилията и име (в обратен ред). Следва цялото заглавие на цитираната статия, след него – названието на списание-то (или общоприетото му съкращение), том, година, брой на книжката, началната и крайната страница. Глави (раздели) от книги се изписват по аналогичен начин, като след автора и заглавието на главата (раздела) се отбелязват пълното заглавие на книгата, имената на редакторите (в скоби), издателството, градът и годината на издаване, началната и крайната страница.

#### **Примери:**

##### **Статия от списание:**

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

##### **Глава (раздел) от книга:**

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

##### **Адрес за кореспонденция с авторите**

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

Всички ръкописи трябва да се изпращат с придружително писмо, подписани 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.

Graves' Ophthalmopathy? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 78, 1994, 5, 1070-1074.

##### **Reference to a book chapter:**

2. Delange, F. Endemic Cretenism. In: *The Thyroid* (Eds. L. Braveman and R. Utiger). 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 revisions and not received back in 60 days it shall be treated as newly submitted manuscripts. Manuscripts of articles accepted for publication will not be returned to the authors.

##### **Address for sending of manuscripts and other editorial correspondence**

Editorial board:

Clinical Center of Endocrinology and Gerontology

6, D. Gruev Str.

1303 Sofia, BULGARIA

Prof. B. Lozanov (Editor-in chief)

or Assoc. Prof. Ph. Kumanov

(Scientific Secretary)

# ЕНДОКРИНОЛОГИЯ ENDOCRINOLOGIA



Списание  
на Българското дружество  
по ендокринология  
към СМД в България

Journal  
of the Bulgarian Society  
of Endocrinology  
(BSE)

*Главен редактор*  
Проф. Боян ЛОЗАНОВ  
*Научен секретар*  
Доц. Филип КУМАНОВ

*Редактор на английски*  
Д-р Александър ШИНКОВ  
*Отговорен редактор*  
Румен НИНОВ  
© *Първа корица и графичен дизайн*  
Румен НИНОВ

*Editor-in-chief*  
Prof. Bojan LOZANOV  
*Scientific secretary*  
Assoc. prof. Philip KUMANOV

*English editor*  
Alexander SHINKOV, MD  
*Art director*  
Rumen NINOV  
© *Cover&Desing*  
Rumen NINOV

Каталожен  
номер 938

## Абонамент

за списание „Ендокринология“ – 2005 г.  
(том. 10, 4 книжки)

Списанието се индексира от водещите агенции за научна медицинска  
литература в Европа и САЩ

Цена за едногодишен абонамент – 28 лв.

Абонаментът се извършва във всички станции на Български пощи,  
и в СБАЛЕНГ, ул. Дамян Груев 6, София 1303,  
тел.: 02/987 15 53, 987 72 01 ( Габриела Георгиева)